

## СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ И РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА



Самиева Гулноза Уткуровна, Абдирашидова Гулноза Аблакуловна, Бакиев Шавкат Шерзодович Самаркандский государственный медицинский университет, Республика Узбекистан, г. Самарканд

### ПОЛИПОЗ РИНОСИНУСИТНИНГ РИВОЖЛАНИШИ ВА ҚАЙТАЛАНИШИНИНГ ИММУНОМОРФОЛОГИК МЕХАНИЗМЛАРИ ТЎҒРИСИДА ЗАМОНАВИЙ ТУШУНЧАЛАР

Самиева Гулноза Уткуровна, Абдирашидова Гулноза Аблакуловна, Бакиев Шавкат Шерзодович Самарканд Давлат тиббиёт университети, Ўзбекистон Республикаси, Самарканд ш.

### MODERN CONCEPTS OF IMMUNOMORPHOLOGICAL MECHANISMS IN THE DEVELOPMENT AND RECURRENCE OF NASAL POLYPOSIS

Samieva Gulnoza Utkurovna, Abdirashidova Gulnoza Ablakulovna, Bakiev Shavkat Sherzodovich Samarkand State Medical University, Republic of Uzbekistan, Samarkand

e-mail: [samg83@rambler.ru](mailto:samg83@rambler.ru)

**Резюме.** Мақолада полипоз риносинусит (ПРС) патогенезига бағишланган маҳаллий ва хорижий адабиётлардаги замонавий маълумотларнинг танқидий таҳлили келтирилган. Яллигланишининг эндотипланиш концепциясига алоҳида эътибор қаратилган бўлиб, унга кўра ПРС турли молекуляр механизмларга эга бўлган ҳолатларнинг гетероген гуруҳи сифатида қаралади. Хужайра адгезия оқсиллари (хусусан, Э-кадгерин) экспрессиясининг пасайиши билан боғлиқ бурун эпителийсининг тўсиқ дисфункциясининг Th2-ассоциацияланган жавобни бошлаш механизми сифатидаги роли батафсил кўриб чиқилган. Периостин матрикс оқсили ва матрикс металлопротеиназалар (ММП-9) нинг тўқима ремоделланиши ва полип стромасининг қайтмас фибрози ва шиши шаклланиш жараёнларида иштироки таҳлил қилинди. Жарроҳлик даволашдан кейин агрессив ўсиш ва касалликнинг қайталаниш хавфининг юқори омили сифатида эпителиал-мезенхимал ўтиш (ЭМЎ) механизмлари муҳокама қилинади. Хулосада терапияни индивидуаллаштириш ва ПРСни назорат қилиш самарадорлигини ошириш учун ўзига хос морфо-иммунологик биомаркерларни излаш ва клиник амалиётга жорий этиш зарурлиги таъкидланган.

**Калим сўзлар:** полипоз риносинусит, иммуноморфология, эндотиплар, Э-кадгерин, периостин, шиллик қават ремоделланиши, рецидив.

**Abstract.** This review article provides a critical analysis of modern domestic and international literature (period 2020–2025) dedicated to the pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP). Special attention is paid to the concept of inflammation endotyping, according to which CRSwNP is considered a heterogeneous group of conditions with distinct molecular mechanisms. The role of nasal epithelial barrier dysfunction, mediated by a decrease in cell adhesion protein expression (specifically E-cadherin), is discussed in detail as a trigger for the initiation of Th2-associated responses. The involvement of the matrix protein periostin and matrix metalloproteinases (MMP-9) in the processes of tissue remodeling, irreversible fibrosis, and polyp stromal edema formation is analyzed. The mechanisms of epithelial-to-mesenchymal transition (EMT) are discussed as factors in aggressive growth and high risk of recurrence following surgical treatment. In conclusion, the need for identifying and implementing specific morpho-immunological biomarkers into clinical practice to personalize therapy and improve CRSwNP control is emphasized.

