

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О.БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

УДК 616.21/22.;6616.211/22+616.28-036.11/.12-07-08-089

ФАЛЬКО АНТОН МИКОЛАЙОВИЧ

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОПТИМІЗАЦІЯ ТОПІЧНОЇ ТЕРАПІЇ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ
ПЕРІОДІ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ РИНОСИНУСИТОМ**

галузь знань 22 – Охорона здоров'я

спеціальність 222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне
джерело _____ А.М. Фалько

Науковий керівник - **Науменко Олександр
Миколайович,**

Член-кореспондент НАМН України, доктор медичних
наук, професор.

Київ - 2025

АНОТАЦІЯ

Фалько А. М. Оптимізація топічної терапії в післяопераційному періоді у пацієнтів з хронічним риносинуситом. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2025.

Дисертація присвячена питанню оптимізації місцевої терапії пацієнтів з хронічним риносинуситом, впливу післяопераційного догляду на якість життя та швидкість відновлення після хірургічного лікування, шляхом місцевого застосування N-ацетилцистеїну.

Актуальність. Проблема післяопераційного догляду у пацієнтів з хронічним риносинуситом (ХР) залишається актуальною, оскільки кількість людей, що страждають даною патологією, зростає, а чинні методи лікування в повній мірі не можуть задовольнити як пацієнтів, так і клініцистів. Уніфіковані клінічні протоколи медичної допомоги не завжди враховують вплив на швидкість відновлення та якість життя пацієнтів після хірургічного лікування ХР. Проблема розробки доступних, безпечних і водночас ефективних способів післяопераційного догляду залишається актуальним завданням та потребує проведення подальших клінічних досліджень. Одним із перспективних напрямів у цьому контексті є розробка та впровадження в практику методів місцевого догляду після хірургічної терапії ХР, які мають фармакокінетичний вплив на процеси відновлення слизової носа. Одним із таких фармакологічних засобів є медичний препарат, який має в своєму складі N-ацетилцистеїн, який відомий своєю антиоксидантною активністю щодо поглинання вільних радикалів. Також, даний препарат характеризується муколітичною дією при безпосередньому контакті з назальним слизом, за рахунок присутності в молекулі сульфгідрильних радикалів, здатних руйнувати дисульфідні зв'язки мукопротеїнів, що надають в'язкість слизу.

Мета дослідження - покращення результатів відновлення у пацієнтів з хронічним риносинуситом після хірургічного лікування, шляхом вивчення впливу мукоактивної терапії на якісний склад назального слизу.

Задачі дослідження.

Вивчення здатності слизової оболонки носа до відновлення, шляхом динамічного визначення концентрації глікозаміногліканів (ГАГ) та аргіназ в назальному слизі у пацієнтів з хронічним риносинуситом (ХР) після хірургічного лікування за умови місцевого застосування мукоактивних препаратів (N-ацетилцистеїну).

Вивчення впливу місцевого застосування N-ацетилцистеїну на інтенсивність запального процесу після хірургічного лікування хронічного риносинуситу, за рахунок визначення активності індукцибельної NO-синтази (iNOS) в назальному слизі.

Вивчити механізми захисту слизової оболонки носа після хірургічного лікування хронічного риносинуситу, за умов місцевого застосування мукоактивного препарату, шляхом вивчення концентрації сірководню в назальному слизі.

Визначення впливу місцевого застосування мукоактивного препарату (N-ацетилцистеїну) на якість життя хворих з хронічним риносинуситом після хірургічного лікування, на основі аналізу показників опитувальної системи SNOT-22.

У дослідження було включено 96 пацієнтів з діагнозом хронічний риносинусит після хірургічного лікування. Пацієнти поділені на 2 групи. 1-а група (група дослідження) 47 пацієнтів, з яких 48,94% (n=23) чоловіки та 51,06% (n=24) жінки. Середній вік пацієнтів у групі становив $43,72 \pm 10,82$ років. У 2 групі було (контрольна група, n=49) 49 пацієнтів, з яких 55,10 % (n=27) чоловіків та 44,9% (n=22) жінки. Середній вік у групі становив $39,78 \pm 10,77$ років. Діагноз встановлювався, з урахуванням чинного Міжнародного класифікатора хвороб 10 перегляду. В групі 1 – використовувалась топічна терапія з 6% N-ацетилцистеїном в поєднанні з 3% натрію хлоридом, в групі 2 – іригаційна

терапія ізотонічним сольовим розчином натрію хлорид. Усі досліджувані особи пройшли загальноклінічне, інструментальне та лабораторне обстеження з метою верифікації діагнозу, визначення ускладнень і супутньої патології.

Дизайн дослідження - контрольоване клінічне дослідження з вивчення механізмів впливу топічної терапії на швидкість відновлення та якість життя пацієнтів з хронічним риносинуситом після хірургічного лікування. Період дослідження 28 днів. Забір біологічного матеріалу та збір даних проводилися на 1-у добу до хірургічного лікування та на 3-ю, 10-у та 28-у добу після хірургічного втручання. Якість життя пацієнтів оцінювали за показниками опитувальної системи SNOT-22. В назальному слизі проводили визначення вмісту L-оксипроліну, глікозаміногліканів, нітритів та сульфідних аніонів, визначали активності індукцибельної ізоформи NO-синтази, аргінази, конститутивних ізоформ NO-синтази у пацієнтів з хронічним риносинуситом після оперативного втручання в динаміці.

На 3-ю добу після хірургічного лікування визначається збільшення загальної продукції NO у групі дослідження на 7,6%, ($p < 0,01$) та активності індукцибельної ізоформи NO-синтази на 9,4% ($p < 0,01$) відносно групи контролю. Активність аргінази, на 3-ю добу після хірургічного лікування, є на 25,0% ($p < 0,01$) нижчою у групі дослідження. У групі дослідження, на 3-ю добу, відмічається збільшена концентрація нітритів, глікозаміногліканів та L-оксипроліну, відносно контрольної групи. Концентрація сульфідного аніону у дослідній групі, на 3-ю добу після хірургічного лікування, є меншою порівняно із контрольною групою.

10-а доба після хірургічного лікування характеризується збільшенням загальної продукції оксиду азоту в назальному слизі на 42,52% ($p < 0,05$) у групі дослідження, порівняно із пацієнтами групи контролю. Активність індукцибельної ізоформи NO-синтази у групі дослідження збільшена на 47,83% ($p < 0,01$) порівняно із пацієнтами із групи контролю. Активність аргінази у групі дослідження є зниженою порівняно із контрольною групою пацієнтів на 36,92% ($p < 0,01$). Концентрація нітритів у назальному слизі, у групі дослідження нижче

за концентрацію у контрольній групі пацієнтів. Концентрація H_2S є на 50,86% ($p < 0,01$) меншою ніж у контрольній групі. Концентрація вільного L-оксипроліну в назальному слизі у групи дослідження на 10 добу після оперативного втручання є вищою на 21,78% ($p < 0,01$) порівняно із контрольною групою пацієнтів.

N-ацетилцистеїн, за умов його використання в якості топічної терапії в післяопераційний період у пацієнтів, хворих на хронічний риносинусит, на 28-у добу збільшує загальну продукцію оксиду азоту у слизовій оболонці носа на 4,08% ($p < 0,01$) порівняно із групою пацієнтів, які отримували стандартну терапію. Активність індукбельної ізоформи NO-синтази зростає на 5,75% ($p < 0,01$) порівняно із контрольною групою пацієнтів. При динамічному аналізі виявлено найбільше зниження активності iNOS з 10-ї по 28-у добу та складає 24,3% ($p < 0,05$) у групи контролю 45,9% ($p < 0,01$) у групи дослідження, що говорить про позитивний вплив на запальну відповідь слизової порожнини носа та більш швидкий перехід запалення в стадію проліферації,

У групі дослідження знижується аргіназо-залежне розщеплення L-аргініну на 18,67% ($p < 0,01$) у хворих на хронічний риносинусит на 28-у добу після хірургічного лікування порівняно із контрольною групою пацієнтів. Оскільки, з 10-ї по 28-у добу, в групі контролю, спостерігається зростання активності аргіназ на 15,4% ($p < 0,05$) а в групі дослідження на 48,8% ($p < 0,01$), то можна зробити висновок, що використання топічного N-ацетилцистеїн-вмісного перепарату позитивно впливає на регуляцію процесів регенерації.

Також, на 28-у добу не виявлено статистично значущих змін в концентрації нітритів в слизовій оболонці носа між групою дослідження та контрольною групою. Концентрація ГАГ в слизовій оболонці носа у групи дослідження збільшується на 15,02% ($p < 0,01$) відносно контрольної групи пацієнтів. Однак, у порівнянні з показниками до лікування, на 28 добу після хірургічного лікування концентрація ГАГ у групи контролю знижується на 19,2% ($p < 0,01$), а у групи дослідження на 9,9% ($p < 0,05$), що свідчить про кращу швидкість відновлення слизової порожнини носа після оперативного лікування ХР, оскільки ГАГ є метаболітом, який вказує на клітинну регенерацію та

відновлення компонентів сполучної тканини. Концентрація H_2S за умов застосування N-ацетилцистеїну знижується на 16,24% ($p < 0,01$), порівняно із контрольною групою. N-ацетилцистеїн збільшує концентрацію вільного L-оксипроліну в назальному слизі на 5,56% порівняно із контрольною групою пацієнтів. При динамічному аналізі концентрації сірководню в назальному слизі на 28-у добу, у порівнянні з 3-ю добою, у групи контролю не відбувається змін його концентрації, а у групи дослідження збільшується на 108,9 % ($p < 0,01$), що говорить про зростання антиоксидантного потенціалу назального слизу, оскільки сірководень має здатність поглинати активні форми кисню та азоту.

При динамічному аналізі змін якості життя, відповідно до результатів анкетування SNOT-22 варто відмітити зниження суми балів на 10-у добу після оперативного втручання, у групи дослідження на 39,39% ($p < 0,001$), а у контрольної групи на 34,29% ($p < 0,001$), порівняно із 3-ю добою. Сума балів також знижується на 28-у добу після хірургічного втручання на 82,61% ($p < 0,001$) – у групи контролю, та на 90,0% ($p < 0,001$) у групи дослідження, порівняно із 10-ю добою. Застосування N-ацетилцистеїну в післяопераційний період у пацієнтів із хронічним риносинуситом показує більш швидку динаміку покращення якості життя, що свідчить про ефективність застосування N-ацетилцистеїну у хворих на хронічний риносинусит для усунення основних скарг в післяопераційний період.

Наукова новизна отриманих результатів.

Автором вперше проведено динамічне порівняння ефективності лікування пацієнтів після хірургічного лікування ХР згідно уніфікованого клінічного протоколу (УКП) та доповненим УПК з додаванням топічного N-ацетилцистеїновмісного препарату.

Автором вперше проведено динамічне дослідження до та після хірургічного лікування у пацієнтів з ХР, біохімічних метаболітів запалення та регенерації в назальному слизі, таких як L-оксипролін, глікозаміноглікани, нітрити, сульфідні аніони, індучибельна ізоформа NO-синтази, конститутивні ізоформи NO-синтази та аргінази, що дозволило розширити уявлення про

механізми реалізації відновлення слизової носа після хірургічного лікування та визначити їхню діагностичну цінність у процесі лікування.

Вперше визначено, що використання N-ацетилцистеїну в комплексній терапії у хворих на ХР після хірургічного втручання пришвидшує зниження інтенсивності колагенолізу у слизовій оболонці порожнини носа в післяопераційний період та сприяє накопиченню ГАГ, який є стимулятором клітинної регенерації, що покращує відновлення слизової носа після хірургічного лікування.

Вперше встановлено, що за умов застосування N-ацетилцистеїну в комплексній терапії у хворих на ХР після хірургічного втручання відмічається збільшення швидкості падіння продукції оксиду азоту з 10-ї по 28-у добу переважно за рахунок зниження активності індуцибельної ізоформи NO-синтази, що позитивно впливає на запальну відповідь та пришвидшує стадію проліферації.

Доведено, що використання N-ацетилцистеїну в комплексній терапії у хворих на ХР після хірургічного втручання впливає на зростання антиоксидантного потенціалу назального слизу, що підвищує резистентність слизової носа до ушкодження, за рахунок здатності сірководню поглинати активні форми азоту та кисню.

Вперше виявлено, що у хворих на ХР після оперативного втручання методом FESS найнижча концентрація нітритів у слизовій оболонці порожнини носа спостерігається на 10 добу, а використання N-ацетилцистеїну в комплексній терапії у хворих на ХР після хірургічного втручання ще більше знижує концентрацію нітритів у слизовій оболонці порожнини носа на 10-у добу, чим запобігає розвитку нітрит-індукованого ушкодження власних тканин.

Вперше встановлено, що застосування N-ацетилцистеїну у якості засобу топічної терапії в післяопераційний період у хворих на ХР, пришвидшує покращення якості життя пацієнтів, що супроводжується зниженням основних скарг пацієнтів, згідно опитувальника SNOT-22.

Достовірність отриманих даних підтверджена статистичними методами із застосуванням параметричних та непараметричних критеріїв.

Практичне значення. Результати роботи мають значення для подальшого розвитку методів післяопераційного догляду пацієнтів з ХР. Вони можуть служити клініко-експериментальною базою для розробки нових, патогенетично обґрунтованих методів лікування даного захворювання. Враховуючи позитивні зміни, які спостерігаються внаслідок застосування топічного N-ацетилцистеїну, подальші клінічні дослідження можуть допомогти в удосконаленні й оптимізації лікувальних протоколів ХР. Результати роботи впроваджені в науковий та навчальний процеси кафедри оториноларингології з офтальмологією Полтавського державного медичного університету, а також у лікувально-діагностичний процес хірургічного відділення з травматологічними та гінекологічними ліжками КНМП «Кременчуцька міська лікарня планового лікування».

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових робіт, з яких 2 тези у збірках наукових конференцій, 2 статті в журналах переліку спеціалізованих наукових видань категорії Б та 1 наукова стаття у виданні, яке реферується наукометричною базою Web of science Q4.

Ключові слова: носова порожнина, слизова оболонка, верхньощелепний синус, FESS, респіраторна інфекція, лікування, терапія, риносинусит, SNOT-22, гістологія, клінічна презентація, хронічний риносинусит, післяопераційний період, комп'ютерна томографія, збільшення dna латеральної пазухи.

ABSTRACT

Falko A. M. Optimization of topical therapy in the postoperative period in patients with chronic rhinosinusitis . – Qualification scientific work as a manuscript.

Dissertation is submitted for the Doctor of Philosophy degree in the specialty 222 – Medicine – Bogomolets National Medical University, Kyiv 2025.

The dissertation is devoted to the issue of optimizing local therapy of patients with chronic rhinosinusitis, the impact of postoperative care on the quality of life and the speed of recovery after surgical treatment, through the topical application of N - acetylcysteine.

Relevance. The problem of postoperative care in patients with chronic rhinosinusitis (CRS) remains relevant, as the number of people suffering from this pathology is growing, and current treatment methods cannot fully satisfy both patients and clinicians. Unified clinical protocols of medical care do not always take into account the impact on the speed of recovery and quality of life of patients after surgical treatment of CRS. The problem of developing affordable, safe and at the same time effective methods of postoperative care remains an urgent task and requires further clinical research. One of the promising areas in this context is the development and in the implementation of methods in practice local care after surgical therapy of CR, which have a pharmacokinetic effect on the processes of restoration of the nasal mucosa . One of such pharmacological agents is a medical preparation containing N - acetylcysteine , which is known for its antioxidant activity in terms of absorbing free radicals. Also, this preparation is characterized by a mucolytic effect upon direct contact with nasal mucus , due to the presence in the molecule of sulfhydryl radicals capable of destroying disulfide bonds of mucoproteins, which give viscosity to mucus.

The aim of our study is to improve recovery outcomes in patients with chronic rhinosinusitis after surgical treatment by studying the effect of mucoactive therapy on the qualitative composition of nasal mucus.

The study's objectives are as follows:

Study of the ability of the nasal mucosa to regenerate by dynamically determining the concentration of glycosaminoglycans (GAGs) and arginases in nasal

mucus in patients with chronic rhinosinusitis (CRS) after surgical treatment with local application of mucoactive drugs (N-acetylcysteine).

Study of the effect of topical application of N -acetylcysteine on the intensity of the inflammatory process after surgical treatment of chronic rhinosinusitis, by determining the activity of inducible NO synthase (iNOS) in nasal mucus.

To study the mechanisms of protection of the nasal mucosa after surgical treatment of chronic rhinosinusitis, under the conditions of local application of a mucoactive drug, by studying the concentration of hydrogen sulfide in nasal mucus.

Determination of the effect of topical application of a mucoactive drug (N-acetylcysteine) on the quality of life of patients with chronic rhinosinusitis after surgical treatment, based on the analysis of the SNOT-22 questionnaire system indicators.

The study included 96 patients diagnosed with chronic rhinosinusitis after surgical treatment. Patients were divided into 2 groups. Group 1 (study group) 47 patients, of whom 48.94% (n =23) were men and 51.06% (n =24) were women. The average age of patients in the group was 43.72 ± 10.82 years. Group 2 (control group, n =49) included 49 patients, of whom 55.10% (n =27) were men and 44.9% (n =22) were women. The average age in the group was 39.78 ± 10.77 years. The diagnosis was established taking into account the current International Classification of Diseases, 10th revision. In group 1, topical therapy with 6% N -acetylcysteine in combination with 3% sodium chloride was used, in group 2, irrigation therapy with isotonic saline solution of sodium chloride. All subjects underwent a general clinical, instrumental and laboratory examination to verify the diagnosis, determine complications and concomitant pathology.

Study design - controlled clinical study to study the mechanisms of the impact of topical therapy on the rate of recovery and quality of life of patients with chronic rhinosinusitis after surgical treatment. The study period was 28 days. Biological material was collected and data were collected on the 1st day before surgical treatment and on the 3rd, 10th and 28th days after surgical intervention. The quality of life of patients was assessed using the SNOT-22 questionnaire system . The content of L-

hydroxyproline, glycosaminoglycans, nitrites and sulfide anions was determined in nasal mucus, and the activities of the inducible isoform of NO-synthase, arginase, and constitutive isoforms of NO-synthase in patients with chronic rhinosinusitis after surgical intervention in dynamics were determined.

On the 3rd day after surgical treatment, an increase in total NO production in the study group by 7.6% ($p < 0.01$) and the activity of the inducible isoform of NO-synthase by 9.4% ($p < 0.01$) compared to the control group is determined. Arginase activity on the 3rd day after surgical treatment is 25.0% ($p < 0.01$) lower in the study group. In the study group, on the 3rd day, an increased concentration of nitrites, glycosaminoglycans and L-oxyproline is noted, compared to the control group. The concentration of sulfide anion in the study group, on the 3rd day after surgical treatment, is lower compared to the control group.

The 10th day after surgical treatment is characterized by an increase in total nitric oxide production in nasal mucus by 42.52% ($p < 0.05$) in the study group, compared with patients in the control group. Activity inducible isoform of NO-synthase in the study group increased by 47.83% ($p < 0.01$) compared to patients from the control group. Arginase activity in the study group is reduced compared to the control group of patients by 36.92% ($p < 0.01$). The concentration of nitrites in the nasal mucus in the study group is lower than the concentration in the control group of patients. The concentration of H_2S is 50.86% ($p < 0.01$) lower than in the control group. The concentration of free L-oxyproline in the nasal mucus in the study group on the 10th day after surgery is higher by 21.78% ($p < 0.01$) compared to the control group of patients.

N-acetylcysteine, when used as a topical therapy in the postoperative period in patients with chronic rhinosinusitis, on the 28th day increases the total production of nitric oxide in the nasal mucosa by 4.08% ($p < 0.01$) compared to the group of patients who received standard therapy. The activity of the inducible isoform of NO synthase increases by 5.75% ($p < 0.01$) compared to the control group of patients. In dynamic analysis, the greatest decrease in iNOS activity was found from the 10th to the 28th day and is 24.3% ($p < 0.05$) in the control group and 45.9% ($p < 0.01$) in the study

group, which indicates a positive effect on the inflammatory response of the nasal mucosa and a faster transition of inflammation to the proliferation stage,

In the study group, arginase-dependent cleavage of L -arginine is reduced by 18.67% ($p < 0.01$) in patients with chronic rhinosinusitis on the 28th day after surgical treatment compared with the control group of patients. Since, from the 10th to the 28th day, in the control group, an increase in arginase activity is observed by 15.4% ($p < 0.05$) and in the study group by 48.8% ($p < 0.01$), it can be concluded that the use of topical N - acetylcysteine-containing preparation has a positive effect on the regulation of regeneration processes.

Also, on the 28th day, no statistically significant changes were found in the concentration of nitrites in the nasal mucosa between the study group and the control group. The concentration of GAG in the nasal mucosa in the study group increased by 15.02% ($p < 0.01$) relative to the control group of patients . However, compared with the indicators before treatment, on the 28th day after surgical treatment, the concentration of GAG in the control group decreased by 19.2% ($p < 0.01$), and in the study group by 9.9% ($p < 0.05$), which indicates a better rate of recovery of the nasal mucosa after surgical treatment of CR, since GAG is a metabolite that indicates cellular regeneration and restoration of connective tissue components. The concentration of H_2S under the conditions of N-acetylcysteine use decreases by 16.24% ($p < 0.01$), compared to the control group. N-acetylcysteine increases the concentration of free L -hydroxyproline in nasal mucus by 5.56% compared to the control group of patients. In the dynamic analysis of the concentration of hydrogen sulfide in nasal mucus on the 28th day, compared to the 3rd day, in the control group there is no change in its concentration, and in the study group it increases by 108.9% ($p < 0.01$), which indicates an increase in the antioxidant potential of nasal mucus, since hydrogen sulfide has the ability to absorb reactive oxygen and nitrogen species.

In the dynamic analysis of changes in the quality of life, according to the results of the SNOT -22 questionnaire, it is worth noting the decrease in the sum of the points on the 10th day after surgery, in the study group by 39.39% ($p < 0.001$) , and in the control group by 34.29% ($p < 0.001$) , compared to the 3rd day. The sum of the points

also decreases on the 28th day after surgery by 82.61% ($p < 0.001$) in the control group, and by 90.0% ($p < 0.001$) in the study group, compared to the 10th day. The use of N-acetylcysteine in the postoperative period in patients with chronic rhinosinusitis shows a faster dynamics of improving the quality of life, which indicates the effectiveness of the use of N-acetylcysteine in patients with chronic rhinosinusitis to eliminate the main complaints in the postoperative period.

The novelty of the research findings.

The author has conducted the first dynamic comparison of the effectiveness of treatment of patients after surgical treatment of CR according to the unified clinical protocol (UCP) and supplemented UCP with the addition of topical N-acetylcysteine-containing drug.

The author conducted the first dynamic study before and after surgical treatment in patients with CR, biochemical metabolites of inflammation and regeneration in nasal mucus, such as L-hydroxyproline, glycosaminoglycans, nitrites, sulfide anions, inducible isoform of NO synthase, constitutive isoforms of NO synthase and arginase, which allowed to expand the understanding of the mechanisms of restoration of the nasal mucosa after surgical treatment and determine their diagnostic value in the treatment process.

It has been determined for the first time that the use of N-acetylcysteine in complex therapy in patients with CR after surgery accelerates the reduction in the intensity of collagenolysis in the nasal mucosa in the postoperative period and promotes the accumulation of GAG, which is a stimulator of cellular regeneration, which improves the recovery of the nasal mucosa after surgical treatment.

It has been established for the first time that under the conditions of using N-acetylcysteine in complex therapy in patients with CR after surgical intervention, an increase in the rate of decline in nitric oxide production is observed from the 10th to the 28th day, mainly due to a decrease in the activity of the inducible isoform of NO synthase, which positively affects the inflammatory response and accelerates the proliferation stage.

It has been proven that the use of N-acetylcysteine in complex therapy in patients with CR after surgery affects the increase in the antioxidant potential of nasal mucus, which increases the resistance of the nasal mucosa to damage, due to the ability of hydrogen sulfide to absorb active forms of nitrogen and oxygen.

It was first discovered that in patients with CR after surgical intervention using the FESS method, the lowest concentration of nitrites in the nasal mucosa is observed on the 10th day, and the use of N-acetylcysteine in complex therapy in patients with CR after surgical intervention further reduces the concentration of nitrites in the nasal mucosa on the 10th day, thereby preventing the development of nitrite-induced damage to the tissues themselves.

It has been established for the first time that the use of N-acetylcysteine as a topical therapy in the postoperative period in patients with CR accelerates the improvement of the quality of life of patients, which is accompanied by a decrease in the main complaints of patients, according to the SNOT-22 questionnaire.

The reliability of the obtained data was confirmed by statistical methods using parametric and non-parametric criteria.

Practical significance. Results works have significance for further development methods postoperative care of patients with CRS. They can serve clinical and experimental base for the development new, pathogenetically justified methods treatment of this disease. Considering positive changes that are observed because of application of topical N-acetylcysteine, further clinical research can help with improvement and optimization medical protocols of HR. The results of the work have been implemented in the scientific and educational processes at the the Department of Otorhinolaryngology with Ophthalmology of the Poltava State Medical University, as well as in the medical and diagnostic process of the surgical department with traumatology and gynecological beds of the Kremenchug City Hospital for Scheduled Treatment.

Publications. Based on the materials of the dissertation, 5 scientific works have been published, of which 2 are theses in the collections of scientific conferences, 2 articles in an journals of the list of specialized scientific publications of B category and

1 scientific article in a publication that is abstracted by the scientometric database Web of science Q4 .

Keywords: nasal cavity , mucosa, maxillary sinus, FESS, respiratory infections, treatment, therapy, rhinosinusitis , SNOT-22, histology, clinical presentation, chronic rhinosinusitis, postoperative period, computed tomography, lateral sinus floor augmentation.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Фалько А., Науменко О. Визначення впливу топічного застосування N-ацетилцистеїну на швидкість відновлення пацієнтів з хронічним риносинуситом після хірургічного лікування, на основі показників тесту SNOT-22. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2023; 141(3): 54-60. doi: 10.32345/USMYJ.3(141).2023.54-60. (Здобувачем проведено опитування, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).
2. Фалько А.М., Науменко О.М. Вивчення впливу N-ацетилцистеїну на стан антиоксидантної та регенеративної активності у хворих на хронічний риносинусит після хірургічного лікування. Оториноларингологія. 2023; 4(6): 17-24. doi:10.37219/2528-8253-2023-4-17 . (Здобувачем проведено опитування, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).
3. Falko A, Naumenko O. Influence of Topical N-Acetylcysteine Therapy on Macrophage Polarization Markers in Chronic Rhinosinusitis Patients. J Biochem Technol. 2023;14(3):30-6. doi:10.51847/2bzQWflbGs (Здобувачем проведено опитування, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Фалько А. М., Науменко О. М. Оптимізація топічної терапії в післяопераційному періоді у пацієнтів з хронічним риносинуситом. IV україно-польський конгрес «Іноваційні технології в оториноларингології»: тези доповідей; 2022;10 червня. doi:10.32345/USMYJ.SUPPLEMENT.2.2022
2. Фалько А., Науменко О. Вплив топічного N-ацетилцистеїну на показники тесту SNOT-22 у пацієнтів з хронічним риносинуситом після хірургічного лікування. Україно-польський конгрес «Іноваційні технології в оториноларингології»: тези доповідей; Український науково-медичний молодіжний журнал. 2023; спеціальний випуск 1(137):85-86. doi:10.32345/USMYJ.SUPPLEMENT.1.2023

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ

ХР	хронічний риносинусит
FESS	функціональна ендоскопічна ринохірургія
ГАГ	Глікозаміноглікани
ОМК	остеомістальний комплекс
МЦТС	мукоциліарна транспортна система
МЦТ	мукоциліарний транспорт
ННП	навколо носові пазухи
ЕМП	епітеліально-мезенхімальний перехід
RSDI	Rhinosinusitis Disability Index
EQ	5D - EuroQoL група
SNOT-22	Sino nasal outcome test 22
PMM	Риноманометрія
NO	оксид азоту
NOS	синтаза оксиду азоту
nNOS	нейрональна ізоформа синтази оксиду азоту
iNOS	індуцибельна ізоформа синтази оксиду азоту
eNOS	ендотеліальна ізоформа синтази оксиду азоту
gNOS	загальна ізоформа синтази оксиду азоту
cNOS	конститутивна ізоформа синтази оксиду азоту
CaM	Кальмодулін
NO ₂	Нітрити
S ²⁻	сульфідний аніон
H ₂ S	сульфід водню
ІКС	інтраназальні кортикостероїди
НАС	N – ацетилцистеїн
PMM	Риноманометрія
ПЛР	Полімеразна ланцюгова реакція
УКП	Уніфікований клінічний протокол

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ.....	17
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1. ХРОНІЧНИЙ РИНОСИНУСИТ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ, ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	26
1.1. Структурні та функціональні особливості мукоциліарної транспортної системи респіраторного епітелію за умов хронічного риносинуситу.....	26
1.2. Роль хірургічного лікування у пацієнтів з хронічним риносинуситом.....	29
1.3. Методи оцінки якості життя пацієнтів з хронічним риносинуситом.....	31
1.4. Методи дослідження регенераторної функції МЦТС у пацієнтів з хронічним риносинуситом після хірургічного лікування.....	34
1.5. Роль NO-ергічної системи у процесах репарації слизової носа, за умов хронічного риносинуситу.....	41
1.6 Вивчення особливостей післяопераційного догляду у пацієнтів з хронічним риносинуситом після хірургічного лікування.....	46
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	50
2.1 Дизайн дослідження та клінічна характеристика обстежених пацієнтів.....	50
2.2. Біохімічні дослідження синоназальної рідини.....	54
2.3. Клінічні дослідження.....	58
2.4. Статистичні методи обробки результатів.....	58

РОЗДІЛ 3. ОЦІНКА ФУНКЦІОНУВАННЯ ЦИКЛУ ОКСИДУ АЗОТУ В НАЗАЛЬНОМУ СЛИЗІ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ РИНОСИНУСИТОМ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ.....	59
РОЗДІЛ 4. АНАЛІЗ ІНТЕНСИВНОСТІ ДЕГРАДАЦІЇ КОМПОНЕНТІВ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ В НАЗАЛЬНОМУ СЛИЗІ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ РИНОСИНУСИТОМ.....	69
РОЗДІЛ 5. ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ РИНОСИНУСИТОМ.....	78
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	82
ВИСНОВКИ.....	96
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	98
ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ.....	99
ДОДАТКИ.....	131

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження.

