

ИЗМЕНЕНИЕ СООТНОШЕНИЯ НЕКОТОРЫХ СУБПОПУЛЯЦИЙ Т-РЕГУЛЯТОРНЫХ ЛИМФОЦИТОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ИММУННОГО ОТВЕТА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУСИТОМ

**Маниковская Т. М. ORCID ID 0000-0003-3175-1432,
Егорова Е. В. ORCID ID 0000-0001-8215-2398,
Терешков П. П. ORCID ID 0000-0002-8601-3499,
Фефелова Е. В. ORCID ID 0000-0002-0724-0352,
Цыбиков Н. Н. ORCID ID 0000-0002-0975-2351**

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Чита, Российская Федерация, e-mail: tmanikovskaya@mail.ru*

Цель исследования – оценить взаимосвязь изменения соотношения наивных и терминально дифференцированных Т-регуляторных лимфоцитов и морфологических особенностей тканей полипов носа у больных с хроническим полипозным риносинуситом, в зависимости от типа воспаления. В проспективное исследование было включено 46 пациентов с верифицированным диагнозом хронического полипозного риносинусита. Контрольную группу составили 20 пациентов без ПРС и значимой сопутствующей патологии, оперированных по поводу септопластики. Все обследуемые пациенты были распределены по иммунным фенотипам методом кластерного анализа (k-means) на три группы: Th1-, Th2- и Th17-фенотипы. Биоптат полипов и участки удаленной слизистой во время операции у пациентов использовали для морфологического исследования. Содержание Т-регуляторных лимфоцитов (Treg) с фенотипом CD4+CD25hiCD127low в периферической крови изучали на проточном цитофлюориметре CytoFLEX LX (BeckmanCoulter, США). Гистологический анализ выявил принципиально различные паттерны воспаления в назальных полипах в зависимости от иммунного фенотипа. При Th1-фенотипе – лимфоцитарное воспаление (максимальная инфильтрация), гиперплазия эпителия, отсутствие бокаловидных клеток, Th2-фенотипе – эозинофильное воспаление (уникальное для этой группы), значительное повышение плазмочитов, сопоставимая с Th1 гиперплазия эпителия, Th17-фенотипе – нейтрофильное воспаление на фоне наиболее низкого общего клеточного состава; умеренная гиперплазия эпителия. Наиболее выраженная дисфункция регуляторного иммунитета выявлена при Th17-ассоциированном воспалении. Хронический полипозный риносинусит – это гетерогенное заболевание, представленное тремя различными иммунными фенотипами (Th1, Th2, Th17), каждый из которых имеет специфические морфологические и иммунологические характеристики.

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит, типы иммунного ответа, клеточный состав полипозной ткани, соотношение наивных и терминально дифференцированных Т-регуляторных лимфоцитов.

CHANGES IN THE RATIO OF SOME SUBPOPULATIONS OF T-REGULATORY LYMPHOCYTES DEPENDING ON THE TYPE OF IMMUNE RESPONSE IN PATIENTS WITH CHRONIC POLYPOUS RHINOSINUSITIS

**Manikovskaya T. M. ORCID ID 0000-0003-3175-1432,
Egorova E. V. ORCID ID 0000-0001-8215-2398,
Tereshkov P. P. ORCID ID 0000-0002-8601-3499,
Fefelova E. V. ORCID ID 0000-0002-0724-0352,
Tsybikov N. N. ORCID ID 0000-0002-0975-2351**

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Chita State Medical Academy” of the Ministry
of Health of the Russian Federation, Chita, Russian Federation, e-mail: tmanikovskaya@mail.ru*

Objective: To evaluate the relationship between changes in the ratio of naive to terminally differentiated regulatory T cells (Tregs) and the morphological features of nasal polyp tissue in patients with chronic polypous rhinosinusitis (CRS), depending on the type of inflammation. A prospective study included 46 patients with a verified diagnosis of chronic polypous rhinosinusitis. The control group consisted of 20 patients without CRS and significant comorbidities, operated on for septoplasty. All examined patients were stratified into immune phenotypes using k-means cluster analysis into 3 groups: Th1 phenotype, Th2 phenotype, and Th17 phenotype.

