

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ЭНДОТИПОВ ХРОНИЧЕСКИХ РИНОСИНУСИТОВ

Лазарева А. М.¹,
Смирнова О. В.¹

¹ Федеральное Государственное Бюджетное Научное Учреждение Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера (НИИ МПС),
Россия, г. Красноярск.

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF DIFFERENT ENDOTYPES OF
CHRONIC RHINOSINUSITIS**

Lazareva A. M. ^a,
Smirnova O. V. ^a

^a Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of medical problems of the North» (SRI MPN), Russia, Krasnoyarsk.

Резюме

Хронический риносинусит – это самая частая причина обращения к оториноларингологу. Несмотря на то, что данные по распространённости риносинуситов противоречивы, средний показатель распространенности в мире составил $11,61 \pm 5,47\%$ с разбросом от минимального показателя 1,01% до максимального показателя 57,6%. Основываясь на согласительный документ EPOS 2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis) хронический риносинусит делят на полипозный и риносинусит без полипов. Особым видом является полипозный риносинусит, который характеризуется низким ответом на консервативную терапию и частые рецидивы после оперативного лечения. Эти серьезные медико-социальные особенности стимулируют на исследование патогенеза формирования носовых полипов. В данном обзоре представлены сведения об иммунологических особенностях и дисфункциях, приводящих к появлению хронического риносинусита с полипами или без них. Цель данного обзора – изучить, по данным литературы, влияние первой линии защиты, компонентов врожденного и приобретенного иммунитета на патогенез полипозного и непипозного ХРС.

В статье представлен обзор зарубежной научной литературы. Авторами был проведен научный поиск по тематике иммунного ответа при формировании хронических риносинуситов с полипами и без них. Использовали соответствующие ключевые слова и фильтры, в поисковых системах PubMed и Google Scholar, по базам данных Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka. Подробно описано, что все звенья иммунитета не в полном объеме выполняют свои функции. Первой линией защиты слизистой полости носа и пазух является респираторный эпителий и мукоцилиарный клиренс, которые образуют механический барьер к инфекционным и другим проникающим агентам. На следующем этапе в элиминации внешних патогенных агентов принимают участие клетки и система врожденного иммунного ответа, система комплемента. Презентация эпитопа антигена лимфоцитам формирует специализированный адаптивный иммунный ответ. Ремоделирование тканей является одним из наиболее актуальных аспектов патогенеза ХРС. Установлено, что при ПРС увеличивается синтез периостина, прогрессирует тканевая эозинофилия, растет выработка цистатина SN, IL-25 и уровень фибробластов, снижается уровень TLR2, TLR4, TGF-В и выработка коллагена, увеличивается внеклеточных нейтрофильных ловушек и уровень M1 макрофагов. Дальнейшее изучение звеньев иммунологического патогенеза ХРС позволит разработать персонифицированный алгоритм диагностики и лечения таких больных.

Ключевые слова: хронический риносинусит, полипозный риносинусит, эндотипы, патогенез, фенотип.

Abstract

Chronic rhinosinusitis is the most common reason for visiting an otolaryngologist. Although data on the prevalence of rhinosinusitis are inconsistent, the average global prevalence was $11.61 \pm 5.47\%$, with a range from a minimum of 1.01% to a maximum of 57.6%. Based on the consensus document EPOS 2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyposis), chronic rhinosinusitis is divided into polypous and rhinosinusitis without polyps. A special type is polypous rhinosinusitis, which is characterized by a low response to conservative therapy and frequent relapses after surgical treatment. These serious medical and social problems features stimulate the study of the pathogenesis of the formation of nasal polyps. This review provides information about the immunological features and dysfunctions leading to the appearance of chronic rhinosinusitis with or without polyps. The purpose of this review is to study, according to the literature, the influence of the first line of defense, congenital and acquired components. immunity to the pathogenesis of polyposis and nonpolyposis CRS.

The article provides a review of foreign scientific literature. The authors conducted a scientific search on the topic of the immune response in the formation of chronic rhinosinusitis with and without polyps. We used appropriate keywords and filters in the PubMed and Google Scholar search engines, in the Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, and CyberLeninka databases. It is described in detail that all parts of the immune system do not fully perform their functions. The first line of defense of the nasal and sinus mucosa is the respiratory epithelium and mucociliary clearance, which form a mechanical barrier to infectious and other penetrating agents. At the next stage, cells and the innate immune response system, the complement system, take part in the elimination of external pathogenic agents. Presentation of an antigen epitope to lymphocytes generates a specialized adaptive immune response. Tissue remodeling is one of the most relevant aspects of the pathogenesis of CRS. It has been established that in PRS the synthesis of periostin increases, tissue eosinophilia progresses, the production of cystatin SN, IL-25 and the level of fibroblasts increases, the level of TLR2, TLR4, TGF-B and collagen production decreases, the extracellular neutrophil traps and the level of M1 macrophages increase. Further study of the links in the immunological pathogenesis of CRS will allow us to develop a personalized algorithm for the diagnosis and treatment of such patients.

Keywords: chronic rhinosinusitis, polypous rhinosinusitis, endotypes, pathogenesis, phenotype.

