

Оценка безопасности применения мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки для терапии хронического полипозного риносинусита

Ю. Е. Еременко¹

Э. А. Шулепова²

А. А. Ниделько³

В. Э. Гурбо⁴ ✉

Н. Г. Антоневиц⁵

А. Е. Гончаров⁶

¹ Республиканский научно-практический центр оториноларингологии, Минск, Беларусь, rnpc@lor.by

² Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь, 4-я городская клиническая больница имени Н. Е. Савченко, Минск, Беларусь, lorkafedra@tut.by

³ Республиканский научно-практический центр оториноларингологии, Минск, Беларусь, anastasiyanid11.11@mail.ru

⁴ Институт биофизики и клеточной инженерии, Минск, Беларусь, veronikamantivoda@gmail.com

⁵ Институт биофизики и клеточной инженерии, Минск, Беларусь, antonevich.n@gmail.com

⁶ Институт биофизики и клеточной инженерии, Минск, Беларусь, andrei.hancharou@gmail.com

Резюме

Введение. Наиболее распространенным методом лечения хронического полипозного риносинусита является функциональная эндоскопическая риносинусохирургия с последующим применением интраназальных глюкокортикостероидов в послеоперационном периоде. Учитывая рецидивирующий характер заболевания, эффективность медикаментозной терапии составляет всего около 50%, а многократные хирургические вмешательства увеличивают риск осложнений, поэтому возникает необходимость поиска новых методов терапии хронического полипозного риносинусита. Важным аспектом является восстановление эпителиального барьера слизистой оболочки носа и снижение воспалительных процессов в ней для облегчения симптомов. Мезенхимальные стволовые клетки, обладающие широким спектром иммуномодулирующих свойств, могут стать перспективным новым средством лечения этого заболевания.

Результаты. Переносимость иммунотерапии биомедицинским клеточным продуктом на основе мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки была хорошей у всех пациентов ($n = 27$). Однако местные реакции (отек слизистой носа в области введения, изменение ее цвета на синюшно-розовый) без клинических проявлений в месте введения суспензии с биомедицинским клеточным продуктом на основе мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки в полости носа наблюдались у пяти человек (36%) в основной группе 1 и у двух человек (15%) в основной группе 2. Общих реакций (повышения температуры тела, изменения частоты сердечных сокращений, артериального давления, аллергических реакций немедленного типа) выявлено не было. У всех пациентов основных и контрольной групп показатели общего, биохимического и иммунологического анализов крови были в норме на всех этапах, не было выявлено статически значимых различий показателей, отклоняющихся от нормы или имеющих клиническое значение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что дополнение стандартного лечения хронического полипозного риносинусита клеточной терапией по данным общего анализа крови не оказывает системного воздействия на организм ($p_{\text{Уэлча, Уилкоксона}} > 0,05$).

Заключение. Клеточная терапия биомедицинским клеточным продуктом на основе мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки при хроническом полипозном риносинусите безопасна и хорошо переносится пациентами. Местное применение мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки при хроническом полипозном риносинусите не оказывает системного воздействия на организм на основании данных общего и биохимического анализов крови, а также ее иммунологического исследования. При местном применении мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки допустимо возникновение местных реакций в месте введения без клинических проявлений: изменение цвета слизистой, отек слизистой оболочки носа.

Ключевые слова: клеточная терапия, стволовые клетки, хронический полипозный риносинусит, безопасность

Для цитирования: Еременко Ю. Е., Шулепова Э. А., Ниделько А. А., Гурбо В. Э., Антоневиц Н. Г., Гончаров А. Е. Оценка безопасности применения мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки для терапии хронического полипозного риносинусита. Лечащий Врач. 2025; 10 (28) 11-17. <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.10.001>

Конфликт интересов. Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Assessment of the safety of mesenchymal stem cells of the olfactory epithelium using for the chronic polypous rhinosinusitis treatment

Yuliya E. Eremenko¹

Elvira A. Shulepova²

Anastasiya A. Nidelko³

Veronika E. Gurbo⁴✉

Natalya G. Antonevich⁵

Andrey E. Goncharov⁶

¹ Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology, Minsk, Belarus, rnpc@lor.by

² Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus, 4th City Clinical Hospital named after N. E. Savchenko, Minsk, Belarus, lorkafedra@tut.by

³ State Institution Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology, Minsk, Belarus, anastasiyanid11.11@mail.ru

⁴ Institute of Biophysics and Cell Engineering, Minsk, Belarus, veronikamantivoda@gmail.com

⁵ Institute of Biophysics and Cell Engineering, Minsk, Belarus, antonevich.n@gmail.com

⁶ Institute of Biophysics and Cell Engineering, Minsk, Belarus, andrei.hancharou@gmail.com

Abstract

Background. The most common method for treating chronic polypous rhinosinusitis is functional endoscopic sinus surgery followed by the use of intranasal corticosteroids in the postoperative period. Considering the recurrent nature of the disease, with only about 50% effectiveness of medical therapy, and the increased risk of complications with multiple surgical interventions, there is a need to explore new treatment methods for chronic polypous rhinosinusitis. An important aspect is restoring the epithelial barrier of the nasal mucosa and reducing inflammatory processes within it to alleviate symptoms. Mesenchymal stem cells, which possess a wide range of immunomodulatory properties, may become a promising new therapeutic option for this condition.

