



RĪGAS STRADIŅA
UNIVERSITĀTE

Gunta Sumeraga

NEIROHUMORĀLĀS INERVĀCIJAS
UN NEIROGĒNĀ IEKAISUMA LOMA
DEGUNA UN AIZDEGUNES GĻOTĀDĀ
PACIENTIEM AR IZOLĒTU
AIZDEGUNES TECĒŠANAS SINDROMU

Promocijas darba kopsavilkums
medicīnas doktora zinātniskā grāda iegūšanai

Specialitāte – otorinolaringoloģija

Rīga, 2017

Promocijas darbs izstrādāts Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un antropoloģijas institūta Morfoloģijas katedrā un Ķirurģijas katedrā.

Darba zinātniskās vadītājas:

Dr. med., Dr. habil. med. profesore **Māra Pilmane**,

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. asociētā profesore **Ligija Ķīse**,

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Oficiālie recenzenti:

Dr. med. profesore **Ilze Štrumfa**,

Rīgas Stradiņa universitāte, Latvija

Dr. med. profesors **Eugenijus Lesinskas**,

Viļņas Universitāte, Lietuva

Dr. med. vet. profesore **Marina Aunapuu**,

Tartu Universitāte, Igaunija

Promocijas darba aizstāvēšana notiks 2018. gada 10. janvārī plkst. 15.00
Rīgas Stradiņa universitātes Medicīnas promocijas padomes atklātā sēdē
Rīgā, Dzirciema ielā 16, Hipokrāta auditorijā.

Ar promocijas darbu var iepazīties RSU bibliotēkā un RSU tīmekļa vietnē:
www.rsu.lv.

Promocijas padomes sekretāre:

Dr. med. profesore **Juta Kroiča**

SATURS

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI.....	5
IEVADS	6
1. MATERIĀLS UN METODES	11
1.1. Pētāmā grupa – pacienti ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu.....	11
1.1.1. Iekļaušanas kritēriji pētāmajā grupā	11
1.1.2. Izslēgšanas kritēriji pētāmajā grupā	12
1.2. Kontroles grupa.....	14
1.2.1. Iekļaušanas kritēriji kontroles grupā	14
1.2.2. Izslēgšanas kritēriji iekļaušanai kontroles grupai	15
1.3. Izmeklēšanas metodes.....	17
1.3.1. Deguna un aizdegunes gļotādas biopsija	17
1.3.2. Rutīnas histoloģijas izmeklēšanas metode	18
1.3.3. Imūnhistoķīmijas audu izmeklēšanas metode (Biotīns-streptavidīns)	18
1.4. Datu uzskaites metodes	21
1.5. Datu statistiskās apstrādes metodes	21
2. REZULTĀTI	23
2.1. Rutīnas morfoloģijas dati.....	23
2.2. Audu neuroendokrīnās invāzijas marķieris proteīna gēna produkts 9.5 (PGP 9.5).....	25
2.3. Hromogranīns A.....	27
2.4. Vazoaktīvais intestinālais polipeptīds (VIP).....	28
2.5. Neuropeptīds Y	30
2.6. P viela (SP)	31
2.7. Kalcitonīna gēnam radniecīgais peptīds (CGRP).....	31
2.8. Apoptozes marķieris kaspāze.....	32
2.9. Audu remodelācijas marķieri	33
2.9.1. Matrices metaloproteināze 2 (MMP-2)	33
2.9.2. Matrices metaloproteāze 9 (MMP-9)	34
2.10. Laminīns	35
2.11. Kolagēns IV	35
2.12. Fibronektīns	36
2.13. Iekaisuma marķieri.....	37
2.13.1. Interleikīns 10 (IL-10).....	37
2.13.2. Interleikīns 6.....	38
2.13.3. Nukleārais faktors $\kappa\beta$	39
2.13.4. Tumora nekrozes faktors alfa (TNF α).....	40
2.14. Beta defensīns (β defensīns)	41
3. DISKUSIJA	43
4. SECINĀJUMI	63

IZMANTOTĀS LITERATŪRAS SARAKSTS	65
PUBLIKĀCIJAS UN PREZENTĀCIJAS PAR PĒTĪJUMA TĒMU	69
PATEICĪBAS.....	73

DARBĀ LIETOTIE SAĪSINĀJUMI

Abreviatūra	Nosaukums angļu valodā	Nosaukums latviešu valodā
CGRA	Chromogranin A	Hromogranīns A
CGRP	Calcitonine gene related peptide	Kalcitonīna gēnam pradniecīgais peptīds
DT	Computer tomography	datortomogrāfija
IgA	Immunoglobulin A	Imūnglobulīns A
IgE	Immunoglobulin E	Imūnglobulīns E
IgG	Immunoglobulin G	Imūnglobulīns G
IgM	Immunoglobulin M	Imūnglobulīns M
Il-6	Interleukin 6	Interleikīns 6
Il-10	Interleukin 10	Interleikīns 10
MMP-2	Matrix metalloprothesis 2	Matrices metaloproteāze 2
MMP-9	Matrix metalloprothesis 9	Matrices metaloproteāze 9
NPY	Neuropeptide tyrosine	Neiropeptīds tirozīns
NFκB	Nuclear factor kappa beta	Nukleārais faktors kapa beta
PGP 9,5	Proteine gene product 9.5	Proteīna gēna produkts 9,5
PSKUS	Pauls Stradiņš Clinical University hospital	Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca
RSU	Rīga Stradiņš University	Rīgas Stradiņa universitāte
SP	Substance P	P viela
TNFα	Tumor necrosis factor alpha	Tumora nekrozes faktors alfa
VIP	Vasoactive intestinale polypeptide	Vazoaktīvais intestinālais polipeptīds

IEVADS

Ģlotaini izdalījumi aizdegunē parasti ir kādas saslimšanas simptoms. Biežākās slimības, kuru simptoms ir izdalījumi aizdegunē, ir akūts vai hronisks rinosinusīts, alerģiska rinopātija, gastroezofageālā refluksa slimība. Parasti, izārstējot šīs saslimšanas, izzūd arī ģlotainie izdalījumi aizdegunē. Tomēr praksē ir sastopami pacienti, kuriem ir izslēgtas iepriekš minētās saslimšanas, bet ir vērojami ģlotaini izdalījumi aizdegunē. Šie izdalījumi, lai arī dzīvībai nav bīstami, pasliktina pacientu dzīves kvalitāti, radot kairinājumu aizdegunē un kaklā, svešķermeņa sajūtu kaklā, sausu klepu, ko izraisa vēlēšanās atbrīvoties no šiem ģlotainajiem izdalījumiem. Tas literatūrā tiek apzīmēts kā izolēts aizdegunes tecēšanas sindroms (*Sanu, 2008*).

Pacientu dzīves kvalitāti pasliktina neefektīvā terapija, jo šobrīd nav skaidrības par šī sindroma etioloģiju un patogēnēzi, līdz ar to nav arī iespēju izstrādāt ārstēšanas metodi. Šobrīd šo pacientu ārstēšana balstās uz simptomu, proti, aizdegunes izdalījumu, mazināšanu, iesakot pacientiem mehānisku deguna un rīkles skalošanu vai pat tikai “samierināšanos” ar sūdzībām (*Sanu, 2008*). Līdz šim ir mēģināts pētīt izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma patogēnēzi, balstoties uz pacientu anatomiskajām īpatnībām (*Mladina, 2010*), kas tomēr pilnībā neizskaidro pastiprinātu ģlotaino izdalījumu veidošanos klīniski veselu pacientu, kuriem izslēgts alerģisks rinīts un refluksa slimība, aizdegunēs. Īpaši interesants ir fakts, ka pacientiem nav vērojami pastiprināti ģlotaini izdalījumi deguna dobumā, bet tikai aizdegunē, kas, iespējams, ir primārā patoloģijas lokalizācijas vieta, tādēļ ir nepieciešami padziļināti pētījumi, kas aplūko iespējamus patogēnētiskos procesus deguna un, jo īpaši, aizdegunes ģlotādā.

Darba mērķis: noteikt neirohumorālās inervācijas un neirogēna iekaisuma nozīmi deguna un aizdegunes ģlotādā pacientiem ar aizdegunes tecēšanas

sindromu, nosakot neuropeptīdu, apoptozes marķieru un citokīnu sadalījumu deguna un aizdegunes gļotādas audos.

Darba hipotēzes:

1. Pacienti ar izolētu aizdegunes sindromu deguna un aizdegunes gļotādā ir atrodams hronisks audu iekaisums, kas pierādāms rutīnas morfoloģiskajā izmeklēšanā.
2. Izolēta aizdegunes sindroma gadījumā ir izmainīta neiroendokrīnā deguna un aizdegunes audu inervācija, vērojama iekaisuma citokīnu izdalīšanās, izmainīta simpātiskās un parasimpātiskās sistēmas mijiedarbība.

Darba uzdevumi:

1. Izvērtēt deguna un aizdegunes gļotādas audu rutīno morfoloģisko ainu pēc hematoksilīna un eozīna krāsojuma kontroles grupas un izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientiem.
2. Izvērtēt kopējo neuropeptīdu saturošo inervāciju un neuropeptīdu prekursorus, nosakot PGP 9,5 un hromogranīna A relatīvo daudzumu deguna un aizdegunes gļotādā kontroles grupas un izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientiem.
3. Izvērtēt sensorās nervu sistēmas iesaisti, nosakot CGRP relatīvo daudzumu, parasimpātiskās nervu sistēmas iesaisti nosakot VIP un simpātiskās nervu sistēmas iesaisti nosakot NPY relatīvo daudzumu deguna un aizdegunes gļotādā kontroles grupas un izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientiem.
4. Izvērtēt audu deģenerāciju izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma gadījumā, nosakot MMP-2, MMP-9, fibronektīna un bazālās membrānas proteīnu – kolagēna IV un laminīna relatīvo daudzumu deguna un aizdegunes gļotādā kontroles grupas un izolēta aizdegunes sindroma pacientiem.

5. Izvērtēt programmēto šūnu nāvi, nosakot kaspāzes relatīvo daudzumu kontroles un izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientu deguna un aizdegunes gļotādā.
6. Izvērtēt inflammatoro un antiinflammatro procesu izolēta aizdegunes sindroma gadījumā, nosakot Il-6 un Il-10 reālīvo daudzumu kontroles un izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientu deguna un aizdegunes gļotādā.
7. Izvērtēt gļotādas lokālās imūnās sistēmas iesaisti, nosakot β defensīna relatīvo daudzumu deguna un aizdegunes gļotādā kontroles grupas un izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientiem.
8. Veikt datu statistisko analīzi un korelāciju starp kontroles grupas un izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientu deguna un aizdegunes gļotādas audiem.

Darba novitāte

Līdz šim nav veikts tik plašs pētījums, analizējot deguna un aizdegunes gļotādas audus gan iekaisuma, gan apoptozes, gan audu remodelācijas aspektā, lai precizētu izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma etioloģiju un patoģenēzi.

Mērķa populācija

Mērķa populācija ir pacienti ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu, kopā 20 pacientu. Kontroles grupu veido 20 indivīdi, kuriem nav un nekad nav bijušas izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pazīmes. Visi pētījumā iesaistītie bija Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Otorinolaringoloģijas klīnikas pacienti. Pacientu grupa ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu bija ambulatorie pacienti, kuri konsultējās PSKUS konsultatīvajā centrā, bet kontroles grupa tika veidota no brīvprātīgajiem pacientiem ar deguna starpsienas deviāciju, kuriem plānveida operācijas laikā tika paņemts gļotādas audu paraugs no deguna un aizdegunes. Abu grupu indivīdiem tika veiktas biopsijas no deguna un aizdegunes gļotādas pēc standartizētas shēmas. Materiāls tika savākts laika posmā no 2010. līdz 2012. gadam. 2010. gadā tika

saņemta gan RSU Ētikas komitejas atļauja pētījuma veikšanai, gan arī PSKUS Izglītības un Zinātnes departamenta piekrišana veikt pētījumu Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā.

Sadarbības partneri

Paula Stradiņa Klīniskajā universitātes slimnīcā tika veiktas pacientu apskates, konsultācijas un biopsijas gan pētāmajā, gan kontroles grupā.

Visu biopsijā iegūto gļotādas audu apstrāde notika RSU Anatomijas un antropoloģijas institūta Morfoloģijas laboratorijā.

Materiali tehniskais nodrošinājums

Paula Stradiņa Klīniskā universitātes slimnīca – telpas, instrumenti pacienta apskatei un biopsijas veikšanai.

RSU Anatomijas un antropoloģijas institūts – *Stefanini* šķīdums, stobriņi, aprīkojums histoloģisko preparātu izgatavošanā, *Leica* mikroskops paraugu izvērtēšanai un dokumentācijai.

Ētiskie aspekti

Pētījums veikts, saņemot RSU Ētikas komitejas atļauju (Nr. E-9 (2); 02.09.2010.). Darba veikšanā stingri ievēroti Helsinku deklarācijas principi. Pētījumā iesaistīto personu dati ir kodēti, garantējot anonimitāti un nodrošinot personas datu aizsardzību. Piedalīšanās pētījumā bija brīvprātīga, par ko pacienti un kontroles grupā iesaistītie cilvēki parakstīja apliecinājumu.

Personīgais ieguldījums

Esmu veikusi visu pētījumā iesaistīto cilvēku apskati, konsultāciju, ārstēšanu, operācijas, visas biopsijas un visus audu paraugus nogādājusi Morfoloģijas laboratorijā, kā arī veikusi visu preparātu vizuālo izvērtēšanu, uzskaiti, datu analīzi un esmu arī mikrofotogrāfiju autore.

Promocijas darba struktūra un apjoms

Promocijas darbs ir uzrakstīts latviešu valodā. Promocijas darbs veidots saskaņā ar LR Ministru kabineta 2005. gada 27. decembra noteikumiem nr. 1001 "Doktora zinātniskā grāda piešķiršanas (promocijas) kārtība un kritēriji"

un RSU Promocijas padomē iesniedzamā zinātniskā darba tehniskā noformējuma noteikumiem. Promocijas darbam ir astoņas sadaļas un četri pielikumi. Kopumā promocijas darba apjoms ir 158 lpp, pielikumā ir 53 mikrofotogrāfijas. Izmantotās literatūras apjoms ir 172 avoti.

1. MATERIĀLS UN METODES

Lai realizētu darba mērķi, tika izveidotas 2 grupas:

- Pētāmā grupa – pacienti ar otolaringologa apstiprinātu izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu, kopā 20 pacientu.
- Kontroles grupa – brīvprātīgi cilvēki, kuriem nekad nav bijušas sūdzības par aizdegunes tecēšanu un kuriem otorinolaringologs ir izslēdzis izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu, kopā 20 cilvēku.

1.1. Pētāmā grupa – pacienti ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu

1.1.1. Iekļaušanas kritēriji pētāmajā grupā

1. Sūdzības par gļotainiem izdalījumiem no aizdegunes pastāvīgi, kairinošu sajūtu kaklā, aizdegunē vismaz 6 mēnešus.
2. Objektīvi apskatē konstatē gļotainus izdalījumus aizdegunē.
3. Datortomogrāfijā (DT) deguna blakusdobumiem tie labi pneimatizēti, nav norādes par gļotādas hiperplāziju degunā, deguna blakusdobumos, nav norādes par cistām, polipiem vai citiem veidojumiem deguna dobumā un/vai deguna blakusdobumos.
4. Ir izslēgta alergiska rinopātija pie alergologa veicot ādas testus un nosakot imūnglobulīnu E (IgE) perifērajās asinīs.
5. Ir izslēgta gastroezofageālā atvīļņa slimība saskaņā ar gastroenterologa konsultāciju un veiktu fibrogastroskopiju.

1.1.2. Izslēgšanas kritēriji pētāmajā grupā:

1. Apstiprināta jebkāda alerģija t.sk. alerģiskā rinopātija.
2. DT deguna blakusdobumiem konstatētas izmaiņas – sabiezēta gļotāda degunā vai deguna blakusdobumos, veidojumi deguna dobumā un deguna blakusdobumos.
3. Gastroezofageālā atviļņa slimība.

Pētāmajā grupā tika iekļauti pacienti, kuri vēršās Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas konsultatīvajā poliklīnikā pie ausu, kakla un deguna ārsta sakarā ar ilgstošām sūdzībām par gļotainiem izdalījumiem aizdegunē, kairinājuma sajūtu aizdegunē un kaklā, sausu kairinošu klepu, kuru veicināja aizdegunes izdalījumi. Pacientus izmeklēja sertificēts otolaringologs, kurš apstiprināja gļotainus izdalījumus aizdegunē. Apskates laikā tika veikta arī vispārējā otolaringoloģiskā izmeklēšana, ievākta anamnēze par citām pacienta saslimšanām dzīves laikā, lietotajiem medikamentiem, simptomu ilgumu, lietoto terapiju.

Lai izslēgtu aizdegunes gļotaino izdalījumu saistību ar kādu no aprakstītajām saslimšanām, pirmkārt, visiem pacientiem tika nozīmēta datortomogrāfija (DT) deguna blakusdobumiem aksiālā un koronārā projekcijā, otrkārt, alergologa konsultācija, lai izslēgtu alerģisku rinopātiju, treškārt, gastroenterologa konsultācija, lai izslēgtu gastroezofageālā atviļņa slimību.

Diagnoze “izolēts aizdegunes tecēšanas sindroms” tika noteikta pacientiem, kuriem iepriekš minētie izmeklējumi un speciālistu konsultācijas izslēdza alerģiskas saslimšanas, hroniskus rinosinusītus, gastroezofageālā refluksa slimību. Visi pētījumā iekļautie pacienti ar aizdegunes tecēšanas sindromu jau iepriekš bija saņēmuši empīrisku terapiju, kas saturēja topiskos intranazālos steroīdus, antihistamīnus *per os*, antirefluksa terapiju ar protonu sūkņu inhibitoriem. Pacienti nebija vērojama uzlabošanās pēc šīs terapijas, subjektīvi pasliktinājās dzīves kvalitāte aizdegunes izdalījumu un kairinājuma

dēļ, kā arī neefektīvās ārstēšanas dēļ, kas arī bija galvenais iemesls, kādēļ ambulatorie otolaringologi un ģimenes ārsti šos pacientus sūtīja uz universitātes slimnīcas specializēto Otorinolaringoloģijas klīniku.

Pētījumā iekļautie pacienti aizpildīja piekrišanas veidlapu un anketu, kur atzīmēja sūdzību ilgumu un saņemto ārstēšanu.

Lai nodrošinātu personas datu anonimitāti, katrs pacients, piekrītot piedalīties pētījumā, tika kodēts, tādējādi nekur, izņemot pacienta piekrišanas veidlapu, neparādījās pacienta vārds, uzvārds vai dzimšanas dati.

Sīkāku pacientu raksturojumu skatīt 1.1. tabulā.

