

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА: РОЛЬ TH17-ЛИМФОЦИТОВ

^{1,2} Сердцев М. И. ORCID ID 0009-0003-8617-0966,
² Маниковская Т. М. ORCID ID 0000-0003-3175-1432,
² Егорова Е. В. ORCID ID 0000-0001-8215-2398,
² Терешков П. П. ORCID ID 0000-0002-8601-3499,
² Фефелова Е. В. ORCID ID 0000-0002-0724-0352,
² Цыбиков Н. Н. ORCID ID 0000-0002-0975-2351

¹ Федеральное государственное казенное учреждение «321 военный клинический госпиталь» Министерства обороны Российской Федерации, Чита, Российская Федерация;

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Читинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, e-mail: tmanikovskaya@mail.ru

Хронический полипозный риносинусит характеризуется гетерогенным иммунным профилем, где ключевую роль играют Т-хелперы 17, отвечающие за нейтрофильное воспаление. Однако изменения субпопуляций Th17 памяти при разных эндотипах изучены недостаточно. Цель – изучить численный состав Т-хелперов 17 центральной и эффекторной памяти в крови больных с риносинуситом в зависимости от типа иммунного ответа. В проспективное исследование включено 40 пациентов с полипозным риносинуситом и 20 человек без патологии околоносовых пазух (группа контроля). Проведение работы одобрено локальным этическим комитетом. Методом кластерного анализа пациенты разделены на две группы: с Th2-типом иммунного ответа (кластер 1) и не-Th2-типом (кластер 2). Субпопуляции Th17 памяти анализировали проточной цитофлуориметрией. Статистическая обработка выполнена с использованием критериев Краскела - Уоллиса и Манна - Уитни с поправкой Бонферрони. У больных хроническим полипозным риносинуситом выявлено значимое увеличение общего пула Th17 центральной памяти по сравнению с контролем. При Th2-фенотипе содержание классических Th17 центральной памяти и Th17.1 было выше, чем при не-Th2-фенотипе. Уровень двойных позитивных Th17 центральной памяти повышен в обеих группах одинаково. В пуле клеток эффекторной памяти количество двойных позитивных Th17 было значимо выше в группе с Th2-типом ответа, тогда как по другим субпопуляциям статистически значимых межгрупповых различий не выявлено. Хронический полипозный риносинусит сопровождается системной активацией Th17-звена с накоплением клеток памяти. Трансдифференцировка Th17 в патогенные Th17.1 ассоциирована преимущественно с Th2-ответом.

Ключевые слова: хронический риносинусит, полипы носа, Th17-лимфоциты, Th17.1, клетки памяти, иммунофенотип.

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPS: THE ROLE OF TH17 LYMPHOCYTES

^{1,2} Serdtsev M. I. ORCID ID 0009-0003-8617-0966,
² Manikovskaya T. M. ORCID ID 0000-0003-3175-1432,
² Egorova E. V. ORCID ID 0000-0001-8215-2398,
² Tereshkov P. P. ORCID ID 0000-0002-8601-3499,
² Fefelova E. V. ORCID ID 0000-0002-0724-0352,
² Tsybikov N. N. ORCID ID 0000-0002-0975-2351

¹ Federal State Budgetary Institution “321 Military Clinical Hospital” of the Ministry of Defense of the Russian Federation, Chita, Russian Federation;

² Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education “Chita State Medical Academy” of the Ministry of Health of the Russian Federation, e-mail: tmanikovskaya@mail.ru

Chronic polypous rhinosinusitis is characterized by a heterogeneous immune profile, in which Th17 helper cells, responsible for neutrophilic inflammation, play a key role. However, changes in memory Th17 subsets across different endotypes have been poorly studied. Objective-to study the composition of central and effector memory

