

Морфологические изменения нейроэпителия обонятельной зоны полости носа у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом

И.С. Элизбарян^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0412-0275>, ise95@rambler.ru

Л.А. Лазарева¹, <https://orcid.org/0000-0002-0778-9898>, larisa_lazareva@mail.ru

Л.М. Чуприненко¹, <https://orcid.org/0000-0002-2770-3529>, lmchbox@mail.ru

Е.А. Чабанец¹, <https://orcid.org/0000-0002-4021-405X>, chabanets@mail.ru

А.Г. Парфенова², <https://orcid.org/0009-0007-7476-4723>, parfenovaale@yandex.ru

¹ Кубанский государственный медицинский университет; 350007, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4

² Краевая клиническая больница №2; 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6/2

Резюме

Введение. Полиморфизм клинических проявлений хронического полипозного риносинусита определяет необходимость детального научного подхода в исследованиях патогенетических механизмов, свойственных данному заболеванию. Анализ морфологических изменений нейроэпителия обонятельной зоны полости носа, возможно, является одним из способов определения прямого влияния патологического процесса при данном заболевании на структуры центральной нервной системы.

Цель. Изучить морфологические проявления нарушений нейроэпителия обонятельной зоны полости носа у пациентов с хроническим риносинуситом и установить их связь с клинико-рентгенологическими параметрами и нейрокогнитивными способностями.

Материалы и методы. Проведен проспективный анализ биопсийного материала и клинико-функциональных параметров 16 пациентов с хроническим полипозным риносинуситом, разделенных на две группы, – основная – А и группа сравнения – Б, в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст $53 \pm 14,3$ года). Мужчин среди исследованной выборки было 7, женщин – 9. Оценивались основные клинические проявления: рентгенологические изменения полости носа и околоносовых пазух, оцененные по шкале Lund-MacKay, ольфактометрия и MoCA-тест, дополненные патоморфологическим исследованием биопсированного нейроэпителия обонятельной зоны полости носа с определением индекса активности хронического воспаления по гистологической шкале.

Результаты. У всех пациентов с хроническим полипозным риносинуситом в симптомокомплексе имело место нарушение обоняния в вариантах гипосмии (50%) и аносмии (50%). Наличие нейрокогнитивных нарушений по MoCA-тесту выявлено у 70% пациентов. При морфологическом исследовании патологические нарушения в ольфакторной зоне полости носа были обусловлены атрофией нервных волокон и лимфо-макрофагальной инфильтрацией с вовлечением смешанных желез (вариативный ряд – легкое/умеренное/тяжелое). Все анализируемые признаки находились в прямой зависимости от длительности заболевания и тяжести поражения.

Обсуждение. Анализ данных лучевой диагностики по шкале Lund-MacKay в сочетании с возрастом пациентов и длительностью заболевания является подтверждением обоснованности проведенного исследования и его актуальности.

Выводы. Выявленные патологические изменения нейроэпителия полости носа в ольфакторной зоне наблюдались только у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом и находились в прямой зависимости от длительности заболевания и формы воспалительного процесса, что может обосновывать наличие центральных нарушений нервной системы в виде нейрокогнитивных реакций.

Ключевые слова: хронический риносинусит, обоняние, околоносовые пазухи, нейрокогнитивные функции, атрофия

Для цитирования: Элизбарян ИС, Лазарева ЛА, Чуприненко ЛМ, Чабанец ЕА, Парфенова АГ. Морфологические изменения нейроэпителия обонятельной зоны полости носа у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом. *Медицинский совет.* 2024;18(5):330–336. <https://doi.org/10.21518/ms2024-075>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Morphological changes in the neuroepithelium of the olfactory zone of the nasal cavity in patients with chronic polypous rhinosinusitis

Igor S. Elizbaryan^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-0412-0275>, ise95@rambler.ru,

Larisa A. Lazareva¹, <https://orcid.org/0000-0002-0778-9898>, larisa_lazareva@mail.ru

Lyudmila M. Chuprinenko¹, <https://orcid.org/0000-0002-2770-3529>, lmchbox@mail.ru

Elena A. Chabanets¹, <https://orcid.org/0000-0002-4021-405X>, chabanets@mail.ru

Alena G. Parfenova², <https://orcid.org/0009-0007-7476-4723>, parfenovaale@yandex.ru

¹ Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350007, Russia

² Regional Clinical Hospital No. 2; 6/2, Krasnykh Partizan St., Krasnodar, 350012, Russia

Abstract

Introduction. The polymorphism of clinical manifestations of chronic polypous rhinosinusitis determines the need for a detailed scientific approach in the study of pathogenetic mechanisms.