Biopsy specimens of polyps and mucosal tissue removed during surgery from control group patients were used for morphological examination. The content of regulatory T lymphocytes (Tregs) with the CD4+CD25hiCD127low phenotype in peripheral blood was analyzed using a CytoFLEX LX flow cytometer (Beckman Coulter, USA). Histological analysis revealed fundamentally different patterns of inflammation in nasal polyps depending on the immune phenotype. In the Th1 phenotype – lymphocytic inflammation (maximum infiltration), epithelial hyperplasia, and absence of goblet cells; in the Th2 phenotype – eosinophilic inflammation (unique to this group), a significant increase in plasma cells, and epithelial hyperplasia comparable to Th1; in the Th17 phenotype – neutrophilic inflammation against the background of the lowest overall cellularity and moderate epithelial hyperplasia. The most pronounced dysfunction of regulatory immunity was identified in Th17-associated inflammation. Chronic polypous rhinosinusitis is a heterogeneous disease represented by three distinct immune phenotypes (Th1, Th2, Th17). Each phenotype has distinct morphological and immunological characteristics.

Keywords: chronic polypous rhinosinusitis, immune response types, cellular composition of polyp tissue, ratio of naive to terminally differentiated regulatory T lymphocytes.

Введение

За последнее десятилетие наблюдается рост исследований, посвященных изучению патогенеза хронического полипозного риносинусита (ХПРС) [1, 2]. Так, терапия пациентов с бронхиальной астмой и коморбидным ХПРС постепенно выявила, что эти заболевания имеют общие патогенетические механизмы, а именно воспаление 2-го типа, согласно «единой теории заболеваний дыхательных путей» [3]. Более того, таргетная терапия такими препаратами, как анти-IgE, анти-IL4R α , анти-IL4, IL-13, анти-IL5 и анти-IL5R α , имела лечебный эффект в отношении и бронхиальной астмы, и полипов носа [4]. Однако этот эффект наблюдался не всегда, что свидетельствует о различных механизмах формирования полипов носа.

Назальные полипы гистологически представляют собой неопухолевые воспалительные разрастания слизистой оболочки околоносовых пазух. Типичная морфологическая картина включает отечную строму с полиморфным воспалительным инфильтратом, изменения покровного эпителия, гипертрофию стромальных клеток и атрофию подслизистых желез. Состояние часто протекает на фоне грибковой колонизации [5].

Гистологические отчеты чаще всего ограничиваются описанием носовых полипов как доброкачественных новообразований, состоящих из отечной, фиброзной или миксоидной стромы, покрытой респираторным эпителием с преимущественно эозинофильным воспалительным паттерном [6]. При этом более углубленное изучение иммунологии полипов носа позволяет выделить различные эндотипы ХПРС, что позволит раскрыть отдельные звенья патогенеза воспалительного процесса и сосредоточить лечение на них.

Чаще описывают три типа воспалительных реакций – 1, 2 и 3-й типы. Воспаление 1-го типа представляет собой клеточно-опосредованный иммунный ответ. Его ключевым механизмом является активация Т-хелперов 1-го типа (Th1), которая опосредована цитокинами IL-12 и IFN- γ . Эти клетки, в свою очередь, секретируют эффекторные цитокины, главными из которых являются интерферон- γ (IFN- γ), фактор некроза опухоли-бета (TNF- β) и интерлейкин-2 (IL-2). Такой цитокиновый профиль направляет иммунный ответ по пути гиперчувствительности замедленного типа (ГЗТ) и обуславливает развитие локального

цитотоксического воспаления, направленного на уничтожение внутриклеточных патогенов и пораженных клеток [7].

