

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАЗЛИЧНЫХ ФЕНОТИПОВ ХРОНИЧЕСКОГО РИНОСИНУСИТА

Лазарева А.М., Смирнова О.В.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

Резюме. Хронический риносинусит (ХРС) — патология, которая проявляется воспалением в верхних дыхательных путях и в которой можно выделить два главных фенотипа: РС с полипозной тканью в носу и околоносовых пазухах и РС без полипов. Полагаясь на высокие концентрации различных цитокинов, воспалительные реакции при ХРС можно разделить на три эндотипа: Th1 (IFN γ), Th2 (IL-4, IL-5 и IL-13) и Th3 (IL-17, IL-22). Патогенез воспаления как при ХРС без назальных полипов, так и при ХРС с назальными полипами достаточно различен, а частота встречаемости вышеуказанных эндотипов весьма противоречива по данным исследований, что подтверждает целесообразность дальнейшего изучения этапов развития ХРС. Эти важные медико-социальные черты заболеваний слизистой носа и придаточных пазух обуславливают необходимость дальнейшего исследования патогенеза ХРС. В данном обзоре освещена информация 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 неполипозного 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.

Низкая эффективность различных используемых методов лечения может быть обусловлена гетерогенной иммунопатологией. Использование биологических препаратов, хотя и одобрено, может быть ненадежным, поскольку эти препараты, воздействующие на Th2, могут вводиться пациентам с заболеванием, не связанным с Th2. Наличие эозинофилов и гноя могут дать основу для экстраполяции эндотипа, но сейчас у врачей, лечащих ХРС, нет широкого распространенного доступа к лабораторным анализам для типирования РС и обоснования медикаментозной тактики. Пациенты с любым типом воспаления могут страдать от скрытых инфекций, вызванных бактериями и грибами или вирусами, и это затрудняет диагностику поляризации иммунного ответа. Дальнейшее изучение звеньев иммунологического патогенеза ХРС позволит разработать персонифицированный алгоритм диагностики и лечения таких больных.

Ключевые слова: хронический риносинусит, полипозный риносинусит, эндотипы, иммунный ответ, патогенез, фенотип

Адрес для переписки:

Лазарева Анна Михайловна
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
медицинских проблем Севера»
660022, Россия, г. Красноярск,
ул. Партизана Железняка, 3г.
Тел.: 8 (913) 030-60-98.
E-mail: a.m.lazareva88@gmail.com

Address for correspondence:

Anna M. Lazareva
Research Institute of Medical Problems of the North
3g Partizan Zheleznyak St
Krasnoyarsk
660022 Russian Federation
Phone: +7 (913) 030-60-98.
E-mail: a.m.lazareva88@gmail.com

Образец цитирования:

А.М. Лазарева, О.В. Смирнова «Иммунологические особенности различных фенотипов хронического риносинусита» // Медицинская иммунология, 2025. Т. 27, № 2. С. 275-286.
doi: 10.15789/1563-0625-IFO-3026

© Лазарева А.М., Смирнова О.В., 2025
Эта статья распространяется по лицензии
Creative Commons Attribution 4.0

For citation:

A.M. Lazareva, O.V. Smirnova "Immunological features of different phenotypes in chronic rhinosinusitis", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2025, Vol. 27, no. 2, pp. 275-286.
doi: 10.15789/1563-0625-IFO-3026

© Lazareva A.M., Smirnova O.V., 2025
The article can be used under the Creative
Commons Attribution 4.0 License
DOI: 10.15789/1563-0625-IFO-3026

IMMUNOLOGICAL FEATURES OF DIFFERENT PHENOTYPES IN CHRONIC RHINOSINUSITIS

Lazareva A.M., Smirnova O.V.

Research Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk, Russian Federation

Abstract. Chronic rhinosinusitis (CRS) is a disease which manifests with inflammation of the upper respiratory tract. Two main phenotypes can be distinguished in CRS: a clinical form with polypous tissue, and a clinical variant without polyposis. With regard of increased cytokine concentrations, the inflammatory response in CRS can be divided into 3 endotypes: Th1 (IFN γ), Th2 (IL-4, IL-5, IL-13) and Th3 type (IL-17, IL-22). The pathogenesis of inflammation in CRS with nasal polyps and polyposis-free cases is quite different, and, according to current publications, the data on prevalence of different endotypes is very contradictory, thus confirming the need for further studies of CRS development. These important medical and social features of diseases affecting nasal mucosa and paranasal sinuses require further studies in pathogenesis of CRS. This review covers information about the immunological features and dysfunctions that lead to occurrence of CRS with or without polyps. The purpose of this review article is to study the influence of the first-line immune defense, components of innate and acquired immunity on the pathogenesis of CRS.

The article provides a review of the worldwide research publications in the field. The authors conducted a search for different items of immune response related to development of CRS with and without polyps. We used keywords and filters in the PubMed and Google Scholar, as well as in Scopus and Web of Science databases.

So far, low efficiency of various treatment methods used may be due to heterogeneous immunopathology. The use of biological preparations, although approved, may be non-reliable, since these Th2-targeted drugs may be administered to patients with non-Th2 disease. The presence of eosinophils and pus may provide a basis for endotype extrapolation. However, the clinicians treating CRS do not have widespread access to laboratory tests in order to specify the CRS type and to administer a tailored drug management. Patients with any type of inflammation may suffer from latent infections caused by bacteria, fungi or viruses, thus making difficult a specific evaluation of polarized immune response. Further studies on the links of immunological pathogenesis in CRS will allow us to develop a personalized algorithm for the diagnosis and treatment of such patients.

Keywords: chronic rhinosinusitis, polypous rhinosinusitis, endotypes, immune response, pathogenesis, phenotype

Хронический риносинусит (ХРС) — патология, которая проявляется воспалением в верхних дыхательных путях и в которой можно выделить два главных фенотипа: РС с полипозной тканью в носу и околоносовых пазухах и РС без полипов. Полагаясь на высокие концентрации различных цитокинов, воспалительные реакции при ХРС можно разделить на три эндотипа: Th1 (IFN γ), Th2-тип (IL-4, IL-5 и IL-13) и Th3-тип (IL-17). Патогенез воспаления при ХРС без назальных полипов, так и при ХРС с назальными полипами достаточно различен, а частота встречаемости вышеуказанных эндотипов весьма противоречива по данным исследований, что подтверждает целесообразность дальнейшего изучения этапов развития ХРС.

