

2  
НОМЕР

БОНЦ

ISSN 2304-9081

ЭЛЕКТРОННЫЙ ЖУРНАЛ

<http://www.elmag.uran.ru>

# БЮЛЛЕТЕНЬ

ОРЕНБУРГСКОГО НАУЧНОГО ЦЕНТРА УРО РАН

*Equus ferus przewalskii*  
Лошадь Пржевальского  
Чибилёв А.А.



2021

**УЧРЕДИТЕЛЬ**

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ НАУКИ  
ОРЕНБУРГСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР  
УРАЛЬСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК

© Коллектив авторов, 2021

УДК: 616.211-002.2

С. И. Алексеенко<sup>1,2,3</sup>, В.В. Дворянчиков<sup>1</sup>, С.В. Барашкова<sup>3</sup>, А.В. Скальный<sup>4</sup>

## **ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ИНФИЛЬТРАЦИЕЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ НОСА НЕЙТРОФИЛАМИ И НАРУШЕНИЕМ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЦИЛИАРНОГО АППАРАТА РЕСПИРАТОРНОГО ЭПИТЕЛИЯ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ РИНОСИНОСИТОМ**

<sup>1</sup> ФГБУ «СПб НИИ ЛОР» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> СПб ГБУЗ «Детский городской многопрофильный клинический центр высоких медицинских технологий им. К.А. Раухфуса», Санкт-Петербург, Россия

<sup>4</sup> ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

*Цель.* Изучение взаимосвязи между интенсивностью инфильтрации слизистой оболочки носа нейтрофилами и развитием цилиарной дисфункции у детей с хроническим риносинуситом (ХРС).

*Материалы и методы.* На основе результатов видеоцитоморфометрического анализа 142 ребенка с ХРС были разделены на 2 группы согласно количеству нейтрофилов в браш-биоптатах слизистой оболочки носа: 1) единичные нейтрофилы (менее 10 в поле зрения); 2) множественные нейтрофилы (> 10 в поле зрения). Оценка маркеров цилиарной функции и цитологии слизистой оболочки носа осуществлялась методом видеоцитоморфометрии. Также оценивалась концентрация С-реактивного белка, скорость оседания эритроцитов и количество лейкоцитов и их разновидностей в периферической крови.

*Результаты.* Установлено, что частота биения и длина цилий, выживаемость клеток эпителия, а также доля клеток с подвижными цилиями у пациентов с большим количеством нейтрофилов в биоптате были достоверно ниже таковой у детей, характеризующихся наличием единичных нейтрофилов, на 14, 20, 12%, а также в 3 раза, соответственно. Кроме того, увеличение количества нейтрофилов сопровождается достоверным повышением количества эозинофилов на фоне уменьшения числа лимфоцитов. Среди системных показателей лишь количество эозинофилов в циркулирующей крови пациентов с интенсивным нейтрофильным воспалением превышало этот показатель в группе сравнения на 15%. В регрессионных моделях количество нейтрофилов в образцах браш-биопсии слизистой оболочки носа характеризовалось достоверной обратной взаимосвязью с длиной цилий эпителия, а также положительной – с количеством эозинофилов в биоптате.

*Заключение.* Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о возможной роли нейтрофилов а также локальной эозинофилии в развитии дисфункции цилиарного аппарата эпителия слизистой оболочки носа при хроническом риносинусите, что может способствовать дальнейшему прогрессированию заболевания.

*Ключевые слова:* воспаление, частота биения цилий, видеоцитоморфометрия, цилиарная дисфункция, эозинофилы

S.I. Alekseenko<sup>1,2,3</sup>, V.V. Dvoryanchikov<sup>1</sup>, S.V. Barashkova<sup>3</sup>, A.V. Skalny<sup>4</sup>

## THE RELATIONSHIP BETWEEN NEUTROPHILIC INFILTRATION OF THE NASAL MUCOSA AND IMPAIRED FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE CILIARY APPARATUS OF THE RESPIRATORY EPITHELIUM IN CHILDREN WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS

<sup>1</sup> Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech, the Ministry of Healthcare of Russia, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> Mechnikov Northwest State Medical University Ministry of Healthcare of the Russia, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> Rauchfuss Children's Municipal Multidisciplinary Clinical Center for High Medical Technologies, Saint Petersburg, Russia

<sup>4</sup> RUDN University, Moscow, Russia

*Objective.* Evaluation of the association between intensity of neutrophilic infiltration of the nasal mucosa and ciliary dysfunction in children with chronic rhinosinusitis (CRP).