Results. The tolerability of immunotherapy with a biomedical cell product based on mesenchymal stem cells from the olfactory epithelium was good in all patients ($n = 27$). However, local reactions, such as nasal mucosa edema at the injection site and color change of the nasal mucosa to bluish-pink, without clinical manifestations at the site of suspension administration were observed in 5 patients (36%) in Group 1 and in 2 patients (15%) in Group 2. No systemic reactions (such as fever, changes in heart rate, blood pressure, or immediate allergic responses) were detected. In all patients of both the main and control groups, general, biochemical, and immunological blood parameters remained within normal ranges at all stages; no statistically significant differences or clinically relevant deviations were found. These data suggest that additional cell therapy alongside standard treatment for chronic polypous rhinosinusitis does not exert systemic effects on the body based on complete blood count data ($p > 0.05$).

Conclusion. Cell therapy with a biomedical cell product based on mesenchymal stem cells from the olfactory epithelium is safe and well tolerated in patients with chronic polypous rhinosinusitis. The local application of mesenchymal stem cells from the olfactory epithelium does not produce systemic effects according to blood tests, biochemical analysis, or immunological studies. Local reactions at the injection site—such as mucosal color change or edema—may occur but without clinical significance.

Keywords: cell therapy, stem cells, chronic polyposis rhinosinusitis, safety

For citation: Eremenko Yu. E., Shulepova E. A., Nidelko A. A., Gurbo V. E., Antonevich N. G., Goncharov A. E. Assessment of the safety of mesenchymal stem cells of the olfactory epithelium using for the chronic polypous rhinosinusitis treatment. *Lechaschi Vrach.* 2025; 10 (28): 11-17. (In Russ.) <https://doi.org/10.51793/OS.2025.28.10.001>

Conflict of interests. Not declared.

Наиболее распространенный подход к лечению хронического полипозного риносинусита (ХПРС) — это функциональная эндоскопическая риносинусохирургия (FESS) с применением интраназальных глюкокортикостероидов в послеоперационном периоде. Учитывая, что заболевание носит рецидивирующий характер, эффективность медикаментозной терапии достигает только 50%, а многократные хирургические вмешательства повышают риск возможных осложнений, необходимы новые способы терапии ХПРС. Восстановление эпителиального барьера слизистой оболочки полости носа, снижение в ней воспалительных реакций имеют важное значение для облегчения симптомов ХПРС. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК), которые проявляют широкий спектр иммуномодулирующих свойств, могут стать новым терапевтическим средством [1-6].

МСК обладают потенциалом к дифференцировке в осте-, хондро- и адипогенном направлениях, имеют низкие риски злокачественной трансформации, могут изменять иммунные

реакции за счет высвобождения цитокинов, ангиогенных, ростовых и антиапоптотических факторов, способны целенаправленно мигрировать в место развития воспалительной реакции, что в совокупности стимулирует заживление поврежденных тканей. Противовоспалительные свойства реализуются за счет подавления пролиферации и активности Т-хелперов 1 (Th1)/Th2, улучшающих дифференцировку регуляторных Т-лимфоцитов (Treg) и приводящих к увеличению секреции противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-4 (ИЛ-4), ИЛ-10, ИЛ-11, ИЛ-13 и трансформирующий фактор роста бета (TGF-β). МСК снижают секрецию иммунными клетками воспалительных цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ-12, ИЛ-21, ИЛ-23 и фактора транскрипции под названием ядерный фактор «каппа-би» (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells — NF-κB). МСК могут напрямую ингибировать антигенпрезентирующую функцию дендритных клеток и макрофагов [7-9].

МСК локализуются в соединительнотканном компоненте практически всех органов и тканей и поэтому могут

быть выделены из различных тканей (костный мозг, жировая ткань, плацента, пуповинная кровь и др.). В частности, МСК, полученные из обонятельной выстилки (ОВ) слизистой оболочки носа, являются перспективным типом стволовых клеток, который представляет собой легкодоступную для культивирования клеточную популяцию. Они сочетают в себе фенотипические признаки как мезенхимальных, так и нейральных стволовых и прогениторных клеток. Имеется успешный опыт применения МСК ОВ в Беларуси при лечении различных заболеваний, ассоциированных с избыточным иммунным ответом: пневмоний при COVID-19, системной красной волчанки, хронических стенозов трахеи и гортани. В рамках этих исследований были подтверждены клиническая и иммунологическая эффективность и безопасность аллогенных и аутологичных МСК ОВ как при системном (внутривенном) введении, так и при локальном внутритканевом [10-13].

Целью данного исследования было оценить безопасность применения биомедицинского клеточного продукта на основе МСК ОВ при лечении ХПРС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Отбор пациентов в группы исследования для проведения клинического испытания

Критериями исключения явились: отсутствие письменного информированного согласия; беременность и грудное вскармливание; хронические инфекционные заболевания: ВИЧ, вирусный гепатит В, С, туберкулез; хронические и затяжные психические расстройства; хронические заболевания в стадии декомпенсации; онкологические заболевания; острые респираторные инфекции; иммунодефицитные состояния. Материалом для исследования были данные 50 пациентов с хроническим полипозным риносинуситом (код по МКБ-10 J33), проходивших лечение в РНПЦ оториноларингологии в период с 2021 по 2023 гг.