Th17 cells in the blood of patients with rhinosinusitis depending on the type of immune response. This prospective study included 40 patients with polypous rhinosinusitis and 20 individuals without paranasal sinus pathology (control group). The study was approved by the local ethics committee. Using cluster analysis, patients were divided into two groups: those with a Th2 immune response (cluster 1) and those with a non-Th2 immune response (cluster 2). Memory Th17 subsets were analyzed by flow cytometry. Statistical analysis was performed using the Kruskal-Wallis and Mann-Whitney tests with Bonferroni correction. Patients with chronic polypous rhinosinusitis showed a significant increase in the total pool of central memory Th17 cells compared to controls. In the Th2 phenotype, the content of classical central memory Th17 cells and Th17.1 cells was higher than in the non-Th2 phenotype. The level of double-positive central memory Th17 cells was similarly elevated in both groups. In the effector memory cell pool, the number of double-positive Th17 cells was significantly higher in the Th2 response group, while no statistically significant intergroup differences were found for other subsets. Chronic polypous rhinosinusitis is accompanied by systemic activation of the Th17 component with the accumulation of memory cells. Transdifferentiation of Th17 cells into pathogenic Th17.1 cells is associated predominantly with a Th2 response.

Keywords: chronic rhinosinusitis, nasal polyps, Th17 lymphocytes, Th17.1, memory cells, immunophenotype.

Многие хронические воспалительные заболевания характеризуются неадекватными или нарушенными ответами Т-хелперов (Th, CD4⁺). Учитывая их центральную роль в регуляции врожденного и адаптивного иммунитета, следует признать, что CD4⁺ Т-лимфоциты играют основную роль как в иммунной защите организма, так и развитии иммунопатологических процессов [1]. Т-хелперы (Th) известны как помощники в развитии иммунного ответа путем секретиования цитокинов, привлекающих иммунокомпетентные клетки к месту борьбы с патогенами [2]. Кроме того, CD4⁺ Т-лимфоциты регулируют образование определенного класса антител, что позволяет синтезировать высокоаффинные иммуноглобулины наиболее эффективного изотипа для данного патогена. Недавние исследования показали, что Th могут проявлять и цитотоксические способности [3; 4], а, следовательно, играть более непосредственную роль в элиминации патогенов. Наличие или отсутствие костимулирующих факторов и цитокиновое окружение во время их активации определяют экспрессию специфических для линии транскрипционных факторов. Это облегчает дифференциацию CD4⁺ Т-клеток в ряд субпопуляций [5], характеризующихся уникальными цитокиновыми профилями, специфической экспрессией транскрипционных факторов и относительно различным фенотипическим профилем.

Первоначальная гипотеза Th1–Th2 основывалась на описании двух общих типов клонированных линий Т-лимфоцитов мыши, которые характеризовались дифференциальной продукцией цитокинов: IFN γ (Th1) или IL-4, IL-5 и IL-13 (Th2) [6]. Показано, что Th1 необходимы для элиминации внутриклеточных патогенов (например, внутриклеточных бактерий, вирусов и некоторых простейших), тогда как клетки Th2 – гельминтов и инфекционных агентов слизистых оболочек. Однако это первоначальное раздвоение субпопуляций эффекторных Т-клеток не объясняет полностью специализированные функции CD4⁺ Т-лимфоцитов при других типах инфекций, особенно тех, которые вызваны внеклеточными бактериями и грибами, эффективная элиминация которых зависит от координации нейтрофильного воспаления и уровня опсонизирующих IgG. Лишь с открытием

Th17 был закрыт пробел в функциональном репертуаре субпопуляций эффекторных Т-лимфоцитов [7]. Th17 получили свое название за продукцию цитокинов семейства IL-17, IL-17A и IL-17F, воздействующих на клетки врожденного иммунитета и эпителиальные клетки с целью выработки G-CSF и IL-8 (CXCL8), которые, в свою очередь, вызывают увеличение образования и рекрутирования нейтрофилов [8], IL-22, члена семейства цитокинов IL-10, который, воздействуя на эпителиальные клетки барьерных тканей, усиливает их антимикробную защиту и целостность эпителиального барьера [9].