Хронічний риносинусит (ХР) - гетерогенне захворювання, що характеризується запаленням слизової оболонки та придаткових пазух носа [1, 2]. ХР є поширеною патологією, яка призводить до значної захворюваності та витрат для пацієнтів та системи охорони здоров'я . За різними даними, хронічний риносинусит уражає від 5% до 15 % населення в різних країнах [3, 4, 5, 6, 7].

Важливо зазначити, що хронічний риносинусит є поліетіологічним захворюванням. а отже й для його лікування використовуються різні методи [8]. Основними групами препаратів, що використовуються для лікування хронічного запального процесу в носовій порожнині та пазухах є глюкокортикостероїди, інтраназальні кортикостероїди, антибіотики, протигрибкові препарати та судинозвужуючі засоби, як місцевої так і системної дії. Однак, медикаментозне лікування, перш за все, спрямоване на поліпшення симптомів та покращення якості життя у пацієнтів з хронічним риносинуситом і часто не вирішує питання рецидивів ХР [9, 10, 11, 12, 13]. Анатомічні аномалії порожнини носа та навколососових пазух є найбільш частими причинами риносинуситу. Ці анатомічні варіації можуть викликати обструкцію остеомієтального комплексу (ОМК) та перешкоджати роботі мукоциліарній транспортній системі (МЦТС), що призводить до виникнення хронічного запального процесу в носовій порожнині та пазухах . [14, 15].

Функціональна ендоскопічна синусохірургія (FESS) є основним методом лікування пацієнтів з хронічним риносинуситом у всьому світі, оскільки анатомічні аномалії відіграють ключову роль в формуванні хронічного запального процесу. Задача FESS – покращення якості життя, зменшення частоти рецидивів, вираженості клінічної симптоматики, зменшення потреби в застосуванні системних антибактеріальних засобів та покращення доступу топічних препаратів до структур ОМК[3, 16, 17, 18, 19].

Основна частка післяопераційних ускладнень частіше виникає не внаслідок ятрогенії, а в зв'язку з недостатнім контролем за процесами

регенерації пошкоджених, під час операції, тканин та доглядом за післяопераційною раною на ранніх етапах загоєння слизової оболонки. Сьогодні немає єдиного погляду на післяопераційний догляд за пацієнтами з хронічним риносинуситом, але топічна терапія залишається критично важливою та невід'ємною частиною даного процесу [6, 20].

Це вказує на необхідність розробки та обґрунтування перспективних методів діагностики та спостереження за процесами запалення та регенерації носової порожнини після FESS та вдосконалення способів післяопераційного догляду у пацієнтів з хронічним риносинуситом.

Зв'язок дисертації з іншими науковими планами та темами.

Дисертаційне дослідження виконувалось в рамках наукових тем кафедри оториноларингології «Розробка та удосконалення нових технологій у діагностиці та лікуванні гострих та хронічних захворювань органів голови та шиї» » (номер держреєстрації 0120U100813). Автор є виконавцем її окремого фрагменту. Тема дисертації затверджена на засіданні Вченої ради НМУ імені О.О.Богомольця (протокол № 4 від 09 грудня 2021 року).

Мета дослідження - покращення результатів відновлення у пацієнтів з хронічним риносинуситом після хірургічного лікування, шляхом вивчення впливу мукоактивної терапії на якісний склад назального слизу.

Задачі дослідження.

1. Вивчення здатності слизової оболонки носа до відновлення, шляхом динамічного визначення концентрації глікозаміногліканів (ГАГ) в назальному слизі у пацієнтів з хронічним риносинуситом (ХР) після хірургічного лікування за умови місцевого застосування мукоактивних препаратів (N-ацетилцистеїну).

2. Вивчення впливу місцевого застосування N-ацетилцистеїну на інтенсивність запального процесу після хірургічного лікування хронічного риносинуситу, за рахунок визначення активності індукцибельної NO-синтази (iNOS) в назальному слизі.

3. Вивчення впливу топічного N-ацетилцистеїну на здатність слизової порожнини носа до регенерації в післяопераційному періоді у пацієнтів з хронічним риносинуситом, шляхом визначення активності аргіназ в назальному слизі.

4. Вивчення механізмів захисту слизової оболонки носа після хірургічного лікування хронічного риносинуситу, за умов місцевого застосування мукоактивного препарату, шляхом вивчення концентрації сірководню в назальному слизі.

5. Визначення впливу місцевого застосування мукоактивних препаратів (N-ацетилцистеїну) на якість життя хворих з хронічним риносинуситом після хірургічного лікування, на основі аналізу показників опитувальної системи SNOT-22.

Об'єкт дослідження: популяція з 96-и пацієнтів віком від 18 до 60 років з діагнозом хронічний риносинусит, після хірургічного лікування.

Предмет дослідження: назальний слиз у пацієнтів з хронічним риносинуситом до та після хірургічного лікування.

Методи дослідження: методологією являється системний підхід до клінічного дослідження, шляхом використання комплексу клінічних (показники тесту SNOT-22), біохімічних (L-оксипролін, глікозаміноглікани, нітрити, сульфідний аніон, індучибельної форми NO-синтази, аргінази, конститутивні ізоформи NO-синтази), та статистичних методів.

Наукова новизна отриманих результатів.

Автором вперше проведено динамічне порівняння ефективності лікування пацієнтів після хірургічного лікування ХР згідно уніфікованого клінічного протоколу (УКП) та доповненим УПК з додаванням топічного N-ацетилцистеїнівмісного препарату.

Автором вперше проведено динамічне дослідження до та після хірургічного лікування у пацієнтів з ХР, біохімічних метаболітів запалення та регенерації в назальному слизі, таких як L-оксипролін, глікозаміноглікани, нітрити, сульфідні аніони, індучибельна ізоформа NO-синтази, конститутивні

ізоформи NO-синтази та аргінази, що дозволило розширити уявлення про механізми реалізації відновлення слизової носа після хірургічного лікування та визначити їхню діагностичну цінність у процесі лікування.

Вперше визначено, що використання N-ацетилцистеїну в комплексній терапії у хворих на ХР після хірургічного втручання пришвидшує зниження інтенсивності колагенолізу у слизовій оболонці порожнини носа в післяопераційний період та сприяє накопиченню ГАГ, який є стимулятором клітинної регенерації, що покращує відновлення слизової носа після хірургічного лікування.

Вперше встановлено, що за умов застосування N-ацетилцистеїну в комплексній терапії у хворих на ХР після хірургічного втручання відмічається збільшення швидкості падіння продукції оксиду азоту з 10-ї по 28-у добу переважно за рахунок зниження активності індукцйбельної ізоформи NO-синтази, що позитивно впливає на запальну відповідь та пришвидшує стадію проліферації.

Доведено, що використання N-ацетилцистеїну в комплексній терапії у хворих на ХР після хірургічного втручання впливає на зростання антиоксидантного потенціалу назального слизу, що підвищує резистентність слизової носа до ушкодження, за рахунок здатності сірководню поглинати активні форми азоту та кисню.

Вперше виявлено, що у хворих на ХР після оперативного втручання методом FESS найнижча концентрація нітритів у слизовій оболонці порожнини носа спостерігається на 10 добу, а використання N-ацетилцистеїну в комплексній терапії у хворих на ХР після хірургічного втручання ще більше знижує концентрацію нітритів у слизовій оболонці порожнини носа на 10-у добу, чим запобігає розвитку нітрит-індукованого ушкодження власних тканин.

Вперше встановлено, що застосування N-ацетилцистеїну у якості засобу топічної терапії в післяопераційний період у хворих на ХР, пришвидшує покращення якості життя пацієнтів, що супроводжується зниженням основних скарг пацієнтів, згідно опитувальника SNOT-22.

Достовірність отриманих даних підтверджена статистичними методами із застосуванням параметричних та непараметричних критеріїв.

Особистий внесок здобувача. Тема та план дисертації, її основні ідеї та зміст розроблено спільно з науковим керівником на підставі цілеспрямованого вивчення проблематики даного дослідження. Автор самостійно сформулював та обґрунтував актуальність теми дисертації, мету та завдання роботи. Автором особисто проведені клінічні дослідження. Здобувачем особисто виконано збір та математико-статистичний аналіз одержаних результатів, сформульовано основні положення, висновки та практичні рекомендації, проведено впровадження результатів досліджень у клінічну практику. Особистий внесок автора дослідження становить понад 95%. Автором самостійно написані всі розділи дисертаційної роботи та підготовлені до друку наукові праці.

Апробація результатів роботи. Основні результати проведеної наукової роботи представлялися і обговорювалися на IV україно-польському конгресі «Іноваційні технології в оториноларингології» (10 червня 2022 р.), V україно-польському конгресі «Іноваційні технології в оториноларингології» (21.04-22.04 .2023 р.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових робіт, з яких 2 тези у збірках наукових конференцій, 2 статті в журналах переліку спеціалізованих наукових видань категорії Б та 1 наукова стаття у виданні, яке реферується наукометричною базою Web of science Q4.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація є рукописом, який представлено на 137-и сторінках комп'ютерного тексту та виконана за загальноприйнятим для наукових праць планом. Текст дисертації включає анотацію українською та англійською мовами, переліку наукових праць здобувача, опублікованих за темою дисертаційної роботи, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, 3 розділів результатів досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, переліку літературних джерел, додатків.

Текст дисертації ілюстрований 22 таблицями. Список літератури, представлений на 31-ій сторінці, включає 260 літературних джерела (6 - кирилицею, 254 - латиницею), та 4 додатки.

РОЗДІЛ 1. ХРОНІЧНИЙ РИНОСИНУСИТ: СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ, ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ, ПРИНЦИПИ ЛІКУВАННЯ ТА РЕАБІЛІТАЦІЇ

1.1. Структурні та функціональні особливості мукоциліарної транспортної системи респіраторного епітелію за умов хронічного риносинуситу.

Хронічний риносинусит (ХР) – складне запальне захворювання верхніх дихальних шляхів із широким спектром клінічних варіантів, основними клінічно-діагностичними критеріями якого є закладеність носа, нежить, біль або напруженість в ділянці обличчя, утруднення або втрата нюху (аносмія), кашель і втома, які тривають більше 12 тижнів. Важливо зазначити, що хронічний риносинусит, фенотипово, ділиться на дві основні групи: Хронічний риносинусит з поліпозом носа та хронічний риносинусит без поліпозу носа [21, 51, 156, 157, 158].

Мукоциліарний кліренс є важливим захисним механізмом від вдихуваних патогенів. Одна з основних функцій епітелію дихальних шляхів - це забезпечення механічного захисту слизової оболонки, яка здійснюється завдяки роботі мукоциліарної транспортної системи. Епітелій дихальних шляхів має двошарову структуру, який складається з поверхневого слизового листка (надепітеліальна структура) та підлеглого шару перициліарної рідини - двофазний секрет, що має у своєму складі білки, мукопротеїди та ліпіди. [21, 22, 23, 24].

Поверхневий шар слизової оболонки носа – морфологічний компонент, що представлений одношаровим циліндричним війчастим епітелієм. Двофазний шар слизу – це секреторний компонент. Синергічна робота обох компонентів МЦТС забезпечує захист дихальних шляхів, за допомогою унікального механізму – мукоциліарного транспорту (МЦТ). Синергічний ефект вищезгаданих компонентів досягається за рахунок співдружньої роботи МЦТС – рухової активності війчастого епітелію, який переміщує флоггени, за допомогою поверхневої гель-фази та нижньої фази золю. Клітинні структури МЦТС представлені різними клітинами, в першу чергу псевдобагатошарового або

війчастого епітелію, що покриває порожнину носа, навколоносові пазухи (ННП) та інші відділи дихального тракту. Війчастий епітелій дихальних шляхів має миготливі, келихоподібні, вставні та базальні клітини. Під шаром миготливих, вставних і келихоподібних клітин розташовані залози слизової оболонки, які виділяють на поверхню через вивідні протоки серозний та слизовий секрет. [21, 25, 27, 28].

Келихоподібні клітини - є видозміненим циліндричним епітелієм, який представляє собою одноклітинні залози. Вони виробляють секрет, що багатий на гіалуронову і сіалову кислоти. Секрет келихоподібних клітин, разом зі слизовим секретом залоз підслизової основи, утворює більш в'язкий, поверхневий шар слизового секрету - гель. Він в своєму складі має імуноглобуліни, які виділяються плазматичними клітинами слизової оболонки. Вони здатні знешкоджувати патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми, що потрапляють з повітрям. Функціональною особливістю келихоподібних клітин є відсутність іннервації адренергічними та холінергічними волокнами. Вони виробляють секрет під впливом місцевих подразнюючих стимулів [28, 29, 30].

Вставні клітини, в основному, локалізовані між війчастими клітинами і разом з ними здійснюють і регулюють продукцію золю - перициліарної рідини МЦТС. Вставні і війчасті клітини здійснюють активний транспорт іонів хлору і молекул води, тим самим збільшуючи кількість золю. Збільшення внутрішньоклітинного вмісту натрію та води, забезпечується транспортом зв'язаних іонів Na^+ та Cl^- [31, 32].

Таким чином, ми можемо зробити висновок про чітко виражену функціональну єдність пласту війчастого епітелію та чітку впорядкованість та синхронність роботи всього війчастого апарату, що об'єднує їх в єдину функціональну систему. Синхронна робота війок характеризується безперервним потоком верхнього шару слизу, з прилипанням до нього сторонніми частинками. Рух цих частинок відбувається протилежно до напрямку руху повітря, що надходить із зовнішнього середовища. [20, 31, 32].

Структура секреторного компоненту МЦТС має двофазну будову. Над золю і війками знаходиться гель, який представляє поверхневий шар секреторного компоненту та безпосередньо контактує з повітрям. Він утворений секретом келихоподібних клітин і залозами власного шару слизової оболонки. Золю координує рух війок, які транспортують шар гелю, та діє як допоміжне середовище, за рахунок низької в'язкості [28, 29, 32, 33].

Хронічний риносинусит, в залежності від фенотипу має різні типи запалення. Наприклад, хронічний риносинусит з поліпами має еозинофільно-домінантний тип запального процесу, а хронічний риносинусит без поліпів характеризується нейтрофільним запаленням слизової оболонки носа та ННП. Однак, в незалежності від фенотипу ХР, під дією флогогенів, відбувається ремоделювання тканин, що включає гіпертрофію слизової оболонки, потовщення базальної мембрани, фіброз, відкладення колагену, ангіогенез та остеїт, тобто, так званий епітеліально-мезенхімальний перехід (ЕМП). ЕМП – це перетворення поляризованої епітеліальної клітини в мезенхімальний клітинний фенотип, що індукує втрату типової морфології кожної епітеліальної клітини, міжклітинного переходу та полярності, що призводить до патологічного ремоделювання келихоподібних клітин - метаплазії. При базальноклітинній гіперплазії відбувається часткова десквамація миготливих клітин, внаслідок чого сам епітелій розшаровується, а у підлеглий під ним сполучній тканині спостерігається набряк, помірна запальна інфільтрація та явища фіброзу. Значно частіше назальні поліпи покриті епітелієм, у якому превалюють келихоподібні клітини, тобто спостерігаються явища келихоподібної трансформації [106, 159, 160]

Баланс морфологічного та секреторного компонентів МЦТС визначає його функціональний статус, оскільки ці два компоненти є невід'ємними параметрами їх функціональної взаємодії. [99, 100, 101]. Отже, можна зробити висновок, що морфологічні зміни слизової носа мають прямий вплив на фізико-хімічні властивості секреторного компоненту МЦТС (назальний слиз), а отже й на її функціональний стан. Відповідно, при виборі тактики лікування, вивчення

впливу на склад, властивості секрету та швидкість регенерації слизової оболонки, після хірургічного лікування, має займати провідне місце.

1.2. Роль хірургічного лікування у пацієнтів з хронічним риносинуситом.

Хронічний риносинусит – це хронічне гетерогенне запальне ураження носа, а саме його слизової оболонки та придаткових пазух з різними фенотипами та ендотипами [76].

Методи лікування ХР різняться, в залежності від етіопатогенетичного чинника. Методи лікування діляться на консервативні та хірургічні. Ціль консервативного лікування – зняття набряку в структурах остеомієтального комплексу та усунення флогена в місці запалення [77, 78, 79, 80, 81, 82].

Хірургічна корекція внутрішньоносових структур і хірургія синусів з розвитком ендоскопічної техніки вийшли на новий рівень у лікуванні ЛОР-патології і являється золотим стандартом лікування ХР [76, 83, 84]. Основоположники ендоскопічної ринохірургії (FESS), розробляючи різні методики, основним принципом яких стало усунення етіологічного чинника та максимального збереження здорової слизової оболонки порожнини носа та навколо носових пазух (ННП). В більшості випадків патологічні зміни відбуваються не в самих пазухах, а в місцях їх контакту з порожниною носа – так званих ключових зонах (Messerklinger W., 1978; Stammberger H., 1986). Ключовими зонами є структури остеомієтального комплексу: гачкоподібний відросток, передній відділ середньої носової раковини, решітчаста булла, клітини *agger nasi*, прилеглі ділянки носової перегородки [85]. Ці анатомічні утворення можуть блокувати природні співустя навколоносових пазух, ускладнюючи їх вентиляцію та дренажування [86].

Прижиттєва ендоскопія верхньощелепної пазухи дозволила з достовірністю відповісти на питання: чому відбуваються рецидиви риносинуситу навіть після радикальної гайморотомії по Калдвелл-Люку. Виявилось, що рух війок миготливого епітелію слизової оболонки пазухи завжди направлено в сторону співустя (Stammberger H., 1986). В результаті вираженого

набряку в порожнині носа слизова оболонка двох протилежних поверхонь стикається. Виникає зупинка мерехтіння війок епітеліального покриву, порушується мукоциліарний транспорт слизу. Така ситуація може тривалий час існувати безсимптомно, але при певних умовах настає повний блок співустья, затримка секрету в пазусі, активація умовно патогенної мікрофлори, ексудативне запалення, яке пізніше переходить в гнійне [86, 87, 88].

Хірургічні методи лікування дають можливість не лише прибрати місцеві причини, а й знизити вплив системних факторів розвитку хронічних риносинуситів. Також слід зазначити, що FESS є економічно вигіднішим способом лікування ХР у порівнянні з довготривалою консервативною терапією [3]. Тому функціональну ендоскопічну ринохірургію можна вважати золотим стандартом лікування ХР, що дає змогу значно вплинути на подальшу хронізацію патологічного процесу та уникнути ускладнень у пацієнтів з консервативною резистентністю [20, 89, 90, 91, 92].

Також, потрібно звернути увагу й на проблеми, які пов'язані з проходженням післяопераційного періоду. Відомо, що успіх оперативного втручання залежить не тільки від майстерності хірурга, а й від проведеного післяопераційного періоду. Слідом за приватними клініками, тенденція сучасної медичної реформи веде до зменшення перебування пацієнта в стаціонарі, а отже зменшення контролю за післяопераційним періодом. Недостатній туалет порожнини носа, може призвести до надмірного скупчення фібринозної тканини, порушення відтоку слизу з порожнини носа та пазух, а отже й до порушення дренажної функції МЦТС [20]. Це особливо актуально для пацієнтів з ХР та викривленням носової перегородки, у яких встановлені носові сплінти [85]. Хоча FESS є ефективним для усунення стійкого ХР, місцеве запалення пазух іноді може зберігатися навіть після операції, а спайки та стриктури в місці операції можуть виникати під час процесу відновлення хірургічної ділянки. Це може уповільнити відновлення, потенційно призвести до необхідності ревізійної операції [20, 83, 94, 95, 96, 97, 98].

Отже, можна зробити висновок, що хірургічне лікування ХР є вкрай важливим кроком у керуванні цим захворюванням, особливо у випадках, коли консервативні методи лікування не приносять достатнього ефекту. Післяопераційна терапія та післяопераційний догляд вкрай важливі для швидшого одужання, запобігання ускладненням і покращення результатів оперативного лікування.

1.3. Методи оцінки якості життя пацієнтів з хронічним риносинуситом.

Хронічний риносинусит – хронічне запалення слизової оболонки пазух носа, яке характеризується такими основними симптомами, як застійні явища, слизово-гнійні виділення, біль в обличчі та гіпосмія. Добре встановлено, що багато пацієнтів з хронічним поліпозним риносинуситом повідомляють про низьку якість життя, що додатково погіршується супутніми захворюваннями (наприклад, астма, бронхоектатична хвороба). З точки зору патофізіології, ХР - це багатофакторний процес без однієї конкретної етіологічної основи. Складність діагностики та прогнозування ХР додатково підкреслюється частою відсутністю кореляції між синоназальною симптоматикою та об'єктивними результатами, такі як рентгенографічна тяжкість захворювання. Незалежно від етіології, метою лікування ХР є зменшення синоназальної симптоматики [49, 50, 51, 52, 53].

Тому можна зробити висновок, що хронічний риносинусит може суттєво впливати на фізичні, емоційні та соціальні аспекти життя пацієнтів. Отже, оцінка якості життя допомагає визначити вплив хвороби на пацієнтів, встановити мету лікування та оцінити ефективність заходів.

Існують різні перевірені методи для кількісної оцінки якості життя пацієнтів: SF-36 (The Short Form-36), EQ-5D (EuroQol-5 Dimensions), Rhinosinusitis Disability Index (RSDI), SNOT-22 (sino-nasal outcome test).

SF-36 (англ. The Short Form-36) — це неспецифічний опитувальник для оцінки якості життя пацієнта, який широко використовується при проведенні досліджень якості життя в країнах. Опитувальник відбиває загальний добробут і

рівень задоволеності тими сторонами життєдіяльності людини, які впливають на стан здоров'я. [54, 55].

SF-36 складається з 36 питань. Вони згруповані у вісім шкал: фізичне функціонування, соціальне функціонування, рольова діяльність, тілесний біль, емоційний стан та психічне здоров'я. Особливість показники цих шкал в тому, що кожна з цих шкал складена таким чином: чим вище значення показника (від 0 до 100), тим краще оцінка обраної шкали. Згідно цих результатів формується два параметри: психологічний та фізичний компоненти здоров'я [56, 57]. Також, існує велика кількість проведених досліджень оцінки якості життя пацієнтів з хронічним риносинуситом, де використовувався опитувальник SF-36 [57, 58, 59, 60].

EQ-5D (EuroQoL група) – це анкета має в своєму складі п'ять питань про суб'єктивні відчуття психічного та фізичного здоров'я людини і використовується для виміру стану здоров'я пацієнтів, надання доказів ефективності витрат та опитувань популяції з метою вивчення здоров'я населення [61, 62].

Основними перевагами використання EQ-5D є те, що підсумкові дані являються єдиною бальною оцінкою здоров'я респондента і опитувальник універсально використовується як для розширених опитувань населення, так і для специфічних груп хворих. Анкета EQ-5D-3L дозволяє зібрати інформацію про якість життя респондента: (а) у вигляді профілю здоров'я, що описується трьома рівнями виразності проблем у п'яти компонентах (рухливість, догляд за собою, звичайна діяльність, біль/дискомфорт, тривога/депресія) (б) бальної оцінки, отриманої за допомогою візуальної аналогової шкали EQ-VAS (в) індексу EQ-5D [63, 64, 65].

Однак, одночасно перевага і недолік вищевказаних методів опитування як раз заключається в їх універсальності, що до кінця не відображає основні питання, які постають при лікуванні хронічного риносинуситу та не дають змогу, в повній мірі, оцінити вплив етіопатогенетичного лікування.

Rhinosinusitis Disability Index - анкета, що складається з 30 пунктів, розроблена для використання в осіб із захворюваннями носа або пазух [66]. Кожен предмет оцінюється 5-бальною шкалою Лайкерта в діапазоні від «ніколи» (оцінюється як 0) до «завжди» (5 балів). Загальний можливий бал, розрахований шляхом підсумовування окремих елементів, коливається від 0 до 120, з вищими балами, що відображають гірший стан. RSDI має 3 розділи : фізичний (11 пунктів), функціональний (9 пунктів), емоційний (10 пунктів) [67, 68].

Також важливо зазначити, що основне направлення RSDI все ж має безпосереднє відношення до риносинуситу, але питання не мають чіткої конкретики з приводу місцевої симптоматики. Це дає привід зробити висновок про його цінність як більш узагальнюючого методу оцінки стану пацієнтів з ХР. Хоча цей метод має високу валідність, часто його використовують як додаткове джерело з інтеграцією в більш специфічні методи [69].

Sino-nasal outcome test (SNOT-22) - є широко використовуваним і потужним показником результатів лікування хронічного риносинуситу [70]. Цей метод являється хворобоспецифічним, тобто розроблений для оцінки якості життя пацієнтів з діагнозом риносинусит, що дає змогу оцінити тяжкість місцевих симптомів захворювання, а також ступінь оцінки загального самопочуття, як фізичного так і психологічного [51, 52]. SNOT-22 зарекомендував себе як ефективний, надійний і що не менш важливо – доступний метод оцінки якості життя пацієнтів з хронічним риносинуситом [71, 72, 73]. Він включає в себе 22 питання, кожне з яких оцінюється за 5-бальною шкалою (від 0 до 5 балів в залежності від ступеню проявів симптомів та адаптований до використання в Україні та рекомендований EPOS 2020 [52, 73, 74, 75].

Отже, можна зробити висновок, що SNOT-22 є одним із найбільш розповсюджених, доступних та ефективних методів оцінки стану пацієнтів з хронічним риносинуситом, оскільки дає змогу проаналізувати стан пацієнта при ХР будь-якої етіології та будь-якого способу лікування. На відміну від вищезгаданих методів, Sino-nasal outcome test включає в себе не лише оцінку загального фізичного та психічного стану пацієнта, а й всю можливу

симптоматику місцевих проявів риносинуситу. Це дає можливість проаналізувати ефективність проведеної терапії за рахунок високої специфічності даного методу.

1.4. Методи дослідження регенераторної функції МЦТС у пацієнтів з хронічним риносинуситом після хірургічного лікування.

Пошкодження тканин при оперативному втручанні призводить до активації генетично запрограмованої тканинної відповіді, який набуває вигляду запальної реакції. Метою даної запальної реакції є знищення пошкоджуючого агента (флогогена) і відновлення (репарація) пошкодженої ділянки. Мозок є організатором реакції вродженої імунної системи на асептичну травму хірургічного втручання. Будь-яке хірургічне втручання супроводжується пошкодженням тканин органу, в якому проводилося втручання. Результатом пошкодження тканин є активація запальної реакції, яка контролюється факторами транскрипції. Одним з факторів транскрипції, відповідальних за розвиток запалення, є NF- κ B. [20, 102, 103].

З цього можна зробити висновок, що вплив флогогенів різної етіології, має центральну регуляцію та, в середньому, однаково запрограмовану відповідь в усіх органах та системах.

Одна із проблема, яка постає в лікуванні хронічного риносинуситу після FESS – це пошкодження слизової оболонки порожнини носа і пазух та швидкість післяопераційного загоєння. Це може бути пов'язано з декількома факторами, такими як метаплазія слизової оболонки внаслідок хронічного запалення або вторинне пошкодження решти здорових тканин під час хірургічної процедури, що може поставити під загрозу регенерацію слизової оболонки носа та ННП. Нормальний процес загоєння ран в організмі людини протікає в чотири етапи: гемостаз, запалення, проліферація, епітелізація і ремоделювання. Гемостаз виникає при пошкодженні епітелію носа, що призводить до транзиторної вазоконстрикції, яка допомагає зупинити кровотечу та утворює первинну гемостатичну пробку з агрегацією тромбоцитів у дефекті слизової оболонки.

Запалення: у власній пластинці носа поля рани одночасно з фазою коагуляції починається інтенсивна запальна реакція. Це запалення характеризується інфільтрацією поліморфно-ядерних нейтрофілів протягом перших 24–48 годин, а через 3–5 днів після травми нейтрофільна популяція замінюється моноцитами, макрофаги мають важливе значення для подальшого очищення тканин і продовження відновлення носової порожнини. Проліферація: нову строму або грануляційну тканину, що складається з фібробластів, макрофагів і неоваскулатури, можна спостерігати через 4 дні після травми в пухкому сполучнотканинному матриксі з колагену, гіалуронової кислоти та фібронектину. Макрофаги власної пластинки носа є постійним джерелом цитокінів, необхідних для стимуляції проліферації фібробластів і ангиогенезу. Етап ремоделювання або дозрівання тканин: під час цієї фази ремоделювання позаклітинного матриксу носа, дозрівання клітин і апоптоз клітин перекриваються з утворенням тканини та ремоделюванням рани може тривати до 6 місяців після операції. Після FESS загоєння рани сильно варіюється і вимагає часу. У перші 7–12 днів кров'яні кірки покривають всю післяопераційну порожнину. Грануляція помітна протягом 2–4 тижнів. Наростаюча набряклість досягає свій максимум на 3–5-му тижні та зменшувалася на 7–12-му тижні. Макроскопічно нормальна слизова оболонка спостерігалася з 12-18-го тижня. Підепітеліальні зміни продовжують відбуватися довше 6 місяців [104, 105, 106, 107].

Тому, фундаментальним в лікуванні хронічного риносинуситу після хірургічного лікування є вивчення не лише оцінки якості життя пацієнтів, а й швидкість відновлення слизової оболонки носа та навколо носових пазух. Прогнозування та контроль цього процесу дозволить знизити ризик негативних наслідків, які можуть вплинути на відновлення функції МЦТС.

Методи контролю відновлення слизової порожнини носа та ННП в післяопераційному періоді у пацієнтів з ХР можна, умовно, поділити на фізичні та біохімічні.

До фізичних можна віднести: методи візуального скринінгу, функціональні тести. Біохімічні методи: визначення рівня факторів росту (фібробластовий фактор росту, епідермальний фактор росту, вазоендотеліальний фактор росту та ін.), визначення біомаркерів (метаболітів) запалення та регенерації.

Для діагностики стану функції МЦТС, використовуються методи візуального скринінгу, такі як: ендоскопія порожнини носа, комп'ютерна томографія (КТ).

