

<https://doi.org/10.34883/PI.2026.16.2.039>



Ниделько А.А.¹ ✉, Шулепова Э.А.², Рябцева С.Н.³

¹ Республиканский научно-практический центр оториноларингологии, Минск, Беларусь

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

³ Институт физиологии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Беларусь

Оценка безопасности и патоморфологическое обоснование клинического применения мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки в комплексной терапии хронического полипозного риносинусита

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция статьи, написание текста, обзор литературы – Ниделько А.А.; концепция и дизайн исследования – Ниделько А.А., Шулепова Э.А.; сбор и обработка материала, анализ материала – Рябцева С.Н., Ниделько А.А.; редактирование, утверждение окончательного варианта статьи – Шулепова Э.А., Рябцева С.Н.

Финансирование: клинические исследования выполнялись в рамках программы 25 (27) «Разработать биомедицинский клеточный продукт на основе мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки с улучшенными иммуносупрессивными и противовоспалительными свойствами» подпрограммы 1 «Инновационные биотехнологии» 2021–2023 гг., государственной программы «Научные технологии и техника» на 2021–2025 гг.

Благодарности: авторы благодарят Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси за оказанную помощь в изготовлении биомедицинского клеточного продукта на основе мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки и за выполнение иммунологического исследования.

Подана: 02.02.2026

Принята: 12.05.2026

Контакты: anastasiyanid11.11@mail.ru

Резюме

Введение. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) обонятельной выстилки (ОВ) обладают выраженными иммуномодулирующими и репаративными свойствами, что позволяет рассматривать их как новый перспективный терапевтический вариант лечения хронического полипозного риносинусита (ХПРС).

Цель. Оценить клиническую безопасность и локальное патоморфологическое влияние клеточной терапии у пациентов с ХПРС.

Материалы и методы. В исследование включено 50 пациентов, которые были разделены на 2 основные группы (ОГ): ОГ1 (n=12) – БМКП вводился в отдаленном послеоперационном периоде (через 2–5 месяцев), ОГ2 (n=13) – в периоперационном периоде (в день операции, через 9 дней после нее, за 4 дня до нее). Контрольная группа (КГ, n=25) получала только стандартное лечение. Максимальный срок наблюдения составил 1 год. Безопасность оценивали по мониторингу общего состояния, лабораторным (общий, биохимический, иммунологический анализы крови) и местным реакциям. Патоморфологический анализ 35 биоптатов слизистой оболочки полости носа проводили с оценкой воспалительных и компенсаторно-приспособительных процессов.

Результаты. Переносимость терапии была хорошей у всех пациентов. Системных реакций не зафиксировано. Показатели общего, биохимического и иммунологического анализов крови во всех группах оставались в пределах нормы на всех этапах наблюдения без статистически значимых межгрупповых различий ($p > 0,05$), что свидетельствует об отсутствии системного воздействия терапии. Местные реакции без клинических симптомов наблюдались у пациентов: в ОГ1 (на 1-е сутки наблюдения) – отек слизистой носа в области введения и изменение цвета слизистой носа на синюшно-розовый – у 2 пациентов (16,67%), в ОГ2 (на 6–7-е сутки) – изменение цвета слизистой носа на синюшно-розовый в области введения – у 3 пациентов (23,08%), из которых отек слизистой носа в области введения отмечался у 1 пациента (7,69%). Патоморфологический анализ в основных группах выявил на 6–7-е сутки после клеточной терапии уменьшение выраженности отека, снижение выраженности фиброза; усиление выраженности ресничек эпителия обнаружено на всех этапах наблюдения, уменьшение плоскоклеточной метаплазии – через 1–3 месяца и 1 год наблюдения, уменьшение плотности эозинофильной инфильтрации – через 1 год наблюдения, скоплений нейтрофилов – на 6–7-е сутки, через 1–3 месяца и 1 год наблюдения. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Заключение. Дополнительная локальная терапия БМКП на основе МСК ОВ при ХПРС является безопасной и хорошо переносимой, приводит к положительной патоморфологической перестройке слизистой оболочки носа.