1 Введение

Сравнительная характеристика различных эндотипов хронических риносинуситов

Хронический риносинусит (ХРС) – это воспаление слизистой оболочки носа и придаточных пазух длительностью не менее 12 недель, характеризующееся двумя и более из таких симптомов как ощущение заложенности в носу, выделения слизистого характера из полости носа, наличие слизи на задней стенке глотки, болевые ощущения, сдавления или распирающие в области лица и костей черепа.

ХРС представляет собой гетерогенную группу заболеваний носовых пазух со сложным и не до конца изученным патогенезом, зависящим от фенотипа заболевания. К важнейшим этиологическим факторам относятся: бактериальные, грибковые и вирусные инфекции, аллергены, коморбидные заболевания, генетические полиморфизмы, иммунодефицитные состояния.

Традиционно выделяют следующие фенотипы ХРС: риносинусит с полипами в носу и околоносовых придаточных пазухах (ПРС) и ХРС без появления полипозной ткани. Второй вид ХРС является фенотипически гетерогенным и включает в себя инфекционный, гиперпластический, атрофический, вазомоторный и атопический риносинуситы. Иммунопатогенез этих разновидностей заболевания будет различаться. Это обусловлено различными механизмами развития заболевания и этиологическими факторами [7]. Преимущественно, по данным литературы, при ХРС развивается Th2- вариант иммунного ответа [2].

Первой линией защиты слизистой полости носа и пазух является респираторный эпителий и мукоцилиарный клиренс, которые образуют механический барьер к инфекционным и другим проникающим агентам. Иммунные реакции реализуются на слизистой оболочке полости носа и пазух. Течение хронического воспалительного процесса при ХРС вызывает нарушение работы клеток респираторного эпителия с усилением проницаемости защитного барьера [3]. Далее в нейтрализации патогенов участвует система врожденного иммунитета и система комплимента. Презентация эпитопа антигена лимфоцитам формирует специализированный адаптивный иммунный ответ [9].

Цель данного обзора – изучить, по данным литературы, влияние первой линии защиты, компонентов врожденного и приобретенного иммунитета на патогенез полипозного и непалипозного ХРС.

В статье представлен обзор зарубежной научной литературы. Авторами был проведен научный поиск по тематике иммунного ответа при формировании

риносинуситов с полипами и без них. Использовали соответствующие ключевые слова и фильтры, в поисковых системах PubMed и Google Scholar, по базам данных Scopus, Web of Science.

Ключевые слова: Хронический риносинусит, эндотип, эпителиальная дисфункция, эозинофилы, носовые полипы, нейтрофилы.

Эпителий дыхательных путей как первая линия защиты пазух носа

Мукоцилиарный клиренс является основным врожденным защитным механизмом, поддерживающим транспорт и удаление веществ со слизистой.

Слизь вырабатывается бокаловидными клетками и содержит муцины с антибактериальными свойствами. Нарушение функций ресничек респираторного эпителия при ХРС затрудняет транспортировку и выведение веществ со слизистой. Снижение дифференцировки реснитчатых клеток и частоты движений опосредовано дисбалансом содержания IFN- γ и IL-13, а также увеличивается при гиперплазии бокаловидных клеток [5]. Первичная цилиарная дискинезия также может быть причиной нарушения мукоцилиарного клиренса [21]. Кроме того, эозинофильный эндотип ПРС характеризуется повышением уровня двух основных муцинов дыхательных путей: MUC5AC и MUC5B [5,6].

Повышенная экспрессия муцина MUC5AC и метаплазия бокаловидных клеток также наблюдались в синоназальной ткани человека при ХРС при пассивном и активном курении [8]. В мукозальном отделяемом с поверхности полипозной ткани в высоких концентрациях обнаруживаются такие пептиды как серпины, периостин, цистатин-2, паппализин и другие. Синтез периостина связан с утолщением базальной мембраны и тканевой эозинофилией [9] и, возможно, участвует в ремоделировании слизистой при появлении носовых полипов [1].

Белок цистатин SN инициирует функционирование эпителиального барьера и осуществление иммунного ответа. Его содержание повышено у пациентов с эозинофильным типом ПРС, но снижено у пациентов с неэозинофильным типом ПРС относительно контроля [18].

Высокое содержание цистатина SN в назальном отделяемом имеет положительную корреляцию с быстрым ростом и рецидивированием полипоза при ПРС [28]. Пептид паппализин-A индуцирует пролиферацию клеток. Периостин стимулирует ангиогенез, пролиферацию, увеличение числа эозинофилов, иммунному ответу Th2 типа и ремоделированию дыхательных путей. Семейство серпинов, в частности, serpinF2 и serpinE1, вызывают активацию фибринолиза [19]. Анализ образцов слизистой пазух пациентов с ХРС продемонстрировал снижение иммунного ответа врожденного звена иммунитета слизистой оболочки и повышение клеточного метаболизма, усиливающее ремоделирование тканей [4]. Воспалительные белки назальной слизи также могут быть причиной нарушения обоняния, и их профиль различен при сравнении пациентов с ПРС и ХРС без НП [8,9].