Aim. To study the morphological manifestations of disorders of the neuroepithelium of the olfactory zone of the nasal cavity in patients with chronic polypous rhinosinusitis.

Materials and methods. We conducted a prospective analysis of biopsic specimens as well as clinical and functional parameters of 16 patients with chronic polypous rhinosinusitis, who were divided into two groups: treatment group (A) and comparison group (B), aged 25 to 65 years (average age 53 ± 14.3 years). The study subset included 7 men and 9 women. We assessed the main clinical manifestations: radiologic abnormalities in the nasal cavity and paranasal sinuses evaluated according to the Lund-Mackay score, olfactometry and MoCA test in addition to a pathomorphological examination of olfactory neuroepithelium biopsied from the nasal cavity and determination of the chronic inflammation activity index using a histological activity score.

Results. In all patients with chronic polypous rhinosinusitis in the symptom complex, there was a violation of the sense of smell in the variants of hyposmia (50%) and anosmia (50%). The presence of neurocognitive disorders according to the MOS test was detected in 70% of patients. During morphological examination, pathological disorders in the olfactory zone of the nasal cavity were caused by atrophy of nerve fibers and lympho-macrophage infiltration involving mixed glands (variable range – mild/moderate/severe). All the analyzed signs were directly dependent on the duration of the disease and the severity of the lesion.

Discussion. Analysis of radiologic findings according to the Lund-Mackay score combined with the age of the patients and duration of the disease confirms the rationale of conducted study and its topicality.

Conclusion. The revealed pathological changes in the neuroepithelium of the nasal cavity in the olfactory zone were observed only in patients with chronic polypous rhinosinusitis and were directly dependent on the duration of the disease and the form of the inflammatory process.

Keywords: chronic rhinosinusitis, sense of smell, paranasal sinuses, neurocognitive functions, atrophy

For citation: Elizbaryan IS, Lazareva LA, Chuprinenko LM, Chabanets EA, Parfenova AG. Morphological changes in the neuroepithelium of the olfactory zone of the nasal cavity in patients with chronic polypous rhinosinusitis. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(5):330–336. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-075>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Одна из центральных проблем оториноларингологии – риносинусит (РС) характеризуется большим разнообразием симптомов и проявлений, однако ведущими являются затруднение носового дыхания, головная боль и ано- и гипосмия [1, 2]. Особое внимание в научных исследованиях последних десятилетий обращено на хроническую полипозную форму РС в силу увеличения пациентов с этим заболеванием и отсутствием четкости в определении терапевтических и профилактических мероприятий [3].

Ключевым направлением в оториноларингологии последних лет является исследование патогенеза хронического полипозного риносинусита [1]. Патогенез хронического риносинусита (ХРС) отличается полиморфизмом и многообразием регуляторно-компенсаторных механизмов, вовлеченных в формирование патологического процесса. Кроме того, при хроническом полипозном риносинусите (ХПРС) в процесс вовлечены не только полость носа и околоносовые пазухи, но и имеются данные за нарушения функционирования центральных структур нервной системы [1, 4, 5].

Прямое влияние патологий носа и околоносовых пазух (ОНП) на структуры головного мозга и их функцию проявляется нарушением когнитивных функций пациентов (процессов сна/бодрствования, умственной активности, памяти и др.), снижающим качество повседневной жизни [6, 7].

Одним из возможных идентификаторов болезней головного мозга является обоняние – одно из центральных физиологических функций полости носа [8]. Описано большое количество возможных патогенетических путей нарушения чувства, отмечено возможное влияние нарушений микробиома полости носа, хронических патологий верхних дыхательных путей на развитие болезней центральной нервной системы (ЦНС) [9]. Базой для функционирования обоняния является анатомия полости носа, а именно обонятельной щели и верхней носовой раковины, и, в частности, обонятельного эпителия. Обонятельная щель представляет собой узкую область в самой верхней части полости носа [10]. Воспринимающая поверхность обонятельной системы человека представляет собой участок псевдомногослойного столбчатого эпителия площадью примерно 1 см², расположенный внутри обонятельной щели на решетчатой пластинке и сегментах верхней и средней носовых раковин. Обонятельный нейроэпителий содержит сенсорные рецепторы основной обонятельной системы (черепной нерв I) и некоторые соматосенсорные нервные окончания тройничного нерва (черепной нерв V) [11]. Рецептивной клеткой обонятельной системы является обонятельный сенсорный нейрон (ОСН) – это настоящие биполярные нейроны, присутствующие в эпителии носа, которые синапсируют с нейронами второго порядка в обонятельной луковице, опосредуя периферические механизмы обоняния. Клеточные тела

