

Rola glikoaminoglikanów i egzoglikozydaz w przewlekłym zapaleniu zatok przynosowych – wyniki wstępne

Glycosaminoglycans and exoglycosidases in chronic rhinosinusitis – initial results

MARTYNA WANIEWSKA-ŁĘCZYCKA^{1/}, SYLWIA CHOJNOWSKA^{2/}, KATARZYNA KOWALIK^{1/},
JANUSZ SIERDZIŃSKI^{3/}, MARIOLA ZAGOR POPKO^{1/}

^{1/} Klinika Otorynolaryngologii Wydziału Lekarsko-Dentystycznego, Warszawski Uniwersytet Medyczny w Warszawie

^{2/} Wydział Nauk o Zdrowiu Państwowej Wyższej Szkoły Informatyki i Przedsiębiorczości w Łomży

^{3/} Zakład Informatyki Medycznej i Telemedycyny, Warszawski Uniwersytet Medyczny w Warszawie

Wprowadzenie. Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP) jest częstym schorzeniem o nieznanej etiologii i mechanizmie powstawania. Wyróżnia się dwie podgrupy pacjentów PZZP: z polipami oraz bez polipów, różniące się między sobą obrazem klinicznym i immunologicznym oraz aktywnością choroby. Zmiany stężenia w tkance i surowicy krwi glikoaminoglikanów (GAG) oraz aktywności egzoglikozydaz lizosomalnych zaobserwowano w wielu procesach zapalnych.

Cel pracy. Ocena wpływu PZZP na zawartość GAG i aktywność egzoglikozydaz lizosomalnych w surowicy i w tkance błony śluzowej nosa pacjentów z polipami oraz bez polipów.

Materiał i metody. Grupa badana obejmowała 30 pacjentów (10-PZZP bez polipów; 10-PZZP z polipami, 10-grupa kontrolna). Materiał stanowiła błona śluzowa kompleksu ujściowo-przewodowego zatok przynosowych oraz surowica krwi obwodowej. W pobranym materiale oceniano zawartość glikoaminoglikanów oraz aktywność egzoglikozydaz lizosomalnych.

Wyniki. W grupie pacjentów PZZP z polipami zaobserwowano istotnie obniżony poziom GAG w tkance w porównaniu do pacjentów z PZZP bez polipów oraz istotny spadek aktywności wybranych egzoglikozydaz (α -fukozydazy, α -mannozydazy i β -glukuronidazy) w porównaniu do grupy kontrolnej.

Wnioski. Podwyższone stężenie GAG w grupie pacjentów PZZP bez polipów może być odpowiedzialne za proces włóknienia błony śluzowej jamy nosa. Obniżone stężenie wybranych egzoglikozydaz w śluzówce nosa pacjentów PZZP z polipami, w porównaniu do PZZP bez polipów, zestawione ze zmniejszoną zawartością GAG, może tłumaczyć mechanizm powstania obrzęku oraz polipów.

Słowa kluczowe: Przewlekłe Zapalenie Zatok Przynosowych, PZZP, glikoaminoglikany, egzoglikozydazy

Introduction. Chronic rhinosinusitis (CRS) is a common condition with unknown etiology and pathogenesis. The patients with CRS are divided into two subgroups: with nasal polyps (CRSwNP) and without nasal polyps (CRSsNP). They differ in clinical and immunological pictures and recurrence rate. Changes in serum and blood serum levels of glycosaminoglycans (GAGs) and lysosomal exoglycosidase activity have been observed in many inflammatory processes.

Aim. Assessment of the effect of CRS on GAG content and activity of lysosomal exoglycosidases in serum and nasal mucosal tissue of patients with polyps and without polyps.

Material and Methods. The study group included 30 subjects ((10 CRSsNP patients, 10 CRSwNP patients and 10 controls). The material was the mucous membrane of the osteomeatal complex and the peripheral blood serum. GAGs concentration and exoglycosidases activities were determined in the material.

Results. Patients with CRSwNP had significantly lower concentration of GAGs in nasal mucosa in comparison to CRSsNP patients and significantly lower activity of selected exoglycosidases (α -fucosidase, α -mannosidase and β -glucuronidase) in comparison to control group.

Conclusions. Fibroses process observed in CRSsNP tissue may be a result of the increased concentration of GAGs in nasal tissue. Decreased activity of selected exoglycosidases in CRSwNP with diminished concentration of tissue GAGs may reflect anergic state that contributes to edematous change of the nasal tissue.