Воспаление 2-го типа представляет собой иммунный ответ, ключевыми эффекторами которого являются Т-хелперы 2-го типа (Th2) и врожденные лимфоидные клетки 2-й группы (ILC2). Его формирование инициируется при повреждении барьерного эпителия (например, слизистой оболочки носа). В ответ эпителиальные клетки высвобождают алармины – цитокины IL-25, IL-33 и TSLP (тимический стромальный лимфопоэтин). Эти сигналы активируют тучные клетки и ILC2, которые начинают секретировать характерный спектр цитокинов 2-го типа: IL-4, IL-5 и IL-13. Совокупное действие этих медиаторов приводит к классическим проявлениям Th2-воспаления: тканевой эозинофильной инфильтрации и повышению синтеза иммуноглобулина E (IgE) [8]. Воспаление 3-го типа опосредуется главным образом Т-хелперами 17-го типа (Th17). Ключевыми эффекторными цитокинами этих лимфоцитов являются интерлейкин-17 (IL-17), интерлейкин-22 (IL-22) и интерлейкин-21 (IL-21). Данный тип иммунного ответа направлен против внеклеточных бактерий и грибов. Основным механизмом элиминации патогенов при этом состоит в привлечении и активации нейтрофилов, а также в стимуляции эпителиальных и стромальных клеток к выработке антимикробных пептидов и провоспалительных медиаторов, что опосредуется действием IL-17 и IL-22 и сопровождается формированием мощного нейтрофильного воспаления в очаге инфекции [9].

Регуляторные Т-лимфоциты (Treg) представляют собой специализированную субпопуляцию CD4⁺ Т-клеток, чья основная функция заключается в активном подавлении иммунологических реакций и поддержании периферической толерантности [10]. Treg-лимфоциты контролируют баланс между Т-хелперами 1-го и 2-го типа, снижают рекрутирование эозинофилов при ХПРС [11]. Однако Л. Х. Чанг и соавт. в 2022 г. продемонстрировали, что у пациентов с ХПРС процентное содержание Treg с фенотипом CD8⁺ снижается, по сравнению со здоровыми лицами, и отрицательно коррелирует с процентным содержанием эозинофилов [12], что свидетельствует о нарушении баланса иммунной системы у пациентов с полипами носа.

Цель исследования – оценить взаимосвязь изменения соотношения наивных и терминально дифференцированных Т-регуляторных лимфоцитов и морфологических особенностей тканей полипов носа у больных с хроническим полипозным риносинуситом, в зависимости от типа воспаления.

Материал и методы исследования

В проспективное исследование было включено 46 пациентов с верифицированным диагнозом хронического полипозного риносинусита (ПРС, МКБ-10: J33.0-J33.9),

находившихся на лечении в ЛОР-отделении ЧУЗ Клиническая больница «РЖД-Медицина» (г. Чита). Диагноз подтверждался данными эндоскопии носовой полости и компьютерной томографии околоносовых пазух (КТ ОНП). Контрольную группу составили 20 пациентов без ХПРС и значимой сопутствующей патологии, оперированных по поводу септопластики. Медиана возраста в контрольной группе составила 44,0 [37,0; 54,0] года, в основной группе – 50,0 [43,5; 65,0] года. Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие после получения полной информации о целях, рисках и процедурах.

Критерии невключения: возраст < 18 или > 80 лет; прием системных кортикостероидов в предшествующие 3 месяца; гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ); тяжелые психические расстройства; беременность и лактация; иммунодефицитные состояния; системные заболевания (саркоидоз, муковисцидоз, васкулиты); нестабильная сердечно-сосудистая патология; некомпенсированный сахарный диабет; ВИЧ-инфекция; вирусные гепатиты В и С; онкологические заболевания; декомпенсированная почечная или печеночная недостаточность.

Критерии исключения: отказ от участия в исследовании, отсутствие иммунокомпетентных клеток в тканях полипа при гистологическом исследовании (2 чел.).

Среди пациентов с ХПРС в анамнезе была бронхиальная астма (40,9 %), гипертоническая болезнь II стадии 2–3-й степени подъема артериального давления, со степенью риска 3 (22,7 %), хроническая обструктивная болезнь легких II стадии, с выраженными симптомами и редкими обострениями, ДН I (22,7 %); наблюдалось отсутствие каких-либо хронических заболеваний в 13,6 % случаев.

Все обследуемые пациенты были распределены по иммунным фенотипам методом кластерного анализа (k-means) на три группы: Кластер 1 (Th1-фенотип): 36,3 % пациентов, Кластер 2 (Th2-фенотип): 40,9 % пациентов, Кластер 3 (Th17-фенотип): 22,7 % пациентов.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 104 от 11.11.2020).

