

**РЕАЛИЗАЦИЯ АДАПТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА
ПЛАЗМАТИЧЕСКИМИ КЛЕТКАМИ НА ЭТАПАХ ФОРМИРОВАНИЯ
ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА**

Ленгина М. А. ¹,

Крюков А. И. ^{2,3},

Коркмазов А. М. ¹,

Казачков Е. Л. ¹,

Медведева Ю. А. ¹

¹ ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия.

² ГБУЗ города Москвы «Научно-исследовательский клинический институт
оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента здравоохранения
города Москвы.

³ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский
университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

REALIZATION OF THE ADAPTIVE IMMUNE RESPONSE BY PLASMA CELLS AT THE STAGES OF FORMATION OF POLYPOUS RHINOSINUSITIS

Lengina M. A. ^a,

Kryukov A. I. ^{b, c},

Korkmazov A. M. ^a,

Kazachkov E. L. ^a,

Medvedeva Yu. A. ^a

^a South Ural State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia.

^b GBUZ of the city of Moscow "Scientific Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology named after L.I. Sverzhevsky" of the Department of Health of the city of Moscow.

^c The Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.

Резюме

Выделение фенотипов / эндотипов в механизмах формирования полипозного риносинусита позволили понять многие аспекты патофизиологических механизмов ремоделирования слизистых оболочек полости носа и околоносовых пазух, оптимизировать выбор эффективной тактики лечения пациентов. Вместе с тем, как показывают авторитетные литературные источники, сохраняется тенденция к росту заболеваемости людей полипозным риносинуситом, наблюдаются частые рецидивы сопровождающийся значительным снижением качества жизни. В связи с этим актуальным остаются вопросы поиска маркеров эндотипирования полипозного риносинусита, способных в ранние сроки позволить назначить патогенетическое лечение пациенту, и обеспечить прогноз болезни.

Цель. Проанализировать относительную плотность иммунокомпетентных клеток лимфоцитарного ряда с морфометрическим подтверждением у пациентов полипозного риносинусита с иммунным T2-воспалением.

Материалы и методы. Исследование проведено с участием 22 пациентов с верифицированным диагнозом полипозного риносинусита, госпитализированных для выполнения планового хирургического вмешательства. Все пациенты были разделены на основную группу - эндотип T2 полипозного риносинусита и контрольную группу - эндотип Не-T2 полипозного риносинусита. Проанализированы анамнестические, клинико-лабораторные данные и морфометрические критерии обеих групп.

Результаты и обсуждение. У пациентов основной группы прослеживалась тенденция к четкому повышению уровня абсолютного количества эозинофилов в крови и варьировала от 320 до 1512 клеток/мкл. Анализ анамнестических данных позволил выявить у пациентов основной группы повышение частоты реопераций 21,4% в сравнении контрольной группой 12,5%. Высокий стаж заболевания 29 лет и длительный рецидив до 27,5 лет отмечен в контрольной группе, в то время как в основной группе на фоне менее длительного течения полипозного риносинусита 18,2 года, продолжительность рецидива была более чем в 4 раза короче в сравнении временным периодом рецидивов в контрольной группе и составляла всего 6 лет. Морфометрически во взятой интраоперационно ткани полипа установлено, что относительная плотность плазмоцитов в воспалительном инфильтрате стромы полипов у пациентов основной группы была выше, чем группе контроля и составляла 0,06 и 0,04 клеток в 1 мм² соответственно.

Выводы. Поиск патогенетических маркеров морфометрических особенностей и иммунологических аспектов формирования специфического иммунного ответа у пациентов с полипозным риносинуситом позволит назначать эффективное лечение пациенту и прогнозировать исход болезни.

Ключевые слова: полипозный риносинусит, эндотип, иммунитет, цитокины, плазмоциты.