Key words: chronic rhinosinusitis, CRSsNP, CRSwNP, glycosaminoglycans, exoglycosidases

© Otorynolaryngologia 2019, 18(1): 25-30

www.mediton.pl/orl



Adres do korespondencji / Address for correspondence

Martyna Waniewska-Łęczycka
Klinika Otorynolaryngologii Wydziału Lekarsko-Dentystycznego
Warszawski Uniwersytet Medyczny
ul. Stepińska 19/25, 00-739 Warszawa
tel. 508 398 338; e-mail: martina.waniewska@gmail.com

Wykaz skrótów:

PZZP – przewlekłe zapalenie zatok przynosowych
GAG – glikoaminoglikany
GAL – galaktozydaza
GLU – β -glukuronidaza
HEX – N-acetylo- β -heksozoaminidaza
FUC – α -fukozydaza
MAN – α -mannozydaza
skala LM – skala Lund-Mackay
HS – siarczan heparyny/heparanu
CS – siarczan chondroityny
DS – siarczan dermatanu
SK – siarczan keratanu
HA – kwas hialuronowy

WSTĘP

Przewlekłe zapalenie zatok przynosowych (PZZP) jest stanem zapalnym błony śluzowej jam nosa i zatok przynosowych trwającym ponad 12 tygodni, z jednoczesnym występowaniem takich objawów jak: niedrożność nosa, katar, ściekanie wydzieliny po tylnej ścianie gardła, ból twarzoczaszki w rzucie zatok przynosowych z towarzyszącym zmniejszeniem lub utratą węchu [1]. W Europie na PZZP choruje około 10,9% populacji. Zarówno postać ostra zapalenia zatok przynosowych jak i przewlekła wpływają nie tylko na jakość życia pacjenta, ale również generują ogromne koszty związane z leczeniem ambulatoryjnym i stacjonarnym pacjentów [2, 3].

Do czynników etiologicznych PZZP należą m.in.: alergia, zmiany w biofilmie błony śluzowej jam nosa i zatok przynosowych, nietolerancja kwasu acetylosalicylowego [4], refluks gardłowo-krtaniowy, koinfekcja bakteryjna i grzybicza [5], niedobór witaminy D, odmienności w budowie anatomicznej jam nosa, jednoczesne współistnienie superantygenów, niedobory odporności czy różne predysponujące czynniki genetyczne [2, 6].

Wyróżniamy dwie podgrupy pacjentów z PZZP: bez polipów i z polipami. Obie podgrupy różnią się obrazem klinicznym i immunologicznym, częstością nawrotów i nasileniem PZZP. Dokładny patomechanizm powstawania PZZP i występowania powyższych różnic nie jest dokładnie poznany [2, 6-8]. Jednocześnie żadna z dotychczasowych teorii dotyczących PZZP nie rozważa roli glikoaminoglikanów (GAG) w przebiegu lokalnego stanu zapalnego w błonie śluzowej jam nosa i zatok przynosowych pacjentów z polipami i bez polipów. GAG wchodzi w skład proteoglikanów należących do glikokoniugatów [9]. Glikokoniugaty to makro-

cząsteczki obejmujące glikoproteiny, proteoglikany i glikolipidy. Glikoproteiny to białka zawierające oligosacharydy połączone bezpośrednio z białkiem poprzez wiązania N- lub O-glikozydowe. Do GAG należą: siarczan heparyny/heparanu (HS), siarczan chondroityny (CS), siarczan dermatanu (CS), siarczan keratanu (SK) oraz kwas hialuronowy (HA) [10]. Glikoproteiny są głównie zlokalizowane w błonach komórkowych, macierzy pozakomórkowej oraz płynach ustrojowych [11]. Proteoglikany są głównie zlokalizowane w substancji pozakomórkowej, gdzie między innymi regulują nawodnienie tkanek. Glikokoniugaty są zaangażowane w wiele procesów zapalnych organizmu poprzez regulowanie odpowiedzi immunologicznej bezpośrednio i pośrednio wpływając na adhezję, migrację i proliferację komórek. Glikokoniugaty i metabolizujące je enzymy służą jako biomarkery wielu chorób, takich jak choroby zapalne kości i stawów, choroby nowotworowe, choroba Alzheimera czy choroby sercowo-naczyniowe [12-15].