*Materials and methods.* Based on the findings of videocytomorphometric analysis, 142 children with CRS were divided into two groups based on the number of neutrophils in brush-biopsy of nasal mucosa: 1) single neutrophils (< 10 in the field of view); 2) multiple neutrophils (> 10 in the field of view). Assessment of ciliary dysfunction markers and nasal mucosa cytology was performed using videocytomorphometric analysis. Serum concentrations of C-reactive protein, as well as erythrocyte sedimentation rate and blood leukocytes and its subtypes were also evaluated.

*Results.* The obtained data demonstrate that ciliary beat frequency, ciliary length, cell viability, and the relative number of cells with motile cilia in children with intensive neutrophilic infiltration were 14%, 20%, 12%, and 3-fold lower than those in children with single neutrophils in brush-biopsy samples, respectively. An increase in neutrophil count in nasal mucosa was associated with an increase in the number of eosinophils in parallel with lower abundance of lymphocytes. Among systemic markers, only blood eosinophil count was significantly higher by 15% in children with intensive neutrophilic inflammation as compared to patients with single neutrophils in mucosal cytology. In regression models the number of neutrophils in biopsy samples was associated with inverse association with ciliary length, as well as positive relationship to biopsy eosinophil count.

*Conclusions.* Therefore, the obtained data are indicative of the potential role of neutrophils in development of ciliary dysfunction, as well as local eosinophilia in CRS, thus contributing to disease progression.

*Key words:* inflammation, ciliary beat frequency, videocytomorphometry, ciliary dysfunction, eosinophils.

### Введение

Хронический риносинусит (ХРС) представляет собой хроническое воспаление слизистой оболочки носа и околоносовых пазух, проявляющееся наличием отделяемого из носа, затруднением носового дыхания, болью в области проекции околоносовых пазух и общей головной болью [1]. Медикосоциальная значимость ХРС обусловлена его высокой частотой, варьирующей от 2 и 5% до 16 и 10% в США [2] и Китае [3], соответственно, равно как и его выраженным отрицательным влиянием на здоровье и качество жизни пациентов [4]. В свою очередь, частота ХРС у детей оценивается в 2% [5]. При

этом влияние данной патологии на здоровье детей обусловлено как локальными симптомами, так и системными эффектами, обуславливающими повышение риска развития хронических респираторных заболеваний, артрита и бронхиальной астмы [6].

Как следует из определения ХРС, основным патогенетическим механизмом развития данной патологии является хроническое воспаление [7]. В то же время характер воспаления, определяющийся особенностями как клеточного, так и гуморального иммунного ответа, при ХРС существенно варьирует в зависимости от наличия полипов [7], что во многом обуславливает особенности клинического течения патологии [8]. В частности, инфильтрация слизистой оболочки носа нейтрофилами характерна для более чем половины случаев ХРС без назальных полипов, однако может вносить существенный вклад в воспалительное повреждение слизистой и при тяжелых формах ХРС с назальными полипами [9], из-за чего нейтрофилы рассматриваются в качестве потенциальной мишени при разработке подходов к терапии данной патологии [10].

Наряду с воспалительной реакцией, нарушение мукоцилиарного транспорта (МЦТ) вследствие развития цилиарной дисфункции и повышения вязкости слизи также оценивается в качестве одного из механизмов прогрессии ХРС [11]. В ходе ранее проведенных исследований отмечалась взаимосвязь между степенью нарушения активности цилиарного аппарата эпителия, тяжестью ХРС, а также интенсивностью синоназального воспаления [12]. Однако данные о механизмах подобной взаимосвязи существенно варьируют. С одной стороны, воздействие провоспалительных цитокинов ингибирует как спонтанное [13], так и индуцированное [14] биение цилий; с другой стороны, имеются указания на стимуляцию активности цилий при остром воспалении [15]. Также отсутствуют однозначные данные относительно влияния инфильтрации слизистой оболочки носа нейтрофилами и эозинофилами на функциональное состояние цилиарного аппарата респираторного эпителия.

В этой связи целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи между интенсивностью инфильтрации слизистой оболочки носа нейтрофилами и развитием цилиарной дисфункции у детей с хроническим риносинуситом.

## Материалы и методы

Протокол настоящего исследования рассмотрен и одобрен этическим комитетом при Северо-Западном государственном медицинском университете им. И. И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия). Все процедуры в рамках исследования проведены в соответствии с этическими принципами Хельсинкской декларации (1964 г.) и ее последующими редакциями (2013 г.). Перед включением в исследование получено информированное согласие родителей или законных опекунов обследуемых детей.

