

Эффективность поливалентного антигенного комплекса, включающего лизаты бактерий, в лечении и профилактике риносинуситов на фоне ОРВИ и COVID-19 (клиническое описание)

А.А. Кривопапов^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6047-4924>, Krivopalov@list.ru

С.В. Рязанцев¹, <https://orcid.org/0000-0003-1710-3092>, professor.ryazantsev@mail.ru

Ю.С. Алексанян¹, <https://orcid.org/0000-0003-3170-6834>, y_aleksanyan@mail.ru

А.И. Глущенко¹, <https://orcid.org/0000-0001-5209-7869>, nocturne4@mail.ru

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Одной из актуальных задач Министерства здравоохранения Российской Федерации, отмеченной в Государственном докладе о состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения, является совершенствование и внедрение диагностических и лечебно-профилактических технологий. Прежде всего это касается продолжающегося роста респираторных вирусных инфекций, сезонных эпидемий гриппа, где особое место занимает коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, которые нередко вызывают различные оториноларингологические осложнения: острый и обострения хронического тонзиллофарингита, риносинусита, туботита, гнойного среднего отита. В терапии бактериального синусита в соответствии с клиническими рекомендациями применяются интраназальные кортикостероиды, элиминационная терапия, фитопрепараты, антибактериальные препараты. В связи с периодом пандемии SARS-CoV-2 значительная часть пациентов принимала большие дозы антибактериальных препаратов, что вызвало рост резистентности микроорганизмов к ним. Поэтому возможно применение иммуностимулирующих препаратов, которые стимулируют клеточное и гуморальное звено иммунитета, способствуют развитию специфического иммунного ответа и активизируют факторы неспецифической защиты, такие как лизоцим, муцин, лактоферрин, и нормализуют мукоцилиарный клиренс. Как правило, идентификация вирусного агента проводится при тяжелом клиническом течении заболевания или осложнениях со стороны лор-органов и др., а использование в комплексной терапии иммуностимулирующих средств необходимо в возможно ранние сроки заболевания. В этом контексте оправдано применение иммуностимуляторов, содержащих поливалентные антигенные комплексы, в том числе лизаты бактерий – наиболее распространенных возбудителей респираторных инфекций. Предпочтительно в этих случаях использовать лизаты бактерий, полученных путем механического разрушения бактериальных клеток, поскольку они обладают более выраженным неспецифическим иммуностимулирующим и специфическим вакцинирующим действием.

Ключевые слова: респираторная инфекция, инфекционно-воспалительные заболевания верхних дыхательных путей, новая коронавирусная инфекция, бактериальные лизаты, Исмиген®

Для цитирования: Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Алексанян Ю.С., Глущенко А.И. Эффективность поливалентного антигенного комплекса, включающего лизаты бактерий, в лечении и профилактике риносинуситов на фоне ОРВИ и COVID-19 (клиническое описание). *Медицинский совет*. 2023;17(7):52–62. <https://doi.org/10.21518/ms2022-047>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The effectiveness of a polyvalent antigenic complex including bacterial lysates in the treatment and prevention of rhinosinusitis against the background of acute respiratory viral infections and COVID-19 (clinical description)

Aleksandr A. Krivopalov^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-6047-4924>, Krivopalov@list.ru

Sergey V. Ryazantsev¹, <https://orcid.org/0000-0003-1710-3092>, professor.ryazantsev@mail.ru

Yuri S. Aleksanian¹, <https://orcid.org/0000-0003-3170-6834>, y_aleksanyan@mail.ru

Alexandra I. Glyshchenko¹, <https://orcid.org/0000-0001-5209-7869>, nocturne4@mail.ru

¹ Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

One of the urgent tasks of the Ministry of Health of the Russian Federation, noted in the State report on the state of sanitary and epidemiological welfare of the population, is the improvement and implementation of diagnostic and treatment and prevention technologies. First of all, this concerns the continued growth of respiratory viral infections, seasonal influenza epidemics, where SARS-CoV-2 coronavirus infection occupies a special place, which often cause various otorhinolaryngological complications – acute and exacerbations of chronic tonsillopharyngitis, rhinosinusitis, tubotitis, purulent otitis media. In the treatment of bacterial sinusitis, in accordance with clinical recommendations, intranasal corticosteroids, elimination therapy, herbal remedies, and antibacterial drugs are used. Due to the period of the SARS-CoV-2 pandemic, a significant proportion of patients took large doses of antibacterial drugs, which caused an increase in the resistance of microorganisms to them. In this regard, it is possible to use immunostimulating drugs that stimulate cellular and humoral immunity, promote the development of a specific immune response and activate nonspecific defense factors such as lysozyme, mucin, lactoferrin and normalize mucociliary clearance. As a rule, the identification of a viral agent is carried out in case of a severe clinical course of the disease or complications from the ORL and other organs, and the use of immunostimulating agents in complex therapy is necessary at the earliest possible time of the disease. In this context, the use of immunostimulants containing polyvalent antigenic complexes, including bacterial lysates, the most common pathogens of respiratory infections, is justified. It is preferable in these cases to use lysates of bacteria obtained by mechanical destruction of bacterial cells, since they have a more pronounced non-specific immunostimulatory and specific vaccinating effect.

Keywords: respiratory infection, infectious and inflammatory diseases of the upper respiratory tract, new coronavirus infection, bacterial lysates, Ismigen®

For citation: Krivopalov A.A., Ryazantsev S.V., Aleksanian Yu.S., Glyshchenko A.I. The effectiveness of a polyvalent antigenic complex including bacterial lysates in the treatment and prevention of rhinosinusitis against the background of acute respiratory viral infections and COVID-19 (clinical description). *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(7):52–62. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2022-047>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Концептуальной задачей Правительства и Министерства здравоохранения Российской Федерации является сохранение здоровья населения страны. Особый акцент на указанную проблему был сделан в Государственном докладе «О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2021 г.», где основной задачей обозначено наиболее раннее выявление заболеваний, использование высокотехнологических возможностей диагностики, прогрессивных лечебных и профилактических технологий. Среди всех социально значимых заболеваний большее внимание уделено острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), сезонным эпидемиям гриппа, новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. Так, например, по ежегодным статистическим данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) в мировом масштабе число переболевших и заболевших ОРВИ и гриппом достигает более 100 млн чел. в год [1]. По мнению экспертов, заболеваемость ОРВИ и гриппом за последние годы имеет тенденцию не только к росту, но и к увеличению осложнений, в том числе со стороны лор-органов [2]. Несомненно, ОРВИ находятся на первом месте среди всех болезней человека, составляя до 90% всей инфекционной патологии, имеют ошутимую медико-социальную значимость и наносят огромный экономический ущерб стране [3–6].

К большому сожалению, за последние два года к привычным для нас проблемам ОРВИ и сезонным

эпидемиям гриппа добавилась заболеваемость впервые выявленными геновариантами вируса SARS-CoV-2 (омикрон, стелс-омикрон и т. д.), которая приводит к дополнительным затратам бюджетных средств на социальные выплаты, лечение и реабилитацию пациентов. В то же время продолжающийся рост заболеваемости ОРВИ, гриппом и коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2, проявляющейся новыми геновариантами, сопровождается различными бактериальными и другими оториноларингологическими осложнениями: острыми и обострениями хронических тонзиллофарингитов, риносинуситов, тубоотитов, гнойными средними отитами и осложнениями со стороны других органов и систем (bronхи, легкие, почки, сердце, суставы) [7–14]. Все это в конечном счете значительно влияет на качество жизни и делает респираторные инфекции потенциально опасными для жизни пациентов.

ВЛИЯНИЕ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ИММУНИТЕТ

В осенне-зимний сезон повышена заболеваемость ОРВИ и гриппом. Наиболее тяжелое течение наблюдается при гриппе H₁N₁, H₃N₂, аденовирусной инфекции, инфекции, вызванной респираторно-синцитиальным вирусом и вирусом парагриппа 3-го типа. По данным ВОЗ, летальные исходы при гриппе возникают в 6% случаев, а в 60% связаны с вирусно-бактериальными респираторными заболеваниями и их осложнениями на другие органы и системы.

Возбудителями гриппа являются РНК-содержащие вирусы семейства Orthomyxoviridae, в котором выделяют 3 рода *Influenzavirus* – А, В, С. Вирус гриппа А способен изменять свою поверхностную структуру за счет изменчивости поверхностных белков гемагглютинина (Н) и нейраминидазы (N). Возможны точечные изменения белков (дрейф) или полная замена какого-либо поверхностного белка на новый (шифт). В результате иммунная система человека не способна адаптироваться и вырабатывать дифференцированный иммунный ответ. Вирус гриппа В мало и плавно изменяется, давая возможность иммунитету человека формировать хороший иммунный ответ. Вирус гриппа С часто протекает бессимптомно или в легкой форме.