Биоптат полипов и участки удаленной слизистой во время операции пациентов использовали для морфологического исследования (количественный и качественный состав исследуемых образцов). Все гистологические образцы были зафиксированы в 10 % буферном формальдегиде (рН 7,5) в течение 12–48 ч при комнатной температуре, затем их заливали в парафин, делали срезы и окрашивали гематоксилин-эозином. Определяли общее количество клеток, их состав и морфологические качественные характеристики (наличие лимфоидных узелков, плоскоклеточной метаплазии, сосудистых эктазий, высота дыхательного эпителия) на 10 полей зрения при высоком увеличении.

Изучали содержание Т-регуляторных лимфоцитов с фенотипом CD4⁺CD25^{hi}CD127^{ow} в периферической крови больных ПРС по сравнению с группой контроля на проточном цитофлуориметре CytoFLEX LX (BeckmanCoulter, США). Обработку цитофлуориметрических данных проводили при помощи программ CytExpert software v.2.0 и Kaluza™ v.2.1.1 (Beckman Coulter, США).

Статистическая обработка данных проводилась в программе Jamovi 2.3.28. Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению при помощи критерия Шапиро – Уилка. При распределении признаков, отличных от нормального, полученные данные представлялись в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей: Me [Q1; Q3]. Сравнение групп по одному количественному признаку проводилось с использованием критерия Краскела – Уоллиса (H). При наличии статистически значимых различий попарное сравнение проводилось с помощью критерия Манна – Уитни (U) с учетом поправки Бонферрони. Статистически достоверными считались данные при количественной характеристике случайностей (p-значение) не более 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ коморбидного фона выявил, что в первый кластер были включены лица, страдающие гипертонической болезнью и не имеющие в анамнезе каких-либо клинически значимых хронических заболеваний, во второй кластер – пациенты, имеющие в анамнезе атопические аллергические реакции, и в третий кластер – лица, страдающие хроническим обструктивным бронхитом.

Выявлено, что в слизистой лиц контрольной группы наблюдается минимальная клеточная инфильтрация и нормальная архитектура ткани.

В группе Th1-опосредованного воспаления наблюдается максимальная лимфоцитарная инфильтрация, сопровождающаяся гиперплазией дыхательного эпителия, а также полное отсутствие бокаловидных клеток (p = 0,015 по сравнению с контрольной группой). Группа Th2-опосредованного воспаления характеризовалась выраженной эозинофильной инфильтрацией, отсутствующей в других исследуемых группах (p < 0,001 по сравнению со всеми группами), повышением количества лимфоцитов, но менее выраженным, чем при Th1-типе иммунного ответа (p = 0,03). Кроме этого, зафиксировано максимальное число плазмочитов среди всех обследуемых групп (p < 0,001). Гиперплазия дыхательного эпителия была сопоставима с 1-й исследуемой группой.

У пациентов с Th17-типом иммунного ответа была выявлена выраженная нейтрофильная инфильтрация, не встречавшаяся в других группах (p < 0,001). При этом общее количество клеток в ткани полипа в этой группе оказалось минимальным по сравнению с остальными исследуемыми группами (p < 0,001). Лимфоциты и плазмочиты присутствовали в

умеренном количестве, меньшем, чем при иммунном ответе Th1 ($p < 0,001$ для лимфоцитов). Наблюдалась гиперплазия дыхательного эпителия, но в меньшей степени, чем в группах Th1- и Th2-ИО ($p = 0,026$ и $p = 0,006$ соответственно) (табл. 1).