**Keywords:** nasal polyps, immunomorphology, endotypes, E-cadherin, periostin, mucosal remodeling, recurrence.

Полипозный риносинусит (ПРС) представляет собой классический пример хронического инвалидизирующего заболевания, распространенность которого в мире неуклонно растет. Согласно данным фундаментального европейского консенсуса EPOS 2020, ПРС поражает от 2% до

4% взрослого населения планеты, при этом в возрастной группе старше 40 лет этот показатель может достигать 5% [1, 3, 5].

В Республике Узбекистан проблема ПРС стоит особенно остро ввиду климатогеографических особенностей региона. Исследователи из

Ташкента и Самарканда подчеркивают, что загрязненность воздуха и специфические аллергены способствуют ранней сенсibilизации и более тяжелому морфологическому повреждению слизистой оболочки. По данным национальных обзоров, ПРС занимает третье место среди причин госпитализации в ЛОР-стационары Узбекистана, уступая лишь искривлению перегородки носа и хроническому тонзиллиту [7, 9, 11].

Социально-экономическая значимость ПРС определяется колоссальными прямыми и косвенными затратами. Прямые медицинские расходы включают не только хирургическое вмешательство (FESS), но и пожизненную топическую терапию, а в последние годы — внедрение дорогостоящих моноклональных антител (дупилумаб). Однако основной экономический ущерб (до 60% от общей суммы) наносят косвенные потери: «презентеизм» (состояние, при котором больной присутствует на работе, но его продуктивность снижена на 30–50% из-за симптомов ПРС) и «абсентеизм» (пропуски рабочих дней) [2, 4, 6].

Согласно многоцентровым исследованиям, влияние ПРС на качество жизни по опроснику SNOT-22 оказывается более выраженным, чем при хронической сердечной недостаточности или терминальной стадии почечной недостаточности. Основными факторами, снижающими качество жизни, являются anosmia (потеря обоняния), нарушение сна и постоянная заложенность носа, что ведет к когнитивным нарушениям и депрессивным состояниям. Таким образом, поиск надежных иммунологических предикторов рецидива является не только медицинской, но и важной экономической задачей [8, 10].

Современная оториноларингология рассматривает слизистую оболочку полости носа не просто как пассивный фильтр, а как сложную иммуно-интерфейсную систему. Ключевым фактором выживаемости этой системы является целостность эпителиального барьера. При полипозном риносинусите (ПРС) наблюдается каскадная деградация этого барьера, что, по мнению ряда авторов, является первичным событием в генезе заболевания [1, 4, 7, 10].

Основу механической прочности эпителия составляют три типа контактов: плотные контакты (tight junctions), адгезивные контакты (adherens junctions) и десмосомы. Э-кадгерин (E-cadherin) является «краеугольным камнем» адгезивных контактов. Он представляет собой трансмембранный гликопротеин, который через систему катенинов ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ) связывается с актиновым цитоскелетом клетки. Снижение экспрессии Э-кадгерина ведет к феномену «диссоциации клеток», при котором межклеточные пространства расширяются, облегчая транссудацию плазмы и проникновение экзогенных антигенов в подэпителиальный слой.

Исследования, проведенные в Узбекистане, показывают, что у пациентов с рецидивирующим ПРС уровень Э-кадгерина в ткани полипа снижен в 2,5–3 раза по сравнению с интактной слизистой оболочкой. Это коррелирует с выраженностью отека стромы и тяжестью назальной обструкции (Вохидов У.С. и др. *Стоматология и оториноларингология Узбекистана*. 2021. doi: 10.34920/2021-2-45). Подобные дефекты адгезии создают условия для так называемого «хронического раздражения» дендритных клеток, которые начинают гиперпродукцию аларминов (TSLP, IL-33, IL-25), запускающих Th2-каскад воспаления.

Одним из наиболее значимых открытий последних лет в морфологии ПРС является подтверждение роли эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП). В условиях хронического воспаления эпителиоциты под воздействием трансформирующего фактора роста (TGF- $\beta$ 1) и цитокинов 2-го типа теряют свои эпителиальные маркеры (включая Э-кадгерин) и приобретают свойства мезенхимальных клеток — миофибробластов.