Плотные соединения между близко расположенными клетками респираторного эпителия образуют селективно проницаемые барьеры. В ходе развития ХРС снижаются уровни содержания молекул, образующих плотные соединения: JAM-A, E-кадгерин [13], zonula occludens 1 (ZO-1), окклюдин 1 [14], а также снижается уровень IFN- γ и IL-4, которые, скорее всего, играют важную роль в этом процессе [25]. Целостность барьера и дисфункция ресничек также опосредованы снижением уровня p63 [16], что может

приводить к образованию НП путем перепрограммирования морфологии эпителия, особенно ресничек и адгезивных соединений [16, 27].

Секреторные функции эпителия дыхательных путей (ДП)

Еще одной функцией ДП является секреция защитных молекул, действующих против патогенных микроорганизмов. Секретом ДП является лактоферрин, лизоцим, перекись водорода и оксид азота (NO). В результате синтеза полипозной ткани усиливается продукция двойных оксидаз 1 и 2 (DUOX1 и DUOX2) и перекиси водорода [18,2]. На воздействие антигенов эпителий выделяет цитокины, при ХРС важное значение имеют IL-25, IL-33, TSLP (тимический стромальный лимфопоэтин). Помимо респираторного эпителия, эти биологические модуляторы межклеточных взаимодействий синтезируются иммунной системой макроорганизма.

IL-33 синтезируется макрофагами и дендритными клетками, IL-25 - эозинофилами или тучными клетками [19,26]. IL-25 напрямую сотрудничает с фибробластами носовой полости, которые, могут участвовать в развитии полипоза носа [13,17]. Исследования показали, что повышенные концентрации TSLP и IL-33 усиливают синтез факторов иммунного ответа Th2 типа [2, 21]. IL-33 возможно стимулируют репарацию слизистой оболочки носа и придаточных пазух, активируя сигнальный путь Notch-1 [3].

TSLP и IL-33 стимулируют синтез ILC2 с выделением IL-5, активирующий эозинофилы вместе с IL-13 [13]. Дендритные клетки (особенно в эозинофильном варианте ПРС), выделяют периостин [22], который усиливает секрецию TSLP респираторным эпителием, активирующий тучные клетки для продуцирования IL-5[9]. Это может приводить к Th2-ответу и эозинофилии при ПРС.

Роль хемосенсорных клеток в иммунопатогенезе ХРС

Солитарные хемосенсорные клетки находятся в респираторном эпителии [25] и часто встречаются в тканях носовых полипов при гистологическом исследовании. Они синтезируют IL-25, активирующий ILC2, чем и опосредуют реализацию иммунного пути по Th2-типу [3,10].

Поверхность солитарных хемосенсорных клеток богата вкусовыми рецепторами (T2R), имеющими иммунорегуляторные функции. Стимуляция T2R приводит к выработке антимикробных пептидов и NO, а также к повышению частоты движения ресничных мышц. При этом функции T2R в эпителии верхних дыхательных путей генетически обусловлены [26]. В случае РС нечувствительный генотип рецептора горького вкуса T2R38 связан с повышенной колонизацией грамотрицательных бактерий и более тяжелым течением заболевания [9]. Интересно, что у человека T2R38 обнаружен на оболочке иммунокомпетентных клеток (CD4 и CD8), наличие T2R38 характерно среди пациентов более молодого возраста относительно старшего контингента [4].

Еще одна важная функция T2R –это выработка оксида азота на слизистой оболочке носа и придаточных пазухах, обеспечивая функции

нейтрализации чужеродных веществ. [6]. Было показано наличие T2R на поверхности альвеолярных макрофагов, стимуляция агонистами их рецепторов снижала синтез цитокинов [11]. Функции Toll-подобных рецепторов в развитии ХРС TLR (Toll-подобные рецепторы) встречаются как на поверхности клетки, так и в эндосомах, эндоплазматическом ретикулуме, лизосомах. Их задача - распознавать молекулярные паттерны, ассоциированные с патогенами (PAMP).

Основываясь на локализации клеток, Toll-подобные рецепторы идентифицируют мембраны чужеродных клеток или их нуклеиновые кислоты [25]. При распознавании чужеродного агента происходит выработка и выделение цитокинов, хемокинов и других протективных молекул и клеток иммунитета. Таким образом, функции TLR—это инициация и поддержание воспалительных реакций. Они могут увеличивать биосинтез интерферона I типа после вирусной атаки [12]. В случае ХРС без полипозной ткани, содержание TLR2, TLR4, TGF β и коллагена увеличиваются относительно ХРС с полипами в носу, а выработка TLR2 и TLR4 коррелирует с количеством нейтрофилов на слизистой оболочке носа и придаточных пазухах при РС [15].

При ПРС нарушения в синтезе TLR2 приводят к дисбалансу регуляторных клеток Th17/T (Treg). Показано, что препарат из *Aspergillus flavus* может ускорять Th17- опосредованное воспаление, а повышение экспрессии TLR2 и ядерного фактора $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$) на слизистой оболочке носа при ХРС связано с появлением биопленок [21].

