

## ТРАНСФОРМИРУЮЩИЕ ФАКТОРЫ РОСТА TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 И TGF- $\beta$ 3 В ТКАНИ НОСОВЫХ ПОЛИПОВ ПРИ РАЗНЫХ ФЕНОТИПАХ ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНОСИТА

Савлевич Е.Л.<sup>1</sup>, Зурочка А.В.<sup>2,3</sup>, Курбачева О.М.<sup>4</sup>, Егоров В.И.<sup>5</sup>, Гаганов Л.В.<sup>5,6</sup>, Любимова Е.В.<sup>7</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург, Россия

<sup>3</sup> ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», г. Челябинск, Россия

<sup>4</sup> ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии»» ФМБА России, Москва, Россия

<sup>5</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», Москва, Россия

<sup>6</sup> ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

<sup>7</sup> ООО «ЛОР клиника», г. Екатеринбург, Россия

**Резюме.** Полипозный риносинусит (ПРС) является гетерогенным заболеванием. Ранее нами была выявлена разница выраженности клинических проявлений, степени клеточной инфильтрации полипов, значений эозинофильно-нейтрофильного индекса, эффективности базовой терапии интраназальными глюкокортикостероидами и уровня разных воспалительных паттернов мРНК ряда цитокинов при разных фенотипах с изолированным ПРС, в сочетании с респираторной аллергией или с неаллергической бронхиальной астмой (нБА).

Цель исследования – изучить цитокины семейства трансформирующих факторов роста TGF- $\beta$  в ткани носовых полипов при разных фенотипах полипозного риносинусита. 292 пациента с ПРС были разделены на 3 фенотипические группы: I группа – изолированный ПРС без сопутствующей БА и сенсибилизации к атопическим аллергенам. II группа – ПРС в сочетании с респираторной аллергией, где выделено 2 подгруппы. Группа 2а – ПРС в сочетании с аллергической БА (аБА) и аллергическим ринитом (АР). Группа 2б – пациенты с ПРС и АР без аБА. III группа – ПРС в сочетании с нБА. Контрольная группа – пациенты с гипертрофическим ринитом. Методом мультиплексного анализа выполнили исследование уровня белка TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2, TGF- $\beta$ 3 в пг/мг в супернатантах гомогенизированной ткани удаленных при хирургическом лечении носовых полипов и задних концов нижних носовых раковин. Для стандартизации определяли содержание общего белка в супернатанте ткани с последующим перерасчетом содержания цитокинов на концентрацию белка 1 мг/мл.

### Адрес для переписки:

Савлевич Елена Леонидовна  
ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации  
121359, Россия, Москва,  
ул. Маршала Тимошенко, 19, стр. 1А.  
Тел.: 8 (985) 145-27-45.  
E-mail: savllena@gmail.com

### Address for correspondence:

Savlevich Elena L.  
Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation  
121359, Russian Federation, Moscow,  
Marshal Timoshenko str., 19, bldg 1A.  
Phone: 7 (985) 145-27-45.  
E-mail: savllena@gmail.com

### Образец цитирования:

Е.Л. Савлевич, А.В. Зурочка, О.М. Курбачева, В.И. Егоров, Л.В. Гаганов, Е.В. Любимова «Трансформирующие факторы роста TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 и TGF- $\beta$ 3 в ткани носовых полипов при разных фенотипах полипозного риносинусита» // Медицинская иммунология, 2022. Т. 24, № 1. С. 147-156.  
doi: 10.15789/1563-0625-TGF-2365

© Савлевич Е.Л. и соавт., 2022

### For citation:

E.L. Savlevich, A.V. Zurochka, O.M. Kurbacheva, V.I. Egorov, L.E. Gaganov, E.V. Lyubimova "Transforming growth factors TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 and TGF- $\beta$ 3 in the tissue of nasal polyps in different phenotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps", Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya Immunologiya, 2022, Vol. 24, no. 1, pp. 147-156. doi: 10.15789/1563-0625-TGF-2365

DOI: 10.15789/1563-0625-TGF-2365

В контрольной группе наблюдались следовые концентрации всех 3-х ростковых факторов. Получена достоверная разница уровня белков исследованных цитокинов в зависимости от фенотипа ПРС. При изолированном ПРС уровень TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 2 был достоверно ниже всех остальных групп пациентов ПРС с коморбидной патологией. Количество TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 2 в группе 2а ПРС + аБА было значимо ниже, чем в группах ПРС + нБА и ПРС + АР. Количество цитокина TGF- $\beta$ 3 было максимальным в 3 группе ПРС + нБА по сравнению со всеми другими группами. При сочетании ПРС + АР уровень TGF- $\beta$ 3 был достоверно выше по сравнению с группой 1 у пациентов с изолированным ПРС и группой 2а ПРС + аБА.

**Выводы:**

1. Высокий уровень всех трех изоформ TGF- $\beta$  у пациентов с ПРС по сравнению с контрольной группой свидетельствует о высоком потенциале слизистой оболочки ОНП к активному ремоделированию ткани с последующим образованием носовых полипов.
2. При разных клинических фенотипах полипозного риносинусита определяется разный механизм развития локального патологического процесса в зависимости от коморбидной патологии в виде БА или респираторной аллергии.
3. При изолированном ПРС выявлен минимальный уровень TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 2.
4. Наиболее высокий уровень TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 и TGF- $\beta$ 3 определяется у больных ПРС в сочетании с неаллергической БА по сравнению с группами изолированного ПРС и при ПРС в сочетании с аБА.
5. Оценка уровней TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 и TGF- $\beta$ 3 может служить дополнительным критерием дифференциации механизмов нарушения при локальном патологическом процессе в тканях у больных с сочетанной патологией при разных фенотипических проявлениях ПРС.