Всем пациентам была выполнена функциональная эндоскопическая риносинусхирургия с последующим медикаментозным лечением ХПРС согласно действующему во время проведения исследования клиническому протоколу диагностики и лечения пациентов (взрослое население) с болезнями уха, горла, носа [14].

Было сформировано две основные группы исследования и контрольная группа:

- основная группа № 1 (ОГ1) включала 14 пациентов, из них женщин – 3 (21%), мужчин – 11 (79%), клеточная терапия была проведена им после операции: через 2 мес – 4 пациентам (29%), через 3 мес – 3 пациентам (21%), через 4 мес – 2 пациентам (14%), через 5 мес – 4 пациентам (29%), через 6 мес – 1 (7%). Медиана возраста пациентов составила 43,0 [33,3; 54,5];
- основная группа № 2 (ОГ2) состояла из 13 участников: из них женщин – 3 (23%), мужчин – 10 (77%). Клеточная терапия проводилась в периоперационном периоде: в день операции – 11 пациентам (84%), через 11 дней после операции – 1 пациенту (8%), за 4 дня до операции – 1 пациенту (8%). Медиана возраста составила 40,0 [37,0; 48,0];
- контрольная группа (КГ) включала 23 пациента, из них женщин – 8 (35%), мужчин – 15 (65%), которым не проводилась клеточная терапия. Медиана возраста составила 51,0 [44,5; 63,0].

По возрасту между группами выявлены статистически значимые различия между ОГ1-КГ ($p_{\text{Уилкоксона}} = 0,03$) и ОГ2-КГ ($p_{\text{Уилкоксона}} = 0,02$), по полу различия между группами не были статистически значимы.

По длительности заболевания между группами статистически значимые различия выявлены не были ($p_{\text{Краскела - Уоллиса}} = 0,28$). Медиана длительности заболевания (лет) составила: в ОГ1 – 10 [8,5; 15], в ОГ2 – 10 [4,0; 13], в КГ – 8 [3,0; 20].

По количеству ранее проведенных операций между группами статистически значимые различия выявлены не были ($p_{\text{Краскела - Уоллиса}} = 0,96$). Медиана числа операций по удалению полипов в анамнезе составила в ОГ1 – 3,0 [2; 3], в ОГ2 – 2,0 [1; 4], в КГ – 2,0 [1; 4].

Среди сопутствующей патологии у пациентов встречались: хронический гипертрофический ринит, аллергический ринит, бронхиальная астма, смещенная перегородка носа. Статистически значимых различий между группами не было ($p_{\text{Фишера}} = 0,91$, $p_{\text{Фишера}} = 0,71$, $p_{\text{Фишера}} = 0,59$, $p_{\text{Фишера}} = 1$).

Клиническое исследование зарегистрировано под идентификационным номером NCT05167552 в международной базе данных www.clinicaltrials.gov.

Производство БМКП

Производство БМКП на основе МСК ОВ и контроль качества выполняли на базе ГНУ «Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук Беларуси» по ранее разработанной методике с дополнениями [13].

Для усиления иммуносупрессивных свойств МСК ОВ использовали технологию предкультивирования клеток на протяжении 18-24 часов с добавлением ФНО- α в концентрации 25 нг/мл. В процессе контроля качества оценивали морфологические показатели методом микроскопии (фибробластоподобная морфология), а также иммунофенотипические показатели методом проточной цитометрии (жизнеспособность – более 90%, экспрессия CD90, CD105, CD73 – более 90%, экспрессия CD45, HLA-DR, CD31 – не более 3%), иммуносупрессия – экспрессия CD273, и/или CD274, и/или CD276 праймированных ФНО- α культур выше уровня непримированных культур МСК ОВ. Каждая культура проходила контроль стерильности на отсутствие контаминации бактериями и дрожжеподобными грибами стандартным методом посева на питательные среды. Контаминацию микоплазмами, вирусом простого герпеса типа 1, 2, 3, цитомегаловирусом, вирусом Эпштейна – Барр определяли ПЦР-тестированием в режиме реального времени с помощью коммерческих тест-систем.

Введение БМКП

Введение БМКП осуществляли следующим образом: в ОГ1 аутологичные МСК были введены 10 пациентам (71,4%), аллогенные – 4 (28,6%), в ОГ2 всем пациентам были введены аллогенные МСК. Введение БМКП на основе МСК ОВ выполняли однократно в ОГ1 у 13 человек (93%), двукратно через 1 месяц после первого введения у 1 человека (7%), введение БМКП на основе МСК ОВ выполняли однократно в ОГ2 у 13 человек (92%), двукратно через 1 месяц после первого введения у 1 человека (8%). Доза введения БМКП на основе МСК ОВ составляла 15-20 млн клеток. Оценку безопасности и переносимости терапии МСК проводили согласно следующим критериям (табл. 1).