В рамках работы проведено обследование 142 детей (мальчиков и девочек) с хроническим риносинуситом (МКБ-10: J32) в возрасте от 6 до 17 лет. Обследование пациентов проводилось на базе Детского городского многопрофильного клинического центра высоких медицинских технологий им. К. А. Раухфуса (Санкт-Петербург, Россия). В соответствии с целями исследования, на основе результатов видеоцитометрического анализа, все обследуемые были разделены на 2 группы согласно количеству нейтрофилов в бреш-биоптатах слизистой оболочки носа: 1 – единичные нейтрофилы (менее 10 в поле зрения); 2 – множественные нейтрофилы (> 10 в поле зрения).

Анализ функционального состояния цилиарного аппарата эпителия и морфологии слизистой оболочки носа осуществлялся методом видеоцитоморфометрического анализа. В частности, образец для исследования получали со слизистой оболочки переднего конца средней носовой раковины без предварительной анестезии. Достаточный для исследования образец клеток со слизистой оболочки забирали с помощью разработанной нами (Патент RU 178267 U1 от 2017.07.25) щеточки с последующим смыванием в пробирку эппендорф с 0,5 мл стерильного изотонического раствора натрия хлорида, нагретого до 37°C. 50 мкл полученной клеточной суспензии переносили на предметное стекло с последующим микроскопированием на микроскопе Nikon Eclipse E200 (Nikon, Japan) и видеорегистрацией не менее 5 видеофайлов (70-100 fps) с помощью высокоскоростной камеры Basler (Basler AG, Germany). Обработка полученных видеофайлов осуществлялась с использованием программного пакета MMC Multimeter software (MMCSOFT, Russia).

Оставшийся образец фиксировался на предметном стекле с помощью цитоцентрифуги Cyto-Tek (Sakura, Tokyo, Japan) с последующим окрашиванием гематоксилином Гарриса по Папаниколау и эозин-метиленовым синим по Май-Грюнвальд-Гимзе.

Наряду с видеоцитоморфометрическим анализом, всем обследуемым был выполнен общий анализ крови на гематологическом анализаторе для оценки количества лейкоцитов и скорости оседания эритроцитов (СОЭ).

Также с использованием наборов Randox (Crumlin, UK) и автоматического биохимического анализатора проведено определение сывороточной концентрации С-реактивного белка (СРБ), являющегося маркером воспаления.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся с помощью программного пакета Statistica 10.0 (Statsoft, Tulsa, OK, USA). В связи с отсутствием Гауссова распределения для большинства параметров, данные представлены в виде медианы и соответствующих границ межквартильного интервала. Сравнительный анализ осуществлялся с использованием U-критерия Манна-Уитни. Для оценки корреляции между отдельными параметрами использован коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для определения независимых взаимосвязей различных параметров с количеством нейтрофилов в браш-биоптатах использовался метод пошаговой множественной линейной регрессии с построением моделей, включающих в качестве независимых предикторов маркеры цилиарной функции и морфологии слизистой (Модель 1), с поправкой на количество лейкоцитов в циркулирующей крови (Модель 2), и с учетом вариабельности пола и возраста (Модель 3). Результаты примененных статистических анализов считались достоверными при  $p < 0,05$ .

### **Результаты и обсуждение**

Результаты анализа браш-биоптатов слизистой оболочки носа методом видеоцитоморфометрии продемонстрировали выраженные нарушения функциональной активности цилиарного аппарата эпителия у детей с интенсивной инфильтрацией слизистой оболочки нейтрофилами (табл. 1). В частности, частота биения цилий, длина цилий и выживаемость клеток эпителия у пациентов с большим количеством нейтрофилов в биоптате была достоверно ниже таковой у детей, характеризующихся наличием единичных нейтрофилов, на 14, 20 и 12%, соответственно. В свою очередь, доля клеток с подвижными цилиями в группе с интенсивной нейтрофильной инфильтрацией была в 3 раза ниже таковой у обследуемых с единичными нейтрофилами в браш-биоптате.

Результаты цитологического анализа браш-биоптата слизистой оболочки носа показали, что 25-кратное увеличение количества нейтрофилов сопро-

вождается также достоверным увеличением количества эозинофилов на фоне уменьшения числа лимфоцитов.

