

УДК 616.211-002.2-006.5-018.7-092  
<https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-1-66-74>

## Роль эпителия в патогенезе хронического риносинусита с назальными полипами: клетки и медиаторы

Е. Г. Слесарева<sup>1,3</sup>, Ю. Н. Чистякова<sup>2</sup>, Д. А. Вологжанин<sup>2,3</sup>, А. С. Голота<sup>2</sup>,  
В. В. Дворянчиков<sup>1</sup>, Т. А. Камилова<sup>2</sup>, С. Г. Щербак<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи, Санкт-Петербург, 190013, Россия

<sup>2</sup> Городская Больница № 40 Курортного района, Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, 197706, Россия

<sup>3</sup> Санкт-Петербургский государственный университет, Санкт-Петербург, 199034, Россия

Хронический риносинусит с назальными полипами представляет собой гетерогенное заболевание, характеризующееся локальным воспалением верхних дыхательных путей. Воспаление при хроническом риносинусите с назальными полипами делится на 3 основных эндотипа с различной патофизиологией и различными формами воспаления: Т1, Т2 и Т3. Дисфункция эпителиального барьера является общим признаком хронического риносинусита, прямо или косвенно индуцированного эндотип-специфичными цитокинами. Синоназальный эпителий не только выполняет функцию пассивного барьера, но и является активным иммунологическим органом с врожденными и адаптивными компонентами. Нарушение тонкого баланса межклеточных взаимодействий в синоназальном эпителии приводит к развитию воспаления. В ткани назального полипа присутствуют многочисленные популяции иммунных клеток, которые секретируют множество различных цитокинов и хемокинов и взаимодействуют между собой и с клетками синоназального эпителия. Наиболее распространенным является эндотип Т2, который характеризуется воспалением соответствующего типа. Медиаторы воспаления, такие как цитокины, хемокины и их рецепторы, являются потенциальными терапевтическими мишенями для биологических препаратов (специфических моноклональных антител). Несколько таких препаратов прошли клинические испытания и уже применяются в клинической практике. Дальнейшие исследования направлены на детализацию патогенетических механизмов назального полипоза, изучение влияния генетических факторов на предрасположенность к развитию различных эндотипов, созданию новых эффективных и безопасных биопрепаратов для различных эндотипов назального полипоза.

**Ключевые слова:** хронический риносинусит с назальными полипами, синоназальный эпителий, воспаление, назальный полипоз, эндотип, биопрепарат, моноклональное антитело.

**Для цитирования:** Слесарева Е. Г., Чистякова Ю. Н., Вологжанин Д. А., Голота А. С., Дворянчиков В. В., Камилова Т. А., Щербак С. Г. Роль эпителия в патогенезе хронического риносинусита с назальными полипами: клетки и медиаторы. *Российская оториноларингология*. 2024;23(1):66–74. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-1-66-74>

## Role of epithelium in pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: cells and mediators

E. G. Slesareva<sup>1,3</sup>, Yu. N. Chistyakova<sup>2</sup>, D. A. Vologzhanin<sup>2,3</sup>, A. S. Golota<sup>2</sup>,  
V. V. Dvoryanchikov<sup>1</sup>, T. A. Kamilova<sup>2</sup>, S. G. Shcherbak<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, Saint Petersburg, 190013, Russia

<sup>2</sup> Saint Petersburg City Hospital N 40, Saint Petersburg, Sestroretsk, 197706, Russia,

<sup>3</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, 199034, Russia

Chronic rhinosinusitis with nasal polyps is a heterogeneous disease characterized by local inflammation of the upper airways. Inflammation in chronic rhinosinusitis with nasal polyps is divided into 3 main endotypes with different pathophysiology and various forms of inflammation: T1, T2, and T3. Epithelial barrier dysfunction is a common feature in chronic rhinosinusitis induced by endotype-specific cytokines directly and indirectly. The sinonasal epithelium not only functions as a passive barrier but also is an active immunological organ with innate and adaptive components. Violation of the delicate balance of intercellular interactions in the sinonasal epithelium leads to the development of inflammation. The nasal polyp tissue contains numerous populations of immune cells that secrete many different cytokines and chemokines and interact with each other and with cells of the sinonasal epithelium. The most common is the T2 endotype, which is characterized by inflammation of the corresponding type. Inflammatory mediators such as cytokines, chemokines, and their receptors, are potential therapeutic targets for biologics (specific monoclonal antibodies). Several of these drugs have been clinically tested and are already being used in clinical practice. Further studies are aimed at detailing the pathogenetic mechanisms of nasal polyposis, studying the influence of genetic factors on the predisposition to the development of various endotypes, and creating new effective and safe biological preparations for various endotypes of nasal polyposis.

**Keywords:** chronic rhinosinusitis with nasal polyps, sinonasal epithelium, inflammation, nasal polyposis, endotype, biologic, monoclonal antibody.

