

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.4.021>



Шулепова Э.А.¹, Ниделько А.А.²✉, Мантивода В.Э.³, Антонец Н.Г.³, Гончаров А.Е.³,
Чекан В.Л.¹, Гребень Н.И.², Шестакова Е.В.²

¹ Институт повышения квалификации и переподготовки кадров здравоохранения
Белорусского государственного медицинского университета, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр оториноларингологии, Минск,
Беларусь

³ Институт биофизики и клеточной инженерии Национальной академии наук
Беларуси, Минск, Беларусь

Перспективы использования мезенхимальных стволовых клеток обонятельной выстилки в лечении аллергического ринита и хронического полипозного риносинусита: обзор литературы

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: Шулепова Э.А., Ниделько А.А., Антонец Н.Г. – концепция и дизайн, обзор литературы, редактирование;
Гончаров А.Е., Чекан В.Л., Гребень Н.И., Шестакова Е.В., Мантивода В.Э. – редактирование.

Подана: 06.06.2023

Принята: 08.11.2023

Контакты: anastasiyanid11.11@mail.ru

Резюме

В статье представлен обзор литературы, основанный на поисковых базах Medline, Embase, PubMed, научной электронной библиотеке eLibrary, с момента их создания до 31 мая 2023 г.

Клеточные технологии являются перспективными в лечении хронических неинфекционных заболеваний полости носа, таких как аллергический ринит и хронический полипозный риносинусит. Использование терапии на основе мезенхимальных стволовых клеток приводит к снижению продукции провоспалительных цитокинов, подавлению иммунного воспаления и стимуляции регенерации тканей в месте их введения.

Мезенхимальные стволовые клетки способны распознавать поврежденный участок и индуцировать иммунный ответ как врожденного, так и адаптивного иммунитета в случае недостаточного иммунного ответа. С другой стороны, они подавляют функцию иммунных клеток, если в поврежденном участке формируется избыточная иммунная реакция. Таким образом, в зависимости от уровня секреции факторов воспалительной среды мезенхимальные стволовые клетки проявляют либо провоспалительную, либо противовоспалительную функцию.

Дальнейшее изучение иммунных процессов при хронических неинфекционных заболеваниях полости носа будет способствовать появлению новых, более эффективных методов лечения, основанных на клеточной терапии.

Ключевые слова: хронический полипозный риносинусит, аллергический ринит, мезенхимальные стволовые клетки, иммуномодулирующие свойства, клеточная терапия

Shulepova E.¹, Nidzelko A.²✉, Mantivoda V.³, Antonevich N.³, Goncharov A.³, Chekan V.¹, Hreben M.², Shestakova E.²

¹ Institute of Advanced Training and Retraining of Healthcare Personnel of the Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center of Otorhinolaryngology, Minsk, Belarus

³ Institute of Biophysics and Cell Engineering of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Prospects for the Use of Mesenchymal Stem Cells of the Olfactory Lining in the Treatment of Allergic Rhinitis and Chronic Polyposis Rhinosinusitis: A Literature Review

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: Shulepova E., Nidzelko A., Antonevich N. – concept and design, literature review, editing; Goncharov A., Chekan V., Hreben M., Shestakova E., Mantivoda V. – editing.

Submitted: 06.06.2023

Accepted: 08.11.2023

Contacts: anastasiyanid11.11@mail.ru

Abstract

The article presents a literature review based on the Medline, Embase, Pubmed search databases, eLibrary scientific electronic library from the moment of their creation until May 31, 2023. Cellular technologies are promising in the treatment of chronic non-communicable diseases of the nasal cavity such as allergic rhinitis and chronic polyposis rhinosinusitis. The use of mesenchymal stem cells leads to a decrease in the production of pro-inflammatory cytokines, suppresses immune inflammation and stimulates tissue regeneration at the injection site.

Mesenchymal stem cells are capable of recognizing a damaged site and inducing an immune response of both innate and adaptive immunity in case of an insufficient immune response. On the other hand, they suppress the function of immune cells if an excessive immune response forms in the damaged area. Thus, depending on the level of secretion of inflammatory environment factors, mesenchymal stem cells exhibit either pro-inflammatory or anti-inflammatory functions.

