

## НЕКОТОРЫЕ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ ПОЛИПОЗНОГО РИНОСИНУСИТА

Коркмазов М.Ю.<sup>1</sup>, Ленгина М.А.<sup>1</sup>, Дубинец И.Д.<sup>1</sup>, Кравченко А.Ю.<sup>2</sup>,  
Клепиков С.В.<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> ГАУЗ «Областная клиническая больница № 3», г. Челябинск, Россия

<sup>3</sup> ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия

**Резюме.** Особую актуальность в лечении хронического полипозного риносинусита за последнее десятилетие приобретает использование таргетной терапии различными моноклональными антителами. Связано это прежде всего с высокой частотой заболеваемости, полиэтиологичностью и особенностью патогенетических механизмов формирования полипозного процесса, малой эффективностью существующих методов лечения, склонностью к рецидивам и коморбидным состояниям. В статье приводится краткая историческая справка об участии различных предикторов в ремоделировании слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух на этапах формирования полипозного процесса, обосновывающих необходимость использования в лечении моноклональных антител. На основе рассмотрения ведущей роли Th2-воспаления в иммунопатогенезе формирования полипозных вегетаций, теоретически оценено влияние таргетной терапии в лечении хронического полипозного риносинусита, освещены некоторые важные моменты, нуждающиеся в дальнейшей корректировке. Несомненно, ингибирование синтеза «нужных» интерлейкинов приводит к улучшению клинической симптоматики и уменьшению размеров полипозных вегетаций, но в то же время реальные биохимические трансформации слизистой оболочки полости носа мало изучены. Так, попытка ингибирования какого-то цитокина может привести к опосредованной блокаде других провоспалительных цитокинов. В этом контексте необходимо дальнейшее изучение фармакодинамики препаратов таргетной терапии с прописанием четких противопоказаний к их применению.

**Ключевые слова:** иммунопатогенез, цитокины, хронический полипозный риносинусит, таргетная терапия

### Адрес для переписки:

Коркмазов Мусос Юсуфович  
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный  
медицинский университет» Министерства  
здравоохранения РФ  
454092, Россия, г. Челябинск, ул. Воровского, 64.  
Тел.: 8 (932) 010-00-06.  
E-mail: Korkmazov74@gmail.com

### Address for correspondence:

Musos Yu. Korkmazov  
South Ural State Medical University  
64 Vorovsky St  
Chelyabinsk  
454092 Russian Federation  
Phone: +7 (932) 010-00-06.  
E-mail: Korkmazov74@gmail.com

### Образец цитирования:

М.Ю. Коркмазов, М.А. Ленгина, И.Д. Дубинец,  
А.Ю. Кравченко, С.В. Клепиков «Некоторые  
иммунологические аспекты таргетной терапии  
полипозного риносинусита» // Российский  
иммунологический журнал, 2023. Т. 26, № 3. С. 301-306.  
doi: 10.46235/1028-7221-8955-SIA

© Коркмазов М.Ю. и соавт., 2023  
Эта статья распространяется по лицензии  
Creative Commons Attribution 4.0

### For citation:

M. Yu. Korkmazov, M. A. Lengina, I. D. Dubinets,  
A. Yu. Kravchenko, S. V. Klepikov "Some immunological  
aspects of targeted therapy in polypous rhinosinusitis", Russian  
Journal of Immunology/Rossiyskiy Immunologicheskii  
Zhurnal, 2023, Vol. 26, no. 3, pp. 301-306.  
doi: 10.46235/1028-7221-8955-SIA

© Korkmazov M. Yu. et al., 2023  
The article can be used under the Creative  
Commons Attribution 4.0 License

DOI: 10.46235/1028-7221-8955-SIA

## SOME IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF TARGETED THERAPY IN POLYPOUS RHINOSINUSITIS

Korkmazov M.Yu.<sup>a</sup>, Lengina M.A.<sup>a</sup>, Dubinets I.D.<sup>a</sup>, Kravchenko A.Yu.<sup>b</sup>, Klepikov S.V.<sup>c</sup>

