

Маниковская Т.М., Егорова Е.В., Фефелова Е.В., Терешков П.П., Цыбиков Н.Н.

СУБПОПУЛЯЦИЯ И ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ РЕГУЛЯТОРНЫХ Т-ЛИМФОЦИТОВ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМ ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИСУСИТОМ
ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Министерства
здравоохранения РФ, 672000, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а

Резюме. Преодоление терапевтической резистентности при хроническом полипозном риносинусите (ПРС) напрямую связано с признанием его иммунологической гетерогенности. Современная парадигма рассматривает ПРС как спектр различных эндотипов (Th1, Th2, Th17), каждый из которых требует специфического таргетного подхода, что делает детальное иммунопрофилирование основой для персонализированной стратегии лечения.

Цель исследования: изучение численного состава и функциональной активности Т-регуляторных лимфоцитов с различной степенью дифференцировки в зависимости от типа иммунного ответа (ИО) у больных с хроническим полипозным риносинуситом (ПРС).

Материалы и методы. В исследование были включены 44 пациента, страдающих хроническим полипозным риносинуситом. Группа контроля представлена 20 пациентами без хронического риносинусита и сопутствующей патологии, оперированных по поводу септопластики. Методом кластерного анализа (к-средних) все пациенты были разделены на три кластера: 1-й – пациенты, имеющие Т-хелпер 1 типа ИО, 2-й – Т хелпер 2 типа, 3-й – Т хелпер 17 типа ИО. Изучали содержание Treg-клеток с фенотипом CD4+CD25hiCD127low в венозной крови обследуемых. Уровни цитокинов (IL-2, IL-6, IL-10, TGF-β1, TNF-α) определяли в сыворотке крови и гомогенатах тканей с помощью системы мультиплексного анализа «Human Essential Immune Response Panel» компании «Biolegend» (США).

Результаты. Общее количество Treg увеличено при Th-2 и Th-1 ИО, при Th-17 ответе оно было минимально. Пул наивных Treg сохранен только при Th-2 ИО. Наблюдалось прогрессирующее снижение Treg памяти от Th-1/Th-2 к Th-17 ответу. Выявлены системные нарушения цитокинового баланса, объясняющие различные механизмы патогенеза формирования полипов носа при разных типах иммунного ответа.

Заключение. Установлены различия в состоянии регуляторного звена иммунитета у пациентов с различными иммунными эндотипами хронического полипозного риносинусита, которые проявляются на уровне как клеточного состава, так и функциональной активности Т-регуляторных лимфоцитов, носящих разнонаправленный характер в зависимости от иммунного эндотипа ПРС.

Конкордантность изменений клеточного и цитокинового профилей в периферической крови и ткани полипа подтверждает системный характер иммунопатологических нарушений при ПРС.

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит, типы иммунного ответа, субпопуляции Т-регуляторных лимфоцитов

Manikovskaya T.M., Egorova E.V., Fefelova E.V., Tereshkov P.P., Tsybikov N.N.

SUBPOPULATION AND FUNCTIONAL ACTIVITY OF REGULATORY T-LYMPHOCYTES IN PATIENTS WITH CHRONIC POLYPOSIS RHINOSINUSITIS*Chita State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation,
39a Gorky St., Chita, Russia, 672000*

Abstract. *Overcoming therapeutic resistance in chronic polypous rhinosinusitis (CRS) is directly linked to the recognition of its immunological heterogeneity. The modern paradigm views CRS as a spectrum of distinct endotypes (Th1, Th2, Th17), each requiring a specific targeted approach, making detailed immune profiling the cornerstone of personalized treatment strategies.*

Objective. *To study the numerical composition and functional activity of T-regulatory lymphocytes at different stages of differentiation depending on the immune response type in patients with chronic polypous rhinosinusitis.*

Materials and Methods. *The study included 44 patients suffering from chronic polypous rhinosinusitis. The control group consisted of 20 patients without chronic rhinosinusitis and concomitant pathology who underwent septoplasty. Using cluster analysis (k-means), all patients were divided into three clusters: 1st – patients with T helper 1 type immune response, 2nd – T helper 2 type, 3rd – T helper 17 type immune response. The content of Treg cells with the CD4+CD25^{hi}CD127^{low} phenotype in the venous blood of the subjects and the levels of cytokines (IL-2, IL-6, IL-10, TGF- β 1, TNF- α) in blood serum and tissue homogenates were studied using the multiplex analysis system "Human Essential Immune Response Panel" by Biolegend (USA).*

Results. *The total number of Treg was increased in Th-2 and Th-1 immune responses, while it was minimal in the Th-17 response. The pool of naive Treg was preserved only in the Th-2 immune response. A progressive decrease in memory Treg was observed from the Th-1/Th-2 to the Th-17 response. Systemic disturbances in cytokine balance have been identified, explaining various mechanisms of pathogenesis of nasal polyps formation with different types of immune response.*

Conclusion. *Differences in the state of the immune regulatory system were established in patients with various immune endotypes of chronic polypous rhinosinusitis, manifested both at the level of cellular composition and the functional activity of T regulatory lymphocytes, which have a divergent nature depending on the CRS immune endotype. The concordance of changes in the cellular and cytokine profiles in peripheral blood and polyp tissue confirms the systemic nature of immunopathological disorders in CRS.*

Keywords: *chronic polypous rhinosinusitis, immune response types, T-regulatory lymphocyte subpopulations*

Актуальность исследования. Хронический риносинусит (ХРС) – это распространённое воспаление придаточных пазух носа, поражающее более 10% населения и представляющее значительную проблему для мирового здравоохранения [1]. Неконтролируемый ХРС серьёзно ухудшает качество жизни, приводя к необходимости систематического применения глюкокортикостероидов или хирургических вмешательств на протяжении всей жизни [2].

ХРС подразделяется на ХРС с носовыми полипами (ПРС) и без них, причем первый фенотип сложнее контролировать [2]. Эта классификация называется фенотипической классификацией. В настоящее время появляется все больше свидетельств того, что существует множество эндотипов ХРС с различной патофизиологией и иной формой воспалительного процесса [1]. В 80% случаев ПРС демонстрируют воспаление 2-го типа, включая повышение уровня интерлейкинов IL-4, IL-5 и IL-13, нарушение регуляции профилей Т-клеток и накопление эозинофилов, часто ассоциированных с поздним началом бронхиальной астмы и хроническими рецидивирующими заболеваниями [3].

Ху Z. и соавторы (2023) выявили, что ПРС связан не только с повышенным уровнем воспалительных цитокинов 2 типа и повышенной концентрацией иммуноглобулинов в ткани носового полипа, но и сопровождается увеличением числа эффекторных CD4 Т-лимфоцитов памяти, эффекторных Т-киллеров памяти и всех подтипов В-лимфоцитов в тканях носовых полипов и изменениями в

межклеточных коммуникациях [4].