Оценка безопасности клеточной терапии выполнялась следующим образом:

1. Наблюдение за общим состоянием пациента (артериальное давление, частота дыхания, пульс, температура тела) – в течение одних суток.
2. Оценка реакции в месте введения МСК ОВ при эндоскопическом исследовании носовой полости: изменение цвета слизистой оболочки носа, наличие отека на 1-е сутки после введения БМКП МСК ОВ (в ОГ1) или на 6-е сутки после вве-

Таблица 1. **Критерии оценки безопасности и переносимости иммунотерапии БМКП на основе МСК ОВ [составлено авторами] / Criteria for assessing the safety and tolerability of immunotherapy with a biomedical cell product based on MSCs OE [compiled by the authors]**

Критерий	Переносимость		
	Хорошая	Удовлетворительная	Неудовлетворительная
Температура тела	В пределах нормы	Субфебрильная температура не более суток после инъекции	Фебрильная температура после введения клеток при отсутствии других причин для ее повышения
Аллергические реакции немедленного типа	Отсутствуют	Отсутствуют	Аллергические реакции по типу крапивницы, отека Квинке и др., потребовавшие медикаментозной терапии
Общее состояние	Пульс, частота дыхания, артериальное давление в норме	Пульс, частота дыхания, артериальное давление не в норме при исключении других влияющих на это факторов	
Местные реакции в месте введения суспензии БМКП на основе МСК ОВ	Изменение цвета слизистой оболочки носа, отек и др. без клинических проявлений	Местные реакции с клиническими проявлениями	

дения БМКП МСК ОВ (в ОГ2) в связи с затампонированным носом и реактивными послеоперационными явлениями.

3. Выполнение общего и биохимического анализа крови, иммунологического исследования крови, включающих определение количества эритроцитов, гемоглобина, тромбоцитов, лейкоцитов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов, лимфоцитов, моноцитов, эозинофилов и скорости оседания эритроцитов (СОЭ), концентрации общего белка, мочевины, креатинина, общего билирубина, аланинаминотрансферазы (АЛАТ) и аспаратаминотрансферазы (АсАТ), ревматоидного фактора и С-реактивного белка (СРБ); В-клеток, Т-клеток, Т-хелперов, цитотоксических лимфоцитов, HLA-DR+ Т-клеток, регуляторных Т-клеток, НК-клеток, НКТ-клеток.

Оценка результатов общего и биохимического анализа крови

Оценка результатов общего и биохимического анализа крови проводилась трехкратно:

1. За сутки до или в день операции.
2. В позднем послеоперационном периоде — медиана 3,0 [2,0; 4,8] месяца.
3. В процессе наблюдения за пациентом — медиана 12,0 [11,0; 14,0] месяцев.

Иммунологическое исследование

Иммунологическое исследование было выполнено 13 пациентам из основных групп за сутки до или в день операции и в позднем послеоперационном периоде (медиана 3,0 [2,0; 4,8] месяца). Для оценки результатов иммунологического исследования пациенты основных групп были объединены в одну группу, учитывая их малое число. За норму были приняты ранее полученные референтные значения группы здоровых добровольцев.

Оценивали популяции Т-клеток: Т-хелперов CD3+CD4+, цитотоксических Т-лимфоцитов CD3+CD8+, активированных Т-лимфоцитов (CD3+HLA-DR+), регуляторных Т-клеток CD3+CD4+CD25+CD127-. Для определения содержания В-клеток использовали антитела к молекуле CD19. Естественные киллерные клетки (ЕК-клетки) и естественные киллерные Т-клетки (ЕКТ-клетки) выявляли по экспрессии CD3, CD16. ЕК-клетки определяли, как CD3-CD16+, а ЕКТ-клетки — CD3+CD16+.

Статистический анализ

Статистический анализ данных выполнялся с использованием пакетов R. Проверка на нормальность распределения данных осуществлялась с использованием критерия Шапиро — Уилка. Количественные данные, имеющие нормальное распределение, представлялись в виде средней арифметической

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

При сравнении количественных данных, имеющих нормальное распределение, использовали дисперсионный анализ (при сравнении трех групп) с последующим вторичным (*post hoc*) анализом или t-критерием Уэлча (при сравнении двух групп). Если распределение данных отличалось от нормального, применяли критерий Уилкоксона — Манна — Уитни (для сравнения двух групп).

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

РЕЗУЛЬТАТЫ

После введения БМКП на основе МСК ОВ у пациентов ОГ1 по данным эндоскопии на первые сутки наблюдения отмечались: отек слизистой носа в области введения — у четырех пациентов (29%), из которых у двух пациентов (14%) выявлено также изменение цвета слизистой носа на синюшно-розовый, изменение цвета слизистой носа на синюшно-розовый — у одного пациента (7%), не было реакций — у 9 пациентов (64%).

После введения БМКП на основе МСК ОВ у пациентов ОГ2 по данным эндоскопии на 6-е сутки отмечались: изменение цвета слизистой носа на синюшно-розовый в области введения — у двух пациентов (15%), из которых отек слизистой носа в области введения отмечался у одного (8%), не было реакций — у 11 пациентов (85%) (рис.).

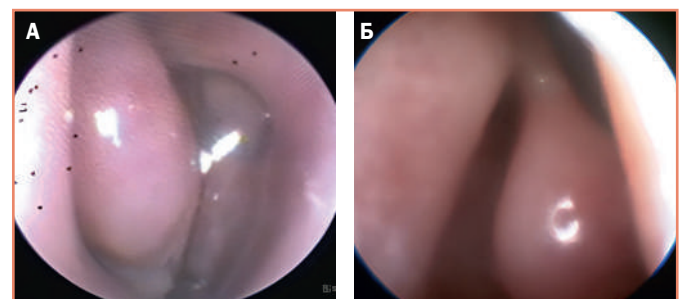


Рис. Местные реакции полости носа после клеточной терапии: А — изменение цвета слизистой носа на синюшно-розовый; Б — отек слизистой носа в области введения [предоставлено авторами] / Local reactions in the nasal cavity after cell therapy: A — change in the color of the nasal mucosa to bluish-pink; B — swelling of the nasal mucosa in the area of administration [provided by the authors]

У пациентов с местной реакцией на введение клеток отсутствовали иные жалобы и клинические проявления патологических реакций (затруднение носового дыхания, изменение обоняния, характер отделяемого из полости носа, головная боль в проекции околоносовых пазух носа, повышение температуры тела, изменение частоты сердечных сокращений, артериального давления, не было аллергических реакций немедленного типа). На последующих этапах наблюдения ни у одного человека местных изменений не было.