Łańcuchy oligo- i polisacharydowe glikokoniugatów są rozkładane przez lizosomalne egzoglikozydazy. Do egzoglikozydaz należą między innymi: β -galaktozydaza (GAL) i β -glukuronidaza (GLU), N-acetylo- β -heksozoaminidaza (HEX), α -fukozydaza (FUC), α -mannozydaza (MAN). Również zmiany aktywności lizosomalnych egzoglikozydaz są wykorzystywane jako specyficzne markery w różnych chorobach zapalnych, takich jak boreliozowe zapalenie stawów czy choroby zapalne jelit [16-18].

Badanie patomechanizmów PZZP podjęliśmy z nadzieją, że pozwoli nam to zmniejszyć częstość nawrotów PZZP i zredukuje wskazania do leczenia operacyjnego w tej grupie pacjentów. W niniejszym artykule sprawdzamy wpływ PZZP z i bez polipów na zmiany w stężeniu GAG oraz aktywność egzoglikozydaz w błonie śluzowej jam nosa i zatok przynosowych, porównując otrzymane wyniki do stężenia GAG i aktywności egzoglikozydaz w surowicy krwi.

MATERIAŁ I METODY

Grupę badaną stanowiło 30 pełnoletnich pacjentów poddanych operacji mikrochirurgii wewnątrznosowej typu ESS (*endoscopic sinus surgery*) przeprowadzonej w Klinice Otorinolaryngologii Wydziału Lekarsko-Dentystycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie w 2016 roku. Zgodnie z rozpoznaniem choroby, pacjentów podzielono na trzy grupy według kryteriów klinicznych EPOS 2012 [1] (1. PZZP bez polipów – 10 os.; 2. PZZP z polipami – 10 os.; 3. grupa kontrolna – 10 os.).

Wyniki przedoperacyjnych badań endoskopowych oceniano zgodnie ze skalą punktacji Lund

-Kennedy'ego [19]. Przed zabiegiem wykonano każdemu pacjentowi badanie tomografii komputerowej zatok przynosowych, a stopień zaawansowania zmian zapalnych oceniano zgodnie z radiologiczną skalą punktacji Lund-Mackay (skala LM) [20]. Na podstawie badania podmiotowego, przedmiotowego oraz badania radiologicznych pacjentów odpowiednio przypisywano do grup badanych. Grupę kontrolną stanowili pacjenci z odmiennościami w budowie jamy nosa, takimi jak skrzywienie przegrody nosa czy małżowina nosowa puszkowa, bez jednoczesnych klinicznych i radiologicznych cech PZZP.

Materiał stanowiła pełnej grubości błona śluzowa pobrana z przednio-dolnego fragmentu małżowiny nosowej środkowej lub fragment wyrostka haczykowatego (rejon kompleksu ujściowo-przewodowego zatok przynosowych). Po oczyszczeniu z fragmentów kostnych, błonę śluzową przechowywano w temp. -80°C do czasu analizy biochemicznej. Jednocześnie w trakcie zabiegu pobierano od pacjentów krew (5 ml) z żyły obwodowej do próbek, które po wytworzeniu się skrzepu wirowano 10 minut, 4000 obrotów na minutę w $+4^{\circ}\text{C}$. Surowicę przenoszono do plastikowych próbek typu Eppendorf i przechowywano w temp. -80°C do czasu oznaczeń biochemicznych.

Oznaczenia biochemiczne przeprowadzono w Wydziale Nauk o Zdrowiu Państwowej Wyższej Szkoły Informatyki i Przedsiębiorczości w Łomży, a wyniki opracowano w Klinice Otorynolaryngologii Wydziału Lekarsko-Dentystycznego Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego w Warszawie.

Stężenia glikozoaminoglikanów w surowicy i tkankach oznaczano metodą Barbosa i wsp. [21], a aktywność lizosomalnych egzoglikozydaz oznaczano metodą Marciniak i wsp. [22].