Abstract

The identification of phenotypes/genotypes in the mechanisms of formation of polypous rhinosinusitis made it possible to understand many aspects of the pathophysiological mechanisms of remodeling of the mucous membranes of the nasal cavity and paranasal sinuses, and optimize the choice of effective treatment tactics for patients. At the same time, as authoritative literary sources show, there is a continuing trend towards an increase in the incidence of polypous rhinosinusitis, with frequent relapses accompanied by a significant decrease in quality of life. In this regard, the issues of searching for markers of endotyping of polypous rhinosinusitis remain relevant, which can make it possible to prescribe pathogenetic treatment to the patient at an early stage and ensure the prognosis of the disease.

Aim. To analyze the relative density of immunocompetent lymphocytic cells with morphometric confirmation in patients with polypous rhinosinusitis with immune T2-inflammation.

Materials and methods. The study was conducted with the participation of 22 patients with a verified diagnosis of polypous rhinosinusitis who were hospitalized for elective surgery. All patients were divided into the main group - T2 polypous rhinosinusitis endotype and the control group - Non-T2 polypous rhinosinusitis endotype. Anamnestic, clinical and laboratory data and morphometric criteria of both groups are analyzed.

Results and discussion. In the patients of the main group, there was a tendency to a clear increase in the level of the absolute number of eosinophils in the blood and ranged from 320 to 1512 cells/ml. The analysis of anamnestic data revealed in the patients of the main group an increase in the frequency of re-operations of 21.4% compared to the control group of 12.5%. A high disease history of 29 years and a long relapse of up to 27.5 years was noted in the control group, while in the main group, against the background of a shorter course of polypous rhinosinusitis of 18.2 years, the duration of relapse was more than 4 times shorter compared to the time period of relapses in the control group and was only 6 years. Morphometrically, in the intraoperatively taken polyp tissue, it was found that the relative density of plasmocytes in the inflammatory infiltrate of the polyp stroma in patients in the main group was higher than in the control group and amounted to 0.06 and 0.04 cells per 1 mm², respectively.

Conclusion. The search for pathogenetic markers of morphometric features and immunological aspects of the formation of a specific immune response in patients with polypous rhinosinusitis will make it possible to prescribe effective treatment to the patient and predict the outcome of the disease.

Keywords: polypous rhinosinusitis, endotype, immunity, cytokines, plasmocytes.

1 Введение

В структуре обращаемости пациентов, за медицинской помощью к врачу оториноларингологу, лидирующее место занимают заболевания верхних дыхательных путей [1,4]. Определенный интерес в этом контексте представляет хроническая патология носа и околоносовых пазух (ОНП) [5,6]. Одним из вариантов является полипозный риносинусит (ПРС) развившийся вследствие патологического ремоделирования слизистых оболочек покрывающих ОНП и имеющий определенные тенденции к малигнизации [2,6,9]. В классификациях первых версий Европейских позиционных документов по риносинуситу и полипам носа от 2007, 2012 годов, хронический риносинусит позиционировался 2 фенотипами - с полипами (CRSwNP) и без полипоза (CRSSNP). Заболевание характеризовалось длительным течением (более 12 недель), полипоз носа подтверждался эндоскопической визуализацией в среднем носовом ходе с обеих сторон. В последних Европейских согласительных документах по лечению острого и хронического синусита и назальных полипов (EPOS 2020) ПРС включен в фенотип первичного диффузного хронического риносинусита [10]. Особое внимание в EPOS 2020 и адаптированных Российских клинических рекомендациях, уделяется следующим цитокинам: IL-4, IL-5, IL-13, посредством которых осуществляется запуск процесса ремоделирования ткани, что клинически проявляется склонностью к рецидивирующему течению заболевания. Участие врожденного иммунитета, осуществляется опосредованно через врожденные лимфоидные клетки второго типа. Роль приобретенного иммунитета в процессе длительного воспаления принадлежит В-лимфоцитам, базофилам, тучным клеткам, эозинофилам. Плазмocyты, являясь специализированными клетками В-клеточного звена, опосредованно участвуют в синтезе иммуноглобулинов, в частности отвечают за выработку IgE-антитела. Взаимодействуя с Т-клетками, плазмocyты влияют на выработку активных цитокинов: IL-4, IL-5 и IL-13, влияющих на нарушение целостности барьера, формирование мезенхимальной трансформации эпителия, субэпителиального фиброза и ремоделирования ткани [11,12]. Таким образом, роли иммунного ответа в формировании ПРС уделяется особое внимание и активно рассматривается на протяжении нескольких десятилетий [7,15].