*Ключевые слова:* полипозный риносинусит, трансформирующие факторы роста TGF- $\beta$ 1, трансформирующие факторы роста TGF- $\beta$ 2, трансформирующие факторы роста TGF- $\beta$ 3, фенотипы, мультиплексный анализ, цитокины, бронхиальная астма, аллергический ринит, ремоделирование слизистой оболочки верхних дыхательных путей

## TRANSFORMING GROWTH FACTORS TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 AND TGF- $\beta$ 3 IN THE TISSUE OF NASAL POLYPS IN DIFFERENT PHENOTYPES OF CHRONIC RHINOSINUSITIS WITH NASAL POLYPS

Savlevich E.L.<sup>a</sup>, Zurochka A.V.<sup>b,c</sup>, Kurbacheva O.M.<sup>d</sup>, Egorov V.I.<sup>e</sup>, Gaganov L.E.<sup>e,f</sup>, Lyubimova E.V.<sup>g</sup>

<sup>a</sup> Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

<sup>b</sup> Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg, Russian Federation

<sup>c</sup> South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>d</sup> National Research Center – Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

<sup>e</sup> M. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

<sup>f</sup> City Clinical Hospital No. 51, Moscow, Russian Federation

<sup>g</sup> LOR Clinics LLC, Ekaterinburg, Russian Federation

**Abstract.** Chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSP) is a heterogenous disease. We have earlier detected differences in severity of clinical manifestations, cellular infiltration degree shown in nasal polyps, of eosinophil-to-neutrophil ratio, efficacy of intranasal glucocorticosteroid baseline therapy, and various inflammatory patterns for several cytokines on the mRNA expression level in different phenotypes with isolated CRSP cases, CRSP associated with respiratory allergy (RA), or non-allergic bronchial asthma.

The purpose of this work was to study the cytokines of TGF-β family in the tissues of nasal polyps in patients with different CRSP phenotypes. The research involved 292 patients suffering from CRSP divided into 3 phenotypic groups. Group I consisted of patients with isolated CRSP free of associated BA and/or sensitization to atopic allergens. Group II included patients with CRSP combined with respiratory allergy and was further divided into two subgroups. I.e., Group 2a comprised patients with CRSP, allergic BA (aBA), and allergic rhinitis (AR), while the patients with CRSP, AR, and non-allergic BA were placed to the group 2b. The patients suffering from CRSP complicated with non-allergic BA were allocated to the group III. The patients with hypertrophic rhinitis served as control. The levels of TGF-β1, TGF-β2, and TGF-β3 proteins (pg/mg) were measured by means of multiplex immunoassay approach in supernates of tissue homogenates from nasal polyps removed by surgery, and in posterior parts of inferior nasal conchae. The total protein level was determined in tissue supernatant, with cytokine contents recalculated for the mg/ml protein concentration for standardization of measurements.

In the control group, trace concentrations of all three growth factors were detected. Significant difference in protein contents was found for the studied cytokines, depending on CRSP phenotype. The levels of TGF-β1 and TGF-β2 were statistically lower in isolated CRSP than in other groups of comorbid CRSP patients. TGF-β1 and TGF-β2 concentrations were significantly lower in CRSP + allergic BA group IIa than in CRSP + non-allergic BA and CRSP + RA groups. The amount of TGF-β3 cytokine was maximal in CRSP + non-allergic BA group III compared to the patients with isolated CRSP of group I and CRSP + non-allergic BA group 2a.

Conclusions.

1. The high level of all three TGF-β isoforms in patients with CRSP compared to the control group suggested a high potential of mucous membranes of paranasal sinuses for active tissue remodeling followed by nasal polype formation.

2. Different mechanisms were presumed for development of local pathological process in different clinical phenotypes of CRSP, depending on the comorbid pathology, especially, BA or respiratory disorders.

3. Minimal TGF-β1 and TGF-β2 levels were detected in isolated CRSP.

4. The highest concentrations of TGF-β1, TGF-β2, and TGF-β3 were discovered in the patients with CRSP accompanied by non-allergic BA as compared to the groups with isolated CRSP and CRSP+allergic BA.

5. Determination of TGF-β1, TGF-β2, and TGF-β3 levels can serve as an additional criterion for differentiating between the mechanisms of mucous membrane damage in local pathological process in tissues of comorbid patients with different CRSP phenotypes.

*Keywords: nasal polyps, transforming growth factors TGF-β1, transforming growth factors TGF-β2, transforming growth factors TGF-β3, chronic rhinosinusitis, phenotypes, multiplex analysis, cytokines, asthma, allergic rhinitis, upper airway remodeling*

## Введение

Полипозный риносинусит (ПРС) – хронический многофакторный воспалительный процесс слизистой оболочки носа и околоносовых пазух (ОНП), который характеризуется агрессивной клеточной инфильтрацией и ремоделированием слизистой. Это проявляется утолщением базальной мембраны, гиперплазией бокаловидных клеток, увеличением числа миофибробластов и альфа-актина гладких мышц, отложением коллагена в подслизистой оболочке, что приводит к образованию и росту полипов. Ремоделирование – это нормальный и важный восстановительный процесс, когда он возникает в ответ на незначительное воспалительное заболевание. Напротив, нарушение регуляции ремоделирования, например, вызванное тяжелым или хроническим длительным воспалением, может вызвать патологическую реконструкцию и формирова-

ние патологической ткани в процессе заживления и восстановления [11].