Гипоксия эпителия дыхательных путей при развитии ХРС

Дефицит кислорода нарушает иммунные функции при ПРС, вызывая повышение концентрации IL-17A, гипоксически-индуцируемого фактора 1 α (HIF-1 α) и HIF-2 α [1]. Содержание фактора HIF-1 α в назальном отделяемом при ПРС значимо выше относительно группы здоровых, а уровень HIF-1 α в полипозной ткани имеет положительную корреляцию с продукцией IL-17 A и нейтрофильным воспалением [23]. Экспериментальные модели in vitro клеток эпителия носа, культивируемых в гипоксических условиях, показали интенсификацию секреции хемокинов и хемотаксиса эозинофилов и нейтрофилов по сравнению с условиями с адекватным уровнем кислорода [8] и повышение содержания эотаксина-1 (CCL11), эотаксина-2 (CCL24) и эотаксина-3 (CCL26) в тканях полипов носа [9]. Показано, что гипоксические состояния, которые могут происходить на слизистой оболочке во время хронического синусита, приводят к повышенной выработке HIF-1 α и MUC5AC [20].

Роль клеток врожденного иммунного ответа при ХРС

Основными активаторами врожденных лимфоидных клеток являются эпителиальные цитокины IL-25, IL-33 и TSLP. Активированные врожденные лимфоидные клетки продуцируют провоспалительные цитокины IFN- γ , IL-5, IL-13, IL-22 и IL-17A [28] и модулируют функциональные ответы других популяций иммунных клеток. ILC1, ILC2 и ILC3 взаимодействуют с CD4⁺ Т-лимфоцитами субпопуляций Th1, Th2 и Th17 [2].

Каждый тип врожденных лимфоидных клеток продуцирует соответствующие цитокины, обладающие плейотропностью [28].

ILC1 регулирует ответ на внедрение РНК вирусов, внутриклеточные бактерии и обеспечивает Th1 тип иммунного ответа с выработкой соответствующих цитокинов, в основном IFN- γ .

ILC2 участвуют в иммунном ответе на аллергию, паразитов и запуск репарации тканей, способствуют ответу 2-го типа и увеличению концентраций цитокинов Th2 типа: IL-4, IL-5, IL-13.

ILC3 осуществляют инактивацию внеклеточных организмов посредством Th17 типа иммунного ответа, выделяя для этого IL-17 и IL-22 [11,18]. Вероятно, основную роль в возникновении ПРС играют ILC2. Однако, клетки ILC1 и ILC3 тоже определяются при ХРС, но их точный функциональный вклад до конца не изучен.

Нейтрофильные лейкоциты в патогенезе ХРС

Клетки нейтрофилы становятся активными в ответ на присутствие микробов, грибов, при нарушении целостности тканей, они способствуют фагоцитозу, в том числе внеклеточных микробов. Точная роль нейтрофилов при ХРС остается неясной, однако в Азиатской популяции они ассоциированы с развитием ПРС в значительно большей степени по сравнению с европеоидами [27]. Нейтрофилы способствуют повреждению тканей путем дегрануляции [6,11], с другой стороны, могут секретировать онкостатин М, который запускает репарацию эпителия [28] и препятствует профибротическому эффекту интерлейкинов IL-4 и TGF β 1 [3]. Микроокружение полипозной ткани приводит к дифференцировке IL-17-позитивных Т-лимфоцитов, их количество положительно коррелирует с инфильтрацией синоназальной ткани нейтрофилами. Локальное инфицирование бактерией *Staphylococcus aureus* (SA) может вызывать сдвиг регуляции IL-17- и IL-17-положительных Т-клеток в тканях НП [25]. Количество внеклеточных ловушек нейтрофилов в назальном секрете, которые участвуют во врожденном иммунитете, захватывая микроорганизмы, увеличивается при обострении ХРС по сравнению со стабильным течением ХРС [5]. Количество внеклеточных нейтрофильных ловушек достоверно повышено в тканях НП, что еще раз подтверждает их серьезное значение в патогенезе у пациентов с ПРС [6].

Вклад моноцитов и макрофагов в патогенез ХРС

Моноциты и макрофаги осуществляют уничтожение чужеродных микроорганизмов из крови и тканей. В очаге воспаления моноциты трансформируются в макрофаги. Макрофаги могут быть двух фенотипов: М1 (активируются цитокинами Th1 при начале воспалительного процесса и макрофаги М2, стимулируемые цитокинами Th2 типа. Определено, что макрофаги М2 в тканях НП также могут участвовать в отложении фибрина.

Макрофаги рекрутируют нейтрофилы и эозинофилы в очаг воспаления [7,12]. В тканях НП макрофаги М1 являются основным клеточным источником

IL-17A, их влияние на образование НП было продемонстрировано на мышинной модели [7].

Роль базофилов в формировании ХРС

Базофилы в основном циркулируют в крови; высвобождение ими IL-4 вызывает Th2-опосредованную воспалительную реакцию [4]. Высокие концентрации IL-4 были выявлены в ткани НП пациентов при астматической триаде (это сочетание аллергической бронхиальной астмы, ПРС, непереносимость НПВС и ненаркотических анальгетиков) относительно группы с изолированной формой ПРС [23]. Возможно, повышенный уровень IL-4 можно расценивать как прогностический признак появления астматической триады.