Респираторный эпителий носа и околоносовых пазух является своеобразным защитным барьером для инородных веществ. Различные виды изменений в работе этого барьера характерны для

любого эндотипа ХРС. Это подтверждает дисбаланс содержания эпителиальных цитокинов как проявления адаптивных реакций иммунной системы. Эпителий дыхательных путей активно принимает участие во врожденном иммунитете и через распознавание врожденными рецепторами патогенов. Выброс хемокинов и цитокинов характеризует звено адаптивного иммунитета

Цель этого обзора — изучить и систематизировать по данным литературы эндотипическую гетерогенность и различных механизмов патогенеза ХРС.

В статье представлен обзор зарубежной научной литературы. Выполнен научный поиск по теме патогенеза иммунного ответа при возникновении хронических риносинуситов с полипами и без них. Используются соответствующие ключевые термины и фильтры в поисковых системах PubMed и Google Scholar, по базам данных Web of Science и Scopus.

Хронический риносинусит (ХРС) — это одно из самых распространенных хронических воспалительных патологий, встречаемое в работе врача-оториноларинголога. ХРС встречается примерно у 10% населения во всем мире.

ХРС является многоликим заболеванием, проявляющееся воспалительными явлениями в верхних дыхательных путях и придаточных околоносовых пазухах, эти явления присутствуют более 12 недель и оказывают выраженное негативное влияние на качество жизни пациентов.

Основополагающим делением ХРС по документу EPOS 2020 является разделение на 2 основных фенотипа на основании наличия или отсутствия назальных полипов (НП): ХРС с НП (полипозный риносинусит, ПРС) и ХРС без НП (ХРС) [2]. Многочисленные исследования показали, что воспаление при обоих вариантах ХРС очень гетерогенно, и каждый фенотип может проявлять 3 основных эндотипа воспаления: тип Th1, Th2 и Th3, в зависимости от повышения канонических цитокинов Т-клеток (Th1, Th2 и Th17). Многообразие эндотипов РС объясняет трудности терапии риносинуситов.

Роль эпителия слизистой оболочки носа и придаточных пазух в развитии ХРС

За последние несколько десятилетий исследования доказали, что эпителий слизистой носа обладает множеством иммунологических функций, как с врожденными, так и адаптивными компонентами. Развитие риносинусита связано с дисфункциональной регуляцией этих компонентов.

Слизистая оболочка носовых пазух является местом первичного контакта организма с внешними ингаляционными патогенами. Координированные изменения в работе респираторного эпителия при контакте с антигенами являются проявлением врожденного иммунитета. Неполноценная реакция, вызванная нарушением защитного барьера, запускает иммунологические реакции [10]. Различные наблюдения показали значимость дисфункции респираторного эпителия при ХРС. Наиболее часто описаны уменьшения плотных контактов, так и увеличением ионной проницаемости [10, 18]. Например, снижение экспрессии белков плотного соединения окклюдина-1 и zonula occludens 1 было продемонстрировано при ПРС по сравнению с контролем [12]. Аналогичным образом сообщалось об изменениях в синтезе Е-кадгерина, укорочении десмосом и снижении уровня клаудина-1 в образцах слизистой оболочки при ХРС [4, 11].

Описано, что обсеменение микроорганизмом *Pseudomonas aeruginosa* может разрушать как окклюдин, так и клаудин-1. Инфицирование же *Staphylococcus aureus*, как было обнару-

жено, секретирует продукты, разрушающие zona occludens 1 человека [16]. При Th2-типе цитокины IL-4 и IL-13 снижают функцию эпителиального барьера [12]. Активация эозинофилов также играет роль в барьерной дисфункции посредством высвобождения белков-гранул и эозинофильных внеклеточных ловушек [8, 18]. В условиях, отличных от Th2-типа, цитокин Th1 типа IFN γ снижает функцию эпителиального барьера в синоназальных эпителиальных клетках [12]. Было обнаружено, что содержание различных биологических участников, таких как онкостатин М (OSM) и IL-6, высвобождаемый нейтрофилами, выше у пациентов с ПРС относительно ХРС. Эти медиаторы усиливают проницаемость тканей и приводят к биоэлектрическим нарушениям [2, 20]. Естественные клетки-киллеры синтезируют гранзимы, которые могут инициировать нарушения в барьерной функции эпителия верхних дыхательных путей [5]. Исследования кинетики барьерной дисфункции у пациентов с ХРС — это перспективная отрасль, похожие нарушения обнаружены при астме и при атопическом дерматите [7].

Роль мукоцилиарного клиренса в формировании ХРС

Активным компонентом слизистой оболочки дыхательных путей является мукоцилиарный клиренс (МК), который очищает поверхность слизистой оболочки от различных инородных субстанций. МК регулируется низкомолекулярными нейромедиаторами и нейропептидами, которые влияют как на секрецию слоя слизи, так и на частоту сокращений ресничек [23, 28].

Нарушение работы МК наблюдается при таких заболеваниях как муковисцидоз и первичная дискинезия ресничек, способствующие хроническому синоназальному воспалению носовых пазух [9]. При ХРС очевидна приобретенная цилиарная дисфункция со снижением сокращения реснитчатых мышц на стимулы, стимулирующие подвижность, после воздействия инфекционных токсинов и/или эндогенного воспалительного процесса [22]. Микроорганизмы *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pneumoniae*, *S. aureus*, *Aspergillus fumigatus* и *P. aeruginosa* вырабатывают факторы, изменяющие нормальное функционирование мукоцилиарного клиренса.

Дисбаланс в работе респираторного эпителия при ХРС

Изменения в структурных особенностях врожденного мукозального иммунитета связаны с группой рецепторов, которые могут идентифицировать эпитопы чужеродных белков и инициировать быстрый иммунный ответ.