Сложности в лечении полипоза носа обусловлены гетерогенностью пусковых факторов, обуславливающих патогенез воспалительных изменений слизистой оболочки носа и ОНП хронического характера, приводящих к рецидивам [3,8]. В силу того, что фенотипы не позволяют «осветить» все патофизиологические аспекты развития заболевания, введены понятия «эндотипов» ПРС, отличающихся между собой как патофизиологическими механизмами, так и ответом на проводимое лечение. В последние годы проведено большое количество клинических исследований, позволяющих ориентироваться в выборе эффективной тактики лечения пациентов с ПРС. Выделены важнейшие клинико-лабораторные показатели активности процесса, что легло в основу дальнейших исследований. Вместе с тем,

распространенность заболевания растет, и пациенты с значительным ухудшением качества жизни активно обращаются за медицинской помощью.

Таким образом, поиск маркеров «эндотипирования» ПРС, способных в ранние сроки назначить эффективное лечение пациенту, прогнозировать исход заболевания продолжают оставаться актуальной и обосновывают необходимость дальнейших поисков разрешения проблемы.

Цель. Проанализировать относительную плотность иммунокомпетентных клеток лимфоцитарного ряда с морфометрическим подтверждением у пациентов полипозного риносинусита с иммунным Т2-воспалением.

2 Материалы и методы

Исследование проведено на клинических базах кафедр оториноларингологии и патологической анатомии ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России с участием 22 пациентов с клинически верифицированным диагнозом полипозного риносинусита. Работа одобрена этическим комитетом ФГБОУ ВО ЮУГМУ Минздрава России № 9 от 22.09.22. и участвующими в сборе клинических данных учреждениями ГАУЗ «ГКБ№6 г. Челябинск» и ГБУЗ ЧОПАБ. При включении участников в исследование у всех пациентов было получено информационное согласие. Критериями включения являлись пациенты с диагнозом ПРС (J33.8), в возрасте от 36-85 лет (59,1% пациентов были старше 50 лет, что соответствовало эпидемиологическим показателям клинических рекомендаций по полипозному риносинуситу, госпитализированные для выполнения хирургического лечения двусторонней полипоэтомидотомии [8]. Все пациенты отмечали существенное снижение качества жизни [2,8]. Критериями не включения являлись: возраст до 18 и старше 85 лет, обострение ПРС, прием пероральных или интраназальных ГКС в течение 4 недель или антилейкотриенов в течение 2 недель до госпитализации, односторонний ПРС, опухоли носа и ОНП, синдром Картагенера, муковисцидоз, заболевания крови, туберкулез, ВИЧ, другие иммунодефицитные состояния.

В зависимости от анамнестических и лабораторно-инструментальных данных все пациенты были разделены на две группы: основную (n= 8) составили пациенты с ПРС «эндотипа Т2» и контрольную группу (n= 14) вошли больные с ПРС «эндотип Не-Т2». Всем пациентам в предоперационный период проведено клиническое обследование, включающее эндоскопический осмотр полости носа, компьютерную томографию носа и ОНП, общий анализ и биохимические показатели крови. Среди жалоб были зарегистрированы затруднение носового дыхания, снижение обоняния, назальные выделения слизистого характера, постназальный затек, нарушение сна, снижение физической активности и апатия.

При выполнении эндоскопии полости носа у всех обследуемых визуализировались назальные полипы, распространяющиеся за пределы среднего носового хода 2-3 стадии полипы по Lund V.J., Kennedy D. W, назальное отделяемое слизистого характера с постназальным затеканием [14].

89 На КТ околоносовых пазух визуализировалась обтурация назальными
90 полипами общего носового хода, снижение пневматизации околоносовых
91 пазух полипы 6-8 баллов по Lund V.J., Mackay I.S [13]. В клиническом анализе
92 крови определялась эозинофилия до 1512 клеток/мкл.