ОСН находятся близко к окружающей среде, а дендритные отростки проецируются в просвет носа, оптимизируя обонятельную трансдукцию и делая эти нейроны уязвимыми для повреждения воспалительными, инфекционными и химическими агентами. Эта уязвимость приводит к исходному уровню гибели ОСН, который имеет биохимические и морфологические триггеры, провоцирующие апоптоз, и широко встречающиеся при ХПРС [12]. Нарушение эпителия ведет к нарушению центрального звена рецептора, а его восстановление, доказано, ведет к восстановлению высших центров. Поражение же центрального звена, соответственно, имеет такой же эффект на звено периферическое, что является физиологической аксиомой прямой и обратной связи [12, 13]. Выявление подобных морфологических изменений в нейроэпителии, возможно, позволит выделить ранние предикторы изменений в ЦНС или обратно при патологиях ЦНС предсказывать и более эффективно лечить патологии носа и ОНП.

Основные отличия нейроэпителия и респираторного эпителия полости носа указаны в *табл. 1* [14].

Цель настоящего исследования – изучить морфологические проявления нарушений нейроэпителия обонятельной зоны полости носа у пациентов с хроническим риносинуситом и установить их связь с клинко-рентгенологическими параметрами и нейрокогнитивными способностями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено проспективное сравнительное нерандомизированное клиническое исследование. Было обследовано 16 человек, разделенных на две группы: группа А ($n = 10$) – пациенты с диагнозом «Хронический риносинусит» в различном объеме поражения пазух, и группа Б ($n = 6$) – группа сравнения, в которую входили пациенты без патологии лор-органов на момент осмотра. Возраст пациентов находился в пределах от 25 до 65 лет (средний возраст – $53 \pm 14,3$ года). Мужчин среди исследованной выборки было 7, женщин – 9.

Сравнительный анализ включал клинические и рентгенологические параметры, характеризующие пациентов

● **Таблица 1.** Морфологические отличия строения эпителия полости носа [14]

● **Table 1.** Morphological differences in the nasal cavity epithelium patterns [14]

Респираторный эпителий	Обонятельный нейроэпителий
Псевдомногослойный	Псевдомногослойный
Бокаловидные клетки	Бокаловидных клеток нет
Толстая базальная мембрана	Тонкая базальная мембрана
Регулярные реснитчатые клетки	Нерегулярные реснитчатые клетки
Собственная пластинка богата сосудами	Собственная пластинка богата клетками
Нервных волокон мало	Множество нервных волокон

с ХПРС, и результаты гистологических образцов обонятельного эпителия в сравнении с материалом, полученным в группе сравнения.

Критерии соответствия

Критерии включения:

Пациенты в возрасте 18–65 лет без сопутствующих заболеваний в декомпенсированном течении, поступившие в стационар с целью хирургического лечения хронического риносинусита с полипами и подписавшие добровольное информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Гендерных и возрастных отличий группы сравнения от основной не было.

Критерии невключения:

Любые сопутствующие заболевания в декомпенсированной форме течения, противопоказания со стороны смежных специалистов.

Критерии исключения:

Отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании.

Условия проведения исследования

Набор пациентов проводился на базе оториноларингологического отделения ГБУЗ «Краевая клиническая больница №3» Краснодарского края. Исследование проводилось на базе кафедры лор-болезней, а также кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ в соответствии с дизайном исследования в рамках диссертационной работы, одобренной локальным этическим комитетом.

Продолжительность исследования

Набор испытуемых и регистрация результатов проводились в период с сентября по ноябрь 2023 г.

Описание медицинского вмешательства

Всем пациентам основной группы А была проведена эндоскопическая полипотомия полости носа в необходимом объеме под общим обезболиванием, в результате оперативного вмешательства произведена биопсия обонятельного эпителия обонятельной зоны полости носа и проведено цитогистологическое исследование. Пациентам группы сравнения Б в рамках исследования под местной анестезией в амбулаторных условиях было произведено взятие нейроэпителия аналогичной зоны для гистологического исследования.