Клиническое течение ОРВИ и гриппа может быть различным и зависит от возбудителя, первичного состояния иммунной системы человека, возрастного фактора и сопутствующей патологии. Наблюдается 3 основных синдрома: интоксикационный, катаральный и геморрагический. Развитие симптоматики ОРВИ, гриппа и SARS-CoV-2 напрямую зависит от активности факторов врожденного иммунитета, скорости активации специфических иммунных реакций. Возможно возникновение патологической повышенной локальной воспалительной реакции, приводящей к массивному повреждению тканей и органов с развитием вирусемии и полиорганной недостаточности [15–19].

Основными мишенями, играющими ключевую роль в патогенезе развития инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, являются эпителиоциты, расположенные в верхних дыхательных путях (ВДП) и имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2), с которыми взаимодействует вирусный S-протеин (Spike-белок). Более того, недавнее исследование определило восприимчивость к инфекции SARS-CoV-2 как результат сочетания генетических вариаций SARS-CoV-2 и генетики хозяина [20]. Это означает, что различные генетические варианты вирусного S-белка с разной силой связываются с вариантами АПФ2, и это может играть определенную роль в тяжести инфекции. Кроме того, показана отрицательная корреляция между экспрессией АПФ2 и уровнями цитокинов, связанных с воспалением 2-го типа, включая интерлейкин (IL) 4, IL-5 и IL-13, в эпителиальных клетках дыхательных путей, а также подавляющее влияние стимуляции IL-13 на экспрессию АПФ2 в эпителиальных клетках носа и бронхов, культивируемых с помощью метода взаимодействия «воздух – жидкость». Все эти данные свидетельствуют о том, что усиление воспаления 2-го типа снижает экспрессию эпителием дыхательных путей АПФ2 в качестве потенциального механизма, с помощью которого воспаление 2-го типа может быть ответственно за предполагаемый защитный эффект, и может объяснить менее тяжелый исход инфекции COVID-19 [21–24].

В то же время и новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 во всех ее модификациях, сезонная гриппозная инфекция и часть отдельных острых вирусных инфекций приводят к цитокиновому дисбалансу, проявляющемуся увеличением количества цитокинов, особенно

провоспалительных, что сочетается с уменьшением количества Т-лимфоцитов. Резкое повышение уровня провоспалительных цитокинов при ОРВИ, коронавирусной и гриппозной инфекции связано с пироптозом – быстрой репликацией вируса в клетке с массивным высвобождением медиаторов воспаления, приводящее к клеточной гибели. Цитокины, продуцируемые при данных инфекциях, вызывают дисфункцию Т-лимфоцитов, нарушают их взаимодействие с дендритными клетками, макрофагами. Кроме того, все эти вирусные инфекции часто сопровождаются лейкопенией и лимфопенией, связанной с прямым повреждающим действием вируса на лимфоциты и перераспределением клеток за счет хемотаксиса. Происходит снижение количества В-лимфоцитов, связанное с дефицитом иммуноглобулинов и недостаточной активацией механизмов специфического иммунитета. Данные изменения в организме человека могут сохраняться в течение длительного времени с момента выздоровления. При этом развивается вторичное иммунодефицитное состояние, и возникает риск повышения вирусных свойств не только патогенных, но и условно-патогенных микроорганизмов слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух и риск микозной суперинфекции. Особенно ярко это выражено в детской популяции, где наблюдается резкий скачок обострений хронических риносинуситов, аденоидитов, тонзиллофарингитов. Рецидивирующее течение последних приводит к тубарным дисфункциям, вследствие чего повышается риск развития острых форм средних отитов с переходом в хронические. Вовлечение в воспалительный процесс костных структур среднего уха, как правило, заканчивается развитием кариеса височной кости, холестеатомой, а произошедшие конформации и ремоделирование костных структур и мукоперисто приводят к хирургическим вмешательствам [25–33]. Все это вызывает значительное нарушение местного и общего иммунного ответа, присоединение патогенной бактериальной флоры с развитием острого синусита и других воспалительных заболеваний и, как следствие, снижение качества жизни пациентов.

Слизистая оболочка полости носа и околоносовых пазух выполняет защитную функцию, оказывая разностороннюю сопротивляемость негативным внешним воздействиям окружающей среды. При дыхании через нос около 80–85% микроорганизмов, находящихся в воздухе, оседает на слизистой оболочке полости носа и околоносовых пазух. Одними из основных факторов защиты является мукоцилиарный клиренс и местный иммунитет слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух. Местный специфический иммунитет слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух состоит из гуморального и клеточного звена. Гуморальная часть иммунитета представлена парагандулярными плазматическими клетками, которые вырабатывают IgA, IgM, IgG. Железы собственной пластинки слизистой оболочки абсорбируют иммуноглобулины и выделяют их в качестве секреторных антител на поверхность эпителия. Клеточное звено представлено нейтрофилами, базофилами, эозинофилами, макрофагами, тучными клетками и Т- и В-лимфоцитами.

При развитии воспалительной реакции происходит высвобождение биологически активных веществ и медиаторов воспаления. Сначала происходит активация врожденного неспецифического, а затем приобретенного адаптивного иммунитета. Вирусное и бактериальное воздействие на слизистые оболочки сопровождается вазодилатацией и усилением проницаемости мелких сосудов. Это приводит к выраженному отеку слизистой оболочки полости носа, изменению качества и количества секрета бокаловидных клеток, тем самым нарушая мукоцилиарный транспорт. Продуцируются провоспалительные цитокины (IL-1 и др.), как результат, наблюдается развитие общих симптомов воспаления. При контакте с вирусной инфекцией возникает эпителиит, сопровождающийся отеком слизистой оболочки и нарушением мукоцилиарного клиренса, что приводит к обструкции соустьев околоносовых пазух, стагнации секрета бокаловидных клеток и гипоксии слизистой оболочки [34–45]. Все эти процессы являются благоприятными факторами для формирования биопленок, что приводит к развитию бактериального осложнения в виде острого, рецидивирующего или хронического инфекционно-воспалительного процесса в полости носа и околоносовых пазухах. По данным большого количества исследований, в развитии воспалительного процесса в околоносовых пазухах большое значение имеет присоединение бактериальной инфекции, вызванной *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus*, *Moraxella catarrhalis* (до 70–75% случаев) [46–49].

Поэтому в условиях высокой заболеваемости сезонными и эпидемическими респираторными вирусами и изменений состояния иммунного ответа населения после COVID-19 особенно актуально применение лекарственных препаратов, способствующих снижению частоты бактериальных осложнений ОРВИ.

ЛЕЧЕНИЕ СИНУСИТОВ

В соответствии с клиническими рекомендациями консервативная терапия острого и хронического бактериального синусита направлена на разрешение воспалительного процесса, удаление патогенной микрофлоры, восстановление функции соустьев пазух, нормализацию мукоцилиарного клиренса, восстановление местного и общего иммунитета. В терапии бактериального синусита согласно клиническим рекомендациям применяются интраназальные кортикостероиды, элиминационная терапия, фитопрепараты, антибактериальные препараты. В связи с периодом пандемии SARS-CoV-2 значительная часть пациентов принимала большие дозы антибактериальных препаратов, что вызвало рост резистентности микроорганизмов к ним. Поэтому целесообразно применение иммуностимулирующих препаратов, которые влияют на клеточное и гуморальное звено иммунитета, способствуют развитию специфического иммунного ответа, активизируют факторы неспецифической защиты, такие как лизоцим, муцин, лактоферрин, и нормализуют мукоцилиарный клиренс. Благодаря этому иммуностимулирующие препараты

способствуют эрадикации патогенной микрофлоры, уменьшают длительность антибиотикотерапии, снижают частоту острых и предотвращают рецидивы хронических заболеваний полости носа и околоносовых пазух [45–49]. Иммуностимулирующие препараты подразделяют на 6 основных групп: микробные, тимические, костномозговые, цитокины, нуклеиновые кислоты и химические.

К иммуностимулирующим средствам микробного происхождения относятся бактериальные лизаты. Существует несколько поколений препаратов микробного происхождения. Первое поколение – это липополисахарид, выделенный из бактерий *Salmonella typhi* (пирогенал) и высокополимерный липополисахаридный комплекс, выделенный из микроорганизма *Bacterium prodigiosum* (продигиозан), которые мало применяются в настоящее время в связи с выраженностью побочных эффектов. Второе поколение – это лизаты бактерий. Третье поколение – это глюкозаминилмурамил с присоединением синтетического дипептида L-аланил-D-изоглутамина.