93 При проведении двусторонней полипоэтомидотомии удаленные
94 фрагменты полипозной ткани использовали для проведения
95 морфометрического анализа. Критерием для исследования была выбрана
96 плотность плазмоцитов в инфильтрате. Для приготовления препаратов,
97 полученный материал, фиксировали в 10% забуференном нейтральном
98 формалине, обезживали в 99% изопропанол, заливали в парафин по
99 стандартной методике. На ротормом микротоме готовили срезы толщиной 5
100 мкм и окрашивали их гематоксилином и эозином с целью проведения обзорной
101 микроскопии. В работе были использованы дополнительные
102 иммуногистохимические окраски: экспрессию белков изучали
103 иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных
104 мышинных антител к CD 138, который выявляет клетки плазмочитарной линии
105 и их относительную плотность в инфильтрате. Просмотр осуществляли с
106 помощью микроскопа Optika microscopes. Морфометрический анализ был
107 проведен с помощью программы Морфология 5,2.

108 3 Результаты и обсуждение

109 Полученные данные общего анализа крови (ОАК) у пациентов
110 контрольной группы с эндотипом He-T2 ПРС уровень абсолютного количества
111 эозинофилов в крови варьировали от 65 до 180 клеток /мкл., что соответствует
112 норме. Эндотип T2 ПРС сопровождается формированием 2-го типа
113 иммунологического ответа с преобладанием эозинофильного воспаления,
114 вследствие чего в ОАК пациентов основной группы прослеживается
115 тенденция к четкому повышению данного показателя от 320 до 1512 клеток
116 /мкл.

117 Сравнительный анализ анамнестических данных показал, что у 63%
118 пациентов в основной и у 50% контрольной групп не имели в анамнезе
119 оперативного лечения. Исходя из этого, у пациентов имевших не длительный
120 стаж заболевания, можно рассматривать как впервые выявленный ПРС.
121 Высота показателей свидетельствует о высоком росте заболевания,
122 актуализируя ценность проводимого исследования. Так, что у 50% пациентов
123 контрольной группы в анамнезе присутствовали хирургические
124 вмешательства по удалению назальных полипов, из них у 37,5% отмечено
125 однократное проведение полипотомии носа, реоперации имели место в 12,55%
126 случаев. В основной группе 35,7% пациентов указывали на проведенное
127 хирургическое лечение заболевания. Однако, по данным ответов респондентов
128 в пределах данной группы, частота выявления реопераций была выше, чем
129 впервые выполненных оперативных вмешательств. Наиболее высокая
130 кратность реопераций прооперированных больных указывает на
131 необходимость повторной хирургической коррекции внутренней
132 архитектоники полости носа в виду высокой склонности к рецидивам

эндотипа T2 ПРС. В сравнении с частотой повторного оперативного лечения в группе контроля, у пациентов основной группы частота вновь выполненных хирургических вмешательств была выше, чем у больных ПРС эндотип Не-T2, и составляла 21,4% в сравнении с 14.3%, соответственно.

У пациентов контрольной группы, имеющих перенесенную двустороннюю полипозтмоидотомию в анамнезе, наряду с высоким стажем эндотипа Не-T2 ПРС (29 лет) был отмечен длительный рецидив заболевания до 27,5 лет, в то время как в основной группе на фоне менее длительного течения эндотипа T2 ПРС (18,2 года), продолжительность рецидива была более чем в 4 раза короче в сравнении временным периодом рецидивов в контрольной группе и составляла всего 6 лет.

При гистологическом исследовании ткани полипа в обеих группах визуализировались отечная строма полипозной ткани, содержащая как отдельные кисты, железы и фибробласты, так и воспалительные инфильтраты, в состав которых вошли нейтрофилы, эозинофилы, лимфоциты, макрофаги и тучные клетки. Состав инфильтрата является важнейшей характеристикой воспалительного процесса, лежащего в основе ремоделирования слизистой полости носа и ОНП. В основной группе отмечено повышение относительной плотности плазматических клеток в инфильтрате по сравнению с контрольной группой и составляло 0,06 и 0,04 клеток в 1 мм² соответственно. Следует отметить, что плазматические клетки являются конечной формой В-лимфоцита, продуцирующего антитела и участвующего в синтезе иммуноглобулинов. Накопление их может свидетельствовать об активной роли иммунного ответа при активации хронического воспаления.