Хотя процесс ремоделирования ткани при ПРС на данный момент не ясен, известно, что в его основе лежит эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), характеризующийся потерей эпителиальными клетками своей типичной морфологии в виде межклеточной адгезии, апикально-базальной полярности, увеличением межклеточных пространств с последующей их пролиферацией и превращением в веретенообразные мезенхимальные клетки с миграционной функцией, которые начинают синтезировать коллагены и другие матричные белки типа фибронектина, тенасцина, периостина, и образуют временный матрикс для временной защиты от нарушения эпителиального барьера, что приводит к утолщению базальной мембраны [8, 18]. Это приводит к процессу, посредством которого полностью дифференцированные эпителиальные клетки претерпевают сложное преобразование и

обретают морфологические особенности мезенхимальных клеток [11]. Развитие ЭМП приводит к потере функции эпителиального барьера, что способствует прогрессированию ПРС [15].

Семейство трансформирующих ростовых факторов (transforming growth factor, TGF) в настоящий момент включает в себя более 40 представителей. Важную роль в регуляции восстановления эпителиальных клеток при ремоделировании дыхательных путей играют 3 изоформы TGF- $\beta$  (TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 и TGF- $\beta$ 3), которые представляют собой плейотропные цитокины, являющиеся регуляторами почти всех основных функций и активности клеток, включая пролиферацию, адгезию, подвижность, апоптоз и дифференцировку [12]. При ПРС TGF- $\beta$  являются модуляторами активности фибробластов, способствуя пролиферации фибробластов с последующим активным образованием соединительной ткани [13]. Из всех изоформ в полипах носа TGF- $\beta$ 1 играет наиболее важную роль. Он синтезируется эозинофилами, макрофагами, фибробластами, В-клетками, активированными натуральными киллерами и Т-регуляторными лимфоцитами (Treg) [14, 22]. Релиз TGF- $\beta$ 2 осуществляется эпителиальными клетками и нейронами, а TGF- $\beta$ 3 – Т-хелперами (Th) 1 типа, Th17, Treg и мезенхимальными клетками [14]. В нормальном состоянии в дыхательных путях содержится небольшое количество этих молекул [16], которые всегда продуцируются в виде неактивных комплексов и могут быть активированы при формировании функциональных эффектов [20].

Сообщения о локальной экспрессии TGF- $\beta$  при ПРС противоречивы. Некоторые исследователи сообщают об увеличении экспрессии TGF- $\beta$ 1 у пациентов с ПРС по сравнению с пациентами с хроническим риносинуситом (ХРС) без полипов и группой условно-здоровых людей, с выявлением максимальной его концентрации именно в ткани полипов, где она намного превышает количество TGF- $\beta$ 1 в слизистой оболочке [9, 24, 26]. Другие авторы сообщают о снижении экспрессии TGF $\beta$ 1 при этом заболевании [23, 25]. При исследовании фибробластов слизистой оболочки носа здоровых людей стимуляция с помощью TGF- $\beta$ 1 не увеличивала их пролиферацию, что свидетельствует о необходимости всех составляющих патологического процесса, наблюдаемого при ПРС, для реализации роли TGF- $\beta$ 1 в образовании полипов [13]. В Японии выявлен факт, что количество TGF- $\beta$ 1 в ткани полипов значительно ниже при эозинофильном ПРС по сравнению с незозинофильным ПРС, кроме того, установлены положительные

корреляционные связи TGF- $\beta$ 1 с числом тучных клеток в полипозной ткани [19].

TGF- $\beta$ 1 представляет собой многофункциональный пептид, который является стимулятором ЭМП, индуцирует переход эпителиальных клеток в миофибробласты, способствуя ремоделированию тканей при ПРС [2, 25] через индукцию микроРНК (microRNAs, miRs), которые представляют собой эндогенные короткие (21-25 нуклеотидов) некодирующие молекулы РНК и действуют как регуляторы посттранскрипционной экспрессии генов, блокируя трансляцию белков и/или индуцируя деградацию матричной РНК (мРНК) [2], что играет важную роль в патогенезе ПРС [11]. TGF- $\beta$ 2 активно участвует при нейтрофильном ПРС в формировании фиброза, во вторичной стадии образования грануляционной ткани, оказывает супрессирующий эффект на рост Т-лимфоцитов [7, 17]. Противовоспалительные свойства TGF- $\beta$ 3 заключаются в ингибировании дифференцировки FoxP3-экспрессирующих CD4<sup>+</sup>Т-клеток и супрессии Treg [10]. Также TGF- $\beta$ 3 вместе с TGF- $\beta$ 1, оказывает провоспалительное действие, индуцируя Th17 совместно с интерлейкином (IL)-6, и, в зависимости от концентрации в тканях, разнонаправленное влияние на продукцию антител в В-клетках [21].

ПРС является гетерогенным заболеванием, которое может быть подразделено на разные фенотипы по совокупности определенных клинических проявлений заболевания, или эндотипы, в зависимости от молекулярных механизмов патогенеза в том или ином случае. При разделении пациентов на фенотипические группы с изолированным ПРС, с ПРС в сочетании с респираторной аллергией, которая может проявляться в виде только аллергического ринита (АР) или вместе с аллергической бронхиальной астмой (аБА), и с ПРС в сочетании с неаллергической БА (нБА) наблюдалась разница выраженности клинических проявлений хронического риносинусита, степени лейкоцитарной инфильтрации стромы полипов, значений эозинофильно-нейтрофильного индекса [3] и эффективности базовой терапии интраназальными глюкокортикостероидами [6]. Исследованиями уровней мРНК генов, кодирующих белки IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-5, IL-13, IL-17E, IL-25, интерферона (IFN)- $\gamma$ , тимусного стромального лимфопоэтина (TSLP) в ткани полипов выявлены разные воспалительные паттерны при разных фенотипах ПРС, что свидетельствует о разном характере течения патологического процесса у этих групп пациентов [4]. Поскольку белки семейства TGF- $\beta$  играют важную роль в процессе ЭМП, изучение изменений их количества в зависимости

от коморбидной патологии при ПРС представляется перспективным для понимания патогенеза этого заболевания.