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

<sup>b</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Hospital No. 3, Chelyabinsk, Russian Federation

<sup>c</sup> Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

**Abstract.** Over the past decade, targeted therapy with various monoclonal antibodies has become particularly relevant for the treatment of chronic polypous rhinosinusitis (PR). This is primarily due to the high incidence rate, polyetiologiological origin and pathogenetic features of polyposis development, low effectiveness of existing treatment approaches, the tendency for relapse, and comorbid conditions. The article provides a brief historical background concerning various predictors of the mucous membrane remodeling in the nasal cavity and paranasal sinuses at the stages of the polyposis formation thus justifying the need for implementation of monoclonal antibodies in the treatment schedules. Considering the leading role of Th2-inflammation in immunopathogenesis of developing polypous vegetations, the influence of targeted therapy upon treatment of chronic polypous rhinosinusitis is theoretically evaluated, and we highlight some important issues that should be further specified. Undoubtedly, inhibition of the synthesis of “necessary” interleukins leads to improvement in clinical symptoms and reduced size of polypous vegetations. At the same time, the real biochemical transformations of the nasal mucosa have been scarcely studied. E.g., an attempt to inhibit some cytokine may lead to indirect blockage of other pro-inflammatory cytokines. In future, it is necessary to study the pharmacodynamics of targeted drugs in order to clarify distinct contraindications to their use.

*Keywords:* immunopathogenesis, cytokines, chronic polypous rhinosinusitis, targeted therapy

### Введение

Как отмечено в последних Российских клинических рекомендациях по лечению хронического полипозного риносинусита (ХПРС) и Европейских согласительных документах EPOS-2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps), для врача-оториноларинголога понимание патогенеза формирования полипозного процесса представляет исключительную важность. Связано это прежде всего с многогранной полиэтиологичностью, высокой частотой заболеваемости, склонностью к рецидивам и коморбидным состояниям [1, 4, 7].

### Материалы и методы

За последние десятилетия понимание иммунологических аспектов воспаления в патогенезе ХПРС расширялось, некоторые гипотезы были изучены, появлялись новые. Так, например, в конце XX века в полипозной ткани были выделены активированные эозинофилы (эозинофильное пропитывание) и подтверждено существенное влияние последних на хронизацию воспаления при полипозах носа [14]. В то же время другими учеными при ХПРС был зарегистри-

рован процесс активации IgE, эотаксина, IL-5, и лейкотриенов, что привело большему пониманию патогенетических механизмов [6]. Более детальное изучение патогенетических механизмов участия Th2-воспаления (термин, используемый до недавнего времени) в развитии изолированного полипозного процесса в околоносовых пазухах выявило еще опосредованное воздействие на приобретение хронического диффузного течения [15]. В предыдущей версии согласительного комитета EPOS 2012 были представлены убедительные доказательства влияния T2-цитокинов на активность эозинофилов при развитии ПРС [8]. Это послужило своего рода основанием признания Европейским обществом аллергологов и отоларингологов (ICAR) в 2016 году о ведущей роли IL-13 и IL-5 в патогенезе ХПРС [11]. Все высказанные мнения были отражены в клинических рекомендациях EPOS 2020. Главный акцент ставится на преобладании Th2-эндотипа в патогенезе формирования полипозного процесса и подчеркивается взаимосвязь ХПРС с активацией воспалительных клеток и медиаторов воспаления, таких как IL-4, IL-5, IL-13, эозинофилов и тучных клеток. Исходя из этого Европейским форумом исследований и образования в обла-

сти аллергии и заболеваний дыхательных путей (EUFOREA 2021) предложен контроль степени тяжести ХПРС и представлены методики терапевтической коррекции [12]. Одновременными исследователями ICAR (2021) было установлено, что 87% пациентов с ХПРС имеют Th2-эндотип (IL-4, IL-5, IL-13, эозинофильный катионный белок, Р-гликопротеин [9].

