

Ниделько А.А.<sup>1</sup>, Шулепова Э.А.<sup>2</sup>, Юревич В.В.<sup>1</sup>, Мантивода В.Э.<sup>3</sup>, Антоневиц Н.Г.<sup>3</sup>, Гончаров А.Е.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр оториноларингологии, Минск, Беларусь

<sup>2</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

<sup>3</sup> Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

## **ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЛИЗИСТОЙ НОСА ПОСЛЕ КЛЕТОЧНОЙ ТЕРАПИИ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ПОЛИПОЗНОМ РИНОСИНУСИТЕ**

**Введение.** Хронический полипозный риносинусит (ХПРС) представляет собой длительный воспалительный процесс с образованием полипов, сопровождающийся структурными изменениями слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. Из-за склонности к рецидивам заболевание требует разработки новых подходов к терапии, основанных на углубленном изучении его механизмов развития [4].

Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) могут дифференцироваться в эпителиальные клетки, способствуя восстановлению поврежденной слизистой, стимулируют ангиогенез и улучшают трофику тканей. МСК секретируют противовоспалительные цитокины, подавляя хроническое воспаление, модулируют Th2-иммунный ответ, который играет ключевую роль в патогенезе ХПРС. МСК могут подавлять пролиферацию фибробластов и уменьшать фиброзную ткань в полипах, оказывают воздействие на сигнальные пути (например, TGF- $\beta$ /Smad), участвующие в гиперплазии слизистой. Введение МСК в зону поражения может снизить частоту рецидивов после полипэктомии [2, 5].

Ринологические заболевания снижают эффективность мукоцилиарного транспорта, нарушают работу местного иммунитета слизистой носа, что способствует стазу слизи в носу и определяет высокий риск бактериальной инфекции. Постоянное наличие патологической флоры приводит к развитию хронического воспаления, дальнейшему изменению структуры клеточных элементов и нарушению их функции, что образует патологический круг [1, 4].

Хотя механизмы регуляции слизистой оболочки активно изучаются, роль местного иммунитета в развитии ХПРС до конца не ясна [3]. Кроме того, отсутствуют исследования, посвященные анализу риноцитограммы при применении биомедицинского клеточного продукта (БМКП) на основе МСК обонятельной выстилки (ОВ) у пациентов с ХПРС.

**Цель.** Сравнить показатели риноцитограммы у пациентов с ХПРС, получавших и не получавших терапию БМКП на основе МСК ОВ.

**Материалы и методы.** Материалом для исследования явились данные 50 пациентов с ХПРС, проходивших лечение в РНПЦ оториноларингологии, которым дополнительно к стандартному лечению ХПРС по действующим клиническим протоколам была проведена клеточная терапия БМКП на основе МСК ОВ.

В зависимости от периода введения были сформированы 2 основные группы исследования и контрольная группа:

- основная группа № 1 (ОГ1) (n=14) включает пациентов, которым клеточная терапия была проведена после операции (через 2–5 месяцев); средний возраст 43,0 [33,3; 54,5], женщины – 3 (21%), мужчины – 11 (79%);
- основная группа № 2 (ОГ2) (n=13) включает пациентов, которым клеточная терапия была проведена в день операции; средний возраст 40,0 [37,0; 48,0], женщины – 3 (23%), мужчины – 10 (77%);
- контрольная группа (КГ) (n=23) включает пациентов с ХПРС, которым клеточная терапия не проводилась, средний возраст 51,0 [44,5; 63,0], женщины – 8 (35%), мужчины – 15 (65%).

По возрасту между группами выявлены статистически значимые различия между ОГ1-КГ ( $p_{\text{Вилкоксо́н}}=0,03$ ) и ОГ2-КГ ( $p_{\text{Вилкоксо́н}}=0,02$ ), по полу различия между группами не были статистически значимы.

Введение БМКП на основе МСК ОВ осуществлялось согласно инструкции по применению «Метод лечения пациентов с полипозной дегенерацией синуса с применением биомедицинского клеточного продукта на основе мезенхимальных стволовых клеток» № 137-1223, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь 13.12.2024.

Забор биологического материала из полости носа для обзорной микроскопии окрашенных препаратов отделяемого слизистой оболочки носа (риноцитограммы) осуществлялось по методике, описанной в статье Р.А. Беляковой [1].

Назальный секрет помещался на предметное стекло с последующей фиксацией в 96% этиловом спирте и окраской по Романовскому – Гимзе. Обзорная микроскопия осуществлялась на бинокулярном лабораторном микроскопе НумаScore PremiumLED (Numa, Германия). В окрашенных препаратах осуществлялся подсчет количества клеточных элементов: нейтрофилов, эозинофилов, лимфоцитов.

Оценка результатов проводилась: за сутки до операции или в день операции; через 1 год после нее.

Статистический анализ данных выполнялся в R системе. Количественные данные, имеющие отличное от нормального распределение, представлялись в виде медианы

и квартилей, применяли тесты Краскела – Уоллиса (для сравнения 3 групп) или Вилкоксона – Манна – Уитни (для сравнения 2 групп).

Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** Распределение удельного веса нейтрофилов риноцитограммы пациентов исследуемых групп представлено в табл. 1.

**Таблица 1**

**Уровни нейтрофилов риноцитограммы пациентов исследуемых групп на разных этапах оценки**

Группа	До операции	Через 1 год после операции
ОГ1	65,0 [55,0; 80,0]	80,0 [70,5; 89,5]
ОГ2	70,0 [40,0; 80,0]	82,0 [80,0; 95,0]
КГ	80,0 [77,5; 90,0]	70,0 [60,0; 80,0]

Различия начальных уровней статистически значимо различались ( $p_{\text{Краскел – Уоллис}} = 0,03$ ). Различия получены между ОГ1-КГ ( $p_{\text{Вилкоксон}} = 0,02$ ), что указывает на преобладание в КГ острой фазы воспаления по сравнению с ОГ1.

Через год различия в группах были статистически значимы,  $p_{\text{Краскел – Уоллис}} < 0,01$ , что обусловлено разницей уровней нейтрофилов между ОГ2-КГ ( $p_{\text{Вилкоксон}} < 0,01$ ) и связано с преобладанием в ОГ2 острой фазы инфекционного процесса по сравнению с КГ.

Распределение удельного веса лимфоцитов риноцитограммы пациентов с ХПРС исследуемых группах представлено в табл. 2.

**Таблица 2**

**Уровни лимфоцитов риноцитограммы пациентов исследуемых групп на разных этапах оценки**

Группа	До операции	Через 1 год после операции
ОГ1	17,5 [5,8; 35,0]	17,5 [8,5; 20,0]
ОГ2	20,0 [10,0; 60,0]	10,0 [5,0; 20,0]
КГ	10,0 [6,0; 20,0]	20,0 [15,0; 35,0]

Значения уровней до операции статистически значимо не отличались ( $p_{\text{Краскел – Уоллис}} = 0,13$ ). Через 1 год по уровню лимфоцитов различия являются статистически значимыми ( $p_{\text{Краскел – Уоллис}} = 0,01$ ). Различия получены между ОГ2 и КГ ( $p_{\text{Вилкоксон}} < 0,01$ ), что указывает на преобладание в КГ более активного хронического воспаления по сравнению с ОГ2.

Распределение удельного веса эозинофилов риноцитограммы пациентов в исследуемых группах представлено в табл. 3.

**Таблица 3**

**Уровни эозинофилов риноцитограммы пациентов исследуемых групп на разных этапах оценки**

Группа	До операции	Через 1 год после операции
ОГ1	5,5 [0,0; 11,5]	0,0 [0,0; 3,3]
ОГ2	5,0 [0,0; 10,0]	0,0 [0,0; 0,0]
КГ	4,0 [0,0; 10,0]	0,0 [0,0; 5,0]

Уровни эозинофилов на всех этапах наблюдения статистически значимо не различались: до операции –  $p_{\text{Краскел – Уоллис}} = 0,94$ , через 1 год –  $p_{\text{Краскел – Уоллис}} = 0,34$ . К 1 году после операции уровни эозинофилов снизились во всех группах.

**Заключение.** Клеточная терапия биомедицинским клеточным продуктом на основе мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом в дополнении к стандартному лечению показывает по данным риноцитограммы:

- минимальную активность хронического воспаления через 1 год наблюдения при одномоментном с операцией введении БМКП по данным снижения удельного веса лимфоцитов;
- наличие острой фазы воспаления при введении одномоментно с операцией через 1 год наблюдения, может свидетельствовать об активизации защитных функций тканевого барьера и продукции компетентных клеток в слизистом слое.

### Литература

1. Белякова, Р. А. Риноцитограмма как метод диагностики аллергического ринита / Р. А. Белякова // Молодой ученый. – 2017. – № 12 (146). – С. 120–123.
2. Li, L. Rat nasal mucosa-derived ectodermal mesenchymal stem cells: A new therapeutic option for chronic rhinosinusitis / L. Li, Z. Liu, C. Zhang, Y. Long, T. Yang // Immun Inflamm Dis. – 2024. – Vol. 12, № 7. – Art. e1337.
3. Нестерова, К. И. Цитологическое исследование слизистой оболочки у больных хроническим гнойным риносинуситом различной этиологии / К. И. Нестерова, А. А. Нестерова, А. И. Мусиенко [и др.] // Медицинский альманах. – 2018. – № 2 (53). – С. 30–33.
4. Пестова, Р. М. Особенности воспалительного процесса слизистой оболочки носа и околоносовых пазух у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом / Р. М. Пестова, Е. Е. Савельева, Л. Ф. Азнабаева // Наука и инновации в медицине. – 2021. – Т. 6, № 3. – С. 13–16.
5. Шулепова, Е. А. Перспективы применения мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки в лечении аллергического ринита и хронического полипозного риносинусита: обзор литературы / Е. А. Шулепова, А. А. Ниделько, В. Е. Мантивода [и др.] // Оториноларингология Восточной Европы. – 2023. – Т. 13, № 4. – С. 513–520.