Таким образом, переносимость иммунотерапии БМКП на основе МСК ОВ была хорошая у всех пациентов, однако местные реакции (отек слизистой носа в области введения, изменение цвета слизистой носа на синюшно-розовый) без клинических проявлений в месте введения суспензии БМКП на основе МСК ОВ в полости носа наблюдались у 5 человек (36%) в ОГ1 и у двух человек (15%) в ОГ2. Общих реакций (повышения температуры тела, изменения частоты сердечных сокращений, артериального давления, аллергических реакций немедленного типа) выявлено не было. Результаты общего анализа крови пациентов представлены в табл. 2.

У всех пациентов основных групп и контрольной группы показатели общего анализа крови были в норме на всех этапах, не было выявлено статически значимых различий показателей, отклоняющихся от нормы или имеющих клиническое значение. Полученные данные свидетельствуют о том, что дополнительное проведение клеточной терапии к стандартному лечению ХПРС по данным общего анализа крови не оказывает системного воздействия на организм ($p_{Уэлча} > 0,05$).

Результаты биохимического анализа крови пациентов представлены в табл. 3.

У всех пациентов основных групп и контрольной группы показатели биохимического анализа крови были в норме на всех этапах, не было выявлено статически значимых различий показателей, отклоняющихся от нормы или имеющих

клиническое значение. Полученные данные свидетельствуют о том, что дополнительное проведение клеточной терапии к стандартному лечению ХПРС по данным биохимического анализа крови не оказывает системного воздействия на организм ($p_{Уэлча} > 0,05$).

Данные иммунологического исследования крови представлены в табл. 4.

При оценке результатов иммунологического исследования крови не было выявлено статически значимых различий показателей в указанные сроки исследования, имеющих клиническое значение. Полученные данные свидетельствуют о том, что дополнительное проведение клеточной терапии к стандартному лечению ХПРС по данным иммунологического исследования крови не оказывает системного воздействия на организм пациентов ($p_{Уилкоксона} > 0,05$).

С учетом безопасности и клинической эффективности применения МСК ОВ в терапии ХПРС Министерством здравоохранения Республики Беларусь утверждена инструкция по применению «Метод лечения пациентов с полипозной дегенерацией синуса с применением биомедицинского клеточного продукта на основе мезенхимальных стволовых клеток» № 137-1223.

ВЫВОДЫ

1. Клеточная терапия биомедицинским клеточным продуктом на основе мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки при ХПРС безопасна и хорошо переносится.
2. Местное применение МСК ОВ при ХПРС не оказывает системного воздействия на организм на основании данных общего и биохимического анализа крови, иммунологического исследования крови.
3. При местном применении МСК ОВ допустимо возникновение местных реакций в месте введения без клинических проявлений: изменение цвета слизистой, отек слизистой оболочки носа. ЛВ

Таблица 2. Данные общего анализа крови пациентов в исследуемые сроки [составлено авторами] / Data from complete blood counts of patients during the study period [compiled by the authors]

Показатель	Основная группа № 1			Основная группа № 2			Контрольная группа		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,93 ± 0,47	4,74 ± 0,49	4,89 ± 0,32	4,87 ± 0,40	4,84 ± 0,47	4,86 ± 0,36	4,89 ± 0,48	4,89 ± 0,53	4,98 ± 0,51
Гемоглобин, г/л	151,86 ± 13,54	142,57 ± 12,20	150,00 ± 9,81	148,15 ± 15,14	146,15 ± 23,98	147,46 ± 15,40	148,19 ± 11,16	149,08 ± 11,45	151,48 ± 11,70
Тромбоциты, $10^9/л$	228,21 ± 47,63	227,14 ± 46,60	239,64 ± 43,84	235,38 ± 49,95	243,46 ± 57,26	248,54 ± 64,69	224,67 ± 43,97	211,56 ± 37,87	223,56 ± 44,92
Лейкоциты, $10^9/л$	6,93 ± 1,58	6,35 ± 1,86	6,55 ± 1,47	6,50 ± 1,38	6,53 ± 0,91	6,66 ± 0,51	6,05 ± 1,37	6,65 ± 1,66	6,41 ± 1,59
Нейтрофилы палочко-ядерные, %	2,85 ± 1,83	2,29 ± 1,44	1,36 ± 0,50	1,84 ± 0,90	1,31 ± 0,63	1,23 ± 0,60	1,89 ± 1,55	1,83 ± 0,83	1,87 ± 0,97
Нейтрофилы сегменто-ядерные, %	54,57 ± 12,57	51,14 ± 7,70	54,14 ± 4,79	55,00 ± 7,29	52,00 ± 9,06	55,38 ± 3,94	52,45 ± 10,66	54,13 ± 11,71	52,78 ± 9,70
Лимфоциты, %	28,36 ± 7,97	34,21 ± 5,68	32,36 ± 5,46	33,97 ± 8,08	34,99 ± 5,68	33,85 ± 3,29	34,12 ± 8,96	31,30 ± 7,37	33,26 ± 7,31
Моноциты, %	6,70 ± 2,88	6,97 ± 2,88	7,71 ± 1,94	6,62 ± 3,44	7,62 ± 1,98	6,69 ± 1,70	6,98 ± 2,35	7,34 ± 2,23	6,74 ± 2,28
Эозинофилы, %	4,53 ± 3,31	5,12 ± 3,76	3,70 ± 2,91	4,83 ± 3,44	4,92 ± 5,65	3,08 ± 1,98	4,57 ± 3,21	5,00 ± 6,03	5,14 ± 6,37
СОЭ, мм/ч	7,36 ± 8,34	7,86 ± 8,00	12,86 ± 10,29	8,00 ± 5,77	9,00 ± 6,23	8,08 ± 5,04	6,26 ± 4,52	10,52 ± 7,23	7,83 ± 7,25