Клинические исследования эффективности применения бактериальных лизатов впервые были проведены на рубеже XIX–XX вв. Бактериальные лизаты состоят из смеси антигенов инактивированных бактерий. Они получены в результате механического или химического лизиса с последующей лиофилизацией. Химический лизис основан на разрушении клеточной стенки бактериальной клетки химическим веществом с последующей денатурацией клеточных структур, что может приводить к снижению иммуногенности препарата. Механический лизис может быть более предпочтительным, так как разрушение клеточной стенки проводится под воздействием высокого давления с сохранением крупнодисперсных антигенов, повышая иммуногенный потенциал препарата и тем самым положительно влияя на специфический и неспецифический иммунный ответ [50–52].

Под воздействием бактериальных лизатов происходит активация врожденного иммунитета за счет распознавания молекул универсальной патогенности [53, 54] иммунными клетками слизистой, в том числе дендритными клетками, которые затем мигрируют в лимфатические узлы и кровотоки и запускают каскад иммунных реакций [51]. В результате происходит активация врожденного неспецифического и адаптивного иммунного ответа: дендритных клеток, Т- и В-лимфоцитов, секреция IgA, синтез опсонизирующих иммуноглобулинов непосредственно против бактерий, лизаты которых входят в состав бактериального лизата. Также бактериальные лизаты повышают продукцию противовирусных цитокинов, включая интерферон γ , активируют хемотаксис нейтрофилов, модулируют соотношение Th_1/Th_2 [52]. Под воздействием бактериальных лизатов происходит повышение функциональной активности фагоцитирующих клеток, увеличение количества натуральных киллеров и CD24⁺/CD27⁺- и CD25⁺-клеток. Повышается продукция IL-2, IL-10, IL-12 и интерферона γ . В большей степени увеличение синтеза антител происходит в системе местного иммунитета [53]. Таким образом, применение бактериальных лизатов активно влияет на все звенья иммунитета

и приводит к улучшению клинической картины заболевания. Важное значение имеет путь введения бактериального лизата. При заболеваниях верхних и нижних дыхательных путей предпочтение отдается сублингвальным препаратам, так как при этом возможна максимальная индукция специфических иммуноглобулинов А [54]. Основные вопросы терапии поствирусных оториноларингологических осложнений входят в рабочие программы специалитета и преподаются на курсах повышения квалификации оториноларингологов, студентам, ординаторам, аспирантам [55].

Единственным доступным в России бактериальным лизатом, который обладает местным и системным действием [56] и может применяться в комплексной терапии острых и обострений хронических синуситов, является поливалентный механический бактериальный лизат Исмиген®. В его состав входят лизаты наиболее частых возбудителей респираторных инфекций: *S. pneumoniae* (серотипы: TY1, TY2, TY3, TY5, TY8, TY47), *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus viridans*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *H. influenzae b*, *Neisseria catarrhalis*. Препарат Исмиген® представлен таблетками для сублингвального приема 1 раз в день. Для лечения острых и подострых инфекций дыхательных путей, включая осложнения после гриппа (в составе комбинированной терапии), рекомендован прием по 1 таблетке препарата Исмиген® 1 раз в день до исчезновения симптомов (не менее 10 дней). Для снижения частоты рецидивирующих инфекций верхних и нижних дыхательных путей, а также профилактики обострений хронического бронхита – по 1 таблетке в день 10 дней, 3 цикла по 10 дней с 20-дневными интервалами между ними. Прием препарата Исмиген® необходимо осуществлять натощак¹. Лицензионные права: Lallemand Pharma, AG (Швейцария), произведено Bruschetini, S.r.L. (Италия); представитель: ЗАО «ФармФирма «Сотекс» (Россия).

Итальянскими учеными D. Tricarico et al. в 2004 г. были опубликованы результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого клинического исследования, демонстрирующие высокую эффективность механического бактериального лизата Исмиген® при рецидивирующих инфекциях ВДП у взрослых [57]. Препарат применялся по 1 таблетке в сутки 10 дней, 3 цикла с перерывами 20 дней между ними. В результате количество инфекций ВДП в течение 6 мес. исследования было статистически значимо ниже в группе, получавшей Исмиген®, по сравнению с группой, получавшей плацебо. Исмиген® снижал частоту рецидивов инфекций ВДП в 4,4 раза по сравнению с плацебо. Кроме того, в группе, получавшей Исмиген®, было обнаружено статистически значимое увеличение содержания иммуноглобулинов сыворотки (IgG +35%; IgM +886%; IgA +80%) и слюны (IgA +110%) по сравнению с исходными данными, тогда как в группе, получавшей плацебо, значимых различий не было [57].

Полученные клинические результаты соответствуют результатам открытого рандомизированного контролируемого исследования 2005 г. А. Macchi et al. с участием 114 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет. Критерием включения в исследование являлось наличие не менее 4 эпизодов заболеваний ВДП за предшествующий год (были включены пациенты с рецидивирующими ринитами, фарингитами, отитами, тонзиллитами, ларингитами). Пациенты были разделены на 3 группы для получения поливалентного механического бактериального лизата Исмиген®, химического бактериального лизата в форме капсул для перорального применения или отсутствия лечения (группа контроля). Бактериальные лизаты назначались 1 раз в день в течение 10 дней, 3 цикла с интервалами 20 дней между ними. Пациентов наблюдали в течение 6 мес. Главной целью исследования было доказать уменьшение количества эпизодов инфекционных заболеваний. В результате выявлено, что среднее количество эпизодов респираторных инфекций ВДП в расчете на 1 пациента в период лечения в группе исследования составило 0,34, что статистически значимо отличалось от того же показателя в группе, получавшей химический бактериальный лизат, – 1,00 [58].

Препарат Исмиген® начинает действовать на уровне слизистой ротовой полости – области входных ворот респираторных инфекций. Входящие в состав препарата антигены распознаются и захватываются дендритными клетками. Созревшие дендритные клетки мигрируют к периферическим лимфоузлам, где играют роль антиген-презентирующих клеток В- и Т-лимфоцитов. Т-клетки под воздействием антигенов дифференцируются в Т-хелперы, которые способствуют созреванию и пролиферации лимфоцитов в плазмоциты. Секретируемые последними специфические иммуноглобулины и sIgA способствуют уничтожению патогенной бактериальной флоры на всей поверхности слизистой оболочки ВДП. Кроме того, усиливается фагоцитоз гранулоцитами патогенных микроорганизмов и уничтожение NK-клетками пораженных вирусами клеток. Таким образом, Исмиген® положительно влияет на врожденный и адаптивный иммунитет [59].

В Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте уха, горла, носа и речи проведено клиническое наблюдение для оценки эффективности комплексной терапии пациентов с впервые выявленным острым гнойным синуситом и острым гнойным синуситом с рецидивирующим течением после перенесенных ОРВИ и SARS-CoV-2, включающей в том числе препарат Исмиген®. Также оценивался уровень комплаентности пациентов к назначенной терапии.

Объектом наблюдения стали пациенты с респираторными вирусными инфекционными заболеваниями, обратившиеся к врачу-оториноларингологу поликлиники Санкт-Петербургского научно-исследовательского института уха, горла, носа и речи за осенний период 2022 г., трудоспособного возраста старше 18 лет.

В процессе постановки диагноза и лечения за основу брали последние клинические рекомендации, утвержденные в 2021 г. Министерством здравоохранения РФ.

¹ Государственный реестр лекарственных средств. Исмиген. Номер регистрации ЛП-002210, дата регистрации 30.08.2013. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a1b38069-54bc-48b7-a856-f1fb15018c37.

Консервативное лечение после верификации диагноза было направлено на разрешение воспалительного процесса посредством эрадикации возбудителя, назначения элиминационно-иригационной терапии, противоконгестивных альфа-адреномиметиков пролонгированного действия, топических интраназальных кортикостероидов и т. д. Для более раннего достижения противовоспалительного эффекта, восстановления функции соустьев пазух, нормализации мукоцилиарного клиренса, стабилизации местного и общего иммунного дисбаланса был использован препарат Исмиген® сублингвально по 1 таблетке 1 раз в день натощак в течение 10 дней. В назначении указанного препарата руководствовались официальной инструкцией лекарственного препарата Исмиген® (Ismigen)², согласно которой препарат в том числе можно применять одновременно с другими лекарственными препаратами, предназначенными для лечения острых и хронических респираторных заболеваний. Наблюдения проводились в рамках реальной клинической практики, поэтому специфические исследования иммунологического статуса не проводились.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Пациент Б., 34 года, перенес ОРВИ легкой степени тяжести в октябре 2022 г., сопровождающуюся ринореей, болями в горле без повышения температуры тела. За медицинской помощью не обращался, принимал обильное питье, применял промывание полости носа физиологическим раствором, деконгестанты перед сном. Через 5 дней отметил ухудшение состояния. Обратился на амбулаторный прием к врачу-оториноларингологу с жалобами на продолжительную заложенность носа, давящую боль в области корня носа, гипосмию, головные боли в области лба, слизистогнойные выделения из носа и носоглотки, слабость. В анамнезе перенесенная коронавирусная инфекция в августе 2022 г. ПЦР РНК SARS-CoV-2 в биоматериале назального секрета не обнаружено.