Further study of immune processes in chronic non-communicable diseases of the nasal cavity will contribute to the emergence of new, more effective methods of treatment based on cell therapy.

Keywords: chronic polyposis rhinosinusitis, allergic rhinitis, mesenchymal stem cells, immunomodulatory properties, cell therapy

Мы провели поиск информации по применению мезенхимальных стволовых клеток в лечении хронического полипозного риносинусита и аллергического ринита в базах данных Medline, Embase, PubMed, научной электронной библиотеке eLibrary с момента их создания до 31 мая 2023 г.

Аллергический ринит (АР) и хронический полипозный риносинусит (ХПРС) являются наиболее распространенными неинфекционными заболеваниями полости носа. По данным Европейского соглашения по полипозному риносинуситу (EPOS 2020), полипозом носа и околоносовых пазух страдают 1–4% населения [1].

ХПРС – это хроническое заболевание слизистой оболочки носа и околоносовых пазух (ОНП), которое представляет собой гетерогенную и мультифакторную группу патологических состояний. В основе патогенеза этого состояния лежит воспалительный процесс, характеризующийся образованием и рецидивирующим ростом полипов с преобладанием эозинофилов или нейтрофилов. В последнее время отмечается рост заболеваемости из-за ухудшения экологической обстановки вследствие урбанизации, курения, наличия профессиональных вредностей, хронических заболеваний, негативно влияющих на качество жизни пациентов [1].

Частота встречаемости полипозного риносинусита в группе пациентов с аллергическим ринитом также имеет достаточно широкий разброс значений: от 0,5 до 25,6% [2]. Частота рецидивов достигает 60%, преимущественно у пациентов с бронхиальной астмой и непереносимостью нестероидных противовоспалительных средств (НПВС). Аллергический ринит отягощает течение ХПРС [3, 4]. По данным Sun L. et al., АР страдает от 10 до 40% взрослых и от 2 до 25% детей во всем мире [5].

В патогенезе ХПРС с точки зрения иммунологии важно, что у 80–90% пациентов отмечаются значительная системная и местная эозинофилия, повышение локального уровня Th2-зависимых цитокинов (интерлейкины (ИЛ)-5, -4, -13, -17), повышение экспрессии рецепторов к ИЛ-5 и локальной продукции иммуноглобулина Е (IgE). В свою очередь, ИЛ-5 обеспечивает активацию, хемотаксис и выживание эозинофилов, что делает его главным медиатором эозинофильного воспаления [6, 7]. Так, при ХПРС происходит увеличение воспалительных клеток и их медиаторов без надлежащего иммунорегуляторного ответа с уменьшением регуляторных Т-лимфоцитов (T-reg) и нарушением их миграционного потенциала. Таким образом, в основе патогенеза ХПРС отмечаются нарушения барьерной функции эпителия (повышенная проницаемость), эозинофильное воспаление (вследствие грибковой или бактериальной инфекции), нарушения экспрессии ряда белков (сверхэкспрессия белков Fas-L, p53, MDM2 и Bcl-2), дисбаланс врожденного и адаптивного иммунитета [8, 9].

Клеточный патогенез назальных полипов связан с гомеостатическим дисбалансом между снижением пролиферации назальных эпителиальных стволовых/прогениторных клеток и наличием и/или дифференцировкой мезенхимальных стволовых/прогениторных клеток (МСК) [10].

Хроническое воспаление тканей приводит к их ремоделированию. Данный процесс характеризуется утолщением базальной мембраны, субэпителиальным отеком и фиброзом ткани. В настоящее время процесс ремоделирования до конца не изучен. Одним из проявлений ремоделирования тканей является эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), то есть процесс, при котором эпителиальные клетки приобретают мезенхимальные свойства и теряют эпителиальный фенотип. ЭМП возникает в норме во время эмбрионального развития, при заживлении ран, в то время как нарушение регуляции ЭМП может происходить при раке [10].