**For citation:** Slesareva E. G., Chistyakova Yu. N., Vologzhanin D. A., Golota A. S., Dvoryanchikov V. V., Kamilova T. A., Shcherbak S. G. Role of epithelium in pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps: cells and mediators. *Russian Otorhinolaryngology*. 2024;23(1):66-74. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2024-1-66-74>

### Введение

Хронический риносинусит (ХРС) — многофакторное гетерогенное хроническое воспалительное заболевание, поражающее полость носа и слизистую оболочку придаточных пазух носа, которое сопровождается такими симптомами, как заложенность носа, локальное воспаление верхних дыхательных путей и нарушение обоняния. Заболеванием страдает 5–15% населения Европы и Америки, что делает его серьезной проблемой здравоохранения [1–3]. Клинически ХРС у взрослых диагностируется при наличии двух или более симптомов, одним из которых должна быть либо заложенность/обструкция носа, либо выделения из носа ± ослабление или потеря обоняния ± лицевая боль в течение более 12 недель [3, 4]. На основании результатов эндоскопических исследований полости носа и/или других методов визуализации ХРС дифференцируют на два основных фенотипа: ХРС с назальными полипами (ХРС-НП) и ХРС без назальных полипов [5, 6].

ХРС-НП — фенотип ХРС, характеризующийся выраженным отеком стромы, отложением альбумина, образованием псевдокист и хроническим воспалением 2-го типа в придаточных пазухах

носа, диффузным утолщением слизистой оболочки пазухи и разрастаниями полипов с гистологической картиной хронической инфильтрации мононуклеарными клетками и эозинофилами в сочетании с ремоделированием структурных компонентов дыхательных путей, особенно эпителия, включая гиперплазию бокаловидных клеток эпителия, увеличение количества  $\alpha$ -SMA ( $\alpha$ -smooth muscle actin) и миофибробластов, утолщение базальной мембраны и подслизистое отложение коллагена [3]. ХРС-НП также называют полипозом носа и/или придаточных пазух носа с эндоскопическими и/или рентгенологическими признаками полиповидной гиперпластической ткани в полости носа и/или околоносовых пазухах [1]. Клинически ХРС-НП характеризуется наличием как назальных (заложенность носа и гнойные выделения), так и экстраназальных симптомов, таких как головная и лицевая боль, лихорадка, заложенность ушей и нарушение сна. Также ХРС-НП может вызывать психические симптомы, такие как тревога и депрессия [2, 7]. Патогенез ХРС-НП до конца не изучен [8].

Слизистая оболочка придаточных пазух носа является одним из участков взаимодействия

между организмом и ингаляционными внешними возбудителями. Назальный эпителий не только образует физический барьер от вторжения микроорганизмов, но и играет важную роль в активации иммунной системы. Когда происходит разрушение барьера, усиленное воздействие чужеродных активаторов и антигенов приводит к активному ответу врожденного иммунитета с последующей активацией механизмов адаптивного иммунитета. Дисфункция иммунной системы слизистой оболочки лежит в основе развития таких заболеваний, как аллергический ринит и ХРС [2].

Барьерная дисфункция при ХРС-НП характеризуется уменьшением плотных межклеточных контактов и повышенной ионной проницаемостью, снижением экспрессии белков межклеточных контактов, укорочением десмосом, позволяющих группам клеток функционировать в качестве структурных единиц в слизистой оболочке и придающих ткани механическую прочность. Взгляды на роль синоназального эпителия эволюционировали от пассивного барьера к признанию его в качестве активного иммунологического органа, определяющего взаимодействие врожденного и адаптивного звеньев иммунитета.

#### **Рецепторы и цитокины назального эпителия**

Синоназальный эпителий участвует во врожденном и адаптивном иммунитете преимущественно посредством секреции хемокинов и цитокинов [9]. Структурные особенности врожденного эпителиального иммунитета определяются набором рецепторов, способных распознавать патогенные эпитопы и вырабатывать быстрый иммунный ответ.

Рецепторы TLR (Toll-like receptor) представляют собой класс интегральных мембранных гликопротеинов, содержащих домен распознавания и трансмембранный сигнальный домен [9]. TLR экспрессируются моноцитами, макрофагами, дендритными клетками, нейтрофилами, фибробластами, эндотелиальными и эпителиальными клетками. В клетках назального эпителия человека экспрессируются все известные TLR от TLR1 до TLR10. TLR передают в клеточное ядро сигналы, активирующие врожденную иммунную систему, что приводит к секреции цитокинов и хемокинов в ответ на микробную инфекцию. Цитокины эпителиального происхождения, экспрессия которых активируется рецепторами TLR, вовлечены в патогенез ХРС [10].

К регуляторам TLR и их сигнальных путей относятся глюкокортикоиды (ГК), эпигенетические модификации и внутриклеточные уровни цинка. ГК подавляют TLR-индуцированную активацию генов. Регуляторный эффект ГК на генную транскрипцию варьируется в зависимости от типа клеток. В клетках назального эпителия

ГК подавляют транскрипцию генов фактора некроза опухоли TNF- $\alpha$  и IL-6 [11]. Для лечения воспалительных заболеваний полости носа и околоносовых пазух, таких как ХРС, ГК применяются системно и местно в виде интраназального спрея. Интраназальное введение является одним из первых вариантов консервативного лечения ХРС благодаря подтвержденной эффективности и безопасности [4, 12].