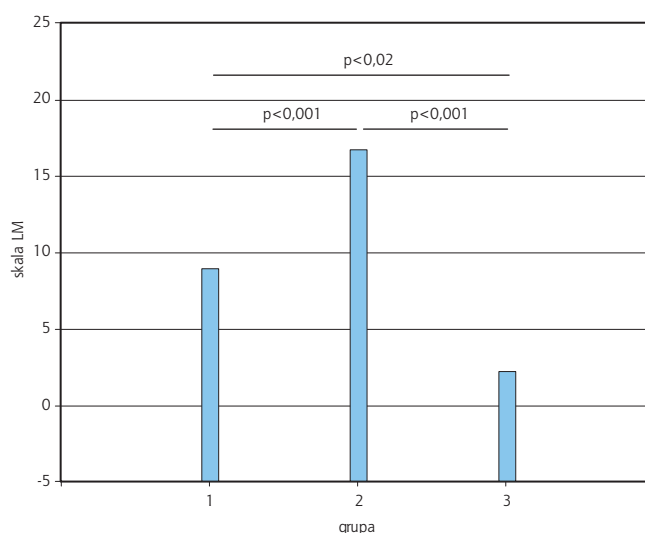
Analizę statystyczną przeprowadzono przy użyciu programu Statistica 12.0 metodą ANOVA. Za statystycznie istotne uważano wartości $p < 0,05$. Test Anova posłużył do oceny istotności statystycznej pomiędzy badanymi grupami. Do analizy korelacji między zmiennymi użyto dodatkowo testu Bonferroni oraz testu korelacji Spearmana.

Badanie było wykonywane za zgodą Komisji Bioetycznej Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego.

WYNIKI

Zestawienie danych w tabeli I wskazuje, iż najmłodszą grupę stanowili pacjenci z grupy kontrolnej (średnia wieku ok. 40 lat). Najstarszą grupę stanowili pacjenci z PZZP z polipami (średnia wieku ok. 51 lat). Średnia wieku pacjentów z PZZP bez polipów wynosiła ok. 47 lat. W skali LM (ryc. 1) stwierdzono

istotne statystycznie różnice między grupami; najwyższe wartości były w grupie PZZP z polipami, a najniższe w grupie kontrolnej (tab. I).



Ryc. 1. Stan pacjentów w skali LM w grupie: 1 – PZZP bez polipów; 2 – PZZP z polipami; 3 – grupa kontrolna ($p < 0,001$, $p < 0,001$, $p < 0,02$)

Tabela I. Charakterystyka kliniczna pacjentów

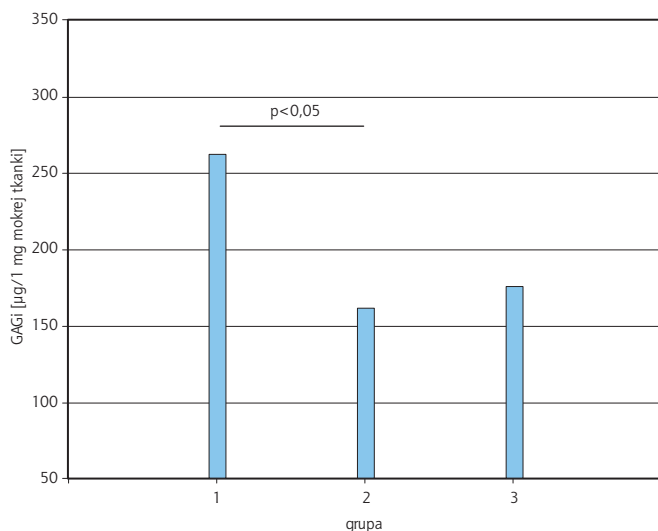
Grupa badana	PZZP bez polipów	PZZP z polipami	Grupa kontrolna	Wszyscy pacjenci
Liczba pacjentów	10	10	10	30
Średnia wieku	od 24 do 68 (47)	od 31 do 73 (51)	od 22 do 60 (40)	46
Kobiety/ Mężczyźni	5/5	4/6	3/7	12/18
Średnia w skali LM	8,9	16,65	2,29	11,4

Stężenia glikozoaminoglikanów w tkance i surowicy

Stwierdzono istotne statystycznie wyższe stężenia GAG w tkankach pacjentów z PZZP bez polipów w porównaniu do pacjentów z PZZP z polipami. Jednocześnie pacjenci z PZZP z polipami wykazywali tendencję do niższych wartości stężeń GAG w tkance w stosunku do grupy kontrolnej (ryc. 2). Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w GAG surowicy, jednak najwyższe wartości zanotowano w grupie kontrolnej (3,19 $\mu\text{g/ml}$ surowicy) w porównaniu do PZZP z polipami (3,17 $\mu\text{g/ml}$ surowicy) i bez polipów (3,05 $\mu\text{g/ml}$ surowicy).