При осмотре: температура тела 37,2 °С. Общее состояние удовлетворительное. Лор-статус: форма наружного носа не изменена, пальпация и перкуссия наружного носа безболезненная, пальпация области проекции лобных пазух болезненная, больше справа. При передней риноскопии: в преддверии носа умеренное количество слизистогнойного отделяемого, слизистая оболочка полости носа гиперемированная, умеренно отечная, средние носовые раковины отечные, при анемизации сокращаются, слизистогнойное отделяемое из-под средней носовой раковины с двух сторон в умеренном количестве. Перегородка носа незначительно смещена вправо. Дыхание значительно затруднено. При мезофарингоскопии: мягкое небо симметрично, слизистая оболочка малого язычка, мягкого неба, передних и задних небных дужек розовая, задняя стенка инъецированная, затеки слизистогнойного отделяемого

в умеренном количестве, небные миндалины не увеличены, в лакунах патологического отделяемого нет. Отоскопия: без патологических изменений. На рентгенограмме околоносовых пазух горизонтальный уровень жидкости в лобных пазухах с двух сторон, затемнение клеток решетчатого лабиринта с двух сторон, выраженное пристеночное утолщение слизистой оболочки левой верхнечелюстной пазухи (рис. 1А). В клиническом анализе крови: эритроциты – $4,8 \times 10^{12}$, тромбоциты – 280×10^9 , лейкоциты – $10,7 \times 10^9$, эритроциты – 1, белок – 0, палочкоядерные (п/я) – 11, сегментоядерные (с/я) – 60, лейкоциты – 19, моноциты – 9, скорость оседания эритроцитов (СОЭ) – 36 мм/ч. Согласно клиническим рекомендациям, в качестве антибактериального препарата первой линии назначен амоксициллин + клавулановая кислота 875 мг + 125 мг 2 раза в день курсом 7 дней, сосудосуживающий спрей (оксиметазолина гидрохлорид 11,25 мкг) в нос 3 раза в день, промывание носа изотоническим раствором морской воды 2 раза в день. В качестве препарата, обладающего неспецифическим иммуностимулирующим и специфическим вакцинирующим действием [57], был назначен Исмиген®, таблетки сублингвальные, по 1 таблетке 1 раз в день натощак курсом 10 дней. Мотивацией выбора именно этого препарата послужило то, что Исмиген, в отличие от других лекарственных средств бактериального происхождения, содержит в составе лизаты, полученные путем механического, а не химического разрушения бактериальных клеток [60], что может способствовать большей иммуногенности [52].

После проведенного лечения уже на 7-е сутки на повторном приеме пациент отмечал улучшение общего состояния, исчезновение слабости, восстановление носового дыхания.

Лор-осмотр: слизистая полости носа розового цвета, незначительно отечная, небольшое количество слизистогнойного отделяемого в нижнем носовом ходу, пальпация и перкуссия в околоносовых пазухах носа (ОПН) безболезненна. Показатели общего анализа и биохимические показатели крови значительно улучшились. На контрольной рентгенограмме околоносовых пазух (рис. 1Б) отмечается положительная динамика по сравнению с первым снимком (рис. 1А), пневматизация лобных пазух восстановлена. Горизонтального уровня нет. На рис. 1 представлены рентгенограммы до лечения и на 7-й день после лечения.

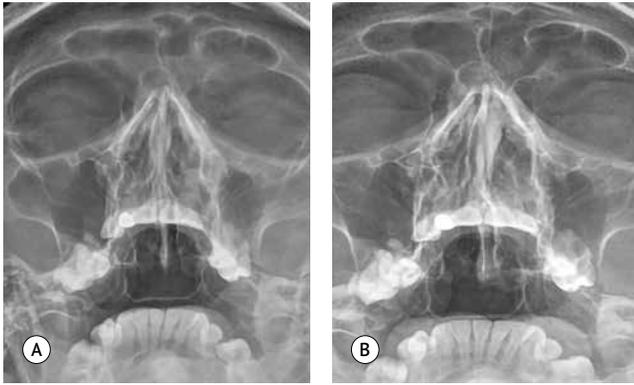
Пациент продемонстрировал высокую комплаентность проводимой комбинированной терапии.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Пациентка Е., 48 лет, обратилась на амбулаторный прием к врачу-оториноларингологу с жалобами на заложенность носа, головные боли, боль в области проекции верхнечелюстных пазух, слизистогнойное отделяемое из носа. Из анамнеза известно, что пациента перенесла ОРВИ в октябре 2022 г. Через 2 нед. после переохлаждения появились выделения из носа, боль в горле, сухой кашель, повышение температуры тела до 37,4 °С.

² Государственный реестр лекарственных средств. Исмиген. Номер регистрации ЛП-002210, дата регистрации 30.08.2013. Режим доступа: https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=a1b38069-54bc-48b7-a856-f1fb15018c37.

● **Рисунок 1.** Рентгенограммы пациента Б.
● **Figure 1.** X-rays of patient B.



А – 1-й день лечения; В – 7-е сутки лечения.

За медицинской помощью не обращалась, самостоятельно принимала нестероидные противовоспалительные препараты 2–3 раза в день в течение 5 дней, проводила щелочные ингаляции, масляные капли в нос. Через 6 дней после начала заболевания появилось усиление заложенности носа, головных болей и нарастание боли в области проекции левой верхнечелюстной пазухи. Кроме того, из анамнеза выяснилось, что пациентка за последний год переболела пять раз острыми синуситами, имеется аллергическая реакция на новокаин (сыпь, зуд), в детском возрасте перенесла двустороннюю тонзилэктомию. Пациентке выставлен диагноз «рецидивирующий острый синусит». Основанием постановки такого диагноза явились регламентирующие положения в клинических рекомендациях, где рецидивирующая форма острого синусита выделяется по основным критериям, наличие в анамнезе в течение последнего года 4 и более эпизодов острого синусита, при этом периоды между обострениями (когда симптомы заболевания отсутствуют и лечение не проводится) должны длиться не менее 8 нед.

На момент осмотра температура тела 37,5 °С, общее состояние удовлетворительное. Лор-статус: форма наружного носа не изменена, пальпация и перкуссия наружного носа безболезненная, пальпация области проекции верхнечелюстных пазух болезненная слева. При передней риноскопии: преддверие носа свободное, слизистая оболочка полости носа гиперемированная, умеренно отечная, небольшое количество слизисто-гноя отделяемого в нижнем носовом ходе, средние носовые раковины отечные, при анемизации сокращаются хорошо, густое гнойное отделяемое из-под средней носовой раковины слева в умеренном количестве. Перегородка носа по средней линии. Дыхание умеренно затруднено. При мезофарингоскопии: мягкое небо симметрично, слизистая оболочка малого язычка, мягкого неба, передних и задних небных дужек розовая, задняя стенка розовая, затеков нет, миндаликовые ниши чистые. Отоскопия: без патологических изменений. На рентгенограмме околоносовых пазух затемнение клеток решетчатого лабиринта с двух сторон, отечность слизистой оболочки верхнечелюстных пазух с двух сторон, слева патологический секрет, незначительное снижение пневматизации лобных пазух (рис. 2А). В клиническом анализе крови

эритроциты – $5,1 \times 10^{12}$, тромбоциты – 240×10^9 , лейкоциты – $11,1 \times 10^9$, эритроциты – 0, белок – 0, п/я – 11, с/я – 61, лейкоциты – 19, моноциты – 9, СОЭ – 28 мм/ч.

Также как и в предыдущем случае, назначено лечение: амоксициллин + клавулановая кислота 875 мг + 125 мг 2 раза в день 7 дней, сосудосуживающий спрей в нос 3 раза в день, промывание носа изотоническим раствором морской воды 2 раза в день. Лечение дополнено назначением сублингвальных таблеток Исмиген® по 1 таблетке 1 раз в день натощак 10 дней.