Анализ патоморфологической части исследования

Материал для патоморфологического исследования в виде участка слизистой оболочки размером около 1 см^2 был получен из области верхней носовой раковины из одной половины полости носа, далее материал оценивался гистологом. Биоптаты слизистой оболочки фиксировали 10%-ным нейтральным забуференным раствором формалина в течение 24 ч. Проводку биопсийных образцов осуществляли в гистопроцессоре карусельного типа SPT 120 в течение 18 ч с использованием изопропилового спирта. Из парафиновых блоков на ротационном микротоме Microm HM 325 (Termo Scientific, Германия) делали

срезы ткани толщиной 5 мкм. В автоматическом стейнере Microm HMS70 (Termo Scientific, Германия) проводили депарафинизацию срезов ткани, окрашивание в растворах гематоксилина и эозина. Изучение окрашенных микропрепаратов проводили на микроскопе Zeiss Axio Lab.A1 (Carl Zeiss, Германия) с цифровой камерой AxioCam ERc5s.

Оценка степени хронического воспаления производилась с использованием индекса активности хронического воспаления, который предусматривает 4 степени гистологического проявления: отсутствие патологии и нормальное строение = 0, легкая степень = 1, умеренная = 2 и тяжелая = 3 [14–16].

Также оценивалось полипозное поражение пазух по Lund-Mackay, где используется шкала от 0 до IV: 0 = отсутствие заболевания, I = частичное затемнение пазухи, II = полное затемнение пазухи. В системе учитывается каждая сторона и каждая пазуха по отдельности [16].

Обоняние оценивалось качественно на основе набора для ольфактометрии из 10 пахучих веществ (Россия) в объеме anosмии или гипосмии. Специалистом-психиатром оценивался МоСА-тест (Монреальская когнитивная шкала) – международный скрининговый метод исследования когнитивных функций, который оценивает внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, речь, оптико-пространственную деятельность, концептуальное мышление, счет и ориентированность. Результат тестирования оценивался в баллах с последующей интерпретацией психиатром (от 30 до 26 баллов – норма, менее 26 баллов – легкие когнитивные нарушения).

Обеспечение анонимности данных

Авторы исследования при получении и дальнейшей обработке первичных данных пациентов проводили обезличивание. Вводился новый ключевой код для параметров пациентов основной и контрольной группы в случае исследования без оглашения привязки кода к персональным данным. Анализ результатов проводился авторами без привлечения сторонних лиц.

Методы статистического анализа данных

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel MSO (16.0.12026.20312), Statistica 12.5.192.7 (StatSoft, Inc., США). При нормальном распределении данных использовались параметрические методы: в качестве описательных статистик применялись среднее арифметическое (M) и стандартная ошибка среднего (m).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате анализа у одного пациента было обнаружено тяжелое хроническое поражение по гистологической шкале, сопровождающееся почти полной атрофией всех нервных волокон и лимфо-макрофагальной инфильтрацией с вовлечением смешанных желез. Это сочеталось с длительным анамнезом (около 7 лет), полной anosмией, выраженным поражением ОНП (по шкале Lund-Mackay – 22 балла) и проявлением когнитивных нарушений (МОСА-тест – 21 балл).

У 7 пациентов было обнаружено умеренное хроническое воспаление по гистологической шкале с умеренной и сильной атрофией нервных волокон на фоне умеренной лимфо-макрофагальной инфильтрации. У двух пациентов было установлено легкое воспаление. Все изменения сопровождались снижением когнитивных функций по тестированию МоСА в диапазоне от 22 до 25 баллов (M – 23,6 балла).

Полная характеристика пациентов основной группы А, принявших участие в исследовании, представлена в *табл. 2*.