В исследованиях иммунологического статуса пациентов с хроническим риносинуситом чаще оценивали количество Th17 путем измерения экспрессии IL-17. При этом ранние исследования не выявили увеличения продукции IL-17 при хроническом риносинусите [10]. Однако более поздние обследования взрослого населения Китая выявили увеличение IL-17 при эозинофильном хроническом риносинусите с полипами носа (ХРСсНП, CRSwNP) [11]. В последующем было показано, что ИЛ-17 продуцируются различными типами иммунных клеток, включая нейтрофилы и гамма-дельта Т-лимфоциты, и, следовательно, увеличенное содержание ИЛ-17 не обязательно подразумевает изменения количества Th17 [12]. Одной из определяющих особенностей адаптивного иммунитета является развитие долгоживущих Т-клеток памяти для сдерживания инфекции.

Изменение числа Th17 и их субпопуляций в общем, клеток центральной и эффекторной памяти, в частности, у больных с хроническим полипозным риносинуситом изучено недостаточно. Поэтому **целью работы** явилось изучение численного состава Th17 центральной и эффекторной памяти в венозной крови у больных с ХРСсНП в зависимости от Th2- и не-Th2-типов иммунного ответа.

Материалы и методы исследования

В проспективное исследование было включено 40 пациентов с верифицированным диагнозом ХРСсНП (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 ХРСсНП 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] лет.

Критериями невключения в исследование являлись: 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.

Критериями исключения – отказ от участия в исследовании, отсутствие иммунокомпетентных клеток в тканях полипа при гистологическом исследовании (2 человека).

Проведение работы одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» 11 ноября 2020 года (№ 104) и соответствовало принципам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации, информированное согласие на участие в исследовании получено от всех включенных в исследование.

Все обследуемые пациенты были распределены по иммунным фенотипам методом кластерного анализа (k-means) на 2 группы: Кластер 1 (Th2-фенотип, группа 1), Кластер 2 (не-Th2-фенотип, группа 2).

Изучали численный состав субпопуляций Т-хелперов 17 типа в периферической крови больных ХРСсНП 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, первого и третьего 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 значимыми считались различия при количественной характеристике случайностей (p-значение) не более 0,05.

Результаты исследования и их обсуждение

При анализе общего числа Th17 центральной памяти венозной крови обследуемых обнаружено статистически значимое повышение количества клеток в обеих исследуемых группах относительно контроля ($p < 0,001$). При этом различия между исследуемыми группами 1 и 2 не достигли статистической значимости ($U = 121,0$; $p = 0,141$). Рост числа клеток обусловлен параллельным увеличением всех трех субпопуляций Th17, преимущественно за счет классических и неклассических (Th17.1). Так, обнаружено, что число классических Th17 в обеих исследуемых группах статистически значимо превышало показатели группы контроля

($p < 0,001$ для обоих сравнений). У пациентов с Th2-фенотипом содержание классических Th17 было выше, чем в группе с не Th2-фенотипом ($U = 55,0$; $p < 0,001$). Та же тенденция наблюдалась и со стороны Th17.1 лимфоцитов. Однако увеличение количества двойных позитивных лимфоцитов у пациентов с ХРСнП не зависело от типа иммунного ответа ($U = 154,0$; $p = 0,64$) (табл. 1).