## Результаты и обсуждение

В пролонгированной инициации Th2-воспаления при ХПРС участвуют практически все клетки иммунной системы. При этом задействован как адаптивный иммунитет посредством В-лимфоцитов, синтезирующих иммуноглобулин Е (IgE), тучных клеток, базофилов, эозинофилов, так и клетки врожденного иммунитета (ILC2). В любом случае, ключевыми центральными цитокинами, вызывающими Th2-воспаление, являются IL-4, IL-5, IL-13. Так, например, одним из предикторов ремоделирования слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух и рецидива ПРС, продуцируемый Th2 и ILC2, IL-5 индуцирует эозинофилию, мобилизуя эозинофилы в слизистой оболочке, участвует в их дифференцировке, созревании, активации, что приводит к повреждению эпителия дыхательных путей, нарушению мукоцилиарного клиренса [13]. А IL-4 и IL-13, имеющие общую -цепь рецептора IL-4, индуцируют пролиферацию В-лимфоцитов, стимулируют локальный синтез IgE и IgG4, активируют sIgE-рецепторы, находящиеся на эозинофилах, моноцитах, базофилах и тучных клетках, стимулируя гиперплазию бокаловидных клеток, гиперсекрецию слизи, а также обеспечивают дифференцировку Th2 из Th0 [10]. Указанные цитокины влияют на нарушение целостности барьера, приводя к мезенхимальной трансформации эпителия, субэпителиальному фиброзу и ремоделированию ткани с образованием полипов [2].

Таким образом, изучение иммунопатогенеза позволило сформировать стратегии выбора лечения пациентов с ХПРС. Так, основываясь на результатах клинических исследований, руководящая группа EPOS-2020 предлагает использовать в лечении хронического риносинусита, в том числе с полипозным процессом, интраназальных глюкокортикостероидов (ин ГКС), в сочетании с короткими, 1 или 2 раза за 6-12 месяцев, курсами системных ГКС, антигистаминных препаратов, интраназальных деконгестантов, средств ирригационной терапии (физиологический изотонический раствор), а также инновационных лекарственных средств, прицельно воздей-

ствующих на Th2-воспаление – биологические препараты. Последние назначают при подтвержденном двустороннем назальном полипозе пациентам, в анамнезе которых имеет место эндоскопическое оперативное вмешательство по поводу удаления полипов носа. Согласно клиническим рекомендациям для назначения биологических препаратов необходимо наличие не менее трех критериев из нижеперечисленных: признаки Th2-воспаления, потребность ГКС системного действия или противопоказания к их назначению; значительное снижение показателей качества жизни, гипосмию, вплоть до полной аносмии, сопутствующую бронхиальную астму [3, 4, 7]. Критериями оценки ответа на терапию биологическими препаратами считают: уменьшение размеров полипов носа; снижение потребности в ГКС системного действия; повышение показателей качества жизни; восстановление либо улучшение обоняния; уменьшение влияния сопутствующих заболеваний. При отсутствии эффекта проводится хирургическое лечение [3, 5]. Среди противопоказаний к проведению лечения ХПРС биологическими препаратами выделяют: повышенную чувствительность к препарату или любому из его вспомогательных веществ, детский возраст до 6 лет у пациентов с атопическим дерматитом среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью, детский возраст до 12 лет у пациентов с бронхиальной астмой среднетяжелого и тяжелого течения в связи с неустановленными эффективностью и безопасностью.