Существует мнение о том, что к запуску эпителиально-мезенхимального перехода приводит хроническое воспаление (действие фактора роста (TGF)- β 1 и эпидермального фактора роста (EGF)). В исследованиях Michael Könnecke и соавт. отмечено, что

процесс ЭМП особенно активен у пациентов с ХПРС, и ему отводится важная роль в возникновении полипов [11].

Кроме того, изучается прогностическая ценность биомаркера ЭМП α -актина гладких мышц (α -SMA) у пациентов с ХПРС для оценки исходов хирургического лечения [12].

Процесс полипогенеза приводит к ремоделированию носовой ткани с ослаблением межклеточных контактов и усилением их подвижности [10]. Ключевым в образовании полипов с точки зрения патоморфологии и иммунологии является аномальный ремоделирующий ответ и отсутствие иммунорегуляторных эффектов, что создает дисбаланс в иммуномодуляции и, следовательно, способствует воспалению [9].

В настоящее время лечение ХПРС этапное, предусматривающее консервативную и хирургическую терапию. Первичность медикаментозного лечения при ХПРС, минимальная инвазивность хирургического вмешательства и обязательное его сочетание с периоперационной медикаментозной подготовкой являются общепринятыми позициями практически во всем мире. Неоспоримым является факт, что в основе лечения и профилактики рецидивов процесса должна лежать консервативная терапия [13].

При неэффективности стандартной терапии показана биологическая. Согласно EPOS (2020), ≥ 2 курсов кортикостероидов в год или длительное применение (>3 месяцев) считается критерием (необходимо соблюдение нескольких требований) для рассмотрения биологического препарата для лечения ХПРС [1, 14–16]. В настоящее время единственным биологическим препаратом, одобренным Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для хронического полипозного риносинусита, является дупилумаб [1].

Одним из наиболее распространенных подходов в лечении ХПРС является эндоскопическое хирургическое вмешательство на околоносовых пазухах с применением интраназальных глюкокортикостероидов [17–19]. Вместе с тем известно, что эффективность медикаментозной терапии достигает 50%, а возможные осложнения хирургического лечения и рецидивирующий характер заболевания требуют поиска новых способов терапии ХПРС. Главной задачей новых методик будут являться контроль над заболеванием, снижение числа рецидивов и улучшение качества жизни пациентов данного профиля [17–19].

АР – заболевание, которое характеризуется IgE-опосредованным воспалением слизистой оболочки полости носа (под воздействием аллергенов) и наличием хотя бы 2 из далее перечисленных симптомов: обструкции носа, ринореи, чихания, зуда в полости носа [20].

В последние годы наряду с изучением роли Т-регуляторных клеток в патогенезе аллергических заболеваний возникла концепция, согласно которой патогенетическая роль Т-регуляторных клеток не менее важна, чем роль дисбаланса Th1/Th2. Т-регуляторные лимфоциты способны предотвращать любой этап проявления аллергического заболевания: сенсибилизацию, ремоделирование и гиперреактивность дыхательных путей, хронизацию аллергического воспаления [21].

Лекарственное средство для лечения АР должно обладать высокой местной активностью, быстрым началом и достаточной длительностью действия, низким риском развития системных и местных нежелательных эффектов, а также удобством применения [22].

Многочисленные варианты консервативного лечения и хирургических техник способны лишь несколько сократить проявление симптомов заболевания, однако не влияют на течение иммунологических реакций, что заставляет искать новые способы лечения АР [5, 23].

Длительное течение аллергического ринита, необходимость постоянного приема лекарственных средств и их побочные действия способствуют формированию лекарственной устойчивости и значительно снижают качество жизни пациентов. Иммуноterapia также имеет ряд недостатков: длительность лечения, высокую стоимость, недостаточную комплаентность, аллергенспецифичность иммунотерапии [5]. Аллергенспецифическая иммуноterapia (АСИТ) противопоказана при рецидивах atopических болезней, неконтролируемой тяжелой астме, тяжелых кардиоваскулярных расстройствах, психозах, злокачественных опухолях, тяжелых системных аутоиммунных болезнях, беременности в начале иммунотерапии и острых инфекциях [24]. Применение АСИТ затруднено при развитии полисенсibilизации [22].