Рецепторы идентификации являются пептидами, они определяют большой перечень структур, известные как молекулярные паттерны, ассоциированные с антигенами [3]. Toll-подобные рецепторы (TLR) представляют собой интегральные мембранные гликопротеины, характеризующиеся доменом узнавания [1]. Вкусовые рецепторы являются участниками врожденного эпителиального иммунитета. Было показано, что полиморфизмы рецептора горького вкуса T2R38 лежат в основе отсутствия способности ощущать горькие соединения в пище. Нефункциональный аллель T2R38 был установлен как аллель риска тяжести заболевания как при ХРС без полипов, так и при муковисцидозе. Бактерии, образующие биопленки, могут активировать T2R38-индуцированные реакции Ca^{2+} , что активирует работу мукоцилиарного клиренса и синтез оксида азота, обладающим антибактериальным действием [24].

TLR широко изучены относительно их возможности регулировать быстрый релиз антимикробных пептидов как эпителиальными, так и одиночными хемосенсорными клетками дыхательных путей в ответ на распознавание RAMP и трансдукцию вкусовых рецепторов соответственно [4]. Некоторые из наиболее широко изученных антимикробных пептидов — это лизоцим, лактоферрин, антитрипсин, дефензины, белки S100 и поверхностно-активные вещества [2]. Все они играют значительную роль в развитии ХРС. Например, при ХРС снижается уровень эпителиальных защитных белков S100A7 (псориазин) и S100A8/9 (кальпротектин) [4].

Хотя антимикробные пептиды могут высвобождаться непосредственно из эпителиальных клеток, они также были обнаружены в экзосомах слизистой оболочки носа [7]. Стимуляция TLR4 назального эпителия приводит к двукратному увеличению высвобождения экзосом, происходящих из слизистой оболочки носа, содержащих как индуцибельную NO-синтазу, так и множественные антимикробные пептиды, обеспечивая значительную микробиоцидную активность против *P. aeruginosa* [27].

Рецепторы распознавания паттернов играют решающую роль во врожденном иммунном ответе посредством прямой антипатогенной активности, они также способствуют синтезу многих провоспалительных цитокинов и хемокинов, рекрутирующих клетки иммунной системы, такие как Т- и В-клетки, базофилы и эозинофилы в эпителиальное микроокружение. При ХРС адаптивный иммунитет активно производит цитокины эпителиального происхождения, в том числе тимический стромальный лимфопотин (TSLP), IL-25, IL-33 и фактор активации

В-клеток семейства TNF [3]. Усиление выработки Р-гликопротеина (Р-gr) внутри мембраны клетки является признаком воспаления эпителия [8]. Р-gr может локально вырабатываться при ХРС, переноситься между клетками респираторного эпителия посредством экзосом и характеризуется спектром экспрессии, который наиболее выражен при заболевании Т2-типа [2, 5]. Было показано, что Р-gr модулирует высвобождение эпителиальных цитокинов при ХРС и способен усиливать глюкокортикоидную активность [14]. Эти данные позволяют предположить, что Р-gr можно идентифицировать как маркер усиления цитокин-опосредованного воспалительного процесса у пациентов с ХРС. Эта теория была доказана клиническим испытанием, которое показало улучшение показателей при ХРС после ингибирования Р-gr с помощью верапамила [5].

Дисбаланс эпителиальных протеаз и ингибиторов протеаз при ХРС

Как структурные, так и функциональные врожденные эпителиальные иммунные реакции происходят в ответ на атаку патогенов из окружающей среды, они осуществляют возврат к исходному гомеостатическому состоянию. При ХРС по различным причинам не удается затормозить каскад биохимических реакций воспаления, что ведет к появлению множества этиопатологических гипотез, фокусирующихся на взаимодействиях эпителия и окружающей среды хозяина как с грибами, так и с бактериями [5]. Также были исследованы «суперантигены» *S. aureus*, вызывающие их потенциальную роль в некоторых формах ХРС [4].

Эти направления исследований предполагают общий путь чрезмерного воздействия протеаз.

Действительно, все аллергены, такие как клещи домашней и библиотечной пыли, плесневые грибы и различные бактерии, обладают выраженной эндогенной протеазной активностью, активируют клетки Th2-типа и врожденные лимфоидные клетки группы 2 (ILC2) для выработки цитокинов Т2-типа [1]. При воздействии экзогенных протеаз дыхательный эпителий вырабатывает эндогенные ингибиторы протеаз. При ХРС эндогенные ингибиторы протеазы, такие как цистатин А и ингибитор сериновой протеазы SPINK5, экспрессируются в недостаточной концентрации [16]. Однако было доказано, что концентрации эндогенных ингибиторов протеаз (цистатина SN и ингибитора цистеиновой протеазы) статистически значимо выше на слизистой оболочке носа и пазух у пациентов с эозинофильным типом ХРС (ХРС Т2) по сравнению с ХРС без Th2-типа [1, 17]. Цистатин SN способен запускать биосинтез TSLP и IL-33 [6]. Также циста-

тин SN индуцирует фибробласты НП, повышая экспрессию периостина.

Периостин является маркером эозинофильного воспаления, характерного для Th2-типа, т.к. он инициирует рекрутирование и активацию эозинофилов [9, 12]. Вероятно, общий дисбаланс между экзогенными протеазами и эндогенными ингибиторами протеаз может действовать как важный пусковой момент эпителиального воспаления при ХРС.

Эпителиальные реакции при воспалении дыхательных путей

Эпителий слизистой оболочки носа выступает как активный иммуномодулятор. К примеру, клетки эпителия респираторного тракта могут запускать миграцию дендритных клеток (ДК) в эпителий посредством медиатора CCL20 (MIP-3 α) в ответ на попадание инородных агентов [28]. CCL20 — единственный известный хемокин, осуществляющий контакт с CCR6, который экспрессируется незрелыми ДК и клетками Лангерганса [17].

Клетки респираторного эпителия оказывают воздействие на ДК при дифференцировке Th-клеток через синтез TSLP, активатора ДК, который может дополнительно синтезироваться под действием IL-4 [21]. Другими характерными проявлениями реакции эпителия на длительное воспаление является фиброз и ремоделирование тканей.