Таблица 1

Численный состав субпопуляций Т-хелперов 17 типа центральной памяти (CD3+CD4+CD45RA-CCR7+) венозной крови исследуемых групп

Параметры исследования	Группа контроля, n=20	Исследуемые группы		Тестовая статистика		
		Группа 1, n=20	Группа 2, n=20	Краскела - Уоллиса, df=2	Манна - Уитни	
	к	1	2		Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых групп
Общее число Т-хелперов 17 в 1 мкл венозной крови	1,83 [0,93; 3,89]	43,50 [18,60; 67,90]	22,80 [14,30; 47,20]	$H=29,53$, $p<0,001$	$U_{к-1}=7,5$, $p_{к-1}<0,001$; $U_{к-2}=8,25$, $p_{к-2}<0,001$	$U_{1-2}=121,0$, $p_{1-2}=0,141$
Число классических Т-хелперов 17 в 1 мкл венозной крови	0,76 [0,50; 2,30]	23,30 [21,40; 26,70]	12,40 [9,71; 19,50]	$H=35,07$, $p<0,001$	$U_{к-1}=7,3$, $p_{к-1}<0,001$; $U_{к-2}=7,9$, $p_{к-2}<0,001$	$U_{1-2}=55,0$, $p_{1-2}<0,001$
Число Т-хелперов 17.1 в 1 мкл венозной крови	0,20 [0,17; 0,59]	20,40 [18,50; 24,80]	15,20 [12,80; 16,40]	$H=34,161$, $p<0,001$	$U_{к-1}=8,5$, $p_{к-1}<0,001$; $U_{к-2}=8,4$, $p_{к-2}<0,001$	$U_{1-2}=63,0$, $p_{1-2}<0,001$
Число двойных позитивных Т-хелперов 17 в 1 мкл венозной крови	0,80 [0,31; 2,77]	8,79 [5,84; 13,00]	8,75 [6,47; 9,25]	$H=25,637$, $p<0,001$	$U_{к-1}=9,0$, $p_{к-1}<0,001$; $U_{к-2}=3,0$, $p_{к-2}<0,001$	$U_{1-2}=154,0$, $p_{1-2}=0,64$

Примечание: n – количество пациентов (абсолютные значения); p - уровень статистической значимости; p_{1-2} – между пациентами с Th2-фенотипом и не-Th2-фенотипом. Составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Анализ численного состава Т-хелперов 17 типа эффекторной памяти показал схожую картину, за исключением более равноценного вклада всех субпопуляций в увеличение общего количества Th17 (табл. 2).

**Численный состав субпопуляций Т-хелперов 17 типа эффекторной памяти
(CD3+CD4+CD45RA- CCR7+) венозной крови исследуемых групп**

Параметры исследования	Группа контроля, n=20	Исследуемые группы		Краскела - Уоллиса, df=2	Манна - Уитни	
		Группа 1, n=20	Группа 2, n=20		Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых групп
	к	1	2			
Общее число Т-хелперов 17 в 1 мкл венозной крови	2,99 [1,32; 6,10]	74,80 [61,40; 84,20]	80,30 [61,30; 111,00]	H=29,335, p<0,001	U _{к-1} =3,5, p _{к-1} < 0,001 ; U _{к-2} =1,5, p _{к-2} < 0,001	U ₁₋₂ =125,0, p ₁₋₂ =0,175
Число классических Т-хелперов 17 в 1 мкл венозной крови	0,79 [0,39; 2,53]	15,60 [13,00; 20,60]	15,50 [10,60; 17,90]	H=28,62, p<0,001	U _{к-1} =3,5, p _{к-1} < 0,001 ; U _{к-2} =7,0, p _{к-2} < 0,001	U ₁₋₂ =145,0, p ₁₋₂ =0,455
Число Т-хелперов 17.1 в 1 мкл венозной крови	0,40 [0,30; 1,06]	16,80 [12,10; 31,00]	15,30 [10,10; 17,80]	H=29,179, p<0,001	U _{к-1} =8,0, p _{к-1} < 0,001 ; U _{к-2} =3,0, p _{к-2} < 0,001	U ₁₋₂ =128,5, p ₁₋₂ =0,21
Число двойных позитивных Т-хелперов 17 в 1 мкл венозной крови	0,95 [0,13; 1,26]	15,20 [12,40; 17,20]	11,70 [10,10; 12,90]	H=32,355, p<0,001	U _{к-1} =5,0, p _{к-1} < 0,001 ; U _{к-2} =1,0, p _{к-2} < 0,001	U ₁₋₂ =81,0, p ₁₋₂ = 0,007

Примечание: n – количество пациентов (абсолютные значения); p - уровень статистической значимости; p₁₋₂ – между пациентами с Th2-фенотипом и не-Th2-фенотипом. Составлено авторами на основе полученных данных в ходе исследования.