В настоящее время существует несколько принципов классификации ПРС, одна из них – на основе гистопатологических и воспалительных особенностей слизистой оболочки носа – классифицирует ПРС на эндотипы 1-го (Т1), 2-го и 3-го типов [5].

Многочисленные исследования подчеркивают роль активированных CD4+ Т-хелперов (Th) памяти как основного продуцента Th2-цитокинов, таких как IL-4 и IL-13, при atopических заболеваниях. Первоначально продукция этих цитокинов приписывалась Т-хелперам 2 типа. Однако ряд исследований предоставили доказательства того, что CD8+ Т-лимфоциты способны секретировать Th-2 цитокины, которые играют важную роль в развитии аллергической реакции 1 типа [6].

Функциональное состояние Т-лимфоцитов зависит от степени их дифференцировки. После взаимодействия наивных CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов с антигеном образуются эффекторные и долгоживущие Т-клетки памяти [7].

Экспрессия молекул L-селектина (CD62L) и хемокинового рецептора 7 (CCR7), маркера активации (CD27) и изоформ RA/RO общего лейкоцитарного антигена (CD45) отличает Т-клетки памяти от наивных Т-лимфоцитов (TNs) и позволяет классифицировать Т-лимфоциты, подвергшиеся воздействию антигена, на следующие подтипы дифференцировки: Т-лимфоциты центральной памяти (Т CMs), Т-клетки эффекторной памяти (Т EMs) и терминально-дифференцированные эффекторные Т-лимфоциты (Т TEMRAs) [8]. Регуляторные Т-лимфоциты (Treg) считаются играющими основную роль в формировании носовых полипов путем модуляции баланса звеньев иммунного ответа [9]. Были проведены исследования для изучения функции Treg. Некоторые результаты показали, что Tregs связаны с толерантностью к аутоантигенам и антигенам пищевой и комменсальной микрофлоры [10].

Нарушенная функция и дифференцировка Treg играют важную роль в возникновении и ухудшении ПРС. Treg оказывают свое подавляющее действие, главным образом, через свои поверхностные молекулы, такие как CD25 и CTLA-4 и цитокины, которые они секретируют (Интерлейкин-10 (IL-10) и Трансформирующий ростовой фактор бета-1 (TGF-β)). Дисфункция Treg приводит к дисбалансу Th-1/Th-2 и Treg/Th-17 [11]. Гипериммунный ответ Th-2 приводит к IgE-опосредованной инфильтрации эозинофилов и способствует ремоделированию слизистой оболочки носовых пазух. Диспропорция Treg/Th-17 приводит к дисбалансу между матриксными металлопротеиназами и тканевыми ингибиторами металлопротеиназ через TGF-β 1, и это индуцирует отложение альбумина, коллагена и других белков внеклеточного матрикса [12]. Более того, снижение Treg и подавление экспрессии FOXP3 ослабляют ингибирование дифференцировки Th-17, приводят к активации нейтрофилов в слизистой оболочке носовых пазух и усугубляют воспаление, характерное для ПРС [9].

Однако численные характеристики различных подтипов Treg при ПРС изучены недостаточно.

Целью нашей работы явилось изучение численного состава и функциональной активности Т-регуляторных лимфоцитов с различной степенью дифференцировки в зависимости от типа иммунного ответа у больных с хроническим полипозным риносинуситом.

Материалы и методы исследования.

В исследование были включены 44 пациента, страдающие хроническим полипозным риносинуситом, находившиеся на стационарном лечении в лор-отделении ЧУЗ Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Чита. Диагноз ПРС (код по МКБ-10 – J33.0-J33.9) подтвержден эндоскопическим исследованием полости носа и данными компьютерной томографии околоносовых пазух.

Из них в качестве коморбиды имели бронхиальную астму – 18 пациентов; гипертоническую болезнь II стадии, 2-3 степени подъема артериального давления, со степенью риска – 3–10 пациентов, среднетяжелую хроническую обструктивную болезнь легких (стадия II), с выраженными симптомами и редкими обострениями, ДН I – 10 и без наличия в анамнезе хронических заболеваний – 6 лиц.

Группа контроля представлена 20 пациентами без хронического риносинусита и сопутствующей патологии, оперированных по поводу септопластики. Все участники исследования подписали информированное добровольное согласие после получения полной информации о целях, рисках и процедурах.

Средний возраст больных контрольной группы составил 44,0 (37,0; 54,0) года, возраст пациентов с

ПРС – 50,0 (43,5; 65,0).

Проведение работы одобрено локальным этическим комитетом при ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» 11 ноября 2020 года (№ 104).

Критериями исключения явились: возраст менее 18 или старше 80 лет; прием системных стероидов в течение 3 месяцев до включения в исследование; ГЭРБ; тяжелое психическое расстройство; беременность или кормление грудью; иммунодефициты; саркоидоз, муковисцидоз, системный васкулит; нестабильные сердечно-сосудистые заболевания; нерегулируемый диабет; наличие ВИЧ-инфекции, гепатитов В и С; обострения сердечно-сосудистых заболеваний; онкопатология; декомпенсированная почечная и печеночная недостаточность.

Методом кластерного анализа (к-средних) все пациенты были разделены на три кластера: 1-й составил 36,3% пациентов, 2-й – 40,9% и 3-й – 22,7%. В первом кластере оказались пациенты, имеющие Т-хелпер 1 типа иммунного ответа (Th-1 ИО), во втором – Т-хелпер 2 типа (Th-2 ИО) и в 3 – Т-хелпер 17 типа иммунного ответа (Th-17 ИО).

Изучали содержание Treg-клеток с фенотипом CD4⁺CD25^{hi}CD127^{low} в периферической крови больных ПРС по сравнению с группой контроля на проточном цитофлюориметре CytoFLEX LX (Beckman Coulter, США). Обработку цитофлюориметрических данных проводили при помощи программ Cyt Expert software v.2.0 и Kaluza™ v.2.1.1 (Beckman Coulter, США).

Цитокины (IL-2, IL-6, IL-10, Трансформирующий ростовой фактор бета-1 (TGF-β1), Фактор некроза опухоли альфа (TNF-α)) определяли в сыворотке крови и гомогенатах тканей (исследуемый образец взвешивали и пропорционально весу добавляли фосфатный буферный раствор (кат. № HT5011, Sigma-Aldrich, США). Затем осуществляли измельчение при помощи гомогенизатора QIAGEN TISSUELYSER LT, центрифугировали 10 минут при 1500 об./мин, отбирали супернатант) с помощью системы мультиплексного анализа «Human Essential Immune Response Panel» компании «Biolegend» (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 учётом поправки Бонферрони. Статистически достоверными считались данные при количественной характеристике случайностей (p-значение) не более 0,05.

Полученные результаты.