1.1. tabula

**Pētāmajā grupā iekļautie pacienti ar izolētu aizdegunes
tecēšanas sindromu**

Nr.	Dzimums	Vecums	Simptomu ilgums	Lietotā terapija
1.	sieviete	34	>* 2 gadus	Topiskie steroīdi, antihistamīns
2.	vīrietis	28	1 gadu	Anemizējošie deguna pilieni, topiskie steroīdi, omeprazols 20 mg dienā
3.	sieviete	33	2 gadus	Anemizējošie deguna pilieni, topiskie steroīdi
4.	vīrietis	50	3 gadus	Omeprazols 20 mg, topiskie steroīdi. Anemizējošie deguna pilieni
5.	Sieviete	54	3 gadus	Omeprazols 20 mg dienā, topiskie steroīdi, antihistamīni p/o
6.	sieviete	59	2 gadus	Topiskie steroīdi, omeprazols 20 mg dienā
7.	sieviete	59	4 gadus	Anemizējošie deguna pilieni, topiskie steroīdi
8.	vīrietis	51	Vairāk kā 5 gadus	2008. gadā veikta deguna starpsienas operācija, topiskie steroīdi, antihistamīni p/o, <i>Xylomethasolin</i> 0,1% deguna pilieni
9.	sieviete	28	> 3 gadus	Omeprazols 20 mg 2 × dienā, anemizējošie deguna pilieni, topiskie steroīdi
10.	sieviete	64	> 5 gadus	Omeprazols 20 mg diennaktī, topiskie steroīdi
11.	sieviete	52	> 2 gadus	Topiskie steroīdi
12.	Sieviete	25	1 gadu	Topiskie steroīdi
13.	Sieviete	43	3 gadus	Topiskie steroīdi

1.1. tabulas turpinājums

Nr.	Dzimums	Vecums	Simptomu ilgums	Lietotā terapija
14.	vīrietis	53	> 2 gadus	Topiskie steroīdi, sistēmiskie antihistamīni
15.	sieviete	54	3 gadus	Anemizējošie deguna pilieni – <i>Xylomethasolin</i> 0,1%, topiskie steroīdi
16.	vīrietis	37	> 2 gadus	Omeprazols 20 mg dienā, topiskie steroīdi
17.	sieviete	40	> 1 gadu	Topiskie steroīdi
18.	sieviete	49	> 3 gadus	Omeprazols 20 mg 2 × dienā, topiskie steroīdi
19.	sieviete	64	> 5 gadus	Anemizējošie deguna pilieni, topiskie steroīdi, omeprazols 20 mg 2 × dienā
20.	Sieviete	50	4 gadus	Topiskie steroīdi, omeprazols 20 mg 2 × dienā

1.2. Kontroles grupa

Kontroles grupā tika iekļauti brīvprātīgi PSKUS Otorinolaringoloģijas klīnikas pacienti, kuriem nekad nav bijušas sūdzības par aizdegunes tecēšanas sindromu. Visiem kontroles grupā iekļautajiem cilvēkiem tika veikta plānveida deguna starpsienas operācija sakarā ar sūdzībām par apgrūtinātu deguna elpošanu. Operācijas sākumā tika paņemta biopsija no deguna un aizdegunes. Lielākajai daļai (11 pacientiem) deguna starpsienas deformācija bija izveidojusies pēc deguna traumas, deguna kaulu lūzuma, 9 pacienti deguna traumu anamnēzē noliedza. Visi pacienti pirms iekļaušanas pētījumā tika izmeklēti un viņiem tika izslēgts izolēts aizdegunes tecēšanas sindroms.

1.2.1. Iekļaušanas kritēriji kontroles grupā:

1. Cilvēkam šobrīd nav un nekad nav bijušas sūdzības par ilgstošiem gļotainiem izdalījumiem aizdegunē, svešķermeņa sajūtu kaklā, aizdegunē.

- DT – deguna blakusdobumi labi pneimatizēti, nav norādes par veidojumiem deguna dobumā, deguna blakusdobumos, sabiezētu gļotādu, cistām, polipiēm.
- Šobrīd nav un pēdējo 3 mēnešu laikā nav bijuši deguna blakusdobumu iekaisumi.
- Nav alerģijas, nav alerģiskas iesnas.

1.2.2. Izslēgšanas kritēriji iekļaušanai kontroles grupai:

- Deguna gļotādas hiperplāzija.
- Deguna blakusdobumu hronisks vai akūts iekaisums.
- Gastroezofageālā atvīļņa slimība.

Arī kontroles grupā iekļautie indivīdi aizpildīja gan piekrišanas veidlapu dalībai pētījumā, gan anketu par sūdzībām un iepriekš lietoto ārstēšanu. Lai realizētu personas datu aizsardzību, arī kontroles grupā iekļautie indivīdi tika apzīmēti ar kodu, tādējādi, saglabājot datu anonimitāti.

1.2. tabula

Kontroles grupā iekļautie cilvēki

Nr.	Dzimums	Vecums	Simptomu ilgums	Lietotā terapija
1.	sieviete	36	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	Flutikazona proprionāts 100 µg dienā, lai mazinātu deguna obstrukcijas sajūtu
2.	vīrietis	28	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	Xylometazolin 0,1% vairākas reizes dienā, lai mazinātu deguna obstrukcijas sajūtu
3.	vīrietis	18	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	nav
4.	sieviete	25	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	nav
5.	sieviete	40	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	nav

1.2. tabulas turpinājums

Nr.	Dzimums	Vecums	Simptomu ilgums	Lietotā terapija
6.	vīrietis	34	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	<i>Xylometazolin</i> 0,1% vairākas reizes dienā, lai mazinātu deguna obstrukcijas sajūtu
7.	sieviete	42	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	Flutikazona proprionāts 100 µg dienā, lai mazinātu deguna obstrukcijas sajūtu
8.	sieviete	28	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	nav
9.	vīrietis	40	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	<i>Xylometazolin</i> 0,1% vairākas reizes dienā, lai mazinātu deguna obstrukcijas sajūtu
10.	vīrietis	22	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	nav
11.	vīrietis	51	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	Flutikazona proprionāts 100 µg dienā, lai mazinātu deguna obstrukcijas sajūtu
12.	sieviete	31	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	Flutikazona proprionāts 100 µg dienā, lai mazinātu deguna obstrukcijas sajūtu
13.	vīrietis	39	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	nav
14.	vīrietis	43	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	nav
15.	vīrietis	28	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	<i>Xylometazolin</i> 0,1% deguna pilieni vairākas reizes dienā, lai mazinātu deguna obstrukcijas sajūtu
16.	vīrietis	26	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	nav
17.	vīrietis	38	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	nav
18.	vīrietis	48	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	nav
19.	vīrietis	43	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	nav

Nr.	Dzimums	Vecums	Simptomu ilgums	Lietotā terapija
20.	vīrietis	25	Nav sūdzību par izdalījumiem aizdegunē	Flutikazona proprionāts 100 µg dienā, lai mazinātu deguna obstrukcijas sajūtu

1.3. Izmeklēšanas metodes

1.3.1. Deguna un aizdegunes gļotādas biopsija

Biopsija abu grupu pacientiem tika veikta vienā un tajā pašā lokalizācijā, t. i., no deguna apakšējās gliemežnīcas vidējās daļas labajā pusē un no aizdegunes velves tās vidusdaļā.

Pētāmās grupas pacientiem biopsija tika veikta lokālā anestēzijā fibroendoskopa un redzes kontrolē, bet kontroles grupas indivīdiem biopsija tika veikta vispārējā anestēzijā, redzes kontrolē pirms deguna starpsienas operācijas uzsākšanas.

Pacientam tika izskaidrota procedūras būtība un saņemta no viņa rakstiska piekrišana biopsijas veikšanai. Biopsijas vietā ar bajonetes tipa pinceti aplicēja 2% dikaīna šķīdumā samērcētu vates tamponu uz 5 minūtēm vai vietējās anestēzijas panākšanai injicēja 1 ml 1% lidokaīna šķīduma. Ar mazajām lodziņa standziņām no deguna apakšējās gliemežnīcas vidusdaļas un aizdegunes velves vidējās daļas noknieba nelielu gļotādas audu gabaliņu 1 × 2 mm diametrā. Hemostāze spontāna. Netika novērots neviens asiņošanas gadījums no biopsijas vietas nedz pētāmajā, nedz kontroles grupā.

Biopsijā iegūtos gļotādas audu gabaliņus nekavējoties fiksēja iepriekš sagatavotā *Stefanini* šķīdumā (10% formaldehīds un 0,2% pikrīnskābe 0,1 M fosfāta buferis (pH 7,2) (*Erjelfält*, 1995)) un uzglabāja (ne ilgāk kā 72h) ledusskapī +4 °C temperatūrā līdz biopsijā iegūtie deguna un aizdegunes gļotādas audu paraugi tika nogādāti Rīgas Stradiņa universitātes Anatomijas un

antropoloģijas institūta Morfoloģijas laboratorijā, kur tika veikta tālākā audu apstrāde un izmeklēšana.

1.3.2. Rutīnas histoloģijas izmeklēšanas metode

Deguna un aizdegunes gļotādas audu biopsijā iegūtais materiāls pēc fiksēšanas *Stefanini* šķīdumā Morfoloģijas laboratorijā tika dehidratēts un ieguldīts parafīna blokos. No šiem blokiem tika izgatavoti 5 µm biezi griezumi, kurus krāsoja ar hematoksilīnu un eozīnu (*Fischer et al.*, 2006). Vispirms tika veikta gļotādas audu deparafinizācija, kam sekoja 7 minūšu ilga audu krāsošana ar hematoksilīnu (*Mayers Hematoxylin, Bio optica*, Itālija; kods 05M06002). Pēc tam deguna un aizdegunes gļotādas biopsijas materiāls 10 minūtes tika skalots tekošā ūdenī un 2 minūtes krāsots ar eozīnu (*Eosin Y Alcoholic Solution, Bio optica*, Itālija; kods 05B1003). Pēc īslaicīgas skalošanas tekošā ūdenī 2–3 minūtes tika veikta audu dehidratācija ar 70 ° etilspirta šķīdumu, kam sekoja 5 minūšu dehidratācija ar 90 ° etilspirta šķīdumu. Pēc tam deguna un aizdegunes gļotādas audu materiālu uz 10 minūtēm pārklāja ar karboksilolu, un tad preparātus pārklāja ar ksilolu un polistirolu. Audu apstrāde tika pabeigta, nosedzot tos ar segstikliņu.

Pēc šīs krāsošanas metodes šūnu acidofilās daļas krāsojās no rozā līdz tumši sarkanam, bet bazofilās daļas – zili violetas (*Fischer et al.*, 2006; *Young et al.*, 2006). Preparātu izpētei tika lietots *Leica DC300F* mikroskops.

1.3.3. Imūnhistoķīmijas audu izmeklēšanas metode (Biotīns-streptavidīns)

Uzreiz pēc biopsijas veikšanas deguna un aizdegunes gļotādas audu gabaliņi tika fiksēti *Stefanini* šķīdumā. RSU Anatomijas un antropoloģijas institūta Morfoloģijas laboratorijā šie audu gabaliņi 12 stundas tika skaloti

tiroīda buferī, kas saturēja 10% saharozi, tad atūdeņoti, pēc tam ieguldīti parafīnā un ar mikrotomu sagriezti 3–5 μm biezus griezumus. Griezumus krāsoja pēc biotīna-streptavidīna metodes (*Hsu et al.*, 1981).

Imūnhistoķīmisko krāsošanu veica saskaņā ar šādu protokolu:

- deparafinizācija;
- skalošana spirtā un ūdenī;
- skalošana 10 minūtes mazgāšanas buferī (TRIS buferis);
- 5 minūtes paraugus vāra EDTA buferī paaugstinātā temperatūrā mikroviļņu krāsnī;
- atdzesētu paraugu skalošana divas reizes 5 minūšu ilgumā mazgāšanas buferī (TRIS buferis);
- paraugu apstrāde 10 minūtes ar 3% ūdeņraža peroksīdu;
- paraugu skalošana destilētā ūdenī, pēc tam divreiz skalojot 5 minūšu ilgumā mazgāšanas buferī (TRIS buferis);
- fona krāsojuma mazināšana ar normālu bloķēšanas serumu 20 minūšu ilgumā;
- paraugu 1 stundu ilga apstrāde ar primārām antivielām, kas minētas 1.3. tabulā;
- paraugu skalošana 10 minūtes mazgāšanas buferī (TRIS buferis);
- paraugu krāsošana 30 minūtes ar *LSAB+LINK* ar biotīnu saistītām sekundārām antivielām (kods K1015, *DakoCytomation*, Dānija);
- paraugu skalošana 5 minūtes mazgāšanas buferī (TRIS Buferis).
- paraugu apstrāde 25 minūtes ar *LSAB+KIT* ar enzīmu peroksidāzi saistītu streptavidīnu (kods K0690, *DakoCytomation*, Dānija);
- paraugu skalošana 5 minūtes mazgāšanas buferī (TRIS buferi);
- paraugu apstrāde uz 10 minūtēm ar *DAB* substrāta hromogēno sistēmu (kods K3468, *DakoCytomation*, Dānija), panākot pozitīvo struktūru krāsojumu brūnā krāsā;

- paraugu skalošana tekošā ūdenī;
- paraugu krāsošana 2 minūtes ar hematoksilīnu (*Mayers Hematoxylin, Bio optica, Itālija* kods 05M06002).

Deguna un aizdegunes gļotādas audu biopsijas materiālā ar imūnhistoķīmiskām metodēm noteiktie neuropeptīdi, citokīni, apoptozes, iekaisuma un remodelācijas marķieri, izmantotās antivielas, to atšķaidījums un kods redzams 1.3. tabulā.

1.3. tabula

Pētījumā izmantotās antivielas un to tehniskie dati

Faktors	Kods	Iegūts no	Atšķaidījums	Ražotājs
PGP 9,5	Z5116	truša	1:600	DAKO (Dānija)
CGRA	A0430	truša	1:400	DAKO (Dānija)
NPY	B48-100	truša	1:10	DAKO (Dānija)
VIP	Ab22736	truša	1:400	Abcam (Lielbritānija)
kaspāze	Ab52951	peles	1:100	Abcam (Lielbritānija)
MMP-2	AF902	kazas	1:100	RD Systems (Vācija)
MMP-9	AF902	truša	1:250	RD Systems (Vācija)
Il-6	Sc-73319	peles	1:100	Santa Cruz Biotechnology (ASV)
Il-10	Ab-34843	truša	1:400	Abcam (Lielbritānija)
TNF α	P23563	peles	1:100	RnD Systems (Vācija)
β defensīns	AF2758	kazas	1:100	RnD Systems (Vācija)
NFkB	Sc-109	truša	1:200	Santa Cruz Biotechnology (ASV)
laminīns	LS-C49219	peles	1:100	Lifespan (Spānija)
fibronektīns	A0245	truša	1:100	Invitrogen (ASV)
kolagēns IV	Clone-CIV94	peles	1:30	Invitrogen (ASV)
CGRP	281328	truša	1:20	Quartet (Vācija)

PGP 9,5 – proteīna gēna produkts; CGRA – hronogranīns A; NPY – neuropeptīds tirozīns; VIP – vazoaktīvais intestinālais polipeptīds; MMP-2 – matricas metaloproteāze 2; MMP-9 – matricas metaloproteāze 9; Il-6 – interleikīns 6; Il-10 – interleikīns 10; TNF α – tumora nekrozes faktors alfa; NFkB – nukleārais faktors kapa beta; CGRP – kalcitonīna gēnam radniecīgais peptīds.

1.4. Datu uzskaites metodes

Imūnhistoķīmiskajā audu analīzē imūnpozitīvo struktūru noteikšanai un uzskaitēi tika izmantota puskvantitatīvā skaitīšanas metode, kas ir plaši lietota morfoloģiskajos audu pētījumos un ļauj saskaitīt ne tikai kādas noteiktas bioloģiski aktīvas vielas relatīvo daudzumu audos vispār, bet arī uzskaitīt tās lokalizāciju konkrētās audu vietās, proti, ap asinsvadiem, dziedzeriem, epitēlijā (Pilmane, 1998). Pozitīvo struktūru biežums tika izvērtēts trīs nejaušos redzes laukos. Puskvantitatīvās metodes apzīmējumi un skaidrojumi atrodami 1.4. tabulā.

1.4. tabula

Imūnhistoķīmiski pozitīvo struktūru uzskaitīšanas kritēriji

Apzīmējums	Pārveide skaitļos statistiskajai analīzei	Skaidrojums
–	0	Nav atrasta neviena imūnpozitīva struktūra redzes laukā
0/+	0,5	Retas pozitīvas struktūras redzes laukā
+	1	Maz pozitīvas struktūras redzes laukā
++	2	Vidēji daudz imūnpozitīvu struktūru redzes laukā
+++	3	Daudz imūnpozitīvu struktūru redzes laukā
++++	4	Ļoti daudz imūnpozitīvu struktūru redzes laukā.

(adaptēts pēc Pilmane, 1998)

1.5. Datu statistiskās apstrādes metodes

Audu strukturālās izmaiņas tika analizētas, izmantojot aprakstošās statistikas metodes (Teibe, 2007).

Imūnhistoķīmiskajā krāsojumā ar puskvantitatīvo metodi iegūtie rezultāti tika pārveidoti absolūtos skaitļos (skatīt 1.4. tabulu), statistiskai datu apstrādei tika izmantotas neparametriskās statistikas metodes. Katram pētījumā noteiktajam neuropeptīdam tika rēķināti mediānie rādītāji un percentīles, kuras

tālāk tika izmantotas konkrētā neiroendokrīnā marķiera daudzuma salīdzināšanai gan starp pētāmo un kontroles grupu (Kruskala–Vallisa tests), gan arī grupas ietvaros, proti vai ir statistiski ticamas atšķirības neuropeptīda sadalē starp deguna un aizdegunes gļotādas audiem (Spīrmena tests). Par statistiski ticamu tika uzskatīta p vērtība, kas mazāka par 0,05 (Teibe, 2007).

Statistiskā analīze tika veikta, izmantojot *Statistica 2.0* programmu (Dell, ASV).

2. REZULTĀTI

2.1. Rutīnas morfoloģijas dati

Visos preparātos gan no pētāmās, gan kontroles grupas bija redzams daudzrindu skropstiņepitēlijs, bazālā membrāna un zemgļotādas *lamina propria* ar asinsvadiem un zemgļotādas dziedzeriem. Kontroles grupas cilvēku deguna gļotādas paraugos lielākoties bija redzama nepārmainīta augšējo elpceļu gļotādas struktūra, kas bija veidota no daudzrindu skropstiņepitēlija, bazālās membrānas un *lamina propria* (skatīt 2.1. attēlu). Arī aizdegunes gļotādas paraugos bija nepārmainīta augšējo elpceļu gļotāda ar saglabātām un skaidri diferencējamām gļotādas struktūrām, proti, respiratoro epitēliju, bazālo membrānu un *lamina propria*.

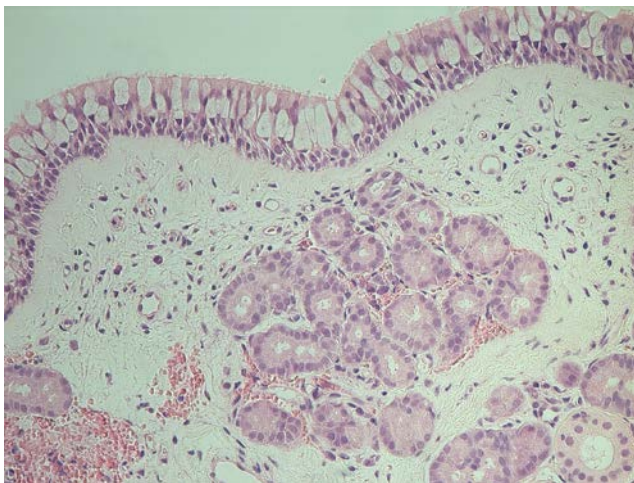
Deguna gļotādā pacientiem tika konstatēta epitēlija bazālo šūnu hiperplāzija, sabiezējusi bazālā membrāna, limfocītu intraepitēliāla infiltrācija un zemgļotādas gļotu dziedzeru hiperplāzija. Atsevišķiem pacientiem konstatēja arī arteriolu sienīņu sklerozī.