Транскрипция генов изменяется также эпигенетическими модификациями, такими как метилирование ДНК и модификация гистонов, которые влияют на структуру хроматина в ядре и экспрессию генов. Например, никотинамидадениндинуклеотид-зависимая деацетилаза SIRT1 (Sirtuin-1) модифицирует гистоны в хроматине, приводя к общей репрессии транскрипции. В клетках назального эпителия SIRT1 подавляет экспрессию матриксной металлопротеиназы MMP9. Следовательно, SIRT1 может быть терапевтической мишенью, регулирующей воспаление и экспрессию цитокинов в слизистой оболочке носа. SIRT1 не изменяет сигнальную активность в стабильном состоянии, но подавляет экспрессию генов при воспалении, что предпочтительно для терапевтического применения. Молекулярная структура и, следовательно, ферментативная активность SIRT1 зависит от цинка, содержание которого в тканях слизистой оболочки носа снижено при ХРС. Истощение внутриклеточного цинка связано с нарушением структуры и функции эпителиального барьера и способствует экспрессии провоспалительных цитокинов [10].

Рецепторы распознавания играют ключевую роль в развитии иммунного ответа путем активации секреции провоспалительных цитокинов и хемокинов для привлечения в местную эпителиальную микросреду иммунных клеток, таких как Т-клетки, В-клетки, а также базофилов и эозинофилов. Эти эпителиальные цитокины (TSLP [thymic stromal lymphopoietin], IL-25, IL-33 и BAFF [B cell-activating factor of the TNF family]) ассоциированы с активацией воспаления и адаптивного иммунитета [6].

Цитокины, продукция которых в клетках назального эпителия активируется через рецепторы TLR (TSLP, IL-33 и IL-25), известны способностью активировать лимфоидные клетки ILC2 (innate lymphoid cells group 2) и Th2 (T-helper 2), что приводит к воспалению 2-го типа (T2-опосредованному эозинофильному воспалению). Функционально цитокин TSLP является ключевой молекулой в инициации иммунного ответа на агенты окружающей среды, такие как вирусные и бактериальные инфекции, аллергены и химические раздражители, а также на травмы. TSLP инициирует ряд воспалительных процессов, играет важную роль в активации ILC2 и диффе-

ренцировке дендритных клеток в клетки Th2. При ХРС-НП экспрессия TSLP увеличена по сравнению с контролем и ХРС без НП. Установлено, что стимуляция TLR3 гораздо сильнее активирует экспрессию TSLP в клетках назального эпителия у больных ХРС-НП, чем у здоровых доноров.

Таким образом, воспалительная микросреда изменяет реактивность TLR назального эпителия с последующим увеличением экспрессии TSLP. В свою очередь, TSLP инициирует T2-иммунный ответ, а также участвует в процессах, независимых от T2, включая взаимодействие с иммунными и эпителиальными клетками. Значимость эффектов, опосредованных TSLP, иллюстрируется широким спектром типов клеток, экспрессирующих рецептор TSLP (TSLPR), такими как: эозинофилы, базофилы, тучные клетки, гладкомышечные клетки дыхательных путей, клетки ILC2, лимфоциты, дендритные клетки, гемопоэтические клетки-предшественники и моноциты/макрофаги. Кроме того, TSLP, по-видимому, действует как посредник между различными типами иммунных клеток и эпителиальными клетками дыхательных путей. Продукция TSLP увеличивается при ХРС и других хронических воспалительных заболеваниях дыхательных путей (бронхиальная астма) и кожи (атопический дерматит) [13].

IL-33 относится к семейству цитокинов IL-1. Его рецептор ST2 (suppression of tumorigenicity 2) экспрессируется в клетках ILC2. IL-33 способствует секреции клетками ILC2 цитокинов IL-4 и IL-13, что приводит к усилению T2-иммунного ответа. IL-33 является хемоаттрактантом для Th2-клеток и способствует продукции цитокинов IL-4, IL-5 и IL-13. Эпителиальные клетки дыхательных путей экспрессируют IL-33, а эозинофилы и Th2-лимфоциты — его рецептор. ILC2, активированные цитокинами IL-33 и IL-25, могут вызывать эозинофильное воспаление дыхательных путей. Присутствие ILC2 в назальных полипах ассоциировано с повышенным количеством эозинофилов в крови и тканях пациентов с ХРС-НП и клинически значимым усилением назальных симптомов [2]. При ХРС-НП продемонстрирована повышенная экспрессия IL-33 по сравнению со здоровыми лицами и больными ХРС без НП [10].

IL-25 — цитокин семейства IL-17, усиливает воспаление 2-го типа, активируя клетки ILC2 и Th2, продуцирующие IL-4, IL-5 и IL-13. Повышенная экспрессия IL-25 в НП по сравнению с контрольной группой и ХРС без НП зарегистрирована у пациентов из азиатских стран, но не у пациентов с ХРС-НП из США и Австралии. Эти противоречивые данные об экспрессии IL-25 в НП, как и воспалительный характер НП, могут быть связаны с региональными различиями.

Активация цитокинов эпителиального происхождения при стимуляции TLR в клетках назаль-

ного эпителия может объяснить обострение ХРС-НП после острой вирусной инфекции [10].

В качестве биомаркеров для анализа результатов лечения анти-IL-5/IL-5R $\alpha$ , анти-IgE и анти-IL-4/IL-13 моноклональными антителами используются такие показатели, как эозинофилы крови, сывороточный IgE и фракционный выдыхаемый оксид азота (FENO). Использованию в качестве такого биомаркера TSLP препятствует сложность измерения низких концентраций этого цитокина. TSLP расщепляется в ткани назального полипа эндогенными протеазами с образованием биоактивных пептидов, что делает антитела к TSLP неопределяемыми в исследованиях *ex vivo* и, возможно, занижает фактическую продукцию TSLP. Клиническая значимость выявления системного TSLP неясна, так как его количество в периферической крови не зависит от активности заболевания в дыхательных путях [13].