При повторном осмотре на 10-е сутки пациентка отмечает значительное улучшение общего состояния, отсутствие головной боли, нормализацию температуры тела, восстановление носового дыхания. Показатели общего анализа и биохимические показатели крови улучшились. Лор-осмотр: слизистая полости носа розового цвета, незначительно отечная, небольшое количество слизистого отделяемого в нижнем носовом ходе, пальпация и перкуссия в ОПН безболезненна. На момент осмотра (10-й день от начала лечения) жалоб активно не предъявляет. Носовое дыхание восстанавливается. Головных болей нет. Объективно: пирамида носа по средней линии, общий носовой ход свободный, широкий, слизистая оболочка носа розовая, блестящая. В носовых ходах физиологичное количество слизи. На контрольной рентгенограмме околоносовых пазух (рис. 2В) отмечается положительная динамика по сравнению с первым снимком (рис. 2А), незначительное снижение пневматизации верхнечелюстных пазух за счет пристеночного отека, горизонтального уровня нет. На контрольной рентгенограмме ОПН (рис. 2В) визуализируется восстановление пневматизации околоносовых пазух, расширение просвета обеих гайморовых пазух за счет уменьшения пристеночного отека и отсутствия горизонтального уровня жидкости слева.

Пациентка продемонстрировала высокую комплаентность проводимой комбинированной терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Таким образом, приведенный краткий обзор и клинические наблюдения обосновывают целесообразность широкого применения препарата Исмиген® в комплексной терапии острых и обострении хронических воспалительных

● **Рисунок 2.** Рентгенограммы пациентки Е.
● **Figure 2.** X-rays of patient E.



А – 1-й день лечения; В – 10-е сутки лечения.

процессов лор-органов на любой фазе развития заболевания. Полученные данные показали преимущество применения комбинированной терапии с включением препарата Исмиген® у пациентов при неосложненном течении острой бактериальной инфекции, в том числе после SARS-CoV-2. Отсутствие распространения инфекционного процесса подтверждено объективными методами диагностики и расценивается как эффективность данного препарата в 1-й линии лечения. Следует отметить, что согласно действующим клиническим рекомендациям по консервативной терапии острого и хронического бактериального синусита разрешение воспалительного процесса с лизисом возбудителей и восстановлением местного иммунитета является одной из важных и значимых задач медикаментозной терапии данного заболевания.

Нами отмечена отличная переносимость препарата Исмиген®: в описанных клинических случаях не было зафиксировано побочных эффектов, связанных с приемом препарата, что согласуется с данными предыдущих исследований.

Как показывают данные практического опыта и клинических наблюдений, полученные в более ранние сроки, положительные результаты лечения, отсутствие зафиксированных врачом побочных эффектов, легкая переносимость и удобство применения обеспечивают большую приверженность терапии острого и обострения хронического синусита с использованием препарата

Исмиген®. С профилактической целью показана монотерапия препаратом Исмиген® с комбинированной схемой применения (таблетки подъязычные).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение препарата Исмиген®, включенного в стандартную терапию острого и обострений хронического синусита у пациентов, перенесших ОРВИ, грипп, SARS-CoV-2, показало свою эффективность, которая заключалась в меньшей продолжительности клинических проявлений и более быстром выздоровлении, когда единственным симптомом сохранялось скудное слизистое отделяемое из носовых ходов в динамике наблюдения. Пациенты продемонстрировали высокую приверженность проводимой комбинированной терапии.

Полученные результаты клинических наблюдений позволяют предположить, что использование в комплексной терапии препарата Исмиген® может минимизировать вероятность развития у пациента осложнений со стороны лор-органов, перехода острого или рецидивирующего эпизода синусита в тяжелые формы заболевания и в определенной мере избежать инвазивных методов лечения (пункция верхнечелюстных пазух).



Поступила / Received 12.12.2022

Поступила после рецензирования / Revised 27.02.2023

Принята в печать / Accepted 23.03.2023

Список литературы / References

- Stachler R.J., Francis D.O., Schwartz S.R., Damask C.C., Digoy G.P., Krouse H.J. et al. Clinical Practice Guideline: Hoarseness (Dysphonia) (Update). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018;158(Suppl. 1):S1–S42. <https://doi.org/10.1177/0194599817751030>.
- Белан Э.Б., Садчикова Т.П. Острые респираторные вирусные инфекции: актуальный взгляд на проблему и современный подход к лечению. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2018;(11):60–64. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/infekcionnye_bolezni/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_aktualnyy_vzglyad_na_problemu_i_sovremenny_podhod_k_lecheniyu/.
Belan E.B., Sadchikova T.P. Acute respiratory viral infections: an actual look at the problem and a modern approach to treatment. *RMJ. Medical Review.* 2018;(11):60–64. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/infekcionnye_bolezni/Ostrye_respiratornye_virusnye_infekcii_aktualnyy_vzglyad_na_problemu_i_sovremenny_podhod_k_lecheniyu/.
- Шишева А.К., Кормазов М.Ю. Социально-экономические аспекты оптимизации госпитальной помощи больным с патологией носа и околоносовых пазух в условиях крупного промышленного города. *Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Образование, здравоохранение, физическая культура.* 2011;(26):62–66. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16922028>.
Shisheva A.K., Korkmazov M.Yu. Socio-economic aspects of optimizing hospital care for patients with pathology of the nose and paranasal sinuses in a large industrial city. *Vestnik Yuzhno-Uralskogo Gosudarstvennogo Universiteta. Seriya: Obrazovanie, Zdravookhraneniye, Fizicheskaya Kultura.* 2011;(26):62–66. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=16922028>.
- Селькова Е.П., Оганесян А.С., Гудова Н.В., Ермилова Н.В. Комплексный подход к терапии острых респираторных вирусных инфекций. *РМЖ. Медицинское обозрение.* 2019;(3):10–12. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/pediatriciya/Kompleksnyy_podhod_k_terapii_ostrykh_respiratornykh_virusnykh_infekciy/.
Selkova E.P., Oganesyanyan A.S., Gudova N.V., Ermilova N.V. An integrated approach to the treatment of acute respiratory viral infections. *RMJ. Medical Review.* 2019;(3):10–12. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/pediatriciya/Kompleksnyy_podhod_k_terapii_ostrykh_respiratornykh_virusnykh_infekciy/.
- Karimi M., Brazier J. Health, Health-Related Quality of Life, and Quality of Life: What is the Difference? *Pharmacoeconomics.* 2016;34(7):645–649. <https://doi.org/10.1007/s40273-016-0389-9>.
- Кормазов М.Ю., Ленгина М.А., Кормазов А.М., Корнова Н.В., Белошангин А.С. Лечение и профилактика различных форм ларингита на фоне острых респираторных инфекций. *Медицинский совет.* 2022;(8):79–87. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-79-87>.
Korkmazov M.Yu., Lengina M.A., Korkmazov A.M., Kornova N.V., Beloshangin A.S. Treatment and prevention of various forms of laryngitis on the background of acute respiratory infections. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;(8):79–87. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-8-79-87>.
- Баранов А.А., Лобзин Ю.В., Намазова-Баранова Л.С., Таточенко В.К., Усков А.Н., Куличенко Т.В. и др. Острая респираторная вирусная инфекция (ОРВИ): клинические рекомендации. М.; 2020. 35 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/25_2.
Baranov A.A., Lobzin Yu.V., Namazova-Baranova L.S., Tatochenko V.K., Uskov A.N., Kulichenko T.V. et al. *Acute respiratory viral infection (ARVI): clinical guidelines.* Moscow; 2020. 35 p. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/25_2.
- Шамкина П.А., Кривопапов А.А., Панченко П.И., Рязанцев С.В. Возможности топической терапии бактериальных лор-инфекций. *Медицинский совет.* 2021;(18):44–54. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-44-54>.
Shamkina P.A., Krivopalov A.A., Panchenko P.I., Ryazantsev S.V. Possibilities of topical treatment of bacterial ENT infections. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(18):44–54. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-44-54>.
- Жмеренецкий К.В., Сазонова Е.Н., Воронина Н.В., Томила Г.С., Сенькевич О.А., Гороховский В.С. и др. COVID-19: только научные факты. *Дальневосточный медицинский журнал.* 2020;(1):5–22. <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2020-1-5-22>.
Zhmerenetsky K.V., Sazonova E.N., Voronina N.V., Tomilka G.S., Senkevich O.A., Gorokhovskiy V.S. et al. COVID-19: scientific facts only. *Far Eastern Medical Journal.* 2020;(1):5–22. (In Russ.) <https://doi.org/10.35177/1994-5191-2020-1-5-22>.
- Кормазов М.Ю., Ленгина М.А. Необходимость дополнительных методов реабилитации больных с кохлео-вестибулярной дисфункцией. *Вестник оториноларингологии.* 2012;(55):76–77. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32349459>.
Korkmazov M.Yu., Lengina M.A. The need for additional methods of rehabilitation of patients with cochlear-vestibular dysfunction. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2012;(55):76–77. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=32349459>.

11. Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Шаталов В.А., Шервашидзе С.В. Острый ринит: новые возможности терапии. *Медицинский совет*. 2017;(8):18–23. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-18-23>.
12. Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Шаталов В.А., Шервашидзе С.В. Acute rhinitis: new therapeutic possibilities. *Meditsinskiy Sovet*. 2017;(8):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-18-23>.
13. Кормазов М.Ю., Дубинец И.Д., Ленгина М.А., Кормазов А.М., Корнова Н.В., Рябенко Ю.И. Отдельные показатели иммунологической реактивности при хирургической альтерации лор-органов. *Российский иммунологический журнал*. 2022;25(2):201–206. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1121-DIO>. 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 ENT organs. *Russian Journal of Immunology*. 2022;25(2):201–206. (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1121-DIO>.
14. Кривопапов А.А., Шамкина П.А. Роль деконгестантов в комплексной терапии острого инфекционного ринита. *Медицинский совет*. 2020;(16):80–85. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-80-85>. Krivopalov A.A., Shamkina P.A. Role of decongestants in a complex therapy of acute infectious rhinitis. *Meditsinskiy Sovet*. 2020;(16):80–85. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-16-80-85>.
15. Ястремский А.П., Извин А.И., Корнова Н.В., Захаров С.Д., Брагин А.В. Предикторы развития заболеваний лимфоглоточного кольца и их осложнений у спортсменов с различной двигательной активностью в условиях Урало-Сибирского региона. *Человек. Спорт. Медицина*. 2022;22(1):184–193. <https://doi.org/10.14529/hsm220125>. Yastremskiy A.P., Izvin A.I., Kornova N.V., Zakharov S.D., Bragin A.V. Predictors of the development of diseases involving Waldeyer's ring and their complications in athletes with different physical activity in the climate of the Ural and Siberian region. *Human. Sport. Medicine*. 2022;22(1):184–193. (In Russ.) <https://doi.org/10.14529/hsm220125>.
16. Pestka S., Krause C.D., Walter M.R. Interferons, interferon-like cytokines, and their receptors. *Immunol Rev*. 2004;202:8–32. <https://doi.org/10.1111/j.0105-2896.2004.00204.x>.
17. Хисамова А.А., Гизингер О.А., Корнова Н.В., Зырянова К.С., Кормазов А.М., Белошангин А.С. Исследование иммунологической и микробиологической эффективности терапии куркумином и метионином, входящих в состав разрабатываемых капсул. *Российский иммунологический журнал*. 2021;24(2):305–310. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1001-SOI>. Khisamova A.A., Gizinger O.A., Kornova N.V., Zyryanova K.S., Korkmazov A.M., Beloshangin A.S. Studies of immunological and microbiological efficiency of the therapy of curcumin and methionine in the developed capsules. *Russian Journal of Immunology*. 2021;24(2):305–310. (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-1001-SOI>.
18. Ouyang W., Rutz S., Crellin N.K., Valdez P.A., Hymowitz S.G. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:71–109. <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101312>.
19. Кормазов М.Ю., Кормазов А.М., Дубинец И.Д., Ленгина М.А., Кривопапов А.А. Особенности альтеративного воздействия импульсного шума на кохлеарный анализатор у спортсменов: прогноз, методы коррекции и профилактики. *Человек. Спорт. Медицина*. 2021;21(2):189–200. <https://doi.org/10.14529/hsm210223>. Korkmazov M.Yu., Korkmazov A.M., Dubinets I.D., Lengina M.A., Krivopalov A.A. Features of the alternative effect of impulse noise on the auditory analyzer in athletes: prognosis, correction and prevention. *Human. Sport. Medicine*. 2021;21(2):189–200. (In Russ.) <https://doi.org/10.14529/hsm210223>.
20. Гизингер О.А., Кормазов А.М., Кормазов М.Ю. Состояние факторов анти-микробной защиты назального секрета у пациентов, оперированных по поводу искривления носовой перегородки в ранний послеоперационный период. *Российский иммунологический журнал*. 2017;20(2):117–119. Режим доступа: <https://rusimmun.ru/jour/article/view/597>. Gizinger O.A., Korkmazov A.M., Korkmazov M.Yu. The state of antimicrobial protection factors of nasal secretion in patients operated on the curvature of the nasal septum in the early postoperative period. *Russian Journal of Immunology*. 2017;20(2):117–119. (In Russ.) Available at: <https://rusimmun.ru/jour/article/view/597>.
21. Fang L., Zhou L., Tamm M., Roth M. OM-85 Broncho-Vaxom®, a Bacterial Lysate, Reduces SARS-CoV-2 Binding Proteins on Human Bronchial Epithelial Cells. *Biomedicines*. 2021;9(11):1544. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9111544>.
22. Klimek L., Jutel M., Bousquet J., Agache I., Akdis C.A., Hox V. et al. Management of patients with chronic rhinosinusitis during the COVID-19 pandemic-An EAACI position paper. *Allergy*. 2021;76(3):677–688. <https://doi.org/10.1111/all.14629>.
23. Marin C., Hummel T., Liu Z., Mullol J. Chronic Rhinosinusitis and COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(6):1423–1432. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2022.03.003>.
24. Дубинец И.Д., Кормазов М.Ю., Синицкий А.И., Даньшова Е.И., Скирпичников И.Н., Мокина М.В., Мирзагалиев Д.М. Окислительный стресс на локальном и системном уровне при хронических гнойных средних отитах. *Медицинский совет*. 2021;(18):148–156. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-148-156>. Dubinets I.D., Korkmazov M.Yu., Sinitskii A.I., Danshova E.I., Skirpichnikov I.N., Mokina M.V., Mirzagaliev D.M. Local and systemic oxidative stress in chronic suppurative otitis media. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(18):148–156. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-148-156>.
25. Кормазов М.Ю., Ленгина М.А., Дубинец И.Д., Кормазов А.М., Смирнов А.А. Возможности коррекции отдельных звеньев патогенеза аллергического ринита и бронхиальной астмы с оценкой качества жизни пациентов. *Медицинский совет*. 2022;(4):24–34. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-24-34>. 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. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(4):24–34. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-24-34>.
26. Дубинец И.Д., Кормазов М.Ю., Кормазов А.М., Синицкий А.И., Мокина М.В. Персонализированный прогноз результатов реконструктивно-санитарной хирургии хронического среднего отита. *Медицинский совет*. 2022;(4):146–155. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-146-155>. Dubinets I.D., Korkmazov M.Yu., Korkmazov A.M., Sinitskii A.I., Mokina M.V. Personalized prediction of the results of reconstructive surgery for chronic otitis media. *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(4):146–155. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-4-146-155>.
27. Кормазов М.Ю., Ангелович М.С., Ленгина М.А., Ястремский А.П. Пятнадцатилетний опыт пластики ликворных свищей с применением высокоинтенсивного лазерного излучения. *Медицинский совет*. 2021;(18):192–201. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-192-201>. Korkmazov M.Yu., Angelovich M.S., Lengina M.A., Yastremskiy A.P. Fifteen years of experience in plastic liquor fistulas using high-intensity laser radiation. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(18):192–201. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-192-201>.
28. Кормазов М.Ю., Кормазов А.М., Дубинец И.Д., Смирнов А.А., Корнова Н.В. Влияние немедикаментозной терапии на сроки реабилитации и занятия стеновой стрельбой после перенесенных ринохирургических вмешательств. *Человек. Спорт. Медицина*. 2020;20(5):136–144. <https://doi.org/10.14529/hsm20s117>. Korkmazov M.Yu., Korkmazov A.M., Dubinets I.D., Smirnov A.A., Kornova N.V. Influence of non-drug therapy on rehabilitation time and skeet shooting after rhinosurgical interventions. *Human. Sport. Medicine*. 2020;20(5):136–144. (In Russ.) <https://doi.org/10.14529/hsm20s117>.
29. Шетинин С.А., Гизингер О.А., Кормазов М.Ю. Клинические проявления и дисфункции иммунного статуса у детей с хроническим аденоидитом и методы их коррекции с использованием озонотерапии. *Российский иммунологический журнал*. 2015;9(3-1):255–257. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27342348>. Shchetinin S.A., Gizinger O.A., Korkmazov M.Yu. Clinical manifestations and dysfunctions of the immune status in children with chronic adenoiditis and methods for their correction using ozone therapy. *Russian Immunological Journal*. 2015;9(3-1):255–257. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=27342348>.
30. Рязанцев С.В., Кривопапов А.А., Шаталов В.А., Шервашидзе С.В. Мазь Флеминга® в терапии острых и хронических вазомоторных ринитов. *Российская оториноларингология*. 2017;(4):136–143. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-4-136-143>. Ryzantsev S.V., Krivopalov A.A., Shatalov V.A., Shervashidze S.V. Ointment Flemings in the treatment of acute and chronic vasomotor rhinitis. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2017;(4):136–143. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2017-4-136-143>.
31. Кривопапов А.А., Рязанцев С.В., Шаталов В.А., Шервашидзе С.В. Эффективность бактериальных иммуностимуляторов в терапии и профилактике инфекционно-воспалительных заболеваний лор-органов. *PMJ*. 2017;25(11):797–804. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Effektivnosty_bakterialnyh_immunostimulyatorov_v_terapii_i_profilaktike_infekcionno-vozpalitelnyh_zabolevaniy_LOR-organov/. Krivopalov A.A., Ryzantsev S.V., Shatalov V.A., Shervashidze S.V. Efficacy of bacterial immunostimulants in the therapy and prevention of infectious and inflammatory diseases of the ENT organs. *RMJ*. 2017;25(11):797–804. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Effektivnosty_bakterialnyh_immunostimulyatorov_v_terapii_i_profilaktike_infekcionno-vozpalitelnyh_zabolevaniy_LOR-organov/.
32. Янов Ю.К., Кривопапов А.А., Тuzиков Н.А., Шнайдер Н.А., Насырова Р.Ф., Шербрук А.Ю. и др. Оценка качества специализированной оториноларингологической помощи. *Российская оториноларингология*. 2019;18(1):103–115. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-103-115>. Yanov Yu.K., Krivopalov A.A., Tuzikov N.A., Shneider N.A., Nasyrova R.F., Shcherbuk A.Yu. et al. The assessment of specialized otorhinolaryngological care quality. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2019;18(1):103–115. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-1-103-115>.
33. Кривопапов А.А., Шервашидзе С.В., Шаталов В.А. Лечение и профилактика острой респираторной вирусной инфекции с позиции врача-оториноларинголога. *PMJ*. 2017;(23):1731–1733. Режим доступа:

- https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Lechenie_i_profilaktika_ostroy_respiratornoy_virusnoy_infekcii_s_pozicii_vracha-otorinolaringologa/. Krivopalov A.A., Shervashidze S.V., Shatalov V.A. Treatment and prevention of acute respiratory viral infection from the position of an otorhinolaryngologist. *RMJ*. 2017;(23):1731–1733. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Lechenie_i_profilaktika_ostroy_respiratornoy_virusnoy_infekcii_s_pozicii_vracha-otorinolaringologa/.
33. Дубинец И.Д., Сеницкий А.И., Кормазов М.Ю., Черных Е.И., Кухтик С.Ю. Окислительная модификация белков ткани височной кости при хронических средних отитах. *Казанский медицинский журнал*. 2019;100(2):226–231. <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-226>. Dubinets I.D., Sinitzky A.I., Korkmazov M.Yu., Chernykh E.I., Kukhtik S.Yu. Oxidative protein modification of the temporal bone tissue in chronic otitis media. *Kazan Medical Journal*. 2019;100(2):226–231. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/KMJ2019-226>.
 34. Degtiareva I.N., Fadeeva N.I., Budanova L.I., Kuzovkin V.A., Stebaeva L.F. Study of the effect of dioxide in the subcellular fractions of microbial cells. *Farmakol Toksikol*. 1981;44(3):330–334. (In Russ.) Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6169546/>.
 35. Овчинников А.Ю., Мирошниченко Н.А., Смирнов И.В. Значение биорегуляционной терапии при лечении риносинусита. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;(2-2):51–53. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Znachenie_bioregulyacionnoy_terapii_pri_lechenii_rinosinusita/. Ovchinnikov A.Yu., Miroshnichenko N.A., Smirnov I.V. The importance of bioregulatory therapy in the treatment of rhinosinusitis. *RMJ. Medical Review*. 2019;(2-2):51–53. (In Russ.) Available at: https://www.rmj.ru/articles/otorinolaringologiya/Znachenie_bioregulyacionnoy_terapii_pri_lechenii_rinosinusita/.
 36. Кормазов М.Ю., Корнова Н.В., Ленгина М.А., Смирнов А.А., Кормазов А.М., Дубинец И.Д. Эффективная антибактериальная терапия внебольничной оториноларингологической респираторной инфекции (клиническое описание). *Медицинский совет*. 2022;(20):73–81. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-73-81>. Korkmazov M.Yu., Kornova N.V., Lengina M.A., Smirnov A.A., Korkmazov A.M., Dubinets I.D. Effective antibiotic therapy for community-acquired otorhinolaryngological respiratory infection (clinical description). *Meditsinskiy Sovet*. 2022;(20):73–81. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-20-73-81>.
 37. Кормазов М.Ю. Биорезонанс. Основные принципы биорезонансной и электромагнитной терапии. *Вестник оториноларингологии*. 2008;(2):59–61. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2008/2/>. Korkmazov M.Yu. Bioresonance. Basic principles of bioresonance and electromagnetic therapy. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2008;(2):59–61. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2008/2/>.
 38. Ammerschläger H., Klein P., Weiser M., Oberbaum M. Behandlung von Entzündungen im Bereich der oberen Atemwege – Vergleich eines homöopathischen Komplexpräparates mit Xylometazolin. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd*. 2005;12(1):24–31. <https://doi.org/10.1159/000082934>.
 39. Свистушкин В.М., Никифорова Г.Н., Меркушина А.В., Дедова М.Г. Использование фитопрепаратов в профилактике и лечении патологии дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2019;(12):64–69. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-64-69>. Svistushkin V.M., Nikiforova G.N., Merkusheva A.V., Dedova M.G. The use of herbal remedies in the prevention and treatment of pathology of the respiratory tract. *Meditsinskiy Sovet*. 2019;(12):64–69. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-64-69>.
 40. Кормазов М.Ю., Дубинец И.Д., Ленгина М.А., Солодовник А.В. Локальные концентрации секреторного иммуноглобулина а у пациентов с аденоидитом, риносинуситом и обострением хронического гнойного среднего отита на фоне применения в комплексной терапии физических методов воздействия. *Российский иммунологический журнал*. 2021;24(2):297–304. <https://doi.org/10.46235/1028-7221-999-LCO>. Korkmazov M.Yu., Dubinets I.D., Lengina M.A., Solodovnik A.V. Local concentrations of secretory immunoglobulin a in patients with adenoiditis, rhinosinusitis and exacerbation of chronic purulent otitis media when using physiatric methods in complex therapy. *Russian Journal of Immunology*. 2021;24(2):297–304. (In Russ.) <https://doi.org/10.46235/1028-7221-999-LCO>.
 41. Кормазов А.М., Кормазов М.Ю. Методы коррекции функциональных нарушений фагоцитов и локальных проявлений окислительного стресса в слизистой оболочке полости носа с использованием ультразвуковой кавитации. *Российский иммунологический журнал*. 2018;21(3):325–328. <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>. Korkmazov A.M., Korkmazov M.Yu. Methods of correction of the functional infringements of phagocytes and local manifestations of oxidative stress in the multiple shell of the nose region with use of ultrasound cavitation. *Russian Journal of Immunology*. 2018;21(3):325–328. (In Russ.) <https://doi.org/10.31857/S102872210002404-9>.
 42. Vasco C.T.C., Morais H.C., Avelino M.A.G. Systematic review of the literature on surgical treatment of chronic rhinosinusitis in children: what is the best approach? *Rev Paul Pediatr*. 2020;38:e2018068. <https://doi.org/10.1590/1984-0462/2020/38/2018068>.
 43. Patel G.B., Kern R.C., Bernstein J.A., Hae-Sim P., Peters A.T. Current and Future Treatments of Rhinitis and Sinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(5):1522–1531. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.01.031>.
 44. Ленгина М.А., Кормазов М.Ю., Сеницкий А.И. Биохимические показатели оксидативного стресса слизистой оболочки полости носа при риносеptoпластике и возможности их коррекции. *Российская оториноларингология*. 2012;(6):96–100. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18413767>. Lengina M.A., Korkmazov M.Yu., Sinitzky A.I. Biochemical indicators of oxidative stress of the nasal mucosa during rhinoseptoplasty and the possibility of their correction. *Rossiiskaya Otorinolaringologiya*. 2012;(6):96–100. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=18413767>.
 45. Кормазов М.Ю., Солодовник А.В., Кормазов А.М., Ленгина М.А. Перспективы использования растительного препарата в сочетании с физическими методами при комплексной терапии хронического аденоидита. *Медицинский совет*. 2021;(18):19–27. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-19-27>. Korkmazov M.Yu., Solodovnik A.V., Korkmazov A.M., Lengina M.A. Prospects for using herbal preparation in combination with physical methods in complex therapy of chronic adenoiditis. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(18):19–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-18-19-27>.
 46. Chow A.W., Benninger M.S., Brook I., Brozek J.L., Goldstein E.J., Hicks L.A. et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012;54(8):e72–e112. <https://doi.org/10.1093/cid/cir1043>.
 47. Morcom S., Phillips N., Pastuszek A., Timperley D. Sinusitis. *Aust Fam Physician*. 2016;45(6):374–377. Available at: <https://www.racgp.org.au/afp/2016/june/sinusitis/>.
 48. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C., Hellings P.W., Kern R., Reitsma S. et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(Suppl. 29):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
 49. Зырянова К.С., Кормазов М.Ю., Дубинец И.Д. Роль элиминационно-ирригационной терапии в лечении и профилактике заболеваний лор-органов у детей. *Детская оториноларингология*. 2013;(3):27–29. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26659275>. Zyryanova K.S., Korkmazov M.Yu., Dubinets I.D. The role of elimination-irrigation therapy in the treatment and prevention of ENT diseases in children. *Detskaya Otorinolaringologiya*. 2013;(3):27–29. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=26659275>.
 50. Pivniouk V., Pivniouk O., DeVries A., Uhrlaub J.L., Michael A., Pivniouk D. et al. The OM-85 bacterial lysate inhibits SARS-CoV-2 infection of epithelial cells by downregulating SARS-CoV-2 receptor expression. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(3):923–933.e6. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2021.11.019>.
 51. Huang Y., Pei Y., Qian Y., Yao Z., Chen C., Du J. et al. A Meta-Analysis on the Efficacy and Safety of Bacterial Lysates in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:877124. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.877124>.
 52. Janeczek K., Emeryk A., Zimmer Ł., Poleszak E., Ordak M. Nasal carriage of *Staphylococcus aureus* in children with grass pollen-induced allergic rhinitis and the effect of polyvalent mechanical bacterial lysate immunostimulation on carriage status: A randomized controlled trial. *Immun Inflamm Dis*. 2022;10(3):e584. <https://doi.org/10.1002/iid3.584>.
 53. Коровина Н.А., Заплатников А.Л., Глухарева Н.С., Леписева И.В., Свинцицкая В.И., Гирина А.А. Поливалентный механический бактериальный лизат у детей с рекуррентными инфекциями органов дыхания: опыт применения, эффективность и безопасность. *Педиатрия. Журнал имени Г.Н. Сперанского*. 2016;95(6):96–100. Режим доступа: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/355/2016_6_4774.pdf. Korovina N.A., Zaplatnikov A.L., Gluhareva N.S., Lepiseva I.V., Svintsitskaya V.I., Girina A.A. Polyvalent mechanical bacterial lysate in children with recurrent infections of the respiratory system: using experience, efficacy and safety. *Pediatriya – Zhurnal im G.N. Speranskogo*. 2016;95(6):96–100. (In Russ.) Available at: https://pediatriajournal.ru/files/upload/mags/355/2016_6_4774.pdf.
 54. Czerkinsky C., Cuburu N., Kweon M.N., Anjuere F., Holmgren J. Sublingual vaccination. *Hum Vaccin*. 2011;7(1):110–114. <https://doi.org/10.4161/hv.7.1.13739>.
 55. Кормазов М.Ю., Зырянова К.С., Дубинец И.Д., Корнова Н.В. Оптимизация педагогического процесса на кафедре оториноларингологии. *Вестник оториноларингологии*. 2014;(1):82–85. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/1/030042-46682014122>. Korkmazov M.Yu., Zyryanova K.S., Dubinets I.D., Kornova N.V. Optimization of the pedagogical process at the department of otorhinolaryngology. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii*. 2014;(1):82–85. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/vestnik-otorinolaringologii/2014/1/030042-46682014122>.
 56. Малахов А.Б., Колосова Н.Г., Хабибуллина Е.В. Бактериальные лизаты в программах профилактики респираторных инфекций у детей. *Практическая пульмонология*. 2015;(4):44–48. Режим доступа: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_4_2015_44.pdf.