Гистологами отмечено, что в биоптате слизистой оболочки респираторной области полости носа пациента с хроническим риносинуситом с полипами в рыхлой волокнистой соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки выражена очаговая

● **Таблица 2.** Характеристика пациентов исследуемой основной группы А (хронический полипозный риносинусит) по клиническим, функциональным и гистологическим параметрам

● **Table 2.** Characteristics of patients in the study treatment group A (chronic polypous rhinosinusitis) evaluated by clinical, functional and histological parameters

Пациент	Пол	Возраст	Длительность заболевания в мес.	Поражение эпителия	Баллы по шкале Lund-Mackay	Ольфактометрия	МоСА-тест в баллах
1	М	25	34	Легкое	12 баллов	Гипосмия	24 балла
2	М	39	90	Тяжелое	22 балла	Аносмия	21 балл
3	Ж	41	12	Умеренное	14 баллов	Гипосмия	22 балла
4	Ж	64	32	Умеренное	16 баллов	Гипосмия	24 балла
5	М	51	24	Умеренное	20 баллов	Гипосмия	24 балла
6	М	52	36	Умеренное	11 баллов	Аносмия	25 баллов
7	Ж	33	41	Легкое	8 баллов	Гипосмия	26 баллов
8	М	41	40	Умеренное	17 баллов	Аносмия	23 балла
9	Ж	40	71	Умеренное	10 баллов	Аносмия	22 балла
10	Ж	59	62	Умеренное	16 баллов	Аносмия	25 баллов

лимфо-макрофагальная инфильтрация с вовлечением смешанных желез (СЖ) и нервного волокна (НВ). В биоптате же слизистой оболочки респираторной области у пациентов без патологии полости носа (группа сравнения) в рыхлой волокнистой соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки выделяются нервные волокна (НВ) обычного гистологического строения. Результаты гистологического исследования пациента с вариантом умеренного поражения эпителия ольфакторной зоны представлены на рисунке.

Результаты морфологического исследования биопсийного материала пациентов группы сравнения Б не имели патологических нарушений и были аналогичны результатам, полученным в исследовании R.C. Kern в 2000 г. [14].

На микропрепарате представлены гистологические изменения в виде очагового изменения рыхлой волокнистой соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки с лимфо-макрофагальной инфильтрацией с вовлечением смешанных желез и атрофией нервного волокна.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ данных лучевой диагностики по шкале Lund-MacKay в сочетании с возрастом пациентов и длительностью заболевания является подтверждением обоснованности проведенного исследования и его актуальности. Все пациенты группы исследования относились к молодому или среднему возрасту, причем продолжительность ХПРС превышала 12 мес. При этом у всех без исключения пациентов было зафиксировано нарушение обоняния в различных вариантах – гипо- (5 пациентов – 50%) или anosmia (5 пациентов – 50%).

Большой интерес имеет факт присутствия у подавляющего количества нейрокогнитивных нарушений по МОСА-тесту от 21 до 25 баллов (М – 23,3 балла) (9 пациентов из 10). Только у 1 пациента результаты тестирования не выявили отклонений от нормы (МОСА-тест $\geq$ 26 баллов). Сочетание нарушения обоняния и нейрокогнитивных нарушений является подтверждением взаимовлияния процессов и имеет вполне научное обоснование,

поскольку обоняние – одно из древнейших дистантных чувств, которое играет важнейшую роль во всех сферах жизни человека. Физиология обоняния имеет очень сложную и до конца не изученную структуру [1, 3, 5].

Совместная оценка нарушения обоняния, назальной обструкции и воспалительного процесса у пациентов с хроническим риносинуситом в комплексе с нейрокогнитивными нарушениями позволяет расширить представление о патогенезе заболевания и является основой для дальнейшего изучения.