Примечание. $p_{Уэлча} > 0,05$.

Таблица 3. Данные биохимического анализа крови пациентов в исследуемый срок [составлено авторами] / Biochemical blood test data for patients during the study period [compiled by the authors]

Показатель	Основная группа № 1			Основная группа № 2			Контрольная группа		
	1	2	3	1	2	3	1	2	3
Общий белок, г/л	70,80 ± 5,34	68,86 ± 4,02	70,53 ± 4,41	72,50 ± 3,72	70,50 ± 2,65	69,62 ± 3,80	70,35 ± 5,75	67,00 ± 7,01	68,77 ± 4,60
Мочевина, ммоль/л	5,44 ± 1,51	5,60 ± 0,84	5,41 ± 0,97	5,01 ± 1,27	5,4 ± 1,20	5,62 ± 1,20	6,02 ± 1,55	5,63 ± 1,73	5,84 ± 1,19
Креатинин, мкмоль/л	89,93 ± 15,11	75,50 ± 11,45	77,82 ± 10,19	78,40 ± 12,22	81,82 ± 10,58	75,23 ± 10,11	88,89 ± 26,15	73,15 ± 13,25	76,00 ± 16,81
АсАТ, Ед/л	34,8 ± 53,87	21,07 ± 5,09	21,57 ± 4,52	29,38 ± 16,82	25,78 ± 6,00	25,30 ± 10,33	22,90 ± 7,91	20,00 ± 5,20	22,10 ± 5,90
АлАТ, Ед/л	43,33 ± 73,64	19,64 ± 8,95	22,28 ± 9,34	20,09 ± 20,10	23,65 ± 8,64	24,08 ± 16,72	23,54 ± 11,26	18,57 ± 6,90	21,68 ± 8,33
Общий билирубин, мкмоль/л	12,76 ± 6,59	9,99 ± 3,54	11,80 ± 8,02	13,51 ± 7,47	11,53 ± 6,00	9,29 ± 4,61	12,40 ± 5,00	11,33 ± 6,64	11,55 ± 7,22
СРБ, мг/л	—	2,61 ± 1,12	2,92 ± 1,44	—	2,67 ± 1,41	2,38 ± 1,39	—	2,81 ± 3,43	3,41 ± 5,46
РФ, МЕ/мл	—	17,90 ± 16,26	10,33 ± 3,31	—	11,20 ± 0,45	6,67 ± 5,10	—	8,36 ± 4,55	7,00 ± 5,23

Примечание. $p_{Узла} > 0,05$, РФ — ревматоидный фактор.

Таблица 4. Данные иммунологического исследования крови пациентов в исследуемые сроки [составлено авторами] / Data from immunological testing of patients' blood during the study period [compiled by the authors]

Показатель	ОГ	
	До терапии	После терапии
Лейкоциты, млн	5,20 [4,45; 6,15]	5,15 [4,55; 6,30]
Лимфоциты, %	28,0 [20,05; 35,25]	23,1 [20,85; 26,75]
В-клетки (CD45+CD19+), % тыс. в мл	4,38 [3,09; 6,58] 0,06 [0,04; 0,11]	3,91 [2,90; 4,53] 0,04 [0,04; 0,06]
Т-клетки (CD3+), % тыс. в мл	66,97 [62,47; 74,49] 0,88 [0,66; 1,30]	63,68 [60,44; 68,01] 0,78 [0,72; 0,86]
Т-хелперы, % тыс. в мл	35,47 [32,04; 43,85] 0,58 [0,37; 0,72]	35,67 [34,63; 46,60] 0,48 [0,37; 0,57]
Цитотоксические Т-клетки, % тыс. в мл	18,87 [13,80; 24,89] 0,26 [0,16; 0,41]	18,44 [13,49; 20,35] 0,19 [0,15; 0,25]
HLA-DR+ Т-клетки, % тыс. в мл	4,52 [3,80; 7,18] 0,07 [0,05; 0,12]	5,17 [4,19; 7,09] 0,06 [0,05; 0,08]
Регуляторные Т-клетки, % тыс. в мл	1,050 [0,94; 1,36] 0,01 [0,01; 0,02]	1,27 [1,05; 1,55] 0,02 [0,01; 0,02]
NK-клетки (CD3-CD16+), % тыс. в мл	12,00 [7,96; 17,00] 0,18 [0,10; 0,25]	13,31 [11,33; 20,24] 0,16 [0,13; 0,22]
NKT-клетки (CD3+CD16+), % тыс. в мл	3,51 [2,51; 3,96] 0,04 [0,03; 0,07]	2,95 [2,35; 3,22] 0,03 [0,03; 0,04]

Примечание. $p_{Уилкоксона} > 0,05$.