Несмотря на данные метаанализов и двойных слепых плацебоконтролируемых исследований об эффективности подкожной аллергенспецифической иммунотерапии, публикуются работы о нередко возникающих локальных побочных реакциях и существующем, хотя и незначительном, риске возникновения потенциально тяжелых и опасных для жизни анафилактических реакций [25, 26].

В настоящее время перспективным направлением является использование клеточных технологий для лечения различных заболеваний. Одним из успешно применяемых биомедицинских клеточных продуктов (БМКП) являются мезенхимальные стволовые клетки (МСК). Отмечено, что МСК, полученные из обонятельной выстилки (ОВ), в отношении различных типов клеток проявляют протекторный, трофический и иммуномодулирующий эффекты, благодаря которым вероятен высокий процент получения клинически значимого положительного результата, уменьшения тяжести заболевания и рецидивов воспалительного процесса в полости носа [27–30].

МСК способны снижать продукцию провоспалительных цитокинов, подавлять иммунное воспаление и стимулировать регенерацию тканей. Положительные результаты применения МСК для лечения АР были получены в многочисленных исследованиях на мышиных моделях, при этом был доказан иммуномодулирующий эффект [5, 23]. Применение МСК для лечения других заболеваний в течение длительного периода показало в первую очередь безопасность такого подхода. Иммуносупрессирующие свойства МСК эффективно используются для лечения заболеваний, сопровождающихся избыточной активацией иммунной системы, в том числе при аутоиммунных заболеваниях. МСК ОВ *in vitro* подавляют митогениндуцированную пролиферацию Т-лимфоцитов, цитотоксическую активность естественных киллерных клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов, стимулируют формирование регуляторного фенотипа у дендритных клеток, В-клеток, макрофагов [27–30].

Преимуществами МСК являются высокая пролиферативная активность клеток и достаточно быстрое накопление терапевтически значимого количества клеточной массы для 1 пациента. Для этого используются аутологичные и аллогенные МСК пациента. Установлено, что в процессе культивирования и накопления биомассы культур стволовых и прогениторных клеток ОВ не отмечается повышенного риска злокачественной трансформации клеток.

Эпителиальный покров слизистой оболочки обонятельной области состоит из обонятельных биполярных клеток, представленных веретенообразными, базальными и поддерживающими клетками. Распределение обонятельного эпителия (ОЭ) в обонятельной области полости носа неоднородно и может варьировать от 10 до 90%. Исследования, проведенные на аутопсийном материале, показали, что ОЭ был обнаружен в 83% образцов, взятых из верхней носовой раковины, и только в 17% – из средней носовой раковины. Но следует отметить, что эти данные не отражают концентрацию ОЭ в слизистой оболочке изученных локусов полости носа. Средняя носовая раковина является более эффективной в отношении содержания прогениторных клеток, чем верхняя треть перегородки носа. Этот участок также является доступным и безопасным при отборе обонятельного эпителия при местной анестезии, что подтверждается проведением биопсии в условиях отоларингологического кабинета у 15 пациентов [31].

МСК ОБ являются перспективным источником стволовых клеток из-за их доступности. Важность их отдельного выделения связана с тем, что они сочетают в себе фенотипические признаки как мезенхимальных, так и нейральных стволовых и прогениторных клеток. МСК ОБ обладают высоким иммуносупрессивным потенциалом при резистентности самих исследованных мезенхимальных клеток к апоптозу: среди белков, принимающих участие в модуляции функциональной активности клеток иммунитета. В МСК ОБ выявлены высокая экспрессия коингибиторных молекул CD273 и CD274 и отсутствие молекулы PD-1. МСК ОБ не экспрессируют костимуляторные молекулы CD80 и CD86, что наряду с отсутствием на поверхности исследованных клеток молекул HLA-DR свидетельствует о невозможности антигенпредставления. Установлено, что МСК ОБ присуща экспрессия белков клеточной адгезии CD11b, ICAM-1 и VCAM-1, которые, обеспечивая межклеточное взаимодействие, участвуют в регуляции функций различных клеток иммунной системы [32].