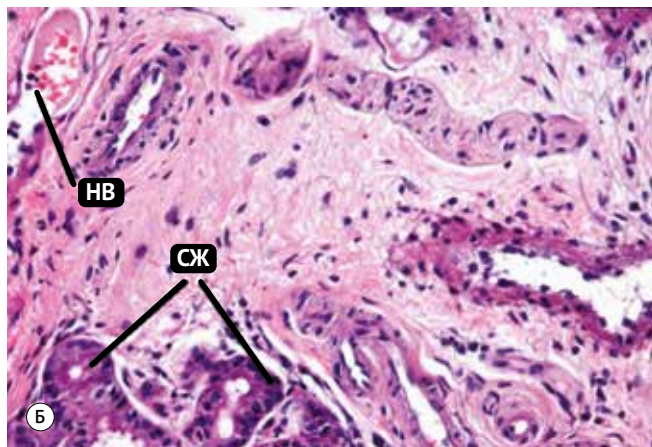
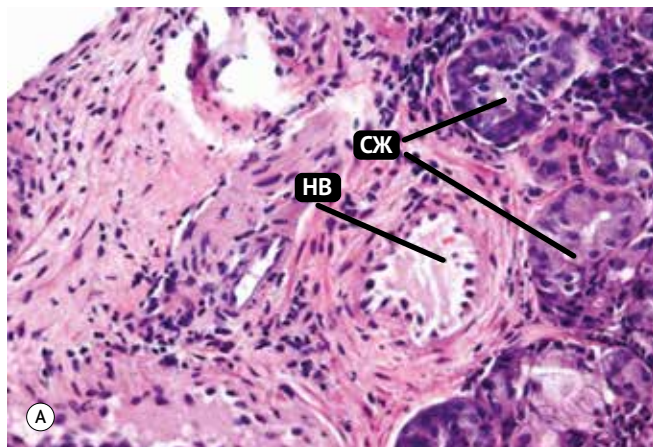
Другим не менее важным заключением при анализе результатов исследования можно считать закономерность сочетания функциональных показателей, характеризующих обонятельную функцию, и результатов патоморфологического исследования слизистой оболочки в области воспринимающей поверхности обонятельной зоны полости носа. Морфологическое изменение слизистой подтверждает функциональные нарушения и обосновывает угасание прямого влияния полости носа и ОПН на ЦНС. Следовательно, такое сочетание, как нарушение обоняния и нарушения в центральных отделах головного мозга, является логичным.

Таким образом, воспалительные процессы в полости носа и околоносовых пазухах при хроническом риносинусите характеризуются не только назальной обструкцией и нарушением обоняния, но и сложными процессами в центральных отделах нервной системы: в гипоталамо-гипофизарном комплексе нарушают функционирование вегетативной нервной системы, что опосредованно влияет на носовую полость, влечет вторичные изменения и усугубляет патогенетический круг [17–19].

ВЫВОДЫ

Цитоморфологическое исследование ольфакторной зоны полости носа у пациентов с хроническим полипозным риносинуситом позволило выявить признаки хронического воспаления нейрозпителя, характеризующееся изменениями рыхлой волокнистой соединительной ткани собственной пластинки слизистой оболочки,

- **Рисунок.** Морфологический анализ эпителия. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение объектива x20
- **Figure.** Morphology of the epithelium. Hematoxylin and eosin staining. 20x magnification



Примечание: А – биоптат слизистой оболочки респираторной области полости носа пациента с хроническим риносинуситом с полипами (основная группа А); Б – биоптат слизистой оболочки респираторной области полости носа (группа сравнения Б).

лимфо-макрофагальной инфильтрацией с вовлечением смешанных желез и атрофией нервного волокна.

Было выявлено, что патоморфологические изменения нейроэпителия полости носа в обонятельной области у пациентов основной группы сочетаются не только с клиническими и функциональными проявлениями (гипо- и anosмией), но и напрямую зависят от длительности заболевания и формы воспалительного процесса.

Результаты проведенного исследования подтверждают представление о полиморфизме патогенеза, разнообразии клинической картины хронического полипозного риносинусита и могут являться обоснованием формирования нейрокогнитивных нарушений.