Фармакодинамика генно-инженерных биологических препаратов обеспечивается благодаря механизму подавления сигналов от IL-4 и IL-13 посредством связывания рекомбинантного моноклонального антитела с общей для мембранных клеточных рецепторов IL-4 и IL-13 альфа-субъединицей рецептора IL-4. После присоединения моноклона к интерлейкину эти субъединицы образуют димер, который запускает внутриклеточную сигнализацию через JAK STAT путь и ингибирует передачу сигнала IL-4 через рецептор первого типа и передачу сигнала IL-4 и IL-13 через рецептор второго типа. Это приводит блокированию воспалительных клеток (В-лимфоцитов, эозинофилов, базофилов, тучных клеток, фибробластов) и медиаторов воспаления (IL-4, IL-5, IL-13, IL-25, IL-33, тимустромального липопротеина, эотаксина, тимусассоциированного регуляторного хемокина).

Однако необходимо учитывать, что имеющийся на поверхности клетки гетеродимерный мембранный клеточный рецептор, который состоит

из двух субъединиц, обладающих сродством к ИЛ-4, при взаимодействии с последним, активирует и В-лимфоциты, переключая их на синтез не только IgE, но и целого каскада гликопротеидов, в первую очередь продуцирование иммуноглобулинов класса А, G и М. Кроме того, моноклональные антитела блокируя клетки, несущие рецепторы к ИЛ-4, тормозят остальные каскады этих клеток, что может привести к выключению В-клеточного ответа, который в свою очередь несмотря на клиническое улучшение в виде уменьшения воспаления, вероятно, может повлечь за собой провоцирование отдаленных последствий.

Здесь необходимо учитывать возможную блокировку помимо какого-либо определенного медиатора воспаления, на функционирование которого направлено действие человеческого рекомбинантного моноклонального антитела, опосредованное торможением продукции других провоспалительных цитокинов.

В данном случае необходимо помнить о возможном формировании аутоиммунного механизма при контакте комплекса моноклональное антитело-иммуноглобулин с макрофагами, которые воспринимают клетку как поврежденную и ликвидируют ее.

В настоящее время известно о ведущей роли Th2-воспаления в патогенезе ХПРС, и в этом контексте необходимо разобрать несколько важных моментов нуждающихся в дальнейшей корректировке. Одним из них является функционирование ИЛ-13. Известно, что на мембране рецептор к ИЛ-13 состоит из 2 димеров, т. е. для того, чтобы отщепился ИЛ-13, расщепляется димер один — неактивный, а другой становится активным к ИЛ-13. Но моноклональное антитело специфично и связывается как с D-димером, так и ИЛ-13, функционирует на клетках и вне клеток. Синтез ИЛ-13 под воздействием моноклонального антитела, которые представлены на мембране клетки, приводя блокированию отщепления ИЛ-13, дополнительно блокируют саму клетку, которая продуцирует ИЛ-13. Таким образом, в сыворотке крови резко повышается не только сам ИЛ-13, но плюс еще на клетке, тем самым выключая эту клетку из работы. Сам димер неактивный, он находится на клетке, но введение моноклональных антител приводит блокировке самой клетки, которая имеет ИЛ-13, в виде рецептора, не отщепленного еще. Таким образом, спорным остается вопрос, утверждаемый некоторыми исследователями об интактности клетки от антител.

Другой момент, влияние комплекса антиген (клетка) — антитело и его связывание с клеточными рецепторами Fc-фрагменту, например,