Общее число Treg в группе Th-2 ИО было максимально, тогда как в группе Th-17 ИО их уровень наблюдался значительно меньше по сравнению не только с другими исследуемыми группами, но и с контролем. Наивные Treg преобладали в группе Th-2 ИО и контроле, в то время как в группах Th-1 и особенно Th-17 их количество было резко снижено. Полученные нами данные, вероятно, свидетельствуют о нарушении образования новых Treg при Th-1- и Th-17-ассоциированных иммунных ответах. Конечные дифференцированные Treg (TEMRA), напротив, были максимально представлены в группе Th-17 ИО, что указывает на их интенсивную дифференцировку и, возможно, функциональное истощение на фоне хронического воспаления, характерного для Th-17 ответа. Treg центральной и эффекторной памяти демонстрировали схожую динамику: их количество прогрессивно снижалось от группы Th-1 и Th-2 к группе Th-17 ИО, где их число было минимальным (табл. 1).

Численный состав Т-регуляторных лимфоцитов венозной крови 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	Краскелла–Уоллиса, df = 3	Манна–Уитни	
	к	1	2	3		Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых групп
Общее число Treg (в 1 мкл венозной крови)	58,1 [55,40; 65,50]	82,3 [77,30; 89,00]	116 [101,00; 128,00]	39,5 [25,00; 46,10]	H = 50,739 P < 0,001	U _{к-1} = 3,0 p_{к-1} < 0,001 U _{к-2} = 0,0 p_{к-2} < 0,001 U _{к-3} = 13,50 p_{к-3} = 0,001	U ₁₋₂ = 7,5 p₁₋₂ < 0,001 U ₁₋₃ = 0,0 p₁₋₃ < 0,001 U ₂₋₃ = 0,0 p₂₋₃ < 0,001
Число Naive Treg (в 1 мкл венозной крови)	32,4 [30,60; 34,80]	23,7 [19,60; 26,00]	36,2 [32,60; 46,20]	11,6 [7,86; 13,00]	H = 43,711 P < 0,001	U _{к-1} = 9,5 p_{к-1} < 0,001 U _{к-2} = 88,0 p_{к-2} = 0,179 U _{к-3} = 0,00 p_{к-3} < 0,001	U ₁₋₂ = 11,50 p₁₋₂ < 0,001 U ₁₋₃ = 0,00 p₁₋₃ < 0,001 U ₂₋₃ = 0,00 p₂₋₃ < 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]	15,4 [14,10; 17,80]	H = 46,610 P < 0,001	U _{к-1} = 4,00 p_{к-1} < 0,001 U _{к-2} = 5,50 p_{к-2} < 0,001 U _{к-3} = 0,00 p_{к-3} < 0,001	U ₁₋₂ = 73,00 p₁₋₂ = 0,182 U ₁₋₃ = 0,00 p₁₋₃ < 0,001 U ₂₋₃ = 0,00 p₂₋₃ < 0,001
Число Treg CMs памяти (в 1 мкл венозной крови)	28,8 [21,40; 36,20]	11,9 [7,54; 14,40]	11,6 [8,99; 15,10]	5,23 [4,77; 6,63]	H = 40,636 P < 0,001	U _{к-1} = 8,00 p_{к-1} < 0,001 U _{к-2} = 5,00 p_{к-2} < 0,001 U _{к-3} = 0,00 p_{к-3} < 0,001	U ₁₋₂ = 95,00 p₁₋₂ = 0,698 U ₁₋₃ = 23,5 p₁₋₃ = 0,002 U ₂₋₃ = 11,00 p₂₋₃ < 0,001
Число Treg EMs (в 1 мкл венозной крови)	32,6 [27,50; 35,10]	29,4 [23,10; 42,40]	23 [18,70; 37,60]	9,36 [3,05; 9,66]	H = 34,254 P < 0,001	U _{к-1} = 63,50 p_{к-1} = 0,664 U _{к-2} = 83,50 p_{к-2} = 0,129 U _{к-3} = 0,00 p_{к-3} < 0,001	U ₁₋₂ = 81,00 p₁₋₂ = 0,322 U ₁₋₃ = 0,00 p₁₋₃ < 0,001 U ₂₋₃ = 0,00 p₂₋₃ < 0,001

Примечание: n–количество пациентов (абсолютные значения); p–уровень статистической значимости; p₁₋₂– между пациентами с Т-хелпер 1 типом и Т-хелпер 2 типом иммунного ответа; p₁₋₃–между пациентами с Т-хелпер 1 типом и Т-хелпер 17 типом иммунного ответа; p₂₋₃–между пациентами с Т-хелпер 2 типом и Т-хелпер 17 типом иммунного ответа.

Обнаруженные нами численные изменения различных субпопуляций Treg свидетельствуют о наличии дисбаланса иммунного ответа в зависимости от преобладающей активации одного из подвидов Т-хелперов. Для оценки функциональной активности различных субпопуляций Treg нами были изучены цитокиновые профили пациентов с ПРС. В таблице 2 представлены результаты сравнительного анализа концентраций ключевых супрессорных цитокинов в сыворотке крови и ткани полипа у пациентов с различными типами иммунного ответа.

Содержание иммуносупрессивных цитокинов в венозной крови и гомогенатах назальных полипов у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом

Параметры исследования	Группа контроля, n = 20	Исследуемые группы			Краскела–Уоллиса, df = 3	Тестовая статистика	
		Th-1 ИО, n = 16	Th-2 ИО, n = 18	Th-17 ИО, n = 10		Манна–Уитни	
	к	1	2	3	Сравнение с группой контроля	Сравнение исследуемых групп	
Интерлейкин 10, пг/мл сыворотки крови	2,8 [2,72; 3,60]	13,8 [12,00; 14,30]	23,2 [20,10; 28,80]	2,83 [2,78; 3,64]	H = 48,070 P < 0,001	U _{к-1} = 0,000 p_{к-1} < 0,001 U _{к-2} = 0,00 p_{к-2} < 0,001 U _{к-3} = 87,50 p _{к-3} = 0,661	U ₁₋₂ = 2,00 p₁₋₂ < 0,001 U ₁₋₃ = 0,00 p₁₋₃ < 0,001 U ₂₋₃ = 0,00 p₂₋₃ < 0,001
Интерлейкин 10, пг/мг ткани	2,68 [2,49; 2,71]	9,81 [9,37; 10,50]	14,6 [12,60; 16,50]	2,61 [2,47; 2,73]	H = 46,583 P < 0,001	U _{к-1} = 0,000, p_{к-1} < 0,001 U _{к-2} = 0,00 p_{к-2} < 0,001 U _{к-3} = 95,50 p _{к-3} = 0,945	U ₁₋₂ = 17,00 p₁₋₂ < 0,001 U ₁₋₃ = 0,00 p₁₋₃ < 0,001 U ₂₋₃ = 0,00 p₂₋₃ < 0,001
Трансформирующий ростовой фактор бета-1 (TGF-β1), пг/мл сыворотки крови	6,54 [2,33; 7,54]	16,5 [12,30; 17,50]	20,8 [19,00; 22,90]	50,50 [44,00; 76,60]	H = 47,173 P < 0,001	U _{к-1} = 0,00 p_{к-1} < 0,001 U _{к-2} = 11,5 p_{к-2} < 0,001 U _{к-3} = 0,00 p_{к-3} < 0,001	U ₁₋₂ = 48,50 p₁₋₂ < 0,017 U ₁₋₃ = 0,00 p₁₋₃ < 0,001 U ₂₋₃ = 0,00, p₂₋₃ < 0,001
Трансформирующий ростовой фактор бета-1 (TGF-β1), пг/мг ткани	2,21 [2,03; 2,29]	14,2 [12,30; 20,60]	22,2 [22,10; 23,30]	42,30 [41,00; 49,60]	H = 51,053 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 = 50,50 p₁₋₂ < 0,001 U ₁₋₃ = 0,00 p₁₋₃ < 0,001 U ₂₋₃ = 0,00 p₂₋₃ < 0,001