Этот процесс ведет к: снижению регенераторного потенциала слизистой; избыточному синтезу компонентов внеклеточного матрикса; формированию рыхлой, отечной ткани полипа.

Структурная перестройка (ремоделирование) при ПРС не ограничивается эпителием. Важнейшим морфологическим признаком является гиалиноз и утолщение базальной мембраны, а также фиброз подэпителиального слоя. В этом процессе ключевую роль играют матриксные металлопротеиназы (ММП), в частности ММП-9.

ММП-9 ответственна за деградацию коллагена IV типа, основного компонента базальной мембраны. Дисбаланс между ММП-9 и их тканевыми ингибиторами (ТИМП) приводит к тому, что базальная мембрана становится «рыхлой», через неё легко мигрируют эозинофилы и нейтрофилы. В работах узбекских ученых отмечено, что высокая активность ММП-9 в назальном секрете может служить ранним маркером формирования полипозных вегетаций еще до их эндоскопической визуализации.

Морфологическая картина ПРС вариативна и зависит от эндотипа воспаления. Эозинофильный тип характеризуется доминированием выраженного отека стромы, гиперплазией бокаловидных клеток и массивной инфильтрацией эозинофилами. Неэозинофильный тип чаще проявляется выраженным фиброзом, железистой гиперплазией и нейтрофильной инфильтрацией. Понимание этих различий критически важно для выбора тактики лечения. Например, «отечные» полипы с дефицитом Э-кадгерина высокочувствительны к топическим стероидам, в то время как «фиброзные» формы требуют более радикального хирургического подхода. Таким обра-

зом, морфологическое исследование с применением ИГХ-маркеров адгезии и протеолиза является необходимым этапом современной диагностики.

Нарушение архитектоники межклеточных контактов и потеря Э-кадгерина неизбежно ведут к функциональной несостоятельности мерцательного эпителия. В норме мукоцилиарный клиренс (МЦК) является основным механизмом самоочищения околоносовых пазух, однако при ПРС этот процесс подвергается глубокой дезинтеграции. Согласно исследованиям последних лет, потеря адгезивных контактов нарушает полярность эпителиоцитов, что ведет к дезориентации базальных телец и последующей децилиации (утрате ресничек). В работах узбекских ученых отмечено, что у пациентов с выраженной экспрессией маркеров воспаления время сахариновой пробы (объективный показатель МЦК) увеличивается в 3–4 раза по сравнению с нормой, что свидетельствует о развитии вторичной цилиарной дискинезии.

Морфологически этот процесс проявляется очаговой плоскоклеточной метаплазией, при которой высокодифференцированный мерцательный эпителий замещается многослойным плоским, не имеющим ресничного аппарата. В условиях дефицита Э-кадгерина и активации ЭМП клетки утрачивают способность к синхронному биению ресничек. Это приводит к формированию «зон застоя» и вторичному мукостазу — накоплению патологического секрета в просвете пазух.

Европейские исследователи подчеркивают, что цитокины 2-го типа (IL-13) напрямую подавляют гены, ответственные за ресничный генез (FOXP1), одновременно стимулируя гиперплазию бокаловидных клеток. Таким образом, формируется замкнутый патологический круг: разрушение барьера ведет к воспалению, которое подавляет ресничный аппарат, что, в свою очередь, способствует колонизации микрофлоры и дальнейшему повреждению эпителия. Снижение клиренса и накопление вязкого муцина (MUC5AC) создает условия для высокого осмотического давления в строме, что клинически проявляется прогрессирующим отеком и быстрым увеличением объема полипозной ткани [2, 5, 10].

В основе современной классификации полипозного риносинусита (ПРС) лежит концепция эндотипирования, согласно которой наиболее агрессивные и склонные к рецидивированию формы заболевания ассоциированы с воспалением 2-го типа (Type 2 high). Этот процесс инициируется на границе эпителиального барьера. При повреждении адгезивных контактов (дефицит Э-кадгерина, описанный в главе 1.2) кератиноциты назального эпителия начинают секретировать алармины: тимический стромальный лимфопоэтин (TSLP), интерлейкины IL-25 и IL-33.