**Цель** — исследовать цитокины семейства трансформирующих факторов роста TGF-β в ткани носовых полипов при разных фенотипах полипозного риносинусита.

## Материалы и методы

За период 2016-2019 годов в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского (МОНКИ) обследовано 292 больных полипозным риносинуситом — 126 мужчин и 166 женщин (средний возраст —  $52,12 \pm 13,04$  лет). Для подтверждения диагноза двустороннего полипозного риносинусита всем пациентам было проведено эндоскопическое исследование полости носа, компьютерная томография ОНП и гистологическое исследование ткани полипов. Критериями не включения в исследование служили односторонний процесс, наличие онкологической, аутоиммунной патологии, генетических синдромов (муковисцидоз, аллергический гранулематозный или эозинофильный ангиит, синдром Черджа—Стросс). Пациенты были разделены на 3 фенотипические группы по результатам клинического, аллергологического обследования и диагностики БА: I группа — изолированный ПРС без сопутствующей БА и сенсибилизации к атопическим аллергенам, 100 человек, возраст  $51,58 \pm 1,49$  лет. II группа — ПРС в сочетании с респираторной аллергией (95 человек), где выделено 2 подгруппы. Группа 2а — ПРС в сочетании с аБА и АР, 49 человек, возраст  $50,39 \pm 2,42$ . Группа 2б — пациенты ПРС в сочетании с АР без аБА, 46 человек, возраст  $51,37 \pm 3,25$  лет. III группа — ПРС в сочетании с нБА, 97 человек, возраст  $54,71 \pm 2,49$  лет. Контрольная группа — пациенты с гипертрофическим ринитом на фоне длительного приема сосудосуживающих препаратов при отсутствии респираторной аллергии, БА, непереносимости НПВП и другой хронической лор-патологии в анамнезе — 36 человек (19 женщин и 17 мужчин, возраст  $43 \pm 11,7$ ). Аллергологическое обследование и диагностика БА, включающие сбор информации, скарификационные кожные пробы с атопическими аллергенами, спирографию, пациентам всех 4-х групп проводились в отделении бронхиальной астмы ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России.

Всем пациентам с ПРС была выполнена эндоскопическая полипотомия носа, пациентам с гипертрофическим ринитом — резекция задних концов нижних носовых раковин, после чего удаленную ткань очищали от крови, гомогенизи-

ровали, центрифугировали с дальнейшим переносом супернатанта в пластиковую микропробирку, которую замораживали при температуре  $-60$  °С. В иммунологической лаборатории ФГБУ науки «Института иммунологии и физиологии» УрО РАН методом мультиплексного анализа на иммуноанализаторе MAGPIX-100 (США) с использованием системы мультиплексного анализа Bio-Plex компании Bio-Rad (США) выполнили исследование уровня белков TGF-β1, TGF-β2, TGF-β3 в пг/мг в супернатантах гомогенизированной ткани носовых полипов и задних концов нижних носовых раковин. Перед проведением исследования производили быстрое размораживание, затем пробирки центрифугировали в течение 10 минут при скорости 1500 об/мин, в дальнейшем работали с надосадочной жидкостью. Пироголовым методом для стандартизации определяли содержание общего белка в супернатанте ткани с последующим перерасчетом содержания цитокинов на концентрацию белка 1 мг/мл [1].

Статистические расчеты выполнены при помощи программы IBM SPSS Statistics 23.0. При определении средних единиц уровня экспрессии генов использовали методы непараметрической статистики, показатели указывали в виде медианы (Me) и границ межквартильных 25-го и 75-го интервалов ( $Q_{0,25}$ - $Q_{0,75}$ ). При сравнении 2-х групп между собой использовался критерий Манна—Уитни, при множественном сравнении — Краскела—Уоллиса. Значения  $p < 0,05$  рассматривались как статистически значимые.

## Результаты

Исследование уровня белков всех 3 изоформ семейства TGF-β при разных фенотипах ПРС выявило ряд статистически значимых различий (табл. 1). Были получены только следовые концентрации всех 3 ростовых факторов TGF-β в ткани нижних носовых раковин пациентов контрольной группы, что статистически значимо отличалось от всех групп пациентов с ПРС.

В группе 1 у пациентов с изолированным ПРС уровень TGF-β1 и TGF-β2 был достоверно ниже, чем у пациентов с сопутствующей респираторной аллергией и нБА в группах 2 и 3. Концентрация TGF-β1 и TGF-β2 цитокинов в группе 3 при сочетании с нБА была достоверно выше по сравнению с группой 2а, которую составили пациенты с аБА (TGF-β1 —  $5,68$  ( $3,75$ - $8,79$ ) vs  $3,54$  ( $2,6$ - $4,71$ ) pg/mg и TGF-β2  $14$  ( $8,2$ - $17,5$ ) vs  $24,12$  ( $14,11$ - $40,12$ ) pg/mg). Статистически значимая разница уровней TGF-β1 и TGF-β2 между 2б группой пациентов с сопутствующим АР (TGF-β1 =  $4,76$  ( $3,33$ - $5,94$ ) pg/mg и TGF-β2 =  $17$

**ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ ТРАНСФОРМИРУЮЩИХ ФАКТОРОВ РОСТА (TGF-β) В ТКАНИ НОСОВЫХ ПОЛИПОВ ПРИ РАЗНЫХ ФЕНОТИПАХ ПРС, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>), pg/mg**

TABLE 1. LEVEL OF TRANSFORMING GROWTH FACTORS BETA (TGF-β) IN THE TISSUE OF NASAL POLYPS IN DIFFERENT PHENOTYPES OF CRSwNP, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>), pg/mg