Примечание: n–количество пациентов (абсолютные значения); p–уровень статистической значимости; p₁₋₂– между пациентами с Т-хелпер 1 типом и Т-хелпер 2 типом иммунного ответа; p₁₋₃–между пациентами с Т-хелпер 1 типом и Т-хелпер 17 типом иммунного ответа; p₂₋₃–между пациентами с Т-хелпер 2 типом и Т-хелпер 17 типом иммунного ответа.

Наиболее выраженная продукция IL-10 наблюдалась в группе Th-2 ИО как в сыворотке крови, так и в ткани полипа, что соответствует противовоспалительному профилю данного типа иммунного ответа. При этом, в группе Th-1 ИО уровень IL-10 был также статистически значимо повышен по сравнению с контролем, но значительно ниже, чем при Th-2 ИО. Критически низкий уровень IL-10 наблюдался в группе Th-17 ИО, сопоставимый с контрольной группой, что свидетельствует о дефиците ключевого супрессорного механизма при Th-17-ассоциированной патологии.

Концентрация TGF-β1 прогрессивно нарастала от группы Th-1 ИО к Th-2 ИО и достигала наиболее высоких значений в группе Th-17 ИО.

К косвенным маркерам функциональной активности Treg относятся изменения концентрации интерлейкина 2, 6 и фактора некроза опухолей. Данные по их содержанию представлены в таблице 3.

Цитокины, влияющие на функцию/количество Трег в венозной крови и гомогенатах тканей полипов 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
Интерлейкин 2, пг/мл сыворотки крови	4,38 [3,72; 4,80]	10,2 [8,12; 12,60]	4,8 [4,14; 5,94]	3,75 [2,85; 4,45]	H = 26,643 P < 0,001	U _{к-1} = 12,0 p_{к-1} < 0,001 U _{к-2} = 100,0 p _{к-2} = 0,377 U _{к-3} = 67,50 p _{к-3} = 0,173	U ₁₋₂ = 9,50, p₁₋₂ < 0,001 U ₁₋₃ = 0,00 p₁₋₃ < 0,001 U ₂₋₃ = 70,50 p₂₋₃ = 0,013
Интерлейкин 2, пг/мг ткани	3,73 [3,62; 3,90]	41,9 [30,60; 44,20]	8,16 [5,97; 10,30]	3,72 [3,65; 3,81]	H = 39,547 P < 0,001	U _{к-1} = 12,00 p_{к-1} < 0,001 U _{к-2} = 29,5 p_{к-2} < 0,001 U _{к-3} = 86,50 p _{к-3} = 0,628	U ₁₋₂ = 11,00 p₁₋₂ < 0,001 U ₁₋₃ = 0,00 p₁₋₃ < 0,001 U ₂₋₃ = 21,00 p₂₋₃ = 0,013
Интерлейкин 6, пг/мл сыворотки крови	5,85 [5,76; 6,56]	18,9 [16,30; 21,70]	6,66 [5,85; 8,27]	65,80 [35,10; 85,10]	H = 45,050 P < 0,001	U _{к-1} = 0,00 p_{к-1} < 0,001 U _{к-2} = 88,00 p _{к-2} = 0,179 U _{к-3} = 0,00 p_{к-3} < 0,001	U ₁₋₂ = 11,50 p₁₋₂ < 0,001 U ₁₋₃ = 1,00 p₁₋₃ < 0,001 U ₂₋₃ = 0,00 p₂₋₃ < 0,001
Интерлейкин 6, пг/мг ткани	17 [10,00; 20,00]	201 [151,00; 235,00]	34,1 [23,70; 42,10]	1388,00 [1116,00; 1675,00]	H = 51,468 P < 0,001	U _{к-1} = 0,00 p_{к-1} < 0,001 U _{к-2} = 14,50 p_{к-2} < 0,001 U _{к-3} = 0,00 p_{к-3} < 0,001	U ₁₋₂ = 0,00 p₁₋₂ < 0,001 U ₁₋₃ = 0,00 p₁₋₃ < 0,001 U ₂₋₃ = 0,00 p₂₋₃ < 0,001
Фактор некроза опухоли альфа, пг/мл сыворотки крови	4,07 [3,98; 4,22]	26,2 [24,00; 27,80]	4,05 [3,92; 4,43]	13,3 [9,29; 14,40]	H = 45,924 P < 0,001	U _{к-1} = 0,00 p_{к-1} < 0,001 U _{к-2} = 118,5 p _{к-2} = 0,863 U _{к-3} = 0,00 p_{к-3} < 0,001	U ₁₋₂ = 0,00 p₁₋₂ < 0,001 U ₁₋₃ = 0,00 p₁₋₃ < 0,001 U ₂₋₃ = 1,00 p₂₋₃ < 0,001
Фактор некроза опухоли альфа, пг/мг ткани	4,04 [3,69; 4,38]	34,1 [34,00; 35,50]	3,81 [3,65; 6,98]	20,3 [17,90; 21,40]	H = 45,853 P < 0,001	U _{к-1} = 0,00 p_{к-1} < 0,001 U _{к-2} = 108,0 p _{к-2} = 0,564 U _{к-3} = 0,00 p_{к-3} < 0,001	U ₁₋₂ = 0,00 p₁₋₂ < 0,001 U ₁₋₃ = 0,00 p₁₋₃ < 0,001 U ₂₋₃ = 2,00 p₂₋₃ < 0,001

Примечание: n–количество пациентов (абсолютные значения); p–уровень статистической значимости; p₁₋₂– между пациентами с Т-хелпер 1 типом и Т-хелпер 2 типом иммунного ответа; p₁₋₃–между пациентами с Т-хелпер 1 типом и Т-хелпер 17 типом иммунного ответа; p₂₋₃–между пациентами с Т-хелпер 2 типом и Т-хелпер 17 типом иммунного ответа.