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит, мезенхимальные стромальные клетки, обонятельная выстилка, безопасность, патоморфология, ремоделирование слизистой, клеточная терапия

Nidzelko A.¹ ✉, Shulepova E.², Ryabtseva S.³

¹ Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology, Minsk, Belarus

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

³ Institute of Physiology of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Safety Assessment and Pathomorphological Rationale for the Clinical Application of Olfactory Mucosa Mesenchymal Stem Cells in the Comprehensive Therapy of Chronic Polypous Rhinosinusitis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: article concept, text writing, literature review – Nidzelko A.; research concept and design – Nidzelko A., Shulepova E.; data collection and processing, data analysis – Ryabtseva S., Nidzelko A.; editing, final approval of the article – Shulepova E., Ryabtseva S.

Funding: the clinical study was performed within the framework of Program 25 (27) "To create a biomedical cell product based on olfactory mucosa mesenchymal stem cells with enhanced immunosuppressive and anti-inflammatory properties" of the Subprogram 1 "Innovative Biotechnologies" for 2021–2023, the State Program "High-Tech Technologies and Engineering" for 2021–2025.

Acknowledgments: the authors express their gratitude to the Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus for the assistance in manufacturing the biomedical cell product based on olfactory mucosa mesenchymal stem cells and for performing the immunological study.

Submitted: 02.02.2026

Accepted: 12.05.2026

Contacts: anastasiyanid11.11@mail.ru

Abstract

Introduction. Mesenchymal stem cells (MSCs) of the olfactory mucosa (OM) possess pronounced immunomodulatory and reparative properties, making them a promising new therapeutic option for the treatment of chronic polypous rhinosinusitis (CRSwNP).

Purpose. To assess the clinical safety and local pathomorphological effects of cell therapy in patients with CPRS.

Materials and methods. The study included 50 patients divided into two main groups (MG): MG1 (n=12) where the biomedical cell product (BCP) was administered in the late postoperative period (2–5 months after surgery), and MG2 (n=13) where it was administered in the perioperative period (4 days before surgery, on the surgery day, and 9 days after it). The control group (CG, n=25) received only standard treatment. The maximum follow-up period was 1 year. Safety was assessed by monitoring general condition, laboratory tests (complete blood count, biochemical and immunological blood analyses), and local reactions. Pathomorphological analysis of 35 nasal mucosa biopsy specimens was performed with evaluation of inflammatory and compensatory adaptive processes.

Results. The therapy was well tolerated by all patients. No systemic reactions were recorded. Parameters of complete blood count, and biochemical and immunological tests in all groups remained within normal ranges at all observation stages without statistically significant intergroup differences ($p > 0.05$), indicating the absence of systemic impact of the therapy. Local reactions without clinical symptoms were observed in patients: in MG1 (on day 1 of observation) edema of the nasal mucosa at the injection site and change in mucosal color to bluish-pink was present in 2 patients (16.67%); in MG2 (on days 6–7)

changes in mucosal color to bluish-pink at the injection site were observed in 3 patients (23.08%), among whom edema of the nasal mucosa at the injection site was noted in 1 patient (7.69%). A pathomorphological analysis in the main groups revealed a decrease in edema severity and a reduction in fibrosis severity on days 6–7 after cell therapy; increased prominence of epithelial cilia was noted at all observation stages; a decrease in squamous metaplasia was observed at 1–3 months and one year of follow-up; a decrease in eosinophilic infiltration density was reported at 1 year of follow-up; and a reduction in neutrophil accumulations was noted on days 6–7, at 1–3 months, and one year of follow-up. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Conclusion. Additional local therapy with BCP based on OM MSCs in CRSwNP is safe and well-tolerated, leading to positive pathomorphological restructuring of the nasal mucosa.