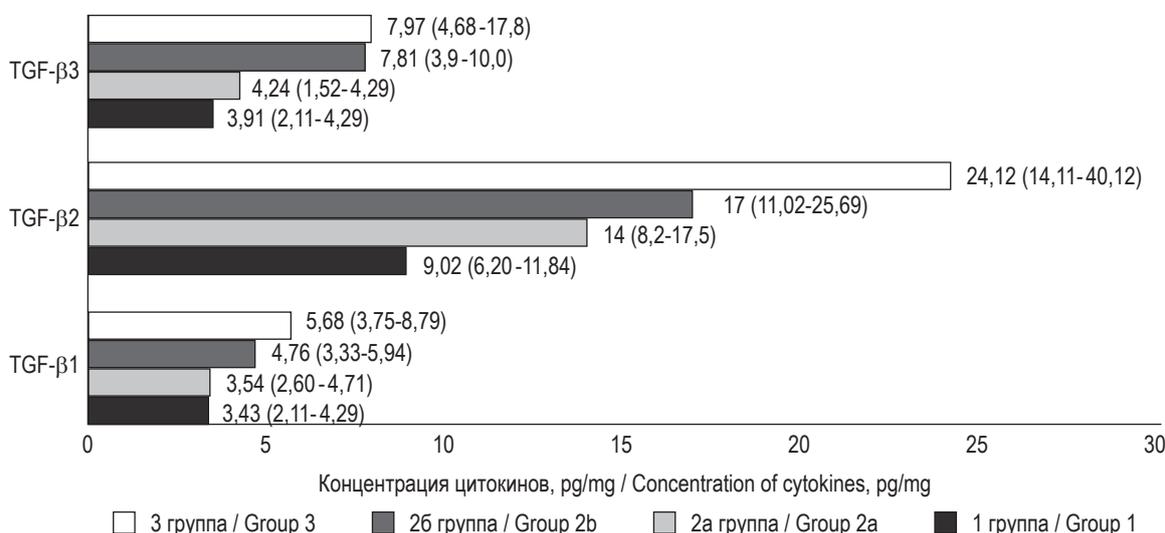
	Распределение показателей по группам / Distribution parameters by groups				
	1-я группа ПРС Group 1 CRSwNP n = 100	2-я группа / Group 2		3-я группа ПРС + нБА Group 3 CRSwNP + nBA n = 97	Группа контроля Control group n = 36
		2-я а группа ПРС + аБА Group 2a CRSwNP + aBA n = 49	2-я б группа ПРС + АР Group 2b CRSwNP + AR n = 46		
TGF-β1, pg/mg	3,43 (2,11-4,29)*	3,54 (2,60-4,71)* #	4,76 (3,33-5,94)* #	5,68 (3,75-8,79)* &#	0 (0,000-0,001)
TGF-β2, pg/mg	9,02 (6,20-11,84)*	14 (8,2-17,5)* #	17 (11,02-25,69)* #	24,12 (14,11-40,12)* &#	0 (0-0,001)
TGF-β3, pg/mg	3,61 (2,11-4,29)*	4,24 (1,52-4,29)*	7,81 (3,9-10,0)* #&ε	7,97 (4,68-17,80)* #&	0 (0-0,001)

Примечание. \* – статистически значимая разница между контрольной группой и пациентами с ПРС (1-3-й группами) (p < 0,05); # – статистически значимая разница между группой 1 и группами 2 и 3 (p < 0,05); & – статистически значимая разница между 2а и группами 2б и 3 (p < 0,05); ε – статистически значимая разница между группой 2б и 3-й группой (p < 0,05).

Группа 1 – пациенты с изолированным полипозным риносинуситом (ПРС); группа 2а – пациенты с ПРС в сочетании с аллергической бронхиальной астмой (аБА); группа 2б – пациенты с ПРС в сочетании с аллергическим ринитом (АР); группа 3 – пациенты с ПРС в сочетании с неаллергической бронхиальной астмой (нБА).

Note. \*, statistically proved difference between Control group 1 and all patients with CRSwNP (p < 0.05); #, statistically proved difference between Group 1 and Groups 2 or 3, (p < 0.05); &, statistically proved difference between Group 2a and Groups 2b or 3, (p < 0.05); ε, statistically proved difference between Group 2b and Group 3, (p < 0.05).

Group 1, patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) without asthma and respiratory allergy; group 2a, patients with CRSwNP in combination with allergic bronchial asthma (aBA); group 2b, patients with CRSwNP in combination with allergic rhinitis (AR); group 3, patients with CRSwNP in combination with non-allergic bronchial asthma (nBA).



**Рисунок 1. Концентрация белков трансформирующих факторов роста (TGF-β) в ткани носовых полипов при разных фенотипах ПРС, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)**

Примечание. Группа 1 – пациенты с изолированным полипозным риносинуситом (ПРС); группа 2а – пациенты с ПРС в сочетании с аллергической бронхиальной астмой (аБА); группа 2б – пациенты с ПРС в сочетании с аллергическим ринитом (АР); группа 3 – пациенты с ПРС в сочетании с неаллергической бронхиальной астмой (нБА).

Figure 1. Concentration of transforming growth factors beta (TGF-β) proteins in the tissue of nasal polyps in different phenotypes of CRSwNP, Me (Q<sub>0,25</sub>-Q<sub>0,75</sub>)

Note. Group 1, patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) without asthma and respiratory allergy; group 2a, patients with CRSwNP in combination with allergic bronchial asthma (aBA); group 2b, patients with CRSwNP in combination with allergic rhinitis (AR); group 3, patients with CRSwNP in combination with non-allergic bronchial asthma (nBA).