макрофагов, дендритных клеток. Фагоциты через их Fc-рецепторы могут уничтожать данный комплекс АГАТ как чужеродный антиген и служить источником формирования аутоиммунных процессов. Fc-рецепторы имеются также и на нейтрофилах. Макрофаги и другие фагоциты, которые ликвидируют эти клетки, могут воспринимать ее как поврежденную, что в разы повышает риск формирования аутоиммунного процесса. Несомненно, ингибирование синтеза указанных интерлейкинов приводит к улучшению клинической симптоматики и уменьшению размеров полипозных вегетаций, но в то же время реальные биохимические трансформации слизистой оболочки полости носа мало изучены. Поэтому излишнее желание получить желаемый положительный эффект в отдаленном периоде может привести к непредсказуемым результатам. Ведь с осложнениями со стороны других органов пациенты будут обращаться не к оториноларингологам, а другим специалистам (урологам с повреждением почек, гепатологам с патологией печени, кардиологам с повреждением сердца и т. д.). Такие наблюдения также немногочисленны, и надо понимать, что моноклональные антитела — это вариант иммунносупрессии. Например, те же клетки, синтезирующие ИЛ-4, запускают пролиферацию не только В-лимфоцитов, продуцирующих IgE, но они при этом еще активируют синтез IgG, IgA, IgM В-лимфоцитами, отвечающими за многие варианты гуморального иммунного ответа. Отсюда понятно, что ингибирование работы клетки, синтезирующей IgE, приводит к блокированию всего каскада клеток, которые несут рецептор к ИЛ-4. Кроме того, необходимо помнить, что когда мы блокируем какой-то из этих цитокинов, есть дублирующие его функции другие цитокины, что может не всегда способствовать эффективности антицитокиновой терапии. Плюс к этому опосредованно мы блокируем и другие провоспалительные цитокины, которые могут синтезировать заблокированные клетки. Блокируется рецептор, в дальнейшем выключается вся клетка и секреция сформированных провоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-13, при этом отключаются и другие функции В-клеток, несущих этот рецептор.

## Заключение

Поэтому практическому врачу-оториноларингологу при принятии решения использовать в лечении ХПРС генно-инженерных биологических препаратов необходимо быть очень крайне осторожным, соблюдая следующие рекомендации:

1. При ведении пациентов с ХПРС необходим междисциплинарный подход с участием прежде всего аллергологов и иммунологов, пульмонологов, врачей общей практики, для выявления сопутствующих соматических заболеваний, а также проведения комплексного общеклинического и полного иммунологического обследования, в том числе и определения уровней

цитокинов, против которых направлена антицитокиновая терапия.

2. Несмотря на проведение масштабных клинических исследований, необходимо дальнейшее изучение таргетных препаратов с прописанием четких противопоказаний к применению генно-инженерной биологической терапии.

## Список литературы / References

1. Коркмазов А.М., Дубинец И.Д., Ленгина М.А. Возможности топической антиоксидантной защиты оперированных полостей в практической оториноларингологии // Вестник оториноларингологии, 2017. Т. 82, № 55. С. 14-15. [Korkmazov A.M., Dubinets I.D., Lengina M.A. Possibilities of topical antioxidant protection of operated cavities in practical otorhinolaryngology. *Vestnik otorinolaringologii = Bulletin of Otorhinolaryngology*, 2017, Vol. 82, no. 55, pp. 14-15. (In Russ.)]

2. Коркмазов М.Ю., Ленгина М.А., Дубинец И.Д., Коркмазов А.М., Смирнов А.А. Возможности коррекции отдельных звеньев патогенеза аллергического ринита и бронхиальной астмы с оценкой качества жизни пациентов // Медицинский совет, 2022. Т. 16, № 4. С. 24-34. [Korkmazov M.Yu., Lengina M.A., Dubinets I.D., Korkmazov A.M., Smirnov A.A. Opportunities for correction of individual links of the pathogenesis of allergic rhinitis and bronchial asthma with assessment of the quality of life of patients. *Meditinskii sovet = Medical Council*, 2022, Vol. 16, no. 4, pp. 24-34. (In Russ.)]

3. Коркмазов М.Ю., Дубинец И.Д., Ленгина М.А., Коркмазов А.М., Корнова Н.В., Рябенко Ю.И. Отдельные показатели иммунологической реактивности при хирургической альтерации лор-органов // Российский иммунологический журнал, 2022. Т. 25, № 2. С. 201-206. [Korkmazov M.Yu., Dubinets I.D., Lengina M.A., Korkmazov A.M., Kornova N.V., Ryabenko Yu.I. Distinct indexes of immunological reactivity in surgical alteration of ORL organs. *Rossiyskiy immunologicheskii zhurnal = Russian Journal of Immunology*, 2022, Vol. 25, no. 2, pp. 201-206. (In Russ.)]. doi: 10.46235/1028-7221-1121-DIO.