Проведенное авторами исследование выявило выраженную перестройку компартмента Th17 у пациентов с ХРСсНП, характеризующуюся значительным увеличением пула Th17 как центральной, так и эффекторной памяти. Это указывает на системный, хронический характер патологического процесса, сопровождающийся перестройкой всей иммунной системы пациента.

ХРСсНП представляет собой гетерогенное воспалительное заболевание слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, характеризующееся формированием множественных полипов, склонных к рецидивированию даже после хирургического лечения [13]. В основе его патогенеза лежит сложное взаимодействие между факторами внешней среды, микробиотой и дисрегуляцией врожденного и адаптивного иммунитета, при этом ключевая роль отводится гиперпродукции цитокинов и нарушению баланса субпопуляций Т-хелперов.

Исследование Sun D. и соавторов (2024) выявило инфильтрацию CD161+Т-лимфоцитами тканей слизистой носа по сравнению с периферической кровью, с преобладанием их в образцах полипов. Фенотипический анализ показал, что CD161+ Т-

лимфоциты преимущественно коэкспрессируют поверхностные маркеры CD103, CD69 и CD45RO, секретирующие в повышенном объеме PD-1, CTLA-4, IL-17 и IFN- γ [14].

Мин Сок Ра и соавторы (2025) продемонстрировали увеличенное количество Т-хелперов с фенотипом CD69+CD103– в тканях носовой полости у пациентов с эозинофильным типом ХРСсНП по сравнению с контрольной группой. Анализ парных образцов периферической крови и ткани слизистой носа пациентов с ХРСсНП показал, что Th с этим фенотипом присутствовали только в образцах тканей и демонстрировали фенотипы, характерные для резидентных клеток (высокая экспрессия CD49a и CXCR6) и при эозинофильном типе полипов – маркеры Th2, включая CCR2 и GATA3. Причем число Т-хелперов CD69+CD103– коррелировало со сниженной обонятельной функцией у пациентов с эозинофильным ХРСсНП [15].

В зависимости от преобладающего эндотипа воспалительный процесс может быть эозинофильным (Th2-ассоциированным) или нейтрофильным/смешанным (не-Th2), что определяет различные клинические фенотипы, ответ на терапию и прогноз заболевания [16].

В обычных условиях Th17-лимфоциты защищают слизистые оболочки от бактериальных и грибковых инфекций [17]. Так, Th17-клетки пролиферируют и продуцируют эффекторные цитокины IL-22, IL-17A и IL-17F в ответ на встречу с бактериальной флорой [18]. IL-17A, в свою очередь, индуцирует хемотаксис нейтрофилов и секрецию ими катионных белков [19], повышает уровень секреторного IgA за счет стимуляции экспрессии полимерных рецепторов [20], сохраняет целостность эпителиального барьера слизистых оболочек [21]. IL-22 также важен для поддержания целостности слизистого барьера, способствуя регенерации тканей и выработке муцинов и антимикробных пептидов [22].

Однако в условиях воспаления Th17-лимфоциты, за счет секреции провоспалительных цитокинов и привлечения дополнительных воспалительных клеток, напротив, усугубляют течение воспалительного процесса и способствуют его хронизации [23; 24]; при этом они демонстрируют потенциал для трансдифференцировки в Th1, Th2 или противовоспалительные Т-регуляторные 1 типа [25–27]. Некоторые Th17 подавляют экспрессию IL-17 и секретируют IFN- γ , что приводит к появлению «Th1-подобных» лимфоцитов (Th17.1), обладающих повышенной патогенностью [23].