Изменения в работе коагуляционной и фибринолитической систем были широко описаны при ХРС на клинических и животных моделях [6]. Активации тромбина, снижения активности t-РА и повышение экспрессии фактора свертывания крови XIII-A стимулирует повышенное отложение фибрина в наночастицах [7]. Тромбин и пептиды-агонисты рецептора-1, активируемые протеазой, могут провоцировать увеличение эндотелиального фактора роста *in vitro*.

Эти труды демонстрируют, что активация свертывающей системы крови в комплексе со снижением фибринолиза приводит к выраженному ремоделированию слизистой оболочки носа и придаточных пазух при ХРС посредством захвата белков из плазмы, усилению тканевого отека, появлению псевдокиста и выделению фактора роста эндотелия сосудов. Также тромбин может усугублять эпителиальную воспалительную реакцию, стимулируя производство простагландина PGE₂, CCL2, IL-6, IL-8, тромбоцитарного фактора роста и MUC5AC из эпителиальных клеток дыхательных путей [22].

Дальнейшие исследования ремоделирования эпителия при ХРС были сосредоточены на фиброзе слизистой решетчатой кости, а также на

пролиферации бокаловидных клеток. Активация преобразователя сигнала и активатора транскрипции 6 (STAT6) в клетках респираторного эпителия индуцирует IL-13-зависимое воспаление у мышей [18]. IL-13, помимо передачи сигналов рецептора эпидермального фактора роста, необходим для синтеза фибриногена и клеток-продуцентов назальной слизи.

Аналогично белок периостин может синтезироваться как IL-13, так и IL-4, может связывать белки внеклеточного матрикса (фибронектин, тенасцин-С, коллагены), участников процесса фиброза [27].

Полиморфизмы в матриксной металлопротеиназе-9, который разрушает белки внеклеточного матрикса, считаются геном риска при ПРС [21]. TGF- β является дополнительным важным медиатором фиброза дыхательных путей.

Было показано, что передача сигналов TGF- β повышена в тканях ХРС без полипов относительно группы здоровых [2]. Однако при анализе среды ПРС были получены противоречивые данные: исследования показали диапазон уровней его содержания наравне с контрольной группой [20, 28].

Эпителиально-мезенхимальный переход и цитологическое разнообразие при ХРС

Нарушение защитных механизмов эпителиального барьера, развитие фиброза и ремоделирование является частью эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). Этапы ЭМП изучены при патологиях с Th2-типом, не только для ХРС [1, 19]. Иницирует ЭМП нарушение целостности респираторного эпителия и отклонения в системе гомеостаза, делающим невозможным возврат к исходному состоянию. Было описано, что множественные протеазы, включая протеазы респираторных аллергенов, таких как плесневые грибы и клещи домашней пыли запускают ЭМП [8]. В эпителии придаточных пазух носа ЭМП характеризуется потерей белков плотного соединения, включая ZO-1 и окклюдин. Показано снижение уровня Е-кадгерина при ХРС, а также низкие концентрации виментина и цитокератинов, что коррелировало с размером базальной мембраны и инфильтрацией эозинофилами [10]. Потеря соединительных белков вызывает отделение от базальной мембраны, снижение полярности и усиление деления клеток, чтобы заполнить место деструкции. Одновременно клетки мезенхимы дифференцируются из базальных эпителиальных клеток и синтезируют большое количество компонентов внеклеточного матрикса: фибронектин, десмин, тенасцин, ламинин и коллагены для создания биосвязки на поврежденных местах. Специфические факторы,

которые связаны с ЭМП и акантозом при ХРС, включают TGF- α , OSM, эпирегулин и HIF1 α [18, 21]. Периостин играет важную роль в формировании ХРС не только как активатор притока эозинофилов, но и как участник ЭМП через TGF- β -зависимый путь [19].

ЭМП имеет определенные черты для каждого из этапов. По мере осуществления ЭМП увеличиваются определенные маркеры: повышение синтеза TGF- β , повышенное содержание α -гладкомышечных миофибробластов, интенсивное окрашивание виментином, повышенное содержание фибронектина и более высокие уровни миофибробластов и концентрация макрофагов M2. Интенсивное отложение коллагена характерно для ПРС, что указывает на большую активность фибробластов на начальных стадиях формирования полипов [8].

Недавние исследования клеточных изменений при ХРС с использованием массово-параллельного секвенирования одноклеточной РНК предоставили дальнейшее представление об дисфункциях в эпителиальной клеточной экосистеме. Описано отсутствие клеточного разнообразия при гистологическом исследовании ткани полипа относительно контрольной ткани. При ХРС наблюдалась гиперплазия базальных клеток, снижение содержания железистых клеток и сдвигом транскриптомов секреторных клеток, включая значительное увеличение экспрессии цистатина SN [14].

Воспалительные эндотипы при ХРС

Исследования показывают, что воспаление при ХРС очень гетерогенно и может быть разделено на 3 основных эндотипа воспаления: тип Th1 по повышению цитокина T1 IFN γ , эндотип Th2 по эозинофилии и повышению цитокинов Th2 и эндотип Th3 по нейтрофилии и большому количеству IL-17. Обнаружена связь между эндотипами и клиническими проявлениями заболевания РС, вот некоторые ассоциации: эндотип Th2 связан с потерей обоняния, сопутствующей бронхиальной астмой и полипозом носа, тогда как эндотип Th3 связан с наличием интраоперационного гноя, что указывает на связь с инфекцией [18].

Эндотип Th2 является самым распространенным эндотипом в западных странах [13, 18]. Кроме того, распространенность Th2 в последние десятилетия растет, подобно другим аллергическим заболеваниям, таким как астма и аллергический ринит [3, 21]. Существует географическая изменчивость даже в пределах одной страны, и действительно, наличие Th2 ПРС сильно различалось между Пекином (60%) и Чэнду (20%) в Китае [10]. Это может означать то, что эндотип

воспаления контролируется микроокружением в большей степени, чем генетическими факторами.