Функции тучных клеток при ХРС

Синтез тучных клеток идет в соединительной ткани, недалеко от железистой ткани. Активация этого процесса происходит при стимуляции Toll-подобных рецепторов компонентами микробной клетки или антителами. В результате стимуляции происходит дегрануляции и выброс биологически активных веществ, приводящая к повышенной сосудистой проницаемости, нейтрализации и патогенов и аллергическим проявлениям и к отеку тканей, деградации внеклеточного матрикса и нарушению целостности эпителиального барьера [7,9,14]. При ХРС тучные клетки способствуют эозинофильному воспалению и запускают появление полипозной ткани и аспириновую триаду, стимулируя выброс лейкотриенов (cysLTs) или простагландинов (PGD2) [5,8]. Тучные клетки выделяют периостин, который является важным индикатором эозинофильного воспаления [3].

Эозинофилы

Эозинофильное воспаление чаще характерно для ПРС [1]; однако присутствие эозинофилов оказывает негативное влияние на течение заболевания, независимо от наличия НП [8]. Особенно у пациентов с рецидивирующим ПРС больше эозинофилов, а также эозинофильных агрегатов муцина [4]. Определено, что повышенный уровень эозинофилов является потенциальным диагностическим критерием для оценки тяжести заболевания [8]. При ХРС происходит повышенный синтез и ингибирование апоптоза эозинофилов, на которые влияют эпителиальные цитокины, Th2-цитокины, протеазы, компоненты системы комплемента, факторы стволовых клеток и эйкозаноиды. Наибольшую роль играют ILC и Th2-клетки [3,8,9].

Высокий уровень IgE коррелирует с инфильтрацией эозинофилов и, возможно, приводит к развитию НП [11], а также эозинофилы продуцируют семафорин 7A — фактор, вызывающий фибринолиз в дыхательных путях [10].

У пациентов с ХРС без полипов с общей концентрацией IgE в сыворотке крови более 100 МЕ/мл было показано, что интраназальные глюкокортикоиды не корректируют симптоматику и необходимо применение системной гормональной линии препаратов [2].

Значение естественные клеток-киллеров при ХРС

Естественные клетки-киллеры (NK)- это лимфоциты, распознающие и обезвреживающие инфицированные клетки. Клетки-киллеры могут выделять IFN- γ для активации тканевых макрофагов [5]. Для NK-клеток пациентов с ПРС характерен низкий потенциал свойств дегрануляции и низкие концентрации IFN- γ или TNF- α [9].

Клетки адаптивного иммунного ответа при ХРС

Дендритные клетки (DC) DC представляют антигены наивным Т-клеткам и таким образом соединяют врожденный и адаптивный иммунные ответы.

Эпителиальные цитокины и ILC активируют DC, что приводит к соответствующей дифференцировки Т-клеток [1,22]. DC могут проникать в ткань НП и активировать Т-клетки [9]. Так же было отмечено увеличение концентрации фактора запрограммированной клеточной гибели при ПРС [5], а также его лиганда при эозинофильном эндотипе в азиатской популяции [9]. При

эозинофильном типе ПРС DC приводят к активации пути смешанного пути иммунного ответа (Th1/Th2/Th17), тогда как при неэозинофильном типе ПРС DC вызывают ответ Th1/Th17 [9].

Значение Т-клеток при ХРС

Т-клетки обеспечивают рекрутирование эффекторных клеток, нейтрализацию инфицированных клеток, взаимодействие с В-клетками, приводящее к выработке иммуноглобулинов, за выработку клеток памяти после иммунного ответа. Основными подтипами Т-клеток являются CD4+ Т-хелперы и CD8+ цитотоксические Т-клетки. CD4+ Т-клетки дифференцируются в пять основных субпопуляций: Th1, Th2, Th17, фолликулярные Т-хелперы и Tregs [5]. Клетки Th1 активируются фагоцитированными микробными частицами при поддержке ILC1. Th1-клетки высвобождают IFN- γ , TNF- α и TNF- β , осуществляющие процесс фагоцитоза микроорганизмов, активируя макрофаги и презентацию антигена, формируя клон эффекторных Т-лимфоцитов.

Th2, в основном, активируются паразитами, которые мобилизуют эозинофилы, тучные клетки, ILC2 и усиливают синтез иммуноглобулинов В-лимфоцитами (чаще IgE) [9,13]. Th2-клетки высвобождают IL-4, IL-5 и IL-13, активирующие эозинофилы, макрофаги, которые продуцируют факторы роста клеток, приводящие к репарации тканей [10]. Субпопуляция Th17 активирует нейтрофилы, моноциты и секретирует семейство IL-17 и IL-22 [1].

Уровни собственных подтипов Т-клеток при ХРС различаются в зависимости от фенотипа риносинусита. Повышенные уровни субпопуляции Th2 с эозинофилами наблюдаются у пациентов с ПРС в Европе, а повышенные уровни Th1/Th17 типа иммунного ответа и высокие содержания нейтрофилов характерны для азиатов [13]. Иммунологический каскад реакций одинаков как в ткани полипа, так и рядом находящихся слизистых для каждого изученного пациента с ПРС [16].