4. Полипозный риносинусит. Клинические рекомендации. 2019. [Электронный ресурс]. Режим доступа: <https://www.vodkb.ru/wp-content/uploads/pages/documents/klin-recomend/Polipoznyj-rinosinusit19.pdf> (Дата обращения: 26.01.2023). [Polypous rhinosinusitis. Clinical recommendations. 2019. [Electronic resource]. Access mode: <https://www.vodkb.ru/wp-content/uploads/pages/documents/klin-recomend/Polipoznyj-rinosinusit19.pdf> (Date of the application: January 26, 2023)].

5. Савлевич Е.Л., Егоров В.И., Шачнев К.Н., Татаренко Н.Г. Анализ схем лечения полипозного риносинусита в Российской Федерации // Российская оториноларингология, 2019. Т. 18, № 1 (98). С. 124-134. [Savlevich E.L., Egorov V.I., Shachnev K.N., Tatarenko N.G. The analysis of polypous rhinosinusitis treatment regimens in the Russian Federation. *Rossiyskaya otorinolaringologiya = Russian Otorhinolaryngology*, 2019, Vol. 18, no. 1 (98), pp. 124-134. (In Russ.)]

6. Bachert C., Zhang L., Gevaert P. Current and future treatment options for adult chronic rhinosinusitis: focus on nasal polyposis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2015, Vol. 136, no. 6, pp. 1431-1440.

7. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S., Toppila-Salmi S., Bernal-Sprekelsen M., Mullol J., Alobid I., Anselmo-Lima W.T., Bachert C., Baroody F., von Buchwald C., Cervin A., Cohen N., Constantinidis J., De Gaborly L., Desrosiers M., Diamant Z., Douglas R.G., Gevaert P.H., Hafner A., Harvey R.J., Joos G.F., Kalogjera L., Knill A., Kocks J.H., Landis B.N., Limpens J., Lebeer S., Lourenco O., Meco C., Matricardi P.M., O'Mahony L., Philpott C.M., Ryan D., Schlosser R., Senior B., Smith T.L., Teeling T., Tomazic P.V., Wang D.Y., Wang D., Zhang L., Agius A.M., Ahlstrom-Emanuelsson C., Alabri R., Albu S., Alhabash S., Aleksic A., Aloulah M., Al-Qudah M., Alsaleh S., Baban M.A., Baudoin T., Balvers T., Battaglia P., Bedoya J.D., Beule A., Bofares K.M., Braverman I., Brozek-Madry E., Richard B., Callejas C., Carrie S., Caulley L., Chussi D., de Corso E., Coste A., Hadi U.El., Elfarouk A., Eloy P.H., Farrokhi S., Felisati G., Ferrari M.D., Fishchuk R., Grayson W., Goncalves P.M., Grdnic B., Grgic V., Hamizan A.W., Heinichen J.V., Husain S., Ping T.I., Ivaska J., Jakimovska F., Jovancevic L., Kakande E., Kamel R., Karpischenko S., Kariyawasam H.H., Kawauchi H., Kjeldsen A., Klimek L., Krzeski A., Kopacheva Barsova G., Kim S.W., Lal D., Letort J.J., Lopatin A., Mahdjoubi A., Mesbahi A., Netkovski J., Nyenbue Tshipukane D., Obando-Valverde A., Okano M., Onerci M., Ong Y.K., Orlandi R., Otori N., Ouennoughy K., Ozkan M., Peric A., Plzak J., Prokopakis E., Prepageran N., Psaltis A., Pugin B., Raftopoulos M., Rombaux P., Riechelmann H., Sahtout S., Sarafoleanu C.-C., Searyoh K., Rhee C.-S., Shi J., Shkoukani M., Shukuryan A.K., Sicak M., Smyth D., Sindvongs K., Soklic Kosak T., Stjarne P., Sutikno B., Steinsvag S., Tantilipikorn P., Thanaviratnanich S., Tran T., Urbancic J., Valiulius A., Vasquez de Aparicio C., Vicheva D., Virkkula P.M.,