ПРС Th2-типа цитокины Th2, включая IL-4, IL-5 и IL-13, продуцируемые клетками Th2, ILC2 и тучными клетками, играют важную роль в развитии ПРС T2-типа. IL-5 в первую очередь участвует в эозинофилии, а также участвует в активации плазматических клеток в тканях НП. IL-4 и IL-13 являются ключевыми факторами, которые контролируют многие важные факторы при НП, включая реакцию IgE, дисфункцию эпителиального барьера, выработку слизи, ремоделирование и отложение фибрина [3]. Лечение антителом против IL-4R α (дупилумаб), которое ингибирует оба фактора: передача сигналов IL-4 и IL-13 уменьшила размер НП и улучшила качество жизни и симптомы, включая заложенность носа и аносмию, у пациентов с тяжелым течением ПРС [9].

Идентифицировали гены с повышенной регуляцией в НП Th2 [9, 20].

Гены с повышенной регуляцией в НП Th2 включали клеточные маркеры и хемокины для эозинофилов, макрофаги, Th2/ILC2, тучные клетки, эпидермальную дифференцировку и внеклеточный матрикс, и другие распространенные гены, индуцированные IL-4/IL-13 (цистатин SN и периостин) [9, 21]. Исследование пациентов с НП жителей Японии и жителей США путем секвенирования РНК и обнаружено, что профиль экспрессии генов в Th2 при НП из обеих групп показал почти полное перекрытие. Это говорит о том, что ключевые молекулярные механизмы НП Th2 в азиатских и западных странах, вероятно, одинаковы.

ILC2 и клетки TH2 Антиген-независимое воспаление T2-типа в основном контролируется ILC2. ILC2 экспрессируют рецепторы, реагирующие на врожденные индукторы T2 эпителиальных клеток, TSLP, IL-25 и IL-33. В случае ХРС повышенный уровень TSLP в ткани НП T2 был обнаружен во всем мире [10, 15]. TSLP индуцируется вирусами, протеазосодержащими аллергенами и цитокинами Th2-типа IL-4 и IL-13 в эпителиальных клетках, а также комбинацией этих стимулов [6, 9]. Активность TSLP в ткани НП усиливалась за счет посттрансляционных модификаций тканевых протеаз, и эти активные метаболиты TSLP стимулируют ILC2, а также дендритные и тучные клетки гораздо эффективнее, чем зрелые TSLP [4, 7]. Напротив, повышение уровня других врожденных индукторов Th2 эпителиального происхождения, IL-25 и IL-33, является спорным. Повышение уровня IL-25 в НП было обнаружено в Азии, а исследование в

США также продемонстрировало, что IL-25 был обнаружен в незначительной подгруппе эпителиальных клеток, называемых одиночными хемосенсорными клетками, и был повышен в НП [15, 18]. Напротив, в других исследованиях показало почти неопределяемые низкие уровни IL-25 в НП [10].

Это может свидетельствовать о том, что IL-25 играет роль на каком-то определенном этапе развития полипозной ткани. Относительно IL-33 были получены неоднозначные результаты [2, 15]. Поскольку IL-33 требует двух стадий получения цитокиновой активности (высвобождения из ядра и расщепления ферментами), мы не можем делать выводы, основываясь только на его экспрессии [1, 11].

Предполагается, что активация 4 различных путей транскрипции (NF-κB, ядерный фактор активированных Т-клеток (NFAT, STAT5 и STAT6) нужны для биосинтеза цитокинов Th2-типа в ILC2 [12]. Активаторы ядерного фактора каппа В (рецептор-активатор лиганда ядерного фактора каппа В, IL-25 в Азии и IL-33, NFAT (PGD2, цистеиниллейкотриен C4 и LTD4), STAT5 (TSLP) и все STAT6 (IL-13) повышены в ткани носовых полипов [12, 15]. Это предполагает, что ткань полипа имеет мощное микроокружение, которое активирует ILC2 для активной продукции цитокинов T2.

Клетки Th2-типа дифференцируются от naïvных CD4⁺Т-клеток через активацию передачи сигналов через рецептор Т-клеток и активации STAT6 сигналами цитокинов (IL-4 и IL-13), а GATA3 — это основной фактор транскрипции контролирующей дифференцировку Th2-типа [15, 25]. TSLP также участвует в дифференцировке Th2 посредством индукции OX40L на дендритных клетках, которые обнаружены в высоких количествах в полипах носа [17, 21]. Th2-клетки в наночастицах также экспрессируют рецептор-активатор лиганда ядерного фактора каппа В.

Доказано, что накопление клеток В-линии (В-клеток, плазмобластов и плазматических клеток) и высокие местные концентрации иммуноглобулинов (IgA, IgG и IgE) играют важную роль в развитии ПРС [9, 15]. Накопление клеток В-линии в носовых полипах было связано с локальной продукцией В-клеточного фактора активации семейства TNF. Повышенный уровень IgE играет роль при ПРС Th2 посредством активации тучных клеток и базофилов, а лечение антителом против IgE уменьшало размер полипа и улучшало симптомы у пациентов [27]. Использование антител IgE против энтеротоксинов *S. aureus* показало хорошие результаты [28]. Вы-

сокие уровни IgE в тканях также связаны с рецидивом НП [13]. Было обнаружено, что IgG4 и IgE были дополнительно повышены в ткани полипов у пациентов с астматической триадой (респираторный синдром, состоящий из тяжелого ПРС, бронхиальной астмы и непереносимости ингибиторов циклооксигеназы. Таким образом, IgG4 можно использовать в качестве биомаркера для прогнозирования тяжелого течения ПРС. Было обнаружено, что экспрессия IL-5Ra усилена на плазматических клетках в наночастицах при астматической триаде, что IL-5 активирует плазматические клетки. Это свидетельствует о том, что биологические препараты, нацеленные на IL-5 и IL-5Ra, не только ингибируют эозинофилы, но и подавляют плазматические клетки, секретирующие антитела, что улучшает результаты лечения пациентов с АТ [13, 23].

Макрофаги

Макрофаги сдвинуты к фенотипу M2 и их количество повышено в НП [6, 13]. Повышенное содержание макрофагов M2 в НЧ демонстрирует нарушение фагоцитарной активности против *S. aureus*. Сведение о колонизации *S. aureus* слизистой оболочки носа часто встречается в литературе при ПРС [13, 25]. Макрофаги фенотипа M2 продуцируют фактор XIII-A, который инициирует отложение фибрина, участвующего в образовании полипов носа. Макрофаги M2 также синтезируют CCL13 и CCL18, и хемокины, рекрутирующие эозинофилы и незрелые миелоидные ДК [9, 13].

