

*А. А. Ниделько<sup>1</sup>, С. Н. Рябцева<sup>2</sup>, Э. А. Шуленова<sup>3</sup>*

**ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ  
ПОЛОСТИ НОСА ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ  
СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК ОБОНЯТЕЛЬНОЙ ВЫСТИЛКИ В РАННЕМ  
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ  
ПОЛИПОЗНОМ РИНОСИНУСИТЕ**

<sup>1</sup> *Республиканский научно-практический центр оториноларингологии,  
г. Минск, Беларусь;*

<sup>2</sup> *Институт физиологии НАН Беларуси, г. Минск, Беларусь;*

<sup>3</sup> *Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск*

**Ключевые слова:** клеточная терапия, мезенхимальные стволовые клетки, хронический полипозный риносинусит, ранний послеоперационный период.

*A. A. Nidelko<sup>1</sup>, S. N. Ryabtseva<sup>2</sup>, E. A. Shulepova<sup>3</sup>*

**FEATURES OF MORPHOLOGY OF THE NASAL CAVITY MUCOSA  
AFTER APPLICATION OF MESENCHYMAL STEM CELLS  
OF OLFACTORY LINING IN THE EARLY POSTOPERATIVE PERIOD  
IN CHRONIC POLYPOSIS RHINOSINUSITIS**

<sup>1</sup> *Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology, Minsk, Belarus;*

<sup>2</sup> *Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus,  
Minsk, Belarus;*

<sup>3</sup> *Belarusian State Medical University, Minsk*

**Keywords:** cell therapy, mesenchymal stem cells, chronic polyposis rhinosinusitis, early postoperative period.

**Актуальность.** В лечении хронического полипозного риносинусита (ХПРС) важно устранить воспалительный процесс в тканях носа и ослабить несбалансированный ответ Т-хелперами. Имеются исследование, которые показали, что моделирование иммунного ответа при ХПРС в пользу выработки противовоспалительных медиаторов и снижения пролиферации Т-хелперов может изменить течение заболевания. Еще одним важным моментом в лечении ХПРС является необходимость улучшения процесса заживления за счет увеличения количества и качества внеклеточного матрикса [1].

Антифиброзный механизм действия мезенхимальных стволовых клеток (МСК) в некоторых исследованиях предположительно объясняется тем, что МСК могут продуцировать молекулы, которые преобразуют пораженный участок путём ремоделирования матрикса, что способствует функциональному улучшению слизистой оболочки полости носа. Как известно, МСК могут секретировать различные матриксные металлопротеиназы (ММП) и тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП), что может свидетельствовать о синергическом эффекте на процесс ремоделирования стромы слизистой оболочки полости носа. Следовательно, соответствующим

щий баланс между ММП и ТИМП может определять функциональное восстановление пораженной области [2]. Это важно, поскольку нарушение процесса ремоделирования является краеугольным камнем патофизиологии ХПРС: изменения формирования внеклеточного матрикса ухудшают реакцию интерстициального гидростатического давления, увеличивая отек за счет низкой экспрессии TGF- $\beta$ 1 и ТИМП [2].

**Цель работы:** провести сравнительную оценку патоморфологических изменений слизистой оболочки носа пациентов с ХПРС с применением биомедицинского клеточного продукта на основе МСК обонятельной выстилки (ОВ) и без его применения на 6–7-е сутки после эндоскопической полисинусотомии с удалением полипов.

**Материалы и методы.** Программа проводимых клинических испытаний была рассмотрена и утверждена на заседании комитета по этике РНПЦ оториноларингологии (выписка з протокола от 12.11.2021 № 6). Исследования зарегистрированы в международной базе данных о проводимых клинических испытаниях [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) под номером NCT05167552. Исследование проводилось совместно с Институтом биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси в рамках научно-исследовательской работы «Применение мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки в лечении хронических неинфекционных заболеваний полости носа (аллергический ринит, хронический полипозный риносинусит)» по мероприятию 25 «Разработать биомедицинский клеточный продукт на основе мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки с улучшенными иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами» подпрограммы 1 «Инновационные биотехнологии» Государственной программы «Научно-технологические и технические» на 2021–2025 гг.

В ходе исследования был выполнен морфологический анализ образцов слизистой оболочки полости носа 11 пациентов с ХПРС. Клеточная терапия выполнялась одновременно с операцией пациентам основной группы, в контрольной группе выполнялось только хирургическое лечение.

После взятия образца слизистой из полости носа на 6–7-е сутки после эндоскопической полисинусотомии с удалением полипов материал фиксировали в 10%-ном растворе нейтрального формалина (рН = 7,2) в течение 24 часов, далее из каждого образца был вырезан 1–2 фрагмента для гистологического исследования. Затем выполнена 12-часовая проводка материала в вакуумном тканевом процессоре карусельного типа KD-TS6B (производитель Kedee, Китай). Заливку материала в парафиновые блоки осуществляли на модуле для подогрева и дозирования парафина KD-ВМIII (производитель Kedee, Китай). С помощью микротомы CUT 5062 (производитель SLEE, Германия) были изготовлены серийные срезы толщиной 4 мкм, которые располагали на предметном стекле и окрашивали гематоксилином и эозином по стандартной методике.