Исследования обнаружили, что если полипозную синоназальную ткань обработать *SA-энтеротоксином В*, то можно наблюдать Th2/Th17 тип иммунного ответа относительно контроля. При гистологическом исследовании в тканях НП и неполипозной ткани экспрессия генов IL-5, IL-8 и TLR4 повышена, а FOXP3, IL-1B и IL-6 снижена относительно группы здоровых лиц.

Было определено, что назначение препарата *SA-энтеротоксина* пациентам с ПРС запускает синтез генов IL-5 и IL-17A в полипозной ткани, увеличению содержания TLR4, а уровень гена IL-1B становится ниже. Провоспалительное микроокружение и снижение выработки противовоспалительных цитокинов могут влиять на образование НП [16]. CD8+ Т-клетки могут трансформироваться в цитотоксические Т-клетки, [5]. Показано, что при ПРС обнаружены более высокие уровни CD8+, чем CD4+ Т-клеток [10]. Однако их содержание одинаково высоко, не смотря эозинофильный тип воспаления или нет [19]. При ХРС Th1 и Th17 пути иммунного ответа активированы и связаны с экспрессией TGFβ, IFN-γ и IL-6, IL-8 и IL-17 [11]. CD4+ Tregs, характеризующиеся экспрессией Foxp3, обладают иммуносупрессивными функциями. Они участвуют в распознавании аутоантигенов и общем гомеостазе [1]. При ХРС снижение уровня Tregs может привести к хроническому воспалительному состоянию [12], и в целом их уровни снижены в периферической крови пациентов с ХРС без НП. Количество Tregs одинаково у пациентов с различным эндотипом РС (с полипами и без), но уровни инфильтрации тканей Tregs выше при ПРС по сравнению с ХРС. При ХРС для Tregs характерно повышение экспрессии провоспалительных, факторов относительно чем регуляторных [23]. Так же, миграционный потенциал Tregs значительно снижен относительно пациентов с ХРС [4].

Роль В-лимфоцитов при ХРС

Активированные В-клетки синтезируют иммуноглобулины, связывающие антигены и выполняют важную функцию нейтрализации различных патогенных факторов. Содержание В-клеток выше при ПРС по сравнению с пациентами с ХРС без полипозной ткани [15]. Они имеют ускоренный фенотип памяти и являются менее зрелыми или выполняют неполноценную регуляторную функцию для Th-лимфоцитов [23]. При ХРС усиливается концентрация нескольких факторов, которые потенциально могут модулировать пути ответа В-клеток. Хемокины CXCL13 и CXCL12 регулируются при ХРС и приводят к рекрутированию В-клеток [17]. IL-21, который сверхэкспрессируется в носовых полипах, активирует дифференцировку В-клеток и приводит к секреции IgG и IgA [8]. При ПРС IL2 запускает локальную активацию В-клеток [19]. В ткани НП идет тесное взаимодействие В-клеток с тучными клетками, что усиливает локальную продукцию IgE [12, 28]. Кроме того, у пациентов с наличием полипозной ткани стимуляция TLR9 запускает релиз IFN I типа, что ведет к активации В-

клеток. Высокая концентрация В-клеток в сыворотке крови положительно коррелирует с абсолютным и относительным количеством эозинофилов крови, тканевых эозинофилов и концентрацией общего IgE в сыворотке крови [20]. Таким образом, уровни В-клеточного активирующего фактора достоверно выше у пациентов с рецидивирующими полипами, что может свидетельствовать о его роли в формировании НП при ПРС и прогнозировании послеоперационного рецидива [4].

2 Заключение

ПРС и хронический риносинусит без полипов сопровождаются нарушениями всех звеньев иммунного ответа. Ведущими отличительными факторами в патогенезе ПРС являются повышенный синтез периостина, цистатина SN, IL-25, количество фибробластов, тканевая эозинофилия, высокое число внеклеточных нейтрофильных ловушек и уровень M1 макрофагов, снижение содержания TLR2, TLR4, TGF-В и выработки коллагена. Данные критерии могут использоваться для персонифицированного алгоритма диагностики и лечения таких больных.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Лазарева Анна Михайловна - автор, ответственный за переписку

К.м.н., младший научный сотрудник НИИ МПС

Федеральное Государственное Бюджетное Научное Учреждение Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера (НИИ МПС)

660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 3г

Телефон: 89130306098, (391) 228-06-83, 228-06-81, 228-06-62

e-mail: a.m.lazareva88@gmail.com

Lazareva Anna Michailovna - Candidate of Medical Sciences, junior researcher (SRI MPN)

Federal State Budgetary Scientific Institution «Scientific Research Institute of medical problems of the North» (SRI MPN).

Russia, 660022, Krasnoyars, P.Zheleznyaka Str., 3 G.

tel./ fax: +73912280683

E-mail: impn@impn.ru

Блок 2. Информация об авторах

Смирнова Ольга Валентиновна, Д.м.н., профессор, заведующая

лабораторией молекулярно-клеточной патофизиологии ФГБНУ НИИ МПС

Smirnova Olga Valentinovna, Dr.Sci.Med., professor, Head of the Laboratory of

Molecular Cellular Pathophysiology (SRI MPN) телефон: 89135679719, e-mail:

ovsmirnova71@mail.ru

Блок 3. Метаданные статьи

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАЗЛИЧНЫХ ЭНДОТИПОВ
ХРОНИЧЕСКИХ РИНОСИНУСИТОВ**

**COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF DIFFERENT ENDOTYPES OF
CHRONIC RHINOSINUSITIS**

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

ЭНДОТИПЫ ХРОНИЧЕСКИХ РИНОСИНУСОВ

ENDOTYPES OF CHRONIC RHINOSINUSITIS

Ключевые слова: хронический риносинусит, полипозный риносинусит, эндотипы, патогенез, фенотип.