Таблица 1. Маркеры активности цилиарного аппарата и цитология слизистой оболочки носа у детей с хроническим риносинуситом в зависимости от количества нейтрофилов в браш-биоптате

Параметр	Нейтрофилы (в поле зрения)		P value
	< 10 (n = 80)	> 10 (n = 62)	
Доля клеток с подвижными цилиями (в %)	60 (15 - 80)	20 (1 - 70)	< 0,001 *
Частота биения цилий (в Гц)	7,9 (6,2 - 8,9)	6,8 (0 - 9,5)	0,017 *
Выживаемость клеток (в минутах)	25 (20 - 30)	20 (5 - 30)	< 0,001 *
Длина цилий (в мкм)	6 (5,2 - 6,5)	5,3 (0 - 6,3)	< 0,001 *
Нейтрофилы (в поле зрения, x400)	1 (1 - 4)	25 (15 - 45)	< 0,001 *
Лимфоциты (в поле зрения, x400)	1 (1 - 5)	1 (0 - 4)	0,021
Эозинофилы (в поле зрения, x400)	0 (0 - 0)	0 (0 - 1)	< 0,001 *
Данные представлены в виде медианы и соответствующих границ межквартильного интервала; * - достоверность отличия при $p < 0,05$ .			

Кроме того, нами был проведен анализ маркеров системного воспаления у пациентов с различным количеством нейтрофилов в образцах браш-биоптатов (табл. 2).

Таблица 2. Количество лейкоцитов в циркулирующей крови, величины СОЭ и сывороточной концентрации СРБ у детей с ХРС, характеризующихся различным количеством нейтрофилов в слизистой оболочке носа

Параметр	Нейтрофилы (в поле зрения)		P value
	< 10 (n = 80)	> 10 (n = 62)	
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	6,7 (5,6 - 8,3)	6,3 (5,7 - 7,3)	0,058
Нейтрофилы, %	50,0 (44,9 - 61)	49,1 (44,2 - 59,3)	0,636
Эозинофилы, %	2,0 (1 - 2,7)	2,3 (1 - 3,3)	0,005 *
Лимфоциты, %	38,0 (30,1 - 43,9)	38,8 (30,9 - 45,6)	0,752
СОЭ, мм/ч	5 (3 - 8)	5 (3 - 8)	0,302
СРБ, мг/л	0,21 (0,13 - 0,99)	0,19 (0,09 - 0,85)	0,682
Данные представлены в виде медианы и соответствующих границ межквартильного интервала; * - достоверность отличия при $p < 0,05$ .			

Интересно, что у пациентов с ХРС, характеризующихся интенсивной инфильтрацией слизистой оболочки носа нейтрофилами, в общем анализе крови не было выявлено сколько-нибудь значимых отличий от контроля в общем количестве лейкоцитов, а также нейтрофилов и лимфоцитов. При этом в группе пациентов с многочисленными нейтрофилами в образцах браш-биопсии отмечалось достоверное (на 15%) превышение количества

эозинофилов при сравнении с обследуемыми, характеризующимися единичными нейтрофилами по результатам цитологического анализа слизистой оболочки носа. Как и в случае с общим количеством лейкоцитов, статистически значимых различий в величине СОЭ и концентрации СРБ в сыворотке крови пациентов с различной интенсивностью нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки носа выявлено не было.

Корреляционный анализ продемонстрировал достоверную обратную взаимосвязь количества нейтрофилов в образцах браш-биопсии пациентов с ХРС с долей клеток с подвижными цилиями ( $r = -0,256$ ;  $p < 0,001$ ), выживаемостью клеток ( $r = -0,232$ ;  $p < 0,001$ ), частотой биения цилий ( $r = -0,238$ ;  $p < 0,001$ ) и их длиной ( $r = -0,339$ ;  $p < 0,001$ ). В соответствии с результатами группового сравнения, между количеством нейтрофилов и эозинофилов в биоптате отмечалась прямая достоверная корреляция ( $r = 0,272$ ;  $p < 0,001$ ). Также стоит отметить, что среди обследуемых детей выявлена обратная взаимосвязь между общим количеством лейкоцитов ( $r = -0,155$ ;  $p = 0,012$ ) и количеством лимфоцитов ( $r = -0,130$ ;  $p = 0,036$ ) в периферической крови.

Для уточнения выявленных ассоциаций и оценки независимых взаимосвязей между изучаемыми параметрами применен пошаговый множественный линейный регрессионный анализ (табл. 3).