Все пациенты были разделены на 2 группы:

а) в контрольную группу (КГ) включены пациенты, которым не вводили МСК ОБ после операции ( $n = 6$ ),

б) основная группа (ОГ) была представлена пациентами, которым были введены МСК ОБ в слизистую оболочку полости носа ( $n = 5$ ).

С помощью гистологического сканера Aperio AT2 (Leica, Германия) были оцифрованы гистологические препараты при увеличении  $\times 20$ . В гистологических препаратах слизистой оболочки полости носа выполнена оценка воспалительных и компенсаторно-приспособительных процессов согласно бальной шкале, предложенной V.-E. Trombitas и соавт. в 2021 г. с небольшой модификацией бальной оценки параметров [3]. Оценивались следующие морфологические признаки: круглоклеточная воспалительная инфильтрация, наличие бокаловидных клеток, отека, характеристика ресничек эпителия, характеристика фиброза, гиперплазия респираторного эпителия, плоскоклеточная метаплазия, количество эозинофилов и нейтрофилов.

Все анализируемые гистологические параметры оценивались в 5 неперекрывающихся полях зрения на большом увеличении ( $\times 40$ ).

Статистическая обработка полученных данных проведена с помощью программы Statistica 10.0. Количественные данные обработаны статистически и представлены с указанием медианы (Me) и квартилей (25 %; 75 %). С целью проверки статистической нулевой гипотезы об однородности групп использованы непараметрические методы: при сравнении двух групп — U-критерий теста Манна–Уитни ( $p < 0,05$ ).

**Результаты.** При статистической обработке данных установлены достоверные различия отдельных из анализируемых морфологических параметров на 6–7-е сутки наблюдения у пациентов контрольной и основной групп исследования (табл.).

**Выраженность морфологических параметров слизистой оболочки полости носа, выявленных на 6–7-е сутки наблюдения после эндоскопической полисинусотомии с удалением полипов у пациентов с введением мезенхимальных стволовых клеток и без их введения**

Группа исследования	Выраженность морфологических параметров в баллах, Me (Q25; Q75)								
	Наличие круглоклеточной инфильтрации	Наличие отека	Наличие бокаловидных клеток	Характеристика ресничек эпителия	Характеристика фиброза	Гиперплазия респираторного эпителия	Плоскоклеточная метаплазия	Эозинофилы	Нейтрофилы
КГ	1,0 (1,0; 3,0)	2,0* (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,0)	3,0* (3,0; 3,0)	2,0* (2,0; 2,0)	0,5 (0,0; 1,0)	2,0 (0,0; 2,0)	1,0* (1,0; 1,0)	2,0 (2,0; 4,0)
ОГ	2,0 (1,0; 3,0)	1,0* (0,0; 1,0)	1,0 (1,0; 1,0)	3,0* (1,0; 3,0)	1,0* (1,0; 2,0)	1,0 (1,0; 1,0)	2,0 (0,0; 2,0)	1,0* (1,0; 2,0)	2,0 (1,0; 2,0)

Примечание: \* достоверные различия между группами исследования.

Так, у пациентов контрольной группы период послеоперационного восстановления характеризовался развитием более выраженного отека ( $p = 0,0353$ ), формированием более выраженного фиброза ( $p = 0,0246$ ) и нарушением ресничек реснитчатого эпителия слизистой оболочки полости носа ( $p = 0,0384$ ) по сравнению с пациентами основной группы. Однако у пациентов основной группы исследования отмечалась более выраженная эозинофильная инфильтрация ( $p = 0,0024$ ) по сравнению с пациентами контрольной группы. Следовательно, введение мезенхимальных стволовых клеток в раннем послеоперационном периоде снижает формирование отека и фиброза в слизистой оболочке полости носа, что предотвращает возможное развитие атрофических изменений в слизистой оболочке полости носа. Однако подавления аллергического компонента воспаления на фоне введения мезенхимальных стволовых клеток на данном этапе не наблюдалось.

**Выводы.** Введение мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки после эндоскопической полисинусотомии к 6–7-м суткам наблюдения по результатам патоморфологического исследования участков слизистой оболочки полости носа в местах введения сопровождалось активацией регенераторных процессов с восстановлением целостности респираторного эпителия со снижением выраженности поражения ресничек эпителия, развития отека и фиброза по сравнению с группой пациентов, которым не вводили данные клетки.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Hypotheses* about the potential role of mesenchymal stem cell on nasal polyposis: a soft inflamed tissue suffering from mechanical dysfunction / R. Pezato, L. C. Gregorio, R. L. Voegels [et al.] // *Austin Immunol.* – 2016. – Vol. 1 (1). – P. 1004.
2. *Перспективы* использования мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки в лечении аллергического ринита и хронического полипозного риносинусита: обзор литературы / Э. А. Шулепова, А. А. Ниделько, В. Э. Мантивола [и др.] // *Оториноларингология. Восточная Европа.* – 2023. – Т. 13, № 4. – С. 513–520.
3. *The role* of mesenchymal stem cells in the treatment of a chronic rhinosinusitis — an in vivo mouse model / V.-E. Trombitas, A. A. Nagy, Cr. Berce [et al.] // *Microorganisms.* — 2021. – № 9 (6). – P. 1182.