Метод оцінки Лунда-Кеннеді є одним з найпоширеніших і найвикористовуваніших методів для оцінки ступеня різних аспектів хронічного риносинуситу [108]. Цей метод був розроблений професором Ейраном Лунда і професором Стеном Кеннеді, і він включає оцінку різних параметрів, що відображають ступінь захворювання придаткових пазух. Оцінка за методом Лунда-Кеннеді зазвичай проводиться під час ендоскопічного огляду носової порожнини та придаткових пазух. Лікар використовує гнучкий ендоскоп для візуалізації та класифікації різних параметрів за шкалою, яка охоплює 0-2 бали для кожного параметра. Оцінка включає наступні параметри: Поліпи: Визначається кількість та розміри поліпів у носовій порожнині та придаткових пазухах. 0 балів: Відсутність поліпів. 1 бал: Наявність декількох малих поліпів. 2 бали: Велика кількість або великі розміри поліпів. Затруднення носового дихання (O): Визначається ступінь затруднення носового дихання. 0 балів: Нормальне носове дихання. 1 бал: Легке або помірне затруднення носового дихання. 2 бали: Важке або обмежене носове дихання. Секреція: Визначається кількість та консистенція виділення з носа та придаткових пазух. 0 балів: Відсутність секреції. 1 бал: Мінімальна або помірна кількість слизово-гнійних виділень. 2 бали: Значна кількість густої гнійної секреції. Припухлість слизової оболонки: Визначається ступінь припухлості слизової оболонки носа та придаткових пазух. 0 балів: Відсутність припухлості. 1 бал: Легка або помірна припухлість. 2 бали: Виражена припухлість. Запалення (I): Визначається наявність ознак запалення, таких як гіперемія та гнійна зміна. 0 балів:

Відсутність ознак запалення.1 бал: Легка або помірна гіперемія або гнійна зміна.2 бали: Виражена гіперемія або гнійна зміна. Кожен параметр оцінюється окремо і отримані бали сумуються для отримання загального показника. Максимальна сума балів за методом Лунда-Кеннеді становить 10. Вища сума балів вказує на важкіший ступінь хронічного риносинуситу [109, 110, 111, 112].

Хоча метод оцінки Лунда-Кеннеді широко використовується у клінічній практиці, він також має свої обмеження та потенційні мінуси, а саме, суб'єктивність: оцінка за методом Лунда-Кеннеді залежить від спостережень та інтерпретації лікаря. Це може впливати на консистентність оцінок між різними спостерігачами та приводити до суб'єктивних результатів. Обмежена оцінка: метод Лунда-Кеннеді оцінює лише певні аспекти хронічного риносинуситу, такі як наявність поліпів, затруднення носового дихання, секреція, набряк слизової оболонки та запалення. Він не охоплює всі можливі аспекти хвороби та може не враховувати інші важливі фактори, які можуть впливати на стан пацієнта. Вплив лікарського досвіду: оцінка за методом Лунда-Кеннеді може варіювати в залежності від лікарського досвіду та експертизи. Менш досвідчені лікарі можуть мати обмежені знання та навички для вірної оцінки, що може призвести до неточностей у результаті. Відсутність кореляції зі симптомами та функціональними показниками: метод Лунда-Кеннеді не завжди виявляє пряму кореляцію між виявленими ознаками хронічного риносинуситу та симптомами пацієнтів або їх функціональними показниками.

Метод оцінки Лунда-Маккея (Lund-Mackay score) використовується для оцінки ступеня ураження пацієнтів з хронічним риносинуситом на основі комп'ютерної томографії (КТ) навколо носових пазух. Цей метод дозволяє квантитативно оцінити присутність та ступінь запалення та поліпів у ННП.

Процедура оцінки Лунда-Маккея включає наступні кроки: Здійснюється комп'ютерна томографія носово-придаткових пазух. Це неконтактний метод, що використовує рентгенівські промені для отримання детальних зображень структур внутрішньої частини носа та придаткових пазух. Отримані КТ-знімки оцінюються за допомогою системи балів Лунда-Маккея. Кожній носово-

придатковій пазузі присвоюється бал на основі присутності запалення та поліпів. Запалення оцінюється за наявністю припухлості слизової оболонки, зміною її густини та заповненням придаткових пазух. Поліпи оцінюються за їхньою кількістю та розміром. Кожний параметр оцінюється за шкалою від 0 до 2 або від 0 до 1, де 0 - відсутність, 1 - часткова присутність або легке запалення/поліпи, 2 - повна присутність або важке запалення/поліпи. Сума балів для кожної пазухи розраховується. Загальний бал Лунда-Маккея отримується шляхом додавання суми балів для кожної носово-придаткової пазухи. Загальний бал може варіюватися від 0 до 24. Оцінка Лунда-Маккея надає кількісну оцінку ступеня ураження носово-придаткових пазух хронічним риносинуситом. Вищі бали вказують на більш серйозне запалення та поліпи. Цей метод допомагає лікарям встановити початковий стан пацієнта, оцінити ефективність лікування та проводити порівняння між до та після лікування. Варто зазначити, що оцінка Лунда-Маккея є одним зі способів оцінки ступеня ураження пацієнтів з хронічним риносинуситом і вона може бути використана разом з іншими клінічними та об'єктивними оцінками, для отримання повної картини стану пацієнта та ефективності лікування [108, 113, 114, 115, 116].

Оцінка Лунда-Маккея зазвичай проводиться в одноразовий момент часу і не враховує динаміку змін в ННП. Повторні оцінки можуть бути необхідними для відстеження змін протягом часу та ефективності лікування, що в свою чергу збільшує фінансове навантаження на пацієнта.

Риноманометрія (РММ) - це метод оцінки носового дихання, який використовується для вимірювання різниці тиску в носових ходах [117]. Цей метод дозволяє об'єктивно оцінити пропускну здатність носової порожнини та виявити можливі утруднення носового дихання.

Процедура риноманометрії виконується за допомогою спеціального пристрою - риноманометра. Риноманометр складається з двох носових мундштуків, підключених до манометра або комп'ютерного системи вимірювання тиску. Основні кроки процедури риноманометрії: пацієнт сидить або стоїть у зручному положенні. Лікар вставляє носові мундштуки

риноманометра до носових проходів пацієнта. Пацієнт повільно вдихає та видихає через ніс через риноманометр. Процес вдиху та видиху повторюється кілька разів для отримання декількох вимірювань. Риноманометр вимірює тиск у кожному носовому проході під час вдиху та видиху, і різниця тиску обчислюється. Результати риноманометрії можуть бути виражені у вигляді числових значень, які вказують на рівень опору носового дихання. Зазвичай використовуються такі параметри: Резистенс носового проходу: вимірюється опір носового проходу під час вдиху та видиху. Вищі значення опору вказують на затруднення носового дихання. Симетрія: Оцінюється симетрія між правим та лівим носовим проходами. Незбалансованість може вказувати на асиметрію в носовій пропускній здатності. Риноманометрія може бути корисною для оцінки стану носової пропускної здатності, виявлення затруднень носового дихання та моніторингу ефективності лікування пацієнтів з хронічним риносинуситом після FESS. [118, 119, 120].

Незважаючи на користь риноманометрії після FESS, цей метод також має свої обмеження та потенційні мінуси. Суб'єктивність оцінки: результати риноманометрії можуть бути вплинуті сприйняттям та способом виконання процедури. Сама процедура вимагає співпраці пацієнта, а його відчуття тиску та комфорту можуть впливати на результати. Вимірювання статичного тиску: РММ вимірює тиск у носових проходах під час вдиху та видиху. Вона не враховує динаміку тиску та зміни залежно від фаз дихання. Це може призводити до обмежень у вимірюваннях та необ'єктивності результатів. Вплив діапазону вимірювання: Різні риноманометри можуть мати різний діапазон вимірювання тиску. Це може призвести до обмежень у точності вимірювань та зробити порівняння результатів між різними приладами складним. Недостатня кореляція зі симптомами: риноманометрія вимірює функціональні параметри носового дихання, але не завжди прямо корелює зі симптомами, які відчуває пацієнт. Важливо враховувати інші клінічні ознаки та симптоми при оцінці стану пацієнта після FESS

Визначення рівня факторів росту після FESS може бути корисним для оцінки процесу регенерації та заживлення після хірургічного втручання в хронічному риносинуситі. Фактори росту є біологічними молекулами, які впливають на клітинні процеси, зокрема на проліферацію, диференціацію та регенерацію тканин. Деякі з них мають важливу роль у заживленні слизової оболонки носа після FESS.

Існують різні методи для визначення рівня факторів росту, включаючи імунологічні методи. Ці методи базуються на виявленні та вимірюванні конкретних факторів росту за допомогою імунологічних технік, таких як імуноблоттинг, імуногістохімія або імунопреципітація. Ці методи можуть дати кількісну інформацію про рівень факторів росту. Методи полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) можуть бути використані для ампліфікації та виявлення генетичної інформації, пов'язаної з факторами росту. Цей метод дозволяє виявити наявність та визначити рівень вибраних генів факторів росту. Біохімічні методи: Вони включають вимірювання активності або концентрації певних біохімічних маркерів(метаболітів), пов'язаних з факторами росту. Наприклад, можна виміряти активність ферментів або концентрацію молекул, що регулюють функцію факторів росту [121, 122, 123].

Дослідження метаболітів, які регулюють рівень факторів росту після FESS може надати цінну інформацію про процеси регенерації тканин та допомогти оцінити ефективність хірургічного втручання та відновлення функції системи порожнини носа та ННП. Важливо враховувати, що вибір конкретного методу залежить від доступності обладнання, цілей дослідження та можливостей лабораторії.

До біохімічних маркерів запалення та регенерації можна віднести: NO – синтазу, аргіназу, нітриту, сульфідний аніон, L – оксипролін, глікозаміноглікани (ГАГ).

1.5. Роль NO-ергічної системи у процесах репарації слизової носа, за умов хронічного риносинуситу.

Оксид азоту (NO), парамагнітна молекула з непарною кількістю електронів. Вона є радикалом з екстремальною реакційною здатністю, який відповідає за велику кількість біологічних ефектів. Сигнали, що передаються, опосередковані NO, мають важливе значення в регуляції різноманітних фізіологічних і патологічних функцій, включаючи функції дихальної систем [34]. Оскільки NO є незарядженою молекулою-посланцем і добре розчиняється в гідрофобних середовищах, вона може вільно дифундувати в клітинних мембранах. В організмі людини існують три ізоформи синтази оксиду азоту: нейрональна (nNOS, NOS1) ізоформа, ендотеліальна (eNOS, NOS3) ізоформа та індукована (iNOS, NOS2) ізоформа . У сукупності eNOS і nNOS називаються конститутивними NOS (cNOS). Комбінація cNOS і кальмодуліну (CaM) залежить від клітинної концентрації Ca^{2+} . Швидкий приплив Ca^{2+} , який індукується різними шкідливими тригерами, може, таким чином, активувати cNOS. Отже, можна зробити висновок, що cNOS може відігравати захисну роль. На відміну від цього, комбінація iNOS і (CaM) не вимагає Ca^{2+} регулювання [35, 36].

В порожнині носа людини підслизові мережі кровоносних судин будуються головним чином рясними кавернозними синусами та капілярними анастомозами, де NO, отриманий з eNOS, дифундує градієнтним способом з ненаправленою дисперсією. NO виконує кілька регуляторних функцій в судинно-нервовій системі, включаючи роль в розслабленні гладкої мускулатури, передачі нейронів і інгібуванні агрегації тромбоцитів як частини вегетативної нервової функції (носового циклу) [36, 38].

На відміну від цього, експресія iNOS в дихальних шляхах людини досить залежить від факторів транскрипції, таких як ядерний фактор-кВ (NF-кВ) і активується прозапальними цитокінами, включаючи фактор некрозу пухлини-альфа (TNF- α), інтерлейкін-1бета (IL-1 β) інтерлейкін (IL)-4 та IL-13. Надмірна кількість NO, синтезована iNOS, у поєднанні з іншими реактивними видами оксидів азоту , вважається важливим медіатором патофізіологічних подій, що

лежать в основі широкого спектру запальних реакцій дихальних шляхів [20, 36, 39, 40, 41, 124].

Оксид азоту має кілька важливих функцій у верхніх дихальних шляхах. NO впливає на розширення судин, що допомагає полегшити притік крові до носової порожнини та поліпшити кровообіг. NO може впливати на секрецію слизу в носовій порожнині та синусах. Високі рівні NO можуть сприяти розрідженню та вирівнюванню слизової рідини, поліпшуючи дренаж і очищення верхніх дихальних шляхів. Також, він виявляє антимікробну активність та може бути важливим фактором в боротьбі з бактеріями та іншими патогенними мікроорганізмами в носовій порожнині. Однак, важливо враховувати, що дисфункція NO-синтази або дисбаланс NO може мати негативний вплив на верхні дихальні шляхи і сприяти розвитку різних захворювань, включаючи хронічний риносинусит.

Нітрити (NO_2^-) верхніх дихальних шляхів є окисно-відновними сполуками, які можуть бути присутніми в носовій порожнині та дихальних шляхах. Вони можуть утворюватися внаслідок окислення азоту (NO) або інших азотних оксидів, що присутні в дихальних шляхах. Присутність нітритів у верхніх дихальних шляхах може бути пов'язана з декількома факторами, включаючи запалення, інфекції, дисбаланс NO та інші процеси, що відбуваються у системі. Нітрити можуть мати вплив на функцію ендотелію, судинний тонус та інші процеси, пов'язані з верхніми дихальними шляхами. Одним з основних джерел нітритів у верхніх дихальних шляхах є NO, який продукують епітеліальні клітини та інші типи клітин, такі як нейтрофіли та макрофаги. NO може бути окисленим до нітритів за участю реакцій з киснем, нітратами та іншими окисниками, що присутні в верхніх дихальних шляхах. [20, 125, 126, 127, 128, 129].

Дослідження рівнів NO і активності NO-синтази в верхніх дихальних шляхах можуть забезпечити інформацію про функціонування цього системного механізму і використовуються для оцінки стану носової порожнини, запалення та відповіді на лікування. Проте, більше досліджень щодо ролі NO-синтази в

верхніх дихальних шляхах є необхідними для глибшого розуміння цього процесу та його клінічного застосування. Дослідження рівня нітритів у верхніх дихальних шляхах можуть використовуватися для оцінки оксидативного стресу, запалення та функціонального стану системи. Розуміння ролі нітритів у верхніх дихальних шляхах та їх клінічного значення є предметом активних наукових досліджень. Додаткові дослідження щодо механізмів утворення, регуляції та функцій нітритів у верхніх дихальних шляхах допоможуть розкрити їх роль у фізіології та патології цієї системи.

Аргіназа є ферментом, який відіграє роль у метаболізмі аргініну, одного з амінокислот [42]. У верхніх дихальних шляхах, аргіназа виявляється в епітеліальних клітинах носової порожнини та синусів. Основна функція аргінази полягає в конвертації аргініну в орнітин та сечовину. Цей процес відбувається в присутності молекули води та за участю аргінази як каталізатора реакції. Аргіназа має важливе значення в аргініновому циклі, де вона впливає на метаболізм амінокислот та утворення сечовини. У верхніх дихальних шляхах аргіназа може відігравати роль у регуляції вазоактивних речовин та впливати на судинний тонус. Аргіназа може конкурувати з ендотеліальною NO-синтазою, за доступ до спільного субстрату - аргініну. Це може мати вплив на баланс NO, який відповідає за регулювання судинного тонусу. L-аргінін є амінокислотою, яка також використовується аргіназою в циклі сечовини з утворенням сечовини і орнітину, таким чином, два ферменти конкурують за один і той же субстрат. Аргіназа існує в двох ізоформах: аргіназа-1 і аргіназа-2. Існує кілька процесів, які контролюють експресію генів аргінази-1 та аргінази-2, і виявляється, що ці процеси беруть участь у патогенезі численних захворювань дихальних шляхів через модуляцію L-аргінін-оксидного шляху [20, 42, 49, 130, 131].

Дослідження ролі аргінази в верхніх дихальних шляхах, зокрема в носовій порожнині та синусах, все ще є об'єктом активних наукових досліджень. Розуміння функцій та регуляції аргінази може мати важливе значення для розуміння патологічних процесів, що відбуваються в верхніх дихальних шляхах, таких як запалення, алергії та інші захворювання. Враховуючи, що дослідження

ролі аргінази в верхніх дихальних шляхах ще тривають, важливо продовжувати наукові дослідження для кращого розуміння її функцій, механізмів регуляції та її можливого впливу на фізіологію та патологію верхніх дихальних шляхів.

Сульфідний аніон (S^{2-}) в верхніх дихальних шляхах є хімічною сполукою, що містить сірку. Він може бути присутній в носовій порожнині та інших частинах верхніх дихальних шляхів. Утворення сульфідних аніонів в верхніх дихальних шляхах пов'язане зі стабільністю сульфідних сполук у такому середовищі. Присутність сульфідних аніонів у верхніх дихальних шляхах може бути пов'язана з кількома факторами, включаючи наявність сульфурознесених амінокислот, білків та інших сульфурознесених сполук. Так активація ендogenous синтезу або його екзогенне надходження H_2S може зменшити інтенсивність запалення у жировій тканині, проте може посилити явища періодонтиту. Слід зазначити, що запалення жирової тканини, є асептичним за своєю суттю, тоді як періодонтит, описаний у роботі, є інфекційним за своєю суті. Механізмом, що лежить в основі даних ефектів, є здатність H_2S виступати у ролі антиоксиданту. У разі септичного запалення H_2S може сприяти антибактеріальному захисту макрофагів шляхом поглинання активних форм кисню, а при асептичному запаленні H_2S може знижувати інтенсивність оксидативного стресу та, як наслідок, знижувати явища вторинної альтерації. Тому, можна зробити висновок, що сульфід водню має неоднозначний вплив протягом запального процесу [46, 47, 48]. Деякі бактерії також можуть продукувати сульфідні сполуки, що можуть бути присутніми в верхніх дихальних шляхах. Сульфідні аніони можуть мати як позитивні, так і негативні ефекти на верхні дихальні шляхи. З одного боку, сульфідні аніони можуть мати протизапальні та антибактеріальні властивості, що допомагають у боротьбі з інфекціями та запаленням. З іншого боку, високі рівні сульфідних аніонів можуть бути пов'язані з окислювальними процесами та стресом, що може мати негативний вплив на верхні дихальні шляхи [20, 132, 133].

Дослідження ролі сульфідних аніонів у верхніх дихальних шляхах ще тривають. Враховуючи складність хімічного складу верхніх дихальних шляхів та

взаємодію різних сполук, додаткові дослідження допоможуть визначити точну роль сульфідних аніонів у патофізіології хронічного риносинуситу

L-оксипролін є амінокислотою, яка входить до складу колагену, основного структурного білка верхніх дихальних шляхів та інших тканин організму. Він може бути присутнім у носовій порожнині та інших частинах верхніх дихальних шляхів. L-оксипролін виконує декілька функцій у верхніх дихальних шляхах. L-оксипролін входить до складу колагенових волокон, які надають структурну підтримку верхнім дихальним шляхам. Колаген забезпечує міцність та еластичність тканин, включаючи носову порожнину, синуси та інші структури верхніх дихальних шляхів. Захисна роль: колаген, включаючи L-оксипролін, може бути важливим компонентом захисної бар'єрної функції верхніх дихальних шляхів. Він може запобігати проникненню шкідливих речовин, бактерій та алергенів в носову порожнину та дихальні шляхи. Також, колаген та його складові, включаючи L-оксипролін, можуть брати участь у запальних процесах верхніх дихальних шляхів. Вони можуть взаємодіяти з різними клітинами та молекулами, що мають значення у запальній відповіді організму. Однак, дисбаланс L-оксипроліну може призвести до порушення регенераторних можливостей слизової оболонки носа та ННП. [20, 106, 134].

Дослідження ролі L-оксипроліну та його вплив на патофізіологію хронічного риносинуситу є актуальними. Детальніші дослідження можуть допомогти розкрити механізми його дії, взаємозв'язок з іншими компонентами запальної відповіді верхніх дихальних шляхів.

Глікозаміноглікани (ГАГ) є класом біомолекул, які складаються з повторюючихся дисахаридних одиниць, таких як глюкозамін та галактозамін, з'єднаних хімічними зв'язками. Вони присутні в різних тканинах організму, включаючи верхні дихальні шляхи. У верхніх дихальних шляхах глікозаміноглікани виконують кілька важливих функцій. ГАГ можуть мати захисну роль, формуючи захисний шар на поверхні слизової оболонки верхніх дихальних шляхів. Вони утворюють гелеподібну матрицю, яка допомагає захистити слизову оболонку від зовнішніх агентів, включаючи бактерії, алергени

та інші подразники. Крім того, вони забезпечують зволоження слизової оболонки, запобігаючи її висиханню та підтримуючи оптимальні умови для нормальної функції. Запобігання адгезії бактерій: ГАГ можуть запобігати адгезії бактерій до слизової оболонки верхніх дихальних шляхів. Вони утворюють бар'єр, який ускладнює прикріплення бактерій до епітелію та їх подальшу колонізацію. ГАГ можуть брати участь у запальних процесах та ремоделюванні тканин верхніх дихальних шляхів. Вони можуть впливати на активність запальних клітин, включаючи макрофаги та лейкоцити, а також взаємодіяти з молекулами, що регулюють запальну відповідь [20, 43, 44, 45, 135, 136,137,138,139,140,141, 142].

Дослідження ролі глікозаміногліканів у патофізіології ХР є вкрай важливим для кращого розуміння запального процесу та процесу відновлення слизової носа та навколо носових пазух.

1.6. Вивчення особливостей післяопераційного догляду у пацієнтів з хронічним риносинуситом після хірургічного лікування.

Післяопераційний догляд, умовно можна поділити на системну та топічну(місцеву) терапію.

До системної післяопераційної терапії можна віднести: антибіотикотерапію, системні глюкокортикостероїди, системні муколітики та мукокінетики та ін. Системна післяопераційна терапія є важливою складовою у лікуванні різних форм риносинуситу після хірургічного втручання[143]. Основною метою такої терапії є запобігання рецидивам запалення, поліпшення загоєння ран та підтримка оптимальної функції верхніх дихальних шляхів [144, 145].

Стандартизованого підходу до топічного післяопераційного догляду не існує, а сучасні методики сильно різняться серед ЛОР-хірургів . Причина цього полягає у відсутності загального консенсусу щодо поточної конкретної практики управління, а також через розбіжності, які існують між клінічними

рекомендаціями, заснованих на висновках експертів та висновках, зроблених із рандомізованих контрольних досліджень. [20, 52, 53, 83, 85, 94, 95, 96, 97, 98].

До місцевої топічної терапії після хірургічного лікування пацієнтів з хронічним синуситом, можна віднести: інтраназальні кортикостероїди (ІКС), сольові розчини, місцеві мукоактивні препарати.

Інтраназальні кортикостероїди є важливою складовою післяопераційної терапії у пацієнтів з хронічним риносинуситом після хірургічного лікування. Вони мають кілька важливих переваг і сприяють поліпшенню загоєння, зменшенню запалення та підтримці здорової слизової оболонки носової порожнини та синусів. ІКС мають протизапальну дію, що допомагає зменшити запалення в носовій порожнині та синусах після операції. Вони знижують активність запальних клітин та зменшують виділення запальних медіаторів, таких як гістамін та лейкотрієни. Це сприяє зменшенню набряку та поліпшенню дихання через ніс. Інтраназальні кортикостероїди підтримують оптимальні умови для загоєння ран після хірургічного втручання. Вони сприяють зменшенню формування рубців, покращують вироблення нових тканин та сприяють зціленню рани. Це важливо для запобігання повторним заростанням та збереження відкритих проходів носової порожнини та синусів. Вони поліпшують дихання через ніс, забезпечують комфорт та покращують якість життя пацієнтів. Інтраназальні кортикостероїди можна використовувати протягом тривалого періоду після хірургічного лікування. Вони є безпечними для довготривалого застосування і не спричиняють системні побічні ефекти, які можуть бути притаманні системним кортикостероїдам. Інтраназальні кортикостероїди можуть допомогти знизити ризик повторних запальних процесів та рецидивів хронічного риносинуситу після хірургічного лікування. Вони допомагають зберегти оптимальний стан слизової оболонки та знизити ймовірність повторних заростань [58, 146, 147, 148].

Однак, потрібно враховувати, вплив топічних кортикостероїдів в ранньому післяопераційному періоді, особливо на стадії ексудації. ІКС можуть мати недостатній ефект, за рахунок відсутності впливу на секреторний

компонент МЦТС, а продукція фібринозної тканини в місці пошкодження слизової носа під час хірургічного втручання, може блокувати доступ препарату. З цього можна зробити висновок, що для забезпечення клінічного ефекту потрібне їх довготривале використання. Також, не слід забувати, що довготривале використання топічних кортикостероїдів має ризик виникнення носових кровотеч та/або атрофії слизової носа.

Сольові розчини для носа є важливою складовою післяопераційного догляду у пацієнтів після хірургічного лікування ХР. Вони мають кілька переваг і можуть сприяти поліпшенню загоєння ран, зменшенню набряку та покращенню загального стану носової порожнини. Сольові розчини мають здатність зволожувати слизову оболонку носової порожнини, що допомагає уникнути її пересушування та сприяє оптимальним умовам для загоєння ран. Зволожена слизова оболонка сприяє зменшенню набряку та поліпшенню дихання через ніс. Використання сольових розчинів допомагає очистити носові проходи від зайвих виділень, бактерій, алергенів та інших забруднень. Сольові розчини мають здатність зменшувати набряк слизової оболонки носової порожнини, що полегшує дихання через ніс та зменшує дискомфорт у пацієнта. Це особливо важливо після хірургічного втручання, коли може виникати набряк слизової оболонки. Сольові розчини для носа є безпечними для використання і не мають побічних ефектів. Вони можуть бути використані протягом тривалого періоду післяопераційного догляду без ризику для пацієнта [149, 150, 151, 152].

Однак, важливо зауважити, що ізотонічні та гіпертонічні сольові розчини не мають патогенетичного впливу на запальний процес, за рахунок відсутності в їхньому складі фармакокінетичних компонентів, а довготривале використання гіпертонічних сольових розчинів може призвести до надмірної дегідратації слизової порожнини носа [152, 161]. Це дає підстави зробити висновок, що основна задача сольових розчинів – механічний вплив на патологічний та фізіологічний вміст порожнини носа, що забезпечує лише симптоматичний ефект даного виду лікарських засобів.

Недостатнім залишається вивчення питання про використання топічних мукоактивних препаратів після FESS, таких як N-ацетилцистеїн (NAC).

Ацетилцистеїн – це N-похідне природної амінокислоти L-цистеїну, які є активними муколітичним препаратом. Він характеризується прямою дією на молекулярну структуру слизу пацієнта [153]. В молекулі ацетилцистеїну містяться сульфгідрильні групи, які розривають дисульфідні зв'язки кислих муцинів респіраторного секрету. NAC має муколітичну дію, що має позитивний вплив на секреторний компонент МЦТС. Протизапальна дія досягається шляхом зниження рівня запальних медіаторів, таких як цитокіни із групи туморонекротичних факторів, інтерлейкіни-6 та інших. NAC, також, володіє антиоксидантними властивостями, [20, 154, 155].

Важливо відмітити, що згідно EPOS 2020 дані про лікування хронічного риносинуситу N-ацетилцистеїном носять дуже обмежений характер [52, 53]. Однак, до кінця не вивчено питання про патофізіологічний вплив даного препарату на місце пошкодження слизової порожнини носа та пазух та на якісний склад назального слизу після хірургічного лікування хронічного риносинуситу.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Дизайн дослідження та клінічна характеристика обстежених пацієнтів.

Дослідження проводилися відповідно правил гуманного ставлення до пацієнтів згідно з вимогами Токійської декларації Всесвітньої медичної асамблеї, вимоги Міжнародних рекомендацій Гельсінської декларації прав людини, «Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину», Закону України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» зі змінами, Наказів Міністерства охорони здоров'я України, Етичного кодексу лікаря України та Етичного кодексу вченого України, чинного законодавства та підтверджено дозволом комітету з етики Національного медичного університету ім.О.О. Богомольця (протокол № 153 від 29.11.2021р.). Клінічні дослідження проведені на 96-ти пацієнтах, які перебували на лікуванні у хірургічному відділенні КНМП «Кременчуцька міська лікарня планового лікування», м.Кременчук та оториноларингологічному відділенні КНП «Олександрівська клінічна лікарня» м. Київ.

Перед початком дослідження в усіх пацієнтів було отримано добровільну інформовану згоду на участь у дослідженні

Дизайн дослідження: контрольоване клінічне дослідження з вивчення впливу топічної терапії на швидкість відновлення та якість життя пацієнтів з хронічним риносинуситом після хірургічного лікування (Табл 2.1).

Таблиця 2.1

Дизайн дослідження

	1 доба до хірургічног о лікування	3 доба після хірургічног о лікування	10 доба після хірургічного лікування	28 доба після хірургічног о лікування
Підписання добровільної інформованої згоди	+			
Заповнення анкети SNOT-22	+	+	+	+
Взяття/Вимірю вання iNOS	+	+	+	+
Взяття/Вимірю вання sNOS	+	+	+	+
Взяття/Вимірю вання gNOS	+	+	+	+
Взяття/Вимірю вання Аргінази	+	+	+	+
Взяття/Вимірю вання NO ₂ ⁻	+	+	+	+
Взяття/Вимірю вання ГАГ	+	+	+	+
Взяття/Вимірю вання S2 ⁻	+	+	+	+
Взяття/Вимірю вання L-оксипроліну	+	+	+	+

У дослідженні взяли участь 96 пацієнтів з діагнозом хронічний риносинусит після хірургічного лікування методикою FESS:

Група 1: (група дослідження, n=47) 47 пацієнтів, з яких 48,94% (n=23) чоловіки та 51,06% (n=24) жінки. Середній вік пацієнтів у групі становив $43,72 \pm 10,82$ років.

Група 2: (контрольна група, n=49) 49 пацієнтів, з яких 55,10 % (n=27) чоловіків та 44,9% (n=22) жінки. Середній вік у групі становив $39,78 \pm 10,77$ років. Діагноз встановлювався з урахуванням чинного Міжнародного класифікатора хвороб 10 перегляду. Обстеження й лікування хворих проводилось згідно з Уніфікованим клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим з хронічним риносинуситом (Наказ Міністерства охорони здоров'я України № 181 від 24.03.2009 року).

Усі досліджувані особи пройшли загальноклінічне, інструментальне та лабораторне обстеження з метою верифікації діагнозу, визначення тактики лікування, ускладнень і супутньої патології.