4 Выводы

Поиск патогенетических маркеров морфометрических особенностей и иммунологических аспектов формирования приобретенного иммунного ответа у пациентов с полипозным риносинуситом позволит назначать эффективное лечение пациенту и ориентировать его относительно прогноза болезни.

ТИТУЛЬНЫЙ ЛИСТ_МЕТАДАННЫЕ

Блок 1. Информация об авторе ответственном за переписку

Коркмазов Арсен Мусосович, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;

адрес: Челябинск, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ленгина Мария Александровна;

телефон: 8(932) 010-00-06;

e-mail: Korkmazov09@gmail.com

Korkmazov Arsen Musosovich, Ph.D. of Medical Sciences, associate professor of the Department of Otorhinolaryngology, FSBEI HE "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of Russia;

address: Chelyabinsk, FSBEI HE "South Ural State Medical University" of the Ministry of Health of Russia, Korkmazov Arsen Musosovich;

telephone: 8(932) 010-00-06;

e-mail: Korkmazov09@gmail.com

Блок 2. Информация об авторах

Ленгина Мария Александровна, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, 454092, г. Челябинск, ул. Воровского, 64;

телефон: 8(932)010-00-06;

e-mail: korkmazov74@gmail.com

Lengina Maria Alexandrovna, candidate of medical sciences, associate professor of the Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;

telephone: 8(932)010-00-06;

e-mail: korkmazov74@gmail.com

Крюков Андрей Иванович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор ГБУЗ города Москвы «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» Департамента

здравоохранения города Москвы; заведующий кафедры оториноларингологии ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России;

e-mail: KryukovAI1@zdrav.mos.rub

Andrey Ivanovich Kryukov, MD, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Director of the Sverzhovsky Scientific Research Clinical Institute of Otorhinolaryngology of the Moscow Department of Health; Head of the Department of Otorhinolaryngology of the Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation;

e-mail: KryukovAI1@zdrav.mos.rub

Казачков Евгений Леонидович, д.м.н, профессор, заведующий кафедры патологической анатомии и судебной медицины, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;

e-mail: doctorkel@yandex.ru

Evgeny Leonidovich Kazachkov - Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Pathological Anatomy, South Ural State Medical University;

e-mail: doctorkel@yandex.ru

Медведева Юлия Алексеевна, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии и судебной медицины ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России;

e-mail: uamedvedeva@mail.ru

Julia Alekseevna Medvedeva - Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor Department of Pathological Anatomy, South Ural State Medical University;

e-mail: uamedvedeva@mail.ru

Блок 3. Метаданные статьи

РЕАЛИЗАЦИЯ АДАПТИВНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА
ПЛАЗМАТИЧЕСКИМИ КЛЕТКАМИ НА ЭТАПАХ ФОРМИРОВАНИЯ
ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА

REALIZATION OF THE ADAPTIVE IMMUNE RESPONSE BY PLASMA
CELLS AT THE STAGES OF FORMATION OF POLYPOUS RHINOSINUSITIS

Сокращенное название статьи для верхнего колонтитула:

АДАПТИВНЫЙ ИММУНИТЕТ ПРИ ПОЛИПОЗНОМ РИНОСИНУСИТЕ

ADAPTIVE IMMUNITY IN POLYPOUS RHINOSINUSITIS

Ключевые слова: полипозный риносинусит, эндотип, иммунитет, цитокины, плазмоциты.

Keywords: polypous rhinosinusitis, endotype, immunity, cytokines, plasmocytes.

Иммунологические чтения в Челябинске.

Количество страниц текста – 4,

Количество таблиц – 0,

Количество рисунков – 0.