Зафиксированные нами высокие показатели IL-2 в группе Th-1 ИО, отражают активную пролиферацию антиген-специфичных Т-лимфоцитов и являются характерной чертой клеточно-опосредованного иммунного ответа. В то же время, уровень IL-2 в группе Th-17 ИО является наиболее низким среди всех исследуемых групп, что может свидетельствовать об альтернативных механизмах поддержания популяции Th-17 клеток. Наблюдалось прогрессивное нарастание уровня

IL-6 от группы Th-1 ИО к группе Th-17 ИО. Высокие показатели IL-6 в группе Th-17 ИО подтверждают его ключевую роль в патогенезе Th-17-опосредованного воспаления, способствуя дифференцировке Th-17 клеток и поддержанию хронического воспаления. Концентрация фактора некроза опухоли- α наиболее выражено повысилась в группе Th-1 ИО, что соответствует его центральной роли в активации макрофагов и развитии клеточно-опосредованного иммунного ответа. При этом, в группе Th-17 ИО уровень TNF- α также статистически значимо повышен по сравнению с контролем, но значительно ниже, чем при Th-1 ИО, что отражает различный цитокиновый профиль этих двух типов воспаления.

Обсуждение полученных данных.

Показано, что у пациентов с ПРС, перенесших оперативное лечение, у 78,9% пациентов наблюдался рецидив заболевания, а у 36,8% из них потребовалась повторная операция [13]. У пациентов с тяжелым ПРС Th-2 ИО часто наблюдаются рецидивы, а также более тяжелые клинические симптомы. Между тем, плохая реакция на кортикостероидную терапию и отсутствие валидированных биологических препаратов затрудняют лечение резистентного ПРС не Th-2 ИО [14]. В результате у пациентов с тяжелой формой ПРС, не относящейся к Th-2 ИО, нет других вариантов лечения, кроме повторной операции в случае рецидива заболевания.

Современные исследования последовательно демонстрируют, что в основе ПРС лежат различные и, зачастую, не перекрывающиеся иммунопатологические пути. Фундаментальные исследования позволяют, изучив клеточный и цитокиновый состав, описать механизмы развития назального полипоза, выделить и охарактеризовать эндотипы ПРС и применять более персонализированные и целенаправленные подходы к лечению.

Показано, что нарушение функциональной активности и дифференцировки Treg играют важную роль в возникновении и ухудшении ПРС [3]. В норме, наивные Treg при встрече с антигеном в присутствии определенных сигналов (например, цитокина TGF- β) активируются и дифференцируются в зрелые функционально активные Treg, необходимые для подавления эффекторных T-лимфоцитов (Th-1, Th-2, Th-17), ингибирования активности эозинофилов, ограничения синтеза иммуноглобулинов, в том числе IgE, и поддержания иммунологической толерантности [15]. Этот процесс обеспечивает баланс и разрешение воспаления в слизистой оболочке носа и пазух.

Полученные нами результаты демонстрируют существенные различия в пуле Treg при различных типах иммунного ответа. Нами выявлено, что наибольшая численность Treg ассоциирована с Th-2 ИО, в то время как при Th-17 ИО их уровень минимален. При этом наблюдается резкое снижение пула наивных Treg в группах Th-1 ИО и, особенно, Th-17 ИО. Наивные Treg служат резервом для пополнения пула антиген-специфичных, функционально активных регуляторных клеток непосредственно в очаге воспаления. Их дефицит при Th-1- и Th-17-ассоциированных состояниях прямо свидетельствует о глубоком нарушении процессов новообразования и рекрутинга Treg [16].

Фенотипический анализ выявил полярно противоположные состояния Treg-компартамента: в Th-2 ИО пул характеризуется относительной сохранностью наивных форм, что предполагает потенциально большие компенсаторные возможности. В Th-17 ИО мы наблюдали картину, характерную для интенсивного и, вероятно, хронического иммунного напряжения. Наблюдаемый дисбаланс в сторону терминальных эффекторных форм при обеднении пулов наивных и центральных клеток памяти не просто описывает измененный фенотип, а свидетельствует о глубоком нарушении гомеостаза и регенераторного потенциала регуляторной системы. Это состояние может лежать в основе недостаточности иммуносупрессивного контроля, что способствует персистенции хронического воспаления при полипозном риносинусите. Клетки TEMRA, обладая ограниченной пролиферативной способностью и укороченным сроком жизни, вероятно, не в состоянии обеспечить эффективный долгосрочный контроль над агрессивным Th-17 ИО. Это создает порочный круг: хроническое воспаление стимулирует интенсивную, но неэффективную дифференцировку Treg, которые, достигнув терминальной стадии, истощаются и не могут подавить воспалительный процесс, что еще более усугубляет тканевое повреждение.

Полученные нами данные о цитокиновом профиле позволяют глубже понять функциональное

состояние регуляторных звеньев иммунитета и выявить фундаментальные различия в патогенезе Th-1-, Th-2- и Th-17-ассоциированных полипов носа.

Нами выявлено, что Th-2 ИО характеризовался сбалансированной продукцией ключевых супрессивных цитокинов, что предполагает сохранность компенсаторных механизмов контроля над иммунным ответом.

Напротив, при Th-17-эндотипе была обнаружена дезинтеграция супрессорного звена иммунитета, проявляющаяся в виде выраженного дефицита IL-10 на фоне экстремально высокой экспрессии TGF- β 1. Данный дисбаланс может указывать на глубокое нарушение иммунного гомеостаза, при котором избыточный TGF- β 1, теряя регуляторную функцию, может потенцировать процессы фиброгенеза и хронизации воспаления.

Известно, что TGF- β 1 является двойственным цитокином [17]. В отсутствие провоспалительных сигналов он способствует дифференцировке Treg, однако в провоспалительной среде, богатой такими цитокинами, как IL-6 или IL-21, TGF- β 1, напротив, выступает как обязательный фактор для дифференцировки аутоагрессивных Th-17-лимфоцитов. Таким образом, высокий уровень TGF- β 1 в условиях дефицита IL-10 теряет свою супрессорную функцию и, вероятно, даже поддерживает и усугубляет аутоиммунное воспаление, создавая порочный круг.

Это заключение согласуется с нашими фенотипическими данными, которые показали в третьей группе минимальное количество наивных Treg и преобладание терминально дифференцированных форм. Вероятно, что эти истощенные Treg теряют способность к продукции своего ключевого эффекторного цитокина – IL-10.