#### Хемокины назального эпителия

Эотаксины-1/2/3, хемокины CCL5/RANTES (regulated on activation, normal T expressed and secreted), CXCL8/IL-8, CCL23, CCL18, CXCL12/SDF-1 $\alpha$  (stromal cell-derived factor 1 $\alpha$ ) и CXCL13/BCA-1 (B cell-attracting chemokine 1) ассоциированы с избирательным привлечением воспалительных клеток в слизистую оболочку при ХРС-НП.

Экспрессия гена и белка RANTES значительно повышена в назальных полипах с большим количеством эозинофилов.

Хемокин CXCL8/IL-8 привлекает нейтрофилы и эозинофилы в слизистую оболочку носа при условии, что они были предварительно активированы IL-5. Однако IL-8 считается неспецифическим маркером ХРС-НП. Уровни IL-8 не коррелируют с образованием назальных полипов.

В назальных полипах продемонстрирован высокий уровень экспрессии CCL23, который согласуется с эозинофильным катионным белком (ECP, eosinophil cationic protein), что указывает на преимущественно эозинофильное происхождение CCL23 в назальных полипах. CCL23 является хемоаттрактантом для моноцитов/макрофагов, дендритных клеток, лимфоцитов и индуцирует миграцию эндотелиальных клеток посредством рецептора CCR1, который также активирован в НП. T2-цитокины, такие как IL-4 и IL-13, индуцируют экспрессию CCL23 в моноцитах.

В полипах носа и нижних носовых раковин значительно повышена экспрессия мРНК CCL18. При ХРС-НП T2-цитокины индуцируют экспрессию CCL18 альтернативно активированным макрофагам фенотипа M2 и тучным клеткам. Роль CCL18 в патогенезе ХРС-НП исследована недостаточно.

При ХРС-НП хемокины CXCL12/SDF-1 $\alpha$  и CXCL13/BCA-1, присутствующие в назальных полипах, привлекают В-клетки посредством рецепторов для SDF-1 $\alpha$  (CXCR4 и CXCR7) и BCA-1

(CXCR5). Следовательно, экспрессия SDF-1 $\alpha$  и VSA-1 в назальных полипах может иметь важное значение для рекрутирования и поддержания В-клеток. У пациентов с ХРС-НП увеличено количество В-клеток, продуцирующих антитела IgA и IgE. В-клетки экспрессируют IgA, который запускает дегрануляцию эозинофилов. Кроме того, повышенные уровни IgA указывают на важную роль В-клеток в патогенезе ХРС-НП [2].

Активация эозинофилов при ХРС также играет роль в нарушении барьерной функции за счет секреции гранулярных белков и внеклеточных эозинофильных ловушек [14]. Секреция из нейтрофилов медиаторов воспаления, таких как онкостатин М (OSM) (член семейства IL-6), при ХРС-НП приводит к повышенной проницаемости ткани, вторичной по отношению как к нарушению плотных контактов, так и к биоэлектрическим нарушениям. Гранзимы, продуцируемые естественными клетками-киллерами, также могут способствовать дисфункции эпителиального барьера [15].

Таким образом, с учетом ведущего иммунного механизма ХРС-НП можно разделить на три эндотипа: 1) эндотип, основанный на клетках и цитокинах Th2; 2) эндотип, основанный на В-клетках/IgE; 3) эндотип, основанный на эозинофилах.

Дифференциальная диагностика эндотипов приводит к различным подходам к лечению ХРС-НП [2] (рис.).

Секреция антимикробных пептидов эпителиальными и хемосенсорными клетками дыхательных путей играет важную роль в ХРС. Например, экспрессия белков эпителиальной защиты S100A7 (псориазин) и S100A8/9 (кальпротектин) снижена при ХРС-НП.

Многофункциональный белок SPLUNC-1 (short palate lung and nasal epithelial clone 1) влияет на поверхностный объем жидкости в дыхательных путях, ингибируя активацию эпителиальных натриевых каналов, которые опосредуют абсорбцию натрия и жидкости в эпителии дыхательных путей, тем самым потенциально воздействуя на мукоцилиарный клиренс.

На поверхностную жидкость дыхательных путей может дополнительно влиять апикально экспрессируемый анионообменник SLC26A4, который активируется при ХРС-НП, что приводит к уменьшению объема и последующей дисфункции мукоцилиарного клиренса.

Антимикробные пептиды могут высвободиться непосредственно из эпителиальных клеток, но были обнаружены также в экзосомах из слизистой оболочки носа. Экзосомы представля-