Поступила / Received 13.02.2024

Поступила после рецензирования / Revised 27.02.2024

Принята в печать / Accepted 04.03.2024

Список литературы / References

1. Пискунов ГЗ, Пискунов СЗ. *Клиническая ринология*. 3-е изд., доп. М.: МИА; 2017. 750 с.
2. Лабазанова МА, Кириченко ИМ, Попадюк ВИ, Коршунова ИА. Сравнительный анализ отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с хроническим гнойным верхнечелюстным синуситом. *Эффективная фармакотерапия*. 2018;(10):8–10. Режим доступа: https://umedp.ru/articles/sravnitelnyy_analiz_otdalennykh_rezultatov_khirurgicheskogo_lecheniya_patsientov_s_khronicheskimi_gnoynymi_sinusitami. Labazanova MA, Kirichenko IM, Popadyuk VI, Korshunova IA. Comparative analysis of long-term results of surgical treatment of patients with chronic purulent maxillary sinusitis. *Effective Pharmacotherapy*. 2018;(10):8–10. (In Russ.) Available at: https://umedp.ru/articles/sravnitelnyy_analiz_otdalennykh_rezultatov_khirurgicheskogo_lecheniya_patsientov_s_khronicheskimi_gnoynymi_sinusitami.
3. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;58(29):1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>.
4. Arslan F, Tasdemir S, Durmaz A, Tosun F. The effect of nasal polyposis related nasal obstruction on cognitive functions. *Cogn Neurodyn*. 2018;12(4):385–390. <https://doi.org/10.1007/s11571-018-9482-4>.
5. Лазарева ЛА, Элизбарян ИС, Косенко ВГ. Патогенетические и клинико-функциональные параллели формирования когнитивных расстройств при хронических риносинуситах. *Российская оториноларингология*. 2023;22(4):81–89. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-4-81-89>. Lazareva LA, Elizbaryan IS, Kosenko VG. Pathogenetic and clinical-functional parallels of formation of cognitive disorders in chronic rhinosinusitis. *Rossiyskaya Otorinolaringologiya*. 2023;22(4):81–89. (In Russ.) <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-4-81-89>.
6. Кривопапов АА, Лазарева ЛА, Элизбарян ИС, Косенко ВГ, Мисюрин ЮВ, Агеев МИ и др. Клинические наблюдения хронического сфеноидита с умеренными когнитивными нарушениями. *Современные проблемы науки и образования*. 2022;(6):69. <https://doi.org/10.17513/spno.32212>. Krivopalov AA, Lazareva LA, Elizbaryan IS, Kosenko VG, Misyurina YuV, Ageev MI et al. Clinical observations of chronic sphenoiditis with moderate cognitive impairment. *Modern Problems of Science and Education*. 2022;(6):69. (In Russ.) <https://doi.org/10.17513/spno.32212>.
7. Alt JA, Mace JC, Smith TL, Soler ZM. Endoscopic sinus surgery improves cognitive dysfunction in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016;6(12):1264–1272. <https://doi.org/10.1002/alf.21820>.
8. Jacobson PT, Vilarello BJ, Tervo JP, Waring NA, Gudis DA, Goldberg TE et al. Associations between olfactory dysfunction and cognition: a scoping review. *J Neurol*. 2024;271(3):1170–1203. <https://doi.org/10.1007/s00415-023-12057-7>.
9. Harrass S, Yi C, Chen H. Chronic Rhinosinusitis and Alzheimer's Disease-A Possible Role for the Nasal Microbiome in Causing Neurodegeneration in the Elderly. *Int J Mol Sci*. 2021;22(20):11207. <https://doi.org/10.3390/ijms222011207>.
10. Humbert M, Bastit V, Perreard M, Roussel LM, Senol MK, Hitier M, Patron V. Review of olfactory cleft roof anatomy. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2023;140(6):289–295. <https://doi.org/10.1016/j.anorl.2023.10.011>.
11. Raviv JR, Kern RC. Chronic sinusitis and olfactory dysfunction. *Otolaryngol Clin North Am*. 2004;37(6):1143–1157. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2004.06.003>.
12. Magrassi L, Graziadei PP. Cell death in the olfactory epithelium. *Anat Embryol (Berl)*. 1995;192(1):77–87. <https://doi.org/10.1007/BF00186993>.
13. Liao JX, Zhu FQ, Liu YY, Liu SC, Liu ZX, Zhang WJ. The role of olfactory ensheathing cells in the repair of nerve injury. *Eur J Pharmacol*. 2024;966:176346. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2024.176346>.
14. Kern RC. Chronic sinusitis and anosmia: pathologic changes in the olfactory mucosa. *Laryngoscope*. 2000;110(7):1071–1077. <https://doi.org/10.1097/00005537-200007000-00001>.
15. Malekzadeh S, McGuire JF. The new histologic classification of chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2003;3(3):221–226. <https://doi.org/10.1007/s11882-003-0043-4>.
16. Hopkins C, Browne JP, Slack R, Lund V, Brown P. The Lund-Mackay staging system for chronic rhinosinusitis: how is it used and what does it predict? *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;137(4):555–561. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2007.02.004>.
17. Kastyro I, Mikhalskaia P, Khamidulin G, Dyachenko Y, Kostyaeva M, Tsybalya A et al. Role of septoplasty as a stressor in P53 and dark neurons formation during septoplasty simulation in rats. *Archiv Euromedica*. 2022;12(5):e1. <https://doi.org/10.35630/2199-885X/2022/12/5.8>.
18. Kastyro IV, Mikhalskaia PV, Khamidulin GV, Kostyaeva MG, Tsybalya AA, Shilin SS et al. Expression of the P53 Protein and Morphological Changes in Neurons in the Pyramidal Layer of the Hippocampus After Simulation of Surgical Interventions in the Nasal Cavity in Rats. *Cell Physiol Biochem*. 2023;57(1):23–33. <https://doi.org/10.33594/000000605>.
19. Драгунова СГ, Косырева ТФ, Северин АЕ, Шмаевский ПЕ, Хамидулин ГВ, Попадюк ВИ и др. Эффект моделирования синус-лифтинга и септопластики на изменения симпатической и парасимпатической нервных систем у крыс. *Голова и шея*. 2021;9(3):43–49. <https://doi.org/10.25792/HN.2022.10.18-15>. Dragunova SG, Kosyeva TF, Severin AE, Shmaevsky PE, Khamidulin GV, Popadyuk VI et al. The effect of simulating sinus lifting and septoplasty on changes in the sympathetic and parasympathetic nervous systems in rats. *Head and Neck Russian Journal*. 2021;9(3):43–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.25792/HN.2022.10.18-15>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – И.С. Элизбарян, Л.А. Лазарева