Keywords: chronic polypous rhinosinusitis, mesenchymal stem cells, olfactory mucosa, safety, pathomorphology, mucosal remodeling, cell therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Формирование назальных полипов представляет собой сложный процесс, в основе которого лежит перестройка (ремоделирование) слизистой оболочки носа и околоносовых пазух. Под влиянием цитокинов и хемоаттрактантов происходит миграция провоспалительных клеток, таких как нейтрофилы и эозинофилы, в слизистую, что запускает гиперплазию железистых клеток, продуцирующих слизь, утолщение базальной мембраны и в конечном счете приводит к необратимому субэпителиальному фиброзу. Особый научный и клинический интерес представляет вопрос об обратимости этих патологических изменений. Современные подходы к лечению хронического полипозного риносинусита (ХПРС), включающие функциональную эндоскопическую хирургию и интраназальные глюкокортикостероиды, основаны на предположении, что восстановленная слизистая оболочка способна вернуться к нормальному физиологическому состоянию. Если же процесс перестройки слизистой окажется необратимым, это может поставить под сомнение патогенетическую эффективность существующих золотых стандартов терапии [1].

Ремоделирование рассматривается как результат длительного воспаления, которое приводит к избыточному отложению белков внеклеточного матрикса, утолщению базальной мембраны и лимфангиогенезу. Одним из доказательств служит сходство в отложении коллагена III и V типов при ХПРС и бронхиальной астме, что отличается от картины при классическом фиброзе, где доминирует коллаген I типа. Кроме того, исследования показывают, что выраженность изменений, таких как утолщение базальной мембраны и увеличение числа бокаловидных клеток, более значительна у взрослых пациентов с ХПРС по сравнению с подростками. На сегодняшний день вопрос о том, является ли ремоделирование первичным или вторичным процессом при ХПРС, остается дискуссионным [1].

Ключевую роль в перестройке слизистой дыхательных путей играет эозинофильное воспаление. Эозинофилы служат главным источником трансформирующего фактора роста бета (ТФР- β), который стимулирует пролиферацию фибробластов и миофибробластов, ответственных за отложение коллагена и других компонентов матрикса [1–3].

Отдельного внимания заслуживает взаимодействие нейтрофилов и эозинофилов. При воспалении, опосредованном Th2-клетками, нейтрофилы могут усиливать миграцию эозинофилов через каскад цитокинов. Важным механизмом является образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NETs), которые вместе с аналогичными структурами эозинофилов повышают вязкость слизи, нарушают мукоцилиарный клиренс и тем самым способствуют ремоделированию стромы [3, 4].

Контроль воспаления слизистой оболочки, приводящий к уменьшению ее ремоделирования и восстановлению мукозального барьера, имеет важное значение для облегчения ХПРС, а использование МСК может стать новым терапевтическим вариантом [5].

Мезенхимальные стволовые клетки проявляют противовоспалительные и иммуномодулирующие свойства и способны изменять воспалительный процесс при ХПРС [6]. Так, МСК, полученные из костного мозга, подавляли продукцию CD4+ и CD8+-Т-клеток, увеличивали распространенность регуляторных Т-клеток и трансформировали профиль цитокинов с воспалительного на противовоспалительный [7, 8].

Trombitaş V.E. и соавт. (2021) впервые изучили влияние МСК, полученных из жировой ткани, в модели хронического риносинусита у мышей. Гистопатологические результаты указывают на большое количество МСК через 5 или 6 дней после введения в экспериментальной группе. В контрольной группе МСК не были идентифицированы гистопатологическими методами, что подчеркивает, что поврежденная ткань подает сигналы через специфические медиаторы или рецепторы и облегчает миграцию, адгезию и инфильтрацию МСК в поврежденную область. Детально механизм изменения воспаления МСК еще не до конца понятен, но его существование подтверждается способностью МСК восстанавливать поврежденные ткани и нормальные функции соответствующих органов. Сразу после введения МСК воспалительные параметры сохранялись (день 4), мононуклеарные клетки были по-прежнему многочисленны, реснички отсутствовали на больших участках, фиброз, эпителиальная гиперплазия и плоскоклеточная гиперплазия были на том же уровне. Когда количество МСК увеличивалось в патологически измененной слизистой оболочке (дни 5 и 6), воспаление регрессировало и количество мононуклеарных клеток уменьшалось, реснички были укорочены или нормальны, количество бокаловидных и эозинофильных клеток уменьшалось, а фиброз, эпителиальная гиперплазия и плоскоклеточная метаплазия статистически улучшались. На 7-е сутки количество МСК, обнаруженных в слизистой оболочке носа в экспериментальной группе, регрессирует [6].