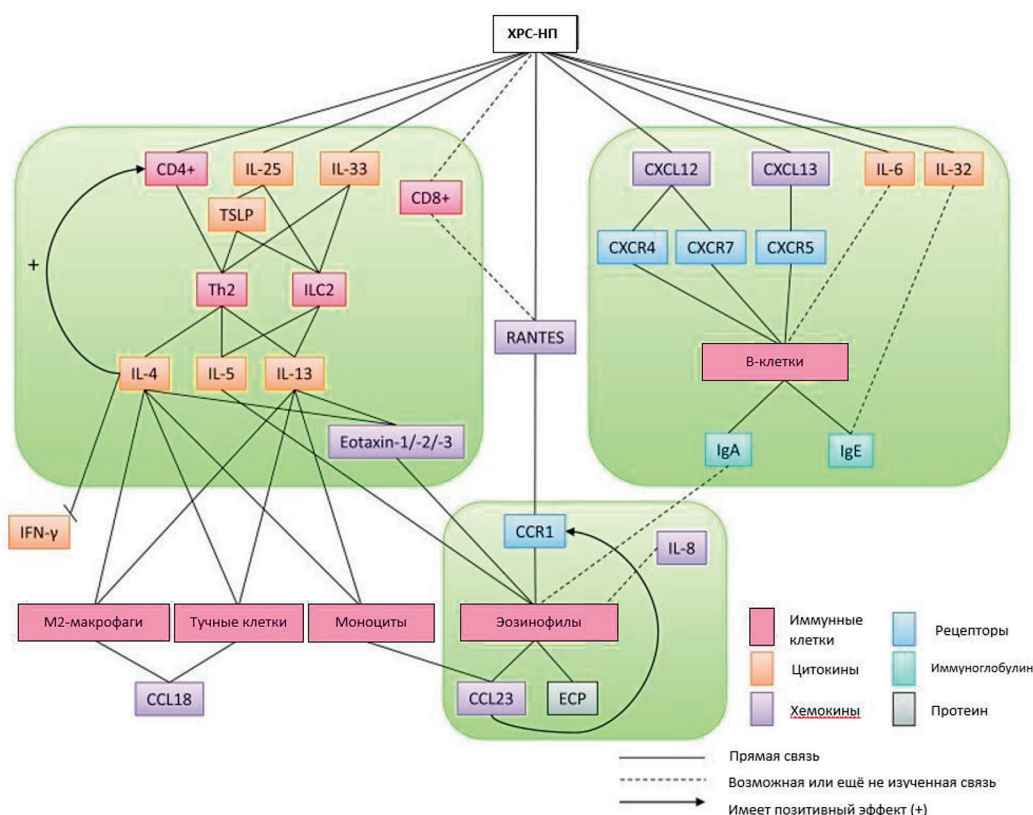


Рис. Иммунологические процессы в назальных полипах [Koennecke M, Klimek L, Mullol J, Gevaert P, Wollenberg B. Subtyping of polyposis nasi: phenotypes, endotypes and comorbidities. *Allergo J Int.* 2018]  
 Fig. Immunological processes in nasal polyps [Koennecke M, Klimek L, Mullol J, Gevaert P, Wollenberg B. Subtyping of polyposis nasi: phenotypes, endotypes and comorbidities. *Allergo J Int.* 2018]

ют собой микровезикулы, которые секретируются в кровь, лимфу и носовую слизь [9].

Одним из признаков эпителиального воспаления является гиперэкспрессия Р-гликопротеина (P-gp) в клеточной мембране [6]. P-gp, кодируемый геном MDR1/ABCB1, локально активируется при ХРС, может транспортироваться между эпителиальными клетками посредством экзоцитарного переноса и модулирует секрецию эпителиальных цитокинов, а также способен потенцировать активность ГК [16].

#### **Эпителиальные реакции на воспаление дыхательных путей**

Важной эпителиальной реакцией на хроническое локальное воспаление является индукция ремоделирования тканей. При ХРС происходят нарушения как свертывающей, так и фибринолитической систем. Комбинация активации тромбина, снижения активности тканевого активатора плазминогена tPA и повышенной экспрессии фактора коагуляции XIII-A вызывает усиленное отложение фибрина в НП. Активация коагуляции в сочетании со снижением фибринолиза способствует ремоделированию слизистой оболочки при ХРС. Тромбин может усилить воспалительный ответ эпителия за счет стимуляции IL-6, IL-8, простагландина E2, CCL2, тромбоцитарного фактора роста PDGF (platelet-derived growth factor) и муцина MUC5AC. Эти особенности нарушения каскада коагуляции специфичны для места образования НП.

Активация транскрипционного фактора STAT6 (signal transducer and activator of transcription 6) в клетках дыхательного эпителия вызывает IL-13-зависимое воспаление дыхательных путей. Передача сигналов IL-13 и рецептора EGFR (epidermal growth factor receptor) важна для фиброгенных реакций и регуляции типов клеток, продуцирующих слизь. IL-13 и IL-4 способны связывать коллаген и другие белки внеклеточного матрикса, которые участвуют в процессе фиброза.

Полиморфизм матриксной металлопротеиназы-9, расщепляющей белки внеклеточного матрикса, является фактором риска развития НП. Аллель T полиморфизма в промоторном сайте rs3918242 (-1562 C/T) гена MMP9 (matrix metalloproteinase 9) обладает более высокой промоторной активностью и увеличивает ее экспрессию [9].

#### **Отложение фибрина как основной механизм гипертрофии полипов и синусов**

В ткани НП выявлено обильное отложение фибрина. Наличие активного тромбина в жидкостях назального лаважа указывает на активацию системы коагуляции. Обширное и стойкое отложение фибрина в НП отчасти связано с подавлением продукции и секреции tPA и нарушением фибринолитического пути [17]. Уровни мРНК FXIII-A — важного фермента, который сшивает и стабилизирует фибрин, значительно повыше-

ны в ткани НП пациентов с ХРС-НП. Этот фактор экспрессируется макрофагами M2, которые также обнаруживаются в большом количестве в тканях НП. Гиперпродукция FXIII-A, в свою очередь, может способствовать избыточному отложению фибрина в подслизистой оболочке НП [9]. Эти данные указывают на роль T2-воспаления в активации коагуляции и отложении фибрина, хотя активация и пролонгация коагуляции и отложения фибрина не являются явлениями, характерными для этого типа воспаления [18].