Зафиксированные нами высокие показатели IL-2 в группе Th-1 ИО являются классическим маркером активной пролиферации и клональной экспансии антиген-специфичных Т-лимфоцитов, что полностью соответствует каноническим представлениям о клеточно-опосредованном иммунном ответе. В свою очередь, критически низкий уровень IL-2 в группе Th-17 ИО представляет особый интерес. Это наблюдение согласуется с современными представлениями о том, что стабильность и поддержание популяции Th-17 клеток в очаге хронического воспаления могут в меньшей степени зависеть от IL-2 и в большей – от альтернативных механизмов, таких как аутокринная стимуляция цитокинами (например, IL-21) или влияние провоспалительной микросреды [18]. При этом, известно, что IL-2 необходим для поддержания жизнеспособности и пролиферации лимфоцитов (включая регуляторные Т-клетки), поэтому его недостаток создает дополнительный патогенетический контур. Дефицит IL-2 может ограничивать пролонгацию жизни и функциональную активность Treg, тем самым ослабляя супрессорный контроль и усугубляя дисрегуляцию иммунного ответа, характерную для этого эндотипа. Более того, IL-2 может оказывать супрессивное влияние на дифференцировку Th-17 клеток [19], поэтому его низкий уровень у пациентов 3 группы может быть не просто следствием, но и условием, усиливающим полипообразование.

Конкордантность выявленных цитокиновых профилей в гомогенатах полипозной ткани и периферической крови подтверждает системный характер иммунопатологических нарушений при ПРС. Это позволяет рассматривать комплексное определение IL-10, TGF- β 1 и IL-2 в качестве перспективной панели для дифференциальной оценки иммунного эндотипа и потенциальной мишени для таргетной иммунокоррекции.

Наблюдавшееся нарастание концентраций IL-6 от группы Th-1 к группе Th-17 ИО подтверждает важную роль этого цитокина в патогенезе данного иммунного фенотипа. Известно, что IL-6 индуцирует дифференцировку наивных CD4⁺ Т-лимфоцитов в патогенный Th-17 фенотип [20], подавляет образование и функциональную активность Treg [21], поддерживает течение хронического воспаления [22]. Таким образом, высокие значения IL-6 в группе Th-17 ИО создают провоспалительную микросреду, которая не только инициирует, но и постоянно активирует патологический процесс. Выявленные различия в концентрациях TNF- α подчеркивают различный характер тканевого повреждения при разных типах иммунного ответа. Его максимальная концентрация при Th-1 ИО полностью соответствует его основной роли в активации макрофагов и цитотоксических реакциях. То, что при Th-17 ИО уровень TNF- α был статистически значимо

повышен, но существенно ниже, чем при Th-1-ответе, свидетельствует о том, что патогенез Th-17-ассоциированного повреждения тканей в меньшей степени опосредуется TNF- α .

Патогенез ПРС, несмотря на его полиэтиологичность, традиционно связывают с воспалительным ответом с вовлечением как местных, так и системных иммунных механизмов [23], зависящих не только от индивидуальной реактивности, но и от коморбидного фона пациента. Так, многочисленные исследования подтверждают коморбидную связь между ПРС и бронхиальной астмой, ее общими механизмами их развития [24].

Существует гипотеза единства дыхательных путей – это концепция, согласно которой верхние и нижние дыхательные пути образуют единый орган, взаимосвязанный и взаимозависимый несколькими физиологически важными общими признаками [25], подтверждающая патофизиологическую связь между хроническими воспалительными заболеваниями верхних и нижних дыхательных путей, включая аллергический ринит, ПРС, бронхиальную астму, хронический средний отит и др.

Наше исследование продемонстрировало, что коморбидность пациентов не является независимым искажающим фактором, а взаимосвязана с определенным эндотипом, являясь неотъемлемой частью клинко-иммунологического портрета пациента с ПРС.

Полученные иммунологические профили (особенно дисрегуляция Treg и цитокинов при Th-17-эндотипе) отражают не только патогенез изолированного ПРС, но и развившуюся системную дисфункцию иммунитета, характерную для пациентов с комплексной хронической воспалительной патологией.

На основании проведенного исследования можно сформулировать следующие **выводы**.

Установлены фундаментальные различия в состоянии регуляторного звена иммунитета у пациентов с различными иммунными эндотипами хронического полипозного риносинусита, которые проявляются как на уровне клеточного состава, так и функциональной активности T-регуляторных лимфоцитов, носящих разнонаправленный характер в зависимости от иммунного эндотипа ПРС. При Th-2 эндотипе наблюдается относительная сохранность регуляторного пула с наибольшей численностью Treg и сбалансированным профилем супрессорных цитокинов (высокий IL-10 + умеренный TGF- β). При Th-17 эндотипе отмечается резкое снижение пула наивных клеток, преобладание терминально дифференцированных форм и выраженный дефицит IL-10 на фоне высокого уровня TGF- β , в сочетании с дефицитом IL-2 и избытком IL-6 создает патогенетический контур, благоприятствующий персистенции агрессивного Th-17-опосредованного воспаления. При Th-1 ИО обнаружено умеренное увеличение общего пула Treg на фоне нарушения дифференцировки, что свидетельствует о напряжении регуляторной системы при сохранении пула эффекторной памяти и соответствует хроническому характеру воспаления.

Конкордантность изменений клеточного и цитокинового профилей в периферической крови и ткани полипа подтверждает системный характер иммунопатологических нарушений при ПРС.

Сведения о финансировании исследования и о конфликте интересов.

Работа выполнена при финансовой поддержке ФГБОУ ВО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава РФ в рамках утвержденного плана НИР. Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

Сведения о вкладе каждого автора в работу.

Маниковская Т.М. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, сбор данных, анализ литературы по теме исследования, написание статьи).

Егорова Е.В. – 20 % (анализ и интерпретация данных, научное редактирование).

Фефелова Е.В. – 20% (написание текста статьи, научное и техническое рецензирование).

Терешков П.П. – 20% (сбор данных, научное и техническое рецензирование).

Цыбиков Н.Н. – 20% (разработка концепции и дизайна исследования, утверждение окончательного текста статьи).

Информация о соответствии статьи научной дисциплине:

3.3.3 – Патологическая физиология (медицинские науки);

3.2.7 – Аллергология и иммунология (медицинские науки).

Список литературы:

1. Bachert C., Han J.K., Wagenmann M., et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management. *J Allergy Clin Immunol.* 2021 Jan. 147 (1). 29–36. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.013.
2. Иванов М.О., Максименя М.В., Караваева Т.М. и соавт. Клинические и некоторые биохимические особенности риносинуситов различной этиологии. *Вестник оториноларингологии.* 2019. 84 (3). 41–45.
3. Zahran A.M., El-Badaway O., Elsayh I.K.I., Osman M.M. Delineation of T cell subsets in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2022 Oct. 42 (5). 441–449. doi: 10.14639/0392-100X-N2023.
4. Xu Z., Huang Y., Meese T., et al. The multi-omics single-cell landscape of sinus mucosa in uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin Immunol.* 2023 Nov. 256. 109791. doi: 10.1016/j.clim.2023.109791.
5. Toppila-Salmi S., Reitsma S., Hox V., et al. Endotyping in Chronic Rhinosinusitis-An EAACI Task Force Report. *Allergy.* 2025 Jan. 80 (1). 132–147. doi: 10.1111/all.16418.
6. Koh C.H., Lee S., Kwak M., Kim B.S., Chung Y. CD8 T-cell subsets: heterogeneity, functions, and therapeutic potential. *Exp Mol Med.* 2023 Nov. 55 (11). 2287–2299. doi: 10.1038/s12276-023-01105-x.
7. Seder R.A., Ahmed R. Similarities and differences in CD4+ and CD8+ effector and memory T cell generation. *Nat Immunol.* 2003 Sep. 4 (9). 835–842. doi: 10.1038/ni969.
8. Zebley C.C., Akondy R.S., Youngblood B.A., Kissick H.T. Defining the Molecular Hallmarks of T-Cell Memory. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2022 Mar. 1. 14 (3). a037804. doi: 10.1101/cshperspect.a037804.
9. Lei C., Jiang J., Zhang Y., Xiong G. Role and Function of Regulatory T Cell in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. *J Immunol Res.* 2022 Mar. 26. 2022. 1144563. doi: 10.1155/2022/1144563.
10. Dong D., Sindhava V.J., Ganesan A., et al. Normal Treg homeostasis and suppressive function require both FOXP1 and FOXP4. *JCI Insight.* 2025 Aug 12. 10 (18). e195981. doi: 10.1172/jci.insight.195981.
11. Xu Z., Li R., Wang L., et al. Pathogenic role of different phenotypes of immune cells in airway allergic diseases: a study based on Mendelian randomization. *Front Immunol.* 2024 May 15. 15. 1349470. doi: 10.3389/fimmu.2024.1349470.
12. Huang Y., Yan B., Meng C., Zhang L., Wang C. Matrix metalloproteinases in chronic rhinosinusitis. *Expert Rev Clin Immunol.* 2024 May. 20 (5). 547–558. doi: 10.1080/1744666X.2024.2302362.
13. Calus L., Van Bruaene N., Bosteels C., et al. Twelve-year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Clin Transl Allergy.* 2019 Jun. 14. 9. 30. doi: 10.1186/s13601-019-0269-4.
14. Huang Y., Zhang N., Xu Z., Zhang L., Bachert C. The Development of the Mucosal Concept in Chronic Rhinosinusitis and Its Clinical Implications. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 Mar. 10 (3). 707–715. doi: 10.1016/j.jaip.2021.10.054.
15. So K., Bertolini T.B., Krishnan P., et al. Distinct functions and transcriptional signatures in orally induced regulatory T cell populations. *Front Immunol.* 2023 Oct. 26. 14. 1278184. doi: 10.3389/fimmu.2023.1278184.
16. Zhu S., Zhou N., Li Q., Liu X. Rewiring immune suppression in NSCLC: Roles and plasticity of Tregs and Th17 cells. *Front Immunol.* 2025 Oct. 16. 16. 1658848. doi: 10.3389/fimmu.2025.1658848.
17. Saxena V., Lienesch D.W., Zhou M., et al. Dual roles of immunoregulatory cytokine TGF-beta in the pathogenesis of autoimmunity-mediated organ damage. *J Immunol.* 2008 Feb. 1. 180 (3). 1903–1912. doi: 10.4049/jimmunol.180.3.1903.
18. Koh C.H., Kim B.S., Kang C.Y., Chung Y., Seo H. IL-17 and IL-21: Their Immunobiology and Therapeutic Potentials. *Immune Netw.* 2024 Jan. 19. 24 (1). e2. doi: 10.4110/in.2024.24.e2.
19. Kim H.S., Jang S.W., Lee W., et al. PTEN drives Th17 cell differentiation by preventing IL-2 production. *J Exp Med.* 2017 Nov 6. 214 (11). 3381–3398. doi: 10.1084/jem.20170523.
20. Dienz O., Rincon M. The effects of IL-6 on CD4 T cell responses. *Clin Immunol.* 2009 Jan. 130 (1). 27–

33. doi: 10.1016/j.clim.2008.08.018.
21. Yoshida H., Magi M., Tamai H., et al. Effects of interleukin-6 signal inhibition on Treg subpopulations and association of Tregs with clinical outcomes in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2024 Sep. 1. 63 (9). 2515-2524. doi: 10.1093/rheumatology/keae196.
22. Aliyu M., Zohora F.T., Anka A.U., et al. Interleukin-6 cytokine: An overview of the immune regulation, immune dysregulation, and therapeutic approach. *Int Immunopharmacol*. 2022 Oct. 111. 109130. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109130.
23. Смирнова О.В., Сняжков А.А. Иммунитет при хроническом риносинусите и коморбидных состояниях. *Российский иммунологический журнал*. 2024. 27 (3). 635–642. doi: 10.46235/1028-7221-16682-ИИ.
24. Laidlaw T.M., Mullol J., Woessner K.M., Amin N., Mannent L.P. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021 Mar. 9 (3). 1133–1141. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.063.
25. Bachert C., Luong A.U., Gevaert P., et al. The Unified Airway Hypothesis: Evidence From Specific Intervention With Anti-IL-5 Biologic Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2023 Sep. 11 (9). 2630–2641. doi: 10.1016/j.jaip.2023.05.011.

References:

1. Bachert C., Han J.K., Wagenmann M., et al. EUFOREA expert board meeting on uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and biologics: Definitions and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2021 Jan. 147 (1). 29–36. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.013.
2. Ivanov M.O., Maksimenya M.V., Karavaeva T.M., et al. Clinical and some biochemical features of rhinosinusitis of various etiologies. *Vestnik otorinolaringologii*. 2019. 84 (3). 41–45. in Russian.
3. Zahran A.M., El-Badaway O., Elsayh I.K.I., Osman M.M. Delineation of T cell subsets in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2022 Oct. 42 (5). 441–449. doi: 10.14639/0392-100X-N2023.
4. Xu Z., Huang Y., Meese T., et al. The multi-omics single-cell landscape of sinus mucosa in uncontrolled severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Clin Immunol*. 2023 Nov. 256. 109791. doi: 10.1016/j.clim.2023.109791.
5. Toppila-Salmi S., Reitsma S., Hox V., et al. Endotyping in Chronic Rhinosinusitis-An EAACI Task Force Report. *Allergy*. 2025 Jan. 80 (1). 132–147. doi: 10.1111/all.16418.
6. Koh C.H., Lee S., Kwak M., Kim B.S., Chung Y. CD8 T-cell subsets: heterogeneity, functions, and therapeutic potential. *Exp Mol Med*. 2023 Nov. 55 (11). 2287–2299. doi: 10.1038/s12276-023-01105-x.
7. Seder R.A., Ahmed R. Similarities and differences in CD4+ and CD8+ effector and memory T cell generation. *Nat Immunol*. 2003 Sep. 4(9). 835-842. doi: 10.1038/ni969.
8. Zebley C.C., Akondy R.S., Youngblood B.A., Kissick H.T. Defining the Molecular Hallmarks of T-Cell Memory. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2022 Mar. 1. 14 (3). a037804. doi: 10.1101/cshperspect.a037804.
9. Lei C., Jiang J., Zhang Y., Xiong G. Role and Function of Regulatory T Cell in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis. *J Immunol Res*. 2022 Mar. 26. 2022. 1144563. doi: 10.1155/2022/1144563.
10. Dong D., Sindhava V.J., Ganesan A., et al. Normal Treg homeostasis and suppressive function require both FOXP1 and FOXP4. *JCI Insight*. 2025 Aug. 12. 10 (18). e195981. doi: 10.1172/jci.insight.195981.
11. Xu Z., Li R., Wang L., et al. Pathogenic role of different phenotypes of immune cells in airway allergic diseases: a study based on Mendelian randomization. *Front Immunol*. 2024 May 15. 15. 1349470. doi: 10.3389/fimmu.2024.1349470.
12. Huang Y., Yan B., Meng C., Zhang L., Wang C. Matrix metalloproteinases in chronic rhinosinusitis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2024 May. 20 (5). 547–558. doi: 10.1080/1744666X.2024.2302362.
13. Calus L., Van Bruaene N., Bosteels C., et al. Twelve-year follow-up study after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Clin Transl Allergy*. 2019 Jun. 14. 9. 30. doi: 10.1186/s13601-019-0269-4.