Тучные клетки и базофилы

Тучные клетки и базофилы занимают основное положение в атаке против паразитов и аллергическом воспалении и [18]. Первичным стимулом для тучных клеток и базофилов при воспалении T2 является активация посредством высокоаффинного рецептора IgE FcεRI. При перекрестном связывании FcεRI через IgE-антиген они высвобождают несколько медиаторов аллергического воспаления, включая гистамин и протеазы, и интенсивно синтезируют липидные медиаторы, включая CysLT и PGD2 [12]. IL-5 и IL-13 синтезируются тучными клетками, тогда как базофилы продуцируют главным образом IL-4. Тучные клетки отвечают на IL-33 и TSLP эпителиального происхождения, а также IL-1β, происходящий из макрофагов/нейтрофилов, с дальнейшим выделением IL-5 и IL-13 [3, 14]. Тучные клетки можно разделить на 2 фенотипа: тучные клетки-триптаза (МСТ) и триптаза/химаза тучных клеток (МСТС). Повышенный уровень МСТ характерен для эпителия слизистой оболочки, а уровень МСТС повышен в железистом эпителии.

Активированные тучные клетки в высоких концентрациях определяются в полипозной ткани при Th2. Обнаружили, что уровень базофилов значительно повышен в НП при ПРС и более высок в НП при аспириновой триаде. Важно отметить, что базофилы в НП при триаде были более активированы и дегранулированы, а уровни этих маркеров в базофилах коррелировали с тяжестью синоназальных и легочных заболеваний [14]. Несомненно, базофилы участвуют в развитии ПРС, особенно в его серьезном варианте в виде астматической триады.

Эозинофилы и нейтрофилы

Большое количество эозинофилов — это важный отличительный признак Th2-типа при ХРС во всем мире, а лекарственные препараты биологической природы, нейтрализующие эозинофилы с помощью анти-IL-5 и анти-IL-5-рецепторов, применяются для лечения пациентов с тяжелым Th2-типом ПРС и БА [15]. Высокие концентрации эозинофилов при Th2-ответе на слизистую и особенно в полипозных тканях, контролируется локальным повышением молекул адгезии, индуцированных IL-4 и IL-13 [14]. Эозинофилы в НП демонстрируют повышенную экспрессию CD69, который является маркером активации [25].

При активации эозинофилы высвобождают предварительно сохраненные цитотоксические гранулярные белки, включая основной белок, катионный белок эозинофилов, нейротоксин и пероксидазу эозинофилов, которые способствуют повреждению и ремоделированию тканей [15, 17]. Активированные эозинофилы также могут проявлять гибель внеклеточных клеток-ловушек и высвобождать внеклеточные ловушки. Внеклеточные ловушки эозинофилов образуются из ДНК, белков-гранул и кристаллов Шарко-Лейдена, они индуцируют про воспалительные цитокины, включая IL-6, TNF и GM-CSF, а также рекрутирование нейтрофилов [20, 27]. Они являются адъювант для усиления Th2-иммунитета [27]. Активированные эозинофилы синтезируют и высвобождают cysLT.

Важно отметить, что эозинофилы носовых полипов имеют повышенные уровни LTC4-синтазы и производят больше LTD4 при активации по сравнению с эозинофилами периферической крови [21]. Высвобожденные cysLT способствуют дальнейшему привлечению эозинофилов, секреции слизи, проницаемости сосудов и активации ILC2. Наконец, эозинофилы являются ключевым производителем хемокина CCL23, который рекрутирует моноциты и макрофаги в ткани НП [15].

Нейтрофилы играют важную роль в воспалении у пациентов с ПРС, с Th1- и Th17-типом

иммунного ответа [15]. После активации нейтрофилы высвобождают различные биологически активные вещества: эластазу, катепсин G, протеиназу, миелопероксидазу и антимикробные белки, защищающие от бактерий, которые повреждают и вызывают ремоделирование тканей нейтрофилы вырабатывают и секретируют липидные медиаторы (в основном LTB4), активные формы кислорода и некоторые цитокины и хемокины, онкостатинМ (OSM), IL-1 β и IL-8, способствуя развитию воспалению и рекрутированию нейтрофилов. Нейтрофилы высвобождают внеклеточные ловушки нейтрофилов.

Хотя нейтрофилы играют центральную роль в Th17, недавние исследования показывают, что нейтрофилы также способствуют патогенезу ХРС при Th2. Обнаружили, что цитокин OSM, разрушающий эпителиальный барьер, повышен при Th2 и что OSM обнаруживается в нейтрофилах в ткани НП при Th17 [19, 21]. Показано повышение количества нейтрофилов в НП Th2 и обнаружили, что отложение кристаллов Шарко-Лейдена связано с инфильтрацией нейтрофилов. Впоследствии показали повышение уровня активированных нейтрофилов в НП Th2 в США и обнаружили, что эти нейтрофилы способствуют выработке IL-1 β и связаны с рецидивом НП [12].

Также показано, что у пациентов со смешанным Th2/Th3 наблюдались самые высокие показатели симптомов заболевания ПРС. Поскольку тяжесть заболевания и частота рецидивов ниже при Th3, чем при НП Th2, нейтрофилы могут иметь разные патогенные роли между T2 и не-T2 ПРС [9, 13]. Отложение фибрина как основной механизм гипертрофии в полипах и пазухах. Установлено широко распространенное отложение фибрина в ткани НП. Ранее было представлено доказательство присутствия активного тромбина в жидкостях промывания носа у пациентов с ХРС. Это доказывает феномен активации системы свертывания крови. Процесс коагуляции запускается эндогенным путем через поверхностный контакт, так и внешним путем через тканевый фактор.

Оба варианта имеют место при ПРС в тканях носовых полипов и ведут к активации фактора X с дальнейшим формированием тромбина и фибрина [8, 18]. Хотя можно ожидать, что любое состояние или заболевание, вызывающее нарушение проницаемости сосудов, будет способствовать сопутствующей активации коагуляции и образованию внесосудистого сгустка фибрина.