В тканях НП и жидкости назального лаважа пациентов с ХРС-НП обнаружены повышенные уровни активируемого тромбином ингибитора фибринолиза и тромбин/антитромбинового комплекса, особенно у пациентов с сопутствующей астмой. Это позволяет утверждать, что активация коагуляции коррелирует с тяжестью заболевания. Культивирование ткани полипов с фибринолитическим ферментом наттокиназой привело к значительной усадке ткани полипа, но не нормальной ткани, что связано с удержанием воды фибриновой сеткой. Это убедительно свидетельствует о том, что само образование полипов в значительной степени обусловлено отложением большого количества фибрина. Именно фибриновая сеть наделяет слизь эластичными и адгезивными свойствами. Экспериментальная деградация фибрина в носовой слизи привела к почти полной потере ее вязкости. Количественное определение отложения фибрина показало 10–20-кратное увеличение количества фибрина в ткани НП по сравнению с нормальной этмоидальной тканью [9].

#### **Эпителиально-мезенхимальный переход и тканевое ремоделирование при ХРС**

Концепция эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) при ХРС подразумевает сочетание барьерной дисфункции, фиброза и ремоделирования синоназального эпителия. ЭМП представляет собой фундаментальный биологический процесс заживления ран и восстановления тканей, а также механизмы многочисленных патологических процессов, включая фиброз органов и злокачественную трансформацию. ЭМП изучался при многих воспалительных заболеваниях T2-типа, включая ХРС-НП.

ЭМП обычно возникает в результате повреждения эпителия, ведущего к нарушению гомеостаза с последующим восстановлением. Экзогенные протеазы, включая протеазы респираторных аллергенов, например пылевых клещей, инициируют ЭМП. В синоназальном эпителии ЭМП характеризуется потерей белков плотных межклеточных соединений, что коррелирует с увеличением толщины базальной мембраны и тканевой эозинофилией. Потеря соединительных белков приводит к отделению эпителиальных клеток от базальной мембраны, потере апикально-базальной поляри-

ности и усилению клеточного деления в поврежденной области. Одновременно базальные эпителиоциты дифференцируются в мезенхимальные клетки и вырабатывают многочисленные белки внеклеточного матрикса, такие как десмин, фибронектин, тенасцин, ламинин и коллагены, функция которых состоит в обеспечении биоповязки на дезэпителизированных участках.

Изменение цитоскелета и приобретение мезенхимальных свойств, таких как виментиновые и фибронектиновые филаменты, приводят к морфологическим изменениям. Таким образом, при ЭМП полностью дифференцированные эпителиоциты претерпевают фенотипическую конверсию — утрачивают свой эпителиальный фенотип и приобретают мезенхимальный, внося вклад в местный пул фибробластов.

В конечном итоге ЭМП приводит к потере функции эпителиального барьера, что способствует прогрессированию ХРС-НП. В ткани ХРС-НП снижена экспрессия Е-кадгерина и повышена экспрессия  $\alpha$ -SMA, фибронектина и виментина по сравнению с ХРС без назальных полипов и здоровым контролем. Повышенная активность маркеров ЭМП, включая иницирующее ремоделирование эпителия фактор TGF- $\beta$ , повышенное содержание  $\alpha$ -SMA-позитивных активированных миофибробластов, макрофагов M2 и фибронектина, более обширное отложение коллагена в ножках полипов указывают на повышенную активность фибробластов на начальных стадиях образования полипов. Ремоделирование при ХРС вызывает патологические изменения в эпителии дыхательных путей и подслизистой оболочке, включая формирование воспалительных клеточных инфильтратов, субэпителиального отека и фиброза [3].

Ключевую роль в регуляции клеточной активности играют микроРНК (microRNA, miR) — класс некодирующих малых РНК, которые связываются с мРНК, подавляют трансляцию и/или вызывают деградацию мРНК гена-мишени. Установлено, что в органах и тканях, подвергшихся фиброгенезу или ремоделированию, количество miR-21 увеличено. Геном-мишенью miR-21 является онкоген PTEN (phosphatase and tensin homolog). miR-21 опосредует ЭМП, индуцированный фактором TGF- $\beta$ 1 в клетках назального эпителия, через сигнальный путь PTEN/Akt. Белок PTEN является ингибитором сигнального пути PI3K/AKT, который играет центральную роль в регуляции ЭМП. Чтобы подтвердить взаимосвязь между miR-21 и PTEN в ЭМП при ХРС-НП, были определены уровни PTEN и Akt при (TGF- $\beta$ 1/miR-21)-индуцированной ЭМП в клетках назального эпителия. Обработка клеток TGF- $\beta$ 1 привела к снижению экспрессии PTEN и усилению фосфорилирования Akt, а подавление miR-21 устранило этот эффект. Установлено, что уровни экспрессии

мРНК miR-21 и TGF- $\beta$ 1 при ХРС-НП значительно выше, чем при ХРС без НП и в контроле.