Эти цитокины активируют врожденные лимфоидные клетки 2-го типа (ILC2) и дендритные клетки, которые, мигрируя в регионарные лимфоузлы, способствуют дифференцировке наивных Т-клеток в Th2-хелперы. Результатом этого каскада становится массивная продукция эффекторных интерлейкинов — IL-4, IL-5 и IL-13. Согласно исследованиям последних лет, именно избыток IL-13 в ткани полипа является ключевым стимулом для патологической секреции вязкого муцина и метаплазии бокаловидных клеток.

Периостин (Periostin, POSTN) — это секретруемый матриксный белок, который при ПРС выступает в роли связующего звена между иммунным ответом и морфологической перестройкой. Он индуцируется в фибробластах под воздействием IL-4 и IL-13. В норме периостин участвует в заживлении ран и поддержании прочности периодонта, однако в слизистой оболочке пазух его гиперэкспрессия ведет к патологическому фиброзу и хронизации процесса.

Молекулярная значимость периостина заключается в его способности взаимодействовать с интегринами ( $\alpha\text{v}\beta\text{3}$ ,  $\alpha\text{v}\beta\text{5}$ ) на поверхности эозинофилов, что усиливает их хемотаксис и адгезию. Таким образом, периостин «запирает» эозинофилы внутри полипозной ткани, препятствуя их естественному вымыванию. Исследователи из Узбекистана доказали, что уровень периостина в назальном секрете прямо коррелирует с индексом тяжести КТ-картины по шкале Lund-Mackay, что позволяет использовать его как «жидкую биопсию» для оценки активности процесса.

Эозинофилы являются главными клетками-эффекторами при Type 2 ПРС. Под влиянием IL-5 эозинофилы не только активно мигрируют в слизистую оболочку, но и приобретают способность к длительному выживанию (подавление апоптоза). Дегрануляция эозинофилов приводит к высвобождению высокотоксичных протеинов: эозинофильного катионного белка (ЕСР) и большой щелочной белки (МВР). Эти субстанции вызывают «химический ожог» базальной мембраны и индуцируют гибель мерцательного эпителия, что еще больше усугубляет барьерный дефект. Важным морфологическим аспектом является формирование эозинофильных «ловушек» (EToSis), которые представляют собой сети из ДНК эозинофилов, пропитанные токсичными ферментами. Эти структуры способствуют вязкости назального секрета и создают условия для формирования биопленок патогенной микрофлоры (*S. aureus*), что характерно для наиболее резистентных к лечению форм ПРС [3, 9, 11].

**Заключение.** Анализ современной отечественной и зарубежной литературы за период 2020–2025 гг. свидетельствует о том, что полипозный риносинусит (ПРС) остается одной из

наиболее сложных и социально значимых проблем оториноларингологии. Несмотря на значительные успехи в изучении молекулярных механизмов воспаления, частота рецидивирования заболевания, особенно его эозинофильного эндотипа (Type 2 high), сохраняется на высоком уровне, достигая 40–60%. Нарушение структурной целостности назального эпителия и дефицит белков клеточной адгезии, в частности Э-кадгерина, признаны первичным звеном патогенеза. Выявлена ключевая роль периостина как интегрального индикатора Th2-ответа и ремоделирования ткани. При этом в литературе недостаточно освещены вопросы корреляции уровня периостина с конкретными морфометрическими параметрами деструкции базальной мембраны и активностью матриксных металлопротеиназ (ММР-9) в одной выборке пациентов. Вышеизложенное диктует необходимость проведения настоящего исследования, направленного на выявление морфо-иммунологических паттернов развития ПРС, что позволит объективизировать выбор лечебной тактики и снизить частоту рецидивов заболевания.