- Malakhov A.B., Kolosova N.G., Khabibullina E.V. Bacterial lysates in programs for the prevention of respiratory infections in children. *Prakticheskaya Pul'monologiya*. 2015;(4):44–48. (In Russ.) Available at: http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/pulmo/PP_4_2015_44.pdf.
57. Tricarico D., Varricchio A., D'Ambrosio S., Ascione E., Motta G. Prevention of recurrent upper respiratory tract infections in a community of cloistered nuns using a new immunostimulating bacterial lysate. A randomized, double-blind clinical trial. *Arzneimittelforschung*. 2004;54(1):57–63. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296937>.
58. Macchi A., Vecchia L.D. Open comparative, randomized controlled clinical study of a new immunostimulating bacterial lysate in the prophylaxis of upper respiratory tract infections. *Arzneimittelforschung*. 2005;55(5):276–281. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1296857>.
59. Свистушкин В.М., Старостина С.В., Аветисян Э.Е., Селезнева Л.В. Возможности иммуностимулирующей терапии при респираторных инфекциях верхних дыхательных путей. *Медицинский совет*. 2017;(8):8–12. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2017-8-8-12>.
60. Ревякина В.А., Астафьева Н.Г., Ильина Н.И., Генне Н.А. *ПРИМА: педиатрические рекомендации по иммуномодулирующим препаратам в амбулаторной практике (консенсус)*. 2-е изд. М.: РФ-Пресс; 2017. 80 с. Режим доступа: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Pediatrichekieskie-rekomendatsii-po-immunomoduliruyushhim-preparatam-v-ambulatornoj-praktike-RADAR.pdf>.
Revyakina V.A., Astafieva N.G., Ilyina N.I., Geppe N.A. *PRIMA: Pediatric recommendations for immunomodulatory drugs in outpatient practice (consensus)*. 2nd ed. Moscow: RG-Press; 2017. 80 p. (In Russ.) Available at: <http://astgmu.ru/wp-content/uploads/2018/10/Pediatrichekieskie-rekomendatsii-po-immunomoduliruyushhim-preparatam-v-ambulatornoj-praktike-RADAR.pdf>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – Рязанцев С.В., Кривопапов А.А.
Сбор и обработка литературы – Глущенко А.И., Алексанян Ю.С.
Статистическая обработка – Глущенко А.И.
Написание текста – Кривопапов А.А., Глущенко А.И., Алексанян Ю.С.
Редактирование – Рязанцев С.В., Кривопапов А.А.

Contribution of authors:

Study concept and design – Sergey V. Ryazantsev, Aleksandr A. Krivopalov
Literature analysis – Alexandra I. Glyshchenko, Yuri S. Aleksanian
Statistical processing – Alexandra I. Glyshchenko
Text development – Aleksandr A. Krivopalov, Alexandra I. Glyshchenko, Yuri S. Aleksanian
Editing – Sergey V. Ryazantsev, Aleksandr A. Krivopalov

Информация об авторах:

Кривопапов Александр Александрович, д.м.н., руководитель научно-исследовательского отдела патологии верхних дыхательных путей, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; доцент кафедры оториноларингологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41; krivopalov@list.ru

Рязанцев Сергей Валентинович, д.м.н., профессор, заместитель директора по науке, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; professor.ryazantsev@mail.ru

Алексанян Юрий Сейранович, младший научный сотрудник научно-исследовательского отдела патологии верхних дыхательных путей, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; y_aleksanyan@mail.ru

Глущенко Александра Ивановна, аспирант научно-исследовательского отдела патологии верхних дыхательных путей, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; 190013, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бронницкая, д. 9; nocturne4@mail.ru

Information about the authors:

Aleksandr A. Krivopalov, Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Department of Pathology of the Upper Respiratory Tract, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; Associate Professor, Department of Otorhinolaryngology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; krivopalov@list.ru

Sergey V. Ryazantsev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Science, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; professor.ryazantsev@mail.ru

Yuri S. Aleksanian, Junior Researcher, Research Department of Pathology of the Upper Respiratory Tract, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; y_aleksanyan@mail.ru

Alexandra I. Glyshchenko, Postgraduate Student, Research Department of Pathology of the Upper Respiratory Tract, Saint Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; 9, Bronnitskaya St., St Petersburg, 190013, Russia; nocturne4@mail.ru