Критерії включення пацієнтів у дослідження:

- пацієнти з діагнозом хронічний риносинусит після хірургічного лікування (Ендоназальна ендоскопічна максилотомія, Септопластика).
- вік від 18 до 60 років.
- наявність підписаної форми інформованої згоди на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- вагітність.
- прийом антибактеріальних засобів та імуносупресорів протягом 3 місяців.
- алкоголізм.
- наркоманія.
- психічні порушення.
- декомпенсовані форми захворювань.

- онкологічні захворювання.
- інгаляційна алергія.
- хронічний поліпозний риносинусит.
- Пацієнти з перенесеними хірургічними втручаннями на порожнині носа в анамнезі.

У ході дослідження проведено рівномірне розподілення пацієнтів за статтю та віком:

- 1 група, або група дослідження: використання топічного 6% N-ацетилцистеїну в поєднанні 3% натрію хлоридом (n= 47, середній вік $43,72 \pm 10,82$ років, з яких 48,94% % чоловіки та 51,06% % жінки);
- 2 група, або група контролю: використання ізотонічного сольового розчину натрію хлорид (n= 49, середній вік $39,78 \pm 10,77$ років, з яких 55,10 % чоловіки та 44,9% жінки).

Розподіл пацієнтів з ХР за статтю та віком по групах, представлено в таблиці 2.2. та 2.3 відповідно.

Таблиця 2.2.

Розподіл пацієнтів з ХР за статтю, n=96

Групи	Група 1(Дослідження),n=47		Група 2 (Контрольна), n= 49	
	чол.	жін.	чол.	жін.
N	23	24	27	22
%	48,94	51,06	55,10	44,9

Розподіл пацієнтів за віком представлено в таблиці 2.3.

Таблиця 2.3.

Групи	Група 1(Дослідження), n=47	Група 2 (Контрольна), n= 49
Вік	$43,72 \pm 10,82$	$39,78 \pm 10,77$

При порівнянні груп за віком і статтю статистично значимих відмінностей не виявлено.

Методика активної реабілітації у групі дослідження включала використання топічного препарату з 6% N-ацетилцистеїном у поєднанні з 3% натрію хлоридом у вигляді назального спрею по 2 вприскування 4 рази на добу в обидві половини носа, протягом 10 діб.

Період спостереження – 28 діб. Всі види дослідження та забір матеріалу проводився на 1-у добу до проведення будь-яких терапевтичних і хірургічних маніпуляцій та на 3-ю, 10-у, 28-у добу після проведення хірургічного лікування пацієнтів з ХР.

2.2. Біохімічні дослідження синоназальної рідини.

Матеріал для досліджень брали в ранкові години до застосування системних і топічних препаратів і проведення будь-яких лікувальних процедур.

Біологічний матеріал: синоназальна рідина отримана цервікальними цитологічними щітками. Після взяття матеріалу кінчик щітки обполіскували в пробірці Еппендорф загальним об'ємом 5мл, що містила 5 мл 0,2 М трис-буферного розчину (рН 7,4). Після забору матеріалу пробірки поміщалися в морозильну камеру (ТУ 84-89) з температурою -18°C , де утримувались до моменту біохімічного дослідження. В умовах біохімічної лабораторії КНМП «Кременчуцька міська лікарня планового лікування», проводилася обробка даних синоназального секрету.

Визначення вмісту нітритів та активності NO-синтази у синоназальній рідині. В синоназальній рідині ми визначали загальну активність NO-синтази (gNOS) та активності індукцйбельної (iNOS) та конститутивних ізоформ NO-синтази (cNOS) [162, 163]. Загальну активність NO-синтази оцінювали по приросту концентрації нітритів після інкубації 0,2 мл відібраного матеріалу для досліджень у 2,9 мл інкубаційного розчину, що містить: 2,5 мл 0,2 М трис-буферного розчину (рН=7,4), 0,3 мл 320 мМ водного розчину L-аргініну та 0,1 мл 1 мМ водного розчину НАДФН+Н. Інкубація досліджуваної проби тривала 30

хв [162]. Розрахунок проведений за формулою: Загальна активність NOS = $(E2 - E1) \cdot 2057 / N$; мкмоль/хв•г білка, де E1 оптична щільність до інкубації, E2 оптична щільність після інкубації, N – концентрація загального білка (г/л).

Активність конститутивних ізоформ визначали по приросту концентрації нітритів після інкубації 0,2 мл відібраного матеріалу для досліджень у 3,1 мл інкубаційного розчину, що містить: 2,5 мл 0,2 М трис-буферного розчину (рН=7,4), 0,3 мл 320 мМ водного розчину L-аргініну, 0,1 мл 1 мМ водного розчину НАДФН+Н та 0,2 мл 1% розчину аміногуанідину гідрохлориду (специфічний інгібітор iNOS). Інкубація досліджуваної проби тривала 60 хв [163]. Розрахунок проведений за формулою: Активність конститутивних ізоформ NOS = $(E2 - E1) \cdot 1028,5 / N$; мкмоль/хв•г білка, де E1 оптична щільність до інкубації, E2 оптична щільність після інкубації, N – концентрація загального білка (г/л).

Концентрацію нітритів визначали за допомогою реактиву Гріса-Ілосвая. Для визначення концентрації нітритів 0,2 мл відібраного матеріалу для досліджень внесли в 1,8 мл дистильованої води та додали 0,2 мл 1% розчину сульфанілової кислоти та залишили на 1 хв в темному місці при кімнатній температурі. Далі, додали 0,2 мл 1% розчину α -нафтиламіну та залишити на 10 хв в темному місці при кімнатній температурі. Фотометрування проведено в кюветі 5 мм проти дистильованої води при довжині хвилі 540 нм.

Визначення місту ГАГ в назальному слизі. Метод базується на визначенні вмісту гексуронових кислот, які є складовою частиною глікозаміногліканів. Глікозаміноглікани в тканинах і біологічних рідинах знаходяться у зв'язаному вигляді, тобто з'єднані з білком. Наявність останніх ускладнює проведення аналізу глікозаміногліканів в біологічних об'єктах. Для того щоб видалити білки застосовували трихлороцтову кислоту, а потім проводили карбозольну реакцію для кількісного визначення сумарного вмісту гексуронових кислот, за вмістом яких судили про вміст глікозаміногліканів [164, 165].

В центрифужну пробірку відбирали 0,5 мл досліджуваної біологічної рідини. Далі, додали до проби 2 мл охолодженого до 1-5°C робочого розчину 16,1

M (94%) етанолу для преципітації глікозаміногліканів. Пробу перемішали і через 5-6 хв центрифугували при 3000 об/хв 15 хв. Отриманий осад емульгували в 3 мл 6% трихлороцтової кислоти. Отриману суміш гідролізували в кип'ячій водянній бані протягом 30 хв. Потім пробу охолодили до 10-22°C і центрифугувати при 3000 об/хв 10 хв. В надосаді визначили вміст гексуранових кислот. Для цього до 1 мл надосадової рідини додали 5 мл концентрованої сірчаної кислоти. Пробу нагрівали 10 хв в кип'ячій водянній бані і охолоджувати до 10-22°C. Потім необхідно додати 0,1 мл розчину карбозолу. Через 10 хв пробу фотометрували на довжині хвилі 540 нм в кюветах з довжиною оптичного шляху 10 мм проти концентрованої сірчаної кислоти [164, 165].

Визначення вмісту L-оксипроліну. Це колориметричне визначення, що базується на реакції пірол-2-карбонової кислоти, яка утворюється при окисненні оксипроліну, з реактивом Ерліха.

У дослідні пробірки помістити 0,1 мл відібраного матеріалу для досліджень. В контрольні – 0,1 мл дистильованої води. В усі пробірки налити по 0,5 мл охолодженого абсолютного спирту та добре змішали. Дослідні проби центрифугували 10 хв при 3000 об./хв. Далі, підготували новий ряд центрифужних пробірок дослід + контроль. Надосадову рідину і рідину з контрольної пробірки перелили у нові відповідні пробірки. Потім, додали до всіх пробірок 0,1 мл розчину окиснювача та витримали 4,5 хв. Далі, в усі пробірки додали 0,5 мл ізопропілового спирту, перемішали та витримали 4 хв. Після перемішування, в усі пробірки, додали 0,5 мл реактива Ерліха та 1 мл ізопропілового спирту після чого добре перемішати. Потім помістили на водяну баню і витримали 30 хв. при температурі 60° С. Далі, проби охолодили проточною водою 3 хв. Оптичну густину виміряли на фотометрі при довжині хвилі 540 нм в кюветі 10 мм проти контрольної проби [166].

Визначення активності аргінази. Активність аргінази оцінювали по приросту концентрації L-орнітину, яку визначали по кольоровому продукту, що утворюються в реакції із реактивом Chinard в модифікації Храмова, після

інкубації у фосфатному буферному середовищі (pH=7,0), що містить L-аргінін [162, 167].

Початкову концентрацію L-орнітину визначали шляхом додавання 0,1 мл відібраного матеріалу для досліджень до середовища, яке містить 0,5 мл 0,2 М фосфатного буферного розчину. Далі додавали 1 мл льодоцтової кислоти та 0,1 мл нінгідринового реактиву та кип'ятили на водяній бані 1 год. Далі, додали 1 мл 20% три-хлороцтової кислоти та центрифугували при 3000 об./хв. 40 хв. Потім 1 мл надосаду фотометрували на довжині хвилі 490 нм проти води.

Кінцеву концентрацію L-орнітину визначали шляхом додавання 0,1 мл відібраного матеріалу для досліджень до середовища, яке містить 0,5 мл 0,2 М фосфатного буферного розчину та 0,2 мл 24 mM розчину L-Аргініну. Після чого пробірки закупорили та інкубували 20 год. при $t=37$ °C. Далі додавали 1 мл льодоцтової кислоти та 0,1 мл нінгідринового реактиву та кип'ятили на водяній бані 1 год. Далі, додали 1 мл 20% три-хлороцтової кислоти та центрифугували при 3000 об./хв. 40 хв. Потім 1 мл надосаду фотометрували на довжині хвилі 490 нм проти води.

Активність аргінази розрахована за формулою: Активність аргінази= $1000 \cdot (\text{Кінцева концентрація L-орнітину} - \text{Початкова концентрація L-орнітину}) / (1200 \cdot N)$ де N – концентрація білка в г/л. Одиниці виміру – мкмоль/хв•г білка.

Визначення концентрації сірководню (H_2S) в назальному слизі. Визначення концентрації сірководню проводили із використанням специфічної реакції сульфідів із N-N-диметил-пара-фенілендіаміном утворенням хромогену червоно-рожевого кольору. До 0,2 мл відібраного матеріалу для досліджень додавали 0,2 мл реагенту на сульфідний аніон. Після 15 хв інкубації при кімнатній температурі до кожної пробірки додавали 5 мл 0,1 М соляної кислоти та центрифугували при 3000 об/хв 10 хв. Абсорбцію надосадової рідини вимірювали у кюветі із довжиною оптичного шляху 10 мм на довжині хвилі $\lambda=670$ нм [168].

2.3. Клінічні дослідження.

Для оцінки якості життя пацієнтів з ХР до та після хірургічного лікування використана міжнародна опитувальна шкала SNOT-22. Анкета-опитувальник SNOT-22 (додаток 3) складалася з 22 питань, які оцінювалися за шкалою від 0 до 5 балів. Відсутність симптомів - 0 балів, мінімальна симптоматика - 1 бал, легка вираженість симптомів - 2, середня - 3, важка - 4, дуже важка - 5 балів). Максимальна кількість балів - 110, що виражало найбільш значне зниження якості життя пацієнтів, а також найбільш виражені симптоми ХРС. Анкета-опитувальник SNOT-22 дозволяла звернути увагу не тільки на вираженість скарг з боку ЛОР-органів пацієнта, але і на його психоемоційний статус, що забезпечило можливість більш детально розглянути проблему впливу хірургічного лікування на якість життя пацієнтів. [51, 52, 71, 72, 73, 74, 75].**2.4.**

2.4. Статистичні методи обробки результатів.

Статистична обробка отриманих даних проведена з використанням Statistical software EZR v. 1.55 (graphical user interface for R statistical software version 4.1.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) [169], методів описової статистики та статистичного аналізу. Зокрема, описова статистика представлена у вигляді середнього \pm стандартної помилки середнього ($M \pm m$). Кількісні значення були представлені у вигляді медіани (Me) та міжквартильного (25%- 68 75%) інтервалу ($Q1-Q3$). Якісні показники були представлені у вигляді абсолютних значень (n) та відсотків (%). Для оцінки міжгрупових відмінностей використовували U-тест за методом Манна-Уїтні (Mann-Whitney U-test). Для оцінки динамічних змін усередині груп застосовували непараметричний тест Вілкоксона (Wilcoxon) для парних величин.

РОЗДІЛ 3

**ОЦІНКА ФУНКЦІОНУВАННЯ ЦИКЛУ ОКСИДУ АЗОТУ В
НАЗАЛЬНОМУ СЛИЗІ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ
РИНОСИНУСИТОМ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ.**

Загальна продукція оксиду азоту в синоназальній рідині, у хворих на хронічний риносинусит в контрольній та дослідній групах до оперативного втручання знаходиться на однаковому рівні ($p > 0,05$) (Таб. 3.1). Продукція оксиду азоту від конститутивних ізоформ NO-синтази та індукцибельної ізоформи NO-синтази в назальному слизі у хворих на хронічний риносинусит в контрольній та дослідній групах також знаходиться на однаковому рівні. Також відсутня статистично значуща відмінність між активностями аргіназ в назальному слизі у хворих на хронічний риносинусит в контрольній та дослідній групах до оперативного втручання ($p > 0,1$).

Таблиця 3.1

Активність ферментів циклу оксиду азоту в назальному слизі у пацієнтів з хронічним риносинуситом до хірургічного лікування, Me(Q25%÷ Q75%).

Активність ферментів циклу оксиду азоту	Група дослідження, n=47	Контрольна група, n=49	P
Загальна активність NO-синтаз, мкмоль NO ₂ ⁻ /хв на г білка	2,24 (1,71-2,54)	1,97 (1,59-2,43)	>0,05*
Активність конститутивних ізоформ NO-синтази, мкмоль NO ₂ ⁻ /хв на г білка	0,11 (0,09-0,12)	0,10 (0,097-0,12)	>0,1
Активність індукцибельної ізоформи NO-синтази, мкмоль NO ₂ ⁻ /хв на г білка	2,14 (1,59-2,44)	1,87 (1,48-2,27)	>0,05*

Активність аргіназ, мкмоль L-орнітину/хв на г білка	0,32 (0,24- 0,52)	0,26(0,23- 0,50)	>0,1*
--	----------------------	---------------------	-------

Примітка: * - р визначено між контрольною та дослідною групами за допомогою U-критерію Манна-Уїтні для двох незалежних вибірок з двосторонньою критичною областю.

В цілому до оперативного втручання в назальному слизі хворих на хронічний риносинусит переважає NO-синтазний шлях метаболізму L-аргініну як у дослідній, так і у контрольній групах, а більшість оксиду азоту продукується індукцйбельною ізоформою NO-синтази, про що свідчить значно вища активність цього ферменту порівняно із сумарною активністю конститутивних ізоформ NO-синтази.

Застосування N-ацетилцистеїну в післяопераційний період у хворих на хронічний риносинусит змінює активність деяких ферментів циклу оксиду азоту в назальному слизі на 3-ю добу після хірургічного втручання (Таб. 3.2). Відмічається більш висока загальна продукція оксиду азоту в слизовій оболонці носа у групі пацієнтів, у яких в післяопераційний період застосовувався N-ацетилцистеїн (на 7,6%) порівняно із контрольною групою пацієнтів на 3-ю добу після хірургічного лікування. Статистично значущої відмінності у продукції оксиду азоту від конститутивних ізоформ NO-синтази в слизовій оболонці носа між дослідною та контрольною групами не виявлено ($p > 0,1$). Продукція оксиду азоту від індукцйбельної форми в назальному слизі хворих на хронічний риносинусит на 3-ю добу після хірургічного лікування у дослідній групі була на 9,4% вищою при порівнянні із контрольною групою пацієнтів.

Активність гідролітичного розщеплення L-аргініну аргіназами в назальному слизі хворих на хронічний риносинусит, яким в післяопераційний період застосовували N-ацетилцистеїн була на 25,0% нижчою порівняно із хворими на хронічний риносинусит, які отримували стандартне лікування в післяопераційний період.

Застосування N-ацетилцистеїну на 3-ю добу після хірургічного лікування у хворих на хронічний риносинусит підвищує продукцію оксиду азоту у слизовій

оболонці носа та знижує гідролітичне розщеплення L-аргініну аргіназами порівняно із групою пацієнтів хворих на хронічний риносинусит, які отримували стандартне лікування, що може свідчити про здатність N-ацетилцистеїну посилювати імунний захист за рахунок збільшеної продукції оксиду азоту.

Таблиця 3.2

Активність ферментів циклу оксиду азоту в назальному слизі у пацієнтів з хронічним риносинуситом на 3-ю добу після хірургічного лікування, Me(Q25%÷Q75%).

Активність ферментів циклу оксиду азоту	Група дослідження, n=47	Контрольна група, n=49	P
Загальна активність NO-синтази, мкмоль NO ₂ ⁻ /хв на г білка	2,54 (2,34-2,88)	2,36 (1,71-2,65)	<0,01*
Активність конститутивних ізоформ NO-синтази, мкмоль NO ₂ ⁻ /хв на г білка	0,11 (0,098-0,121)	0,11 (0,110-0,113)	>0,1*
Активність індукцибельної ізоформи NO-синтази, мкмоль NO ₂ ⁻ /хв на г білка	2,44 (2,24-2,76)	2,23 (1,59-2,54)	<0,05*
Активність аргіназ, мкмоль L-орнітину/хв на г білка	0,33 (0,32-0,39)	0,44 (0,33-0,45)	<0,01*

Примітка: * - p визначено між контрольною та дослідною групами за допомогою U-критерію Манна-Уїтні для двох незалежних вибірок з двосторонньою критичною областю.

Застосування N-ацетилцистеїну на 10-у добу після хірургічного лікування у хворих на хронічний риносинусит супроводжується збільшенням загальної продукції оксиду азоту у слизовій оболонці носа на 42,52% порівняно із групою пацієнтів, що отримували стандартне лікування (Таб. 3.3).

Таблиця 3.3

Активність ферментів циклу оксиду азоту в назальному слизі у пацієнтів з хронічним риносинуситом на 10-у добу після хірургічного лікування, Me(Q25%-Q75%).

Активність ферментів циклу оксиду азоту	Група дослідження, n=47	Контрольна група, n=49	P
Загальна активність NO-синтази, мкмоль NO ₂ ⁻ /хв на г білка	1,81 (1,45-1,82)	1,27 (0,92-1,84)	<0,05*
Активність конститутивних ізоформ NO-синтази, мкмоль NO ₂ ⁻ /хв на г білка	0,103(0,091-0,114)	0,115(0,113-0,126)	<0,05*
Активність індукцибельної ізоформи NO-синтази, мкмоль NO ₂ ⁻ /хв на г білка	1,70 (1,37-1,73)	1,15 (0,82-1,72)	<0,01*
Активність аргінази, мкмоль L-орнітину/хв на г білка	0,41 (0,39-0,65)	0,65 (0,41-0,67)	<0,01*

Примітка: * - p визначено між контрольною та дослідною групами за допомогою U-критерію Манна-Уїтні для двох незалежних вибірок з двосторонньою критичною областю.

Продукція оксиду азоту від конститутивних ізоформ NO-синтази у слизовій оболонці хворих на хронічний риносинусит на 10-у добу після хірургічного лікування, які отримували N-ацетилцистеїн, знижена на 10,43% порівняно із пацієнтами, які отримували стандартне лікування в післяопераційний період.

Разом із тим, продукція оксиду азоту від індукцибельної ізоформи NO-синтази у слизовій оболонці хворих на хронічний риносинусит на 10-у добу після хірургічного лікування, які отримували N-ацетилцистеїн, збільшена на 47,83% порівняно із пацієнтами, які отримували стандартне лікування в післяопераційний період.

Використання N-ацетилцистеїну на 10-у добу після хірургічного лікування у хворих на хронічний риносинусит призводить до зниження аргіназо-залежного розщеплення L-аргініну на 36,92% порівняно із контрольною групою пацієнтів.

N-ацетилцистеїн, за умов його використання в якості компонента комплексної терапії в післяопераційний період у пацієнтів, хворих на хронічний риносинусит, на 28-у добу збільшує загальну продукцію оксиду азоту у слизовій оболонці носа на 4,08% порівняно із групою пацієнтів, які отримували стандартну терапію (Таб. 3.4).

Продукція оксиду азоту від конститутивних ізоформ NO-синтази у слизовій оболонці носа за умов використання N-ацетилцистеїну в період після хірургічного лікування на 28-у добу статистично значуще знижується на 14,41% порівняно із контрольною групою пацієнтів.

Продукція оксиду азоту від індукцйбельної ізоформи NO-синтази у слизовій оболонці носа на 28-му добу після хірургічного лікування хронічного риносинуситу, за умов використання N-ацетилцистеїну, зростає на 5,75% порівняно із контрольною групою пацієнтів.

N-ацетилцистеїн знижує аргіназо-залежне розщеплення L-аргініну на 18,67% у хворих на хронічний риносинусит на 28-у добу після хірургічного лікування порівняно із контрольною групою пацієнтів.

Таким чином, застосування N-ацетилцистеїну у після операційний період сприяє збільшенню продукції оксиду азоту у післяопераційний період лікування хворих на хронічний риносинусит переважно за рахунок збільшення активності індукцйбельної ізоформи NO-синтази, знижуючи при цьому активність конститутивних ізоформ та активність аргіназ.

Таблиця 3.4

Активність ферментів циклу оксиду азоту в назальному слизі у пацієнтів з хронічним риносинуситом на 28-у добу після хірургічного лікування, Me(Q25%÷Q75%).

Активність ферментів циклу оксиду азоту	Група дослідження, n=47	Контрольна група, n=49	P
Загальна активність NO-синтаз, мкмоль NO ₂ ⁻ /хв на г білка	1,02 (0,99-1,22)	0,98 (0,73-1,16)	<0,01*
Активність конститутивних ізоформ NO-синтази, мкмоль NO ₂ ⁻ /хв на г білка	0,101 (0,099-0,122)	0,118(0,104-0,124)	<0,01*
Активність індукцибельної ізоформи NO-синтази, мкмоль NO ₂ ⁻ /хв на г білка	0,92 (0,89-1,1)	0,87 (0,61-1,05)	<0,01*
Активність аргіназ, мкмоль L-орнітину/хв на г білка	0,61 (0,60-0,70)	0,75 (0,60-1,00)	<0,01*

Примітка: * - p визначено між контрольною та дослідною групами за допомогою U-критерію Манна-Уїтні для двох незалежних вибірок з двосторонньою критичною областю.

У контрольній групі пацієнтів після хірургічного лікування хронічного риносинуситу відмічається тенденція до зменшення загальної продукції оксиду азоту з 3-ї по 28-у добу (Таб. 3.5).

Таблиця 3.5

Динаміка зміни загальної продукції оксиду азоту у слизовій оболонці носа в післяопераційний період на 3-ю, 10-у та 28-у добу, Me(Q25%÷ Q75%).

Загальна активність NO-синтаз, мкмоль NO ₂ ⁻ /хв на г білка	Групи	
	Дослідження, n=47	Контроль, n=49
3 доба	2,54 (2,34-2,88)	2,36 (1,71-2,65)

10 доба	1,81 (1,45-1,82)*	1,27 (0,92-1,84)#
28 доба	1,02 (0,99-1,22)**	0,98 (0,73-1,16)##

Примітка: * - різниця статистично значуща при порівнянні показників дослідної групи на 3-у добу та 10-у добу за критерієм Вілкоксона. ** - різниця статистично значуща при порівнянні показників дослідної групи на 10-у добу та 28-у добу за критерієм Вілкоксона. # - різниця статистично значуща при порівнянні показників контрольної групи на 3-у добу та 10-у добу за критерієм Вілкоксона. ## - різниця статистично значуща при порівнянні показників контрольної групи на 10-у добу та 28-у добу за критерієм Вілкоксона.

Застосування N-ацетилцистеїну у після операційний період у хворих на хронічний риносинусит не змінює динаміку щодо зниження загальної продукції оксиду азоту у слизовій оболонці носа, проте зменшує швидкість її падіння з 3-ї по 10-у добу. На 10-у добу загальна продукція оксиду азоту у дослідній групі зменшується на 28,74% порівняно із 3-ю добою проти 46,19% у контрольній групі. На 28-у добу загальна продукція оксиду азоту у дослідній групі зменшується на 43,65% порівняно із 10-ю добою проти 22,83% у контрольній групі. Що свідчить про більш високу швидкість зниження загальної продукції оксиду азоту у слизовій оболонці носа під впливом N-ацетилцистеїну у хворих на хронічний риносинусит з 10-ї доби по 28-у добу після хірургічного лікування.

Виявлено статистично значущу відмінність в динаміці показників конститутивних ізоформ NO-синтази з 3-ї по 10-у добу у групі контролю ($p < 0,05$), але не виявлено відмінностей в динаміці у групи дослідження ($p > 0,1$). Статистично значущих відмінностей в динаміці продукції оксиду азоту від конститутивних ізоформ NO-синтази у слизовій оболонці носа в післяопераційний період на 10-у та 28-у добу не виявлено (Таб. 3.6).

Таблиця 3.6

Динаміка зміни продукції оксиду азоту від конститутивних ізоформ NO-синтази у слизовій оболонці носа в післяопераційний період на 3-ю, 10-у та 28-у добу, Me(Q25%÷ Q75%).

Активність конститутивних ізоформ NO-синтази, мкмоль NO ₂ - /хв на г білка	Групи	
	Дослідження, n=47	Контроль, n=49
3 доба	0,11 (0,098-0,121)	0,11 (0,110-0,113)*
10 доба	0,103(0,091-0,114)	0,115(0,113-0,126)*
28 доба	0,101 (0,099-0,122)	0,118(0,104-0,124)

Примітка: * - різниця статистично значуща при порівнянні показників дослідної групи на 3-у добу та 10-у добу за критерієм Вілкоксона.

У контрольній групі пацієнтів після хірургічного лікування хронічного риносинуситу відмічається тенденція до зменшення продукції оксиду азоту від індукцйбельної ізоформи NO-синтази з 3-ї по 28-у добу (Таб. 3.7).

Застосування N-ацетилцистеїну у після операційний період у хворих на хронічний риносинусит не змінює динаміку щодо зниження продукції оксиду азоту від індукцйбельної ізоформи NO-синтази у слизовій оболонці носа, проте зменшує швидкість її падіння з 3-ї по 10-у добу. На 10-у добу продукція оксиду азоту від індукцйбельної ізоформи NO-синтази у дослідній групі зменшується на 30,33% порівняно із 3 добою проти 48,43% у контрольній групі. На 28-у добу продукція оксиду азоту від індукцйбельної ізоформи NO-синтази у дослідній групі зменшується на 45,88% порівняно із 10-ю добою проти 23,35% у контрольній групі. Що свідчить про більш високу швидкість зниження загальної продукції оксиду азоту у слизовій оболонці носа під впливом N-ацетилцистеїну у хворих на хронічний риносинусит з 10-ї доби по 28-у добу після хірургічного лікування.

Таблиця 3.7

Динаміка зміни продукції оксиду азоту від індукцибельної ізоформи NO-синтази у слизовій оболонці носа в післяопераційний період на 3-ю, 10-у та 28-у добу, Me(Q25%÷ Q75%).

Активність індукцибельної ізоформи NO-синтази, мкмоль NO ₂ -/хв на г білка	Групи	
	Дослідження, n=47	Контроль, n=49
3 доба	2,44 (2,24-2,76)	2,23 (1,59-2,54)
10 доба	1,70 (1,37-1,73)*	1,15 (0,82-1,72)#
28 доба	0,92 (0,89-1,1)**	0,87 (0,61-1,05)##

Примітка: * - різниця статистично значуща при порівнянні показників дослідної групи на 3-у добу та 10-у добу за критерієм Вілкоксона. ** - різниця статистично значуща при порівнянні показників дослідної групи на 10-у добу та 28-у добу за критерієм Вілкоксона. # - різниця статистично значуща при порівнянні показників контрольної групи на 3-у добу та 10-у добу за критерієм Вілкоксона. ## - різниця статистично значуща при порівнянні показників контрольної групи на 10-у добу та 28-у добу за критерієм Вілкоксона.

Активність аргіназ у контрольній групі пацієнтів після хірургічного лікування хронічного риносинуситу показує тенденцію до зростання з 3-ї по 28-у добу (Таб. 3.8).

Застосування N-ацетилцистеїну в після операційний період у хворих на хронічний риносинусит не змінює динаміку щодо збільшення активності аргіназ у слизовій оболонці носа, проте зменшує швидкість її зростання з 3-ї по 10-у добу. На 10-у добу активність аргіназ у дослідній групі збільшується на 24,24% порівняно із 3 добою проти 47,73% у контрольній групі. На 28-у добу активність аргіназ у дослідній групі збільшується на 48,78% порівняно із 10-ю добою проти

15,4 % у контрольній групі. Що свідчить про більш високу швидкість зростання активності аргінази у слизовій оболонці носа під впливом N-ацетилцистеїну у хворих на хронічний риносинусит з 10-ї доби по 28-у добу після хірургічного лікування.

Таблиця 3.8

Динаміка зміни активності аргіназ у слизовій оболонці носа в післяопераційний період на 3-ю, 10-у та 28-у добу, Me(Q25%÷ Q75%).

Активність аргіназ, мкмоль L-орнітину/хв на г білка	Групи	
	Дослідження, n=47	Контроль, n=49
3 доба	0,33 (0,32-0,39)	0,44 (0,33-0,45)
10 доба	0,41 (0,39-0,65)*	0,65 (0,41-0,67)#
28 доба	0,61 (0,60-0,70)**	0,75 (0,60-1,00)##

Примітка: * - різниця статистично значуща при порівнянні показників дослідної групи на 3-ю добу та 10-у добу за критерієм Вілкоксона. ** - різниця статистично значуща при порівнянні показників дослідної групи на 10-у добу та 28-у добу за критерієм Вілкоксона. # - різниця статистично значуща при порівнянні показників контрольної групи на 3-ю добу та 10-у добу за критерієм Вілкоксона. ## - різниця статистично значуща при порівнянні показників контрольної групи на 10-у добу та 28-у добу за критерієм Вілкоксона.