Установлено, что количество нейтрофилов в образцах браш-биопсии слизистой оболочки носа и околоносовых пазух характеризовалось достоверной обратной взаимосвязью с длиной цилий эпителия, а также положительной ассоциацией с количеством эозинофилов в биоптате. При поправке на количество лейкоцитов в циркулирующей крови (Модель 2) данные взаимосвязи сохраняли свою значимость, причем обратная ассоциация с количеством нейтрофилов также была выявлена для таких показателей, как общее количество лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови. Дальнейшая поправка на вариабельность пола и возраста обследуемых (Модель 3) не изменяла выявленных достоверных взаимосвязей.

Стоит отметить, что все регрессионные модели характеризовались статистической значимостью, обуславливая от 16% (модель 1) до 20% (модели 2 и 3) вариабельности количества нейтрофилов в образцах браш-биопсии.

Поскольку результаты проведенного анализа выявили достоверную взаимосвязь между количеством нейтрофилов и эозинофилов в образцах браш-биопсии, также был проведен регрессионный анализ, направленный на



оценку независимой ассоциации между интенсивностью эозинофильной инфильтрации и маркерами активности цилиарного аппарата (табл. 4).

Таблица 3. Множественный регрессионный анализ взаимосвязи между количеством нейтрофилов в браш-биоптате (зависимая переменная) и маркерами активности цилиарного аппарата и цитологии слизистой оболочки носа (Модель 1), с последующей поправкой на количество лейкоцитов в циркулирующей крови (Модель 2), а также пол и возраст обследуемых (Модель 3)

Параметр	Модель 1		Модель 2		Модель 3	
	$\beta$	p	$\beta$	p	$\beta$	p
Доля клеток с подвижными цилиями (%)	-0,052	0,516	-0,060	0,458	-0,068	0,408
Частота биения цилий (Гц)	-0,042	0,603	-0,043	0,597	-0,039	0,633
Выживаемость клеток (мин)	0,046	0,621	0,022	0,814	0,016	0,864
Длина цилий (мкм)	-0,296	<0,001*	-0,279	0,001*	-0,292	0,001*
Браш-биоптат, нейтрофилы (в п. зр., x400)	-0,043	0,455	-0,030	0,610	-0,033	0,577
Браш-биоптат, лимфоциты (в п. зр., x400)	0,258	<0,001*	0,232	<0,001*	0,224	<0,001*
Кровь, лейкоциты X10X9/л	-	-	-0,169	0,005*	-0,166	0,006*
Кровь, эозинофилы %	-	-	0,022	0,708	0,028	0,629
Кровь, лимфоциты%	-	-	-0,143	0,016*	-0,136	0,026*
Пол	-	-	-	-	-0,068	0,240
Возраст	-	-	-	-	0,071	0,252
Multiple R	0,430		0,477		0,486	
Multiple R <sup>2</sup>	0,185		0,228		0,236	
Adjusted R <sup>2</sup>	0,167		0,200		0,201	
P модели	< 0,001 *		< 0,001 *		< 0,001 *	
Данные представлены в виде коэффициента регрессии ( $\beta$ ) и соответствующей величины p; * - взаимосвязь достоверна при p < 0,05.						

Установлено, что количество эозинофилов в образцах браш-биопсии слизистой оболочки носа не характеризовалось сколько-нибудь значимой взаимосвязью с активностью цилиарного аппарата мерцательного эпителия. В то же время, выявлена прямая ассоциация между количеством эозинофилов и нейтрофилов, а также лимфоцитов в биоптатах.

Результаты проведенного исследования продемонстрировали достоверную независимую взаимосвязь между интенсивностью нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки носа при хроническом риносинусите, цилиарной дисфункцией, а также эозинофильной инфильтрацией.

Следует подчеркнуть, что нейтрофилы играют одну из ведущих ролей в развитии выраженной воспалительной реакции и ассоциированного повре-

ждения тканей [16], тем самым участвуя в патогенезе хронического риносинусита [17]. В частности, ткани пациентов с ХРС без полипов характеризуются достоверным увеличением нейтрофил-ассоциированных цитокинов и хемокинов, также связанных с тяжестью заболевания [18]. Кроме того, отмечается роль нейтрофил-ассоциированного воспаления в формировании резистентности к кортикостероидам при ХРС, что обуславливает значимость нейтрофилов в качестве мишеней в разработке подходов к лечению устойчивых к консервативной терапии форм данной патологии [19].