(11,02–25,69) pg/mg) и группами 2а и 3 пациентов ПРС с сопутствующей БА не обнаружено.

Количество цитокина TGF-β3 было максимальным в 3 группе ПРС + нБА (7,97 (4,68–17,8) pg/mg), по его уровню получена статистически значимая разница со всеми другими группами пациентов с ПРС. При сочетании ПРС + АР уровень TGF-β3 (7,81 (3,9–10,0) pg/mg) был достоверно выше по сравнению с группой 1 у пациентов с изолированным ПРС (3,61 (2,11–4,29) pg/mg) и группой 2а ПРС + аБА (4,24 (1,52–4,29) pg/mg). Статистически значимого различия между группами 1 и 2а по содержанию TGF-β3 в ткани полипов не выявлено (рис. 1).

## Обсуждение

Основной проблемой при лечении полипозного риносинусита является невозможность создать универсальные схемы его лечения, так как по своей природе он достаточно гетерогенный. В настоящий момент объем имеющихся знаний не обеспечивает в полном объеме понимание потенциальных клеточных и молекулярных механизмов развития ПРС, что очень важно для разработки индивидуального подхода к терапии пациента. Особый интерес представляет изучение взаимосвязи респираторной аллергии или нБА с ПРС. При исследовании экспрессии мРНК в ткани носовых полипов у пациентов с рассматриваемой нами коморбидной патологией был выше уровень генов IFN $\gamma$ , IL-5 и IL-13 по сравнению с группой изолированного ПРС, что свидетельствует об одновременной комбинации Th1- и Th2-механизмов иммунного ответа у этих больных. Также в группе с респираторной аллергией были максимальные количества мРНК IL-17F, IL-25 и TSLP по сравнению со всеми группами [4]. При сравнительном исследовании непосредственно белков цитокинов в ткани носовых полипов при изолированном ПРС и при ПРС в сочетании с аллергическим ринитом был обнаружен высокий уровень IL-6 и достоверно низкие значения IL-5 и IL-13 у пациентов с АР [5]. Эти данные подтвердили разный характер течения патологического процесса при разных фенотипах ПРС.

Плейотропные цитокины TGF-β1, TGF-β2 и TGF-β3 характеризуются количественно-зависимой ролью, которую они играют в иммунных реакциях. При этом биологические свойства этих цитокинов при ПРС частично перекрываются. Основной ключевой ролью TGF-β1 является участие в развитии тканевого фиброза, где он активирует синтез и способствует накоплению компонентов внеклеточного матрикса, одновременно уменьшая их деструкцию матриксными

металлопротеиназами. TGF-β2 стимулирует мезенхимальные клетки и совместно с TGF-β3 активирует функциональную способность фибробластов [7]. Наше исследование показало, что существуют значительные различия в синтезе разных ростовых факторов TGF-β при разных клинических фенотипах ПРС. В частности, у пациентов с сопутствующей нБА выявлены наиболее высокие концентрации всех 3-х изучаемых цитокинов, при отсутствии значительных различий между концентрациями TGF-β1 и TGF-β2 у пациентов только с сопутствующим аллергическим ринитом. Напротив, пациенты с изолированным ПРС отличались минимальными показателями TGF-β1 и TGF-β2, с единственным отличием относительно TGF-β3, по уровню которого не наблюдалось разницы с группой ПРС + аБА. Кроме того, в контрольной группе наблюдались следовые концентрации всех 3-х ростовых факторов, что противоречит некоторым данным, полученным в других исследованиях, где уровень описываемых цитокинов в ткани носовых полипов не отличался от контрольной группы [23, 25]. С другой стороны, нашу работу отличает достаточно большая группа пациентов, что повышает статистическую значимость исследования.

Высокий уровень всех трех изоформ факторов роста TGF-β у всех пациентов ПРС по сравнению с контрольной группой свидетельствует о более высоком потенциале вовлеченной в патологический процесс слизистой оболочки ОНП к активному ремоделированию ткани с последующим образованием носовых полипов. Учитывая, что TGF-β является одним из основных регуляторов, участвующих в подавлении воспалительной реакции, возможно увеличение его концентрации в тканях у больных ПРС с сопутствующей коморбидной патологией служит дополнительным маркером нарушения процессов восстановления нормального функционирования эпителия и усиления процессов деструкции ткани с исходом в фиброз и ускорением процессов пролиферации. Одновременно повышение всех 3-х изоформ TGF-β у больных с ПРС в сочетании с неаллергической БА может объяснить сложность медикаментозного контроля этой группы пациентов.

## Выводы

1. Высокий уровень всех трех изоформ TGF-β у пациентов с ПРС по сравнению с контрольной группой свидетельствует о высоком потенциале слизистой оболочки ОНП к активному ремоделированию ткани с последующим образованием носовых полипов.

2. При разных клинических фенотипах полипозного риносинусита определяется разный механизм развития локального патологического процесса в зависимости от коморбидной патологии в виде БА или респираторной аллергии.

3. При изолированном ПРС выявлен минимальный уровень TGF- $\beta$ 1 и TGF- $\beta$ 2.

4. Наиболее высокий уровень TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 и TGF- $\beta$ 3 определяется у больных ПРС в

сочетании с неаллергической БА по сравнению с группами изолированного ПРС и при ПРС в сочетании с аБА.

5. Оценка уровней TGF- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 2 и TGF- $\beta$ 3 может служить дополнительным критерием дифференциации механизмов нарушения при локальном патологическом процессе в тканях у больных с сочетанной патологией при разных фенотипических проявлениях ПРС.