Матеріали розділу опубліковані: Фалько АМ, Науменко ОМ. Вивчення впливу N-ацетилцистеїну на стан антиоксидантної та регенеративної активності у хворих на хронічний риносинусит після хірургічного лікування. *Оториноларингологія*. 2023; 4(6): 17-24. doi: 10.37219/2528-8253-2023-4-17.

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ ІНТЕНСИВНОСТІ ДЕГРАДАЦІЇ КОМПОНЕНТІВ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ В НАЗАЛЬНОМУ СЛИЗІ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ РИНОСИНУСИТОМ

За результатами отриманих даних до хірургічного лікування не спостерігалось статистичних відмінностей між концентрацією нітритів, глікозаміногліканів, L-оксипроліну та сульфідного аніону в назальному слизі у пацієнтів із ХР у порівнянні з даними контрольної групи (Таб. 4.1).

Таблиця 4.1

Концентрація досліджуваних біохімічних параметрів в назальному слизі у хворих на хронічний риносинусит до хірургічного лікування, Me(Q25%÷Q75%).

Показник, одиниця вимірювання	Група дослідження, n=47	Контрольна група, n=49	p
Нітрити, нмоль/л	2,74 (2,13-5,16)	2,43 (1,82- 5,17)	>0,1*
ГАГ, мкмоль/л	2,62 (2,60-2,70)	2,68 (2,61- 2,69)	>0,1*
L-оксипролін, мкмоль/г	1,42 (1,35-1,46)	1,37 (1,35- 1,45)	>0,1*
Сульфідний аніон, мкмоль/г	1,25 (1,18-1,9)	1,81 (1,17- 1,97)	>0,1*

Примітка: * - p визначено між контрольною та дослідною групами за допомогою U-критерію Манна-Уїтні для двох незалежних вибірок з двосторонньою критичною областю.

Застосування N-ацетилцистеїну у хворих на хронічний риносинусит на 3-тю добу після хірургічного лікування призводить до збільшення концентрації нітритів в назальному слизі на 66,47% порівняно із контрольною групою пацієнтів (Таб. 4.2). У групі дослідження на 3-ю добу після оперативного втручання також відмічається збільшена на 9,78% концентрація ГАГ. Концентрація L-оксипроліну за умов використання N-ацетилцистеїну у післяопераційний період у хворих на хронічний риносинусит на 3-ю добу зростає на 12,03% порівняно із контрольною групою. Концентрація сірководню (H_2S) в назальному слизі у хворих на хронічний риносинусит, яким в комплексній терапії застосовували N-ацетилцистеїну, на 3-ю добу після хірургічного лікування є меншою на 56,59% порівняно із контрольною групою пацієнтів.

Таблиця 4.2

Концентрація досліджуваних біохімічних параметрів в назальному слизі у пацієнтів із хронічним риносинуситом на 3-ю добу після хірургічного лікування, Me(Q25%÷ Q75%).

Показник, одиниця вимірювання	Основн а група, n=47	Контрольн а група, n=49	P
Нітрити, нмоль/л	5,56 (5,17-8,5)	3,34 (2,13- 5,47)	< 0,01*
ГАГ, мкмоль/л	2,76 (2,48-2,79)	2,49 (2,41- 2,68)	< 0,01*
L-оксипролін, мкмоль/г	1,58 (1,41-1,65)	1,39 (1,14- 1,57)	< 0,01*
Сульфідний аніон, мкмоль/г	0,79 (0,71-1,73)	1,82 (0,86- 2,3)	< 0,01*

Примітка: * - p визначено між контрольною та дослідною групами за допомогою U-критерію Манна-Уїтні для двох незалежних вибірок з двосторонньою критичною областю.

Концентрація нітритів у назальному слизі хворих на хронічний риносинусит, яким в післяопераційний період застосовували N-ацетилцистеїн, на 10-у добу статистично значуще на 22,26% нижче за концентрацію у контрольній групі пацієнтів (Таб. 4.3). Концентрація H_2S знижується на 50,86% порівняно із контрольною групою. N-ацетилцистеїн збільшує концентрацію вільного L-оксипроліну в назальному слизі хворих на хронічний риносинусит на 10-у добу після оперативного втручання на 21,78% порівняно із контрольною групою пацієнтів. Концентрація ГАГ в слизовій оболонці носа хворих на хронічний риносинусит, які застосовували N-ацетилцистеїн в комплексній терапії, збільшується на 4,72% відносно контрольної групи пацієнтів.

Таблиця 4.3

Концентрація досліджуваних біохімічних параметрів в назальному слизі у пацієнтів із хронічним риносинуситом на 10-ту добу після хірургічного лікування, Me(Q25%÷ Q75%).

Показник, одиниця вимірювання	Основна група, n=47	Контрольна група, n=49	P
Нітрити, нмоль/л	2,13 (2,12; 2,58)	2,74 (2,73; 3,34)	<0,05*
ГАГ, мкмоль/л	2,44 (2,32; 2,48)	2,33 (2,25; 2,45)	<0,01*
L- оксипролін, мкмоль/г	1,23 (1,06; 1,3)	1,01 (0,98; 1,26)	<0,01*
Сульфідний аніон, мкмоль/г	1,14 (0,62; 2,04)	2,32 (1,18; 2,43)	<0,01*

Примітка: * - p визначено між контрольною та дослідною групами за допомогою U-критерію Манна-Уїтні для двох незалежних вибірок з двосторонньою критичною областю.

На 28-у добу застосування N-ацетилцистеїну в комплексній терапії пацієнтів після хірургічного втручання з приводу хронічного риносинуситу не призводить до статистично значущих змін в концентрації нітритів в слизовій оболонці носа (Таб. 4.4). Концентрація ГАГ в слизовій оболонці носа хворих на хронічний риносинусит, які застосовували N-ацетилцистеїн в комплексній терапії після хірургічного втручання, на 28-у добу збільшується на 15,02% відносно контрольної групи пацієнтів. Концентрація H₂S у дослідній групі в назальному слизі, за умов застосування N-ацетилцистеїну після хірургічного втручання з приводу хронічного риносинуситу знижується на 16,24% порівняно із контрольною групою. N-ацетилцистеїн збільшує концентрацію вільного L-оксипроліну в назальному слизі хворих на хронічний риносинусит на 28-у добу після оперативного втручання на 5,56% порівняно із контрольною групою пацієнтів.

Таблиця 4.4

Концентрація досліджуваних біохімічних параметрів в назальному слизі у пацієнтів із хронічним риносинуситом на 28-у добу після хірургічного лікування, Me(Q25%÷ Q75%).

Показник, одиниця вимірювання	Основна група, n=47	Контрольна група, n=49	p
Нітрити, нмоль/л	2,89 (2,43; 3,95)	3,95 (2,43; 8,21)	>0,1*
ГАГ, мкмоль/л	2,45 (2,33; 2,48)	2,13 (2,09; 2,17)	<0,01*
L-оксипролін, мкмоль/г	0,95 (0,89; 0,96)	0,9 (0,87; 0,94)	<0,01*
Сульфідний аніон, мкмоль/г	1,65 (1,49; 1,96)	1,97 (1,57; 2,04)	<0,01*

Примітка: * - р визначено між контрольною та дослідною групами за допомогою U-критерію Манна-Уїтні для двох незалежних вибірок з двосторонньою критичною областю.

В контрольній групі пацієнтів хворих на хронічний риносинусит нітрити демонструють зниження від 3-ї до 10-ї доби після хірургічного втручання на 17,96% (Таб. 4.5). Проте відбувається збільшення концентрації нітритів з 10-ї по 28-у добу після хірургічного втручання на 44,16%.

Застосування N-ацетилцистеїну у хворих на хронічний риносинусит після хірургічного втручання не змінює динаміку концентрації нітритів в слизовій оболонці порожнини носа. Спостерігається зниження концентрації нітритів в назальному слизі на 10-у добу після хірургічного лікування на 61,69% порівняно із 3-ю добою. По аналогії із контрольною групою в групі застосування N-ацетилцистеїну спостерігається збільшення концентрації нітритів в слизовій оболонці носа на 28-у добу після хірургічного на 35,68% порівняно із 10-ю добою після хірургічного втручання з приводу хронічного риносинуситу.

Таблиця 4.5

Динаміка зміни концентрації нітритів в назальному слизі в післяопераційний період на 3-ю, 10-у та 28-у добу, Me(Q25%÷ Q75%).

Концентрація нітритів, нмоль/л	Групи	
	Дослідження, n=47	Контроль, n=49
3 доба	5,56 (5,17-8,5)	3,34 (2,13-5,47)
10 доба	2,13 (2,12; 2,58)*	2,74 (2,73; 3,34)#
28 доба	2,89 (2,43; 3,95)**	3,95 (2,43; 8,21)##

Примітка: * - різниця статистично значуща при порівнянні показників дослідної групи на 3-ю добу та 10-у добу за критерієм Вілкоксона. ** - різниця

статистично значуща при порівнянні показників дослідної групи на 10-у добу та 28-у добу за критерієм Вілкоксона. # - різниця статистично значуща при порівнянні показників контрольної групи на 3-ю добу та 10-у добу за критерієм Вілкоксона. ## - різниця статистично значуща при порівнянні показників контрольної групи на 10-у добу та 28-у добу за критерієм Вілкоксона.

Динаміка зміни концентрації сульфідів в контрольній групі пацієнтів хворих на хронічний риносинусит демонструє збільшення від 3 до 10 дня після хірургічного втручання на 27,47% (Таб. 4.6). Проте відбувається зниження концентрації сульфідного аніону з 10-ї по 28-у добу після хірургічного втручання на 15,09%.

Використання N-ацетилцистеїну в комплексній терапії у хворих на хронічний риносинусит після хірургічного втручання не змінює динаміку концентрації нітритів в слизовій оболонці порожнини носа. Спостерігається збільшення концентрації сульфідів в назальному слизі на 10-у добу після хірургічного лікування на 44,30% порівняно із 3-ю добою. По аналогії із контрольною групою в групі застосування N-ацетилцистеїну спостерігається зниження концентрації сульфідів в слизовій оболонці носа на 28-у добу після хірургічного на 44,74% порівняно із 10-ю добою після хірургічного втручання з приводу хронічного риносинуситу.

Таблиця 4.6

Динаміка зміни концентрації сульфідів в назальному слизі в післяопераційний період на 3-ю, 10-у та 28-у добу, Me(Q25%÷ Q75%).

Концентрація сульфідів, мкмоль/г	Групи	
	Дослідження, n=47	Контроль, n=49
3 доба	0,79 (0,71-1,73)	1,82 (0,86-2,3)
10 доба	1,14 (0,62; 2,04)*	2,32 (1,18; 2,43)#

28 доба	1,65 (1,49; 1,96)**	1,97 (1,57; 2,04)##
---------	------------------------	------------------------

Примітка: * - різниця статистично значуща при порівнянні показників дослідної групи на 3-ю добу та 10-у добу за критерієм Вілкоксона. ** - різниця статистично значуща при порівнянні показників дослідної групи на 10-у добу та 28-у добу за критерієм Вілкоксона. # - різниця статистично значуща при порівнянні показників контрольної групи на 3-ю добу та 10-у добу за критерієм Вілкоксона. ## - різниця статистично значуща при порівнянні показників контрольної групи на 10-у добу та 28-у добу за критерієм Вілкоксона.

В контрольній групі пацієнтів хворих на хронічний риносинусит зміна концентрація L-оксипроліну демонструє тенденцію до поступового зниження від 3-ї до 28-ї доби після хірургічного втручання (Таб. 4.7). З 3-ї по 10-у добу спостерігається зниження концентрації L-оксипроліну у слизовій оболонці носа на 27,34%. З 10-ї по 28-у добу концентрація L-оксипроліну знижується на 10,89%.

Застосування N-ацетилцистеїну у хворих на хронічний риносинусит після хірургічного втручання не змінює динаміку концентрації L-оксипроліну в слизовій оболонці порожнини носа. Спостерігається зниження концентрації L-оксипроліну в назальному слизі на 10-у добу після хірургічного лікування на 22,15% порівняно із 3 добою. По аналогії із контрольною групою в групі застосування N-ацетилцистеїну спостерігається зниження концентрації L-оксипроліну в слизовій оболонці носа на 28-у добу після хірургічного на 22,76% порівняно із 10-ю добою після хірургічного втручання з приводу хронічного риносинуситу.

Таблиця 4.7

Динаміка зміни концентрації L-оксипроліну в назальному слизі в післяопераційний період на 3-ю, 10-у та 28-у добу, Me(Q25%÷ Q75%).

	Групи
--	-------

Концентрація L-оксипроліну, мкмоль/г	Дослідження, n=47	Контроль, n=49
3 доба	1,58 (1,41-1,65)	1,39 (1,14-1,57)
10 доба	1,23 (1,06; 1,3)*	1,01 (0,98; 1,26)#
28 доба	0,95 (0,89; 0,96)**	0,9 (0,87; 0,94)##

Примітка: * - різниця статистично значуща при порівнянні показників дослідної групи на 3-ю добу та 10-ю добу за критерієм Вілкоксона. ** - різниця статистично значуща при порівнянні показників дослідної групи на 10-ю добу та 28-ю добу за критерієм Вілкоксона. # - різниця статистично значуща при порівнянні показників контрольної групи на 3-ю добу та 10-ю добу за критерієм Вілкоксона. ## - різниця статистично значуща при порівнянні показників контрольної групи на 10-ю добу та 28-ю добу за критерієм Вілкоксона.

В контрольній групі пацієнтів хворих на хронічний риносинусит ГАГ демонструють тенденцію до поступового зниження від 3-ї до 28-ї доби після хірургічного втручання (Таб. 4.8). З 3-ї по 10-ю добу концентрація ГАГ в слизовій оболонці носа знижується на 6,43%. З 10-ї по 28-ю добу концентрація ГАГ в слизовій оболонці носа знижується на 9,39%.

Застосування N-ацетилцистеїну у хворих на хронічний риносинусит після хірургічного втручання змінює динаміку концентрації ГАГ в слизовій оболонці порожнини носа. Спостерігається зниження концентрації ГАГ в назальному слизі на 10-ю добу після хірургічного лікування на 11,59% порівняно із 3-ю добою в групі контролю. Проте в групі застосування N-ацетилцистеїну не спостерігається статистично значуще зниження концентрації ГАГ на 10-ю добу, порівняно з 28-ю добою після хірургічного втручання.

Таблиця 4.8

Динаміка зміни концентрації ГАГ в назальному слизі в післяопераційний період на 3-ю, 10-у та 28-у добу, Ме(Q25%÷ Q75%).

Концентрація ГАГ, мкмоль/л	Групи	
	Дослідження, n=47	Контроль, n=49
3 доба	2,76 (2,48-2,79)	2,49 (2,41-2,68)
10 доба	2,44 (2,32; 2,48)*	2,33 (2,25; 2,45)#
28 доба	2,45 (2,33; 2,48)	2,13 (2,09; 2,17)##

Примітка: * - різниця статистично значуща при порівнянні показників дослідної групи на 3-ю добу та 10-у добу за критерієм Вілкоксона. ** - різниця статистично значуща при порівнянні показників дослідної групи на 10-у та 28-у добу за критерієм Вілкоксона. # - різниця статистично значуща при порівнянні показників контрольної групи на 3-ю добу та 10-у добу за критерієм Вілкоксона. ## - різниця статистично значуща при порівнянні показників контрольної групи на 10-у добу та 28-у добу за критерієм Вілкоксона.

Таким чином, застосування N-ацетилцистеїну ефективно прискорює процеси, які характерні для відновлення слизової оболонки носа хворих на хронічний риносинусит в післяопераційний період.

Матеріали розділу опубліковані: Falko A., Naumenko O. Influence of Topical N-Acetylcysteine Therapy on Macrophage Polarization Markers in Chronic Rhinosinusitis Patients . Journal of Biochemical Technology. 2023; 14(3): 30-36. doi: 10.51847/2bzQWflbGs.

РОЗДІЛ 5

ОЦІНКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ РИНОСИНУСИТОМ

Проведене опитування пацієнтів з хронічним риносинуситом до хірургічного лікування за анкетною SNOT22 виявило відсутність статистично значущої різниці ($p > 0,1$) між якістю життя пацієнтів в контрольній та дослідній групі (Таб. 5.1).

Таблиця 5.1

Якість життя пацієнтів відповідно до результатів анкетування SNOT-22 пацієнтів досліджуваної та контрольної груп до хірургічного лікування ($M \pm SD$).

Показник	Групи		Рівень значимості відмінності між групами, p
	Дослідження, n=47	Контроль, n=49	
Кількість балів за SNOT22	18,32±2,41	17,68±1,81	>0,1*

Примітка: * - p визначено між контрольною та дослідною групами за допомогою критерію Стьюдента для двох незалежних вибірок.

На 3-ю та 10-у добу після хірургічного лікування, основні скарги обстежених пацієнтів обох груп згідно SNOT-22: закладеність носа, виділення з порожнини носа, ринорея, густі виділення з носа, зниження смаку/запаху, лицевий біль, нічні пробудження, відсутність повноцінного сну, втомлюваність, зниження працездатності.

На 3-ю добу після операційного втручання відмічається статистично значуще зниження кількості балів відповідно до анкети SNOT-22 в групі дослідження порівняно із контрольною групою на 5,7% ($p < 0,05$) (Таб. 5.2).

На 10-у добу післяопераційного періоду відмічається схожа тенденція, про що свідчить зниження кількості балів відповідно до анкети SNOT-22 в групі дослідження порівняно із контрольною групою на 13,04% ($p < 0,05$).

На 28-у добу після хірургічного лікування у пацієнтів обох груп основні скарги, згідно анкети SNOT-22: виділення з носа, ринорея, закладеність носа. Визначається більш виражена симптоматика у пацієнтів групи контролю, відносно пацієнтів групи дослідження, про що свідчить зниження кількості балів відповідно до анкети SNOT-22 в групі дослідження порівняно із контрольною групою на 50,0% ($p < 0,01$).

Таблиця 5.2

Якість життя пацієнтів відповідно до результатів анкетування SNOT-22 після хірургічного лікування, Me(Q25%÷Q75%).

Кількість балів за SNOT22	Групи		Рівень значимості відмінності між групами, p
	Дослідження, n=47	Контроль, n=49	
3 доба	33(31-35)	35(33-37)	<0,05*
10 доба	20(18-22)	23(21-25)	<0,05*
28 доба	2(1-3)	4(3-5)	<0,01*

Примітка: * - p визначено між контрольною та дослідною групами за допомогою U-критерію Манна-Уїтні для двох незалежних вибірок з двосторонньою критичною областю.

Зменшена кількість балів відповідно до анкети SNOT-22 в дослідній групі на 3-ю, 10-у та 28-у добу після оперативного втручання з приводу хронічного риносинуситу свідчить про здатність N-ацетилцистеїну ефективно покращувати якість життя пацієнтів порівняно із стандартним післяопераційним доглядом.

Аналізуючи динаміку змін якості життя пацієнтів контрольної групи відповідно до результатів анкетування SNOT-22 варто відмітити зниження суми балів на 10 добу після оперативного втручання на 34,29% ($p < 0,01$) порівняно із 3-ю добою (Таб. 5.3). Сума балів також знижується на 28-у добу після хірургічного втручання на 82,61% ($p < 0,01$) порівняно із 10-ю добою.

Таблиця 5.3

Динаміка змін якості життя в післяопераційний період відповідно до результатів тестування анкетування SNOT-22 у пацієнтів на 3-ю, 10-у та 28-у добу, Me(Q25%÷ Q75%).

Кількість балів за SNOT22	Групи	
	Дослідження, n=47	Контроль, n=49
3 доба	33(31-35)	35(33-37)
10 доба	20(18-22)*	23(21-25)#
28 доба	2(1-3)**	4(3-5)##

Примітка: * - різниця статистично значуща при порівнянні показників дослідної групи на 3 добу та 10 добу за критерієм Вілкоксона. ** - різниця статистично значуща при порівнянні показників дослідної групи на 10-у добу та 28-у добу за критерієм Вілкоксона. # - різниця статистично значуща при порівнянні показників контрольної групи на 3-у добу та 10-у добу за критерієм Вілкоксона. ## - різниця статистично значуща при порівнянні показників контрольної групи на 10-у добу та 28-у добу за критерієм Вілкоксона.

Таким чином, можна відмітити, що якість життя пацієнтів, що перенесли оперативне втручання з приводу хронічного риносинуситу, відповідно до результатів анкетування за SNOT-22 починає покращуватись з 3-ї доби, а найбільшу інтенсивність проявляє в період з 10-ї по 28-у добу післяопераційного періоду.

Динаміка змін якості життя пацієнтів дослідної групи відповідно до результатів анкетування SNOT-22 показує зниження суми балів на 10-у добу

після оперативного втручання на 39,39% ($p < 0,01$) порівняно із 3-ю добою. Сума балів також знижується на 28-у добу після хірургічного втручання на 90,0% ($p < 0,01$) порівняно із 10-ю добою.

Отже спостерігається схожа із контрольною групою тенденція, згідно якої якість життя пацієнтів, що перенесли оперативне втручання з приводу хронічного риносинуситу, починає покращуватись з 3 доби, а найбільшу інтенсивність проявляє в період з 10-ї по 28-у добу післяопераційного періоду. Проте застосування N-ацетилцистеїну в післяопераційний період у пацієнтів із хронічним риносинуситом показує більш швидку динаміку покращення якості життя, що свідчить про ефективність застосування N-ацетилцистеїну у хворих на хронічний риносинусит для усунення основних скарг в післяопераційний період.

Матеріали розділу опубліковані: Фалько А, Науменко О. Визначення впливу топічного застосування N-ацетилцистеїну на швидкість відновлення пацієнтів з хронічним риносинуситом після хірургічного лікування, на основі показників тесту SNOT-22. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2023; 141(3): 54-60. doi: 10.32345/USMYJ.3(141).2023.54-60.

РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У нашому дослідженні для оцінки якості життя пацієнтів у післяопераційному періоді ми використовували дані анкетування із використанням SNOT-22. Схожу методику оцінки ефективності впливу FESS на якість життя пацієнтів із хронічним риносинуситом було застосовано в роботі Sharma A. та ін. [71]. У своїй роботі Sharma A. та Іна. застосували SNOT-22 для оцінки зміни якості життя пацієнтів після FESS через 3 місяці після оперативного втручання та показали його діагностичну ефективність [71]. Також, інші дослідники в основному, проводили оцінку якості життя до хірургічно лікування та через 12-24 тижні після хірургічного лікування. Дані дослідження порівнювали різні методи післяопераційного догляду, але загалом, оцінювали саме аналіз ефективності FESS в довготривалій перспективі, а не вплив топічної терапії на післяопераційну рану [73, 170-176].

Варто звернути увагу на дослідження Mark Gruchlik та інш. (2023), в якому висвітлювалася динаміка стану пацієнтів після FESS в ранній післяопераційний період з першого дня до хірургічного лікування та через 12-14 діб, 4 тижні та 6 місяців після хірургічного лікування хронічного риносинуситу. Однак, якоїсь порівняльної характеристики проведено не було [177].

В роботі Verma P. та інш. SNOT-22 був застосований у проспективному лонгітудинальному дослідженні змін якості життя пацієнтів після FESS двічі: на 3 та 6 місяць після операції [178]. В наукових працях Wu A.W. та інш. та Dharmarajan H. та інш. тестування SNOT-22 для оцінки якості життя в післяопераційних період після FESS також проводиться на 3 місяць або на більш віддалений від операції термін [179, 180]. Деякі автори використовують SNOT-22 і для оцінки якості життя в більш віддалені періоди. Так в роботі Singh G.B. та інш. тестування SNOT-22 проводилось протягом цілого року після застосування FESS для лікування хронічного риносинуситу [181]. Makary C.A. та інш. застосовував SNOT-22 для оцінки якості життя дітей прооперованих методом FESS через 10 років після операції [182]. Rimmer R.A. та інш.

застосовував SNOT-22 у своєму дослідженні для оцінки якості життя пацієнтів після FESS до 3 місяця після операції, на 3 місяць та через 6 місяців [183]. У наукових працях Deva F.A.L. та Hashemian F. та інш. SNOT-22 був використаний із діагностичною метою в більш ранні терміни (на 1 перший місяць) після операції з приводу хронічного риносинуситу методом FESS [184, 185].

В нашій роботі SNOT-22 використовується на 3, 10 та 28 добу після FESS та показує поступове збільшення якості життя за результатами анкетування. В сучасній науковій літературі наявна обмежена кількість даних щодо застосування SNOT-22 до оперативного втручання та з метою оцінки якості життя пацієнтів, які були прооперовані методом FESS на етапі загоєння прооперованої слизової оболонки в ранньому післяопераційному періоді. В нашому дослідженні ми показали ефективність SNOT-22 в якості діагностичного інструменту для оцінки процесів загоєння післяопераційної рани після FESS. Вплив перекладу питань анкети на українську мову на результати тестування є мінімальним, оскільки за даними Koskinen A. та інш. переклад питань SNOT-22 на фінську мову, яка є однією із найскладніших, не впливає на якість анкетування та достовірність результатів SNOT-22 [186].

Ambrosino P. та інш., провели системний огляд з метааналізом порівняння рівня NO-синтази у пацієнтів з хронічним риносинуситом з та без поліпів і здоровими людьми. Для цього було відібрано 23 наукові статті. В системний огляд були включені дані з робіт, при яких проводилося як консервативне лікування ХР так і хірургічне. Вони виявили, що у пацієнтів з хронічним поліпозним риносинуситом рівень компонентів оксиду азоту вищий, ніж при хронічному риносинуситі без поліпів, однак у здорових людей цей показник найвищий серед усіх даних. Метааналіз дозволив провести кореляційний зв'язок між фенотипами ХР, однак не вдалося виявити референтних значень для NO [129].

У дослідженні Sadek A. та інш., вивчалася роль NO-синтази у пацієнтів з хронічним поліпозним риносинуситом. Забір матеріалу було взято під час операції. Пацієнти були поділені на 3 групи. У групі А матеріал брали з

бульозних носових раковин - контрольна група. У групі В (група алергічних поліпозів носа) і групі С (група неалергічних поліпозів носа) - групи дослідження, зразки брали з макроскопічно спостережуваних поліпозних ділянок із трьох відділів: порожнини носа, верхньощелепної та решітчастої пазух (передньої та задньої). Виявлено, що у пацієнтів з хронічним поліпозним риносинуситом рівень оксиду азоту збільшений у порівнянні з пацієнтами з ХР без поліпів. Але найбільшу експресію компонентів NO показали пацієнти групи А. [187].

Подібне дослідження провели Hang-jin Li та інш., де порівнювався рівень продукції NO та активність iNOS у пацієнтів з хронічним риносинуситом та міцетомою максиллярного синуса. Матеріал взятий під час операції. Виявлено надмірна експресія iNOS та, відповідно, збільшена продукція NO у пацієнтів з міцетомою максиллярного синуса, в порівнянні з пацієнтами з діагнозом ХР [188].

Zhu M. та інш. порівнювали рівні продукції NO у пацієнтів з хронічним поліпозним риносинуситом та хронічним риносинуситом без поліпів. Вони виявили зв'язок між рівнем NO та фенотипами хронічних риносинуситів - у пацієнтів з хронічним поліпозним риносинуситом рівень оксиду азоту більший, в порівнянні з ХР без поліпів [189].

За умов ХР збільшення експресії iNOS пов'язують із стимулюючим впливом інтерлейкіну 17-А (IL-17A) на резидентні макрофаги слизової оболонки носа, що призводить до зміщення їх функціональної поляризації в сторону переважання про-запального фенотипу M1 [190]. Збільшення активності та експресії iNOS за таких умов може слугувати маркером поляризації макрофагів, оскільки експресувати iNOS можуть лише поляризовані за M1 фенотипом макрофаги [191].

Shin C.H. та інш. у своїй роботі показали, що збільшення поляризації макрофагів за M1 фенотипом, і, відповідно, збільшення експресії iNOS за умов ХР пов'язано із впливом miRNA-19a та miRNA-614, що знаходяться у вдихуваному повітрі в якості забруднювачів на слизову оболонку порожнини носа [192]. Chen J. та інш. вказують у своєму дослідженні, що значну роль у

превалюванні M1 поляризації макрофагів за умов ХР відіграє сигналізація індукована інтерлейкіном 4 (IL-4) через вісь IL-4/STAT6/IRF4 [193]. Також у науковій літературі наведені дані щодо порушення сприйняття сигналізації від ангіотензин-перетворюючого ферменту 2 (англ. angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) у слизовій оболонці носа, що призводить до активації резидентних макрофагів із послідуною їх поляризацією по M1 фенотипу [194]. Окрім макрофагальної інфільтрації у слизовій оболонці порожнини носа за умов ХР також спостерігається інфільтрація іншими іммуно-компетентними клітинами такими, як CD⁴⁺-Т-хелпери, дендритні клітини, натуральні кілери та тучні клітини [195]. Також у науковій літературі наведено достатньо даних щодо накопичення у слизовій оболонці носа хворих на хронічний риносинусит CD⁶⁸⁺ макрофагів, що пов'язують із зниженням продукції інтерлейкіну 10 (IL-10) [196, 197].

В нашій науковій роботі ми провели дослідження динаміки змін NO-синтази до хірургічного лікування, що не проводилося в більшості вищезгаданих наукових дослідженнях. Також ми прослідкували динаміку змін показників компонентів циклу оксиду азоту в ранньому післяопераційному періоді, а також, вплив топічного лікування на цей процес.

Vlad D та ін., досліджували рівень аргінази в слизовій оболонці носа [42]. Вони визначали її рівень у пацієнтів з хронічним риносинуситом та порівняли з показниками хворих з діагнозом викривлення носової перегородки – контрольна група. Всім досліджуваним пацієнтам проведено хірургічне лікування, але не вказано в який період проводився забір біологічного матеріалу. Виявлено, що показники Аргінази у пацієнтів контрольної групи статистично вищі, у порівнянні з показниками хворих на ХР [42].

З іншого боку, в науковій літературі наведені дані щодо збільшення кількості протизапально-поляризованих макрофагів M2 у слизовій оболонці порожнини носа за умов ХР, особливо при наявності поліпозних розростань слизової оболонки [198]. Серед маркерів, що характеризують поляризацію макрофагів по M2 фенотипу у пацієнтів із ХР виділяють: C1QB, C3AR1, CCR1,

CD163, CD4, CD53, CD86, CSF1R, CYBB, FCER1G, FCGR3A, IL10RA, ITGB2, LAPTM5, PLEK, TYROBP [199]. Збільшення кількості макрофагів поляризованих за M2 фенотипом закономірно призведе до збільшення експресії та активності аргінази у слизовій оболонці порожнини носа, оскільки аргіназа є маркерним ферментом поляризації макрофагів за M2 фенотипом [200, 201].