Таблица 4. Множественный регрессионный анализ взаимосвязи количества эозинофилов в браш-биоптате (зависимый параметр) с маркерами активности цилиарного аппарата и цитологии слизистой оболочки носа у детей с хроническим риносинуситом

Параметр	$\beta$	p
Доля клеток с подвижными цилиями (%)	-0,097	0,248
Частота биения цилий (Гц)	0,050	0,556
Выживаемость клеток (мин)	0,099	0,305
Длина цилий (мкм)	-0,024	0,792
Нейтрофилы (в п. зр., x400)	0,285	< 0,001 *
Лимфоциты (в п. зр., x400)	0,132	0,027 *
Multiple R	0,319	
Multiple R <sup>2</sup>	0,102	
Adjusted R <sup>2</sup>	0,082	
P модели	< 0,001 *	
Данные представлены в виде коэффициента регрессии ( $\beta$ ) и соответствующей величины p; * - взаимосвязь достоверна при p < 0,05.		

Полученные результаты согласуются с ранее полученными данными, указывающими на ингибирующее влияние воспалительной реакции на активность цилиарного аппарата [20]. В частности, показано, что воздействие фактора некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) снижает частоту биения цилий [13], а также предотвращает повышение частоты биения цилий эпителия в ответ на повышение вязкости слизи [14]. Учитывая роль нарушения работы МЦТ в патогенезе хронического риносинусита, предполагается, что интенсивная инфильтрация слизистой оболочки носа нейтрофилами может не только усиливать повреждение тканей, связанное с воспалением, но и приводить к угнетению функции цилиарного аппарата. Необходимо отметить, что при остром воспалении ФНО $\alpha$ , интерлейкин (ИЛ) 1 $\beta$ , а также трансформирующий фак-

тор роста  $\beta$ , напротив, обладают стимулирующим влиянием на активность цилий, что может являться механизмом активации элиминации патогенов [15]. Наряду с непосредственным влиянием на активность цилиарного аппарата, продемонстрировано нейтрофил-индуцированное повышение экспрессии гена муцина MUC5AC, что способствует повышению вязкости слизи и торможению МЦТ [21].

Интересно, что интенсивность нейтрофильной инфильтрации слизистой оболочки носа у пациентов с хроническим риносинуситом была достоверно взаимосвязана с количеством эозинофилов в браш-биоптате. Эозинофилы играют ключевую роль в развитии эозинофильного хронического риносинусита, составляющего значительную часть случаев ХРС с назальными полипами [22]. Воспалительная реакция при эозинофильном ХРС в основном обусловлена продукцией ИЛ-5 и ИЛ-13, которые индуцируют активацию и привлечение эозинофилов, макрофагов, В-лимфоциты, а также Th2 [23]. В то же время, ХРС без полипов также может быть ассоциирован с избыточной кумуляцией эозинофилов [24]. Наблюдаемая взаимосвязь между количеством эозинофилов и нейтрофилов в браш-биоптате слизистой оболочки носа может быть обусловлена взаимодействием между данными типами клеток, в том числе нейтрофил-зависимой индукцией иммунного ответа 2 типа с последующим привлечением и активацией эозинофилов [25]. Учитывая роль эозинофильной инфильтрации в качестве фактора, связанного с менее значимым повышением качества жизни пациентов с ХРС в послеоперационном периоде, особенно у пациентов без полипов [26], справедливо предположить, что эозинофилия может являться дополнительным механизмом прогрессирования заболевания и торможения восстановительных процессов в послеоперационном периоде.

Отдельными исследователями отмечается взаимосвязь между эозинофилией и нарушением функциональной активности цилиарного аппарата как при аллергическом [27], так и неаллергическом рините [28]. Вместе с тем в ходе настоящего исследования установлено, что количество эозинофилов в браш-биоптате слизистой оболочки носа детей с ХРС не является фактором, независимо связанным с активностью цилиарного аппарата эпителия.

### **Заключение**

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о возможной (прямой и опосредованной) роли нейтрофилов, а также

локальной эозинофилии в развитии дисфункции цилиарного аппарата эпителия слизистой оболочки носа при хроническом риносинусите, что может способствовать дальнейшему прогрессированию заболевания.