Aizdegunes gļotādā izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientiem tika atrastas vēl izteiktākas gļotādas hroniska iekaisuma pazīmes, salīdzinot ar deguna gļotādas atradni (sk. 2.2. attēlu). Arī aizdegunes gļotādā bija vērojama epitēlija bazālo šūnu hiperplāzija, sabiezējusi bazālā membrāna un vēl izteiktāka zemgļotādas dziedzeru hiperplāzija, atsevišķos paraugos bija redzama arteriolu sienīņas sabiezēšana. Rutīnas morfoloģijas datu salīdzinājums kontroles un pacientu deguna un aizdegunes audos apkopots 2.1. tabulā.

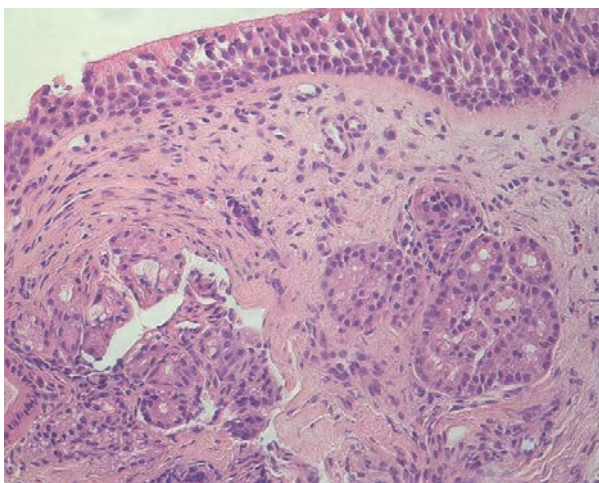
**Ģlotādas rutīnas histoloģijas atrade pacientu un kontroles grupas
deguna un aizdegunes ģlotādā**

Morfoloģiskā atrade	Kontroles deguna ģlotāda	Pacientu deguna ģlotāda	Kontroles aizdegunes ģlotāda	Pacientu aizdegunes ģlotāda
Epitēlija hiperplāzija	+	++	+	+++
Bazālās membrānas sabiezēšana	+	++	+	+++
Limfocītu infiltrācija Stromā	+	++	+	++
Ģlotu dziedzeru hiperplāzija	+	++	+	+++

+ maz pozitīvu struktūru redzes laukā, ++ vidēji daudz struktūru redzes laukā, +++ daudz pozitīvu struktūru redzes laukā.



**2.1. attēls. Kontroles grupas deguna ģlotāda, kurā redzams neizmainīts daudzrinu skropstiņepitēlijs, reti limfocīti stromā, labi attīstīti zemģlotādas dziedzeri.
Hematoksilīns un eozīns, × 200**



2.2. attēls. Pacienta deguna gļotāda, kurā redzama epitēlija šūnu hiperplāzija, sabiezēta bazālā membrāna, limfocītu infiltrācija *lamina propria*, daļēja zemgļotādas dziedzeru hiperplāzija. Hematoksilīns un eozīns, × 200

2.2. Audu neiroendokrīnās invāzijas marķieris proteīna gēna produkts 9,5 (PGP 9,5)

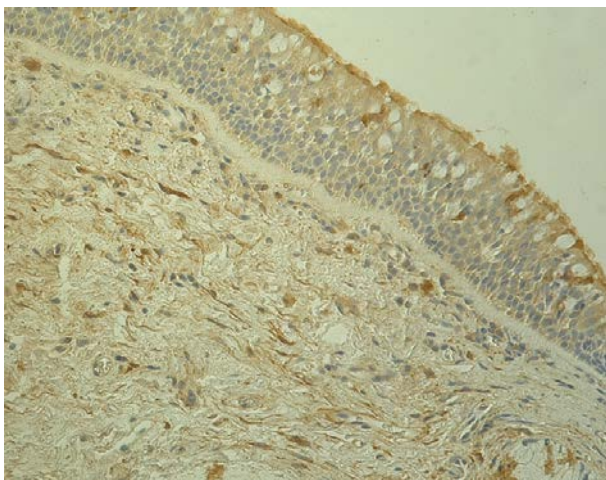
Kontroles grupas gļotādā vērojām maz izteiktu proteīna gēna produktu 9,5 atradni gļotādas audos. Deguna gļotādā konstatējām maz PGP 9,5 pozitīvu (+) nervu šķiedru redzes laukā. Pārsvārā proteīna gēna produktu 9,5 saturošās nervu šķiedras bija redzamas zemgļotādā ap dziedzeriem un asinsvadiem. Aizdegunes gļotādas audos kontroles grupas cilvēkiem tika atrastas vidēji daudz (++) proteīna gēna produktu 9,5 saturošu nervu šķiedru. Pārsvārā šīs PGP 9,5 imūnpozitīvās nervu šķiedras tika atrastas zemgļotādā ap gļotu dziedzeriem, tomēr jāatzīmē, ka tās tika atrastas visos gļotādas slāņos, gan epitēlijā, gan zemgļotādā (sk. 2.3. attēlu).

Deguna gļotādā pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu caurmērā tika atrasts daudz PGP 9,5 imūnpozitīvu nervu šķiedru redzes laukā (+++), īpaši ap asinsvadiem un gļotu dziedzeriem zemgļotādā. Atrade pētāmās grupas pacientiem variēja no (+) maz PGP 9,5 imūnpozitīvu nervu šķiedru

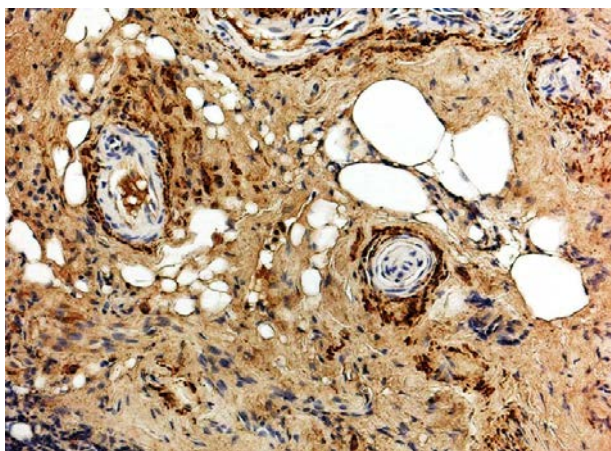
redzes laukā līdz ļoti daudz (+++++) PGP 9,5 saturošu nervu šķiedru redzes laukā.

Savukārt aizdegunes gļotādas paraugos vēroja vēl izteiktāku neiroendokrīnās invāzijas aktivitāti, proti, daudz (+++) proteīngēnvielu 9,5 saturošu nervu šķiedru, kas pārsvarā lokalizējās ap zemgļotādas dziedzeriem un asinsvadiem pacientu aizdegunes gļotādā (sk. 2.4. attēlu).

Pacienti ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu ir statistiski ticami vairāk proteīna gēna produktu 9,5 saturošu nervu šķiedru gan deguna, gan aizdegunes gļotādā, salīdzinot ar kontroles grupas cilvēkiem (Kruskala–Vallisa tests, $p < 0,0001$). Pacienti aizdegunes gļotādā PGP 9,5 saturošu šķiedru bija statistiski ticami vairāk nekā deguna gļotādā (Spīrmena tests $p = 0,002966$), bet kontroles grupai šādu atšķirību nekonstatējām ($p = 0,528757$).



2.3. attēls. Kontroles grupas aizdegunes gļotāda, kurā redzams maz (+) PGP 9,5 saturošu nervu šķiedru *lamina propria*. Proteīngēnviela 9,5, $\times 200$



2.4. attēls. Pacienta aizdegunes gļotāda, kurā redzams daudz līdz ļoti daudz (+++/++++) PGP 9,5 saturošu nervu šķiedru ap sklerotizētajiem asinsvadiem un *lamina propria*. Proteīngēnviela 9,5, × 200

2.3. Hromogranīns A

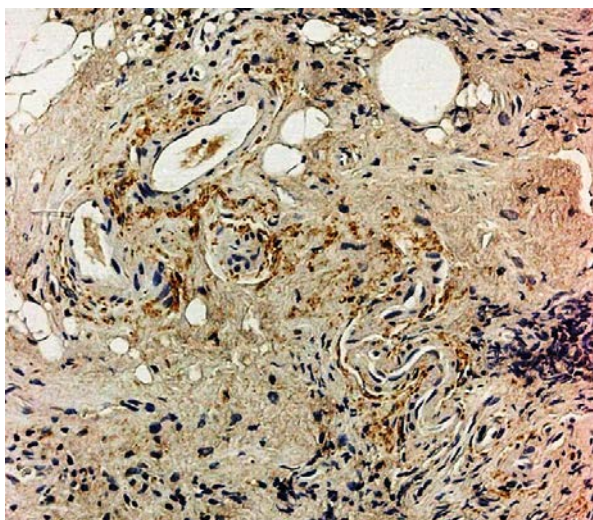
Kontroles grupas cilvēku deguna gļotādas paraugos tika atrastas tikai maz (+) hromogranīna A granulas saturošu šūnu. Šīs šūnas lokalizējas zemgļotādas dziedzeru epitēlijā. Aizdegunes gļotādā kontroles grupas cilvēkiem tika konstatētas maz (+) hromogranīnu A granulu saturošu šūnu redzes laukā, pārsvarā zemgļotādas dziedzeros. Grupas ietvaros netika atrastas ticamas atšķirības starp deguna un aizdegunes gļotādas uadiem hromogranīna A sadalē (Spīrmena tests $p=0,5287$).

Pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu deguna gļotādā tika atrastas vidēji daudz (++) hromogranīna A granulu saturošu šūnu redzes laukā. Hromogranīna A granulas tika atrastas deguna gļotādas epiteliocītos un zemgļotādas dziedzeru šūnās.

Pacientu aizdegunes gļotādā tika atrastas daudz (+++) hromogranīna A granulu saturošu struktūru ap sklerotizētiem asinsvadiem (sk. 2.5. attēlu). Analizējot hromogranīna A sadalījumu grupas ietvaros, netika konstatētas

statistiski ticamas atšķirības hromogranīna A saturošu šūnu daudzumā ($p=0,062772$).

Iegūto datu statistiskā analīze uzrādīja statistiski ticami lielāku hromogranīna A daudzumu gan deguna, gan aizdegunes gļotādā pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu salīdzinot ar kontroles grupu (Kruskala–Vallisa tests $p<0,0001$).



2.5. attēls. Pacienta aizdegunes gļotāda, kurā redzamas daudz līdz ļoti daudz (+++/+++++) hromogranīna A imūnpozitīvu nervu šķiedru ap sklerotizētiem asinsvadiem. Hromogranīns A, $\times 200$

2.4. Vazoaktīvais intestinālais polipeptīds (VIP)

Kontroles grupas cilvēku deguna gļotādas paraugos vidēji tika konstatētas retas (0/+) VIP imūnpozitīvas nervu šķiedras redzes laukā.

Aizdegunes gļotāda kontroles grupas cilvēkiem saturēja maz (+) VIP saturošu nervu šķiedru redzes laukā (+). Kontroles grupas cilvēku aizdegunes gļotādā VIP pozitīvas nervu šķiedras pārsvarā tika atrastas ap zemgļotādas asinsvadiem.

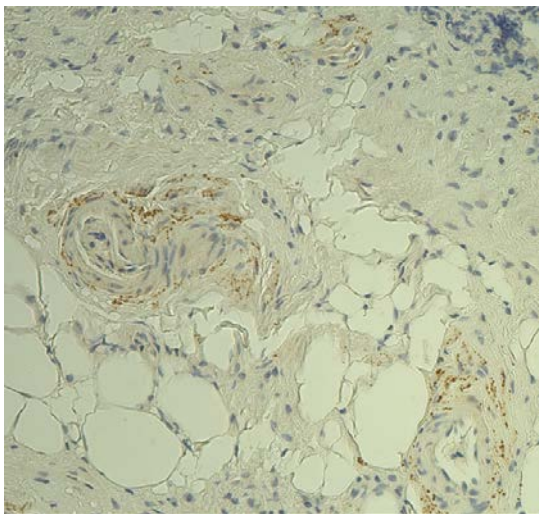
Spīrmena rangu tests neuzrādīja statistiski ticamu atšķirību starp degunu un aizdeguni VIP imūnpozitīvo nervu šķiedru daudzumā kontroles grupas pacientiem ($p=0,299690$).

Pacientu deguna gļotādā tika konstatēts vidēji daudz (++) VIP saturošu nervu šķiedru redzes laukā, kas pārsvarā lokalizējās ap asinsvadiem, lai gan bija atrodamas arī ap gļotu dziedzeriem. Tomēr šajā grupa vēroja arī vislielāko VIP imūnpozitīvo nervu šķiedru daudzuma variabilitāti. Pacientiem, kuriem bija vērojami sklerotizēti asinsvadi zemgļotādā, VIP saturošo struktūru daudzums sasniedza pat daudz (+++) imūnpozitīvu nervu šķiedru redzes laukā, bet bija arī pacienti, kuru deguna gļotādā vēroja tikai retas (0/+) VIP saturošas nervu šķiedras redzes laukā.

Aizdegunes gļotādā pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu bija vērojamas caurmērā vidēji daudz (++) VIP saturošu nervu šķiedru, kas pārsvarā lokalizējās ap asinsvadiem (sk. 2.6. attēlu).

Salīdzinot pacientu grupas ietvaros VIP imūnpozitīvo nervu šķiedru daudzumu, netika iegūti statistiski ticami rezultāti (Spīrmena tests $p=0,608158$).

Statistiski ticami pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu VIP imūnpozitīvās nervu šķiedras deguna un aizdegunes gļotādā tika konstatētas vairāk nekā kontroles grupas deguna un aizdegunes gļotādā (Kruskala–Vallisa tests) $p<0,0004$.



2.6. attēls. Pacienta aizdegunes gļotāda, kurā redzamas daudz (+++) VIP saturošu nervu šķiedru ap sklerotizētiem zemgļotādas asinsvadiem. Vazoaktīvais intestinālais peptīds (VIP), × 200

2.5. Neuropeptīds Y

Kontroles grupas cilvēku deguna gļotādā vidēji tika atrastas tikai retas (0/+) neuropeptīdu Y saturošas nervu šķiedras. Aizdegunes gļotādā kontroles grupas pacientiem tika konstatēts maz (+) neuropeptīdu Y saturošu nervu šķiedru redzes laukā. Pārsvārā tās lokalizējās ap zemgļotādas dziedzeriem. Izmantojot Spīrmena rangu testu, netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības neuropeptīda Y sadalījumā deguna un aizdegunes gļotādā kontroles grupas pacientiem ($p=0,2996$).

Pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu deguna gļotādā vidēji tika atrasts maz (+) neuropeptīdu Y saturošu nervu šķiedru, kuras lokalizējās ap zemgļotādas dziedzeriem, tomēr atsevišķiem pacientiem tika atrastas daudz līdz ļoti daudz NPY imūnpozitīvu nervu šķiedru. Aizdegunes gļotādā pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu caurmērā vēroja vidēji daudz (++) NPY imūnpozitīvu nervu šķiedru redzes laukā. Pārsvārā NPY saturošās nervu šķiedras lokalizējās ap zemgļotādas dziedzeriem un

asinsvadiem. Salīdzinot iegūtos rezultātus grupas ietvaros, netika iegūti statistiski ticami rezultāti, ka neuropeptīda Y imūnpozitīvu nervu šķiedru daudzums pacientu aizdegunes gļotādā būtu lielāks nekā deguna gļotādā $p=0,150069$ (Spīrmena tests).

Salīdzinot abu grupu datus, neuropeptīds Y statistiski ticami vairāk tika atrasts pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu, atšķirības bija statistiski ticamas gan deguna (Kruskala–Vallisa tests, $p=0,0001$), gan aizdegunes gļotādas audos (Kruskala–Vallisa tests, $p=0,0001$).

2.6. P viela (SP)

Kontroles grupas cilvēku gļotādas audos tika atrastas vien retas (0/+) P vielu saturošas nervu šķiedras redzes laukā, kas lokalizējās pārsvarā ap zemgļotādas dziedzeriem.

Arī aizdegunes gļotādā atrade bija līdīga, tur tika atrastas tikai retas (0/+) P vielu saturošas struktūras redzes laukā.

Deguna gļotādā tika atrastas tikai retas (0/+) P vielu saturošas nervu šķiedras, kuras lokalizējās ap zemgļotādas dziedzeriem. Arī aizdegunes gļotādas audos pacientiem tika atrastas retas (0/+) P vielu saturošas nervu šķiedras, kas lokalizējās ap zemgļotādas dziedzeriem.

Kopumā P vielas atradne gan pacientiem, gan kontroles grupas cilvēkiem neuzrādīja statistiski ticamas atšķirības nedz starp abām grupām, nedz grupu ietvaros.

2.7. Kalcitonīna gēnam radniecīgais peptīds (CGRP)

Kontroles grupas cilvēkiem deguna gļotādā tika atrastas tikai retas (0/+) kalcitonīna gēnam radniecīgā peptīda imūnpozitīvas nervu šķiedras redzes laukā.

Arī aizdegunes gļotādā tika atrastas retas (0/+) kalcitonīna gēnam radniecīgo peptīdu saturošas nervu šķiedras blakus zemgļotādas dziedzeriem.

Izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientu deguna gļotādā tika atrastas retas (0/+) Kalcitonīna gēnam radniecīgo peptīdu saturošas nervu šķiedras, kas lokalizējās pie zemgļotādas dziedzeriem. Pacientu aizdegunes gļotādas audos arīdzan tika atrastas vien retas (0/+) kalcitonīna gēnam radniecīgo peptīdu saturošas nervu šķiedras, kas lokalizējās, līdzīgi kā deguna gļotādā, ap zemgļotādas dziedzeriem.

Netika atrastas statistiski ticamas atšķirības CGRP daudzumā deguna un gļotādas audos starp abām grupām.

2.8. Apoptozes marķieris kaspāze

Kontroles grupas cilvēku deguna gļotādā tika atrasts maz (+) kaspāzi saturošu šūnu, kas pārsvarā lokalizējās epitēlijā un ap zemgļotādas dziedzeriem.

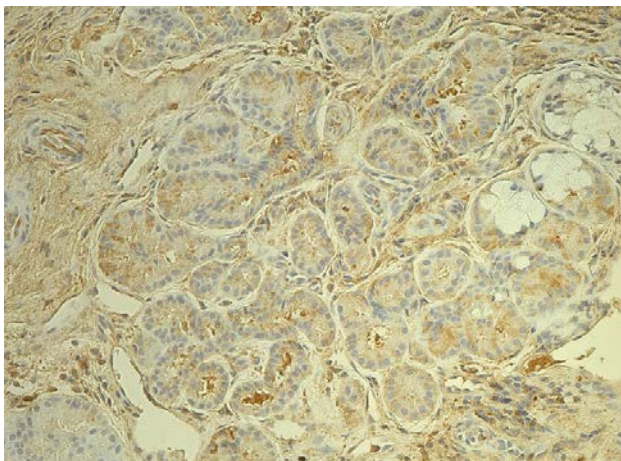
Aizdegunes gļotādas audos šiem cilvēkiem tika atrasts vidēji daudz (++) kaspāzi saturošu struktūru, pārsvarā epitēlijā un *lamina propria*. Izmantojot Spīrmena korelācijas testu, netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības grupas ietvaros starp degunu un aizdeguni ($p < 0,647447$).

Pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu deguna gļotādas paraugos tika konstatēts vidēji daudz (++) kaspāzes imūnpozitīvu šūnu redzes laukā. Kaspāzi saturošās imūnpozitīvās šūnas pārsvarā lokalizējās epitēlijā, ap zemgļotādas dziedzeriem un ap asinsvadiem (sk. 2.7. attēlu). Aizdegunes gļotādā tika atrasts daudz (+++) kaspāzes imūnpozitīvu šūnu redzes laukā. Līdzīgi kā deguna gļotādā, arī šeit kaspāzi saturošās imūnpozitīvās šūnas lokalizējās pārsvarā epitēlijā, netālu no zemgļotādas dziedzeriem un asinsvadiem.

Izmantojot Spīrmena korelācijas testu, redzams, ka statistiski ticami kaspāze vairāk atrodama pacientu aizdegunes gļotādā ($p < 0,008553$).

Salīdzinot abu grupu deguna un aizdegunes gļotādas audu atradnes, vairāk kaspāzi saturošas struktūras bija pacientu deguna un aizdegunes gļotādā

(Kruskala–Vallisa tests $p<0,0003$ deguna gļotādā un $p<0,0001$ aizdegunes gļotādā).



2.7. attēls. Pacientu deguna gļotāda, kurā redzams vidēji daudz līdz daudz (++) kaspāzes imūnpozitīvu šūnu dziedzeros, saistaudos un epitēlijā.
Kaspāze, $\times 200$

2.9. Audu remodelācijas marķieri

2.9.1. Matrices metaloproteināze 2 (MMP-2)

Kontroles grupas cilvēku deguna gļotādā tika atrastas tikai retas (0/+) MMP-2 saturošas šūnas. Šīs grupas pacientiem MMP-2 imūnpozitīvās šūnas atradās pārsvarā *lamina propria*. Aizdegunes gļotādas audos tika atrastas retas (0/+) MMP-2 imūnpozitīvas šūnas, kas lokalizējās epitēlijā un *lamina propria*.

Netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības lokalizācijas ziņā MMP-2 sadalē kontroles grupas ietvaros (Spīrmēna tests $p<0,54$).

Pacientu gļotādā, caurmērā tika tikai retas (0/+) MMP-2 saturošas šūnas, kas lokalizējās epitēlijā un *lamina propria*. Arī aizdegunes gļotādas audos pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu tika atrastas vien retas (0/+) MMP-2 saturošas šūnas, turklāt, līdzīgi kā deguna gļotādā, tās lokalizējās

pārsvarā *lamina propria*. Dažu pacientu gļotādā MMP-2 imūnpozitīvas struktūras nemaz netika atrastas.

Netika atrastas statistiski ticamas atšķirības grupas ietvaros MMP-2 sadalījumā aizdegunes tecēšanas sindroma pacientiem (Spīrmēna tests $p < 0,5$).

Kopumā MMP-2 atradē starp izolētas aizdegunes tecēšanas sindroma un kontroles grupas paraugiem netika atrastas statistiski ticamas atšķirības.

2.9.2. Matrices metaloproteāze 9 (MMP-9)

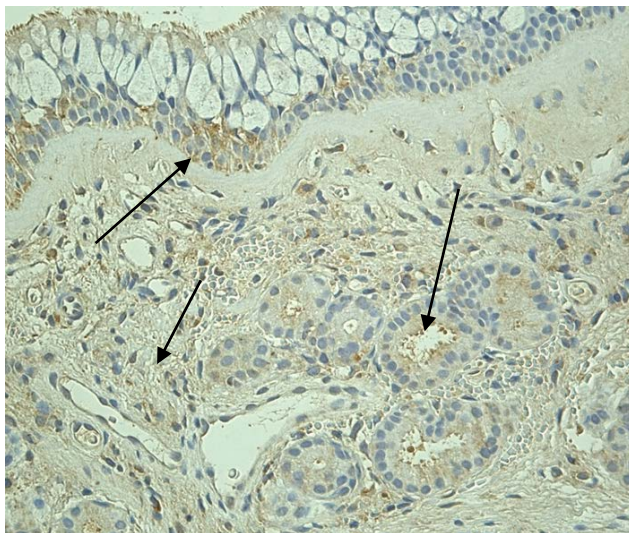
Kontroles grupas cilvēkiem deguna gļotādas audos tika atrasts maz līdz vidēji daudz (+/++) MMP-9 saturošu struktūru redzes laukā. Imūnpozitīvās šūnas pārsvarā lokalizējās epitēlijā. Kontroles grupas cilvēku aizdegunes gļotādas audos arī tika atrasts maz līdz vidēji daudz (+/++) MMP-9 saturošu šūnu, tās lokalizējās pārsvarā epitēlijā un *lamina propria* tuvu pie bazālās membrānas.

Pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu deguna gļotādā tika atrasts daudz (+++) MMP-9 saturošu šūnu, kas lokalizējās epitēlijā un *lamina propria* (sk. 2.8. attēlu).

Arī aizdegunes gļotādā pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu tika atrasts daudz (+++) MMP-9 imūnpozitīvu šūnu redzes laukā. Līdzīgi kā deguna gļotādā, tās lokalizējās tuvu pie bazālās membrānas un epitēlijā, kā arī ap atsevišķiem sklerotizētiem asinsvadiem.

Izmantojot Spīrmēna rangu korelācijas testu, netika atrastas statistiski ticamas atšķirības grupas ietvaros aizdegunes tecēšanas sindroma pacientiem MMP-9 sadalījumā.

Statistiski ticami vairāk MMP-9 saturošu šūnu tika atrastas izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientu deguna un aizdegunes gļotādā.



2.8. attēls. Pacienta aizdegunes gļotāda, kurā redzams vidēji daudz līdz daudz (++)/+++ vāji krāsotu MMP9 saturošu šūnu epitēlija bazālajā slānī, zemgļotādas dziedzeros, kā arī *lamina propria* (bultiņas).
Matrices metaloproteāze 9 (MMP-9), × 250

2.10. Laminīns

Pacientiem ar aizdegunes tecēšanas sindromu un kontroles grupas indivīdiem deguna un aizdegunes gļotādas audos netika atrastas laminīnu saturošas imūnpozitīvas struktūras.

2.11. Kolagēns IV

Kontroles grupas pacientu deguna un aizdegunes gļotādā tika atrastas vien retas kolagēnu IV saturošas struktūras redzes laukā (0/+).

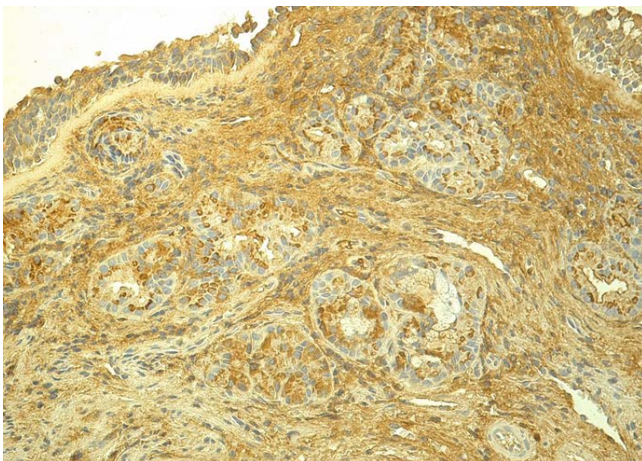
Pacientiem ar aizdegunes tecēšanas sindromu deguna un aizdegunes gļotādā tika atrastas vien retas kolagēnu IV saturošas bazālās membrānas redzes laukā (0/+).

2.12. Fibronektīns

Kontroles grupas cilvēku deguna gļotādas audos tika atrastas vidēji daudz (++) imūnpozitīvu šķiedru redzes laukā. Aizdegunes gļotādas audos kontroles grupas cilvēkiem tika atrasts vidēji daudz (++) fibronektīna imūnpozitīvu šķiedru redzes laukā, kas koncentrējās *lamina propria*. Grupas ietvaros netika atrastas ticamas atšķirības starp degunu un aizdeguni fibronektīna daudzumā (Spīrmena tests $p=0,372839$).

Pacientiem ar aizdegunes tecēšanas sindromu deguna gļotādā tika atrasts vidēji daudz (++) fibronektīnu saturošu šķiedru redzes laukā, galvenokārt *lamina propria* (sk. 2.9. attēlu). Pacientu aizdegunes gļotādas audi uzrādīja daudz (+++) fibronektīna imūnpozitīvu struktūru redzes laukā, kas pārsvarā lokalizējās *lamina propria* saistaudu šķiedrās un zemgļotādas dziedzeru bazālajā membrānā. Netika atrastas ticamas atšķirības deguna un aizdegunes gļotādu fibronektīna daudzumā (Spīrmana tests $p=0,114$).

Izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientiem fibronektīns gan deguna, gan aizdegunes gļotādā bija ticami vairāk kā kontroles grupā (Kruskala–Vallisa tests, $p=0,0001$).



2.9. attēls. Pacienta deguna gļotāda, kurā redzams ļoti daudz (++++), imūnpozitīvu saistaudu šķiedru zemgļotādas dziedzeru, asinsvadu sieniņu bazālajās membrānās un *lamina propria*. Fibronektīns, $\times 200$

2.13. Iekaisuma marķieri

2.13.1. Interleikīns 10 (IL-10)

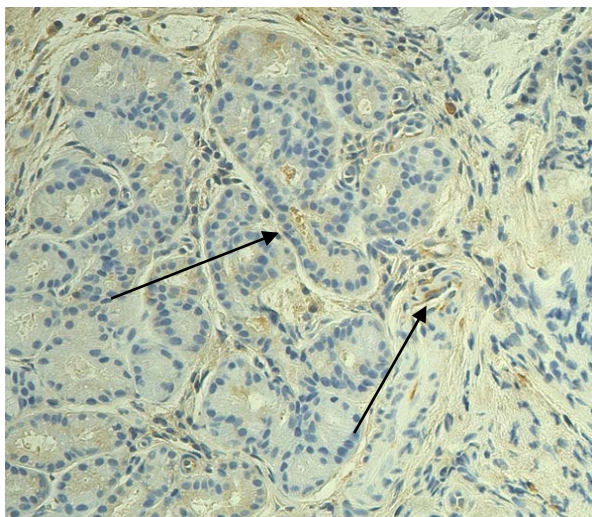
Kontroles grupas cilvēku deguna gļotādā caurmērā tika atrastas vien retas pozitīvas (0/+) IL-10 saturošas šūnas redzes laukā. Aizdegunes gļotādā tika atrastas maz (+) IL-10 saturošu šūnu redzes laukā, kas lokalizējās tuvu pie zemgļotādas dziedzeriem. Kontroles grupas gļotādas paraugos IL-10 pozitīvo šūnu daudzums neuzrādīja statistiski ticamas atšķirības starp deguna un aizdegunes gļotādu (Spīrmena tests $p = 0,744769$).

Pacientu deguna gļotādas audos caurmērā tika atrastas vidēji daudz (++) interleikīnu 10 (IL-10) saturošu šūnu. Pārsvārā tās lokalizējās ap asinsvadiem.

Pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu aizdegunes gļotādas audos tika konstatētas vidēji daudz (++) IL-10 saturošu šūnu redzes laukā, kas, līdzīgi kā deguna gļotādas gadījumā, lokalizējās *lamina propria* ap asinsvadiem (sk. 2.10. attēlu).

Pacientu grupas ietvaros statistiski ticami vairāk IL-10 saturošu šūnu bija aizdegunes gļotādā (Spīrmena tests $p=0,034600$).

Salīdzinot pacientu un kontroles grupas IL-10 imūnpozitīvās šūnas, statistiski ticami to vairāk bija izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientiem (Kruskala–Vallisa tests, $p<0,0001$).



2.9. attēls. Pacienta aizdegunes gļotāda, kurā redzams maz IL 10 (+) imūnpozitīvu šūnu saistaudos ap asinsvadiem un dziedzeros (bultiņas).
Interleikīns 10 (IL-10), $\times 200$

2.13.2. Interleikīns 6

Kontroles grupas cilvēku deguna gļotādā vidēji tika atrastas atsevišķas IL-6 saturošas šūnas *lamina propria* un ap zemgļotādas dziedzeriem. Arī aizdegunes gļotādā kontroles grupai tika atrastas vien atsevišķas IL-6 imūnpozitīvas šūnas redzes laukā, galvenokārt ap zemgļotādas dziedzeriem. Grupas ietvaros IL-6 sadalē atšķirības netika atrastas (Spīrmena tests $p=0,5$).

Pacientu deguna gļotādā tika atrastas vidēji daudz (++) Interleikīnu 6 (Il-6) saturošas šūnas redzes laukā, kas lokalizējās ap zemgļotādas dziedzeriem.

Aizdegunes gļotādā pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu tika atrasts daudz (+++) Il-6 imūnpozitīvu šūnu redzes laukā, pārsvarā zemgļotādas dziedzeru tuvumā.

Netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības Il-6 sadalījumā starp degunu un aizdeguni (Spīrmena tests $p=0,254323$).

Salīdzinot pētāmo un kontroles grupu, statistiski ticami vairāk Il-6 saturošu šūnu bija pacientu deguna un aizdegunes gļotādā (Kruskala–Vallisa tests, $p=0,001$).

2.13.3. Nukleārais faktors $\kappa\beta$

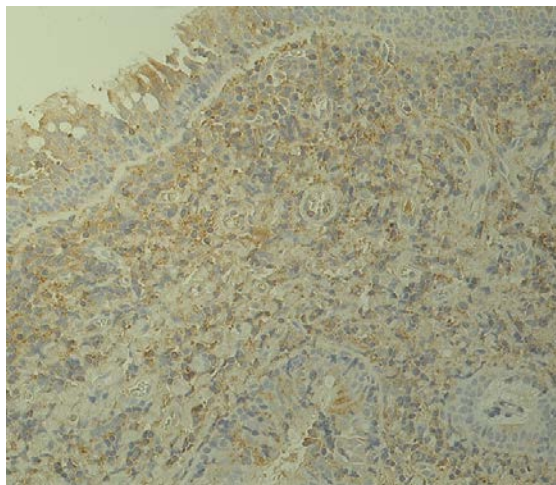
Kontroles grupas cilvēkiem deguna gļotādas audos tika atrastas vien retas (0/+) NF $\kappa\beta$ imūnpozitīvas šūnas ap zemgļotādas dziedzeriem, turklāt ne visos gļotādas paraugos. Aizdegunes gļotādā šīs grupas cilvēkiem tika konstatētas atsevišķas (+) NF $\kappa\beta$ saturošas šūnas redzes laukā ap zemgļotādas dziedzeriem. Grupas ietvaros statistiski ticamas atšķirības NF $\kappa\beta$ daudzumā netika atrastas (Spīrmena tests $p=0,416$).

Izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientiem deguna gļotādā caurmērā tika atrasts maz (+) nukleārā faktora $\kappa\beta$ (NF $\kappa\beta$) imūnpozitīvu šūnu redzes laukā, kur tās pārsvarā lokalizējās zemgļotādā ap dziedzeriem un asinsvadiem.

Aizdegunes gļotādas audu paraugos pacientiem tika konstatēts vidēji daudz (++) nukleārā faktora $\kappa\beta$ imūnpozitīvu šūnu (sk. 2.11. attēlu).

Analizējot NF $\kappa\beta$ pozitīvo struktūru sadalījumu pacientu grupas ietvaros, netika atrastas statistiski ticamas atšķirības (Spīrmena tests $p=0,062772$).

Analizējot nukleārā faktora $\kappa\beta$ sadalījumu starp pacientu un kontroles grupas gļotādas paraugiem, tika konstatēts statistiski ticami vairāk nukleārā faktora $\kappa\beta$ saturošu šūnu pacientu deguna un aizdegunes gļotādā (Kruskala–Vallisa tests, $p=0,0001$).



2.11. attēls. Pacienta aizdegunes gļotāda, kurā redzams vidēji daudz līdz daudz (++)/+++ NF κ b imūnpozitīvu saistaudu šūnu. Nukleārais faktors $\kappa\beta$ (NF $\kappa\beta$), $\times 200$

2.13.4. Tumora nekrozes faktors alfa (TNF α)

Kontroles grupas cilvēku deguna gļotādā lielākoties netika atrastas TNF α saturošas šūnas, tikai divos gļotādas paraugos tika atrastas retas TNF α imūnpozitīvas šūnas zemgļotādas dziedzeros. Aizdegunes gļotādas audos tika atrastas caurmērā maz (+) TNF α imūnpozitīvu šūnu redzes laukā. Grupas ietvaros netika konstatētas nozīmīgas atšķirības starp degunu un aizdeguni (Spīrmana tests $p=0,3353$).

Izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientu grupas deguna gļotādas paraugos tika atrastas maz (+) tumora nekrozes faktoru α (TNF α) saturošu šūnu redzes laukā, kas lokalizējās zemgļotādas dziedzeros. Pacientu aizdegunes gļotādas audos TNF α saturošo struktūru bija maz (+) imūnpozitīvu struktūru redzes laukā zemgļotādas dziedzeros.

Grupas ietvaros netika atrastas statistiski ticamas atšķirības tumora nekrozes faktora α daudzumā deguna un aizdegunes gļotādā (Spīrmena tests $p=0,219972$).

Salīdzinot abas grupas, tika atrastas statistiski ticami vairāk TNF α saturošu šūnu izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientu gļotādā (Kruskala–Vallisa tests, $p=0,0001$).

2.14. Beta defensīns (β defensīns)

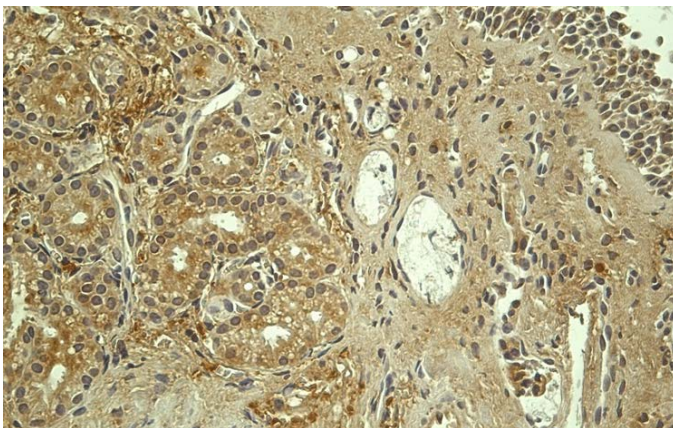
Kontroles grupas cilvēkiem β defensīnu saturošas šūnas deguna gļotādas audos netika atrastas. Aizdegunes gļotādā kontroles grupas cilvēkiem tika konstatētas atsevišķas (+) β defensīnu saturošas šūnas redzes laukā. Grupas ietvaros atšķirība β defensīna sadalē netika konstatēta (Spīrmena tests $p=0,217$).

Pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu deguna gļotādas audos tika atrasts maz (+) β defensīnu saturošu šūnu redzes laukā, kas lokalizējās epitēlija bazālajā daļā, kā arī zemgļotādas dziedzeros (sk. 2.12. attēlu). Aizdegunes audos pacientiem tika atrastas vidēji daudz (++) β defensīnu saturošu šūnu redzes laukā, kas lokalizējās zemgļotādas dziedzeros.

Analizējot β defensīnu saturošu struktūru sadalījumu pacientu grupas ietvaros, netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības starp degunu un aizdeguni (Spīrmena tests $p=0,153463$).

Salīdzinot izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientu un kontroles grupas gļotādas audus, tika atrasts statistiski ticami vairāk beta defensīna

pacientu deguna un aizdegunes gļotādā (Kruskala–Vallisa tests, $p=0,0017$ deguna un $p=0,000003$ aizdegunes gļotādai).