Неконтрольований кластеризуючий аналіз виявив 2 основні ендотипи характерні для пацієнтів із ХР: (1) ендотип 2 типу та (2) ендотип не типу 2. Секвенування РНК додатково ідентифікувало помітну експресію запального транскрипту у 2 ендотипі. Так у слизовій оболонці носа хворих ХР за 2 ендотипом помітно збільшується концентрація РНК хемокінового ліганду 13 (CCL13) і 18 (CCL18) у макрофагах M2 [202].

Отже у слизовій оболонці порожнини носа за умов ХР можлива присутність як макрофагів поляризованих за M1 фенотипом [190-197], так і присутність певної популяції резидентних, або нерезидентних (мігрантів із кісткового мозку під впливом відповідних цитокінів) макрофагів поляризованих за M2 фенотипом [189-201]. Таким чином, у слизовій оболонці носа за умов ХР можливий розвиток дизрегуляції фізіологічного функціонування циклу оксиду азоту, що буде супроводжуватись одночасним збільшенням активності iNOS та аргіназ. У науковій літературі на даний час наведена обмежена кількість даних щодо змін в активностях iNOS та аргіназ за умов ХР, що ускладнює порівняння наших результатів із даними інших науковців, проте показує значну наукову новизну нашого дослідження функціонування L-аргінін-залежних ферментів циклу оксиду азоту.

Нітрити (NO_2^-) є продуктами окиснення оксиду азоту (NO) молекулярним киснем (O_2). Слизова оболонка порожнини носа, виконуючи бар'єрну функцію безпосередньо контактує із атмосферним повітрям навколишнього середовища, що створює умови для швидкого окиснення оксиду азоту до нітритів. Нітрити, разом із NO виконують важливу захисну функцію шляхом попередження утворення бактеріальних біоплівки на слизовій оболонці носа [203]. Нітрити також можуть проявляти прямі антибактеріальні властивості шляхом посилення

утворення активних форм кисню у реакціях Фентона, що опосередковуються іонами міді ($\text{Cu}^{1+/2+}$) [204]. Іншим антибактеріальним механізмом нітритів є інгібування купрум-вмісної цитохром-гем-оксидази у бактерій [205]. Також нітрити можуть відновлюватись до оксиду азоту та виявляти антибактеріальні властивості за рахунок збільшеної концентрації NO [206].

Неоднозначним метаболітом в слизовій оболонці порожнини носа виступає гідроген сульфід (сірководень, H_2S). Деякі наукові джерела розглядають H_2S як патогенетичний фактор, що призводить до втрати нюхового нейрона при субхронічній інтоксикації сірководнем [207]. Інші джерела вказують, що слизова оболонка носа є ультрачутливим нюховим сенсором для сірководню, як отруйного бактеріального метаболіту [208]. Було виявлено атипичний клас сенсорних нейронів в основному нюховому епітелії, клітини типу В, які активуються як H_2S , так і низькою концентрацією молекулярного кисню. Ці два стимули запускають, відповідно, Cnga2 - і Trpc2 -сигнальні шляхи, які діють в окремих субклітинних компартментах, віях і дендритній шишці, які інтегрують різні сигнали із зовнішнього середовища з відповідними адаптивними результатами [208]. З іншого боку рівень H_2S у видихуваному повітрі із носа може бути використаний у якості діагностичного інструменту. Було показано, що рівень H_2S у видихуваному повітрі пацієнтів із сезонним алергічним ринітом є значно нижчим за відповідний у здорових людей [209]. Було продемонстровано, що мінеральні води, збагачені H_2S були ефективні для лікування різних захворювань, а саме респіраторних захворювань (наприклад, алергічного риніту, астми та хронічної обструктивної хвороби легень) [210]. За фізіологічних умов пов'язані з продукцією H_2S ферменти (наприклад, цистатіонін- β -синтаза та цистатіонін- γ -ліаза) експресуються в легенях людини, де вони виконують муколітичну, антиоксидантну, протизапальну та антибактеріальну роль, таким чином сприяючи гомеостазу епітелію дихальних шляхів. Ці ефекти реалізуються головним чином через S-сульфгідратацію, посттрансляційну модифікацію, за допомогою якої H_2S здатний змінювати активність кількох мішеней, таких як іонні канали, вторинні месенджери, білки

тощо. Однак при респіраторних захворюваннях метаболізм H_2S змінюється, що, впливає на процес дихання [210]. За літературними даними рівень ендogenous H_2S підвищується за умов ХР, що сприяє збільшенню продукції про-запальних цитокінів, свідчить про те, що H_2S може функціонувати як медіатор запалення при ХР [211].

Екзогенне надходження H_2S , при застосуванні $NaHS$ у якості донатора H_2S , має здатність пригнічувати запалення дихальних шляхів шляхом полегшення фероптотичних змін *in vivo* та *in vitro*. $NaHS$, як донатор екзогенного H_2S , активує експресію Nrf2 та PPAR- γ та інгібує LC3B, NCOA4 та FTH1 у клітинах [212]. За останні два десятиліття сірководень став ендogenous регулятором широкого спектру фізіологічних функцій. H_2S має численні механізми взаємодії з іншими лабільними ендogenous молекулами (наприклад, NO) і активними формами кисню, що впливає на окислювальну посттранскрипційну модифікацію (персульфідацію або сульфгідратацію) білків. H_2S приймає участь у регуляції мембранного потенціалу, ендо- та екзоцитозу, руху клітин. Доведена роль H_2S в передачі нейронних сигналів, навчанні та формуванні пам'яті, регуляції судинної функції (включаючи ангиогенез, а також його спеціалізовану роль у цереброваскулярному, нирковому та легенево-судинному руслі) [213]. Було продемонстровано, що H_2S ендотеліального походження модулює ендотеліально-мезенхімальний перехід і зменшує тяжкість серцевої недостатності, спричиненої перевантаженням тиском, частково через механізми, пов'язані з оксидом азоту [214]. Сірководень може реалізовувати свої біологічні ефекти за допомогою 3 різних механізмів: 1) відновлення та/або пряме зв'язування гемових центрів металопро-теїнів, 2) виконання функції потужного антиоксиданту через поглинання активних форм кисню/активних форм азоту, 3) посттрансляційна модифікація білків шляхом додавання тіолової (-SH) групи на реакційноздатні залишки цистеїну: процес, відомий як персульфідація. Нижче рівня токсичності сірководень сприяє біогенезу та функції мітохондрій, забезпечуючи тим самим захист від клітинного стресу. Проте за умов збільшення концентрації сірководню у клітинах понад критичного рівня він може знижувати

продукцію АТФ та сприяти утворенню активних форм кисню (АФК) у мітохондріях [215, 216].

Глікозаміноглікани включають в себе різні фракції сульфатованих (гепарин, гепаран, кератан, дерматан та хондроїтин) та нессульфатованих (гіалуронова кислота) біологічних речовин. В нашому дослідженні ми визначали лише сульфатовані форми ГАГ до яких належать: гепаран сульфат, кератан сульфат, дерматан сульфат та хондроїтин сульфат. Наукові джерела показують, що при ХР зростає концентрація сіалільованого кератан сульфату, як реакція організму спрямована на пом'якшення опосередкованого еозинофілами запалення [217]. В цілому наукова література на даному етапі наводить обмежену кількість даних щодо змін у концентрації ГАГ у слизовій оболонці носа хворих на ХР.

Для ефективної реалізації бар'єрної функції епітеліальним тканинам необхідна структурна цілісність базальної мембрани, яка складається із впорядкованих шарів колагенових волокон. Унікальним компонентом колагену є L-гідроксипролін – амінокислота, яка включена лише до структури колагенових білків. Збільшення концентрації вільного L-гідроксипроліну у тканині свідчить про інтенсифікацію колагенолізу та зменшення синтезу колагенових волокон. Розпад колагену здебільшого контролюється специфічними протеазами – матриксними металопротеїназами (ММП). Було продемонстровано збільшення експресії ММП-12 у слизовій оболонці порожнини носа хворих на ХР [218]. Деякі наукові джерела пропонують використовувати дослідження циркулюючої в крові ММП-12 у якості маркера тяжкості риніту та ефективності його терапії [219]. Також наявні дані щодо зміни активності ММП-7, ММП-9 та тканинного інгібітора матриксних металопротеїназ (ТІМП) за умов ХР ускладненого алергічним ринітом та без ускладнень [220]. Для ХР характерним є зменшення активності різних тканинних інгібіторів матриксних металопротеїназ із одночасним зростанням активності ММП-9, ММП-2 та ММП-7 [221].

Особливістю нашого дослідження було визначення активності ферментів циклу оксиду азоту у динаміці після проведення FESS-терапії ХР.

FESS передбачає видалення невеликого об'єму слизової оболонки носа, що може бути сприйнято організмом як ушкодження. Генетично запрограмованою відповіддю на ушкодження на клітинному та тканинному рівнях є розвиток запалення з активацією про-запальних транскрипційних факторів [222, 223]. У відповідь на ушкодження слизової оболонки носа активується транскрипційний фактор NF- κ B (англ. nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) [224]. Під транскрипційним контролем NF- κ B знаходиться експресія iNOS, що може пояснити найвищі активності цього ферменту, що спостерігались у нашому дослідженні як у контрольній, так і у дослідних групах на 3 добу після оперативного втручання [225, 226]. Варто зазначити, що експресія iNOS може збільшуватись як у клітинах епітелію слизової оболонки порожнини носа, так і за рахунок зміни поляризації резидентних та кістково-мозкових макрофагів слизової оболонки в сторону переважання M1 фенотипу [227, 228]. Поступове зниження активності iNOS з часом у контрольній та дослідній групах свідчить про зниження інтенсивності запальної реакції та перехід запалення в проліферативну стадію. Це також підтверджується зростанням активності аргінази від найнижчого рівня, що спостерігався на 3 добу після оперативного втручання методом FESS, до найвищого на 28 добу після оперативного втручання методом FESS.

N-ацетилцистеїн має протизапальні властивості за рахунок його здатності блокувати активацію транскрипційного фактора NF- κ B шляхом впливу на miR-146a та p65 [229]. Також N-ацетилцистеїн має потужні антиоксидантні властивості, які можуть впливати на транслокацію до ядра транскрипційного фактора Nrf2 [230]. N-ацетилцистеїн також може знижувати активність транскрипційного фактора NF- κ B шляхом прямого поглинання АФК (антиоксидантний механізм), або шляхом інгібування формування інфламасоми NLRP3 [231, 232]. Варто зазначити, що повна блокада активації транскрипційного фактора NF- κ B є небезпечною, оскільки призводить до

зниження ефективності імунного захисту через нестачу АФК та активних форм азоту, що використовуються організмом людини як бактерицидні фактори [233, 234]. Врахувавши, що до патогенезу ХР може мати відношення зміна мікробіоти слизової оболонки носа, пов'язана з порушенням місцевого екологічного ландшафту (дисбіоз) більш високі активності іNOS, що спостерігаються у пацієнтів із дослідної групи є ознакою ефективного захисту слизової оболонки носа від майбутніх інвазій [235, 236, 237]. Відсутність негативних ефектів від більш високої активності іNOS у групі пацієнтів, які отримували N-ацетилцистеїн після лікування ХР методом FESS також підтверджується меншими балами відповідно до оцінки якості життя анкетуванням SNOT-22. Більш низька активність аргіназ на 28 добу після хірургічного лікування ХР у групі дослідження також може розглядатись як позитивне явище, оскільки регенераторні процеси на цьому етапі дослідження вже завершені. Збільшена активність аргіназ у цей період може загрожувати зростанням конкуренції між аргіназами та іNOS/cNOS за субстрат, що призведе до роз'єднання cNOS із субстратом та переходом цих ізоформ NOS на продукцію АФК із подальшим аутоушкодженням власних клітин [238, 239]. Тому можна вважати N-ацетилцистеїн ефективним засобом для місцевої терапії ХР після хірургічного лікування методом FESS, що регулює продукцію оксиду азоту у слизовій оболонці носа на всьому етапі загоєння.

Нижча концентрація нітритів на 28 добу після хірургічного лікування ХР методом FESS у групі дослідження свідчить про здатність N-ацетилцистеїну обмежувати накопичення нітритів у слизовій оболонці носа. Накопичення нітритів може загрожувати розвитком надмірної продукції АФК із подальшим розвитком оксидативного ушкодження біологічних полімерів (ДНК, білків, клітинних мембран) [240, 241]. Також небажані ефекти нітритів можуть виникати внаслідок взаємодії нітритів із мікробіотою порожнини рота. Наприклад, нітрити можуть перетворюватись на токсичні продукти мікроорганізмами [242]. Також нітрити можуть впливати на мікроорганізми та посилювати експресію їх ендотоксинів [243]. Тому здатність N-ацетилцистеїну

обмежувати накопичення нітритів у слизовій оболонці носа після хірургічного лікування ХР методом FESS свідчить про його ефективність в якості препарату для топічного застосування.

В групі дослідження ми спостерігали нижчу концентрацію сульфідів у слизовій оболонці носа пацієнтів прооперованих з приводу ХР методом FESS на 28 добу. Як вже зазначалось вище H_2S має неоднозначний вплив на функціональний стан слизової оболонки носа [212-216]. Проте, враховуючи дані тесту SNOT-22 пацієнтів із дослідної групи та здатність N-ацетилцистеїну виступати у якості донатора H_2S , можна припустити, що зниження концентрації H_2S у слизовій оболонці носа більшою мірою пов'язано із зменшенням його продукції бактеріями слизової оболонки [244, 245, 246]. На користь цього також свідчать дані щодо здатності N-ацетилцистеїну руйнувати бактеріальні біоплівки та регулювати мікробіоцинози в організмі людини та ссавців [247, 248]. Отже зниження концентрації H_2S на 28 добу відносно контрольної групи також свідчить про ефективність N-ацетилцистеїну в якості засобу топічної терапії в післяопераційний період.

N-ацетилцистеїн може інгібувати активність таких ферментів як гіалуронідаза 1 і гепараназа, що руйнують відповідно хондроїтин сульфати та гепаран сульфати [249]. Також здатність N-ацетилцистеїну бути донором атома сульфуру сприяє більшій сульфатації глікозаміфногліканів, що збільшує швидкість перетворення гепарину у гепаран сульфат в ушкодженій тканині [250]. Гепарин закономірно накопичується у ушкодженій, внаслідок FESS, слизовій оболонці для забезпечення її швидкої регенерації, проте більш активним стимулятором регенерації є сульфатована форма гепарину [251, 252]. Тому накопичення ГАГ у слизовій оболонці носа пацієнтів після хірургічного лікування ХР у групі дослідження свідчить про позитивний вплив N-ацетилцистеїну на післяопераційне загоєння.

Зростання концентрації вільного L-оксипроліну на 28 добу після хірургічного лікування ХР методом FESS у групі дослідження порівняно із контрольною групою може свідчити про посилення колагенолізу у слизовій

оболонці носа. Проте варто зазначити, що N-ацетилцистеїн має здатність знижувати активності ММП-2 та ММП-9 [253, 254]. Збільшення концентрації вільного L-оксипроліну при використанні N-ацетилцистеїну в післяопераційний період може бути пов'язано із антифібротичними ефектами препарату [255]. N-ацетилцистеїн не просто знижує активність ММП, а має здатність регулювати баланс між ММП та ТІМП, що і обумовлює його антифібротичні ефекти [256]. Тобто N-ацетилцистеїн може знижувати збільшену внаслідок інтоксикацій/ушкоджень колагенолітичну активність у тканині, проте знижує утворення колагену при загрозі розвитку фіброзу. Таким чином, збільшена концентрація вільного L-оксипроліну на 28 добу після хірургічного лікування ХР методом FESS у групі дослідження порівняно із контрольною групою свідчить про ефективність N-ацетилцистеїну у запобіганні розвитку фіброзу (утворення шрамів, синехій) слизової оболонки порожнини носа.

Найближчою у структурному сенсі до нашого дослідження є робота Дєєвої Ю.В. [20]. У цій роботі було проведено динамічне спостереження за показниками компонентів циклу оксиду азоту, а також за рівнем ГАГ, нітритів та сульфідного аніону у пацієнтів з хронічним риносинуситом після FESS [20]. Пацієнти були поділені на 2 групи. Дослідна група отримувала топічний N-ацетилцистеїн, контрольна – стандартне лікування. Забір біологічного матеріалу проведений на 3, 7, 14 та 21 добу після хірургічного лікування. Важливо зауважити, що забір біологічного матеріалу до хірургічного лікування у цьому дослідженні не проводився.

В нашому дослідженні, виявлено, що до хірургічного лікування рівень ферментів циклу оксиду азоту у обох груп був однаковим. Нами було виявлено, що до хірургічного лікування в назальному слизі більшість оксиду азоту продукується індукцйбельною ізоформою NO-синтази.

Згідно даних дослідження Дєєвої Ю.В., на 3-ю добу лікування статистичної різниці показників загальної активності NO-синтаз, активності індукцйбельної синтази (iNOS) та конститутивних (cNOS) ізоформ, активності аргіназ та концентрації нітритів у пацієнтів обох груп не було виявлено [20].

Відмічалась нижча концентрація глікозаміногліканів, вільного L-оксипроліну та сульфідного аніона у пацієнтів групи дослідження, відносно контрольної групи. На 7 добу зменшилась загальна активність NO-синтаз у пацієнтів основної групи порівняння, відносно контрольної [20]. В активності конститутивних (cNOS) ізоформ статистичної відмінності не виявлено. Активність аргіназ на 7-у добу була вищою у групи дослідження [20]. Концентрація нітритів статистично значимої відмінності не мала. Виявлено нижчу концентрацію ГАГ, L-оксипроліну та сульфідного аніона у групи дослідження. На 14-у добу у пацієнтів основної групи виявлено нижчі показники загальної активності NO-синтаз, за рахунок. В активності конститутивних ізоформ статистичної відмінності не виявлено. Активність аргіназ на 14-у добу була більша в основній групі. Концентрація ГАГ, L-оксипроліну та сульфідного аніона статистично більша була в групі контролю [20].

На 21-у добу після хірургічного лікування у досліджені Деевої Ю.В. виявлено збільшення активності iNOS та аргінази у основній групі. У групі контролю показники аргінази з 14-ї по 21-у статистично не змінювалися [20].

В нашому науковому дослідженні на 3-ю добу після хірургічного лікування, концентрації нітритів в назальному слизі більші у групи дослідження, а також більша концентрація глікозаміногліканів та L-оксипроліну, відносно групи контролю. Концентрація H_2S була нижчою, порівняно із контрольною групою пацієнтів. На 10-у добу концентрація нітритів та сульфідного аніону статистично значуще нижче у групи дослідження. Концентрація вільного L-оксипроліну, ГАГ в назальному слизі більший на 10-у добу після оперативного втручання у групи дослідження, порівняно із контрольною групою пацієнтів. На 28-му добу статистично значущих змін в концентрації нітритів в слизовій оболонці носа не виявлено. Концентрація ГАГ на 28-му добу більша у групи дослідження, а концентрація H_2S у дослідній групі в назальному слизі знижується та збільшується концентрація вільного L-оксипроліну, порівняно із контрольною групою.

В контрольній групі пацієнтів концентрація нітритів від 3 до 10 дня після хірургічного втручання знижується, проте відбувається їх збільшення з 10 по 28 день. Спостерігається зниження концентрації нітритів в назальному слизі на 10 добу після хірургічного лікування у групи дослідження, та збільшення їх концентрації на 28-у добу, порівняно із 10-ю добою. Динаміка зміни концентрації сульфідів в контрольній групі пацієнтів збільшується від 3-ї до 10-ї доби після хірургічного втручання, проте відбувається зниження його концентрації з 10-ї по 28-у добу після хірургічного втручання.

Спостерігається зниження концентрації L-оксипроліну в назальному слизі на 10-у добу після хірургічного лікування порівняно із 3-ю добою, у дослідної групи. Також, спостерігається зниження концентрації L-оксипроліну на 28 добу порівняно із 10 добою.

В контрольній групі рівень ГАГ поступового знижується з 3-ї по 28-у добу після хірургічного втручання.

У групи дослідження спостерігається зниження концентрації ГАГ в назальному слизі на 10 добу після хірургічного лікування ХР, порівняно із 3 добою. Проте не спостерігається статистично значуще зниження концентрації ГАГ порівняно із 28 добою.

Відмінності у результатах дослідження між роботою Дєєвої Ю.В. [20] та нашим дослідженням можуть бути пов'язані із імуномодулюючим впливом інфекції COVID-19 на організми пацієнтів, оскільки пік інфекції припав на 2021-2022 роки [257-260].

В цілому застосування N-ацетилцистеїну в якості засобу топічної терапії в післяопераційний період у хворих на ХР ефективно нормалізує продукцію оксиду азоту, перешкоджає накопиченню нітритів та сульфідів у слизовій оболонці носа, виявляє антифібротичний ефект та сприяє накопиченню про-регенераторних ГАГ.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і розв'язання наукової задачі, що полягає у підвищенні ефективності лікування пацієнтів із ХР після хірургічного лікування, шляхом застосування в післяопераційний період N-ацетилцистеїну у якості засобу топічної терапії.

1. Виявлено, що місцеве застосування мукоактивних препаратів після хірургічного лікування ХР покращує відновлення слизової порожнини носа, оскільки ГАГ є потужним стимулятором клітинної регенерації та відновлення сполучнотканинних елементів. Так, на 28 добу після хірургічного лікування концентрація ГАГ в назальному слизі у групи контролю знижується на 19,2% ($p < 0,01$), у групи дослідження на 9,9% ($p < 0,05$), в порівнянні з показниками до лікування.

2. Визначено, що N-ацетилцистеїн позитивно впливає на запальну відповідь слизової порожнини носа та пришвидшує перехід запалення в стадію проліферації, оскільки найбільше зниження активності iNOS в назальному слизі в післяопераційному періоді у хворих на ХР, спостерігається між 10-ю та 28-ю добою та складає 24,3% ($p < 0,05$) у групи контролю, 45,9% ($p < 0,01$) у групи дослідження.

3. З'ясовано, що N-ацетилцистеїн має здатність регулювати процеси регенерації, за рахунок впливу на активність аргіназ. Оскільки, в післяопераційний період у пацієнтів з хронічним риносинуситом з 10-ї по 28-у добу, в групі контролю, спостерігається зростання активності аргіназ на 15,4% ($p < 0,05$), в той час як в групі дослідження, активність аргіназ зростає на 48,8% ($p < 0,01$).

4. Виявлено, що використання топічного мукоактивного препарату після хірургічного лікування ХР, підвищує резистентність слизової порожнини носа до ушкодження, оскільки у групи контролю не відбувається змін концентрації сірководню в назальному слизі на 28 добу, в порівнянні з 3-ю добою, а у групи дослідження збільшується на 108,9 % ($p < 0,01$), що свідчить про

зростання антиоксидантного потенціалу назального слизу, за рахунок здатності сірководню, поглинати активні форми кисню та азоту.

5. Застосування N-ацетилцистеїну покращує якість життя пацієнтів з ХР після хірургічного лікування, шляхом зменшення основних скарг пацієнтів, таких як закладеність носа, виділення з порожнини носа, зниження смаку/запаху, лицевий біль, відсутність повноцінного сну, втомлюваність, оскільки на 28 добу показники SNOT-22 у групи контролю знижуються на 74,3%($p<0,05$) та на 86,9% ($p<0,05$) у групи дослідження, в порівнянні з результатами до лікування.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вивчення клінічних особливостей проходження післяопераційного періоду у пацієнтів з хронічним риносинуситом та впливу місцевої терапії на якісний склад назального слизу може стати підґрунтям для удосконалення тактики місцевого післяопераційного догляду .

2. Додаткове проведення анкетування SNOT-22 дає змогу краще оцінити ефективність післяопераційних заходів та спрогнозувати тактику місцевого лікувального процесу у пацієнтів з хронічним риносинуситом після хірургічного лікування.

3. Подальше вивчення якісного складу назального слизу, а саме метаболітів запалення та регенерації може стати додатковим методом оцінки стану слизової оболонки порожнини носа та пазух та може бути використане для кращого розуміння патогенетичних чинників розвитку хронічного риносинуситу.

ПЕРЕЛІК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Abdalla S, Alreefy H, Hopkins C. Prevalence of sinonasal outcome test (SNOT-22) symptoms in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis in the England and Wales National prospective audit. *Clin Otolaryngol*. 2012;37(4):276-82. doi:10.1111/j.1749-4486.2012.02527.x.

2. Whitney WW, et al. Associations Between Inflammatory Endotypes and Clinical Presentations in Chronic Rhinosinusitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2019; 7(8). doi:10.1016/j.jaip.2019.05.009.

3. Chapurin N, Khan S, Gutierrez J, Soler ZM. Economics of Medical and Surgical Management of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: A Contemporary Review. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2023;37(2):227-231. doi:10.1177/19458924221147501.

4. Ma C, Mehta NK, et al. Demographic Variation in Chronic Rhinosinusitis by Subtype and Region: A Systematic Review. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2022; 36(3):367-377. doi:10.1177/19458924211056294.

5. Anne J, Sreedharan S, Dosemane D, et al. Predictors of Surgical Outcomes After Functional Endoscopic Sinus Surgery in Chronic Rhinosinusitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022; 74(2), 835–841. doi:10.1007/s12070-020-01855-4.

6. Barham HP, Hall CA, Hernandez SC, et al. Impact of Draf III, Draf IIb and Draf IIa frontal sinus surgery on nasal irrigation distribution. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020; 10: 49– 52. doi:10.1002/alr.22447.

7. Bradshaw, Kimberley, and Narinder Singh. "Surgery of the Nasal Cavity." *Clinical and Biomedical Engineering in the Human*

Nose: A Computational Fluid Dynamics Approach. 2021: 43-62. doi:10.1007/978-981-15-6716-2_4.

8. Paul W Flint, Bruce H Haughey, et al. *Head and Neck Surgery*. 2020;3(7):43.

9. Jiramongkolchai P, Peterson A, et al. Randomized clinical trial to evaluate mometasone lavage vs spray for patients with chronic rhinosinusitis without nasal polyps who have not undergone sinus surgery. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020; 10: 936– 943. doi: 10.1002/alr.22586.
10. Iramongkolchai P, Patel S, Schneider JS. Use of Off-Label Nasal Steroid Irrigations in Long-Term Management of Chronic Rhinosinusitis. *Ear, Nose & Throat Journal.* 2021;100(5):329-334. doi:10.1177/0145561321998521.
11. Matera MG, et al. Current and emerging treatment modalities for bacterial rhinosinusitis in adults: A comprehensive review. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2022; 23(18). doi: 12.1080/14656566.2022.2147825.
13. Larry B, Fuad M, et al. Yardstick for the medical management of chronic rhinosinusitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology.* 2022; 128(2):118-128. doi: 10.1016/j.anai.2021.10.014.
14. Neighbors C, Salvador C, et al. Intranasal corticosteroid and oxymetazoline for chronic rhinitis: A systematic review. *The Journal of Laryngology & Otology.* 2022;136(1):8-16. doi:10.1017/S0022215121003364
15. Ratnawati LM, Pradiptha IPY. Anatomic variation of CT scan in chronic rhinosinusitis patients in sanglah provincial general hospital. *Biomed Pharmacol J.* 2019;12(4). doi: 10.13005/bpj/1842.
16. Ahmmed L, et al. A study of anatomical variations of osteomeatal complex in chronic rhinosinusitis patients: tomographic findings. *International Journal of Dental and Clinical Study.* 2021; 1(1):11-16.
17. Alanin MC, Hopkins C. Effect of Functional Endoscopic Sinus Surgery on Outcomes in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma.* 2020; 20(27). doi: 10.1007/s11882-020-00932-6.
18. Norwood TG, Grayson JW, Woodworth BA. Advances in Sinus Surgery for Nasal Polyps. *American Journal of Rhinology & Allergy.* 2023;37(2):162-167. doi:10.1177/19458924221147783.

19. Liu L, Chen Q, Pan M, et al. Roles of Anatomical Abnormalities in Localized and Diffuse Chronic Rhinosinusitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023. doi:10.1007/s12070-022-03370-0.
20. Дєєва ЮВ. Вплив Назального Спрею «Флу-Ацил Рино» На перебіг запального процесу та відновлення пацієнтів після FESS. *Otorhinolaryngology.* 2021;6:43-51. doi:10.37219/2528-8253-2021-6-43.
21. Koparal M, Kurt E, Altuntas E.E, et al. Assessment of mucociliary clearance as an indicator of nasal function in patients with COVID-19: a cross-sectional study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021:1863–1868. doi:10.1007/s00405-020-06457-y.
22. Jiao J, Zhang L. Influence of Intranasal Drugs on Human Nasal Mucociliary Clearance and Ciliary Beat Frequency. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2019;11(3):306-319. doi: 10.4168/aair.2019.11.3.306
23. Rajan N, Choudhury B, Prakash D, et al. Does prolonged use of n95 masks affect nasal mucociliary clearance a single group pre-post study. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology.* 2022;131(7):730-736. doi:10.1177/00034894211041821.
24. Newsome HL, et al. Clinical Importance of Nasal Air Conditioning: A Review of the Literature. *American Journal of Rhinology & Allergy.* 2019;33(6):763-769. doi:10.1177/1945892419863033
25. Заболотний ДІ, Мітін ЮВ, Безшапочний СБ, Дєєва ЮВ. *Оториноларингологія.* Всеукраїнське спеціалізоване видавництво «Медицина».2020. 4: 96-103.
26. Sobiesk JL, Munakomi S. Anatomy, Head and Neck, Nasal Cavity. In: *StatPearls.* StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). 2022; 41(1): 51-57. doi: 10.1055/s-0041-1740195.
27. Smith TD, Craven BA, et al. «Mucosal maps» of the canine nasal cavity: Micro-computed tomography and histology. 2021; 304: 127– 138. doi:10.1002/ar.24511.
28. Kia'i N, Bajaj T. Histology, Respiratory Epithelium. In: *StatPearls.* StatPearls Publishing, Treasure Island (FL). 2022. PMID: 31082105.