Концепция и дизайн исследования – И.С. Элизбарян, Л.А. Лазарева

Написание текста – И.С. Элизбарян, Л.А. Лазарева, Л.М. Чуприненко

Сбор и обработка материала – И.С. Элизбарян, Е.А. Чабанец, А.Г. Парфенова

Обзор литературы – И.С. Элизбарян, Л.А. Лазарева, Л.М. Чуприненко

Анализ материала – И.С. Элизбарян, Л.А. Лазарева, Л.М. Чуприненко

Статистическая обработка – И.С. Элизбарян, А.Г. Парфенова

Редактирование – И.С. Элизбарян, Л.А. Лазарева

Утверждение окончательного варианта статьи – И.С. Элизбарян, Л.А. Лазарева

Contribution of authors:

The concept of the article – Igor S. Elizbaryan, Larisa A. Lazareva

The concept and design of the study – Igor S. Elizbaryan, Larisa A. Lazareva

Text development – Igor S. Elizbaryan, Larisa A. Lazareva, Lyudmila M. Chuprinenko

Collection and processing of the material – Igor S. Elizbaryan, Elena A. Chabanets, Alena G. Parfenova

Literature review – Igor S. Elizbaryan, Larisa A. Lazareva, Lyudmila M. Chuprinenko

Material analysis – Igor S. Elizbaryan, Larisa A. Lazareva, Lyudmila M. Chuprinenko

Statistical processing – Igor S. Elizbaryan, Alena G. Parfenova

Editing – Igor S. Elizbaryan, Larisa A. Lazareva

Approval of the final version of the article – Igor S. Elizbaryan, Larisa A. Lazareva

Информация об авторах:

Элизбарян Игорь Семенович, аспирант, ассистент кафедры лор-болезней, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; ise95@rambler.ru

Лазарева Лариса Анатольевна, д.м.н., профессор кафедры лор-болезней, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; larisa_lazareva@mail.ru

Чуприненко Людмила Михайловна, к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, заведующая патологоанатомическим отделением клиники, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; lmchbox@mail.ru

Чабанец Елена Алексеевна, главный врач клиники, заведующая мультипрофильным аккредитационно-симуляционным центром, руководитель проектного офиса, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4; chabanets@mail.ru

Парфенова Алена Гивиевна, врач-оториноларинголог, Краевая клиническая больница №2; 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных Партизан, д. 6/2; parfenovaale@yandex.ru

Information about the authors:

Igor S. Elizbaryan, Postgraduate Student of the Department of ENT Diseases, Assistant of the Department of ENT Diseases, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; ise95@rambler.ru

Larisa A. Lazareva, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of ENT Diseases, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; larisa_lazareva@mail.ru

Lyudmila M. Chuprinenko, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pathological Anatomy, Head of the Pathology Department of the Clinic, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; lmchbox@mail.ru

Elena A. Chabanets, Head Doctor of the Clinic, Head of the Multiprofile Accreditation and Simulation Center, Head of the Project Office, Kuban State Medical University; 4, Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; chabanets@mail.ru

Alena G. Parfenova, Otorhinolaryngologist, Regional Clinical Hospital No. 2; 6/2, Krasnykh Partizan St., Krasnodar, 350012, Russia; parfenovaale@yandex.ru