Keywords: chronic rhinosinusitis, polypous rhinosinusitis, endotypes, pathogenesis, phenotype.

Обзоры.

Количество страниц текста – 9,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 0.

28.06.2024

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1.	Bae, C.H.; Na, H.G.; Choi, Y.S.; Song, S.Y.; Kim, Y.D. Clusterin Induces MUC5AC Expression via Activation of NF-kappaB in Human Airway Epithelial Cells. Clin. Exp. Otorhinolaryngol. 2018, no 11, pp. 124–132.	doi: 10.21053/ceo.2017.00493.
2.	Boita, M.; Bucca, C.; Riva, G.; Heffler, E. Release of Type 2 Cytokines by Epithelial Cells of Nasal Polyps. J. Immunol. Res. 2016, no 2016, pp. 264-287.	http://dx.doi.org/10.1155/2016/2643297
3.	Boscke, R.; Vladar, E.K.; Konnecke, M.; Husing, B.; Linke, R.; Pries, R.; Reiling, N.; Axelrod, J.D.; Nayak, J.V.; Wollenberg, B. Wnt Signaling in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2017, no 56, pp. 575–584.	doi: 10.1056/NEJMoa1713976.
4.	Cho, D.Y.; Nayak, J.V.; Bravo, D.T.; Le, W.; Nguyen, A. Expression of dual oxidases and secreted cytokines in chronic rhinosinusitis. Int. Forum Allergy Rhinol. 2013, no 3, pp. 376–383.	doi: 10.1002/alr.21133. Epub 2012 Dec 21.
5.	Du, K.; Wang, M.; Zhang, N.; Yu, P.; Wang, P.; Li, Y. Involvement of the extracellular matrix proteins periostin and tenascin C in nasal polyp remodeling by regulating the expression of MMPs. Clin. Transl. Allergy 2021, 11, e12059.	DOI:10.33029/1816-2134-2023-44-3-379-390
6.	Ebenezer, J.A.; Christensen, J.M.; Oliver, B.G.; Oliver, R.A.; Tjin, G.; Ho, J.; Habib, A.R. Periostin as a marker of mucosal remodelling in chronic rhinosinusitis. Rhinology 2017, no 55, pp. 234–241.	doi: 10.1016/j.alit.2022.08.006.
7.	Fokkens, W.J.; Lund, V.J.; Hopkins, C.; Hellings, P.W.; Kern, R.; Reitsma, S.; Toppila-Salmi, S.; Bernal-Sprekelsen, M.; Mullol, J.; Alobid, I.; et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. Rhinology 2020, no 58, pp. 1–464.	doi: 10.4193/Rhin20.600.

8.	Ito, T.; Ikeda, S.; Asamori, T.; Honda, K.; Kawashima, Y. Increased expression of pendrin in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. <i>Braz. J. Otorhinolaryngol.</i> 2019, no 85, pp. 760–765.	doi: 10.1016/j.bjorl.2018.07.005.
9.	Jiao, J.; Duan, S.; Meng, N.; Li, Y.; Fan, E. Role of IFN-gamma, IL-13, and IL-17 on mucociliary differentiation of nasal epithelial cells in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. <i>Clin. Exp. Allergy</i> 2016, no 46, pp. 449–460.	doi: 10.1111/cea.12644.
10.	Johnston, L.K.; Bryce, P.J. Understanding Interleukin 33 and Its Roles in Eosinophil Development. <i>Front. Med.</i> 2017, no 4, pp. 51.	https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00051
11.	Kaneko, Y.; Kohno, T.; Kakuki, T.; Takano, K.I.; Ogasawara, N.; Miyata, R.; Kikuchi, S. The role of transcriptional factor p63 in regulation of epithelial barrier and ciliogenesis of human nasal epithelial cells. <i>Sci. Rep.</i> 2017, no 7, pp. 10-15.	DOI:10.1038/s41598-017-11481-w
12.	Kao, S.S.; Bassiouni, A.; Ramezanpour, M.; Finnie, J.; Chegeni, N.; Colella, A.D.; Chataway, T.K.; Wormald, P.J. Proteomic analysis of nasal mucus samples of healthy patients and patients with chronic rhinosinusitis. <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> 2021, no 147, pp. 168–178.	doi: 10.1016/j.jaci.2020.06.037.
13.	Kato, A.; Peters, A.T.; Stevens, W.W.; Schleimer, R.P. Endotypes of chronic rhinosinusitis: Relationships to disease phenotypes, pathogenesis, clinical findings, and treatment approaches. <i>Allergy</i> 2022, no 77, pp. 812–826.	doi: 10.1111/all.15074.
14.	Kato, K.; Chang, E.H.; Chen, Y.; Lu, W.; Kim, M.M.; Niihori, M. MUC1 contributes to goblet cell metaplasia and MUC5AC expression in response to cigarette smoke in vivo. <i>Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.</i> 2020, no 319, pp. 82–L90.	doi:10.1152/ajplung.00049.2019.
15.	Kim, D.K.; Jin, H.R.; Eun, K.M.; Mo, J.H.; Cho, S.H.; Oh, S. The role of interleukin-33 in chronic rhinosinusitis. <i>Thorax</i> 2017, no 72, pp. 635–645.	DOI:10.3390/diagnostics12102344
16.	Klingler, A.I.; Stevens, W.W.; Tan, B.K.; Peters, A.T.; Poposki, J.A.; Grammer, L.C.; Welch, K.C.; Smith, S.S.; Conley, D.B.; Kern, R.C.; et al. Mechanisms	doi: 10.1056/NEJMoa2028395.