2.12. attēls. Pacienta deguna gļotāda, kurā redzams vidēji daudz līdz daudz (++)/+++ beta defensīnu saturošu šūnu zemgļotādas dziedzeros un *lamina propria*.
Defensīns, $\times 250$

3. DISKUSIJA

Aizdegunes tecēšana jeb pastiprināti gļotaini izdalījumi aizdegunē ir viens no pamata simptomiem rinosinusīta, alerģisku iesnu vai atviļņa slimības gadījumā (*Fokkens, 2012*). Tomēr reizēm pastiprinātiem gļotainiem izdalījumiem aizdegunē un tos pavadošajiem simptomiem, proti, svešķermeņa sajūtai aizdegunē, kairinājuma sajūtai aizdegunē un rīklē un kairinošam klepum, nav izskaidrojuma, jo klīniskās analīzes un izmeklējumi izslēdz infekciju, alerģiju. Šajā gadījumā to apzīmē par izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu.

Neskatoties uz to, ka izolētais aizdegunes tecēšanas sindroms tiešā veidā dzīvībai nav bīstams, tas būtiski ietekmē pacientu dzīves kvalitāti. Tā kā nav skaidra izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma etioloģija un patoģenēze, ir grūti pacientiem nozīmēt etioloģisko un patoģenētisko terapiju. Šī sindroma terapija patlaban pamatojas uz simptomu mazināšanu pacientiem, tiem iesakot mehānisku deguna un rīkles skalošanu vai pat tikai “samierināšanos” ar sūdzībām (*Sanu, 2008*).

Promocijas darba mērķis bija padziļināti izpētīt izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientu deguna un aizdegunes gļotādu gan ar rutīnas histoloģiskās izmeklēšanas metodēm, gan ar imūnhistoķīmijas metodi nosakot tur neirogēno inervāciju, iekaisuma mediatorus, gļotādas šūnu apoptozi, audu remodelāciju. Šādā aspektā izolēts aizdegunes tecēšanas sindroms vēl nebija pētīts. Citējamās medicīnas datu bāzēs vispār bija pieejams ļoti maz publikāciju, kas aprakstītu un pētītu deguna un, jo īpaši, aizdegunes gļotādu šādā aspektā. Arī izolētas aizdegunes tecēšanas sindroms publikācijās netiek bieži aplūkots. Pārsvārā to apraksta saistībā ar hroniska klepus sindromu (*Terasaki, 2014*). Ievadot *PubMed* datu bāzes meklētājā atslēgas vārdus “*post nasal drip syndrome*”, tika atrasta vien 31 publikācija; savukārt ievadot “*post*

nasal drip”, tika atrastas 126 publikācijas, kurās pārsvarā aplūkota aizdegunes tecēšana kā viens no pamata saslimšanas klīniskajiem simptomiem. Tiek uzsvērts, ka joprojām nepastāv vienotas nostājas jautājumā par aizdegunes tecēšanas sindroma etioloģiju, patogēnēzi un saistību ar citiem neskaidras etioloģijas un patogēnēzes sindromiem, piemēram, hroniska klepus sindromu (Fokkens, 2015), kā arī joprojām pastāv atšķirības terminoloģijā starp ASV un Eiropas klīnikām. Tomēr jāatzīmē, ka šobrīd vērojama izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma problēmas aktualizēšana. To pamato gan publikāciju skaita pieaugums par šo tēmu pēdējos gados, gan arī rinologu kongresu sekcijas tēmas.

Pastiprinātus izdalījumus aizdegunē un ar tiem saistītās sūdzības līdz šim ir mēģināts izskaidrot ar anatomiskām deguna īpatnībām, piemēram, tā saukto divu atveru sindromu (Mladina, 2010). Horvātijas un Itālijas pētnieki apraksta atradi, kad pacientiem ar pastiprinātiem izdalījumiem aizdegunē tika konstatēta papildus atvere deguna dobuma laterālās sienas mugurējā daļā, kas savieno vidējo deguna eju ar augšžokļa dobuma mugurējo daļu papildus dabiskajai augšžokļa dobuma atverei, kas lokalizēta augšžokļa dobuma priekšējā augšējā daļā. Pēc autoru domām, šajā, proti, *procesus uncinatus* mugurējā daļā ir vērojama *locus minori resistentiae*, kas sinusīta gadījumā, kad augšžokļa dobumā ir palielināts spiediens, var plīst un izveidoties papildus atvere. Šāda papildus atvere augšžokļa dobuma mugurējā daļā izskaidrotu gļotu nokļūšanu no augšžokļa dobuma uzreiz deguna dobuma mugurējā daļā un aizdegunē. Mūsu pētījumā netika īpaši pētīta deguna dobuma laterālās sienas mugurējā daļa, lai apstiprinātu vai izslēgtu šādu atveri, tomēr arī šādas atveres gadījumā netiek rasts izskaidrojums faktam, ka šiem pacientiem ar aizdegunes tecēšanas sindromu ir pastiprināta gļotu izdale, salīdzinot ar veseliem kontroles grupas pacientiem, kuriem, lai arī nelielā skaitā, tikai (2,2%), bet tomēr tika konstatēta šāda atvere bez pastiprinātas gļotu izdales degunā un aizdegunē. Jādomā, ka primāri sindroma patogēnēzē tomēr ir procesi, kas izraisa

pastiprinātu gļotu sekrēciju un atveres izveidošanās ir tikai sekas šāдай pastiprinātai sekrēcijai.

Diezgan daudz ir aprakstīta augšējo elpceļu dažādu saslimšanu saistība ar gastroezofageālā refluksa slimību (*Velanovich, 2009; Flook, 2011*), tomēr precīzs patoģenēzes mehānisms joprojām nav pierādīts. Ir pierādīta saistība starp hronisku rinosinusītu un refluksa slimību, tomēr joprojām tiek diskutēts, vai kuņģa sulas reflukss augšējos elpceļos, t.sk. aizdegunē un deguna dobuma mugurējā daļā izraisa iekaisumu un pastiprinātus izdalījumus. Tāpat arī nav vienotas nostājas jautājumā par refluksa terapiju (protonu sūkņa inhibitoru nozīmēšanas) hroniska rinosinusīta gadījumā.

Mūsu pētījuma mērķa grupā tika iekļauti pacienti, kuriem refluksa slimība bija izslēgta gan gastroenterologa konsultācijas un fibroendoskopijas laikā, gan arī netika novērota aizdegunes izdalījumu mazināšanās empīriskas protonu sūkņa inhibitoru (omeprazola) lietošanas laikā. Omeprazols samazina ūdeņraža jonu daudzumu kuņģa sekrētā, līdz ar to paaugstinās kuņģa sekrēta pH, tomēr omeprazols neietekmē fermentu, piemēram, pepsīna sintēzi. Iespējams, ka tieši pepsīns ir faktors, kas izraisa aizdegunes gļotādas kairinājumu un tam sekojošu iekaisumu (iekaisums tika pārliecinoši konstatēts mūsu pētījumā), tomēr ir nepieciešami tālāki pētījumi, kas to noliegtu vai apstiprinātu. *Ozmen (2008)* pētīja pepsīna, kuņģa skābes refluksa un hroniska rinosinusīta saistību. Tika statistiski ticami pierādīts, ka hroniska rinosinusīta pacientiem, kuriem pHmetrijā konstatēja kuņģa skābes refluksu augšējā barības vada sfinktera apvidū, ar fluorometrijas metodi atrada arī pepsīnu deguna skalojumā. Tomēr pacientiem, kuriem pHmetrija refluksu neuzrādīja, pepsīnu deguna izdalījumos neatrada.

Izolēts aizdegunes tecēšanas sindroms klīniski būtu klasificējams kā idiopātisks rinīts, jo atbilst *Van Rijswijk (2005)* izvirzītajiem kritērijiem, proti, idiopātiska rinīta diagnoze būtu liekama tad, ka pacientam ir sūdzības par deguna aizlikumu un/vai izdalījumiem no deguna un ir izslēgta alerģija,

smēķēšana, deguna polipi, deguna dobuma anatomiskas izmaiņas, piemēram, deguna starpsienas deformācija, grūtniecība vai laktācija, deguna gļotādu ietekmējošu medikamentu lietošana un pacientam nav uzlabošanās lietojot topiskos deguna steroīdus. Šie kritēriji pamatā atbilst arī mūsu pētījumā izvirzītajiem kritērijiem pacientu iekļaušanai pētāmajā grupā. Tomēr publikācijās nav atrodamā vienprātība par deguna gļotādas izmaiņām, kas būtu raksturīgas šai saslimšanai. Powe (2001) apraksta izteiktu iekaisuma reakciju deguna apakšējās gliemežnīcas gļotādas audos ar tuklo šūnu, plazmocītu un eozinofīlo leukocītu infiltrāciju, kas ir līdzīga gan pacientiem ar idiopātisku rinītu, gan arī alerģiska rinīta gadījumā. Citos pētījumos hroniska idiopātiska rinīta pacientu deguna gļotādā iekaisumu šūnu infiltrācija un citas morfoloģiskās izmaiņas kas liecinātu par hronisku iekaisumu ir niecīgas vai arī vispār nav vērojamas (Van Rijswijk, 2003). Mūsu pētījumā pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu deguna un aizdegunes gļotādā tika atrasta gļotādas audu iekaisuma aina, kas raksturojās ar epitēlija un zemgļotādas dziederu hiperplāziju, sabiezētu bazālo membrānu un limfocītu infiltrāciju stromā. Kontroles grupas pacientiem šādas izmaiņas netika novērotas. Literatūrā limfocītu infiltrāciju deguna gļotādas stromā ir aprakstījis Kamani (2014), kurš pētīja deguna starpsienas un deguna gliemežnīcas gļotādu pacientiem ar deguna starpsienas deviāciju. Saskaņā ar minētā autora pētījumu, pacientiem ar deviētu deguna starpsienu, deguna gliemežnīcu gļotādas paraugos vēro limfocītu infiltrāciju, kas nav vērojama kontroles grupas pacientiem bez deguna starpsienas deviācijas. Mūsu pētījumā deguna starpsienas deviācijas pacienti tika iekļauti kontroles grupā un tiem netika konstatēta limfocītu infiltrācija deguna gļotādas stromā. Iespējamās atšķirīgas atrades mūsu un Kamani pētījumā būtu skaidrojamas ar pētāmās un kontroles grupas definēšanu, proti, mūsu pētījuma kontroles grupā tika iekļauti tikai pacienti, kuriem nebija nekādu sūdzību par pastiprinātiem izdalījumiem degunā un aizdegunē un datortomogrāfijā netika konstatēta gļotādas sabiezēšana nedz deguna dobumā,

nedz deguna blakusdobumos, savukārt *Kamani* (2014) pētījumā nav informācijas par pacientu sūdzībām par izdalījumiem degunā un/vai aizdegunē. Limfocītu infiltrāciju deguna gļotādas stromā hroniska rinosinusīta gadījumā aprakstījis arī *Muluk* (2004). Arī šajā pētījumā kontroles grupa tika veidota no septoplastikas pacientiem un arī šeit, līdzīgi kā mūsu pētījumā, kontroles grupas deguna gļotādā netika konstatētas izmaiņas. Kopumā limfocītu infiltrācija stromā norāda uz hroniska aktīva iekaisuma klātbūtni stromā, tālāk indicējot interleikīnu izdali, tai sekojošu apoptozi un audu remodelāciju. *Vachier* (2004) publicētais pētījums par hronisku iekaisuma ainu deguna un bronhu gļotādā norāda, ka lielāka nozīme nespecifiskām elpceļu gļotādas izmaiņām ir kairinātājam, piemēram, cigarešu dūmiem. Pacienti, kuri smēķēja, novēroja epitēlija hiperplāziju, sabiezētu bazālo membrānu un limfocītu infiltrāciju lamina propria, ko savukārt nevēroja nesmēķētājiem, neatkarīgi no tā vai pacientiem bija hroniska obstruktīva plaušu saslimšana vai arī tie bija veseli kontroles grupas cilvēki. Arī izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma gadījumā aktuāls būtu jautājums, vai nespecifiskās deguna un aizdegunes gļotādas morfoloģijas izmaiņas nav saistītas ar kāda kairinātāja ietekmi, jo ne tikai smēķēšana, bet arī smogs un rūpnieciskie izgarojumi var darboties kā kairinātājs izraisot elpceļu gļotādas morfoloģiskas un funkcionālas izmaiņas (*Meggs*, 1996). Mūsu pētījumā gan pētāmajā grupā, gan kontroles grupā bija iekļauti gan smēķētāji, gan nesmēķētāji, dažādu profesiju pārstāvji, gan lauku, gan pilsētas iedzīvotāji, tāpat netika atrastas statistiski ticamas korelācijas starp gļotādas morfoloģisko atradi un smēķēšanu, bet tika atrastas statistiski ticamas atšķirības hroniska nespecifiska iekaisuma morfoloģiskajā ainā pētāmās un kontroles grupas gļotādas paraugos. Tāpēc kāda konkrēta vides, aroda vai cita kairinātāja ietekme izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma un gļotādas morfoloģisko izmaiņu attīstībā ir maz ticama.

Pieejamajā literatūrā pārsvarā atrodami pētījumi, kur neirogēnās inervācijas marķieris PGP 9,5 deguna gļotādā pētīts saistībā ar ožas funkciju.

Ožas receptori ir lokalizēti deguna dobuma augšējā daļā, tādēļ veicot biopsiju no deguna apakšējās gliemežnīcas vidusdaļas, ožas receptori mūsu pētāmajā gļotādā netika atrasti. Pētījumā iekļautajiem pacientiem nebija sūdzību par ožas traucējumiem, tādēļ ožas funkcija pacientiem netika pārbaudīta. Savukārt publikāciju par deguna apakšējās daļas gļotādas neirogēno inervāciju, pētījumu, kuri aprakstītu PGP 9,5 deguna gļotādā ir ļoti nedaudz. Izceļams ir *Hauser-Kronberger* (1997), kas ir pētījis deguna gļotādas neiroendokrīno inervāciju, nosakot PGP 9,5 saturošas nervu šķiedras pacientiem bez būtiskām sūdzībām par kādu no deguna saslīmšanām. Šajā publikācijā atrodamie dati būtu jāpieņem kā zināma mūsu pētījuma pamata bāze, kas norāda, kāda būtu PGP 9,5 sastopamība deguna gļotādā pacientiem bez deguna gļotādas patoloģijas. Publikācijā vairāk izmantota aprakstošā statistika norādot uz plašu PGP 9,5 saturošu šķiedru tīklu deguna un balsenes gļotādā visvairāk zem bazālās membrānas un ap gļotu dziedzeru izvadiem, savukārt tālāk šie gļotādas paraugi analizēti izmantojot antiviēlas pret P vielu un kalcitonīna gēnamradniecīgo peptīdu, kuri aprakstīti ar puskvantitatīvo metodi tāpat kā mūsu pētījumā. PGP 9,5 imūnpozitīvās nervu šķiedras saturēja maz (+) gan P vielu, gan kalcitonīna gēna atbrīvotājpeptīdu. Minētā pētījuma dati sakrīt ar mūsu pētījuma kontroles grupas atradi PGP 9,5, P vielas un kalcitonīna gēnamradniecīgā peptīda daudzumā, apstiprinot mūsu izvēlētas kontroles grupas atbilstību neizmainītiem deguna audiem. Jāatzīst, ka pārsvarā PGP 9,5 gan normas (*Furukawa*, 2008), gan saslīmšanu gadījumā (*Forsgren*, 1999; *Prince* 2003) ir pētīts dzīvnieku deguna gļotādā un arī epitēlija šūnu kultūrās. Cilvēku deguna gļotāda ir pētīta ļoti maz, turklāt pētījumos mērķa un kontroles grupas dalībnieku skaits ir neliels, kas skaidrojams ar arvien pieaugošajām ētiskajām un juridiskajām prasībām audu materiāla iegūšanai no pacientiem, pētījuma rezultāti līdz ar to ir ļoti diskutabli. Tieši tādēļ mūsu pētījumā iekļauto 20 kontroles grupas cilvēku un 20 pacientu gļotādas analīze ir nozīmīga deguna

un aizdegunes hroniskā iekaisuma izpētē, tik liela apjoma cilvēku deguna un aizdegunes gļotādas audu pētījums līdz šim nav veikts.

PGP 9,5 saistība ar hronisku rinītu ir aprakstīta Argentīnas pētnieka *Figueroa* (1998) publikācijā, kurā salīdzināta deguna gļotādas inervācija veseliem bērniem un bērniem ar hronisku rinītu. Hroniska rinīta definīcija šajā publikācijā ir gana neskaidra un vedina domāt par alerģisku rinītu, jo visiem mērķa grupas bērniem bija paaugstināts Ig E līmenis asinīs, aizlikts deguns, ūdeņaini izdalījumi, nieze un šķaudīšana. Mērķa grupā tika iekļauti vien 5 bērni vecumā no 4 līdz 9 gadiem ar iepriekš minētajiem simptomiem, savukārt kontroles grupā tika iekļauti 6 bērni šajā vecumā. Pacientiem ar hronisku rinītu deguna gļotādā pārliecinoši tika atrastas vairāk PGP 9,5 saturošas nervu šķiedras. Īpaši daudz šķiedru tika atrastas ap arteriovenozajām anastamozēm, kas apstiprina hipotēzi, ka hroniska gļotādas iekaisuma gadījumā ir palielināta neiroendokrīnā inervācija, īpaši ap asinsvadiem un zemgļotādas dziedzeriem, kas bija vērojams arī mūsu pētījumā.

Maz, tomēr *PubMed* un *Science direct* datubāzēs ir atrodami pētījumi par deguna gļotādas neiroendokrīno inervāciju, tai skaitā par PGP 9,5 saturošām nervu šķiedrām gļotādā, savukārt nav atrodams pētījums par aizdegunes gļotādas inervāciju nedz normas, nedz patoloģijas gadījumā. Mūsu pētījumā aizdegunes gļotāda uzrādīja līdzīgas izmaiņas kā deguna gļotāda mērķa grupas pacientiem, turklāt salīdzinot grupas ietvaros, PGP 9,5 daudzums statistiski ticami bija lielāks tieši aizdegunes gļotādā, kas liecina par aizdegunes gļotādas iekaisuma lielāku, iespējams, pat primāro nozīmi izolētā aizdegunes tecēšanas sindroma attīstībā. Mums praktiski nav pētījumu ar ko salīdzināt mūsu datus par PGP 9,5 daudzumu aizdegunes gļotādas audos, tomēr tieši mūsu dati varētu pamudināt tālākiem aizdegunes gļotādas pētījumiem saistībā ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu.

Hromogranīns A tiek izmantots kā viens no neiroendokrīnās inervācijas marķieriem, tādēļ tas tika noteikts arī mūsu pētījumā, kur mērķa grupas

pacientu deguna un aizdegunes gļotādā hromogranīnu A saturošas šūnas tika atrastas vidēji daudz degunā un daudz aizdegunē. Hromogranīns A daudz pētīts saistībā ar hronisku gremošanas trakta gļotādu iekaisumu. *El-Salhy* (2012) publikācijā apgalvo, ka viens no galvenajiem kairinātu zarnu sindroma diagnostiskajiem kritērijiem būtu hromogranīna A saturošo šūnu daudzuma samazināšanās divpadsmit pirkstu zarnas gļotādā.