14. Huang Y., Zhang N., Xu Z., Zhang L., Bachert C. The Development of the Mucosal Concept in Chronic Rhinosinusitis and Its Clinical Implications. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 Mar. 10 (3). 707–715. doi: 10.1016/j.jaip.2021.10.054.
15. So K., Bertolini T.B., Krishnan P., et al. Distinct functions and transcriptional signatures in orally induced regulatory T cell populations. *Front Immunol.* 2023 Oct. 26. 14. 1278184. doi: 10.3389/fimmu.2023.1278184.
16. Zhu S., Zhou N., Li Q., Liu X. Rewiring immune suppression in NSCLC: Roles and plasticity of Tregs and Th17 cells. *Front Immunol.* 2025 Oct. 16. 16. 1658848. doi: 10.3389/fimmu.2025.1658848.
17. Saxena V., Lienesch D.W., Zhou M., et al. Dual roles of immunoregulatory cytokine TGF-beta in the pathogenesis of autoimmunity-mediated organ damage. *J Immunol.* 2008 Feb. 1. 180 (3). 1903-1912. doi: 10.4049/jimmunol.180.3.1903.
18. Koh C.H., Kim B.S., Kang C.Y., Chung Y., Seo H. IL-17 and IL-21: Their Immunobiology and Therapeutic Potentials. *Immune Netw.* 2024 Jan. 19. 24 (1). e2. doi: 10.4110/in.2024.24.e2.
19. Kim H.S., Jang S.W., Lee W., et al. PTEN drives Th17 cell differentiation by preventing IL-2 production. *J Exp Med.* 2017 Nov 6. 214 (11). 3381–3398. doi: 10.1084/jem.20170523.
20. Dienz O., Rincon M. The effects of IL-6 on CD4 T cell responses. *Clin Immunol.* 2009 Jan. 130 (1). 27–33. doi: 10.1016/j.clim.2008.08.018.
21. Yoshida H., Magi M., Tamai H., et al. Effects of interleukin-6 signal inhibition on Treg subpopulations and association of Tregs with clinical outcomes in rheumatoid arthritis. *Rheumatology.* 2024 Sep. 1. 63 (9). 2515–2524. doi: 10.1093/rheumatology/keae196.
22. Aliyu M., Zohora F.T., Anka A.U., et al. Interleukin-6 cytokine: An overview of the immune regulation, immune dysregulation, and therapeutic approach. *Int Immunopharmacol.* 2022 Oct. 111. 109130. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109130.
23. Smirnova O.V., Sinyakov A.A. Immunity in chronic rhinosinusitis and comorbid conditions. *Rossiiskii immunologicheskii zhurnal.* 2024. 27 (3). 635–642. doi: 10.46235/1028-7221-16682-IIC. in Russian.
24. Laidlaw T.M., Mullol J., Woessner K.M., Amin N., Mannent L.P. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021 Mar. 9 (3). 1133–1141. doi: 10.1016/j.jaip.2020.09.063.
25. Bachert C., Luong A.U., Gevaert P., et al. The Unified Airway Hypothesis: Evidence From Specific Intervention With Anti-IL-5 Biologic Therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023 Sep. 11 (9). 2630–2641. doi: 10.1016/j.jaip.2023.05.011.

Сведения об авторах:

1. **Маниковская Татьяна Михайловна**, ассистент кафедры отоларингологии, e-mail: tmanikovskaya@mail.ru, РИНЦ – AuthorID: 1175624, ORCID ID: 0000-0003-3175-1432.
2. **Егорова Елена Владимировна**, д.м.н., заведующая кафедрой отоларингологии, e-mail: egorovaelen@mail.ru, РИНЦ – AuthorID: 769223, ORCID ID: 0000-0001-8215-2398.
3. **Фефелова Елена Викторовна**, д.м.н., доцент, профессор кафедры патологической физиологии, e-mail: fefelova.elena@mail.ru, РИНЦ – AuthorID: 520408, ORCID ID: 0000-0002-0724-0352.
4. **Терешков Павел Петрович**, к.м.н., заведующий лабораторией экспериментальной и клинической биохимии и иммунологии НИИ молекулярной биологии, e-mail: tpp6915@mail.ru, РИНЦ - AuthorID: 520402, ORCID ID: 0000-0002-8601-3499.
5. **Цыбиков Намжил Нанзатович**, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии, e-mail: thybikov@mail.ru, РИНЦ – AuthorID: 520407, ORCID: 0000-0002-0975-2351.

Author information:

1. **Tatyana Mikhailovna Manikovskaya**, Assistant of the Department of Otolaryngology, e-mail: tmanikovskaya@mail.ru, Russian Science Citation Index (RSCI) – AuthorID: 1175624, ORCID: 0000-0003-3175-1432.

2. **Elena Vladimirovna Egorova**, Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Otolaryngology, e-mail: egorovaelen@mail.ru, Russian Science Citation Index (RSCI) – AuthorID: 769223, ORCID: 0000-0001-8215-2398.
3. **Elena Viktorovna Fefelova**, Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, Professor of the Department of Pathological Physiology, e-mail: fefelova.elena@mail.ru, RSCI – AuthorID: 520408, ORCID ID: 0000-0002-0724-0352.
4. **Pavel Petrovich Tereshkov**, Candidate of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Experimental and Clinical Biochemistry and Immunology, Research Institute of Molecular Biology, e-mail: tpp6915@mail.ru, RSCI - AuthorID: 520402, ORCID: 0000-0002-8601-3499
5. **Namzhil Nanzatovich Tsybikov**, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Pathophysiology, e-mail: thybikov@mail.ru, RSCI – AuthorID: 520407, ORCID: 0000-0002-0975-2351.

Информация

Дата опубликования – 27.04.26