Обнаруженное авторами статистически значимое повышение общего числа Th17 центральной памяти в обеих исследуемых группах по сравнению с контролем ($p < 0,001$) отражает генерализованную активацию Th17-звена иммунного ответа. Однако отсутствие значимых различий между исследуемыми группами ($p = 0,141$) по этому показателю, вероятно, свидетельствует о наличии общего патогенетического звена в развитии ХРСсНП, не зависящего от поляризации эффекторного ответа по Th2 или не-Th2 типу иммунного ответа –

индукция аутоиммунного компонента воспаления. Авторами в предыдущих работах показано увеличение уровня аутоантител к интерлейкинам у больных с ХРСсНП [28], белкам теплового шока [29], что подтверждает наличие аутоиммунных процессов у этой когорты пациентов.

Однако анализ классических Th17 и Th17.1 центральной памяти выявил статистически значимые различия между исследуемыми группами, что позволяет предположить наличие двух иммунопатологических фенотипов ХРСсНП. Так, более высокое содержание как классических Th17, так и Th17.1 в группе с Th2-типом ИО по сравнению с пациентами с не-Th2-типом ИО свидетельствует о более выраженном процессе поляризации и последующей пластичности Th17 в этой группе.

В отличие от классических и Th17.1 лимфоцитов, число двойных позитивных Th17 центральной памяти было увеличено в обеих группах в равной степени ($p = 0,64$). Отсутствие межгрупповых различий позволяет предположить, что накопление этой субпопуляции является ранним или более универсальным событием, предшествующим окончательной поляризации в сторону либо классического Th17, либо Th17.1 фенотипа, и может быть связано с общей антигенной стимуляцией.

В пуле эффекторных Т-хелперов 17 общая картина подтверждает наличие активного воспалительного процесса (рост всех показателей относительно контроля, $p < 0,001$). Однако здесь прослеживается иная закономерность: различия между группами нивелируются для классических Th17 и Th17.1, но становятся значимыми для двойных позитивных Т-хелперов 17 ($U = 81,0$; $p = 0,007$). Данный факт можно объяснить, с одной стороны, миграционной активностью классических Th17 и Th17.1 в ткани, с другой – более долгим переходным состоянием эффекторных Th17.

Таким образом, полученные авторами данные позволяют предположить, что Th2- и не Th2-типы иммунного ответа ассоциированы с качественно различными паттернами Th17-клеточной памяти: при Th2-типе наблюдается более интенсивная поляризация в сторону классических Th17 и их последующая трансформация в патогенные Th17.1-лимфоциты. При не Th2-типе увеличение пула Th17 также происходит, но субпопуляционный состав сдвинут в сторону меньшей патогенности (меньше Th17.1 центральной памяти).

Выводы

Увеличение Th17-лимфоцитов при ХРСсНП указывает на системную активацию этой субпопуляции клеток у пациентов с данной патологией.

Увеличение пула Th17-лимфоцитов центральной и эффекторной памяти при ХРСсНП носит неоднородный характер.

Трансдифференцировка Th17-лимфоцитов в Th17.1-лимфоциты ассоциирована преимущественно с Th2-типом иммунного ответа. Пул эффекторной памяти демонстрирует

большую унификацию, за исключением двойных позитивных клеток, которые могут играть важную роль в реализации эффекторных функций.