В то же время стоит отметить отсутствие значимых взаимосвязей между количеством нейтрофилов в браш-биоптатах слизистой оболочки носа и количеством данных клеток в периферической крови, что подчеркивает значимость видеоцитоморфометрического анализа для оценки признаков локального воспаления и дисфункции цилиарного аппарата при хроническом риносинусите.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Lam K., Schleimer R., Kern R. C. The Etiology and Pathogenesis of Chronic Rhinosinusitis: a Review of Current Hypotheses. *Current allergy and asthma reports*. 2015. 15(7): 41. <https://doi.org/10.1007/s11882-015-0540-2>
2. Halawi A.M., Smith S.S., Chandra R.K. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and cost. *Allergy and asthma proceedings*. 2013. 34(4): 328–334. <https://doi.org/10.2500/aap.2013.34.3675>
3. Shi J.B., Fu Q.L., Zhang H., Cheng L., Wang Y. J., Zhu D.D., Lv W., Liu S.X., Li P.Z., Ou C.Q., Xu G. Epidemiology of chronic rhinosinusitis: results from a cross-sectional survey in seven Chinese cities. *Allergy*. 2015. 70(5): 533–539. <https://doi.org/10.1111/all.12577>
4. Hoehle, L. P., Phillips, K. M., Bergmark, R. W., Caradonna, D. S., Gray, S. T., Sedaghat, A. R. Symptoms of chronic rhinosinusitis differentially impact general health-related quality of life. *Rhinology*. 2016. 54(4): 316–322. <https://doi.org/10.4193/Rhin16.211>
5. Kennedy A.A., Gerber M.E. (2020) Burden and Health Impact of Pediatric Rhinosinusitis. In: Ramadan H., Baroody F. (eds) *Pediatric Rhinosinusitis*. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-22891-0\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-22891-0_2)
6. Brietzke, S. E., Shin, J. J., Choi, S., Lee, J. T., Parikh, S. R., Pena, M., Prager, J. D., Ramadan, H., Veling, M., Corrigan, M., Rosenfeld, R. M. Clinical consensus statement: pediatric chronic rhinosinusitis. *Otolaryngology-head and neck surgery*. 2014. 151(4): 542–553. <https://doi.org/10.1177/0194599814549302>
7. Van Crombruggen, K., Zhang, N., Gevaert, P., Tomassen, P., Bachert, C. Pathogenesis of chronic rhinosinusitis: inflammation. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011. 128(4): 728–732. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.07.049>
8. Stevens, W. W., Peters, A. T., Tan, B. K., Klingler, A. I., Poposki, J. A., Hulse, K. E., Grammer, L. C., Welch, K. C., Smith, S. S., Conley, D. B., Kern, R. C., Schleimer, R. P., Kato, A. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *The journal of allergy and clinical immunology in practice*. 2019. 7(8): 2812–2820.e3. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2019.05.009>
9. Delemarre, T., Bochner, B. S., Simon, H. U., Bachert, C. Rethinking neutrophils and eosinophils in chronic rhinosinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2021. 148(2): 327–335. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.03.024>
10. Wang, H., Pan, L., Liu, Z. Neutrophils as a Protagonist and Target in Chronic Rhinosinusitis. *Clinical and experimental otorhinolaryngology*. 2019. 12(4): 337–347. <https://doi.org/10.21053/ceo.2019.00654>
11. Stevens, W. W., Lee, R. J., Schleimer, R. P., Cohen, N. A. Chronic rhinosinusitis pathogenesis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2015. 136(6): 1442–1453. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.10.009>