29.03.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

Порядковый номер	Авторы, название публикации, выходные данные	ФИО, название публикации на английском	Полный интернет адрес или DOI
1.	Коркмазов М.Ю., Корнова Н.В., Ленгина М.А., Смирнов А.А., Коркмазов А.М., Дубинец И.Д. Эффективная антибактериальная терапия внебольничной оториноларингологической респираторной инфекции (клиническое описание) // Медицинский совет, 2022. № 20. С. 73-81.	Korkmazov M.Yu., Kornova N.V., Lengina M.A., Smirnov A.A., Korkmazov A.M., Dubinets I.D. Effective antibiotic therapy for community-acquired otorhinolaryngological respiratory infection (clinical description). <i>Meditinskiy sovet = Medical Council</i> , 2022, no. 20, pp. 73-81. (In Russ.)	https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-73-81
2.	Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А., Коркмазов А.М., Кравченко А.Ю. Влияние постковидного синдрома на качество жизни пациентов с аллергическим ринитом и эозинофильным фенотипом хронического полипозного риносинусита // Российский медицинский журнал. – 2023. – Т.29, №4. – С. 277-290.	Korkmazov M.Yu., Lengina M.A., Korkmazov A.M., Kravchenko A.Y. Effect of post-COVID syndrome on the quality of life of patients with allergic rhinitis and eosinophilic phenotype of chronic polyposis rhinosinusitis. <i>Rossiiskii meditsinskii zhurnal = Russian Medicine</i> , 2023, Vol. 29, no. 4, pp. 277-290. (In Russ.)	doi: 10.17816/medjrf472079

3.	Коркмазов М.Ю., Зырянова К.С., Белошангин А.С. Оценка клинической эффективности фитотерапевтического лекарственного препарата в лечении и профилактике рецидивов острых риносинуситов у детей г. Челябинска // Медицинский совет. – 2016. – №7. – С. 90-93.	Korkmazov M.Yu., Zyryanova K.S., Beloshangin A.S. Evaluation of the clinical efficacy of a phytotherapeutic drug in the treatment and prevention of recurring acute rhinosinusitis in children of Chelyabinsk. <i>Meditinskiy sovet = Medical Council</i> , 2016, no.7, pp.90-93. (In Russ.)	doi: 10.21518/2079-701X-2016-07-90-93
4.	Коркмазов М.Ю., Ястремский А.П., Корнова Н.В., Ленгина М.А., Коркмазов А.М. Лечебно-диагностические подходы в терапии хронического тонзиллита//Медицинский Совет. 2022.№20. С.90-99.	Korkmazov M.Yu., Yastremsky A.P., Kornova N.V., Lengina M.A., Korkmazov A.M. Therapeutic and diagnostic approaches in the treatment of chronic tonsillitis. <i>Meditinskiy sovet = Medical Council</i> . 2022. No. 20.90-99. (In Russ.)	https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-90-99
5.	Коркмазов М.Ю., Казачков Е.Л., Ленгина М.А., Дубинец И.Д., Коркмазов А.М. Причинно-следственные факторы развития полипозного риносинусита//Российская ринология. 2023;31(2):124-130.	Korkmazov M.Yu., Kazachkov E.L., Lengina M.A., Dubinets I.D., Korkmazov A.M. Cause-effect factors of rhinosinusitis poliposa development. <i>Russian Rhinology</i> . 2023;31(2):124-130. (In Russ.)	https://doi.org/10.17116/rosrino202331021124
6.	Коркмазов М. Ю., Ангелович М. С., Ленгина М. А., Белоусов С. Ю. Клинический случай ангиосаркомы решетчатого лабиринта и лобной	Korkmazov M. Yu., Angelovich M. S., Lengina M. A., Belousov S. Y. Clinical case of angiosarcoma of the latticed	DOI 10.17116/otorino202287041102.