МСК являются потенциальным методом лечения аллергических заболеваний из-за их иммуномодулирующих свойств, способности к регенерации тканей и секреции различных биологических факторов [33]. Кроме того, МСК характеризуются потенциалом множественной дифференцировки, низкой иммуногенности и обладают иммуномодулирующей функцией. МСК могут мигрировать и имплантироваться в воспалительную слизистую оболочку носа, восстанавливая иммунный баланс Th1/Th2 и активируя Treg-клетки, могут улучшить течение АР [34]. Наиболее известными цитокинами, секретируемыми МСК, являются TGF-β1, PGE-2, IDO, ИЛ-10, ИЛ-6, MMP-2, MMP-9, TIMP-2, TIMP-3, оксид азота, хемокиновые лиганды 2 и 5, человеческий лейкоцитарный антиген (HLA)-5, гемоксигеназа-1, фактор роста гепатоцитов и фактор, ингибирующий лейкемию [35].

На сегодняшний день иммуномодулирующие свойства МСК разных тканей и их терапевтический потенциал в лечении АР представлены в большинстве случаев на животных моделях [5].

МСК могут не только быть использованы в качестве клеточной терапии, но и служить полезным дополнением к изучению воспалительного процесса при ХПРС. Опосредованная МСК иммуномодуляция (иммуносупрессия) может происходить через межклеточный контакт или высвобождение растворимых факторов. Для лечения ХПРС важно устранить воспалительный процесс в тканях носа и ослабить несбалансированный ответ Т-хелперами. Модулирование иммунного ответа при ХПРС

в пользу противовоспалительных медиаторов и снижение усиленной экспрессии Т-хелперами-2 могут изменить течение заболевания. Еще одним важным моментом в лечении ХПРС является улучшение процесса заживления за счет увеличения количества и качества внеклеточного матрикса [9].

Чтобы понять антифиброзный механизм действия МСК, в некоторых исследованиях было высказано предположение, что МСК могут продуцировать молекулы, которые преобразуют пораженный участок путем ремоделирования матрикса, что способствует функциональному улучшению. В этом контексте МСК могут секретировать различные матриксные металлопротеиназы (ММП) и тканевые ингибиторы металлопротеиназ (ТИМП), что может свидетельствовать о синергическом эффекте на процесс фиброзного ремоделирования. Следовательно, соответствующий баланс между ММП и ТИМП может определять функциональное восстановление пораженной фиброзом области [36, 37].

Нарушение процесса ремоделирования является краеугольным камнем патологии ХПРС. Изменения внеклеточного матрикса способствуют формированию мягких тканей и ухудшают реакцию интерстициального гидростатического давления, увеличивая отек за счет низкой экспрессии TGF- β 1 и ТИМП. Таким образом, было бы чрезвычайно полезно исследовать механизмы, участвующие в высвобождении этих медиаторов в присутствии МСК, и их влияние на процесс ремоделирования при полипозе носа [9].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мезенхимальные стволовые клетки являются перспективным направлением в лечении аллергического ринита и хронического полипозного синусита. Тем не менее не решена проблема использования аллогенных или аутологичных культур, дозы клеточного трансплантата, способа введения и продолжительности эффекта лечения. Не определена связь между выявленными эффектами МСК *in vitro* и *in vivo* ввиду отсутствия общепринятого метода оценки терапевтического эффекта при данных заболеваниях.