## Список литературы / References

1. Зурочка А.В., Хайдуков С.В., Кудрявцев И.В., Черешнев В.А. Проточная цитометрия в биомедицинских исследованиях. Екатеринбург: РИО УрО РАН, 2018. 720 с. [Zurochka A.V., Khaidukov S.V., Kudryavtsev I.V., Chereshevnev V.A. Flow cytometry in biomedical research]. Ekaterinburg: RIO UrO RAN, 2018. 720 p.
2. Камышова Е.С., Бобкова И.Н., Кутырина И.М. Современные представления о роли микроРНК при диабетической нефропатии: потенциальные биомаркеры и мишени таргетной терапии // Сахарный диабет, 2017. Т. 20, № 1. С. 42-50. [Kamyshova E.S., Bobkova I.N., Kutyryna I.M. New insights on microRNAs in diabetic nephropathy: potential biomarkers for diagnosis and therapeutic targets. *Sakharnyy diabet = Diabetes Mellitus*, 2017, Vol. 20, no. 1, pp. 42-50. (In Russ.)]
3. Савлевич Е.Л., Дынева М.Е., Гаганов Л.Е., Егоров В.И., Герасимов А.Н., Курбачева О.М. Лечебно-диагностический алгоритм при разных фенотипах полипозного риносинусита // Российский аллергологический журнал, 2019. Т. 16, № 2. С. 50-60. [Savlevich E.L., Dyneva M.E., Gaganov L.E., Egorov V.I., Gerasimov A.N., Kurbacheva O.M. Diagnostic and treatment algorithm for different phenotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Rossiyskiy allergologicheskiy zhurnal = Russian Allergology Journal*, 2019, Vol. 16, no. 2, pp. 50-60. (In Russ.)]
4. Савлевич Е.Л., Курбачева О.М., Егоров В.И., Дынева М.Е., Шиловский И.П., Хайтов М.Р. Уровень экспрессии генов цитокинов при разных фенотипах полипозного риносинусита // Вестник оториноларингологии, 2019. Т. 84, № 6. С. 42-47. [Savlevich E.L., Kurbacheva O.M., Egorov V.I., Dyneva M.E., Shilovskiy I.P., Khaitov M.R. Gene expression levels of cytokines in different phenotypes of CRSwNP. *Vestnik otorinolaringologii = Otorhinolaryngology Bulletin*, 2019, Vol. 84, no. 6, pp. 42-47. (In Russ.)]
5. Савлевич Е.Л., Курбачева О.М. Особенности течения полипозного риносинусита в сочетании с аллергическим ринитом // Медицинский Совет, 2019. № 20. С. 38-43. [Savlevich E.L., Kurbacheva O.M. Features of the course of polypous rhinosinusitis combined with allergic rhinitis. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*, 2019, no. 20, pp. 38-43. (In Russ.)]
6. Савлевич Е.Л., Черенкова В.А., Молодницкая А.Ю. Принципы базисной терапии полипозного риносинусита // Медицинский Совет, 2020. № 16. С. 73-78. [Savlevich E.L., Cherenkova V.A., Molodnitskaia A.Yu. Basic principles for the treatment of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Meditsinskiy Sovet = Medical Council*, 2020, no. 16, pp. 73-78. (In Russ.)]
7. Dropmann A., Dediulia T., Breitkopf-Heinlein K., Korhonen H., Janicot M., Weber S.N., Thomas M., Piiper A., Bertran E., Fabregat I., Abshagen K., Hess J., Angel P., Coulouarn C., Dooley S., Meindl-Beinker N.M. TGF- $\beta$ 1 and TGF- $\beta$ 2 abundance in liver diseases of mice and men. *Oncotarget*, 2016, Vol. 7, no. 15, pp. 19499-19518.
8. Hupin C., Gohy S., Bouzin C., Lecocq M., Polette M., Pilette C. Features of mesenchymal transition in the airway epithelium from chronic rhinosinusitis. *Allergy*, 2014, Vol. 69, no. 11, pp. 1540-1549.
9. Huriyati E., Darwin E., Yanwirasti Y., Wahid I. Association of Inflammation Mediator in Mucosal and Tissue of Chronic Rhinosinusitis with Recurrent Nasal Polyp. *Open Access Maced. J. Med. Sci.*, 2019, Vol. 7, no. 10, pp. 1635-1640.
10. Komai T., Okamura T., Inoue M., Yamamoto K., Fujio K. Reevaluation of Pluripotent Cytokine TGF- $\beta$ 3 in Immunity. *Int. J. Mol. Sci.*, 2018, Vol. 19, no. 8, 2261. doi: 10.3390/ijms19082261.
11. Li X., Li C., Zhu G., Yuan W., Xiao Z.A. TGF- $\beta$ 1 Induces Epithelial-Mesenchymal Transition of Chronic Sinusitis with Nasal Polyps through MicroRNA-21. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, 2019, Vol. 179, no. 4, pp. 304-319.
12. Li Y.C., An Y.S., Wang T., Zang H.R. Analysis of transforming growth factor  $\beta$  signaling in chronic rhinosinusitis. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 2013, Vol. 126, no. 17, pp. 3340-3343.
13. Little S.C., Early S.B., Woodard C.R., Shonka D.C. Jr, Han J.K., Borish L., Steinke J.W. Dual action of TGF- $\beta$ 1 on nasal-polyp derived fibroblasts. *Laryngoscope*, 2008, Vol. 118, no. 2, pp. 320-324.
14. Okamura T., Sumitomo S., Morita K., Iwasaki Y., Inoue M., Nakachi S., Komai T., Shoda H., Miyazaki J., Fujio K., Yamamoto K. TGF- $\beta$ 3-expressing CD4+CD25(-)LAG3+ regulatory T cells control humoral immune responses. *Nat. Commun.*, 2015, Vol. 6, 6329. doi: 10.1038/ncomms7329.