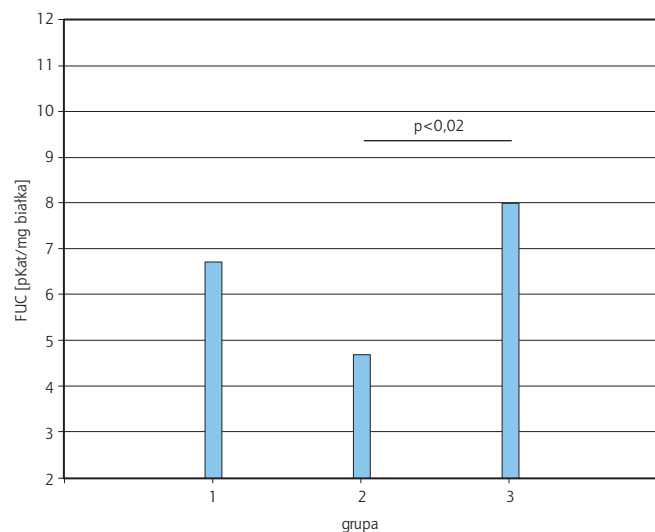
Aktywność egzoglikozydaz lizosomalnych w tkance i surowicy

U pacjentów z PZZP z polipami stwierdzono istotne statystycznie obniżenie aktywności: FUC, MAN, GLU w badanej tkance w porównaniu do

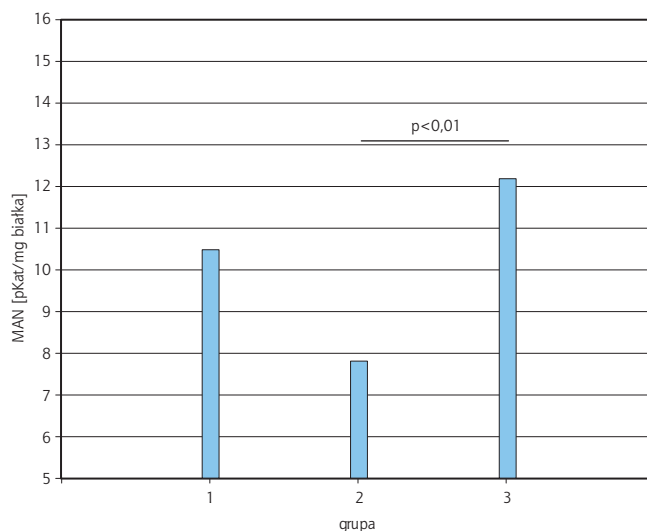


Ryc. 2. Stężenie GAG w błonie śluzowej jam nosa i zatok przynosowych, $p < 0,05$ w grupie: 1 – PZZP bez polipów; 2 – PZZP z polipami; 3 – kontrolnej

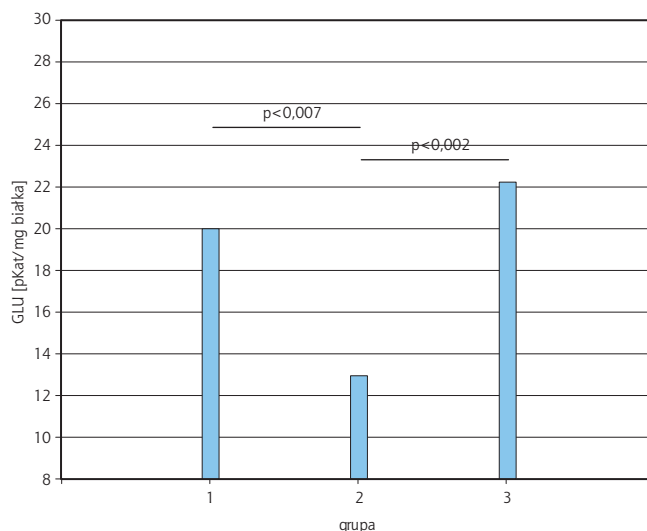
grupy kontrolnej, z jednoczesną tendencją do niższych wartości FUC, MAN, GLU w porównaniu do pacjentów z PZZP bez polipów (ryc. 3, 4, 5). Nie stwierdzono różnic statystycznych w aktywności GAL i HEX, jednak tendencję do najniższych wartości zaobserwowano w grupie pacjentów z PZZP z polipami (GAL – 8,7 pKat/mg białka; HEX – 100 pKat/mg białka), w porównaniu do grupy kontrolnej (GAL – 10,8 pKat/mg białka; HEX – 120 pKat/mg białka) i PZZP bez polipów (GAL – 10,5 pKat/mg białka; HEX – 130 pKat/mg białka). Nie stwierdzono istotnie statystycznych różnic między badanymi grupami w aktywności badanych egzoglikozydaz w surowicy krwi.