12. Alekseenko, S., Karpischenko, S., Barashkova, S. Comparative Analysis of Mucociliary Clearance and Mucosal Morphology Using High-Speed Videomicroscopy in Children With Acute and Chronic Rhinosinusitis. *American journal of rhinology allergy*. 2021. 35(5): 656–663. <https://doi.org/10.1177/1945892420988804>
13. Ueda, N., Takeno, S., Chen, J. H., Osada, R., Kawamoto, H., Fukushima, N., Yazin, K. Inhibitory Effects of TNF-alpha and IFN-gamma on Ciliary Beat Frequency of Cultured Human Sinus Epithelial Cells and its Modulation by Ambroxol Hydrochloride. *Practica Otolologica Kyoto*. 2000. 93(2): 167-173.
14. González, C., Droguett, K., Rios, M., Cohen, N. A., Villalón, M. TNF $\alpha$  Affects Ciliary Beat Response to Increased Viscosity in Human Pediatric Airway Epithelium. *BioMed research international*. 2016. 3628501. <https://doi.org/10.1155/2016/3628501>
15. Rhee, C. S., Hong, S. K., Min, Y. G., Lee, C. H., Lee, K. S., Ahn, S. H., Park, K. S., Yi, W. J. Effects of IL-1 beta, TNF-alpha, and TGF-beta on ciliary beat frequency of human nasal ciliated epithelial cells in vitro. *American journal of rhinology*. 1999. 13(1): 27–30. <https://doi.org/10.2500/105065899781389920>
16. Mortaz, E., Alipoor, S. D., Adcock, I. M., Mumby, S., Koenderman, L. Update on Neutrophil Function in Severe Inflammation. *Frontiers in immunology*. 2018. 9: 2171. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02171>
17. Stevens, W. W., Schleimer, R. P., Kern, R. C. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *The journal of allergy and clinical immunology in practice*. 2016. 4(4): 565–572. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.04.012>
18. Kim, D. W., Eun, K. M., Roh, E. Y., Shin, S., Kim, D. K. Chronic Rhinosinusitis without Nasal Polyps in Asian Patients Shows Mixed Inflammatory Patterns and Neutrophil-Related Disease Severity. *Mediators of inflammation*. 2019. 7138643. <https://doi.org/10.1155/2019/7138643>
19. Wang, H., Pan, L., Liu, Z. Neutrophils as a Protagonist and Target in Chronic Rhinosinusitis. *Clinical and experimental otorhinolaryngology*. 2019. 12(4): 337–347. <https://doi.org/10.21053/ceo.2019.00654>
20. Gudis, D., Zhao, K. Q., Cohen, N. A. Acquired cilia dysfunction in chronic rhinosinusitis. *American journal of rhinology allergy*. 2012. 26(1): 1–6. <https://doi.org/10.2500/ajra.2012.26.3716>
21. Fischer, B. M., Voynow, J. A. Neutrophil elastase induces MUC5AC gene expression in airway epithelium via a pathway involving reactive oxygen species. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2002. 26(4): 447–452. <https://doi.org/10.1165/ajrcmb.26.4.4473>
22. Fujieda, S., Imoto, Y., Kato, Y., Ninomiya, T., Tokunaga, T., Tsutsumiuchi, T., Yoshida, K., Kidoguchi, M., Takabayashi, T. Eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergology international*. 2019. 68(4): 403–412. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2019.07.002>
23. Kato A. Immunopathology of chronic rhinosinusitis. *Allergology international*. 2015. 64(2): 121–130. <https://doi.org/10.1016/j.alit.2014.12.006>
24. Cho S.W., Kim D.W., Kim J.W., Lee C.H., Rhee C.S. Classification of chronic rhinosinusitis according to a nasal polyp and tissue eosinophilia: limitation of current classification system for Asian population. *Asia Pacific allergy*. 2017. 7(3): 121–130. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2017.7.3.121>
25. Delemarre T., Bochner B.S., Simon H.U., Bachert C. Rethinking neutrophils and eosinophils in chronic rhinosinusitis. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2021. 148(2): 327–335. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.03.024>
26. Soler Z.M., Sauer D., Mace J., Smith T.L. Impact of mucosal eosinophilia and nasal polyposis on quality-of-life outcomes after sinus surgery. *Otolaryngology-head and neck surgery*. 2010. 142(1): 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2009.10.005>

27. Mikolajczyk M., Janukowicz K., Majewska E., Baj Z. Impact of Allergic Rhinitis on Nasal Mucociliary Clearance Time in Children. *International archives of allergy and immunology*. 2019. 179(4): 297–303. <https://doi.org/10.1159/000499740>
28. Davidson A.E., Miller S.D., Settipane R.J., Ricci A.R., Klein D.E., Settipane G.A. Delayed nasal mucociliary clearance in patients with nonallergic rhinitis and nasal eosinophilia. *Allergy proceedings*. 1992. 13(2): 81–84. <https://doi.org/10.2500/108854192778878854>

Поступила 24.06.2021 г.

*(Контактная информация:*

**Алексеевко Светлана Иосифовна** – кандидат медицинских наук, доцент, с.н.с. Отдела разработки высокотехнологичных методов лечения ФГБУ «СПб НИИ ЛОР», доцент кафедры оториноларингологии ГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова», заведующая оториноларингологическим отделением СПб ГБУЗ «ДГМКЦ ВМТ им. К.А. Раухфуса»; тел.: +7 921 310-91-55; e-mail: [svolga-lor@mail.ru](mailto:svolga-lor@mail.ru); ORCID: 0000-0002-3377-8711)

---

---

**Образец ссылки на статью:**

Алексеевко С.И., Дворянчиков В.В., Барашкова С.В., Скальный А.В. Взаимосвязь между инфильтрацией слизистой оболочки носа нейтрофилами и нарушением функциональной активности цилиарного аппарата респираторного эпителия у детей с хроническим риносинуситом. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН* 2021. №2. 13с. [Электр. ресурс] (URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2021-2/Articles/ASI-2021-2.pdf>)  
**DOI: 10.24411/2304-9081-2021-12004**