	пазухи, вопросы морфологической верификации диагноза// Вестник оториноларингологии. 2022. Т. 87, № 4. С. 102-106.	labyrinth and frontal sinus, issues of morphological verification of diagnosis. <i>Bulletin of otorhinolaryngology</i> . 2022. Vol. 87, No. 4. pp. 102-106. (In Russ.)	
7.	Лазарева, А. М., Смирнова О. В. Иммунологические особенности различных фенотипов хронического риносинусита// Медицинская иммунология. 2025. Т. 27, № 2. С. 275-286.	Lazareva, A.M., Smirnova O. V. Immunological features of various phenotypes of chronic rhinosinusitis. <i>Medical immunology</i> . 2025. Vol. 27, No. 2. pp. 275-286. (In Russ.)	DOI 10.15789/1563-0625-IFO-3026.
8.	Полипозный риносинусит. Клинические рекомендации. 2019. [Электронный ресурс].	Polypous rhinosinusitis. Clinical recommendations. 2019. [Electronic resource]. (In Russ.)	https://www.vodkb.ru/wp-content/uploads/pages/documents/clin-recomend/Polipoznyj-rinosinusit19.pdf
9.	Полипозный риносинусит. ID:890_1. Возрастная категория: Взрослые: Клинические рекомендации / И. А. Ким, Е. В. Носуля, С. В. Рязанцев [и др.]. – Москва: Без издательства, 2024. – 37 с.	Polypous rhinosinusitis. ID:890_1. Age category: Adults: Clinical recommendations / I. A. Kim, E. V. Nosulya, S. V. Ryazantsev [et al.]. – Moscow: Without publishing house, 2024. – 37 p. (In Russ.)	
10.	Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, Toppila-Salmi S, Bernal-Sprekelsen M, Mullol J. Executive summary of	Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, Toppila-Salmi S, Bernal-Sprekelsen M, Mullol J.	doi: 10.4193/Rhin20.601.

	EPOS 2020 including integrated care pathways. <i>Rhinology</i> . 2020 Apr 1;58(2):82-111.	Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. <i>Rhinology</i> . 2020 Apr 1;58(2):82-111.	
11.	Halderman A., Lane AP. Genetic and Immune Dysregulation in Chronic Rhinosinusitis. <i>Otolaryngol Clin North Am</i> . 2017 Feb;50(1):13-28.	Halderman A., Lane AP. Genetic and Immune Dysregulation in Chronic Rhinosinusitis. <i>Otolaryngol Clin North Am</i> . 2017 Feb;50(1):13-28.	DOI: 10.1016/j.otc.2016.08.009
12.	Ho J., Bailey M., Zaunders J., Mrad N., Sacks R., Sewell W., Harvey RJ. Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) are increased in chronic rhinosinusitis with nasal polyps or eosinophilia. <i>Clin Exp Allergy</i> . 2015 Feb;45(2):394-403.	Ho J., Bailey M., Zaunders J., Mrad N., Sacks R., Sewell W., Harvey RJ. Group 2 innate lymphoid cells (ILC2s) are increased in chronic rhinosinusitis with nasal polyps or eosinophilia. <i>Clin Exp Allergy</i> . 2015 Feb;45(2):394-403.	DOI: 10.1111/cea.12462
13.	Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. <i>Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl</i> . 1995 Oct; 167:17-21	Lund VJ, Kennedy DW. Quantification for staging sinusitis. The Staging and Therapy Group. <i>Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl</i> . 1995 Oct; 167:17-21	PMID: 7574265.

14.	Lund V, Mackay I.S. Staging in chronic rhinosinusitis. <i>Rhinology</i> 1993. № 31: 183-184.	Lund V, Mackay I.S. Staging in chronic rhinosinusitis. <i>Rhinology</i> 1993. № 31: 183-184.	doi: 10.1016/j.otohns.2007.02.004.
15.	Pan L, Liu Z. Classification of chronic rhinosinusitis with nasal polyps based on eosinophilic inflammation. <i>Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi</i> . 2019 Mar 7;54(3):222-226.	Pan L, Liu Z. Classification of chronic rhinosinusitis with nasal polyps based on eosinophilic inflammation. <i>Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi</i> . 2019 Mar 7;54(3):222-226.	DOI: 10.3760/cm.a.j.issn.1673-0860.2019.03.013