Ryc. 3. Aktywność α -fukozydazy (FUC) w błonie śluzowej jam nosa i zatok przynosowych, $p < 0,02$ w grupie: 1 – PZZP bez polipów; 2 – PZZP z polipami; 3 – kontrolnej



Ryc. 4. Aktywność α -mannozydazy (MAN) w błonie śluzowej jam nosa i zatok przynosowych, $p < 0,01$ w grupie: 1 – PZZP bez polipów; 2 – PZZP z polipami; 3 – kontrolnej



Ryc. 5. Aktywność β -glukuronidazy (GLU) w błonie śluzowej jam nosa i zatok przynosowych w grupie: 1 – PZZP bez polipów ($p < 0,002$); 2 – PZZP z polipami ($p < 0,007$); 3 – kontrolnej

DYSKUSJA

Zgodnie z Międzynarodowym Konsensusem Towarzystwa Alergologii i Rynologii z 2015 roku, „Zapalenie zatok przynosowych jest terminem obejmującym kilka chorób zapalnych błony śluzowej jam nosa i zatok przynosowych.” [2]. Pomimo konsensusu PZZP zarówno u dzieci jak i u dorosłych podzielone jest na dwie podgrupy w zależności od obecności polipów: PZZP z polipami oraz PZZP bez polipów [23]. Dokładna przyczyna oraz mechanizm powstawania PZZP nie są dokładnie poznane [2].

W naszym badaniu stwierdziliśmy: 1. Znacznie obniżone stężenie GAG w grupie z polipami

w porównaniu do tkanki pacjentów z PZZP bez polipów, oraz tendencję do zmniejszania się stężenia GAG w błonie śluzowej w stosunku do grupy kontrolnej (ryc. 2); 2. Znacząco niższą aktywność FUC (ryc. 3), MAN (ryc. 4), GLU (ryc. 5) błonie śluzowej PZZP z polipami w porównaniu do aktywności w śluzówce nosa pacjentów grupy kontrolnej i spadek aktywności GAL oraz HEX w błonie śluzowej PZZP z polipami w porównaniu do śluzówki nosa pacjentów z PZZP bez polipów; 3. Znaczący wzrost wyniku w skali LM w PZZP bez polipów w porównaniu do kontroli i PZZP z polipami w porównaniu do PZZP bez polipów i grupy kontrolnej (ryc. 1).

Nasze wyniki wskazujące na znacznie podwyższony poziom GAG w błonie śluzowej jamy nosa i zatok przynosowych u pacjentów z PZZP bez polipów koreluje z obrazem podwyższonego poziomu m.in. HA w takich chorobach jak idiopatyczne włóknienie płuc, gdzie proces włóknienia jest stymulowany przez nadmierne wytwarzanie GAG poprzez określone czynniki stanu zapalnego obserwowane we włóknieniu płuc [23, 24]. Podobny przebieg procesu włóknienia do obserwowanego w płucach został także opisany u pacjentów z PZZP bez polipów [8, 25].

Znaczący spadek stężenia GAG w błonie śluzowej jamy nosa i zatok przynosowych pacjentów PZZP z polipami w porównaniu do pacjentów PZZP bez polipów potwierdza hipotezę, iż PZZP z polipami jest względnie anergicznym stanem w porównaniu do pacjentów z PZZP bez polipów. Istnieją bowiem doniesienia wskazujące, iż PZZP bez polipów różni się w porównaniu do PZZP z polipami m.in. ilością lizozymu, jak również aktywnością C3 i C5 układu dopełniacza [26-28], a co za tym idzie u pacjentów z PZZP bez polipów istnieje zwiększona aktywność układu odpornościowego w stosunku do różnych drobnoustrojów [2].