Таблица 1

Показатели гистологической картины полипозной ткани носа исследуемых групп

Параметры исследования	Группа контроля, n = 20	Исследуемые группы			Тестовая статистика					
		Th-1 ИО, n = 16	Th-2 ИО, n = 18	Th-17 ИО, n = 10	Краскела – Уоллиса, df = 3	Манна – Уитни				
	к	1	2	3		Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых групп			
Общее число клеток на мм ² ткани	25,00 [18,00; 34,00]	304,00 [62,00; 356,00]	292,00 [257,00; 408,00]	132,00 [118,00; 162,00]	H = 44,755, P < 0,001	U _{к-1} = 0,00, p _{к-1} < 0,001 ; U _{к-2} = 0,00, p _{к-2} < 0,001 , U _{к-3} = 0,00, p _{к-3} < 0,001 .	U ₁₋₂ = 99,0, p ₁₋₂ = 0,83; U ₁₋₃ = 11,0, p ₁₋₃ < 0,001 ; U ₂₋₃ = 7,5, P ₂₋₃ < 0,001 .			
Число нейтрофилов на мм ² ткани	0,00 [0,00; 1,00]	0,00 [0,00; 2,50]	0,00 [0,00; 0,50]	60,00 [44,50; 73,00]		H = 37,191, P < 0,001	U _{к-1} = 65,5, p _{к-1} = 0,769; U _{к-2} = 111,0, p _{к-2} = 0,584, U _{к-3} = 0,00, p _{к-3} < 0,001	U ₁₋₂ = 96,5, p ₁₋₂ = 0,69; U ₁₋₃ = 0,00, p ₁₋₃ < 0,001 ; U ₂₋₃ = 0,00, P ₂₋₃ < 0,001 .		
Число эозинофилов на мм ² ткани	2,00 [1,00; 4,00]	1,00 [1,00; 1,50]	156,00 [68,50; 252,00]	2,00 [1,00; 4,00]			H = 39,466, P < 0,001	U _{к-1} = 59,0, p _{к-1} = 0,464; U _{к-2} = 0,00, p _{к-2} < 0,001 , U _{к-3} = 88,0, p _{к-3} = 0,672	U ₁₋₂ = 0,00, p ₁₋₂ < 0,001 ; U ₁₋₃ = 57,5, p ₁₋₃ = 0,166; U ₂₋₃ = 0,00, P ₂₋₃ < 0,001 .	
Число лимфоцитов на мм ² ткани	6,00 [5,00; 7,00]	297,00 [229,00; 319,00]	90,00 [70,50; 158,00]	66,00 [50,00; 88,50]				H = 41,380, P < 0,001	U _{к-1} = 0,00, p _{к-1} < 0,001 ; U _{к-2} = 0,00, p _{к-2} < 0,001 , U _{к-3} = 0,50, p _{к-3} < 0,001	U ₁₋₂ = 35,5, p ₁₋₂ = 0,03 ; U ₁₋₃ = 4,0, p ₁₋₃ < 0,001 ; U ₂₋₃ = 78,5, P ₂₋₃ = 0,028 .
Число плазмоцитов на мм ² ткани	2,00 [1,00; 2,00]	8,00 [0,00; 35,00]	16,00 [13,00; 26,00]	8,00 [6,50; 9,50]					H = 30,870, P < 0,001	U _{к-1} = 60,0, p _{к-1} = 0,561; U _{к-2} = 0,00, p _{к-2} < 0,001 , U _{к-3} = 0,00, p _{к-3} < 0,001

						$U_{K-3} = 0,00,$ $p_{K-3} < \mathbf{0,001}$	$U_{2-3} = 10,0,$ $P_{2-3} < \mathbf{0,001}$
Число бокаловидных клеток на мм ² ткани	3,00 [2,00; 4,00]	0,00 [0,00; 0,00]	0,00 [0,00; 8,00]	1,00 [0,00; 1,50]	$H = 7,275,$ $P = 0,064$	$U_{K-1} = 30,5,$ $p_{K-1} = \mathbf{0,015};$ $U_{K-2} = 109,5,$ $p_{K-2} = 0,594,$ $U_{K-3} = 37,00,$ $p_{K-3} = \mathbf{0,005}$	$U_{1-2} = 84,5,$ $p_{1-2} = 0,316;$ $U_{1-3} = 57,0,$ $p_{1-3} = 0,147;$ $U_{2-3} = 132,0,$ $P_{2-3} = 0,71$
Высота дыхательного эпителия, мкм	60,10 [50,30; 71,60]	108,00 [105,00; 135,00]	118,00 [104,00; 142,00]	100,00 [76,50; 107,00]	$H = 28,057,$ $P < \mathbf{0,001}$	$U_{K-1} = 3,0,$ $p_{K-1} < \mathbf{0,001};$ $U_{K-2} = 15,0,$ $p_{K-2} < \mathbf{0,001},$ $U_{K-3} = 24,00,$ $p_{K-3} < \mathbf{0,001}.$	$U_{1-2} = 94,5,$ $p_{1-2} = 0,683;$ $U_{1-3} = 39,0,$ $p_{1-3} = \mathbf{0,026};$ $U_{2-3} = 63,0,$ $P_{2-3} = \mathbf{0,006}$

Примечание: n – количество пациентов (абсолютные значения); p – уровень статистической значимости; p_{1-2} – между пациентами с Th1-типом и Th2-типом иммунного ответа; p_{1-3} – между пациентами с Th1-типом и Th17-типом иммунного ответа; p_{2-3} – между пациентами с Th2-типом и Th17-типом иммунного ответа.

Составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Характер и выраженность морфологических изменений тканей зависит от активности Т-регуляторных лимфоцитов [13]. В норме Treg подавляют активность провоспалительных Т-хелперов (Th1, Th2, Th17) [14]. Нарушение регуляторной функции Т-лимфоцитов рассматривается как ключевое звено в патогенезе ХРСП. Авторы предположили, что дефект иммуносупрессии приводит к неконтролируемой активации одного из эффекторных звеньев (Th1/Th2/Th17) и, как следствие, к специфической гистологической картине полипа. Ведущим механизмом такой дисфункции может служить сдвиг в балансе между наивными (как источником новых регуляторных клеток) и терминально дифференцированными Treg (TEMRA), которые часто демонстрируют признаки истощения. Чтобы оценить состояние регуляторного компартмента, авторы провели количественный анализ указанных субпопуляций Treg (табл. 2).

Таблица 2

Численный состав Т-регуляторных лимфоцитов венозной крови исследуемых групп

Параметры исследования	Группа	Исследуемые группы			Тестовая статистика		
		Th1 ИО, n = 16	Th2 ИО, n = 18	Th17 ИО, n = 10	Краскела–Уоллиса, df = 3	Манна – Уитни	
	к	1	2	3		Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых групп
	контроля, n = 20						

Число Naive Treg (в 1 мкл венозной крови)	32,40 [30,60; 34,80]	23,70 [19,60; 26,00]	36,20 [32,60; 46,20]	11,60 [7,86; 13,00]	H = 43,711 P < 0,001	U _{K-1} = 9,5, p _{K-1} < 0,001 ; U _{K-2} = 88,0, p _{K-2} = 0,179, U _{K-3} = 0,00, p _{K-3} < 0,001	U ₁₋₂ = 11,50, p ₁₋₂ < 0,001 ; U ₁₋₃ = 0,00, p ₁₋₃ < 0,001 ; U ₂₋₃ = 0,00, P ₂₋₃ < 0,001
Число Treg TEMRA (в 1 мкл венозной крови)	2,48 [1,92; 2,79]	7,62 [5,08; 8,18]	5,45 [4,40; 6,61]	15,40 [14,10; 17,80]	H = 46,610 P < 0,001	U _{K-1} = 4,00, p _{K-1} < 0,001 ; U _{K-2} = 5,50, p _{K-2} < 0,001 ; U _{K-3} = 0,00, p _{K-3} < 0,001	U ₁₋₂ = 73,00, p ₁₋₂ = 0,182; U ₁₋₃ = 0,00, p ₁₋₃ < 0,001 ; U ₂₋₃ = 0,00, P ₂₋₃ < 0,001
Соотношение числа Naive Treg к числу Treg TEMRA	13,06 [15,87; 12,6]	3,11 [3,84; 3,17]	6,58 [6,85; 8,25]	0,75 [0,55; 0,81]	H = 42,691 P < 0,001	U _{K-1} = 6,5, p _{K-1} < 0,001 ; U _{K-2} = 8,80, p _{K-2} < 0,001 ; U _{K-3} = 0,00, p _{K-3} < 0,001	U ₁₋₂ = 11,50, p ₁₋₂ < 0,001 ; U ₁₋₃ = 0,00, p ₁₋₃ < 0,001 ; U ₂₋₃ = 0,00, P ₂₋₃ < 0,001

Примечание: n – количество пациентов (абсолютные значения); p – уровень статистической значимости; p₁₋₂ – между пациентами с Th1-типом и Th2-типом иммунного ответа; p₁₋₃ – между пациентами с Th1-типом и Th17-типом иммунного ответа; p₂₋₃ – между пациентами с Th2-типом и Th17-типом иммунного ответа.

Составлена авторами на основе полученных данных в ходе исследования

Уровень наивных Treg в группе Th2-ИО был сопоставим с показателями контрольной группы и имел тенденцию к повышению, что указывает на сохранный резерв для образования новых регуляторных лимфоцитов. У больных с Th1-ИО наблюдалось значимое снижение популяции этих клеток по сравнению с контролем (p < 0,001) и группой Th2-ИО (p < 0,001), у пациентов с Th17-ИО зафиксировано минимальное количество наивных Treg (p < 0,001).