Sieškievicz (2007) ir pētījis neiroendokrīno šūnu daudzumu deguna gļotādā saistībā ar hromogranīna A klātbūtni epitēlija šūnās. Salīdzinot hromogranīna A saturošu šūnu daudzumu trīs dažādu hronisku hiperplastisku deguna gļotādas iekaisumu gadījumā, proti, desmit pacientiem bija Samtera triāde, desmit pacientiem obstruktīva miega apnoja, desmit pacientiem bija hipertrofisks rinīts un tie smēķēja vismaz 1 cigarešu paciņu dienā, bet vēl desmit pacienti ar hronisku hiperplastisku rinītu bija nesmēķētāji, autori neieguva statistiski ticamas atšķirības hromogranīna A saturošu šūnu daudzumā deguna gļotādā. Tādējādi tika apgalvots, ka neiroendokrīnajām šūnām nav būtiska nozīme dažādu hronisku deguna gļotādas iekaisumu attīstībā. Šis pētījums savukārt pierāda statistiski ticami vairāk hromogranīna A saturošu šūnu pacientu deguna un aizdegunes gļotādā, salīdzinot ar kontroles grupu. Arī *Jornot* (2008) aprakstījis, ka deguna gļotādā Hromogranīna A imūnpozitīvās šūnas elpceļu epitēlija kultūrā korelē ar citokīnu, VIP NPY un arī neiroptropo augšanas faktoru daudzumu tajās. Šajā pētījumā tika konstatēts arī statistiski ticami palielināts hromogranīna A saturošu struktūru, gan šūnu, gan nervu šķiedru daudzums tieši aizdegunes gļotādā pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu, kas norāda uz neiroendokrīnās inervācijas aktivizāciju aizdegunes gļotādas audos izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma gadījumā, kas varētu būt viens no galvenajiem patoģenēzes mehānismiem.

Vazoaktīvajam intestinālajam peptīdam (VIP) pamatā piemīt vazodilatējoša iedarbība, bet deguna gļotādā tas ir aprakstīts saistībā arī ar skropstiņu kustību un arī kausveida šūnu un zemgļotādas dziedzeru aktivizāciju

(Baraniuk, 1990; Lee, 2013). Ņemot vērā šos faktus, ar VIP iedarbību būtu izskaidrojama palielinātā gļotu produkcija aizdegunē pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu, jo VIP aktivācija deguna gļotādas audos ir aprakstīta saistībā ar alerģisku rinītu un nealerģisku hronisku rinītu, ko raksturo pastiprināti izdalījumi (Lacroix, 1994; 1996). Mūsu pētījumā pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu vēroja vidēji daudz VIP saturošas šķiedras deguna un aizdegunes gļotādā, statistiski ticami vairāk nekā kontroles grupas pacientiem. Bija vērojama arī tendence, ka tieši aizdegunes gļotādas audi pacientiem saturēja vairāk VIP imūnpozitīvu šķiedru ap sklerotizētajiem asinsvadiem un gļotu dziedzeriem, kas varētu izskaidrot pastiprinātu gļotu izdali tieši aizdegunē, nevis deguna gļotādā.

Groneberg (2003) publicējis interesantu pētījumu par toksisko rinītu un VIP. Autori apgalvoja, ka visbiežāk sastopamā nealerģiskā rinīta iemesls ir tā sauktais toksiskais rinīts, ko izraisa dažādas toksiskas, bet ikdienā bieži ieelpojamas vielas, piemēram, ozons, niķelis, hroms, tabakas dūmi. Līdzīgi kā šajā pētījumā, arī šeit pirms mērķa grupas noformēšanas tika izslēgtas alerģiskas saslimšanas, infekcijas slimības deguna gļotādā, bet kontroles grupa arī tika veidota no plānveida rinoplastikas pacientiem. Tomēr šī pētījuma mērķa grupas pacientiem pamata sūdzības bija nieze, šķaudīšana, aizlikts deguns un, galvenais, sausuma sajūtu degunā, tātad pilnīgi pretēji šī pētījuma pacientiem, kuru galvenā sūdzība bija gļotaini izdalījumi aizdegunē un nevienam no viņiem nebija sūdzību par deguna obstrukciju. Gronberg (2003) pētījumā, deguna gļotādā arī tika atrastas statistiski ticami vairāk VIP saturošas nervu šķiedras nekā kontroles grupā. Tādējādi šis pētījums nesakrīt ar mūsu datiem par iespējamo VIP nozīmi pastiprinātu gļotaino izdalījumu patoģenēzē, bet apstiprina VIP saturošu nervu šķiedru daudzuma palielināšanos hroniska gļotādas iekaisuma gadījumā.

Neuropeptīds Y (NPY) arīdžan ir plaši pētīts un aprakstīts saistībā ar dažādas ģenēzes deguna gļotādas iekaisumiem. Sākotnēji to pētīja dzīvnieku

deguna gļotādā (*Lacroix, 1994; Revington, 1997*), kur tas izraisīja vazokonstrikciju un inhibēja VIP izraisīto vazodilatāciju un gļotu sekrēciju. Arī NPY aplicēšana uz deguna gļotādas veselīem voluntieriem radīja izteiktu deguna gļotādas vazokonstrikciju (*Lacroix, 1996*). Tomēr daudz interesantāku NPY efektu aprakstīja *Augustyniak (2012)*, kurš pierādīja gan NPY, gan kalcitonīna gēna atbrīvotājpeptīda un P vielas spēja inducēt imūno atbildi, uzlabot fagocitozi deguna gļotādā *M. catarrhalis* un *H. influenzae* infekcijas gadījumā. Ņemot vērā iepriekšminēto redzams, ka paralēli simpātiskās nervu sistēmas aktivizācijai, NPY daudzums nervu šķiedrās palielinās arī infekcijas gadījumā. Mūsu pētījumā NPY imūnpozitīvas šķiedras pārliecinoši statistiski ticami lielākā daudzumā tika atrasts izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientu deguna un aizdegunes gļotādas paraugos. Tātad izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma gadījumā ir pārliecinoša simpātiskās nervu sistēmas aktivizācija deguna un aizdegunes gļotādā. Jautājumu par iespējamo infekciju kā NPY palielināta daudzuma iemeslu mūsu pētījumā noteikti var noraidīt. Mūsu pacientiem gan netika veikti bakterioloģiskie un virusoloģiskie uzsējumi no deguna un aizdegunes gļotādas vai gļotainajiem izdalījumiem, jo infekcijas iespējamība klīniski bija niecīga, proti, iztrūka sistēmisko iekaisuma rādītāju asins analīzēs, kā arī citu infekcijas pazīmju kā deguna gļotādas tūska, apsārtums, sāpes, izdalījumu vizuālā maiņa no viskoziem/gļotainiem uz strutainiem. Līdz ar to NPY atradne izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientu gļotādas paraugos liecina tikai par simpātiskās nervu sistēmas aktivāciju deguna un aizdegunes gļotādā, jo kontroles grupas gļotādas paraugos NPY saturošu šķiedru bija mazāk.

Kalcitonīna gēnam radniecīgo peptīdu (CGRP) satur sensorās C šķiedras un tam piemīt vazodilatējošs efekts, kas ir viens no faktoriem, kas neirogēnā iekaisuma gadījumā nodrošina palielinātu asinsvadu caurlaidību un imūno šūnu hemotaksi iekaisuma vietā. Ņemot vērā šos aspektus, kalcitonīna gēnam radniecīgā peptīda noteikšanai deguna un aizdegunes gļotādas audos izolēta

aizdegunes tecēšanas sindroma gadījumā būtu nozīme šī sindroma patoģenēzes izpratnē. Līdz šim CGRP aprakstīts saistībā ar dažādiem neskaidras patoģenēzes sindromiem. Kacitonīna gēnam radniecīgā peptīda saistību ar migrēnu aprakstīja *Senanayake* (2013), proti, samazināta gaisa plūsma deguna dobumā un deguna blakusdobumos ietekmē slāpekļa monoksīda produkciju, kas savukārt izraisa kalcija gēna atbrīvotājpeptīda izdali ar sekojošu gan deguna gļotādas, gan meningeālo asinsvadu dilatāciju.

Gan alerģisku iesnu, gan idiopātiska rinīta gadījumā (*Fischer*, 2005) vēroja kalcitonīna gēnam radniecīgā peptīda daudzuma pieaugumu deguna gļotādā. Savukārt specifisku hronisku hiperplastisku deguna gļotādas saslimšanu gadījumā, piemēram, deguna polipozes, ir vērojams tieši pretējs fenomens – kalcitonīna gēnam radniecīgā peptīda daudzums gļotādā samazinās (*Gungor*, 1999). Šajā pētījumā netika atrastas statistiski ticamas atšķirības kalcitonīna gēnam radniecīgā peptīda daudzumā starp pacientu un kontroles grupas gļotādas paraugiem. Šī atrade apliecina, ka izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma attīstībā nav saistības ar alerģisku reakciju.

Hirt (2009) publicēja pētījumu, kurā analizēja kaspāzes daudzumu, līdz ar to apoptozes izteiktību dažādos deguna gļotādas paraugos hroniska rinīta gadījumā. Vislielākā apoptozes aktivitāte tika konstatēta deguna polipu un medikamentoza rinīta gadījumā. Atrofiska rinīta gadījumā vēroja mērenu apoptozi audos, savukārt alerģiska rinīta gadījumā deguna gļotādas audos kaspāze netika konstatēta. Šis pētījums arīdzan apstiprina faktu, ka izteikta gļotādas audu apoptoze vairāk saistīta ar hroniska rinīta veidiem, kuriem seko audu remodelācija. Turpretim *Cho* (2008) salīdzināja kaspāzes daudzumu neizmainītā deguna apakšējās gliemežnīcas gļotādā ar deguna polipu audiem un neieguva statistiski ticamas atšķirības kaspāzes daudzumā starp abu grupu audiem, apšaubot kaspāzes nozīmi deguna polipu patoģenēzē. *Trimarchi* (2006) arī savā pētījumā neatrada palielinātu kaspāzes daudzumu nedz deguna polipu, nedz Vegenera granulomatozes pacientu deguna gļotādā, bet izteikti palielināts

kaspāzes daudzums tika atrasts kokaīna lietotāju deguna gļotādā. *Wang* (2014) modelēja hronisku iekaisumu kultivētajās deguna epitēlija šūnās un atrada, ka agrīnās iekaisuma fāzēs kaspāzes aktivitāte krītas, bet pēc tam izteikti pieaug. Tātad arī *in vivo* jādoma, ka apoptozes intensitāte atkarīga no iekaisuma stadijas un kairinātāja ekspozīcijas ilguma un laika kopš kairinātāja ekspozīcijas deguna gļotādā. Šajā pētījumā iesaistītajiem pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu simptomi ilga vairāk nekā 6 mēnešus, tāpēc augstā kaspāzes aktivitāte kopā ar klīnisko ainu apstiprina ilgstošu iekaisumu deguna un aizdegunes gļotādā. Arī *Comer* (2014) apraksta kaspāzes aktivizāciju deguna epitēlija šūnās 24 stundas pēc cigarešu dūmu ekspozīcijas, tātad arī kairinātajiem un toksīniem (gan cigarešu dūmiem, gan, jau pieminētajam, kokaīnam) ir nozīme kaspāzes aktivizācijā. Tomēr 24 stundas pēc apstrādes ar cigarešu dūmiem, epitēlija šūnās novēroja ne tikai izteiktu apoptozi, bet arī iekaisuma inhibīciju, proti, nukleārā faktora kappa beta daudzuma palielināšanos, tādējādi pēc apoptozes neseko iekaisums un audu remodelācija. Savukārt *Brydon* (2003) pētījumā par gripas vīrusa ietekmi uz deguna gļotādas epitēlija šūnu kultūru aprakstīja, ka apoptozei seko iekaisuma reakcija ar iekaisuma citokīnu palielinātu izdali, tāpēc varam secināt, ka atkarībā no etioloģijas, apoptozes aktivitāte un sekojošās izmaiņas elpceļu gļotādā var variēt. Šajā pētījumā tika konstatēta paaugstināta kaspāzes, līdz ar to programmētās šūnu nāves aktivitāte mērķa grupas pacientu deguna un, jo īpaši, aizdegunes gļotādas audos. Šī pētījuma dati arī kaspāzes gadījumā norāda uz izteiktu apoptozi deguna un aizdegunes gļotādas audos, tomēr kopā ar sekojošu audu aktīvu hronisku iekaisumu un remodelāciju gļotādas audos izslēdz kāda gaisa piesārņojumā esoša toksīna ietekmi uz izolēta aizdegunes sindroma attīstību.

Pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu deguna un aizdegunes gļotādas audos tika atrasta palielināta apoptozes marķiera kaspāzes aktivitāte, sekojoši tika konstatēta arī palielināta audu remodelācijas marķiera

matrices metaloproteāzes 9 (MMP-9) aktivitāte. MMP-9 ir audu dzīšanas un remodelācijas marķieris. *Tansavatdi* (2010) dzīvnieku (peļu) hroniska rinosinusīta modelī pierādīja, ka vairāk MMP-9 saturošu šķiedru gļotādas audos ir pelēm, kuru brūcēm pievienojās iekaisums, tās sadzija lēnāk, bija vērojama audu remodelācija, savukārt sterilas brūces deguna gļotādā sadzija ātrāk, audos bija mazāk MMP-9 saturošu šķiedru un līdz ar to vēroja arī mazāk izteiktu gļotādas audu remodelāciju. MMP-9 pārsvarā analizēta deguna polipu audos (*Eyibilen*, 2011; *Wang*, 2012), kur pierādīts, ka MMP-9 daudzums nekorelē ar slimības smagumu vai alerģiju. *Detwiller* (2013) pētīja MMP-9 sadalījuma atšķirības pacientiem ar hronisku rinosinusītu un sekundāru osteītu. Arī šajā pētījumā deguna gļotādas audos netika konstatētas statistiski ticamas atšķirības MMP-9 daudzumā starp kontroles grupu, pacientiem ar hronisku rinītu, bet bez osteīta un pacientiem ar hronisku rinītu un osteītu. *Malinsky* (2013) atrada statistiski ticami vairāk MMP-2 un MMP-9 saturošu struktūru deguna polipu audos, bet neatrada statistiski ticamas korelācijas starp slimības smagumu pēc *Lund-Mackay* skalas un MMP-9 daudzumu. Šajā pētījumā MMP-9 imūnpozitīvas šķiedras statistiski ticami bija vairāk atrodamas deguna un aizdegunes gļotādā pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu, bet netika konstatētas statistiski ticamas MMP-9 sadales atšķirības grupas ietvaros, proti, nav datu, ka MMP-9 būtu vairāk atrodamas aizdegunes gļotādā, lai arī apoptoze aizdegunes gļotādas audos ir izteiktāka. Tas liecina, ka pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu deguna un aizdegunes gļotādas audos ir izteikts iekaisuma process ar sekojošu apoptozi un audu remodelāciju.

Liotta (1990) pētot audzēju metastāzes, apraksta matrices metaloproteāžu spēju noārdīt dažādus saistaudu un bazālās membrānas proteīnus – kolagēnu un laminīnu. Šajā pētījumā pacientiem netika atrastas imūnpozitīvas laminīnu un kolagēnu IV saturošas struktūras, lai gan rutīnas morfoloģiskajā izmeklējumā visiem pacientiem deguna un aizdegunes gļotādā vēroja sabiezētu bazālo membrānu. Šis fakts, sasaucoties ar *Liotta* pētījumu,

apstiprina izteiktu ārpusšūnu matricēs noārdīšanos un audu remodelāciju izolēta aizdegunes sindroma gadījumā.

Arī fibronektīna atrade korelē ar audu remodelāciju dažādu hronisku deguna gļotādas iekaisumu gadījumā. Fibronektīns regulē dzīšanas procesus, šūnu adhēziju, migrāciju un diferenciāciju, bet hroniska rinīta gadījumā tas tiek atrasts saistībā ar deguna polipiem, turklāt pārsvarā fibrozu deguna polipu gadījumā (*Nakagawa, 1999*).

Alerģiska rinīta gadījumā sākotnēji fibronektīns netiek atrasts, taču vēlāk, ilgstošas alerģēna ietekmes rezultātā veidojas gļotādas audu fibroze un pārliecinoši tiek atrasts palielinās fibronektīna daudzums deguna gļotādas audos (*Hirshoren, 2013*). Fibronektīna daudzums deguna gļotādas stromā palielinās pacientiem ar astmu un deguna polipiem, taču nav palielināts bez polipu hroniska rinīta gadījumā, norādot uz dažādām audu remodelācijas variācijām hroniska iekaisuma gadījumā (*Van Crombruggen, 2013*). Arī *Pujols (2010)* ir pētījusi fibronektīna daudzumu deguna gļotādā tieši deguna polipu aspektā, proti, šajā pētījumā meklēta atbilde, kādēļ dažiem cilvēkiem nav terapeitiska efekta, lietojot hroniska rinīta “zelta standartu” topisko steroīdu aerosolus. Arī mūsu pacientiem viens no iekļaušanas kritērijiem pētāmajā grupā bija topisko steroīdu neefektivitāte. *Pujols (2010)* iedarbojās lokāli uz deguna gļotādas kultivētajām šūnām ar deksametazonu un novēroja, ka dažādu pacientu šūnu kultūra uz deksametazonu reaģēja atšķirīgi. Veselo kontroles grupas pacientu šūnās vēroja fibronektīna un iekaisuma interleikīnu Il-6 un Il-8 izdales mazināšanos, bet uz topisko steroīdu rezistentu pacientu šūnu kultūru deksametazonam nebija iekaisuma mazinošas funkcijas. Šajā pētījumā fibronektīns statistiski ticami vairāk atrodams pacientu deguna un aizdegunes gļotādā, līdz ar to arī apstiprinot ilgstošu gļotādas iekaisuma procesu ar sekojošu audu remodelāciju. Arī fibronektīna gadījumā šajā pētījumā nebija vērojamas atšķirības starp deguna un aizdegunes gļotādu, līdzīgi kā MMP-9 gadījumā, norādot, ka izteiktākai apoptozei neseko izteiktāka remodelācija

aizdegunes audos, kas ne tikai apstiprina, ka izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma iemesls ir tieši aizdegunes, ne deguna gļotādas patoloģija, bet arī norāda uz remodelācijas nepietiekamību, kā vienu no izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma patoģenēzes aspektiem.

Interleikīns 6 (Il-6) ir aprakstīts kā proinflammatorais mediators, kas inducē tuklo šūnu migrāciju un aktivizē imūno sistēmu infekcijas gadījumā (Sache, 2010). Ir pētījumi, kas pierāda Il-6 spēju inducēt remodelāciju iekaisuma gadījumā, īpaši Il-6 ir pētīts deguna polipu audos, kur tā daudzums ir ievērojami lielāks, salīdzinot ar to pašu deguna polipu pacientu apakšējās deguna gliemežnīcas gļotādu un kontroles grupu (Danielsen, 2006). Interesants, pavisam nesen publicēts pētījums (Ong, 2015) pierāda Il-6 daudzuma palielināšanos deguna gļotādas audos ozona izraisītas rinopātijas gadījumā. Ozons ir izplatīts gaisa piesārņojuma faktors, īpaši pilsētās. Pilsētas piesārņojums ietekmē deguna gļotādu, izraisot nealerģisku rinītu (Gronberg, 2003).

Sasaucoties ar iepriekš rakstīto par gastroezofageālā refluksa iespējamo ietekmi izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma attīstībā, interesanta ir Southwood (2015) publikācija, kurā aprakstīta pepsīna kā hroniska rinosinusīta izraisītāja iespējamā loma. Kā jau iepriekš minēts, mūsu pacientiem tika klīniski izslēgts gastroezofageālais reflukss un nebija terapeitiska efekta pēc protonu sūkņa inhibitoru lietošanas, tomēr joprojām pastāv diskusija par pepsīna ietekmi gastroezofageālā, īpaši laringofaringeālā, atvīlņa simptomu attīstībā, bet klīnikā nav ieviestas pārliecinošas, ātras un lētas metodes pepsīna noteikšanai augšējos elpceļos. Southwood (2015) analizēja deguna blakusdobumu skalojumus, nosakot tur pepsīnu, epitēlija šūnas un iekaisuma citokīnus tajās, proti, Il-6 un Il-1A. Pētījuma rezultāti liecina, ka pastāv korelācija starp pepsīna daudzumu deguna blakusdobumu skalojumā un interleikīnu daudzumu deguna gļotādas epitēlija šūnās.