Niższa aktywność FUC (ryc. 3), MAN (ryc. 4) oraz GLU (ryc. 5) u pacjentów z PZZP z polipami w stosunku do grupy kontrolnej dodatkowo potwierdza anergizm w grupie pacjentów z polipami. Teza o anergii w tkance polipów jest zgodna z doniesieniem Chojnowskiej i wsp. [29], o obniżonej aktywności HEX i HEXB w błonie śluzowej bezpośrednio pobranej z polipów jamy nosa w porównaniu do aktywności HEX i HEXB w błonie śluzowej pobranej od pacjentów z hipertroficznym przerostem małżowiny nosowej dolnej.

Poziom aktywności egzoglikozydaz w błonie śluzowej jamy nosa i zatok przynosowych jest prawdopodobnie wynikiem aktualnego stężenia glikoaminoglikanów i stanu metabolicznego błony śluzowej jamy nosa i zatok przynosowych w poszczególnych grupach pacjentów, ze względu na bezpośrednią korelację pomiędzy stężeniem GAG a aktywnością egzoglikozydaz. W PZZP bez polipów zaobserwowaliśmy korelację odwrotnie proporcjonalną pomiędzy GAG a aktywnością egzoglikozydaz, tj. zwiększoną zawartość GAG przy jednoczesnym niedoborze aktywności egzoglikozydaz, enzymów je degradujących, co może wyjaśniać przebudowę włóknistą błony śluzowej jamy nosa i zatok przynosowych u pacjentów z PZZP bez polipów [8, 25].

Podsumowując, obecne wyniki wskazujące na różnice w stężeniu GAG i aktywności egzoglikozydaz lizosomalnych między błoną śluzową nosa i zatok przynosowych pacjentów z PZZP bez polipów i z polipami, mogą posłużyć w dalszych badaniach nad różnicowaniem obu tych schorzeń, a co za tym idzie opracowywaniem w przyszłości spersonalizowanej terapii tych pacjentów. Jednak wyjaśnienie patomechanizmu PZZP bez polipów i z polipami wymaga dalszych, pogłębionych badań obejmujących między innymi metabolizm energetyczny.

Piśmiennictwo

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology* 2012; 50(1): 1-12.
2. Orlandi RR, Kingdom TT, Hwang PH, Smith TL, Alt JA, Baroody FM, et al. International Consensus Statement on Allergy and Rhinology: Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol* 2016; 6 Suppl 1: S22-209.
3. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Ashok Kumar K, Kramper M, et al. Clinical practice guideline (update): adult sinusitis. *Otolaryngology – head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology – Head and Neck Surgery* 2015; 152(2 Suppl): S1-S39.
4. Jung JH, Cha HE, Kang IG, Kim ST. Clinical characteristics of biofilms in patients with chronic rhinosinusitis: a prospective case-control study. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 67(1): 1-6.
5. Delehaye E, Dore MP, Bozzo C, Mameli L, Delitala G, Meloni F. Correlation between nasal mucociliary clearance time and gastroesophageal reflux disease: our experience on 50 patients. *Auris, Nasus, Larynx* 2009; 36(2): 157-61.
6. Lee S, Lane AP. Chronic rhinosinusitis as a multifactorial inflammatory disorder. *Curr Infect Dis Rep* 2011; 13(2): 159-68.
7. Chojnowska S, Waszkiewicz N, Kołodziejczyk ZP, Konarzewska-Duchnowska E, Ościłowicz K, Cabaj-Wiater I i wsp. Etiopathogenesis of nasal polyps. *Prog Health Sci* 2013; 3(2): 151-9.