Вклад авторов:

Концепция статьи — Еременко Ю. Е., Шулепова Э. А., Антоневиц Ю. Е., Гончаров А. Е.

Концепция и дизайн исследования — Шулепова Э. А., Антоневиц Н. Г. Написание текста — Ниделько А. А.

Сбор и обработка материала — Ниделько А. А., Шулепова Э. А., Гурбо В. Э., Антоневиц Н. Г.

Обзор литературы — Ниделько А. А.

Анализ материала — Шулепова Э. А., Гурбо В. Э., Антоневиц Н. Г.

Редактирование — Еременко Ю. Е., Шулепова Э. А., Антоневиц Ю. Е. Утверждение окончательного варианта статьи — Гончаров А. Е., Еременко Ю. Е.

Contribution of authors:

Concept of the article — Eremenko Yu. E., Shulepova E. A., Antonevich Yu. E., Goncharov A. E.

Study concept and design — Shulepova E. A., Antonevich N. G.

Text development — Nidelko A. A.

Collection and processing of material — Nidelko A. A., Shulepova E. A., Gurbo V. E., Antonevich N. G.

Literature review — Nidelko A. A.

Material analysis — Shulepova E. A., Gurbo V. E., Antonevich N. G.

Editing — Eremenko Yu. E., Shulepova E. A., Antonevich Yu. E.

Approval of the final version of the article — Goncharov A. E., Eremenko Yu. E.

Литература/References

1. Fokkens W. J., Lund V. J., Hopkins C., et al. EPOS 2020: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020; 58 (29): 1-464.
2. Trombitas V. E., Nagy A. A., Berce C., et al. The Role of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of a Chronic Rhinosinusitis-An In Vivo Mouse Model. *Microorganisms*. 2021; 9 (6): 1182.
3. Еременко Ю. Е. Хронический полипозный риносинусит: диагностика, лечение, вторичная медицинская профилактика Автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.03 — болезни уха, горла и носа, Минск. 2017. С. 43.
Yaromenka Yu. Ya. Chronic polypous rinosinusitis: diagnostics, treatment, secondary medical prevention. Abstract of the dissertation for the degree doctors of medical sciences Minsk, 2017. P. 43. (In Russ.)

4. *Моисеева Ю. П., Пискунов Г. З.* Развитие персонализированного подхода в лечении полипозного риносинусита. Вестник оториноларингологии. 2022; 87 (3): 40-45.
Moiseeva Yu. P., Piskunov G. Z. Development of a Personalized Approach in the Treatment of Polypous Rhinosinusitis. Vestnik otorinolaringologii. 2022; 87 (3): 40-45. (In Russ.)
5. *Li L., Liu Z., Zhang C., Long Y., Yang T.* Rat nasal mucosa-derived ectodermal mesenchymal stem cells: A new therapeutic option for chronic rhinosinusitis. *Immun Inflamm Dis.* 2024; 12 (7): e1337.
6. *Шулепова Э. А., Ниделько А. А., Мантывода В. Э., Антонец Н. Г., Гончаров А. Е., Чекан В. Л., Шестакова Е. В.* Перспективы использования мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки в лечении аллергического ринита и хронического полипозного риносинусита: обзор литературы. Оториноларингология Восточная Европа. 2023; 13 (4): 513-520.
Shulepova E. A., Nidelko A. A., Mantivoda V. E., Antonovich N. G., Goncharov A. E., Chekan V. L., Shestakova E. V. Prospects for the Use of Mesenchymal Stem Cells of the Olfactory Epithelium in the Treatment of Allergic Rhinitis and Chronic Polypous Rhinosinusitis: Literature Review. *Otolaryngology of Eastern Europe.* 2023; 13 (4): 513-520. (In Russ.)
7. *Kaboodkhani R., Mehrabani D., Karimi-Busheri F.* Achievements and Challenges in Transplantation of Mesenchymal Stem Cells in Otorhinolaryngology. *J. Clin. Med.* 2021; 10: 29-40.
8. *Mehrabani D., Khajehahmadi Z., Tajik P., et al.* Regenerative Effect of Bone Marrow-derived Mesenchymal Stem Cells in Thioacetamide-induced Liver Fibrosis of Rats. *Arch. Razi Inst.* 2019; 74: 279–286.
9. *Borzou B., Mehrabani D., Zare S., et al.* The Effect of Age and Type of Media on Growth Kinetics of Human Amniotic Fluid Stem Cells. *Biopreserv. Biobank.* 2020; 18: 389-394.
10. *Antonevich N. G., Goncharov A. E., Chekan V. L., et al.* Immunophenotype of human olfactory mucosa-derived mesenchymal stem cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series.* 2015; 1: 42–49.
11. *Рында Е. Г.* и др. Иммунологическая эффективность применения пулированных мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки для лечения пациентов с тяжелыми внебольничными пневмониями, вызванными вирусом SARS-COV-2. *Новости медико-биологических наук.* 2023; 21 (3): 214-223.
Rynda E. G., et al. Immunological efficacy of using pelletized mesenchymal stem cells of the olfactory epithelium for the treatment of patients with severe community-acquired pneumonia caused by SARS-CoV-2 virus. *Novosti Mediko-Biologicheskikh Nauk.* 2023; 21 (3): 214-223. (In Russ.)
12. *Рында Е. Г.* и др. Иммунологическая эффективность применения пулированных мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки для лечения системной красной волчанкой. *Вест. Нац. акад. наук Беларуси. Сер. мед. наук.* 2022; 19 (1): 7-18.
Rynda E. G., et al. Immunological efficacy of using pelletized mesenchymal stem cells of the olfactory epithelium for the treatment of systemic lupus erythematosus. *Viesnik Nats. Akad. Nauk Belarusi. Seriya Med. Nauk.* 2022; 19 (1): 7-18. (In Russ.)
13. *Антонец Н. Г., Гончаров А. Е., Чекан В. Л., Шулепова Э. А., Рында Е. Г.* Терапия хронических стенозов трахеи и гортани мезенхимальными стволовыми клетками: результаты двухлетнего наблюдения. *Вестні Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук.* 2020; 17 (4): 417-426.
Antonevich N. G., Goncharov A. E., Chekan V. L., Shulepova E. A., Rynda E. G. Therapy of chronic stenoses of the trachea and larynx with mesenchymal stem cells: results of a two-year observation. *Viesci Natsional'nei Akademii Navuk Belarusi. Seriya Medychnykh Nauk.* 2020; 17 (4): 417-426. (In Russ.)
14. Клинический протокол «Диагностика и лечение пациентов с оториноларингологическими заболеваниями (взрослое население)» (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 01.06.2017 № 49).
Clinical Protocol "Diagnosis and Treatment of Patients with Otolaryngological Diseases (Adult Population)" (approved by the Resolution of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated June 1, 2017, No. 49). (In Russ.)