15. Schleimer R.P. Immunopathogenesis of Chronic Rhinosinusitis and Nasal Polyposis. *Annu. Rev. Pathol.*, 2017, Vol. 12, pp. 331-357.
16. Serpero L., Petecchia L., Sabatini F., Giuliani M., Silvestri M., Di Blasi P., Rossi G.A. The effect of transforming growth factor (TGF)-beta1 and (TGF)-beta2 on nasal polyp fibroblast activities involved upper airway remodeling: modulation by fluticasone propionate. *Immunol. Lett.*, 2006, Vol. 105, no. 1, pp. 61-67.
17. Shi L.L., Xiong P., Zhang L., Cao P.P., Liao B., Lu X., Cui Y.H., Liu Z. Features of airway remodeling in different types of Chinese chronic rhinosinusitis are associated with inflammation patterns. *Allergy*, 2013, Vol. 68, no. 1, pp. 101-109.
18. Sidhu S.S., Yuan S., Innes A.L., Kerr S., Woodruff P.G., Hou L., Muller S.J., Fahy J.V. Roles of epithelial cell-derived periostin in TGF-beta activation, collagen production, and collagen gel elasticity in asthma. *Proc. Natl Acad. Sci. USA*, 2010, Vol. 107, no. 32, pp. 14170-14175.
19. Teranishi Y., Jin D., Takano S., Sunami K., Takai S. Decrease in number of mast cells in resected nasal polyps as an indicator for postoperative recurrence of chronic rhinosinusitis. *Immun. Inflamm. Dis.*, 2019, Vol. 7, no. 3, pp. 191-200.
20. Travis M.A., Sheppard D. TGF-β activation and function in immunity. *Annu. Rev. Immunol.*, 2014, Vol. 32, pp. 51-82.
21. Tsuchida Y., Sumitomo S., Ishigaki K., Suzuki A., Kochi Y., Tsuchiya H., Ota M., Komai T., Inoue M., Morita K., Okamura T., Yamamoto K., Fujio K. TGF-β3 Inhibits Antibody Production by Human B Cells. *PLoS One*, 2017, Vol. 12, no. 1, e0169646. doi: 10.1371/journal.pone.0169646.
22. van Bruaene N., Derycke L., Perez-Novo C.A., Gevaert P., Holtappels G., De Ruyck N., Cuvelier C., van Cauwenberge P., Bachert C. TGF-beta signaling and collagen deposition in chronic rhinosinusitis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2009, Vol. 124, no. 2, pp. 253-259.
23. van Zele T., Claeys S., Gevaert P., van Maele G., Holtappels G., van Cauwenberge P., Bachert C. Differentiation of chronic sinus diseases by measurement of inflammatory mediators. *Allergy*, 2006, Vol. 61, no. 11, pp. 1280-1289.
24. Yamin M., Holbrook E.H., Gray S.T., Busaba N.Y., Lovett B., Hamilos D.L. Profibrotic transforming growth factor beta 1 and activin A are increased in nasal polyp tissue and induced in nasal polyp epithelium by cigarette smoke and Toll-like receptor 3 ligation. *Int. Forum Allergy Rhinol.*, 2015, Vol. 5, no. 7, pp. 573-582.
25. Yang Y., Zhang N., Lan F., van Crombruggen K., Fang L., Hu G., Hong S., Bachert C. Transforming growth factor-beta 1 pathways in inflammatory airway diseases. *Allergy*, 2014, Vol. 69, no. 6, pp. 699-707.
26. Yarmohammadi M.E., Saderi H., Izadi P., Afshin M.S., Hashemi M. The role of transforming growth factor beta 1 (TGFβ1) in nasal and paranasal sinuses polyposis. *Iran J. Pathol.*, 2010, Vol. 5, no. 2, pp. 72-76.

---

**Авторы:**

**Савлевич Е.Л.** — д.м.н., доцент, доцент кафедры оториноларингологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации, Москва, Россия

**Зурочка А.В.** — д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии» Уральского отделения Российской академии наук, г. Екатеринбург; профессор кафедры пищевых и биотехнологий ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», г. Челябинск, Россия

**Authors:**

**Savlevich E.L.**, PhD, MD (Medicine), Associate Professor, Department of Otolaryngology, Central State Medical Academy of Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

**Zurochka A.V.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Leading Research Associate, Laboratory of Inflammation, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Ekaterinburg; Professor, Department of Food and Biotechnology, South Ural State University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Курбачева О.М.** — д.м.н., профессор, заведующая отделением бронхиальной астмы ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» ФМБА России, Москва, Россия

**Егоров В.И.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского», Москва, Россия

**Гаганов Л.Е.** — д.м.н., ведущий научный сотрудник патологоанатомического отделения ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского»; заведующий патологоанатомическим отделением ГБУЗ «Городская клиническая больница № 51 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

**Лубимова Е.В.** — врач-оториноларинголог ООО «ЛОП клиника», г. Екатеринбург, Россия

**Kurbacheva O.M.**, PhD, MD (Medicine) Professor, Head, Department of Bronchial Asthma, National Research Center – Institute of Immunology, Federal Medical and Biological Agency, Moscow, Russian Federation

**Egorov V.I.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Otolaryngology, M. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute, Moscow, Russian Federation

**Gaganov L.E.**, PhD, MD (Medicine), Leading Research Associate, Department of Pathology, M. Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute; Head, Department of Pathology, City Clinical Hospital No. 51, Moscow, Russian Federation

**Lyubimova E.V.**, Clinical Othorynolaringologist, LOR Clinics LLC, Ekaterinburg, Russian Federation

---

Поступила 27.05.2021  
Принята к печати 07.11.2021

---

Received 27.05.2021  
Accepted 07.11.2021