	and biomarkers of inflammatory endotypes in chronic rhinosinusitis without nasal polyps. <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> 2021, no 147, pp. 1306–1317.	
17.	Liao, B.; Cao, P.P.; Zeng, M.; Zhen, Z.; Wang, H. Interaction of thymic stromal lymphopoietin, IL-33, and their receptors in epithelial cells in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. <i>Allergy</i> 2015, no 70, pp.1169–1180.	doi: 10.1111/all.12667. Epub 2015 Jul 6.
18.	Luo, S.; Li, B. IL-25 contributes to lung fibrosis by directly acting on alveolar epithelial cells and fibroblasts. <i>Exp. Biol. Med.</i> 2019, no 244, pp. 770–780.	doi: 10.1177/1535370219843827.
19.	Meng, J.; Zhou, P.; Liu, Y.; Liu, F.; Yi, X.; Liu, S.; Holtappels, G.; Bachert, C.; Zhang, N. The development of nasal polyp disease involves early nasal mucosal inflammation and remodelling. <i>Braz. j. otorhinolaryngol.</i> 2013, no 1, pp. 3-39.	https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2023.01.007
20.	Mueller, S.K.; Wendler, O.; Nocera, A.; Grundtner, P. Escalation in mucus cystatin 2, pappalysin-A, and periostin levels over time predict need for recurrent surgery in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. <i>Int. Forum Allergy Rhinol.</i> 2019, 9, 1212–1219.	doi: 10.1002/alr.22407. Epub 2019 Aug 20.
21.	Nagarkar, D.R.; Poposki, J.A.; Tan, B.K. Thymic stromal lymphopoietin activity is increased in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> 2013, no 132, pp. 593–600.	https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.04.005
22.	Park, S.K.; Jin, Y.D.; Park, Y.K.; Yeon, S.H.; Xu, J.; Han, R.N.; Rha, K.S. IL-25-induced activation of nasal fibroblast and its association with the remodeling of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. <i>PLoS ONE</i> 2017, 12, e0181806.	doi:10.1371/journal.pone.0181806
23.	Shin, H.W.; Kim, D.K.; Park, M.H.; Eun, K.M.; Lee, M.; So, D.; Kong, I.G. IL-25 as a novel therapeutic target in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. <i>J. Allergy Clin. Immunol.</i> 2015, no 135, pp. 1476–1485.	doi:10.1016/j.jaci.2015.01.003
24.	Soler, Z.M.; Yoo, F.; Schlosser, R.J.; Mulligan, J.; Ramakrishnan, V.R.; Beswick, D.M.; Alt, J.A.; Mattos, J.L. Correlation of mucus inflammatory proteins and olfaction in chronic rhinosinusitis. <i>Int. Forum Allergy Rhinol.</i> 2020, no 10, pp. 343–355.	doi.org/10.1016/j.jaci.2021.01.021

25.	Soyka, M.B.; Wawrzyniak, P.; Eiwegger, T.; Holzmann, D.; Treis, A.; Wanke, K. effective epithelial barrier in chronic rhinosinusitis: The regulation of tight junctions by IFN-gamma and IL-4. J. Allergy Clin. Immunol. 2012, no 130, pp. 1087–1096.	doi: 10.1016/j.jaci.2012.05.052.
26.	Wise, S.K.; Laury, A.M.; Katz, E.H.; Den Beste, K.A. Interleukin-4 and interleukin-13 compromise the sinonasal epithelial barrier and perturb intercellular junction protein expression. Int. Forum Allergy Rhinol. 2014, no 4, pp. 361–370.	doi: 10.1002/alr.21298. Epub 2014 Feb 7.
27.	Wu, D.; Yan, B.; Wang, Y.; Wang, C.; Zhang, L. Prognostic and pharmacologic value of cystatin SN for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J. Allergy Clin. Immunol. 2021, no 148, pp. 450–460.	doi: 10.1016/j.jaci.2021.01.036.
28.	Yan, B.; Lou, H.; Wang, Y.; Li, Y.; Meng, Y.; Qi, S. Epithelium-derived cystatin SN enhances eosinophil activation and infiltration through IL-5 in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J. Allergy Clin. Immunol. 2019, no 144, pp. 455–469.	doi.org/10.1016/j.jaci.2019.03.026