Šajā pētījumā pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu pārliecinoši konstatēja lielāku Il-6 daudzumu deguna un aizdegunes gļotādas audos, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem, Il-6 nenorāda uz specifisku iekaisumu, kas palīdzētu precizēt izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma etioloģiju, bet tas noteikti norāda uz hronisku aktīvu iekaisumu deguna un aizdegunes audos izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientiem. Arī pepsīns, kā jau minēts, var būt iespējamais deguna un aizdegunes gļotādas kairinātājs piedaloties izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma attīstībā, tomēr nepieciešami turpmāki padziļināti pētījumi, kas analizētu pepsīna iedarbību gļotādas audos, nevis tikai atsevišķās deguna skalojumā iegūtās epitēlija šūnās.

Interleikīns 10 (Il-10) ir pazīstams kā antiinflammatorais citokīns un atrodams parasti alerģisku deguna gļotādas iekaisumu gadījumā. Il-10 mazina iekaisuma mediatoru izdalī, samazina eozinofilu un tuklo šūnu migrāciju, realizē iekaisuma procesa pašregulāciju un tādējādi mazina alerģiskā rinīta simptomus (Wang, 2014). Arī Il-10 visbiežāk ir pētīts tieši deguna polipu audos, jo to ir viegli iegūt operācijas laikā, salīdzinot ar hronisku nespecifisku rinītu, kad izvēles ārstēšanas metode ir medikamentoza.

Chen (2005) ir analizējis interleikīnu daudzumu dažādās deguna gļotādas vietās saistībā ar deguna polipiem, t. i., deguna vidējās gliemežnīcas priekšējā un vidusdaļā, etmoidālo šūnu gļotādā. Pētījuma rezultāti liecina, ka Il-10 nebija atrodams visu pacientu deguna gļotādā un nekorelēja ar polipu veidošanos. Rizzo (2014) pētīja Il-10 saistību ar deguna polipiem cilvēka papilomas vīrusa infekcijas (HPV) gadījumā. Šajā pētījumā tika atrasta korelācija starp Il-10 daudzumu un vīrusa infekciju. Deguna polipu audos, kuri nebija inficēti ar HPV, Il-10 imūnpozitīvu šūnu bija maz, bet inficētajos audos Il-10 atradne bija pārliecinoši lielāka. Tādējādi apstiprinās Il-10 īpašība mazināt iekaisumu, līdz ar to gļotādas patoloģijas būtu saistītas ar samazinātu Il-10 izdalī. Šajā pētījumā netika atrastas statistiski ticamas atšķirības Il-10 sadalē deguna un aizdegunes gļotādas audos starp pacientiem un kontroles grupu. Šis

fakts varētu norādīt uz traucētu deguna un aizdegunes gļotādas iekaisuma un imunitātes pašregulācijas procesu izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma gadījumā.

Nukleārais faktors kapa beta (NFκB) deguna gļotādā ir pētīts saistībā ar dažādiem iekaisumiem, visvairāk ar alerģiska rinīta patogēnēzi, kur tā daudzums gļotādas audos ticami korelē ar alerģisku rinītu un slimības smagumu (Wang, 2013). Nealerģiska iekaisuma gadījumā tā daudzums nemainās, bet samazināts NFκB daudzums korelē ar paaugstinātu bakteriālās infekcijas risku (Krone, 2013). Savukārt Valera (2012) ir pētījis iespējas mazināt deguna polipu augšanu, samazinot NFκB daudzumu deguna polipu fibroblastos. Jono (2002) savulaik ir aprakstījis saistību starp NFκB daudzumu gļotādas audos un palielinātu gļotu izdali, palielinot mucīna sekrēciju kausveida šūnās un zemgļotādas dziedzeru šūnās *Haemophilus influenzae* infekcijas gadījumā. Šis fakts piesaistīja Sudhoff (2015) uzmanību, kurš sāka pētīt hroniska rinosinusīta un hroniskas obstruktīvas plaušu slimības iespējamās terapijas veidu, kas virzīts uz NFκB inhibīciju elpceļu gļotādas audos ar mērķi samazināt tieši gļotu hipersekrēciju. Pētījums gan bija veikts kultivētās deguna gļotādas šūnās, bet rezultāti ticami pierāda, ka, 1,8-cineola iedarbības rezultātā mazinoties NFκB daudzumam epitēlija šūnās, mazinās arī mucīna daudzums kausveida šūnās. Arī Long (2015) ir pētījis iespējamo alerģiska rinīta terapiju, samazinot NFκB daudzumu gļotādas audos un tādējādi mazinot vienu no galvenajiem alerģiska rinīta simptomiem, proti, gļotu hipersekrēciju. Mūsu pētījumā konstatētā NFκB ticami lielākā atrade izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma pacientu deguna un aizdegunes audos korelē ar pastiprinātiem gļotainiem izdalījumiem aizdegunē un tādējādi apstiprina NFκB mediētu gļotu hipersekrēciju lokāli aizdegunes audos.

Tumora nekrozes faktors alfa (TNFα) ir citokīns, kas piedalās dažādos iekaisuma procesos gan sistēmiski, gan lokāli. Kim (2011) ir aprakstījis morfoloģisko iekaisuma mazināšanos deguna gļotādā žurkām, kurām tika

aplicēts TNF α antagonists uz deguna gļotādas, pierādot tieši TNF α ietekmi gļotādas sabiezēšanā, palielinātā asinsvadu caurlaidībā, *lamina propria* tūskas attīstībā un MUC5CA gēna ekspresijā. Visvairāk TNF α tomēr ir pētīts saistībā ar deguna polipu veidošanos. Pacientiem ar deguna polipiem gļotādā ir atrasts mazāk TNF α saturošu struktūru, salīdzinot ar kontroles grupas pacientiem, kuriem arī bija hroniska rinopātija, bet bez deguna polipiem (Park, 2013). Anfuso (2015), pētot TNF α daudzumu deguna gļotādā bērniem ar hronisku rinosinusītu un astmu, atrada, ka tā daudzums blakusdobumu gļotādas audos bija lielāks nekā bērniem, kuriem astmas nebija; tātad TNF α palielinās kopējās elpceļu alerģijas gadījumā vairāk nekā lokāla gļotādas iekaisuma gadījumā.

Kohanski (2015) aprakstīja TNF α pastiprinātu izdali deguna gļotādas epitēlija šūnās kā reakciju uz *Staphylococcus aureus* infekciju un apstiprināja tā nozīmi iekaisuma aktivizācijā. Ļoti interesantu pētījumu publicējis Cho (2014) saistībā ar TNF α sistēmisku atradi hroniska rinosinusīta gadījumā, proti, hroniska rinosinusīta gadījumā asins serumā arī paaugstinās TNF α līmenis, diemžēl nav noteikts TNF α deguna gļotādā, tomēr arī šis pētījums liecina par TNF α līmeņa tendenci palielināties sistēmiskas patoloģijas gadījumā, piemēram, dūmu, piesārņojuma iedarbības rezultātā. Arī Over (2013) pētījumā, kur analizēti deguna gļotādas paraugi no pacientiem, kam ir hronisks rinosinusīts ar polipiem, hronisks rinosinusīts bez polipiem, un no kontroles grupas, tika atrasts statistiski ticami vairāk TNF α saturošu šūnu hroniska rinosinusīta slimniekiem gan ar, gan bez polipiem, bet TNF α daudzums gļotādas audos nekorelē ar TNF α daudzumu deguna gļotādas sekrētā.

Savukārt Rocha-de-Souza (2008) deguna gļotādas epitēlija intracelulārā stafilokoka kolonizācijas gadījumā aprakstīja izteikti palielinātu TNF α daudzumu deguna gļotādas audos, kas nebija vērojams mūsu pacientiem. Hellgren (2009) publicēja pētījumu, kurā tika mērīts TNF α daudzums deguna dobuma sekrētā personām, kas strādā pelējuma skartās mājās. Strādniekiem, kuri strādāja mājās ar mitrumu un pelējumu, klīniskie simptomi izpaudās kā

sausas un kairinātas gļotādas, un šīm personām deguna sekretā samazinājās TNF α līmenis, salīdzinot ar kontroles grupu, un tas liecina, ka dažu kairinātāju ietekmē TNF α izdale deguna gļotādā mazinās. Mūsu pētījumā pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu tika atrastas vien atsevišķas TNF α saturošas struktūras deguna un aizdegunes gļotādā, tomēr to bija statistiski ticami vairāk nekā kontroles grupas deguna gļotādā. Salīdzinot mūsu rezultātus ar publicētajiem datiem, ir iespējams, ka, TNF α citokīnam nepietiekami izdaloties izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma gadījumā, tiek traucēta iekaisuma pašregulācija un nav sistēmiskas iekaisuma reakcijas, kuru medītētu TNF α daudzuma palielināšanās.

Beta defensīns ir pazīstams kā viens no gļotādu antimikrobālajiem peptīdiem, kurš kavē mikroorganismu kolonizāciju epitēlija šūnās. Tas aprakstīts kā svarīga iedzimtās imunitātes sastāvdaļa visās, ne tikai elpceļu gļotādās. Publikācijās atrodami dati par beta defensīna ekspresiju deguna gļotādā vīrusu infekcijas gadījumā (*Proud, 2004*). Tiek arī aprakstīta beta defensīna īpašība aktivizēt iegūtās imūnās sistēmas procesus deguna gļotādā atkārtotas antigēnu stimulācijas gadījumā (*Lillard, 1999*). *Pacova (2004)* apraksta beta defensīna ekspresiju deguna gļotādas epitēlija šūnās līdzīgi gan veseliem indivīdiem, gan deguna polipozes gadījumā, kam iebilst *Chen (2004)*, kurš apraksta lielāku beta defensīna ekspresiju deguna gļotādas epitēlija šūnās pacientiem ar deguna polipiem, nevis veselu kontroles grupas cilvēku apakšējās deguna gliemežnīcas gļotādā. Savukārt samazināta beta defensīna ekspresija ir saistīta ar lielāku deguna gļotādas *Staphylococcus aureus* kolonizācijas iespēju (*Zanger, 2011*). *Laudien (2011)* ir aprakstījis beta defensīna atradi deguna gļotādā pacientiem ar Vegenera granulomatozi. Tā kā Vegenera granulomatozes jeb granulomatozā poliangīta gadījumā augšējo elpceļu gļotāda ir primārās izpausmes lokalizācija, šiem pacientiem ir lielāka *Staphylococcus aureus* kolonizācijas iespēja deguna gļotādā, tomēr beta defensīna atrade šiem pacientiem variēja, tādējādi izslēdzot beta defensīna kā noteicošā mikrobu

kolonizācijas marķiera lomu deguna gļotādā. *Ramanathan* (2008) aprakstīja samazinātu beta defensīna daudzumu pacientiem ar deguna polipiem, norādot uz samazinātu antimikrobo peptīdu daudzumu deguna gļotādā kā vienu no polipu patogēnēzes mehānismiem. Šajā pētījumā beta defensīns pārliecinoši lielākā daudzumā tika atrasts pacientu deguna un aizdegunes gļotādā. Pētījuma atrade kopumā neliecina par infekcijas izraisītu iekaisumu deguna un aizdegunes gļotādas audos, drīzāk jādomā par iedzimtas lokālās imūnsistēmas aktivizāciju deguna un aizdegunes gļotādā izolēta aizdegunes sindroma gadījumā.

Kopumā šis pētījums ir aktuāls un novatorisks pasaules mērogā, jo izolēts aizdegunes tecēšanas sindroms ir pētīts maz un pētījuma rezultāti ir klīniski un morfoloģiski nozīmīgi sindroma etioloģijas un patogēnēzes izpratnē. Iegūtie rezultāti liecina par hronisku nespecifisku iekaisumu deguna un aizdegunes audos pacientiem ar izolētu aizdegunes sindromu, kam raksturīga gan hroniska iekaisuma aina rutīnas morfoloģijā, gan arī izmainīta imūnhistoķīmijas marķieru atrade. Tika atrasts apstiprinājums arī izvirzītajai hipotēzei, ka izolēta aizdegunes sindroma attīstībā primāras ir izmaiņas tieši aizdegunes gļotādā, kam raksturīgs palielināts PGP 9,5 un hromogranīns A, VIP atradi pārliecinoši sekojošu izteiktu apoptozi gļotādas audos, bet apoptozei neatbilstošu aizdegunes gļotādas audu remodelāciju.

Pētījums ir nozīmīgs arī vērtējot pacientu un kontroles grupas cilvēku deguna un aizdegunes gļotādas paraugu daudzumu, kas tika izanalizēts, jo tik apjomīgi (20 pacienti un 20 kontroles grupas cilvēki) cilvēka deguna gļotādas audu daudzums līdz šim šādā aspektā nav pētīts.

4. SECINĀJUMI

1. Pacienti ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu deguna un aizdegunes gļotādei raksturīga hroniska iekaisuma aina ar palielinātu limfocītu atradi, sabiezētu bazālo membrānu un gļotu dziedzeru hiperplāziju.
2. Pacienti ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu palielinātā PGP 9,5 saturošo struktūru atrade deguna un aizdegunes gļotādā liecina par neuropeptīdu saturošās inervācijas aktivizāciju, kas aptver simpātiskās (vairāk NPY saturošās struktūras), bet ne sensorās (CGRP, P vielas saturošu struktūru trūkums) nervu šķiedras.
3. Palielinātais VIP saturošo nervu šķiedru daudzums liecina par parasimpātiskās inervācijas aktivēšanos, tas korelē ar gļotu dziedzeru hiperplāziju, kas klīniski pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu izpaužas kā pastiprināta gļotu sekrēcija.
4. Hromogranīnu A saturošo struktūru (šūnu un šķiedru) statistiski ticamā palielināšanās pacientu ar izolēta aizdegunes tecēšanas sindromu deguna un aizdegunes gļotādā liecina par neiroendokrīnās sistēmas aktivizāciju deguna un īpaši aizdegunes gļotādas audos izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma gadījumā.
5. MMP-9 un fibronektīna imūnpozitīvu struktūru palielinātais daudzums pacientu *lamina propria* liecina par audu remodelācijas procesu izolēta aizdegunes sindroma gadījumā.
6. Statistiski ticami lielākais kaspāzi saturošo struktūru pacientu ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu deguna un aizdegunes gļotādā pierāda izteiktāku programmēto šūnu nāvi izteiktas audu remodelācijas apstākļos.
7. Proinflammatoro (Il-6) un antiinflammatoro (Il-10) citokīnu palielinātā atrade pacientu ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu deguna un

aizdegunes gļotādā liecina par relatīvu iekaisuma/pretiekaishuma procesa līdzsvaru.

8. Palielinātā β defensīna un $\text{NF}\kappa\beta$ imūnpozitīvo šūnu atrade pacientu deguna un aizdegunes gļotādā liecina par lokālu gļotu dziedzeru hipersekrēcijas aktivizāciju izolēta aizdegunes tecēšanas sindroma gadījumā.

5. IZMANTOTĀS LITERATŪRAS SARAKSTS

1. Anfuso, A., Ramadan, H., Terrell A. et al., 2015. Sinus and adenoid inflammation in children with chronic rhinosinusitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 114(2), 103–110.
2. Augustyniak, D., Jankowski, A., Mackiewicz P. et al., 2012. Innate immune properties of selected human neuropeptides against *Moraxella catarrhalis* and nontypeable *Haemophilus influenzae*. *BMC Immunology*. 13, 24.
3. Baraniuk, J., Lundgren, J., Okayama, M. et al., 1990. Vasoactive intestinal peptide in human nasal mucosa. *J Clin Invest*. 86, 825–831.
4. Brydon, E. W., Smith, H., Sweet, C. 2003. Influenza A virus-induced apoptosis in bronchiolar epithelial (NCI-H292) cells limits pro-inflammatory cytokine release. *J Gen Virol*. 84(9), 2389–2400.
5. Chen, P. H., Fang, S. Y., 2004. Expression of human beta-defensin 2 in human nasal mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 261(5), 238–241.
6. Chen, Y. S., Arab, S. F., Westhofen, M. et al., 2005. Expression of interleukin-5, interleukin-8, and interleukin-10 mRNA in the osteomeatal complex in nasal polyposis. *Am J Rhinol*. 9(2), 117–123.
7. Cho, S. H., Lee, S. H., Kim, K. R. et al., 2008. Expression and distributional patterns of the inhibitor of apoptosis protein family and caspase 3 in nasal polyps. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 134(3), 316–321.
8. Cho, S. J., Echevarria, G. C., Kwon, S. et al., 2014. One airway: Biomarkers of protection from upper and lower airway injury after World Trade Center exposure. *Respir Med*. 108(1), 162–170.
9. Comer, D. M., Elborn, J. S., Ennis, M., 2014. Inflammatory and cytotoxic effects of acrolein, nicotine, acetaldehyde and cigarette smoke extract on human nasal epithelial cells. *BMC Pulm Med*. 1, 14–32.
10. Danielsen, A., Tynning, T., Brokstad, K. A. et al., 2006. Interleukin 5, Il-6, Il-12, INF-gamma, RANTES and Fractalkine in human nasal polyps, turbinate mucosa and serum. *Eur Arch OtoRhinoLaryngol*. 263(3), 282–289.
11. Detwiller, K. Y., Smith, T. L., Mace, J. C. et al., 2013. Steroid-independent upregulation of matrix metalloproteinase 9 in chronic rhinosinusitis patients with radiographic evidence of osteitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 3(5), 364–368.
12. El-Salhy, M., 2012. Irritable bowel syndrome: diagnosis and pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 18(37), 5151–5163.
13. Erjefält, J. S., Erjefält, I., Sundler, F. et al., 1995. In vivo restitution of airway epithelium. *Cell Tissue Res*. 281(2), 305–316.
14. Eyibilen, A., Cayli, S., Aladag, I. et al., 2011. Distribution of matrix metalloproteinases MMP-1, MMP-2, MMP-8 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases 2 in nasal polyposis and chronic rhinosinusitis. *Histol Histopathol*. 26(5), 615–621.
15. Figueroa, J. M., Mansilla, E., Suburo, A. M., 1998. Innervation of nasal turbinate blood vessels in rhinitic and nonrhinitic children. *Am J Respir Crit Care Med*. 157(6), 1959–1966.
16. Fischer, A., Wussow, A., Cryer, A. et al., 2005. Neuronal plasticity in persistent perennial allergic rhinitis. *J Occup Environ Med*. 47(1), 20–25.