Список литературы

1. Zhu J, Paul WE. Heterogeneity and plasticity of T helper cells. *Cell Res.* 2010 Jan;20(1):4-12. DOI: 10.1038/cr.2009.138 .
2. Sun L, Su Y, Jiao A, Wang X, Zhang B. T cells in health and disease. *Signal Transduct Target Ther.* 2023;8(1):235. DOI: 10.1038/s41392-023-01471-y.
3. Hoeks C, Duran G, Hellings N, Broux B. When Helpers Go Above and Beyond: Development and Characterization of Cytotoxic CD4+ T Cells. *Front Immunol.* 2022 Jul 12;13:951900. DOI: 10.3389/fimmu.2022.951900 .
4. Preglej T, Ellmeier W. CD4+ Cytotoxic T cells - Phenotype, Function and Transcriptional Networks Controlling Their Differentiation Pathways. *Immunol Lett.* 2022 Jul;247:27-42. DOI: 10.1016/j.imlet.2022.05.001 .
5. Ruterbusch M, Pruner KB, Shehata L, Pepper M. In vivo CD4+ T cell differentiation and function: revisiting the Th1/Th2 paradigm. *Annu Rev Immunol.* 2020;38:705-725. DOI: 10.1146/annurev-immunol-103019-085803.
6. Swain SL, McKenzie DT, Weinberg AD, Hancock W. Characterization of T helper 1 and 2 cell subsets in normal mice. Helper T cells responsible for IL-4 and IL-5 production are present as precursors that require priming before they develop into lymphokine-secreting cells. *J Immunol.* 1988;141(10):3445-3455. URL-<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2972774/> (дата обращения 06.07.2026).
7. Annunziato F, Cosmi L, Liotta F, Maggi E, Romagnani S. The phenotype of human Th17 cells and their precursors, the cytokines that mediate their differentiation and the role of Th17 cells in inflammation. *Int Immunol.* 2008;20(11):1361-1368. DOI: 10.1093/intimm/dxn106.
8. Akhter S, Tasnim FM, Islam MN, Abdur Rauf, Saikat Mitra, Talha Bin Emran, Fahad A. Alhumaydhi, Anees Ahmed Khalil, Abdullah S. M. Aljohani, Waleed Al Abdulmonem и Muthu Thiruvengadam. Role of Th17 and IL-17 cytokines on inflammatory and auto-immune diseases. *Curr Pharm Des.* 2023;29(26):2078-2090. DOI: 10.2174/1381612829666230904150808.
9. Wei HX, Wang B, Li B. IL-10 and IL-22 in mucosal immunity: driving protection and pathology. *Front Immunol.* 2020;11:1315. DOI: 10.3389/fimmu.2020.01315.
10. Van Bruaene N, Pérez-Novo CA, Basinski TM, Van Zele T, Holtappels G, De Ruyck N, et al. T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;121(6):1435-1441.e3. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.02.018.