Многообещающим типом стволовых клеток, представляющим собой неинвазивную и легкодоступную клеточную популяцию, являются МСК, полученные из слизистой оболочки носа. Такой источник стволовых клеток сводит к минимуму дискомфорт и травматизм пациента во время их получения. Исследование Li L. и соавт. (2024) показало, что эктодермальные мезенхимальные стволовые клетки, полученные из слизистой оболочки носа крыс, были эффективны в облегчении воспаления слизистой оболочки носа, сокращении воспалительного цикла и уменьшении клинической симптоматики ХПРС у этих животных [5].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Комплексная оценка клинической безопасности и локального патоморфологического влияния клеточной терапии биомедицинским клеточным продуктом (БМКП) МСК ОВ у пациентов с ХПРС.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 50 пациентов с ХПРС (МКБ-10: J33). Были сформированы 2 основные группы (в зависимости от сроков проведения клеточной терапии) и контрольная группа:

- основная группа 1 (ОГ1) (n=12, из них женщин – 2 (16,67%), мужчин – 10 (83,33%)), где клеточная терапия была проведена после операции в отдаленном периоде (через 2 мес. – 4 (33,33%), через 3 мес. – 3 (25%), через 4 мес. – 2 (16,67%), через 5 мес. – 3 (25%)). Медиана возраста в ОГ1 составила 45,5 [35,75; 56,25] года;
- основная группа 2 (ОГ2) (n=13, из них женщин – 3 (23,08%), мужчин – 10 (76,92%)), где клеточная терапия была проведена в периоперационном периоде (в день операции – 11 пациентам (84,62%), через 9 дней после операции – 1 пациенту (7,69%), за 4 дня до операции – 1 пациенту (7,69%)). Медиана возраста в ОГ2 составила 40,0 [37,00; 48,00] года;
- контрольная группа (КГ) (n=25, из них женщин – 8 (32,00%), мужчин – 17 (68,00%)), где клеточная терапия не проводилась. Медиана возраста составила 51,0 [42,00; 63,00] года.

По возрасту различия между группами не были статистически значимы (ОГ1–ОГ2, $p_{\text{Уэльча}}=0,957$; ОГ1–КГ, $p_{\text{Уэльча}}=0,205$; ОГ2–КГ, $p_{\text{Уэльча}}=0,142$).

Все пациенты были сопоставимы по длительности заболевания, количеству предыдущих операций, сопутствующей патологии.

БМКП на основе МСК ОВ производили в Институте биофизики и клеточной инженерии. Для усиления иммуносупрессивных свойств клетки праймировали TNF- α . Контроль качества включал оценку жизнеспособности (>90%), иммунофенотипа (CD90+, CD105+, CD73+ >90%; CD45–, HLA-DR–, CD31– <3%) и стерильности. Суспензию МСК ОВ (15–25 млн клеток) вводили локально в слизистую оболочку полости носа в области послеоперационного дефекта.

Оценка переносимости и клинической безопасности проводилась по установленным критериям:

1. Клинический мониторинг: общее состояние (АД, ЧДД, пульс, температура) в течение 1–3 суток, оценка немедленных аллергических реакций.
2. Оценка местных реакций: эндоскопическая оценка слизистой (отек, изменение цвета) на 1-е (ОГ1) или 6-е (ОГ2) сутки.
3. Лабораторный мониторинг: общий, биохимический анализы крови в 3 этапа: до операции, через 3 месяца и через 1 год после лечения. Выполнение общего и биохимического анализа крови, иммунологического исследования крови, включающих определение количества эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, палочкоядерных нейтрофилов, сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и скорости оседания эритроцитов (СОЭ), концентрации общего белка, мочевины, креатинина, общего билирубина, АЛат, АСаТ, ревматоидного фактора и С-реактивного белка; В-клеток, Т-клеток, Т-хелперов, цитотоксических лимфоцитов, HLA-DR⁺ Т-клеток, регуляторных Т-клеток, НК-клеток, НКТ-клеток.

Иммунологическое исследование было выполнено в основных группах до операции и через 3 месяца после нее. Для оценки результатов иммунологического исследования пациенты основных групп (n=11) были объединены в одну. За норму были приняты ранее полученные референтные значения группы здоровых добровольцев. Исследование производили в Институте биофизики и клеточной инженерии.