17. Fischer, A., Wussow, A., Cryer, A. et al., 2005. Neuronal plasticity in persistent perennial allergic rhinitis. *J Occup Environ Med.* 47(1), 20–25.
18. Flook, E. P., Kumar, B. N., 2011. Is there evidence to link acid reflux with chronic sinusitis or any nasal symptoms? A review of the evidence. *Rhinology.* 49 (1), 11–16.
19. Fokkens, W. J., Lund, V. J., Mullol, J. et al., 2012. European Position Paper in Rhinosinusitis and Nasal polyps. *Rhinology.* 50(supl), 55–87.
20. Fokkens, W. J., 2015. From epithelial cell cultures to quality of life of the surgeon. *Rhinology.* 53 (2), 97–98.
21. Forsgren, K., Jung, Y. G., Stierna, P., Rivero, C., 1999. Regeneration of nerve fibres in the maxillary sinus mucosa after experimental surgery. An immunocytochemical double-labelling study in the rabbit. *Acta Otolaryngol.* 119(4), 486–491.
22. Furukawa, M., Shimoda, H., Kajiwara, T. et al., 2008. Topographic study on nerve-associated lymphatic vessels in the murine craniofacial region by immunohistochemistry and electron microscopy. *Biomed Res.* 29(6), 289–296.
23. Groneberg, D. A., Heppt, W., Cryer, A. et al., 2003. Toxic rhinitis-induced changes of human nasal mucosa innervation. *Toxicol Pathol.* 31(3), 326–331.
24. Gungor, A., Baroody, F. M., Naclerio, R. M. et al., 1999. Decreased neuropeptide release may play a role in the pathogenesis of nasal polyps. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 121(5), 585–590.
25. Hauser- Kronberger, C., Hacker, G. W., Franz, P. et al., 1997. CGRP and substance P in intraepithelial neuronal structures of the human upper respiratory system. *Regulatory peptides.* 72(2-3), 79–85.
26. Hellgren, U. M., Leino, M., Aarnisalo, A. A. et al., 2009. Low tumor necrosis factor alpha levels and neutrophil counts in nasal lavage after mold exposure. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 102(3), 210–215.
27. Hirshoren, N., Kohan, M., Assayag, M. et al., 2013. Extra domain-A fibronectin is necessary for the development of nasal remodeling in chronic allergen-induced rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 110(5), 322–327.
28. Hirt, R., Paulsen, F., Neumann, K. et al., 2009. Immunocytochemical detection of caspase 3 in various diseases of human nasal mucosa. *HNO.* 57(5), 466–467.
29. Hsu, S. M., Raine, L., Fanger, H. 1981. The use of avidin antibody and avidin-biotin peroxidase complex in immunoperoxidase technics. *Am J Clin Pathol.* 75, 816–821.
30. Jono, H., Shuto, T., Xu, H. et al., 2002. Transforming growth factor-beta-Smad signaling pathway cooperates with NF-kappa B to mediate nontypeable *Haemophilus influenzae*-induced MUC2 mucin transcription. *J Biol Chem.* 277(47), 4554–4557.
31. Jornot, L., Lacroix, J. S., Rochot, T., 2008. Neuroendocrine cells of nasal mucosa are a cellular source of bramin- derived neurotropic factor. *Eur Respir J.* 32, 769–774.
32. Kamani, T., Yılmaz, T., Sürücü, S. et al., 2014. Histopathological changes in nasal mucosa with nasal septum deviation. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 271(11), 2969–2974.

33. Kim, D. H., Jeon, E. J., Park, S. N. et al., 2011. Effects of a tumor necrosis factor- α antagonist on experimentally induced rhinosinusitis. *J Biomed Biotechnol.* 2011, 360–457.
34. Kohanski, M. A., Lane, A. P., 2015. Sinonasal epithelial cell response to *Staphylococcus aureus* burden in chronic rhinosinusitis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 141(4), 341–349.
35. Krone, C. L., Trzciński, K., Zborowski, T. et al., 2013. Impaired innate mucosal immunity in aged mice permits prolonged *Streptococcus pneumoniae* colonization. *Infect Immun.* 81(12), 4615–4625.
36. Lacroix, J. S., Lesley, G., Potter, U. et al., 1994. Sympathetic and parasympathetic interaction in vascular control of the nasal mucosa in anaesthetized cats. *Journal of Physiology.* 480, 325–331.
37. Lacroix, J. S., Ricchetti, A. P., Morel, D. et al., 1996. Intranasal administration of neuropeptide Y in man: systemic absorption and functional effects. *British Journal of Pharmacology.* 118, 2079–2084.
38. Laudien, M., Häslar, R., Wohlers, J. et al., 2011. Molecular signatures of a disturbed nasal barrier function in the primary tissue of Wegener's granulomatosis. *Mucosal Immunol.* 4(5), 564–573.
39. Lee, R. J. Chen, B., Doghramji, L. et al., 2013. Vasoactive intestinal peptide regulates sinonasal mucociliary clearance and synergizes with histamine in stimulating sinonasal fluid secretion. *FASEB J.* 27(12), 5094–5103.
40. Liotta, L., Steetler-Stevenson, W., 1990. Metalloproteinases and cancer invasion. *Semin Cancer Biol.* 1, 99–106.
41. Lillard, J. W. Jr., Boyaka, P. N., Chertov, O. et al., 1999. Mechanisms for induction of acquired host immunity by neutrophil peptide defensins. *Proc Natl Acad Sci USA.* 96(2), 651–656.
42. Long, R., Zhou, Y., Huang, J. et al., 2015. Bencycloquidium bromide inhibits nasal hypersecretion in a rat model of allergic rhinitis. *Inflamm Res.* 64(3-4), 213–223.
43. Malinsky, R. R., Valera, F. C., Cavallari, F. E. et al., 2013. Matrix metalloproteinases and their impact on sinus extension in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 270(4), 1345–1348.
44. Meggs, W. J., Elsheik, T., Metzger, W. J. et al., 1996. Nasal pathology and ultrastructure in patients with chronic airway inflammation (RADS and RUDS) following an irritant exposure. *J Toxicol Clin Toxicol.* 34(4), 383–396.
45. Mladina, R., Skitarelic, N., Casale, M., 2010. Two holes syndrome (THS) is present in more than half of the postnasal drip patients? *Acta Otolaryngol.* 130 (11), 1274–1277.
46. Muluk, N. B., Koç, C., Atasoy P., 2004. Localization of T cells and subtypes in the paranasal sinus and turbinate mucosa in patients with chronic sinusitis. *J Otolaryngol.* 33(4), 235 – 242.
47. Nakagawa T., Yamane H., Shigeta, T. et al., 1999. Interaction between fibronectin and eosinophils in the growth of nasal polyps. *Laryngoscope.* 109, 557–556.
48. Ong, C. B., Kumagai, K., Brooks, P. T. et al., 2015. Ozone-Induced Type 2 Immunity in Nasal Airways: Development and Lymphoid Cell Dependence in Mice. *Am J Respir Cell Mol Biol.* Available from: doi:10.1165/rcmb.2015-0165OC [viewed 12.05.2016.].

49. Oyer, S. L., Mulligan, J. K., Psaltis, J. A. et al., 2013. Cytokine correlation between sinus tissue and nasal secretions among chronic rhinosinusitis and controls. *Laryngoscope*. 123(12), 72–78.
50. Ozmen, S., Yucel, O. T., Sinici, I. et al., 2008. Nasal pepsin assay and pH monitoring in chronic rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 118(5), 890–894.
51. Pácová, H., Kucera, T., Astl, J. et al., 2004. Detection of beta-defensins and NOS in healthy and pathological nasal mucosa. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 148(2), 239–240.
52. Park, S. J., Kim, T. H. et al., 2013. Chronic rhinosinusitis with polyps and without polyps is associated with increased expression of suppressors of cytokine signaling 1 and 3. *J Allergy Clin Immunol*. 131(3), 772–780.
53. Pilmane, M., Rumba, I., Sundler, F. et al., 1998. Patterns of occurrence and distribution of neuroendocrine elements in lungs of human with chronic lung diseases. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences*. 53, 144–152.
54. Prince, D., Corcoran, B. M., Mayhew I. G., 2003. Changes in nasal mucosal innervation in horses with grass sickness. *Equine Vet J*. 35(1), 60–66.
55. Powe, D. G., Huskisson, R. S., Carney, A. S. et al., 2001. Evidence for an inflammatory pathophysiology in idiopathic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 31(6), 864–872.
56. Proud, D., Sanders, S. P., Wiehler, S., 2004. Human rhinovirus infection induces airway epithelial cell production of human beta-defensin 2 both in vitro and in vivo. *J Immunol*. 172(7), 4637–4645.
57. Pujols, L., Fuentes-Prado, M., Fernández-Bertolín, L. et al., 2011. Lower sensitivity of nasal polyp fibroblasts to glucocorticoid anti-proliferative effects. *Respiratory Medicine*. 105, 218–225.
58. Ramanathan, M. Jr., Lee, W. K., Spannhake, E. W. et al., 2008. Th2 cytokines associated with chronic rhinosinusitis with polyps down-regulate the antimicrobial immune function of human sinonasal epithelial cells. *Am J Rhinol*. 22(2), 115–121.
59. Revington, M., Lacroix, J., Potter, E., 1997. Sympathetic and arasympathetic interaction in vascular and secretory control of the nasal mucosa in anaesthetized dogs. *J Physiol*. 505(suppl), 823–831.
60. Rizzo, R., Malagutti, N., Bortolotti, D. et al., 2014. Infection and HLA-G molecules in nasal polyposis. *J Immunol Res*. 2014, 407–430.
61. Rocha-de-Souza, C. M., Berent-Maoz, B., Mankuta, D. et al., 2008. Human mast cell activation by *Staphylococcus aureus*: interleukin-8 and tumor necrosis factor alpha release and the role of Toll-like receptor 2 and CD48 molecules. *Infect Immun*. 76(10), 4489–4497.
62. Sachse, F., Becker, K., von Eiff, C. et al., 2010. *Staphylococcus aureus* invades the epithelium in nasal polyposis and induces IL-6 nasal epithelial cells in vitro. *Allergy*. 65(11), 1430–1437.
63. Sanu, A., Eccels, R., 2008. Postnasal drip syndrome. Two hundred years of controversy between UK and USA. *Rhinology*. 46, 86–91.
64. Senanayake, M. R. B., 2013. Paranasal sinus nitric oxide and migraine: A new hypothesis on the sino rhinogenic theory. *Medical Hypotheses*. 80(4), 329–340.

65. Sieńkiewicz, A., Olszewska, M., Olszewska, E. et al., 2007. Neuroendocrine cells in the nasal mucosa – preliminary report. *Folia Histochem Cytobiol.* 45(2), 123–127.
66. Southwood, J. E., Hoekzema, C. R., Samuels, T. L. et al., 2015. The Impact of Pepsin on Human Nasal Epithelial Cells In Vitro: A Potential Mechanism for Extraesophageal Reflux Induced Chronic Rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 124(12), 957–964.
67. Sudhoff, H., Klenke, C., Greiner, J. F. et al., 2015. 1,8-Cineol Reduces Mucus-Production in a Novel Human Ex Vivo Model of Late Rhinosinusitis. *PLoS One.* Available from: doi:24;10(7):e0133040 [viewed 23.06.2016.].
68. Tansavatdi, K. P., McGill, L., Riggs, S. et al., 2010. Development of an animal model for wound healing in chronic rhinosinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 136(8), 807–812.
69. Teibe, U., 2007. *Biologiskā statistika.* LU.
70. Terasaki, G., Paauw, D. S., 2014. Evaluation and treatment of chronic cough. *Med Clin North Am.* 98(3), 391–403.
71. Trimarchi, M., Miluzio, A., Nicolai, P. et al., 2006. Massive apoptosis erodes nasal mucosa of cocaine abusers. *Am J Rhinol.* 20(2), 160–164.
72. Vachier, I., Vignola, A. M., Chiappara, G. et al., 2004. Inflammatory features of nasal mucosa in smokers with and without COPD. *Thorax.* 59(4), 303–307.
73. Valera, F. C., Umezawa, K., Brassesco, M. S. et al., 2012. Suppression of inflammatory cytokine secretion by an NF-κB inhibitor DHMEQ in nasal polyps fibroblasts. *Cell Physiol Biochem.* 30(1), 13–22.
74. Van Crombruggen, K., Jacob, F., Zhang, N. et al., 2013. Damage-associated molecular patterns and their receptors in upper airway pathologies. *Cell Mol Life Sci.* 70(22), 4307–4321.
75. Van Rijswijk, J. B., Blom, H. M., Klein, J. A. et al., 2003. Inflammatory cells seem not to be involved in idiopathic rhinitis. *Rhinology.* 41(1), 25–30.
76. Van Rijswijk, J. B., Blom, H. M., Fokkens, W. J., 2005. Idiopathic rhinitis, the ongoing quest. *Allergy.* 60(12), 1471–1481.
77. Velanovich, V., 2009. Gastroesophageal reflux disease and the airway-essentials for the surgeon. *World J Gastrointest Surg.* 30(1), 8–10.
78. Wang M., Lung M., 2003. Adrenergic mechanisms in canine nasal venous systems. *Br J Pharmacol.* 138, 145–155.
79. Wang, L. F., Chien, C. Y., Chiang, F. Y. et al., 2012. Corelationship between matrix metalloproteinase 2 and 9 expression and severity of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy.* 26(1), 1–4.
80. Wang, Y. J, Gong, G. Q., Chen, S. et al., 2014. NLRP3 Inflammasome Sequential Changes in Staphylococcus aureus-Induced Mouse Model of Acute Rhinosinusitis. *Int J Mol Sci.* 15(9), 15806–15820.
81. Zanger, P., Nurjadi, D., Vath, B. et al., 2011. Persistent nasal carriage of Staphylococcus aureus is associated with deficient induction of human beta-defensin 3 after sterile wounding of healthy skin in vivo. *Infect Immun.* 79(7), 2658–2662.

6. PUBLIKĀCIJAS UN PREZENTĀCIJAS PAR PĒTĪJUMA TĒMU

Zinātniskie raksti (4):

1. Sumeraga, G., Pilmane, M., Kise, L. Neuropeptides in the Nasal and Nasopharyngeal Mucosa in Patients with Postnasal Drip Syndrome. Riga Stradins University Collection of Scientific Papers 2011: 93–100.
2. Sumeraga, G., Pilmane, M. Distribution of neuropeptides in nasal and nasopharyngeal mucosa in patients with the postnasal drip syndrome. Papers on Anthropology XX, 2011, 389–404.
3. Sumeraga, G., Pilmane, M., Kise, L. Tissue remodeling process in upper airway mucosa in case of isolated postnasal drip syndrome. Theory and Practice in Medicine. 2012; 18(vol. 3): 260–266.
4. Sumeraga, G., Pimane, M., Kise, L. Распределение интерлейкинов и цитокинов в слизистой оболочке носа и носоглотки при изолированном синдроме постназального затекания. Вестник оториноларингологии. Pieņemts publikācijai 2017.

Tēzes un prezentācijas starptautiskās zinātniskās konferencēs (6):

1. Sumeraga, G., Pilmane, M., Kise, L. The distribution and appearance of neuropeptides in the nasal and nasopharyngeal mucosa of patients with post nasal drip syndrome. 1st Congress of CE-ORL-HNS, Barcelona, Spain 2011.02.–06.07. (Mutisks ziņojums).
2. Sumeraga, G., Pilmane, M., Kise, L. The distribution of neuropeptides in nasal and nasopharyngeal mucosa in patients with post nasal drip syndrome. 5th Baltic Otorhinolaryngology Congress. Rīga, Latvia, 2011. 16.–18.09. (Mutisks ziņojums).
3. Sumeraga, G., Pilmane, M. Distribution of neuropeptides in nasal and nasopharyngeal mucosa in patients with post nasal drip syndrome. Baltic Morphology VI, Tartu, Estonia. 2011. 22.–23.09. (Stenda referāts).

4. Sumeraga, G., Pilmane, M., Kise, L. The implication of neurogenic inflammation and tissue remodeling process in upper airway mucosa on pathogenesis of isolated postnasal drip syndrome. 24. Congress of the European Rhinologic Society, Toulouse, France 2012. FP-85; Thesis. (Mutisks ziņojums).
5. Baltic Morphology VII The role of cytokines and neurogenic inflammation in case of isolated postnasal drip syndrome. 2013. gada 8. novembrī, Rīga, Latvija (Mutisks ziņojums).
6. 2nd Meeting of European Academy of ORL-HNS and CE ORL-HNS. Identification of apoptosis in the nasal and nasopharyngeal mucosa in case of isolated postnasal drip syndrome. 2013. gada 27.04.–01.05. Nica, Francijā (Mutisks ziņojums).

Tēzes un prezentācijas konferencēs Latvijā (6):

1. Sumeraga, G., Ķīse, L., Pilmane, M. Neuropeptīdu sadalījums deguna un aizdegunes gļotādā pacientiem ar aizdegunes tecēšanas sindromu. Rīgas Stradiņa universitātes 2011. gada Zinātniskās konferences tēzes 2011; 86. lpp. Mutiska uzstāšanās).
2. Sumeraga, G., Pilmane, M., Ķīse, L. Augšējo elpceļu gļotādas audu remodelācija pacientiem ar aizdegunes tecēšanas sindromu. Rīgas Stradiņa universitātes 2012. gada Zinātniskās konferences tēzes 2012; 82. lpp. (Mutiska uzstāšanās).
3. Sumeraga, G., Pilmane, M., Ķīse, L. Deguna un aizdegunes gļotādas audu apoptozes noteikšana pacientiem ar aizdegunes tecēšanas sindromu. RSU Zinātniskās konferences tēzes. 2013; 137. lpp. (Stenda referāts).
4. Sumeraga, G., Pilmane, M. Izolēts aizdegunes tecēšanas sindroms – deguna un aizdegunes gļotādas audu morfoloģiskais un imūnhistoķīmiskais raksturojums. RSU Zinātniskās konferences tēzes. 2014; 89. lpp. (Mutiska uzstāšanās).

5. Sumeraga, G., Pilmane, M. Deguna gļotādas morfoloģiskā un imūnhistoķīmiskā analīze pacientiem ar klīniski nozīmīgu deguna starpsienas deviāciju. RSU Zinātniskās konferences tēzes, 2015; 82. lpp. (Mutiska uzstāšanās).
6. Sumeraga, G., Pilmane, M. Deguna gļotādas morfoloģiskā un imūnhistoķīmiskā analīze pacientiem ar izolētu aizdegunes tecēšanas sindromu. RSU Zinātniskās konferences tēzes, 2016; 93. lpp. (Stenda referāts).

PATEICĪBAS

Visdziļākā pateicība mana darba vadītājam *Dr. med., Dr. habil. med.* profesorei Mārai Pilmanei par ārkārtīgi lielo ieguldīto darbu, pacietību, iedrošinājumu, padomiem, atbalstu un zināšanām.

Pateicos arī *Dr. med.* asociētajai profesorei Ligijai Ķīsei par padomiem, konstruktīvu kritiku un atbalstu promocijas darba izstrādē.

Mana patiesa pateicība visiem RSU Anatomijas un antropoloģijas institūta darbiniekiem, bet jo īpaši Natālijai Morozai par ieguldīto darbu preparātu sagatavošanā un Elitai Jakovickai par sadarbības koordinēšanu.

No sirds pateicos Latvijas Universitātes vadošajam pētniekam *Dr. biol.* Normundam Jurkam par ieguldīto darbu un padomiem pētījuma datu statistiskajā apstrādē.

Pateicos Paula Stradiņa Klīniskās universitātes slimnīcas Izglītības un zinātnes departamentam par iespēju un atbalstu promocijas darba izstrādē.

Un, protams, liels liels paldies visiem maniem kolēģiem Otorinolaringoloģijas klīnikā, kuri ikdienā atbalstīja, deva padomus un uzdeva āķīgus jautājumus, kuri uzmundrināja mani pabeigt darbu, kad reizēm nolaidās rokas.

Vislielākais paldies maniem pacientiem, kuri uzticējās man un piekrita piedalīties pētījumā, tādējādi veicinot izolēta aizdegunes sindroma izpēti.

Paldies manai ģimenei, vecākiem par atbalstu darba tapšanas laikā, un, protams, vislielākais paldies manām meitām – Jūs esat galvenais iemesls, kas rosina mani arvien mācīties, pētīt un izprast.