29. Cortez V, Schultz-Cherry S. The role of goblet cells in viral pathogenesis. 2021;288: 7060-7072. doi:10.1111/febs.15731.
30. Hill DB, Button B, Rubinstein M, Boucher RC. Physiology and pathophysiology of human airway mucus. *Physiol Rev.* 2022;102(4):1757-1836. doi: 10.1152/physrev.00004.2021.
31. Bustamante-Marin XM, et al. Cilia and mucociliary clearance. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology.* 2017; 9(4):17.
32. Mali AH, Shaikh AZ. A short review on nasal drug delivery system. *Asian Journal of Pharmacy and Technology.* 2021; 11(4):289-292.
33. Adivitiya Kaushik MS, et al. Mucociliary respiratory epithelium integrity in molecular defense and susceptibility to pulmonary viral infections. *Biology.* 2021; 10(2):95. doi:10.3390/biology10020095.
34. Zhu HY, Hong FF, Yang SL. The Roles of Nitric Oxide Synthase/Nitric Oxide Pathway in the Pathology of Vascular Dementia and Related Therapeutic Approaches. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22. doi: 10.3390/ijms22094540.
35. Picón-Pagès P, Garcia-Buendia J, et al. Functions and Dysfunctions of Nitric Oxide in Brain. *Biochim. Biophys. Acta Mol. Basis Dis.* 2019; 1865:1949–1967. doi:10.1016/j.bbadis.2018.11.007.
36. Kawasumi T, Takeno S, et al. The functional diversity of nitric oxide synthase isoforms in human nose and paranasal sinuses: contrasting pathophysiological aspects in nasal allergy and chronic rhinosinusitis. *Int. J. Mol. Sci.* 2021;22: doi:10.3390/ijms22147561.
37. Heffler E, Carpagnano GE, et al. Fractional exhaled nitric oxide (FENO) in the management of asthma: A Position Paper of the Italian Respiratory Society (SIP/IRS) and Italian Society of Allergy, Asthma and Clinical Immunology (SIAAIC). *Multidiscip. Respir. Med.* 2020;15(36). doi: 10.4081/mrm.2020.36.
38. Bachert C, Han JK, et al. Efficacy and Safety of Dupilumab in Patients with Severe Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps (LIBERTY NP SINUS-24 and LIBERTY NP SINUS-52): Results from Two Multicentre, Randomised, Double-

Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Phase 3 Trials. *Lancet*.2022;77(4). doi: 10.1111/all.15067.

39. Guimaraes LM, et al. Implications of SARS-Cov-2 infection on eNOS and iNOS activity: Consequences for the respiratory and vascular systems. *Nitric oxide*. 2021;111:64-71. doi: 10.1016/j.niox.2021.04.003.

40. Nocera AL, Mueller S, et al. Exosome Swarms Eliminate Airway Pathogens and Provide Passive Epithelial Immunoprotection Through Nitric Oxide. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2019;143:1525–1535. doi: 10.1016/j.jaci.2018.08.046.

41. Monga N, Sethi GS, et al. Lipid Mediators and Asthma: Scope of Therapeutics. *Biochem. Pharmacol.* 2020;179. doi: 10.1016/j.bcp.2020.113925.

42. Vlad D, Albu S. Arginase Isoform Expression in Chronic Rhinosinusitis. *Journal of Clinical Medicine.* 2019; 8(11):1809. doi:10.3390/jcm8111809.

43. Cheudjeu A. The SARS-CoV-2 Entry Inhibition Mechanisms of Serine Protease Inhibitors, OM-85, Heparin and Soluble HS Might Be Linked to HS Attachment Sites. *Molecules.* 2022;27(6):1947. doi: 10.3390/molecules27061947.

44. Wang JY, Roehrl MW, Roehrl VB, Roehrl MH. A master autoantigen-ome links alternative splicing, female predilection, and COVID-19 to autoimmune diseases. *J Transl Autoimmun.* 2022;5:100147. doi: 10.1016/j.jtauto.2022.100147.

45. Karakurt HU, PİR P. Integration of transcriptomic profile of SARS-CoV-2 infected normal human bronchial epithelial cells with metabolic and protein-protein interaction networks. *Turk J Biol.* 2020;44(3):168-177. doi: 10.3906/biy-2005-115.

46. Comas F, Latorre J, Ortega F, et al.. Activation of endogenous H₂S biosynthesis or supplementation with exogenous H₂S enhances adipose tissue adipogenesis and preserves adipocyte physiology in humans. *Antioxid Redox Signal.* 2021. doi: 10.1089/ars.2020.8206.

47. Ni K, Hua Y. Hydrogen sulfide exacerbated periodontal inflammation and induced autophagy in experimental periodontitis. *Int Immunopharmacol.* 2021 Jan 30;93:107399. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107399.

48. Wu J, Yang F, Zhang X, Chen G, Zou J, Yin L, Yang D. Hydrogen sulfide inhibits endoplasmic reticulum stress through the GRP78/mTOR pathway in rat chondrocytes subjected to oxidative stress. *Int J Mol Med*. 2021 Apr;47(4):34. doi: 10.3892/ijmm.2021.4867.

49. Manjuprasanna VN, Rudresha GV, Urs AP, Milan Gowda MD, Rajaiah R, Vishwanath BS. Drupin, a cysteine protease from *Ficus drupacea* latex accelerates excision wound healing in mice. *Int J Biol Macromol*. 2020 Dec 15;165(Pt A):691-700. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.09.215.

50. Joaquim M, Antoine A, et al. Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: Quality of Life in the Biologics Era. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2022; 10(6): 1434-1453. doi:10.1016/j.jaip.2022.03.002.

51. Phillips KM, Barbarite E, Hoehle LP, Caradonna DS, Gray ST, Sedaghat AR. Clinical Traits Characterizing an Exacerbation-Prone Phenotype in Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*. 2019;161(5):890-896. doi:10.1177/0194599819865474.

52. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology*. 2020 Apr;58(2):82-111. doi: 10.4193/rhin20.601.

53. Fokkens W, Desrosiers M, Harvey R, et al. EPOS2020: development strategy and goals for the latest European Position Paper on Rhinosinusitis. *Rhinology* 2019;57:162-8. doi: 10.4193/Rhin19.080.

54 de Beurs E, Carlier I, van Hemert A. Psychopathology and health-related quality of life as patient-reported treatment outcomes: evaluation of concordance between the Brief Symptom Inventory (BSI) and the Short Form-36 (SF-36) in psychiatric outpatients. *Qual Life*. 2022; 31:1461–1471. doi:10.1007/s11136-021-03019-5.

55. Saverino A, Zsirai E, Sonabend R, et al. Health related quality of life in COVID-19 survivors discharged from acute hospitals: results of a short-form 36-item survey/. 2021; 10:282 doi:10.12688/f1000research.50781.1.

56. Rezaei S, Khaksari Z. Validity and reliability of the short form health survey questionnaire (SF-36) for use in Iranian patients with traumatic brain injury (TBI). *Iranian Journal of Neurosurgery*. 2019; 5(2):79-91. doi: 10.32598/irjns.5.2.79.

57. Deeba F, Abbas SW, Ali I. Evaluation of the quality of life before and after functional endoscopic sinus surgery among patients with nasal polyps by means of SF-36 questionnaire. *International Journal of Otorhinolaryngology and Head and Neck Surgery*. 2020; 6(10):1827. doi: 10.18203/issn.2454-5929.ijohns20204183.

58. Huang ZZ, Chen XZ, et al. Budesonide nasal irrigation improved Lund–Kennedy endoscopic score of chronic rhinosinusitis patients after endoscopic sinus surgery. *European archives of oto-rhino-laryngology*. 2019; 276:1397-1403. doi: 10.1007/s00405-019-05327-6.

59. Locke TB, Sweis AM, et al. Treatment outcomes in aspirin-exacerbated respiratory disease based on the 12-item short form survey. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2021; 35(6):790-797. doi: 10.1177/19458924211001640.

60. Rabago D, Kille T, Mundt M, Obasi C. Results of a RCT assessing saline and xylitol nasal irrigation for CRS and fatigue in Gulf War illness. *Laryngoscope investigative otolaryngology*. 2020;5(4): 613-620. doi: 10.1002/lio2.425.

61. Fedorenko SM, Vitomskiy VV, Lazarieva OB, et al. Quality of life using the EQ-5D-5L and the features of its dynamics among the orthopedic profile patients in outpatient program of physical therapy. 2020. doi: 10.14739/2310-1210.2020.3.204898.

62. Feng YS, Kohlmann T, Janssen MF, Buchholz I. Psychometric properties of the EQ-5D-5L: a systematic review of the literature. *Quality of Life Research*. 2021;30:647-673. doi: 10.1007/s11136-020-02688-y.

63. Zhou T, Guan H, et al. Health-related quality of life in patients with different diseases measured with the EQ-5D-5L: a systematic review. *Frontiers in Public Health*. 2021;9. doi: 10.3389/fpubh.2021.675523.

64. Ping W, Zheng J, et al. Evaluation of health-related quality of life using EQ-5D in China during the COVID-19 pandemic. 2020;15(6). doi: 10.1371/journal.pone.0234850.
65. Hoehle LP, Phillips KM, et al. Responsiveness and minimal clinically important difference for the EQ-5D in chronic rhinosinusitis. *Rhinology*. 2019;57(2):110-116. doi: 10.4193/Rhin18.122.
66. Kazi AA, West EG, et al. Relationship between pain-related comorbidities and quality of life in patients with symptoms of chronic rhinosinusitis. *American Journal of Otolaryngology*. 2021;42(2):102862. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102862.
67. Zaidi TH, Zafar M, et al. Prevalence, determinants of chronic rhinosinusitis and its impact on quality of life among students in Karachi, Pakistan. *Future Science OA*. 2022; 8(9). doi: 10.2144%2Ffsoa-2022-0050.
68. Lamb M, Bacon DR, et al. Mental health burden of empty nose syndrome compared to chronic rhinosinusitis and chronic rhinitis. In *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2022;12(11):1340-1349. doi: 10.1002/alr.22997.
69. Poluan, FH, Marlina, L. Prevalence and risk factor of chronic rhinosinusitis and the impact on quality of life in students of the Medical Faculty Christian University of Indonesia in 2018. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2021;11(3-S):154-162. doi:10.22270/jddt.v11i3-S.4846.
70. Liu M, Liu J, Weitzel EK, Chen PG. The predictive utility of the 22-item sino-nasal outcome test (SNOT-22): A scoping review. In *International forum of allergy & rhinology*. 2022;12(1):83-102. doi: 10.1002/alr.22888.
71. Sharma A, Raghuwanshi N, Gupta Y, et al. Snot-22 a Predictive and Assessment Tool for Subjective Improvement After Fess in Patients of Chronic Rhinosinusitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023. doi:10.1007/s12070-023-03582-y.
72. Abdalla S, Alreefy H, Hopkins C. Prevalence of sinonasal outcome test (SNOT-22) symptoms in patients undergoing surgery for chronic rhinosinusitis in the

England and Wales National prospective audit. *Clin Otolaryngol.* 2012;37(4):276-82. doi: 10.1111/j.1749-4486.2012.02527.x.

73. Sharma, Anshul, et al. "Snot-22 a Predictive and Assessment Tool for Subjective Improvement After Fess in Patients of Chronic Rhinosinusitis. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery.* 2023: 1062-1068. doi: 10.1007/s12070-023-03582-y.

74. Shkorbotun Y. Evaluation of the ukrainian version of snot-22 questionnaire validity for assessing the quality of life in patients with chronic rhinosinusitis and nasal septum deviation. *Georgian Med News.* 2020 Nov;308:43-47.

75. Poluan F, et al. Overview of the Quality of Life of Chronic Rhinosinusitis Patients at the ENT Polyclinic in 2019-2021. *International Journal of Health Sciences and Research.* 2023;13(5):268-280. doi: 10.52403/ijhsr.20230531.

76. Seong H, et al. Phenotypes of Chronic Rhinosinusitis, *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice.* 2020;8(5):1505-1511. doi: 10.1016/j.jaip.2019.12.021.

77. Tai J, Han M, Kim TH. Therapeutic Strategies of Biologics in Chronic Rhinosinusitis: Current Options and Future Targets. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022; 23(10):5523. doi:10.3390/ijms23105523.

78. Wallace DV. Treatment options for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *In Allergy & Asthma Proceedings.*2021;42(6). doi: 10.2500/aap.2021.42.210080.

79. Tsuzuki K, Kuroda K, et al. Odontogenic chronic rhinosinusitis patients undergoing tooth extraction: Oral surgeon and otolaryngologist viewpoints and appropriate management. *The Journal of Laryngology & Otology.* 2020;134(3): 241-246. doi:10.1017/S0022215120000535

80. Kim SW. Considerations for the use of biologic agents in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Clinical and experimental otorhinolaryngology.* 2021;14(3): 245-246. doi: 10.21053/ceo.2021.01249.

81. Hahn J, Hoffmann, T, Appel H. The course of disease in patients with chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps—from topical steroids to antibody therapy. *Laryngo-Rhino-Otologie*.2023; 102:182. doi: 10.1055/s-0043-1767031.
82. Stefan T, et al. Challenges in topical therapy of chronic rhinosinusitis: The case of nasal drops application – A systematic review, *Auris Nasus Larynx*. 2020;47(4):536-543, doi: 10.1016/j.anl.2020.05.026.
83. Alanin, M. C., & Hopkins, C. (2020). Effect of functional endoscopic sinus surgery on outcomes in chronic rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2020; 20:1-7. doi: 10.1007/s11882-020-00932-6.
- 84 Sommer F, Hoffmann T, Lindemann J, Hahn J, Theodoraki MN. Radicality of maxillary sinus surgery and size of the maxillary sinus ostium. *HNO*. 2020;68:573-580. doi: 10.1007/s00106-020-00870-9.
85. Singh, GB, Arora N, Tomar S, Kwatra D, & Kumar S. The role of sinus CT in surgical treatment decisions for chronic rhinosinusitis. *American Journal of Otolaryngology*.2020; 41(6). doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102729.
86. Malpani, S. N., & Deshmukh, P. (2022). Deviated Nasal Septum a Risk Factor for the Occurrence of Chronic Rhinosinusitis. *Cureus*. 2022; 14(10). doi: 10.7759%2Fcureus.30261.
87. Samiullah D, & Shrivastava S. Anatomical Variations in the Maxillary air sinuses in patients with Chronic Rhinosinusitis—CT Radiological Study. 2022; 13(5):3448-3461. doi: 10.31838/jcdr.2022.13.05.433.
88. Englhard, AS, Ledderose, GJ. Anatomical findings in patients with chronic rhinosinusitis without nasal polyps requiring revision surgery. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2023; 89(4). doi: 10.1016/j.bjorl.2023.101287.
89. Lipworth, BJ, Chan R. The choice of biologics in patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9(12):4235-4238. doi: 10.1016/j.jaip.2021.07.023.
90. Lechien, JR, Debie G, Mahillon V, Thill MP, Rodriguez, A., Horoi, M., ... & Saussez, S. (2021). A 10-year follow-up of a randomized prospective study of 2

treatments for chronic rhinosinusitis without nasal polyps and investigation of the impact of gastroesophageal reflux disease in the resistance to treatment. *Ear, Nose & Throat Journal*. 2021; 100(5):569-577. doi: 10.1177/0145561319892460.

91. Passali D. et al. The management of chronic rhinosinusitis in clinical practice: An International Survey // *Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents*. – 2021; 35(1): 45-50. doi: 10.23812/21-1supp2-9.

92. Rahman DA, Sazzadul-haq DM, Alam DM. The Role of Concha Bullosa in Chronic Rhinosinusitis: A Single Centre Study // *South Asian Res J App Med Sci*. 2022; 4(1):1-6. doi:10.36346/sarjams.2022.v04i01.001.

93. Tsuzuki, K., Hashimoto, K., Okazaki, K., Nishikawa, H., & Sakagami, M. Predictors of disease progression after endoscopic sinus surgery in patients with chronic rhinosinusitis. *The Journal of Laryngology & Otology*. 2019;133(8): 678-684. doi: 10.1017/S0022215119001245.

94. Hwang SH, Kim SW, & Basurrah MA. Efficacy of steroid-impregnated spacers after endoscopic sinus surgery in chronic rhinosinusitis: A systematic review and meta-analysis. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*. 2023;16(2):148-158. doi: 10.21053/ceo.2022.01718.

95. Hasan DS, Ali MK, Fadhil AS, & Taha MR. Prevention of Middle Meatal Synechia Formation after Endoscopic Sinus Surgery with Different Packing Materials. *Iraqi Medical Journal*. 2019;65(2):161-166.

96. Lowery AS, Frank WV. Failure of Surgical Treatment in Children with Chronic Rhinosinusitis. *Pediatric Rhinosinusitis*. 2020: 267-275. doi: 10.1007/978-3-030-22891-0.

97. El-Antably AS, et al. Partial Resection versus Preservation of Middle Turbinate in Surgery for Chronic Rhinosinusitis With-Without Nasal Polyposis. *Egyptian Journal of Ear, Nose, Throat and Allied Sciences* 23.23.2022: 1-7. doi: 10.21608/ejentas.2021.89110.1406.

98. Alharbi, A ,et al. Complications of endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis in a tertiary care teaching hospital in Saudi Arabia. *Saudi Medical Journal*. 2023;44(6):601-606. doi: 10.15537%2Fsmj.2023.44.6.20230911.
99. Wang J, Ding R, Liang J, Wang H, Wang P. Morphological Effects of Cigarette Smoking on Respiratory System and Related Functions Based on AQP_s Expression. *International Journal of Morphology*. 2023;41(2):539-547. doi: 10.4067/s0717-95022023000200539.
100. Crotta S, Villa M, Major J., et al. Repair of airway epithelia requires metabolic rewiring towards fatty acid oxidation. *Nat Commun*.2023; 14:721. doi: 10.1038/s41467-023-36352-z.
101. Gohy S, Hupin C, Ladjemi MZ, et al. Key role of the epithelium in chronic upper airways diseases. *Clin Exp Allergy*. 2020; 50: 135– 146. doi: 10.1111/cea.13539.
102. HH Jeon, Yu Q, Lu Y, E Spencer, Lu C, etc. FOXO1 regulates VEGFA expression and promotes angiogenesis in healing wounds. *J Pathol*. 2018 Jul;245(3):258-264. doi: 10.1002/path.5075.
103. Saxena S, Maze M. Impact on the brain of the inflammatory response to surgery. *Presse Med*. 2018 Apr;47(4 Pt 2):e73-e81. doi: 10.1016/j.lpm.2018.03.011.
104. Selvarajah J, Saim AB, Bt Hj Idrus R, Lokanathan Y. Current and Alternative Therapies for Nasal Mucosa Injury: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(2):480. doi:10.3390/ijms21020480.
105. Shin JM, Yang HW, Park JH, Kim TH. Role of Nasal Fibroblasts in Airway Remodeling of Chronic Rhinosinusitis: The Modulating Functions Reexamined. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023; 24(4):4017. doi:10.3390/ijms24044017.
106. Lee K, Tai J, Lee SH, Kim TH. Advances in the Knowledge of the Underlying Airway Remodeling Mechanisms in Chronic Rhinosinusitis Based on the Endotypes: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021; 22(2):910. doi:10.3390/ijms22020910

107. Klingler AI, Stevens WW, Tan BK, Peters AT, Poposki JA, Grammer LC, Welch KC, Smith SS, Conley DB, Kern RC, Schleimer RP, Kato A. Mechanisms and biomarkers of inflammatory endotypes in chronic rhinosinusitis without nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;147(4):1306-1317. doi: 10.1016/j.jaci.2020.11.037.
108. Anne J, Sreedharan S, Dosemane D et al. Predictors of Surgical Outcomes After Functional Endoscopic Sinus Surgery in Chronic Rhinosinusitis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 74 (Suppl 2), 835–841 (2022). doi: 10.1007/s12070-020-01855-4.
109. Baban MI, Mirza B. & Castelnuovo P. Radiological and endoscopic findings in patients undergoing revision endoscopic sinus surgery. *Surg Radiol Anat*. 2020;42:1003–1012. doi:10.1007/s00276-020-02427-5.
110. Li W, Lu H, Wang H, Sun X and Wang D. Efficacy and safety of steroid-impregnated implants following sinus surgery: A meta-analysis. *The Laryngoscope*. 2020;130: 2754-2759. doi:10.1002/lary.28388.
111. Mingjie W, Bing Z, Yunchuan L, Shunjiu C, Qian H. Radical versus Functional Endoscopic Sinus Surgery for Osteitis in Chronic Rhinosinusitis. 2021; 83 (4): 234–241. doi: 10.1159/000513528.
112. Kun-Lin Y, Sheng-Dean L, Ming-Hsien T, Yi C, Huei-Yi K, Wei-Chih C. Nasality outcome in unilateral chronic rhinosinusitis following functional endoscopic sinus surgery, *Journal of the Formosan Medical Association*. 2022; 121(5):936-942. doi: 10.1016/j.jfma.2021.06.030.
113. Schalek P, Hart L, Fuksa J et al. Quality of life in CRSwNP: evaluation of ACCESS and Lund–Mackay computed tomography scores versus the QoL questionnaire. *Eur Arch Otorhinolaryngol* . 2022;279:5721–5725. doi: 10.1007/s00405-022-07494-5.
114. Safoor I, Hakim A, Ali M, Khurshid N, Iqbal S, Niazi SB. Correlation Between Lund-Mackay Ct Scores Before and after Surgery for Nasal Polyposis, An Evaluation of Medical and Surgical Treatment in Nasal Polyposis. *Pakistan Armed Forces Medical Journal*. 2023; 73(1):235-38. doi: 10.51253/pafmj.v73i1.8660

115. Gholam ADK, Gharibi R.. Studying the relationship between the Lund Mackay score and response to medical treatment in patients with chronic sinusitis. *The international tinnitus journal*. 2020;24(2):96-101. doi: 10.5935/0946-5448.20200019.

116. Aguiar C, Valente P, Medeiros N et al. Predictive factors of revision endoscopic sinus surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2023; 280:3265–3269. doi:10.1007/s00405-023-07856-7.

117. Abdelnaseer U, El Sayed Salem A, Shawky BH et al. Assessment of Nasal Obstruction Symptoms and Pulmonary Function Following Functional Endoscopic Sinus Surgery (FESS) in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*.2023; 75(4):3235-3241. doi:10.1007/s12070-023-03898-9

118. Galletti B, Gazia F, Freni F, Sireci F, & Galletti F. (2019). Endoscopic sinus surgery with and without computer assisted navigation: A retrospective study. *Auris Nasus Larynx*. 2019;46(4):520-525. doi:10.1016/j.anl.2018.11.004.

119. Hellgren, J, Lundberg, M et al. Unmet challenges in septoplasty–nordic studies from a uniform healthcare and geographical area. *Frontiers in surgery*. 2022; 9:1061440. doi: 10.3389/fsurg.2022.1061440.

120. Calvo-Henriquez C, Capasso R et al. Subjective and objective changes after turbinate surgery in pediatric patients: A systematic review. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2020; 135. doi:10.1016/j.ijporl.2020.110128.

121. Emine A, Meltem OY, Tayfun G, Sevtap G. Does Concentrated Growth Factor Used With Allografts in Maxillary Sinus Lifting Have Adjunctive Benefits, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2021;79(1):98-108. doi:10.1016/j.joms.2020.07.217.

122. Chen J, Liu D, Yang J, Jin C, Zhao C, & Cheng, J. Epidermal growth factor activates a hypoxia-inducible factor 1 α –microRNA-21 axis to inhibit aquaporin 4 in chronic rhinosinusitis. *Ann NY Acad Sci*. 2022.;1518:299– 314. doi:10.1111/nyas.14914

123. Zhang T, Chen Z, Zheng H, Cheng R, Lian B, Zhu C, Cui W and Tang H. Antibacterial and Anti-inflammatory Effects of Clarithromycin-Loaded Poly(L-Lactide) Membrane in Rabbit Postoperation Model of Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023; 169(5):1335-1344. doi:10.1002/ohn.370.
124. Zhang Y, Endam LM, Filali-Mouhim A, Bossé Y, Castano R, Desrosiers M. Polymorphisms in the nitric oxide synthase 1 gene are associated with severe chronic rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology & Allergy.* 2011;25(2):49-54. doi:10.2500/ajra.2011.25.3588.
125. Bazak R et al. Nitric oxide unravels the enigmatic function of the paranasal sinuses: a review of literature. *The Egyptian Journal of Otolaryngology.* 2020;36:1-5. doi: 10.1186/s43163-020-00011-7.
126. Takemoto K, Takeno S, Ishino T et al. Nitric oxide synthase-2 (CCTTT)n polymorphism is associated with local gene expression and clinical manifestations in patients with chronic rhinosinusitis. *European Journal of Inflammation.* 2022;20. doi:10.1177/20587392211052948
127. Binxiang T, Junhao Tet al. Diagnostic value and underlying mechanism of nasal nitric oxide in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps, *Molecular Immunology.* 2023;159:1-14. doi: 10.1016/j.molimm.2023.05.004.
128. Tai J, Shin J-M, Park J, Han M, Kim TH. Oxidative Stress and Antioxidants in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps. *Antioxidants.* 2023; 12(1):195. doi:10.3390/antiox12010195.
129. Ambrosino P, Molino A, Spedicato GA, Parrella P, Formisano R, Motta A, Di Minno MND, Maniscalco M. Nasal Nitric Oxide in Chronic Rhinosinusitis with or without Nasal Polyps: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Journal of Clinical Medicine.* 2020; 9(1):200. doi:10.3390/jcm9010200.
130. Meurs H, Zaagsma J, Maarsingh H, van Duin M. Recent Patents in Allergy/Immunology: Use of arginase inhibitors in the treatment of asthma and allergic rhinitis. *Allergy.* 2019 Jun;74(6):1206-1208. doi: 10.1111/all.13770.

131. S Clemente G et al. Arginase as a Potential Biomarker of Disease Progression: A Molecular Imaging Perspective. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21(15):5291. doi:10.3390/ijms21155291.

132. Dominika Z. Inhalations with thermal waters in respiratory diseases, *Journal of Ethnopharmacology*. 2021;281. doi:10.1016/j.jep.2021.114505.

133. Pedre B, Barayeu U, Ezeriņa D, Dick TP. The mechanism of action of N-acetylcysteine (NAC): The emerging role of H₂S and sulfane sulfur species. *Pharmacol Ther*. 2021 Dec;228:107916. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107916.

134. Li Y, Tan G, Liu J, et al. The Role of Relaxin-2 in Tissue Remodeling of Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2019;33(5):490-499. doi:10.1177/1945892419843828

135. Voynow JA, Zheng S, Kummarapurugu AB. Glycosaminoglycans as Multifunctional Anti-Elastase and Anti-Inflammatory Drugs in Cystic Fibrosis Lung Disease. *Frontiers in Pharmacology*. 2020;11. doi:10.3389/fphar.2020.01011.

136. Monzani D, Molinari G, Gherpelli C, Michellini L, Alicandri-Ciufelli M. Evaluation of Performance and Tolerability of Nebulized Hyaluronic Acid Nasal Hypertonic Solution in the Treatment of Chronic Rhinosinusitis. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2020;34(6):725-733. doi:10.1177/1945892420923927.

137. Enrico Savietto, Gino Marioni, Pietro Maculan, Andrea Pettorelli, Bruno Scarpa, Edi Simoni, Laura Astolfi, Rosario Marchese-Ragona, Giancarlo Ottaviano, Effectiveness of micronized nasal irrigations with hyaluronic acid/isotonic saline solution in non-polypoid chronic rhinosinusitis: A prospective, randomized, double-blind, controlled study, *American Journal of Otolaryngology* 2020;41(4). doi:10.1016/j.amjoto.2020.102502.

138. Amirapu S, Biswas K et al. Sinonasal tissue remodelling during chronic rhinosinusitis. *International Journal of Otolaryngology*. 2021;1. doi: 10.1155/2021/7428955.

139. Delemarre T, Bachert C. Neutrophilic inflammation in chronic rhinosinusitis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*. 2023; 23(1):14-21. doi: 10.1097/aci.0000000000000868.
140. Tai J, Lee K, Kim TH. Current Perspective on Nasal Delivery Systems for Chronic Rhinosinusitis. *Pharmaceutics*. 2021; 13(2):246. doi: 10.3390/pharmaceutics13020246.
141. Tangtrongsup S, Kisiday JD. Differential Effects of the Antioxidants N-Acetylcysteine and Pyrrolidine Dithiocarbamate on Mesenchymal Stem Cell Chondrogenesis. *Cell Mol Bioeng*. 2019;12(2):153-163. doi:10.1007/s12195-019-00566-3.
142. du Preez HN, Aldous C, Kruger HG, Johnson L. N-Acetylcysteine and Other Sulfur-Donors as a Preventative and Adjunct Therapy for COVID-19. *Adv Pharmacol Pharm Sci*. 2022. doi: 10.1155/2022/4555490.
143. Rudman, JR, Nguyen DM, Szczupak M, Younis RT. (2020). Postoperative Management of Pediatric Sinusitis. In: Ramadan, H., Baroody, F. (eds) *Pediatric Rhinosinusitis*. Springer, Cham. 2020:253-265. doi:10.1007/978-3-030-22891-0_20.
144. Mueller SK, Wendler O, Mayr S, Traxdorf M, Hosemann W, Olze H, Steinhart H, Wiegand S, Teymoortash A, Kuehnel T, Hackenberg S, Hummel T, Ambrosch P, Fazel A, Schick B, Baenkler HW, Koch M, Buerner H, Mantsopoulos K, Grundtner P, Nocera A, Agaimy A, Bleier B, Iro H. Effect of postoperative systemic prednisolone on short-term and long-term outcomes in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A multi-centered randomized clinical trial. *Front Immunol*. 2023;14. doi: 10.3389/fimmu.2023.1075066.
145. Jonathan AB et al. Review of evidence supporting the use of nasal corticosteroid irrigation for chronic rhinosinusitis, *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*.2023;130(1):46-57. doi: 10.1016/j.anai.2022.09.008.
146. Stryjewska-Makuch G et al. The Effect of Antileukotrienes on the Results of Postoperative Treatment of Paranasal Sinuses in Patients with Non-Steroidal Anti-

Inflammatory Drug-Exacerbated Respiratory Disease. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019; 179 (4): 281–289. doi:10.1159/000499134.