Тканевый активатор плазминогена, который в первую очередь продуцируется эпителиальными клетками дыхательных путей, активирует плазмин и вызывает разложение тканевого фибрина.

Выработку и отложение фибрина у пациентов с ПРС можно связать с ингибированием производства и выброса tPA, что ведет к подавлению главного пути фибринолиза и тормозит деградацию сгустка [5, 26]. Экспрессия фактора XIII-A, фермента, который сшивает и стабилизирует фибрин, повышена на ткани НП. Его синтезируют альтернативно активированными макрофагами (макрофаги M2), которые в большом количестве обнаруживаются в тканях пациентов с НП [13].

Интересно, что уровни как комплекса тромбин/антитромбин, так и тромбин-активируемого ингибитора фибринолиза статистически значимо выше при ПРС с коморбидной астмой относительно групп ПРС без астмы. Это может говорить о том, что активация коагуляции коррелирует с тяжестью патологии [16]. Было описано, что культивирование полипозной ткани в течение суток с фибринолитическим ферментом наттокиназой привело к выраженному лизису и уменьшению размера полипа, но не до нормальных размеров слизистой.

Вероятно, что большая часть массы ткани полипа (около 90%) ассоциирована с задержкой воды на фибриновой сетке [11]. Это важное исследование демонстрирует, что появление полипов серьезно связано с отложением большого количества фибрина. Интересно, что в том же исследовании показано, что экспериментальная деградация фибрина в слизи привела к почти полной потере вязкости слизи, что позволяет предположить, что фибрин придает назальную слизи адгезивные и эластичные свойства [1].

Биохимический анализ для количественного определения фибрина показал 10-20-кратное его увеличение в ткани НП по сравнению с нормальной тканью решетчатых костей или крючковидного отростка. Интересно, что гипертрофированная ткань решетчатых пазух пациентов с ХРС без полипов также содержит фибриновую сетку, повышенную почти до того же уровня, что и в ткани НП.

Механизмы, с помощью которых путь коагуляции способствует отложению фибрина и последующему образованию, росту полипов и гиперпластических тканей, обсуждались в других исследованиях [18]. Обнаружено, что количество фибрина увеличивается, а концентрация тканевого активатора плазминогена снижается в тканях как эозинофильных, так и незозинофильных полипов. Комплекс тромбин/антитромбин также был увеличен у всех эндотипов пациентов. Наконец, исследования *in vitro* подтвердили, что цитокины Th1 и Th3 могут уменьшать содержание тканевого активатора плазминогена [21]. Эта информация свидетельствует о том, что коагуляции

и отложение фибрина не характерны только для определенного эндотипа ХРС с определенным эндотипом ХРС.

Стоит отметить, что подавление коагуляции местными или системными препаратами может способствовать фибринолизу и сокращению НП независимо от эндотипа. Показано, что короткоцепочечные жирные кислоты, такие как пропионовая, масляная кислота и ретиноевая кислота, активны в индукции экспрессии тканевого активатора плазминогена в эпителиальных клетках [24]. Испытания антикоагулянтов, как местных, так и системных, также могут быть целесообразными, чтобы определить, способны ли эти препараты сокращать ткань НП [2, 27].

Гетерогенность эндотипов ХРС

Сложность эндотипирования ХРС усугубляется тем фактом, что во всем мире растет численность пациентов с аллергией. Трудно дифференцировать тип ХРС с учетом местных и системных биохимических процессов в организме. Гистологические исследования ткани при ХРС без полипов осложняются использованием различных участков биопсии придаточных пазух носа, имеющих тканеспецифические молекулярные различия. Каждый эндотип варьируется географически [7, 23, 27]. Эндотип Th2 стал наиболее распространенным в западных странах, он обнаружен от 30% до 55% пациентов с ХРС без полипов. Напротив, Th1 по-прежнему является преобладающим эндотипом при ХРС без полипов в странах Азии, где 30% до 40% пациентов с ХРС без полипов в Китае имеют эндотипы Th2 или Th3.

Исследование, включающее 354 пациента с ХРС, показало, что при ХРС (с полипами и без) наиболее часто встречаемый тип — это Th2, наименее это Th1, далее Th17-тип. Одна треть пациентов ХРС обоих вариантов имела комбинацию воспаления Th1, Th2 и/или Th3 и, таким образом, были отнесены к группе смешанных эндотипов. В другой трети пациентов (в обеих группах) не было обнаруживаемого повышения уровня воспаления Th1, Th2 или Th3, и поэтому их считали имеющими нетипируемый эндотип.

Было выполнено микрочиповый анализ предварительно эндотипированной слизистой оболочки решетчатой пазухи при ХРС без полипов. В этом исследовании установлены гены, определяющие эндотипы T1, T2 и T17, необходимые для расшифровки главных молекулярных механизмов отдельного эндотипа. Например, для Th1, помимо накопления TH1 клеток, характерно увеличение CD8⁺ естественных клеток-киллеров, цитотоксических Т-клеток и антигенпрезентирующих клеток. Высвобождение IFN γ и цитотокси-

ческих молекул (гранзимы) может играть ключевую патогенную роль в Th1.

Th2-тип характеризуется повышением цитокинов Th2 IL-4, IL-5 и IL-13, маркеров иммунных клеток T2, включая клетки TH2, ILC2, эозинофилы, тучные клетки, базофилы, ДК и макрофаги M2. Маркеры регуляторных Т-клеток (FoxP3 и IL-10) также были повышены в Th2 без НП, и это может быть связано с присутствием обычных регуляторных Т-клеток [21]. Кроме того, это исследование выявило, что гены, специфичные для Th2 ХРС без полипов, также повышены при ПРС с эндотипом Th2, что позволяет предположить, что механизмы воспаления Th2 при ХРС очень схожи независимо от наличия полипозной ткани.

Для ХРС Th3-типа без НП характерно высокое количество Th17, В-клеток, дендритных клеток, макрофагов (M1) и нейтрофилов. Высвобождение провоспалительных цитокинов TNF и IL-1 β макрофагами и нейтрофилами, активация нейтрофильных лейкоцитов и компонентов комплемента могут играть ключевую роль. Важно отметить, что у большого количества пациентов с ХРС не наблюдалось видимого повышения каких-либо эндотипических маркеров Th1, Th2 или Th17 в слизистой оболочке решетчатой пазухи во всем мире [7, 18].