Патоморфологическое исследование

После взятия образца слизистой из полости носа для морфологического исследования материал фиксировали в 10%-м растворе забуференного нейтрального формалина (рН=7,2) в течение 24 ч, далее из каждого образца были вырезаны 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-BMIII (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.

С помощью гистологического сканера Aperio AT2 (производитель – 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 балльной шкале, предложенной V.-E. Trombitas и соавторами в 2021 г. [6]. Оценивались следующие морфологические признаки (баллы): круглоклеточная воспалительная инфильтрация, наличие бокаловидных клеток, отек, характеристика ресничек эпителия, характеристика фиброза, гиперплазия респираторного эпителия, плоскоклеточная метаплазия, количество эозинофилов и нейтрофилов в поле зрения при увеличении $\times 400$.

В каждом образце, взятом у пациента, анализируемые гистологические параметры оценивались в 5 неперекрываемых полях зрения на большом увеличении ($\times 400$), т. е. у одного пациента анализировалось не менее 5 полей зрения. Оцененные значения по каждому полю считали независимыми, даже если они относились к одному пациенту.

Для оценки результатов гистологического исследования пациенты основных групп были объединены в одну группу пациентов, получивших клеточную терапию.

В ходе исследования был выполнен морфологический анализ 35 образцов слизистой оболочки полости носа на разных этапах исследования (табл. 1).

Статистический анализ

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакетов R. Проверка на нормальность распределения данных осуществлялась с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные данные, имеющие нормальное распределение, представлялись в виде среднего арифметического и стандартного отклонения. Если

Таблица 1
Этапы исследования и количество образцов слизистой оболочки полости носа для морфологического анализа

Table 1
Stages of the study and the number of samples of the nasal mucosa for morphological analysis

Этап	КГ	ОГ	Всего
6–7-е сутки после операции	6	5	11
1–3 месяца после операции	6	7	13
1 год после операции	10	11	21
Всего	22	23	35

распределение не соответствовало нормальному, данные представлялись в виде медианы и квартилей.

При сравнении количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали дисперсионный анализ (при сравнении 3 групп) с последующим *post hoc* анализом или *t*-критерий Уэлча (при сравнении 2 групп). Если распределение данных отличалось от нормального, применяли критерий Вилкоксона – Манна – Уитни (для сравнения 2 групп).

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

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Безопасность и переносимость

Переносимость терапии БМКП на основе МСК ОВ была оценена как хорошая у всех 25 пациентов основных групп. Местные реакции без клинических симптомов по данным эндоскопии наблюдались у пациентов: в ОГ1 (на 1-е сутки наблюдения) – отек слизистой носа в области введения и изменение цвета слизистой носа на синюшно-розовый – у 2 пациентов (16,67%), в ОГ2 (на 6-е сутки) – кратковременное изменение цвета слизистой носа на синюшно-розовый в области введения – у 3 пациентов (23,08%), из которых отек слизистой носа в области введения отмечался у 1 пациента (7,69%). Ни в одном случае не было зарегистрировано системных реакций: повышения температуры, изменений гемодинамики или аллергических реакций немедленного типа. Лабораторные данные подтвердили отсутствие системного воздействия клеточной терапии. Показатели общего, биохимического и иммунологического анализов крови у пациентов всех групп на всех этапах наблюдения оставались в пределах референсных значений. Не было выявлено статистически значимых различий между основными и контрольной группой по ключевым гематологическим, биохимическим и иммунофенотипическим параметрам ($p > 0,05$).

Патоморфологические изменения

Установлены достоверные различия отдельных из анализируемых морфологических параметров слизистой оболочки полости носа на всех сроках наблюдения у пациентов с ХПРС (табл. 2).