TGF- $\beta$ 1 — многофункциональный цитокин, который регулирует пролиферацию, дифференцировку, адгезию, миграцию и другие клеточные функции и участвует в патогенезе различных заболеваний дыхательных путей, связанных с ремоделированием, включая ХРС. TGF- $\beta$ 1 играет важную роль в формировании и росте НП, способствуя росту клеток, которые стимулируют фиброз (путем воздействия на стромальные клетки), ангиогенез и накопление внеклеточного матрикса. Как стимулятор ЭМП TGF- $\beta$ 1 индуцирует переход эпителиальных клеток в миофибробласты, активируя транскрипционный фактор SMAD и способствуя ремоделированию тканей и патогенезу ХРС-НП. Ингибиторы miR-21 и сигнальной протеинкиназы Akt подавляют ЭМП, индуцированный фактором TGF- $\beta$ 1 в клетках назального эпителия. Результаты исследований показывают, что «ось» TGF- $\beta$ 1–miR-21 участвует в патогенезе ХРС-НП и что miR-21 является перспективной терапевтической мишенью для лечения назальных полипов посредством подавления ЭМП [3].

Исследование клеточных изменений в контексте ХРС с использованием секвенирования РНК выявило глобальное снижение клеточного разнообразия в НП с гиперплазией базальных клеток, уменьшением количества железистых клеток и изменением секреторных клеточных транскриптомов, включая значительное увеличение экспрессии цистатина SN и других ингибиторов эндогенных протеаз [19].

#### **Дисбаланс эпителиальных протеаз/ингибиторов протеаз при ХРС**

Многие аллергены обладают протеазной активностью. Эти экзогенные протеазы способны вызывать барьерную дисфункцию и индуцировать высвобождение цитокинов эпителиального происхождения, активирующих клетки Th2 и ILC2 для секреции цитокинов.

В ответ на воздействие экзогенных протеаз эпителий начинает продуцировать ингибиторы эндогенных протеаз — цистатин А, SPINK5 (serine protease inhibitor Kazal type 5) и цистатин SN, который активируется цитокинами TSLP и IL-33 и реципрокно индуцирует продукцию TSLP, индуцируя привлечение и активацию эозинофилов [18].

В эпителии пациентов с эозинофильным ХРС-НП (эндотип Т2) уровни экспрессии цистатина А и SPINK5 ниже, а цистатина SN значительно повышены по сравнению с другими эндотипами ХРС. Таким образом, дисбаланс между экзогенными протеазами и их ингибиторами может рассматриваться в качестве одного из факторов, способствующих развитию эпителиального воспаления при ХРС.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**

## ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Welkoborsky H. J. et al. Epithelial immune regulation of inflammatory airway diseases: Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). *Allergol Select.* 2022 Apr 29;6:148-166. <https://doi.org/10.5414/ALX02296E>.
2. Koennecke M., Klimek L., Mullol J., Gevaert P., Wollenberg B. Subtyping of polyposis nasi: phenotypes, endotypes and comorbidities. *Allergo J Int.* 2018;27(2):56-65. <https://doi.org/10.1007/s40629-017-0048-5>.
3. Li X, Li C, Zhu G, Yuan W, Xiao ZA. TGF- $\beta$ 1 induces epithelial-mesenchymal transition of chronic sinusitis with nasal polyps through microRNA-21. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;179(4):304-319. <https://doi.org/10.1159/000497829>.
4. Orlandi R., Kingdom T., Smith T. L. et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021;11(3):213-739. <https://doi.org/10.1002/alr.22741>
5. Nakayama T., Lee I. T., Le W. et al. Inflammatory molecular endotypes of nasal polyps derived from White and Japanese populations. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Apr;149(4):1296-1308.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.11.017>
6. Orlandi R., Kingdom T., Smith T. L. et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021;11(3):213-739. <https://doi.org/10.1002/alr.22741>
7. Kim J. Y., Ko I., Kim M. S. et al. Association of chronic rhinosinusitis with depression and anxiety in a nationwide insurance population. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019 Apr 1;145(4):313-319. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2018.4103>
8. Stevens W. W., Kato A. Group 2 innate lymphoid cells in nasal polyposis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021a Feb;126(2):110-117. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.08.001>
9. Kato A., Schleimer R. P., Bleier B. S. Mechanisms and pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 May;149(5):1491-1503. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.02.016>
10. Suzuki M., Cooksley C., Suzuki T. et al. TLR signals in epithelial cells in the nasal cavity and paranasal sinuses. *Front Allergy.* 2021 Nov 22;2:780425. <https://doi.org/10.3389/falgy.2021.780425>
11. Nakazono A., Nakamaru Y., Ramezanpour M. et al. Fluticasone propionate suppresses Poly(I:C)-Induced Ace2 in primary human nasal epithelial cells. *Front Cell Infect Microbiol.* 2021 Apr 26;11:655666. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.655666>
12. Donaldson A. M., Choby G., Kim D. H. et al. Intranasal corticosteroid therapy: systematic review and meta-analysis of reported safety and adverse effects in adults. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020 Dec;163(6):1097-1108. <https://doi.org/10.1177/0194599820931455>
13. Gauvreau G. M., Sehmi R., Ambrose C. S., Griffiths J. M. Thymic stromal lymphopoietin: its role and potential as a therapeutic target in asthma. *Expert Opin Ther Targets.* 2020 Aug;24(8):777-792. <https://doi.org/10.1080/1472822.2020.1783242>
14. Hwang C. S., Park S. C., Cho H. J. et al. Eosinophil extracellular trap formation is closely associated with disease severity in chronic rhinosinusitis regardless of nasal polyp status. *Sci Rep.* 2019 May 30;9(1):8061. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44627-z>
15. Turner C. T., Zeglinski M. R., Richardson K. C. et al. Granzyme B contributes to barrier dysfunction in oxazolone-induced skin inflammation through E-cadherin and FLG cleavage. *J Invest Dermatol.* 2021 Jan;141(1):36-47. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.05.095>
16. Taha M. S., Nocera A., Workman A. et al. P-glycoprotein inhibition with verapamil overcomes mometasone resistance in chronic sinusitis with nasal polyps. *Rhinology.* 2021 Apr 1;59(2):205-211. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.551>
17. Takabayashi T., Schleimer R. P. Formation of nasal polyps: the roles of innate type 2 inflammation and deposition of fibrin. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Mar;145(3):740-750. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.01.027>
18. Chen C. L., Yao Y., Pan L. et al. Common fibrin deposition and tissue plasminogen activator downregulation in nasal polyps with distinct inflammatory endotypes. *J Allergy Clin Immunol.* 2020 Sep;146(3):677-681. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.02.010>
19. Ordovas-Montanes J., Dwyer D. F., Nyquist S. K. et al. Allergic inflammatory memory in human respiratory epithelial progenitor cells. *Nature.* 2018 Aug;560(7720):649-654. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0449-8>