Сведения об авторах:

- Еременко Юлия Евгеньевна**, д.м.н., профессор, начальник научно-исследовательского отдела, Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр оториноларингологии»; Беларусь, 220004, Минск, ул. Сухая, 8; *trpc@lor.by*
- Шулепова Эльвира Анатольевна**, к.м.н., доцент кафедры оториноларингологии с курсом повышения квалификации и переподготовки, Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет»; Беларусь, 220083, Минск, пр. Дзержинского, 83; Учреждение здравоохранения «4-я городская клиническая больница имени Н. Е. Савченко»; Беларусь, 220089, Минск, ул. Розы Люксембург, 110; *lorkafedra@tut.by*
- Ниделько Анастасия Андреевна**, оториноларинголог оториноларингологического отделения для детей стационара, научный сотрудник, Государственное учреждение «Республиканский научно-практический центр оториноларингологии»; Беларусь, 220004, Минск, ул. Сухая, 8; *anastasiyanid11.11@mail.ru*
- Гурбо Вероника Эдуардовна**, младший научный сотрудник, Государственное научное учреждение «Институт биофизики и клеточной инженерии» Национальной академии наук Беларуси; Беларусь, 220072, Минск, ул. Академическая, 27; *veronikamantivoda@gmail.com*
- Антонец Наталья Георгиевна**, к.б.н., заведующая лабораторией, Государственное научное учреждение «Институт биофизики и клеточной инженерии» Национальной академии наук Беларуси; Беларусь, 220072, Минск, ул. Академическая, 27; *antonevich.n@gmail.com*
- Гончаров Андрей Евгеньевич**, к.м.н., доцент, директор, Государственное научное учреждение «Институт биофизики и клеточной инженерии» Национальной академии наук Беларуси; Беларусь, 220072, Минск, ул. Академическая, 27; *andrei.hancharou@gmail.com*

Information about the authors:

- Yuliya E. Eremenko**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Research Department, State Institution Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology; 8 Sukhaya str., Minsk, 220004, Belarus; *trpc@lor.by*
- Elvira A. Shulepova**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Otolaryngology with Advanced Training and Retraining Courses, Educational Institution Belarusian State Medical University; 83 Prospekt Dzerzhinskogo, Minsk, 220083, Belarus; Healthcare institution 4th City Clinical Hospital named after N. E. Savchenko; 110 Rosy Luxemburg str., Minsk, 220089, Belarus; *lorkafedra@tut.by*
- Anastasiya A. Nidelko**, otorhinolaryngologist of the Pediatric Otolaryngology Inpatient Department, researcher, State Institution Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology; 8 Sukhaya str., Minsk, 220004, Belarus; *anastasiyanid11.11@mail.ru*
- Veronika E. Gurbo**, Junior Researcher, State Scientific Institution Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus; 27 Akademicheskaya str., Minsk, 220072, Belarus; *veronikamantivoda@gmail.com*
- Nataliya G. Antonevich**, Cand. of Sci. (Biol.), Head of Laboratory, State Scientific Institution Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus; 27 Akademicheskaya str., Minsk, 220072, Belarus; *antonevich.n@gmail.com*
- Andrey E. Goncharov**, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Director, State Scientific Institution Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus; 27 Akademicheskaya str., Minsk, 220072, Belarus; *andrei.hancharou@gmail.com*

Поступила/Received 18.07.2025

Поступила после рецензирования/Revised 13.08.2025

Принята в печать/Accepted 16.08.2025