Таким образом, отмечается:

- уменьшение выраженности отека ($p_{\text{Манна - Уитни}} = 0,028$), снижение выраженности фиброза ($p_{\text{Манна - Уитни}} = 0,015$) на 6–7-е сутки после клеточной терапии в ОГ по сравнению с КГ, увеличение эозинофильной инфильтрации в этот период в ОГ ($p_{\text{Манна - Уитни}} < 0,001$), вероятно, связано с регрессией МСК на 7-е сутки [6];
- уменьшение плоскоклеточной метаплазии – через 1–3 месяца и 1 год наблюдения ($p_{\text{Манна - Уитни}} < 0,001$ и $p_{\text{Манна - Уитни}} = 0,003$ соответственно);
- уменьшение плотности эозинофильной инфильтрации через 1 год наблюдения ($p_{\text{Манна - Уитни}} < 0,001$);
- усиление выраженности ресничек эпителия и уменьшение плотности скопленных нейтрофилов в ОГ на всех этапах наблюдения ($p_{\text{Манна - Уитни}} = 0,004$ (6–7-е сутки), $p_{\text{Манна - Уитни}} < 0,001$ (1–3 мес.), $p_{\text{Манна - Уитни}} = 0,031$ (1 год) и $p_{\text{Манна - Уитни}} = 0,041$ (6–7-е сутки), $p_{\text{Манна - Уитни}} < 0,001$ (1–3 мес.), $p_{\text{Манна - Уитни}} = 0,009$ (1 год) соответственно).

Таблица 2

Выраженность анализируемых морфологических параметров слизистой полости носа на всех сроках наблюдения у пациентов с ХПРС, баллы

Table 2

Severity of the analyzed morphological parameters of the nasal mucosa at all observation periods in patients with chronic respiratory distress syndrome, points

Срок наблюдения	Группа исследования	Выраженность морфологических параметров в баллах, Me [Q25; Q75]								
		Наличие крупноклеточной инфильтрации	Наличие отека	Наличие бокаловидных клеток	Характеристика ресничек эпителия	Характеристика фиброза	Гиперплазия респираторного эпителия	Плоскоклеточная метаплазия	Эозинофилы	Нейтрофилы
6–7-е сутки	ОГ	1 [0; 2]	1 [0; 1]*	0 [0; 0]	3 [1; 3]*	1 [1; 2]*	1 [1; 1]	2 [0; 2]	0 [0; 1]*	1 [0; 1]*
	КГ	0 [0; 2]	2 [1; 2]	0 [0; 0]	3 [3; 3]	2 [2; 2]	0,5 [0; 1]	2 [1; 2]	0 [0; 0]	1 [1; 2,75]
1–3 мес.	ОГ	1 [0; 2]	0 [0; 1]	0 [0; 1]	2 [1; 3]*	2 [0; 3]	1 [1; 2]	0 [0; 2]*	0 [0; 0]	0 [0; 0]*
	КГ	1 [0; 2]	0 [0; 1]	0 [0; 1]	3 [3; 3]	2 [1; 2]	1 [0; 2]	2 [1; 2]	0 [0; 0]	0 [0; 3]
1 год	ОГ	0 [0; 1]	0 [0; 2]	0 [0; 0,5]	1 [0; 1]*	1 [1; 1]	1 [0; 2]	0 [0; 1]*	0 [0; 0]*	0 [0; 0]*
	КГ	1 [0; 1]	0 [0; 1]	0 [0; 1]	1 [0; 2,75]	1 [1; 2]	1 [1; 2]	1 [0; 2]	0 [0; 1]	0 [0; 0]

Примечание: * достоверные различия между ОГ и КГ.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные нами исследования демонстрируют высокий профиль безопасности и хорошую локальную переносимость терапии БМКП на основе МСК ОВ при ХПРС на всех этапах наблюдения. Отсутствие системных реакций и изменений в лабораторных показателях крови согласуется с данными об иммуномодулирующем, а не иммуностимулирующем действии МСК, что особенно важно при лечении хронического воспалительного заболевания.

Основным клиническим результатом выполненной нами работы является снижение активности хронического воспаления и признаков ремоделирования слизистой оболочки полости носа у пациентов, получавших клеточную терапию. Улучшение морфологического состояния ресничек, снижение нейтрофильной инфильтрации на всех этапах наблюдения, снижение выраженности отека и фиброза на 6–7-е сутки наблюдения, уменьшение выраженности метаплазии через 3 месяца и 1 год наблюдения, снижение эозинофильной инфильтрации через 1 год наблюдения указывают на то, что введенные МСК ОВ положительно влияют на ключевые патогенетические звенья ХПРС. Особенно значимым представляется статистически значимое улучшение состояния мукоцилиарного аппарата (выраженность ресничек) на всех этапах наблюдения в основной группе, что можно считать важнейшим свидетельством эффективности терапии.