Число терминально дифференцированных Treg (TEMRA) в венозной крови контрольной группы было минимальным. При Th1- и Th2-ИО наблюдалось значительное повышение (p < 0,001 против контроля), при этом разница между этими двумя группами была незначимой (p = 0,182). У лиц с Th17-ИО отмечалось максимальное повышение уровня TEMRA, которое было значимо выше, чем во всех других группах (p < 0,001).

Полученные в ходе настоящего исследования данные позволяют расширить современные представления о патогенезе хронического полипозного риносинусита, интерпретируя его не как единую болезнь, а как клинически гетерогенный синдром, определяемый различными иммунопатологическими механизмами [15].

Так, проведенная авторами стратификация пациентов на кластеры выявила четкую связь между доминирующим типом иммунного ответа, клиническим коморбидным фоном и

уникальной морфологической картиной полипа – Th1-ИО был ассоциирован с гипертонической болезнью и проявлялся лимфоцитарным типом воспаления, что отражает классический клеточно-опосредованный иммунный ответ, направленный на внутриклеточные патогены или аутоантигены. Th2-ИО, логично связанный с атопией в анамнезе, характеризовался эозинофильным типом воспаления. Выраженная инфильтрация тканей полипа эозинофилами и плазмócитами указывает на атопический механизм с активным гуморальным иммунным ответом и синтезом антител (включая IgE). Гиперплазия эпителия в этой группе была аналогична таковой при Th1, однако клеточный состав принципиально иной.

Th17-ИО, ассоциированный с ХОБЛ, представлял собой нейтрофильный тип воспаления. Доминирование нейтрофилов при относительно низком общем клеточном составе свидетельствовал об остром, деструктивном характере воспаления, характерном для ответа на внеклеточные бактерии и грибы, что может быть ключом к пониманию его связи с инфекционным компонентом ХОБЛ.

Выявленные различия в гистологической картине взаимосвязаны с состоянием системного регуляторного звена иммунитета. Авторы обнаружили, что при Th17-фенотипе наблюдается картина функционального истощения Treg-компартамента – выраженный дефицит наивных клеток-предшественников (ресурса для восстановления) в сочетании с накоплением терминально дифференцированных, вероятно, малофункциональных форм. Это указывает на глубокий сбой в способности иммунной системы генерировать адекватный регуляторный ответ, что сопровождается развитием агрессивного воспалительного процесса с преобладанием в очаге воспаления нейтрофилов, развитием вторичной альтерации и, возможно, более выраженным фиброзом.

При фенотипах иммунного ответа, опосредованных Th1- и Th2-лимфоцитами, наблюдался принципиально иной паттерн нарушений в системе регуляторных Т-клеток. Так, Th2-ИО характеризовался относительной сохранностью наивного пула, что предполагает большие компенсаторные возможности. Th1-ИО занимал промежуточное положение со сниженным наивным пулом, но без экстремального накопления TEMRA, как при Th17. Это отражает менее катастрофическое, но все же значимое напряжение регуляторной системы.

Заключение

Таким образом, настоящее исследование устанавливает, что разнообразие проявлений ХПРС является прямым следствием доминирования различных патогенетических путей (Th1, Th2, Th17), каждый из которых ассоциирован с уникальным профилем коморбидности, морфологическим субстратом и, что наиболее важно, специфическим состоянием системы регуляторных Т-лимфоцитов. Именно дисфункция Treg, достигающая степени истощения при Th17-фенотипе, выступает ключевым фактором, определяющим тяжесть и характер

воспаления. Эти данные формируют научную основу для перехода от унифицированной к таргетной, патогенетически обоснованной терапии ХПРС.