8. Van Crombruggen K, Zhang N, Gevaert P, Tomassen P, Bachert C. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(4): 728-32.
9. Buddecke E. Proteoglycans. (in) *The Sugar Code Fundamentals of Glycosciences*. Gabius H-J (ed.). Germany: Wiley-VCH, Weinheim 2009: 199-216.
10. Cripps JG, Crespo FA, Romanovskis P, Spatola AF, Fernandez-Botran R. Modulation of acute inflammation by targeting glycosaminoglycan-cytokine interactions. *Int Immunopharmacol* 2005; 5(11): 1622-32.
11. Alberts BJA, Lewis J, Raff M, Roberts K, Walter P. Membrane structure. *Molecular Biology of the Cell*. Garland Science – Taylor & Francis Group 2008: 617-50.
12. Afratis N, Gialeli C, Nikitovic D, Tseggenidis T, Karousou E, Theocharis AD, et al. Glycosaminoglycans: key players in cancer cell biology and treatment. *FEBS J* 2012; 279(7): 1177-97.
13. Ariga T, Miyatake T, Yu RK. Role of proteoglycans and glycosaminoglycans in the pathogenesis of Alzheimer's disease and related disorders: amyloidogenesis and therapeutic strategies - a review. *J Neurosci Res* 2010; 88(11): 2303-15.
14. Cechowska-Pasko M, Wolanska M, Pallka J. Glycosaminoglycan-degrading enzymes in the skin of fasted rats. *Comparative biochemistry and physiology Part B. Biochemistry & Molecular Biology* 2002; 131(3): 551-7.
15. Kamhi E, Joo EJ, Dordick JS, Linhardt RJ. Glycosaminoglycans in infectious disease. *Biol Rev Camb Philos Soc* 2013; 88(4): 928-43.
16. Bierz M, Minarowski L, Wozniak L, Chojnowska S, Knas M, Szajda S, Zwierz K. The activity of selected glycosidases in salivary gland tumors. *Folia Histochem Cytobiol* 2010; 48(3): 471-4.
17. Kim YS, Isaacs R. Glycoprotein metabolism in inflammatory and neoplastic diseases of the human colon. *Cancer Res* 1975; 35(8): 2092-7.
18. Pancewicz SA, Wielgat P, Hermanowska-Szpakowicz T, Kondrusik M, Zajkowska J, Grygorczuk S, et al. Activity of lysosomal exoglycosidases in the serum of patients with chronic Lyme arthritis. *Int J Med Microbiol* 2006; 296 Suppl 40: 280-2.
19. Smith TL, Litvack JR, Hwang PH, Loehrl TA, Mace JC, Fong KJ, et al. Determinants of outcomes of sinus surgery: a multi-institutional prospective cohort study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010; 142(1): 55-63.
20. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 137(4): 555-61.
21. Barbosa I, Garcia S, Barbier-Chassefiere V, Caruelle JP, Martelly I, Papy-Garcia D. Improved and simple micro assay for sulfated glycosaminoglycans quantification in biological extracts and its use in skin and muscle tissue studies. *Glycobiology* 2003; 13(9): 647-53.
22. Marciniak J, Zalewska A, Popko J, Zwierz K. Optimization of an enzymatic method for the determination of lysosomal N-acetyl-beta-D-hexosaminidase and beta-glucuronidase in synovial fluid. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44(8): 933-7.
23. Westergren-Thorsson G, Hedstrom U, Nybom A, Tykesson E, Ahrman E, Hornfelt M, et al. Increased deposition of glycosaminoglycans and altered structure of heparan sulfate in idiopathic pulmonary fibrosis. *Int J Biochem Cell Biol* 2017; 83: 27-38.
24. Ghatak S, Maytin EV, Mack JA, Hascall VC, Atanelishvili I, Moreno Rodriguez R i wsp. Roles of Proteoglycans and Glycosaminoglycans in Wound Healing and Fibrosis. *Int J Cell Biol* 2015; 2015: 834893.
25. Stevens WW, Lee RJ, Schleimer RP, Cohen NA. Chronic rhinosinusitis pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(6): 1442-53.
26. Chiu AG. Osteitis in chronic rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am* 2005; 38(6): 1237-42.
27. Schlosser RJ, Mulligan RM, Casey SE, Varela JC, Harvey RJ, Atkinson C. Alterations in gene expression of complement components in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy* 2010; 24(1): 21-5.
28. Woods CM IV, Hussey DJ, Irandoust S, Ooi EH, Tan LW, Carney AS. Lysozyme expression is increased in the sinus mucosa of patients with chronic rhinosinusitis. *Rhinology* 2012; 50(2): 147-56.
29. Chojnowska S, Minarowska A, Waszkiewicz N, Kepka A, Zalewska-Szajda B, Goscik E i wsp. The activity of N-acetyl-beta-d-hexosaminidase A and B and beta-glucuronidase in nasal polyps and hypertrophic nasal concha. *Otolaryngol Pol* 2014; 68(1): 20-4.