Существует множество потенциальных объяснений для этого: у этих пациентов может быть небольшое повышение эндотипических маркеров, но это не позволяет классифицировать их на основе пороговых значений; у них может быть воспаление Th1, Th2 или Th3 в других слизистых оболочках носовых пазух; или они могут иметь нераспознанные или смешанные эндотипы, помимо Th1, Th2 и Th17.

Выводы

Несмотря на большое количество современных исследований о гетерогенности ХРС, это остается серьезной медико-социальной проблемой.

Низкая эффективность различных используемых методов лечения может быть частично обусловлена гетерогенной иммунопатологией и результаты могут быть разными. Использование биологических препаратов, хотя и одобрено, может быть ненадежным, поскольку эти препараты, воздействующие на Th2, могут вводиться пациентам с заболеванием, не связанным с Th2.

Наличие эозинофилов и гноя могут дать основу для экстраполяции эндотипа, но сейчас у врачей, лечащих ХРС, нет широкого распространения доступа к лабораторным анализам для типирования РС и обоснования медикаментозной тактики.

Пациенты с любым типом воспаления могут страдать от скрытых инфекций, вызванных бактериями и грибами или вирусами соответственно, и это затрудняет диагностику поляризации иммунного ответа.

Доступные и быстрые методы эндотипирования и эффективный выбор методов лечения могут быть улучшены. Эти анализы также могут стать основой для больших клинических, эпидемиологических или генетических исследований, которые позволят нам узнать о специфическом влиянии эндотипа на тяжесть заболевания, сопутствующие заболевания, исходы и помочь с правильной тактикой ведения пациентов.

Список литературы / References

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, Vol. 11, no. 2, pp. 124-132.
2. Boita M., Bucca C., Riva G., Heffler E. Release of type 2 cytokines by epithelial cells of nasal polyps. *J. Immunol. Res.*, 2016, Vol. 2016, 2643297. doi: 10.1155/2016/2643297.
3. Böske R., Vladar E.K., Könnecke M., Hüsing 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, Vol. 56, Iss. 5, pp. 575-584.
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, Vol. 3, pp. 376-383.
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, Vol. 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, Vol. 55, Iss. 3, pp. 234-241.

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., Terezinha Anselmo-Lima W., Bachert C., Baroody F., Cervin A., Cohen N., Constantinidis J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps, 2020. *Rhinology* 2020, Vol. 58, Suppl. S29, pp. 1-464.
8. Ito T., Ikeda S., Asamori T., Honda K., Kawashima Y. Increased expression of pendrin in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Braz. J. Otorhinolaryngol*, 2019, Vol. 85, Iss. 6, pp. 760-765.
9. Jiao J., Duan S., Meng N., Li Y., Fan E. Role of IFN- γ , IL-13, and IL-17 on mucociliary differentiation of nasal epithelial cells in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin. Exp. Allergy*, 2016, Vol. 46, pp. 449-460.
10. Johnston L.K., Bryce P.J. Understanding Interleukin 33 and its roles in eosinophil development. *Front. Med.*, 2017, Vol. 4, 51. doi: 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. *Sci. Rep.*, 2017, Vol. 7, pp. 10-15.
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. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2021, Vol. 147, Iss. 1, pp. 168-178.
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. *Allergy*, 2022, Vol. 77, Iss. 3, pp. 812-826.
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*. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.*, 2020, Vol. 319, Iss. 1 pp. L82-L90.
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. *Thorax*, 2017, Vol. 72, Iss. 7, pp. 635-645.
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. Mechanisms and biomarkers of inflammatory endotypes in chronic rhinosinusitis without nasal polyps. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2021, Vol. 147, Iss. 4, 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. *Allergy*, 2015, Vol. 70, Iss. 9, pp. 1169-1180.
18. 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. *Braz. J. Otorhinolaryngol.*, 2013, Vol. 1, pp. 3-39.
19. 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. *Int. Forum Allergy Rhinol.*, 2019, Vol. 9, Iss. 10, pp. 1212-1219.
20. Nagarkar D.R., Poposki J.A., Tan B.K. Thymic stromal lymphopoietin activity is increased in nasal polyps of patients with chronic rhinosinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2013, Vol. 132, Iss. 3, pp. 593-600.
21. 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. *PLoS One*, 2017, Vol. 12, e0181806. doi:10.1371/journal.pone.0181806.
22. 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. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 135, Iss. 6, pp. 1476-1485.
23. 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. *Int. Forum Allergy Rhinol.*, 2020, Vol. 10, Iss. 3, pp. 343-355.
24. 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- γ and IL-4. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2012, Vol. 130, Iss. 5, pp. 1087-1096.e10.
25. 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, Vol. 4, Iss. 5, pp. 361-370.
26. 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, Vol. 148, Iss. 2, pp. 450-460.

27. Xu X., Luo S., Li B., Dai H., Zhang J. IL-25 contributes to lung fibrosis by directly acting on alveolar epithelial cells and fibroblasts. *Exp. Biol. Med.*, 2019, Vol. 244, pp. 770-780.

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, Vol. 144, Iss. 2, pp. 455-469.

Авторы:

Лазарева А.М. — к.м.н., младший научный сотрудник
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

Смирнова О.В. — д.м.н., профессор, заведующая
лабораторией молекулярно-клеточной патофизиологии
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт
медицинских проблем Севера», г. Красноярск, Россия

Authors:

Lazareva A.M., PhD (Medicine), Junior Research Associate,
Research Institute of Medical Problems of the North,
Krasnoyarsk, Russian Federation

Smirnova O.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head,
Laboratory of Molecular Cellular Pathophysiology, Research
Institute of Medical Problems of the North, Krasnoyarsk,
Russian Federation

Поступила 28.06.2024

Отправлена на доработку 04.07.2024

Принята к печати 14.09.2024

Received 28.06.2024

Revision received 04.07.2024

Accepted 14.09.2024