Список литературы

1. Morse J. C., Miller C., Senior B. Management of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis in the Era of Biologics // *J. Asthma Allergy*. 2021. Vol. 14. P. 873–882. DOI: 10.2147/JAA.S258438.
2. Иванов М. О., Егорова Е. В., Фефелова Е. В., Цыбиков Н. Н. Многофакторный регрессионный анализ факторов риска развития полипозного риносинусита // *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2024. № 93. С. 83–90.
3. Striz I., Golebski K., Strizova Z., Loukides S., Bakakos P., Hanania N. A., Jesenak M., Diamant Z. New insights into the pathophysiology and therapeutic targets of asthma and comorbid chronic rhinosinusitis with or without nasal polyposis // *Clin Sci (Lond)*. 2023. Vol. 137 (9). P. 727–753. DOI: 10.1042/CS20190281.
4. Bignold R. E., Busby H., Holloway J., Kasu A., Sian S., Johnson J. R. Biologic therapies targeting type 2 cytokines are effective at improving asthma symptoms and control—a systematic review and meta-analysis // *J. Allergy Clin Immunol Glob*. 2024. Vol. 4 (1). P. 100374. DOI: 10.1016/j.jacig.2024.100374.
5. Маниковская Т. М., Егорова Е. В. Фенотипическая характеристика хронического полипозного риносинусита // *Забайкальский медицинский вестник*. 2024. № 1. С. 148–153.
6. Xie X., Xuan L., Zhao Y., Wang X., Zhang L. Diverse Endotypes of Chronic Rhinosinusitis and Clinical Implications // *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023. Vol. 65 (3). P. 420–432. DOI: 10.1007/s12016-023-08976-y.
7. Butcher M. J., Zhu J. Recent advances in understanding the Th1/Th2 effector choice // *Fac Rev*. 2021. Vol. 10. P. 30. DOI: 10.12703/r/10-30.
8. Brescia G., Alessandrini L., Marioni G. Structured histopathology for endotyping and planning rational treatment in chronic rhinosinusitis // *Am J. Otolaryngol*. 2021. Vol. 42 (1). P. 102795. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102795.
9. Guan L. C., Xiong J., Guo A. J., Li Y. C., Cui S. J., Luo H. L. Mechanism of thermo-sensitive moxibustion intervention in regulating Th17/Treg immune imbalance in the rat model of allergic rhinitis // *Zhen Ci Yan Jiu*. 2025. Vol. 50 (6). P. 658–665. DOI: 10.13702/j.1000-0607.20240157.
10. Sjaastad L. E., Owen D. L., Tracy S. I., Farrar M. A. Phenotypic and Functional Diversity in Regulatory T Cells // *Front Cell Dev Biol*. 2021. Vol. 9. P. 715901. DOI: 10.3389/fcell.2021.715901.
11. Chang L., Wang Z., Li S., Chen X, Li X., Zhao J., Lai X., Huang J., Wu X., Huang Z., Bellanti J. A., Zheng S. G., Zhang G. Type 2 inflammation suppression by T-regulatory cells

attenuates the eosinophil recruitment in mucosa of chronic sinusitis // *Clin Sci (Lond)*. 2020. Vol. 134 (2). P. 123–138. DOI: 10.1042/CS20190388.

12. Chang L. H., Chen X. H., Li S. X., Li X., Huang Z. Z., Huang J. C., Zhang G. H. Expression of CD8⁺Treg cells in chronic rhinosinusitis and its correlation with eosinophilic infiltration. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2022. Vol. 57 (2). P. 142–152. DOI: 10.3760/cma.j.cn115330-20210504-00250.

13. Benamar M., Chen Q., Martinez-Blanco M., Chatila T. A. Regulatory T cells in allergic inflammation // *Semin Immunol*. 2023. Vol. 70. P. 1847. DOI: 10.1016/j.smim.2023.101847.

14. Gouirand V., Habrylo I., Rosenblum M. D. Regulatory T Cells and Inflammatory Mediators in Autoimmune Disease // *J. Invest Dermatol*. 2022. Vol. 142. P. 774–780. DOI: 10.1016/j.jid.2021.05.010.

15. Goulioumis A. K., Kourelis, K., Gkorpa M. et al. Pathogenesis of Nasal Polyposis: Current Trends // *Indian J. Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023. Vol. 75 (Suppl 1). P. 733–741. DOI: 10.1007/s12070-022-03247-2.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest.

Финансирование: Исследование выполнено за счет средств, выделенных на подготовку диссертации Читинской государственной медицинской академией.

Financing: The study was carried out using funds allocated for the preparation of the dissertation by the Chita State Medical Academy.