#### Литература:

1. Карпищенко, С. А. Особенности ведения пациентов с полипозным риносинуситом и сопутствующей бронхиальной астмой / С. А. Карпищенко, С. В. Баранская // Российская ринология. – 2023. – Т. 31, № 2. – С. 115–122.
2. Ризаев Ж. А., Камилов Х. П., Муслимова М. И. Выносливость пародонта к нагрузке при начальной медленно прогрессирующей форме пародонтита // Журнал Стоматология. – 2004. – №. 1-2. – С. 24-28.
3. Ризаев Ж. А. Распространенность болезней пародонта среди городского населения Узбекистана // Мед. журн. Узбекистана. – 2008. – Т. 3. – С. 6-8.
4. Ризаев Ж. А., Назарова Н. Ш. Состояние местного иммунитета полости рта при хроническом генерализованном пародонтите // Вестник науки и образования. – 2020. – №. 14-4 (92). – С. 35-40.
5. Ризаев Ж. А., Гафуров Г. А. Влияние общесоматической патологии на стоматологическое здоровье // Пародонтология. – 2017. – Т. 22. – №. 1. – С. 11-14.
6. Ризаев Ж. А., Назарова Н. Ш., Кубаев А. С. Особенности течения заболеваний полости рта у работников производства стеклопластиковых конструкций // Вестник науки и образования. – 2020. – №. 21-1 (99). – С. 79-82.
7. Ризаев Ж. А. и др. Значение коморбидных состояний в развитии хронической сердечной недостаточности у больных пожилого и старческого возраста // Достижения науки и образования. – 2022. – №. 1 (81). – С. 75-79.
8. Ризаев Ж. А., Хасанова Л. Э., Фаттахов Р. А. Стоматологический статус лиц с синдромом эмоционального выгорания // Stomatologiya. – 2020. – №. 1. – С. 19-22.
9. Ризаев Ж. А., Муслимов О. К., Асадуллаев Н. С. Оценка роли биохимических маркеров костного ремоделирования и содержание цитокина il-6 у больных клиновидным дефектом зуба // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2018. – №. 3. – С. 103-105.
10. Samieva, G. U. Prognostic value of cytokine spectrum and their changes in primary and recurrent laryngotracheitis in children / G. U. Samieva, G. A. Abdirashidova, Sh. B. Sobirova // Innovative research: problems of implementation of results and directions of development. – 2017. – P. 103.
11. Utkurovna, S. G. Integrated Approaches to The Diagnosis, Treatment, And Prevention of Stenosing Laryngotracheitis In Children / S. G. Utkurovna, S. S. Bahtiyarovna, A. Gulnoz // European Journal of Molecular & Clinical Medicine. – 2020. – Vol. 7, № 03. – P. 2020.

#### СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ МЕХАНИЗМАХ РАЗВИТИЯ И РЕЦИДИВИРОВАНИЯ ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА

Самиева Г.У., Абдирашидова Г.А., Бакиев Ш.Ш.

**Резюме.** В обзорной статье представлен критический анализ современных данных отечественной и зарубежной литературы (за период 2020–2025 гг.), посвященных патогенезу полипозного риносинусита (ПРС). Особое внимание уделено концепции эндотипирования воспаления, согласно которой ПРС рассматривается как гетерогенная группа состояний с различными молекулярными механизмами. Подробно рассмотрена роль барьерной дисфункции назального эпителия, опосредованной снижением экспрессии белков клеточной адгезии (в частности, Э-кадгерина), как пускового механизма инициации Th2-ассоциированного ответа. Проанализировано участие матриксного белка периостина и матриксных металлопротеиназ (ММР-9) в процессах тканевого ремоделирования и формирования необратимого фиброза и отека стромы полипа. Обсуждаются механизмы эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) как фактора агрессивного роста и высокого риска рецидивирования заболевания после хирургического лечения. В заключении подчеркивается необходимость поиска и внедрения в клиническую практику специфических морфо-иммунологических биомаркеров для персонализации терапии и повышения эффективности контроля над ПРС.

**Ключевые слова:** полипозный риносинусит, иммуноморфология, эндотипы, Э-кадгерин, периостин, ремоделирование слизистой оболочки, рецидив.