■ 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. Ryazantsev Sergei V., Pavlova Svetlana S., Tyrnova Elena V. Possibilities of using combined drugs in the treatment of nasal obstruction syndrome. *Medical Council*. 2021;6:138–144. (in Russian)
3. Kurbacheva Oksana M., Dyneva Miramgul' E., Shilovskiy Igor' P., et al. Pathogenetic molecular mechanisms of chronic rhinosinusitis with nasal polyps associated with asthma. *Pul'monologiya*. 2021;31(1):7–19. doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-1-7-19. (in Russian)
4. Laidlaw T.M., Mullol J., Woessner K.M., et al. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps and Asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(3):1133–1141.
5. Sun L., Sha J., Meng C., et al. Mesenchymal Stem Cell-Based Therapy for Allergic Rhinitis. *Int*. 2020 June 10;2020:2367524. doi: 10.1155/2020/2367524
6. Boiko Natalia V., Stagnieva Irina V., Lodochkina Olga E., et al. Efficacy of reslizumab in the treatment of asthma and comorbid chronic rhinosinusitis with polyps. *The bulletin of contemporary clinical medicine*. 2021;86(2):43–48. (in Russian)
7. Orlandi R.R., Kingdom T.T., Smith T.L., et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021;11(3):213–739.
8. Shikani A.H., Sidhaye V.K., Basaraba R.J., et al. Mucosal expression of aquaporin 5 and epithelial barrier proteins in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Am J Otolaryngol*. 2014;35:377–383.
9. Pezato R., Gregorio L.C., Voegels R.L., et al. Hypotheses about the Potential Role of Mesenchymal Stem Cell on Nasal Polyposis: A Soft Inflamed Tissue Suffering from Mechanical Dysfunction. *Austin Immunol*. 2016;1(1):1004.
10. Chiarella E., Lombardo N., Lobello N., et al. Nasal Polyposis: Insights in Epithelial-Mesenchymal Transition and Differentiation of Polyp Mesenchymal Stem Cells. *Int J Mol Sci*. 2020;21(18):68–78.
11. Könnicke M., Burmeister M., Pries R., et al. Epithelial-Mesenchymal Transition in Chronic Rhinosinusitis: Differences Revealed Between Epithelial Cells from Nasal Polyps and Inferior Turbinates. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2017 Apr;65(2):157–173. doi: 10.1007/s00005-016-0409-7