Vicente G., Voegels R., Wagenmann M.M., Wardani R.S., Welge-Lussen A., Witterick I., Wright E., Zabolotniy D., Zsolt B., Zwetsloot C.P. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2020. *Rhinology*, 2020, Vol. 58, Suppl. S29, pp. 1-464.

8. Fokkens W.J., Lund V.J., Mullol J., Bachert C., Alobid I., Baroody F., Cohen N., Cervin A., Douglas R., Gevaert P., Georgalas C., Goossens H., Harvey R., Hellings P., Hopkins C., Jones N., Joos G., Kalogjera L., Kern B., Kowalski M., Price D., Riechelmann H., Schlosser R., Senior B., Thomas M., Toskala E., Voegels R., Wang de Y., Wormald P.J. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. *Rhinology*, 2012, Vol. 50, Suppl. 23, pp. 1-298.

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. Lavigne P., Lee S.E. Immunomodulators in chronic rhinosinusitis. *World J. Otorhinolaryngol. Head Neck Surg.*, 2018, Vol. 4, no. 3, pp. 186-192.

11. Orlandi R.R., Kingdom T.T., Hwang P.H., International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis. *Int. Forum Allergy Rhinol.*, 2016, Vol. 6, Suppl. 1, pp. S22-S209.

12. Orlandi R.R., Kingdom T.T., Smith T.L., International consensus statement on allergy and rhinology: Rhinosinusitis 2021. *Int. Forum Allergy Rhinol.*, 2021, Vol. 11, no. 3, pp. 213-739.

13. Schleimer R.P. Immunopathogenesis of rhinosinusitis and nasal polyposis. *Annu. Rev. Pathol.*, 2017, Vol. 12, pp. 331-357.

14. Stoop A.E., van der Heijden H.A., Biewenga J., van der Baan S. Eosinophils in nasal polyps and nasal mucosa: an immunohistochemical study. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 1993, Vol. 91, pp. 616-622.

15. van Bruaene N., Perez-Novo C., Basinski T.M., van Zele T., Holtappels G., de Ruyck N., Schmidt-Weber C., Akdis C., van Cauwenberge P., Bachert C., Gevaert P. T-cell regulation in chronic paranasal sinus disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2008, Vol. 121, no. 6, pp. 1435-1441, 1441.e1-3.

---

**Авторы:**

**Коркмазов М.Ю.** — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Ленгина М.А.** — к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Дубинец И.Д.** — к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Челябинск, Россия

**Кравченко А.Ю.** — заведующая отделением оториноларингологии ГАУЗ «Областная клиническая больница № 3», г. Челябинск, Россия

**Клепиков С.В.** — сотрудник отделения оториноларингологии ГБУЗ «Челябинская областная клиническая больница», г. Челябинск, Россия

---

**Authors:**

**Korkmazov M. Yu.**, PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Lengina M.A.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Dubinets I.D.**, PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russian Federation

**Kravchenko A. Yu.**, Head, Department of Otorhinolaryngology, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital No. 3, Chelyabinsk, Russian Federation

**Klepikov S.V.**, Employee, Department of Otorhinolaryngology, Chelyabinsk Regional Clinical Hospital, Chelyabinsk, Russian Federation

---

Поступила 10.05.2023

Отправлена на доработку 29.06.2023

Принята к печати 05.07.2023

---

Received 10.05.2023

Revision received 29.06.2023

Accepted 05.07.2023