11. Cao PP, Li HB, Wang BF, Wang SB, You XJ, Cui YH, et al. Distinct immunopathologic characteristics of various types of chronic rhinosinusitis in adult Chinese. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(3):478-484.e2. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.05.017.
12. Mills KHG. IL-17 and IL-17-producing cells in protection versus pathology. *Nat Rev Immunol*. 2023;23(1):38-54. DOI: 10.1038/s41577-022-00746-9.
13. Клинические рекомендации «Полипозный риносинусит». Утверждены Минздравом России. 2024. ID: 890_1. Доступно по ссылке: <https://legalacts.ru/doc/klinicheskie-rekomendatsii-polipoznyi-rinosinusit-odobreny-minzdravom-rossii/> (дата обращения: 31.07.2026).
14. Sun D, Wang K, Chen Y, Zhang B, Tang J, Luo W, Liu J, Yu S. Immunological characteristics of CD103⁺CD161⁺ T lymphocytes on chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Cell Immunol*. 2024 Jul-Aug;401-402:104842. DOI: 10.1016/j.cellimm.2024.104842.
15. Rha MS, Kim G, Lee S. Phenotypic Analysis of Nasal CD69⁺ CD4⁺ Tissue-Resident Memory T Cells in Eosinophilic Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *J Rhinol*. 2025 Jul;32(2):91-98. DOI: 10.18787/jr.2025.00025 .
16. Маниковская Т. М., Егорова Е. В. Фенотипическая характеристика хронического полипозного риносинусита. *Забайкальский медицинский вестник*. 2024. № 1. С. 148-153. DOI: 10.52485/19986173_2024_1_148
17. Wang Y, Xue N, Wang Z, Zeng X, Ji N, Chen Q. Targeting Th17 cells: a promising strategy to treat oral mucosal inflammatory diseases. *Front Immunol*. 2023 Jul 26;14:1236856. URL-<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37564654/> (дата обращения 16.07.2026).
18. Li Y, Wei C, Xu H, Jia J, Wei Z, Guo R, Jia Y, Wu Y, Li Y, Qi X, Li Z, Gao X. The Immunoregulation of Th17 in Host against Intracellular Bacterial Infection. *Mediators Inflamm*. 2018 Mar 19;2018:6587296. URL-<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC5884031/> (дата обращения 16.07.2026).
19. Aujla SJ, Dubin PJ, Kolls JK. Th17 cells and mucosal host defense. *Semin Immunol*. 2007;19(6):377-382. DOI: 10.1016/j.smim.2007.10.009.
20. Turula H, Wobus CE. The role of the polymeric immunoglobulin receptor and secretory immunoglobulins during mucosal infection and immunity. *Viruses*. 2018;10(5):237. DOI: 10.3390/v10050237.
21. Huangfu L, Li R, Huang Y, Wang S. The IL-17 family in diseases: from bench to bedside. *Signal Transduct Target Ther*. 2023 Oct 11;8(1):402. DOI: 10.1038/s41392-023-01620-3 .
22. Klotskova HB, Kidess E, Nadal AL, Brugman S. The role of interleukin-22 in mammalian intestinal homeostasis: Friend and foe. *Immun Inflamm Dis*. 2024 Feb;12(2):e1144. URL-<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10870696/>(дата обращения 26.07.2026).

23. Park E, Ciofani M. Th17 cell pathogenicity in autoimmune disease. *Exp Mol Med*. 2025;57(9):1913-1927. DOI: 10.1038/s12276-025-01535-9.
24. Moon S, Rha MS. Revisiting T Cells in Chronic Rhinosinusitis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2024 Nov;16(6):585-600. DOI: 10.4168/aaair.2024.16.6.585 .
25. Cerboni S, Gehrmann U, Preite S, Mitra S. Cytokine-regulated Th17 plasticity in human health and diseases. *Immunology*. 2021;163(1):3-18. DOI: 10.1111/imm.13280.
26. Fu SH, Chien MW, Hsu CY, Liu YW, Sytwu HK. Interplay between cytokine circuitry and transcriptional regulation shaping helper T cell pathogenicity and plasticity in inflammatory bowel disease. *Int J Mol Sci*. 2020;21(9):3379. DOI: 10.3390/ijms21093379.
27. Cui H, Wang N, Li H, Bian Y, Wen W, Kong X, Wang F. The dynamic shifts of IL-10-producing Th17 and IL-17-producing Treg in health and disease: a crosstalk between ancient "Yin-Yang" theory and modern immunology. *Cell Commun Signal*. 2024 Feb 6;22(1):99. DOI: 10.1186/s12964-024-01505-0 .
28. Tsybikov NN, Egorova EV, Kuznik BI, Fefelova EV, Magen E. Anticytokine autoantibodies in chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(6):473-480. DOI: 10.2500/aap.2015.36.3880.
29. Tsybikov NN, Egorova EV, Kuznik BI, Fefelova EV, Tereshkov PP. Heat shock protein 70 and anti-heat shock protein 70 antibodies in nasal secretions of patients with chronic rhinosinusitis. *Allergy Rhinol (Providence)*. 2016;7(1):14-e20. DOI: 10.2500/ar.2016.7.0149.

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

Финансирование: Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования.

Financing: The research was performed without external funding.