12. Li H., Liu Q., Wang H., et al. Epithelial-mesenchymal transition in chronic rhinosinusitis (CRS) and the prognostic value of α -SMA in postoperative outcomes of patients with CRS. *Mol Med Rep.* 2019 Sep;20(3):2441–2449. doi: 10.3892/mmr.2019.10461
13. Yaromenka Yu.Ya. Chronic polypous rhinosinusitis: diagnostics, treatment, secondary medical prevention (abstract of the dissertation). Minsk; 2017. P.43. Available at: <http://dep.nlb.by/jspui/handle/nlb/53689>. (in Russian)
14. Kim C., Han J., Wu T., et al. Role of Biologics in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyposis: State of the Art Review. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021 Jan;164(1):57–66. doi: 10.1177/0194599820939964
15. Damask C.C., Ryan M.W., Casale T.B., et al. Targeted Molecular Therapies in Allergy and Rhinology. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2021 Jan;164 (suppl. 1):1–21. doi: 10.1177/0194599820965233
16. Platt M.P., Brook C.D. Choosing the Right Patient for Biologic Therapy in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis: Endotypes, Patient Characteristics, and Defining Failures of Standard Therapy. *Otolaryngol Clin North Am.* 2021;54(4):701–708.
17. Morse J. C., Miller C., Senior B. Management of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis in the Era of Biologics. *J. Asthma Allergy.* 2021;14:873–882.
18. 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 May 30;9(6):1182. doi: 10.3390/microorganisms9061182
19. Nasretidina M. The effectiveness of some methods of treatment of patients with polypous rhinosinusitis. Proceedings of the international scientific practical conference "Interdisciplinary approach to diseases of the head and neck – 2021"; Samarkand. *Journal of oral medicine and craniofacial research.* 2021:273–275. (in Russian)
20. Ovchinnikov Andrey Yu., Miroschnichenko Nina A., Jimshelishvili Nata P. et al. Elimination agents as part of combination therapy of chronic rhinosinusitis associated with allergic rhinitis. *Medical Council.* 2021;(6):100–104. doi: 10.21518/2079-701X-2021-6-100-104. (in Russian)
21. Matniezova Zainab Tukhtaboevna Modern Look at Aspects of the Development of Allergic Diseases. *Amaliy va tibbiyot fanlari ilmiy jurnali.* 2022;1(5):88–93. (in Russian)
22. Trukhan D., Alekseenko V., Kalashnikova N., et al. The use of combined recombinant interferon alpha-2b medications in the treatment of allergic rhinitis. *The Doctor.* 2021;32(3):73–81. doi: 10.29296/25877305-2021-03-13
23. Li C., Fu Y., Wang Y., et al. Mesenchymal stromal cells ameliorate acute allergic rhinitis in rats. *Cell Biochem Funct.* 2017 Oct;35(7):420–425. doi: 10.1002/cbf.3291
24. Klimov V.V., Koshkarova N.S., Sviridova, et al. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis. *Bulletin of Siberian Medicine.* 2022;21(2):168–174. doi: 10.20538/1682-0363-2022-2-168-174. (in Russian)
25. Shakhova N.V., Gordeev V.V., Lobanov U.F., et al. Side-effect subcutaneous allergen [specific immunotherapy by birch extract absorbed onto calcium phosphate. *Mother and baby in Kuzbass.* 2013;1(52):50–54. (in Russian)
26. Boonpiyathad T., Lao-Araya M., Chiewchalemsri C., et al. Allergic Rhinitis: What Do We Know About Allergen-Specific Immunotherapy? *Front Allergy.* 2021 Oct 28;2:747323. doi: 10.3389/falgy.2021.747323
27. Antonevich Natalia G. The immunofunctional properties of human olfactory mucosa-derived mesenchymal stem cells (abstract of dissertations). Vitebsk; 2018. P. 22. (in Russian)
28. Antonevich N.G., Goncharov A. E., Chekan V. L., et al. Therapy of chronic stenosis of laryngotracheal stenosis with the use of mesenchymal stem cells: two-year observation results. Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. *Medical series.* 2020;17(4):417–426. doi: 10.29235/1814-6023-2020-17-4-417-426
29. Antonevich N.G., Goncharov A. E., Chekan V. L., et al. Determination of the risk of malignant transformation of cultured stem and progenitor cells of the human olfactory epithelium. *News of biomedical sciences.* 2014;10(3):102–106.
30. Ankrum J.A., Ong J.F., Karp J.M. Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged. *Nat Biotechnol.* 2014 Mar; 32(3):252–60. doi: 10.1038/nbt.2816.
31. Kryukov A.I., Valikhov M.P., Tsarapkin G.Yu., et al. Isolation of neurospheres and neural progenitor cells from the olfactory epithelium. *Vestnik Otorinolaringologii.* 2019;84(1):31–35. doi: 10.17116/otorino20198401131
32. 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.
33. Li H., Tian Y., Xie L., et al. Mesenchymal stem cells in allergic diseases: Current status. *Allergol Int.* 2020 Jan;69(1):35–45. doi: 10.1016/j.alit.2019.08.001
34. Wei X.M., Gao X., Yu C.J. Research progress in therapeutic action of mesenchymal stem cell in allergic rhinitis. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2018;53(10):789–793.
35. Bassi E.J., De Almeida D.C., Moraes-Vieira P.M., et al. Exploring the role of soluble factors associated with immune regulatory properties of mesenchymal stem cells. *Stem Cell Rev.* 2012;8:329–342.
36. Martin Polacek, Jack-Ansgar Bruun, Jan Elvenes et al. The secretory profiles of cultured human articular chondrocytes and mesenchymal stem cells: implications for autologous cell transplantation strategies. *Cell Transplant.* 2011;20:1381–1393. doi: 10.3727/096368910X550215
37. Mannello F., Tonti G.A., Bagnara G.P., et al. Role and function of matrix metalloproteinases in the differentiation and biological characterization of mesenchymal stem cells. *Stem Cells.* 2006;24:475–481.