**Информация об авторах**

**Слесарева Екатерина Геннадьевна** — младший научный сотрудник, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Санкт-Петербург, Россия, Бронницкая ул., д. 9); ассистент, выполняющий лечебную работу научно-практического и образовательного центра аллергологии, Санкт-Петербургский государственный университет (199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7-9); e-mail: caterinasles25@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0187-7146>

**Чистякова Юлия Николаевна** — врач-оториноларинголог, Городская больница № 40 Курортного района (197706, Россия, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9); e-mail: chistiakovaan@gmail.com  
ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0677-4039>

**Вологжанин Дмитрий Александрович** — доктор медицинских наук, профессор, выполняющий лечебную работу научно-практического и образовательного центра аллергологии, Санкт-Петербургский государственный университет (199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7-9); руководитель аллергологической службы, Городская больница № 40 Курортного района (197706, Россия, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9); e-mail: volog@bk.ru  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>

**Голота Александр Сергеевич** — врач-методист, Городская больница № 40 Курортного района (197706, Россия, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9); e-mail: golotaa@yahoo.com  
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>

**Дворянчиков Владимир Владимирович** — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач России, директор, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи (190013, Санкт-Петербург, Бронницкая ул., д.9); e-mail: 3162256@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0925-7596>

**Камилова Татьяна Аскарвна** — старший научный сотрудник лаборатории молекулярно-генетических исследований, Городская больница № 40 Курортного района (197706, Россия, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9); e-mail: kamilovaspb@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6360-132X>

**Щербак Сергей Григорьевич** — доктор медицинских наук, профессор, главный врач, Городская больница № 40 Курортного района (197706, Россия, Санкт-Петербург, Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9); заведующий кафедрой последипломного медицинского образования, Санкт-Петербургский государственный университет (199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7-9); e-mail: sgsherbak@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5047-2792>

#### Information about authors

**Ekaterina G. Slesareva** — Junior Researcher, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russia, 190013); Medical Assistant, Saint Petersburg State University (7-9, University embankment, Saint Petersburg, Russia, 199034); e-mail: caterinasles25@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0187-7146>

**Yuliya N. Chistyakova** — Otolaryngologist, Saint Petersburg City Hospital No 40 (9, str. Borisova, Sestroretsk, Saint Petersburg, Russia, 197706); e-mail: chistiakovaan@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-0677-4039>

**Dmitrii A. Vologzhanin** — MD, Professor, Saint Petersburg State University (7-9, University embankment, Saint Petersburg, Russia, 199034); Head of Allergy Service, Saint Petersburg City Hospital No 40 (9, str. Borisova, Sestroretsk, Saint Petersburg, Russia, 197706); e-mail: volog@bk.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1176-794X>

**Aleksandr S. Golota** — Methodologist Doctor, Saint Petersburg City Hospital No 40 (9, str. Borisova, Sestroretsk, Saint Petersburg, Russia, 197706); e-mail: golotaa@yahoo.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5632-3963>

**Vladimir V. Dvoryanchikov** — MD, Professor, Director, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech (9, Bronnitskaya str., Saint Petersburg, Russia, 190013); e-mail: 3162256@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0925-7596>

**Tat'yana A. Kamilova** — Senior Researcher, Laboratory of Molecular Genetic Research, Saint Petersburg City Hospital No 40 (9, str. Borisova, Sestroretsk, Saint Petersburg, Russia, 197706); e-mail: kamilovaspb@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6360-132X>

**Sergei G. Shcherbak** — MD, Professor, Chief Physician, Saint Petersburg City Hospital No 40 (9, str. Borisova, Sestroretsk, Saint Petersburg, Russia, 197706); Head of Department Postgraduate Medical Education, Saint Petersburg State University (7-9, University embankment, Saint Petersburg, Russia, 199034); e-mail: sgsherbak@mail.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5047-2792>

Статья поступила 13.11.2023

Принята в печать 11.01.2024