Наши данные согласуются с результатами фундаментальных работ, подтверждающими иммуномодулирующий потенциал МСК. В частности, способность МСК подавлять пролиферацию Т-клеток, стимулировать регуляторные Т-клетки и смещать цитокиновый баланс в сторону противовоспалительного профиля, описанная в исследованиях Pezato et al. (2014) и Cho et al. (2014), находит свое морфологическое подтверждение в виде снижения плотности клеточной инфильтрации в нашей работе [7, 8]. Отмеченная динамика эозинофильной инфильтрации (увеличение к 7-м

суткам после введения МСК с последующим снижением их количества) коррелирует с данными, полученными Trombitaş et al. (2021) на модели хронического риносинусита у мышей [6]. Это позволяет предположить универсальный характер временной динамики терапевтического эффекта МСК при данной патологии.

Ключевым отличием и преимуществом нашего подхода является использование МСК, полученных из обонятельной выстилки. Этот источник, как отмечено Li L. et al. (2024), является минимально инвазивным и легкодоступным, что решает важные практические и этические вопросы клеточной терапии [5].

Полученные нами данные подтверждают гипотезу о возможности восстановления слизистой оболочки полости носа до нормального физиологического состояния, что позволит эффективнее контролировать хронический воспалительный процесс и предотвратить частое рецидивирование полипозного процесса.

■ ВЫВОДЫ

1. Клеточная терапия биомедицинским клеточным продуктом на основе мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом в дополнение к стандартному лечению безопасна и хорошо переносима, не оказывает системного воздействия на организм.
2. Клеточная терапия биомедицинским клеточным продуктом на основе мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом в дополнение к стандартному лечению показывает уменьшение ремоделирования слизистой оболочки полости носа и снижение признаков активности воспалительного процесса.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dement'eva M.A., Gumilevskaya O.P., Gumilevskiy B.Yu. Mechanisms of pathogenesis and biological therapy of chronic polypous rhinosinusitis (literature review). *Journal of New Medical Technologies*. 2024;31(3):23–28. (in Russian)
2. Kurbacheva O.M., Savlevich E.L., Egorov V.I. Expression of the TNFSF13B, APRIL, VEGF, FGF1 и EGF genes in different phenotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Immunologiya*. 2022;43(5):571–582. doi: 10.33029/0206-4952-2022-43-5-571-582. (in Russian)
3. Shah S.A., Kobayashi M. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis with nasal polyp and a prominent T2 endotype. *Heliyon*. 2023;9(9):e19249. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e19249
4. Delemarre T., Bachert C. Neutrophilic inflammation in chronic rhinosinusitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2023;23(1):14–21. doi: 10.1097/ACI.0000000000000868
5. Li L, Liu Z, Zhang C, Long Y, Yang T. Rat nasal mucosa-derived ectodermal mesenchymal stem cells: A new therapeutic option for chronic rhinosinusitis. *Immun Inflamm Dis*. 2024;12(7):e1337. PMID: 39023421; PMCID: PMC11256880. doi: 10.1002/iid3.1337
6. Trombitaş VE, Nagy AA, Berce C, Pall E, Tábáran F, Ilea A, Albu S. The Role of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of a Chronic Rhinosinusitis-An In Vivo Mouse Model. *Microorganisms*. 2021;9(6):1182. PMID: 34070848; PMCID: PMC8226609. doi: 10.3390/microorganisms9061182
7. Pezato R., de Almeida D.C., Bezerra T.F., Silva Fde S., Perez-Novo C., Gregorio L.C. Immunoregulatory effects of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the nasal polyp microenvironment. *Mediat. Inflamm*. 2014;2014:583409. doi: 10.1155/2014/583409.
8. Cho K.S., Kim Y.W., Kang M.J., Park H.Y., Hong S.L., Roh H.J. Immunomodulatory effect of mesenchymal stem cells on t lymphocyte and cytokine expression in nasal polyps. *Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2014;150:1062–1070. doi: 10.1177/0194599814525751.