147. CHEN LL et al. (2021). Modified Jiegeng Yuansentang Combined with Conventional Therapy Improves Postoperative Mucosal Edema of Chronic Rhinosinusitis Patients with Nasal Polyps and Its Mechanism of Action. *Chinese Journal of Experimental Traditional Medical Formulae.* 2021;24:94-100.

148. Grayson JW, Harvey RJ. Topical corticosteroid irrigations in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019; 9:9-15. doi: 10.1002/alr.22331.

149. Peric A, Kovačević SV et al. Efficacy of hypertonic (2.3%) sea water in patients with aspirin-induced chronic rhinosinusitis following endoscopic sinus surgery. *Acta Oto-Laryngologica.* 2019;139(6):529-535. doi: 10.1080/00016489.2019.1605454.

150. Jun W, Li S, Zhi-Qun H et al. Efficacy of buffered hypertonic seawater in different phenotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps after endoscopic sinus surgery: a randomized double-blind study. *American Journal of Otolaryngology.* 2020; 41(5). doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102554.

151. Yang Y, Sun Y, Xiang F, Zhang M, Fu L et al. Efficacy and safety of traditional Chinese medicine nasal irrigation on chronic rhinosinusitis recovery after endoscopic sinus surgery: A protocol for a systematic review and meta-analysis. 2022; 17(8). doi:10.1371/journal.pone.0272371.

152. Park DY, Choi JH, Kim DK. et al. Clinical practice guideline: nasal irrigation for chronic rhinosinusitis in adults. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2022;15:5-23. doi: 10.21053/ceo.2021.00654.

153. De Flora S, Balansky R, La Maestra S. Rationale for the use of N-acetylcysteine in both prevention and adjuvant therapy of COVID-19. *FASEB J.* 2020;34(10):13185-13193. doi: 10.1096/fj.202001807.

154. Schwalfenberg GK. N-acetylcysteine: a review of clinical usefulness (an old drug with new tricks). *Journal of nutrition and metabolism.* 2021; 2021(1). doi:10.1155/2021/9949453.

155. Zmora O, Gutzeit O, Segal L, Sari B, Zvika M, Yuval G et al. Prophylactic antenatal N-Acetyl Cysteine administration combined with postnatal administration can decrease mortality and injury , 2021 markers associated with necrotizing enterocolitis in a rat model. *PLoS One*. 2020;15(6):e0233612. doi: 10.1371/journal.pone.0233612.
156. Kim SD, Cho KS. Treatment Strategy of Uncontrolled Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: A Review of Recent Evidence. *Int J Mol Sci*. 2023 Mar;24(5):5015. doi: 10.3390/ijms24055015.
157. Xu X, Reitsma S, Wang Y, Fokkens WJ. Highlights in the advances of chronic rhinosinusitis. *Allergy*. 2021 Nov;76(11):3349-3358. doi: 10.1111/all.14892.
158. Ciprandi G, Passali D, Bellussi LM, Passali FM. Rhinosinusitis: clinical-based phenotyping. *Acta Biomed*. 2022 Oct;93(5):e2022211. doi: 10.23750/abm.v93i5.12633.
159. Brescia G, Alessandrini L et al. Structured histopathology for endotyping and planning rational treatment in chronic rhinosinusitis. *American Journal of Otolaryngology*. 2021; 42(1). doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102795.
160. Qu X, Li H, Meng L. XBP1 Regulates the Transcription of HIF-1a in BALB/c Mice with Chronic Rhinosinusitis without Polyps. *Anal Cell Pathol (Amst)*. 2022;3066456. doi: 10.1155/2022/3066456.
161. Low T-H, Woods CM, Ullah S, Carney AS. A Double-Blind Randomized Controlled Trial of Normal Saline, Lactated Ringer's, and Hypertonic Saline Nasal Irrigation Solution after Endoscopic Sinus Surgery. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2014;28(3):225-231. doi:10.2500/ajra.2014.28.4031
162. Akimov O. Functioning of nitric oxide cycle in gastric mucosa of rats under excessive combined intake of sodium nitrate and fluoride / O.Ye. Akimov, V.O. Kostenko. *Ukr. Biochem. J*. 2016;88(6):70-75. doi: 10.15407/ubj88.06.070.
163. Hevel JM. Purification of the inducible murine macrophage nitric oxide synthase. *J. Biol. Chem*. 1991;266(34):22. doi: 10.1016/S0021-9258(18)54421-5.

164. Шараев П.Н. Метод определения гликозаминогликанов в биологических жидкостях . Лаб. Дело.1987; 5:330-332.
165. Volpi N. Purification of heparin, dermatan sulfate and chondroitin sulfate from mixtures by sequential precipitation with various organic solvents. J Chromatogr B Biomed Appl. 1996; 685(1): 27-34. doi:10.1016/0378-4347(96)00154-5.
166. Тетянец СС. Метод определения свободного оксипролина в сыворотке крови. Лабор. дело.1985;1:61-62.
167. Деклараційний патент на корисну модель № 111874 Україна, МПК (2013.01) G01N 21/31 G01N 33/52. Спосіб визначення загальної аргіназної активності в гомогенаті м'яких тканин / Акімов О.Є., Костенко В.О.; № у 2016 04957; заявл. 04.05.2016 ; опубл. 25.11.2016, Бюл. № 22.
168. Храмов ВА, Листопад ГГ. Модификация метода определения орнитина по Chinard и её использование для количественного определения сывороточной аргиназы. Лабораторное дело. 1973; 10: 591-592.
169. Kanda Y. Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZR' for medical statistics. Bone Marrow Transplant. 2013;48:452–458.
170. Grimm DR et al. SNOT-22 subdomain outcomes following treatment for sinonasal malignancy: a prospective, multicenter study. In International Forum of Allergy & Rhinology. 2024; 14(8):1314-1326. doi:10.1002/alr.23338.
171. Rao BA et al. POST-OPERATIVE OUTCOMES OF FUNCTIONAL ENDOSCOPIC SINUS SURGERY USING SINONASAL OUTCOME TEST (SNOT-22)-AN OBSERVATIONAL STUDY .Int J Acad Med Pharm. 2024; 6(1):287-296. DOI: 10.47009/jamp.2024.6.1.57.
172. Rahman AS, Hwang PH, Alapati R, et al. Indications and Outcomes for Patients With Limited Symptoms Undergoing Endoscopic Sinus Surgery. American Journal of Rhinology & Allergy. 2020;34(4):502-507. doi:10.1177/1945892420912159
173. Kothiwala M, Samdani S, Grover M et al. Efficacy of Topical High Volume Budesonide Nasal Irrigation in Post FESS Patients of Chronic Rhinosinusitis With or

Without Nasal Polyposis. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* . 2022;74 (2):1399–1407. doi: 10.1007/s12070-021-02509-9.

174. Vediappan RS et al. Wound healing in endoscopic sinus surgery: Phase 1 clinical trial evaluating the role of Chitogel with adjuvants. *Clinical Otolaryngology*. 2023; 48(2): 158–166. doi:10.1111/coa.13996.

175. Janwade A, Patil PH, Anklen NR et al. Efficacy of Normal Saline Nasal Spray Added to Standard Treatment Regimen of Chronic Rhinosinusitis: A Randomised Controlled Trial. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2023; 75(4):3453-3456. doi: 0.1007/s12070-023-03990-0.

176. Thejas SR et al. (2023). Symptomatic assessment in patients undergoing full-house functional endoscopic sinus surgery for pansinusitis using nonpowered instruments through the Sinonasal Outcome Test-22 Questionnaire in the rural population. *MRIMS J. Health Sci.* 2023 11(4): 278-282. doi: 10.4103/mjhs.mjhs_73_22.

177. Gruchlik M et al. Short-term quality of life after FESS in patients with chronic rhinosinusitis. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 2023; 102:328-S328. doi: 10.1055/s-0043-1767564.

178. Verma P, Rawat DS, Aseri Y, Verma PC, Singh BK. A prospective longitudinal study of clinical outcome and quality of life assessment in patients with chronic rhinosinusitis after functional endoscopic sinus surgery using sino nasal outcome test-22. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2022 74(2):792-799. doi: 10.1007/s12070-020-01847-4.

179. Wu AW et al. Voice-Related Quality of Life in Patients with Chronic Rhinosinusitis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2020; 129(10):983-987. doi: 10.1177/0003489420924061.

180. Dharmarajan H, Falade O, Lee SE, Wang EW. Outcomes of dupilumab treatment versus endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2022; 12(8):986-995. doi: 10.1002/alr.22951.

181. Singh GB, Arora N, Tomar S, Kwatra D, Kumar S. The role of sinus CT in surgical treatment decisions for chronic rhinosinusitis. *Am J Otolaryngol.* 2020;41(6):102729. doi: 10.1016/j.amjoto.2020.102729.
182. Makary CA et al. Long-term Follow-up of Pediatric Chronic Rhinosinusitis After Surgical Treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2023;132(11):1400-1403. doi: 10.1177/00034894231161417.
183. Rimmer RA et al. Rate of rhinosinusitis and sinus surgery following a minimally destructive approach to endoscopic transsphenoidal hypophysectomy. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(3):405-411. doi: 10.1002/alr.22482.
184. Deva F. Comparison of Conventional Nasal Douching with Corticosteroid Nasal Douching in Chronic Rhinosinusitis Patients Post Surgery. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023 Apr;75(Suppl 1):875-880. doi: 10.1007/s12070-022-03389-3.
185. Hashemian F, Sadegh S, Jahanshahi J, Seif Rabiei MA, Hashemian F. Effects of Vitamin D Supplementation on Recurrence of Nasal Polyposis after Endoscopic Sinus Surgery. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2020;32(108):21-28. doi: 10.22038/ijorl.2019.37766.2241.
186. Koskinen A et al. Translation, cross-cultural adaptation, and validation of the sino-nasal outcome test (snot)-22 for Finnish patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(2):405-410. doi: 10.1007/s00405-020-06297-w.
187. Sadek AA et al. Overexpression of inducible nitric oxide synthase in allergic and nonallergic nasal polyp. *Oxidative medicine and cellular longevity.* 2019(1). doi:10.1155/2019/7506103.
188. Hang-jin L, Yan G, Bo Y et al. Overexpression of Nitric Oxide and Inducible Nitric Oxide Synthase in Mucous Membrane of the Maxillary Sinus Fungus Ball. 2020; (1) doi:10.21203/rs.3.rs-37973/v1.
189. Zhu M, Gao X, Zhu Z et al. The roles of nasal nitric oxide in diagnosis and endotypes of chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *J of Otolaryngol - Head & Neck Surg.* 2020; 49(68). doi: 10.1186/s40463-020-00465-y.

190. Ryu G et al. Role of IL-17A in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyp. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2020 May;12(3):507-522. doi: 10.4168/aaair.2020.12.3.507.
191. Liu L, Guo H, Song A, Huang J, Zhang Y, Jin S, Li S, Zhang L, Yang C, Yang P. Progranulin inhibits LPS-induced macrophage M1 polarization via NF- κ B and MAPK pathways. *BMC Immunol.* 2020 Jun 5;21(1):32. doi: 10.1186/s12865-020-00355-y.
192. Shin CH, Byun J, Lee K, Kim B, Noh YK, Tran NL, Park K, Kim SH, Kim TH, Oh SJ. Exosomal miRNA-19a and miRNA-614 Induced by Air Pollutants Promote Proinflammatory M1 Macrophage Polarization via Regulation of ROR α Expression in Human Respiratory Mucosal Microenvironment. *J Immunol.* 2020 Dec 1;205(11):3179-3190. doi: 10.4049/jimmunol.2000456.
193. Chen J, Chen S, Gong G, Yang F, Chen J, Wang Y. Inhibition of IL-4/STAT6/IRF4 signaling reduces the epithelial-mesenchymal transition in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Immunopharmacol.* 2023 Aug; 121: 110554. doi:10.1016/j.intimp.2023.110554.
194. Huang WQ, Huang ZZ, Lai XP, Li Y, Chen XH, Wu HT, Chang LH, Zhang YN, Zhang GH. [The expression profile and potential regulatory mechanism of ACE2 in chronic rhinosinusitis with nasal polyps]. *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2022 Jun 7;57(6):692-698. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.cn115330-20210731-00504.
195. Xiong G, Xie X, Wang Q, Zhang Y, Ge Y, Lin W, Li M. Immune cell infiltration and related core genes expression characteristics in eosinophilic and non-eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Exp Ther Med.* 2020 Dec;20(6):180. doi: 10.3892/etm.2020.9310.
196. Li M, Fu Z, Qi C, Wang Q, Xie H, Li H. Some Macrophages With High Expression of CHOP Undergo Necroptosis in Chronic Rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2023 Jul;37(4):449-455. doi:10.1177/19458924231163974.
197. Wang ZC, Yao Y, Wang N, Liu JX, Ma J, Chen CL, Deng YK, Wang MC, Liu Y, Zhang XH, Liu Z. Deficiency in interleukin-10 production by M2 macrophages

in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2018 Nov;8(11):1323-1333. doi:10.1002/alr.22218.

198. Bao X, Liu B, Jiang Y, Feng T, Cao W, Shi J, Jiang Y, Chen X, Yang J, Li J, Zhou Z. Loss of SENP3 mediated the formation of nasal polyps in nasal mucosal inflammation by increasing alternative activated macrophage. *Immun Inflamm Dis.* 2023 Feb;11(2):e781. doi:10.1002/iid3.781.

199. Zhu Y, Sun X, Tan S, Luo C, Zhou J, Zhang S, Li Z, Lin H, Zhang W. M2 macrophage-related gene signature in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Front Immunol.* 2022 Nov 17;13:1047930. doi:10.3389/fimmu.2022.1047930.

200. Huang C, Wang J, Liu H, Huang R, Yan X, Song M, Tan G, Zhi F. Ketone body β -hydroxybutyrate ameliorates colitis by promoting M2 macrophage polarization through the STAT6-dependent signaling pathway. *BMC Med.* 2022 Apr 15;20(1):148. doi: 10.1186/s12916-022-02352-x.

201. Rui Y, Han X, Jiang A, Hu J, Li M, Liu B, Qian F, Huang L. Eucalyptol prevents bleomycin-induced pulmonary fibrosis and M2 macrophage polarization. *Eur J Pharmacol.* 2022 Sep 15;931:175184. doi:10.1016/j.ejphar.2022.175184.

202. Nakayama T, Lee IT, Le W, Tsunemi Y, Borchard NA, Zarabanda D, Dholakia SS, Gall PA, Yang A, Kim D, Akutsu M, Kashiwagi T, Patel ZM, Hwang PH, Frank DN, Haruna SI, Ramakrishnan VR, Nolan GP, Jiang S, Nayak JV. Inflammatory molecular endotypes of nasal polyps derived from White and Japanese populations. *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Apr;149(4):1296-1308.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2021.11.017.

203. Yang C, Mavelli GV, Nacharaju P, Li K, Cleare LG, Nosanchuk JD, Friedman JM, Abuzeid WM. Novel nitric oxide-generating platform using manuka honey as an anti-biofilm strategy in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020 Feb;10(2):223-232. doi: 10.1002/alr.22472.

204. Wang L, Peng R, Liu X, Heng C, Miao Y, Wang W, Carrier A, Oakes K, Zhang X. Nitrite-enhanced copper-based Fenton reactions for biofilm removal. *Chem Commun (Camb).* 2021 Jun 3;57(45):5514-5517. doi: 10.1039/d1cc00374g.

205. Zhang Y, Guo K, Meng Q, Gao H. Nitrite modulates aminoglycoside tolerance by inhibiting cytochrome heme-copper oxidase in bacteria. *Commun Biol.* 2020 May 27;3(1):269. doi: 10.1038/s42003-020-0991-4.

206. Kuang SF, Li X, Feng DY, Wu WB, Li H, Peng B, Peng XX, Chen ZG, Zhang TT. Nitrite Promotes ROS Production to Potentiate Cefoperazone-Sulbactam-Mediated Elimination to Lab-Evolved and Clinical-Evolved *Pseudomonas aeruginosa*. *Microbiol Spectr.* 2022 Aug 31;10(4):e0232721. doi: 10.1128/spectrum.02327-21.

207. Dorman DC. Use of Nasal Pathology in the Derivation of Inhalation Toxicity Values for Hydrogen Sulfide. *Toxicol Pathol.* 2019 Dec;47(8):1043-1048. doi: 10.1177/0192623319878401.

208. Koike K, Yoo SJ, Bleyemehl K, Omura M, Zapiec B, Pyrski M, Blum T, Khan M, Bai Z, Leinders-Zufall T, Mombaerts P, Zufall F. Danger perception and stress response through an olfactory sensor for the bacterial metabolite hydrogen sulfide. *Neuron.* 2021 Aug 4;109(15):2469-2484.e7. doi: 10.1016/j.neuron.2021.05.032.

209. Li L, Liu Y, Wang Q, Wang Z, Cui L, Xu Y, Guan K. Levels of nasal exhaled hydrogen sulfide in the general population and allergic rhinitis patients. *J Clin Lab Anal.* 2021 Mar;35(3):e23678. doi:10.1002/jcla.23678.

210. Viegas J, Esteves AF, Cardoso EM, Arosa FA, Vitale M, Taborda-Barata L. Biological Effects of Thermal Water-Associated Hydrogen Sulfide on Human Airways and Associated Immune Cells: Implications for Respiratory Diseases. *Front Public Health.* 2019 Jun 5;7:128. doi: 10.3389/fpubh.2019.00128.

211. Hwang JW, Jun YJ, Park SJ, Kim TH, Lee KJ, Hwang SM, Lee SH, Lee HM, Lee SH. Endogenous production of hydrogen sulfide in human sinus mucosa and its expression levels are altered in patients with chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Am J Rhinol Allergy.* 2014 Jan-Feb;28(1):12-9. doi: 10.2500/ajra.2014.28.3972.

212. Wang Y, Liao S, Pan Z, Jiang S, Fan J, Yu S, Xue L, Yang J, Ma S, Liu T, Zhang J, Chen Y. Hydrogen sulfide alleviates particulate matter-induced emphysema

and airway inflammation by suppressing ferroptosis. *Free Radic Biol Med.* 2022 Jun;186:1-16. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2022.04.014.

213. Cirino G, Szabo C, Papapetropoulos A. Physiological roles of hydrogen sulfide in mammalian cells, tissues, and organs. *Physiol Rev.* 2023 Jan 1;103(1):31-276. doi: 10.1152/physrev.00028.2021.

214. Li Z, Xia H, Sharp TE 3rd, LaPenna KB, Katsouda A, Elrod JW, Pfeilschifter J, Beck KF, Xu S, Xian M, Goodchild TT, Papapetropoulos A, Lefer DJ. Hydrogen Sulfide Modulates Endothelial-Mesenchymal Transition in Heart Failure. *Circ Res.* 2023 Jan 20;132(2):154-166. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.321326.

215. Murphy B, Bhattacharya R, Mukherjee P. Hydrogen sulfide signaling in mitochondria and disease. *FASEB J.* 2019 Dec;33(12):13098-13125. doi: 10.1096/fj.201901304R.

216. Wu D, Wang H, Teng T, Duan S, Ji A, Li Y. Hydrogen sulfide and autophagy: A double edged sword. *Pharmacol Res.* 2018 May;131:120-127. doi: 10.1016/j.phrs.2018.03.002.

217. Lee HS, Gonzalez-Gil A, Drake V, Li TA, Schnaar RL, Kim J. Induction of the endogenous sialoglycan ligand for eosinophil death receptor Siglec-8 in chronic rhinosinusitis with hyperplastic nasal polyposis. *Glycobiology.* 2021 Sep 9;31(8):1026-1036. doi:10.1093/glycob/cwab018.

218. Lygeros S, Danielides G, Kyriakopoulos GC, Grafanaki K, Tsapardoni F, Stathopoulos C, Danielides V. Evaluation of MMP-12 expression in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Rhinology.* 2022 Feb 1;60(1):39-46. doi: 10.4193/Rhin21.320.

219. Zhou Y, Xu M, Gong W, Kang X, Guo R, Wen J, Zhou D, Wang M, Shi D, Jing Q. Circulating MMP-12 as Potential Biomarker in Evaluating Disease Severity and Efficacy of Sublingual Immunotherapy in Allergic Rhinitis. *Mediators Inflamm.* 2022 Jun 12;2022:3378035. doi:10.1155/2022/3378035.

220. Xiang R, Zhang QP, Zhang W, Kong YG, Tan L, Chen SM, Deng YQ, Tao ZZ, Xu Y. Different effects of allergic rhinitis on nasal mucosa remodeling in chronic

rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2019 Jan;276(1):115-130. doi:10.1007/s00405-018-5195-x.

221. Guerra G, Testa D, Salzano FA, Tafuri D, Hay E, Schettino Bs A, Iovine R, Marcuccio G, Motta G. Expression of Matrix Metalloproteinases and Their Tissue Inhibitors in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: Etiopathogenesis and Recurrence. *Ear Nose Throat J.* 2021 Sep;100(5_suppl):597S-605S. doi: 10.1177/0145561319896635.

222. Choi MC, Jo J, Park J, Kang HK, Park Y. NF- κ B Signaling Pathways in Osteoarthritic Cartilage Destruction. *Cells.* 2019 Jul 17;8(7):734. doi: 10.3390/cells8070734.

223. de Gregorio E, Colell A, Morales A, Marí M. Relevance of SIRT1-NF- κ B Axis as Therapeutic Target to Ameliorate Inflammation in Liver Disease. *Int J Mol Sci.* 2020 May 29;21(11):3858. doi:10.3390/ijms21113858.

224. Chen M, Reed RR, Lane AP. Chronic Inflammation Directs an Olfactory Stem Cell Functional Switch from Neuroregeneration to Immune Defense. *Cell Stem Cell.* 2019 Oct 3;25(4):501-513.e5. doi:10.1016/j.stem.2019.08.011.

225. Ostojic M, Zevrnja A, Vukojevic K, Soljic V. Immunofluorescence Analysis of NF- κ B and iNOS Expression in Different Cell Populations during Early and Advanced Knee Osteoarthritis. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 16;22(12):6461. doi: 10.3390/ijms22126461.

226. Kumar J, Haldar C, Verma R. Melatonin Ameliorates LPS-Induced Testicular Nitro-oxidative Stress (iNOS/TNF α) and Inflammation (NF- κ B/COX-2) via Modulation of SIRT-1. *Reprod Sci.* 2021 Dec;28(12):3417-3430. doi: 10.1007/s43032-021-00597-0.

227. Wang S, Lu M, Wang W, Yu S, Yu R, Cai C, Li Y, Shi Z, Zou J, He M, Xie W, Yu D, Jin H, Li H, Xiao W, Fan C, Wu F, Li Y, Liu S. Macrophage Polarization Modulated by NF- κ B in Polylactide Membranes-Treated Peritendinous Adhesion. *Small.* 2022 Apr;18(13):e2104112. doi:10.1002/sml.202104112.

228. Chiang CF, Chao TT, Su YF, Hsu CC, Chien CY, Chiu KC, Shiah SG, Lee CH, Liu SY, Shieh YS. Metformin-treated cancer cells modulate macrophage polarization through AMPK-NF- κ B signaling. *Oncotarget*. 2017 Mar 28;8(13):20706-20718. doi:10.18632/oncotarget.14982.

229. Albeltagy RS, Mumtaz F, Abdel Moneim AE, El-Habit OH. N-Acetylcysteine Reduces miR-146a and NF- κ B p65 Inflammatory Signaling Following Cadmium Hepatotoxicity in Rats. *Biol Trace Elem Res*. 2021 Dec;199(12):4657-4665. doi: 10.1007/s12011-021-02591-8.

230. Ren J, Su D, Li L, Cai H, Zhang M, Zhai J, Li M, Wu X, Hu K. Anti-inflammatory effects of Aureusidin in LPS-stimulated RAW264.7 macrophages via suppressing NF- κ B and activating ROS- and MAPKs-dependent Nrf2/HO-1 signaling pathways. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2020 Jan 15;387:114846. doi: 10.1016/j.taap.2019.114846.

231. Wang N, Hao Y, Fu L. Trimethylamine-N-Oxide Promotes Osteoclast Differentiation and Bone Loss via Activating ROS-Dependent NF- κ B Signaling Pathway. *Nutrients*. 2022 Sep 23;14(19):3955. doi:10.3390/nu14193955.

232. Li Z, Chi H, Zhu W, Yang G, Song J, Mo L, Zhang Y, Deng Y, Xu F, Yang J, He Z, Yang X. Cadmium induces renal inflammation by activating the NLRP3 inflammasome through ROS/MAPK/NF- κ B pathway in vitro and in vivo. *Arch Toxicol*. 2021 Nov;95(11):3497-3513. doi:10.1007/s00204-021-03157-2.

233. Huang Y, Tian C, Li Q, Xu Q. TET1 Knockdown Inhibits *Porphyromonas gingivalis* LPS/IFN- γ -Induced M1 Macrophage Polarization through the NF- κ B Pathway in THP-1 Cells. *Int J Mol Sci*. 2019 Apr 24;20(8):2023. doi: 10.3390/ijms20082023.

234. Albarnaz JD, Ren H, Torres AA, Shmeleva EV, Melo CA, Bannister AJ, Brember MP, Chung BY, Smith GL. Molecular mimicry of NF- κ B by vaccinia virus protein enables selective inhibition of antiviral responses. *Nat Microbiol*. 2022 Jan;7(1):154-168. doi: 10.1038/s41564-021-01004-9.

235. Cho DY, Hunter RC, Ramakrishnan VR. The Microbiome and Chronic Rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2020 May;40(2):251-263. doi:10.1016/j.iac.2019.12.009.

236. Miraglia Del Giudice M, Parisi GF, Indolfi C, Manti S, Leonardi S, Decimo F, Ciprandi G. Nasal microbiome in chronic rhinosinusitis. *Minerva Pediatr (Torino)*. 2022 Oct;74(5):586-592. doi:10.23736/S2724-5276.20.05850-8.

237. Psaltis AJ, Mackenzie BW, Cope EK, Ramakrishnan VR. Unraveling the role of the microbiome in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2022 May;149(5):1513-1521. doi:10.1016/j.jaci.2022.02.022.

238. Łuczak A, Madej M, Kasprzyk A, Doroszko A. Role of the eNOS Uncoupling and the Nitric Oxide Metabolic Pathway in the Pathogenesis of Autoimmune Rheumatic Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2020 Apr 13;2020:1417981. doi: 10.1155/2020/1417981.

239. Wu Y, Ding Y, Ramprasath T, Zou MH. Oxidative Stress, GTPCH1, and Endothelial Nitric Oxide Synthase Uncoupling in Hypertension. *Antioxid Redox Signal*. 2021 Mar 20;34(9):750-764. doi:10.1089/ars.2020.8112.

240. Akhzari M, Barazesh M, Jalili S, Farzinezhadi Zadeh MM. Berberine Recovered Oxidative Stress Induced by Sodium Nitrite in Rat Erythrocytes. *Drug Metab Bioanal Lett*. 2022;15(3):192-201. doi:10.2174/2949681015666220902114519.

241. Akhzari M, Jalili S, Rashno S, Akmali M, Foruozaandeh H, Barazesh M. Evaluation of the Antioxidant Effects of Berberine against Sodium Nitrite-induced Oxidative Injury in the Rat Liver. *Curr Drug Saf*. 2023 Jan 19. doi: 10.2174/1574886318666230119093541.

242. Xu J, Wang M, Liu Q, Lin X, Pu K, He Z. Gut microbiota mediated the toxicity of high concentration of dietary nitrite in C57BL/6 mice. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022 Feb;231:113224. doi:10.1016/j.ecoenv.2022.113224.

243. Etter D, Büchel R, Patt T, Biggel M, Tasara T, Cernela N, Stevens MJA, Jöhler S. Nitrite stress increases staphylococcal enterotoxin C transcription and triggers

the SigB regulon. *FEMS Microbiol Lett.* 2022 Aug 3;369(1):fnac059. doi:10.1093/femsle/fnac059.

244. Bourgonje AR, Offringa AK, van Eijk LE, Abdulle AE, Hillebrands JL, van der Voort PHJ, van Goor H, van Hezik EJ. N-Acetylcysteine and Hydrogen Sulfide in Coronavirus Disease 2019. *Antioxid Redox Signal.* 2021 Nov 10;35(14):1207-1225. doi:10.1089/ars.2020.8247.

245. Pedre B, Barayeu U, Ezeriņa D, Dick TP. The mechanism of action of N-acetylcysteine (NAC): The emerging role of H₂S and sulfane sulfur species. *Pharmacol Ther.* 2021 Dec;228:107916. doi:10.1016/j.pharmthera.2021.107916.

246. Aldini G, Altomare A, Baron G, Vistoli G, Carini M, Borsani L, Sergio F. N-Acetylcysteine as an antioxidant and disulphide breaking agent: the reasons why. *Free Radic Res.* 2018 Jul;52(7):751-762. doi:10.1080/10715762.2018.1468564.

247. Ding Q, Guo R, Pei L, Lai S, Li J, Yin Y, Xu T, Yang W, Song Q, Han Q, Dou X, Li S. N-Acetylcysteine alleviates high fat diet-induced hepatic steatosis and liver injury via regulating the intestinal microecology in mice. *Food Funct.* 2022 Mar 21;13(6):3368-3380. doi:10.1039/d1fo03952k.

248. Dinicola S, De Grazia S, Carlomagno G, Pintucci JP. N-acetylcysteine as powerful molecule to destroy bacterial biofilms. A systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014 Oct;18(19):2942-8.

249. Ko K, Suzuki T, Ishikawa R, Hattori N, Ito R, Umehara K, Furihata T, Dohmae N, Linhardt RJ, Igarashi K, Toida T, Higashi K. Ischemic stroke disrupts the endothelial glycocalyx through activation of proHPSE via acrolein exposure. *J Biol Chem.* 2020 Dec 25;295(52):18614-18624. doi: 10.1074/jbc.RA120.015105.

250. du Preez HN, Aldous C, Kruger HG, Johnson L. N-Acetylcysteine and Other Sulfur-Donors as a Preventative and Adjunct Therapy for COVID-19. *Adv Pharmacol Pharm Sci.* 2022 Aug 10;2022:4555490. doi: 10.1155/2022/4555490.

251. de Oliveira RC, Sampaio LP, Shiju TM, Santhiago MR, Wilson SE. Epithelial Basement Membrane Regeneration After PRK-Induced Epithelial-Stromal

Injury in Rabbits: Fibrotic Versus Non-fibrotic Corneal Healing. *J Refract Surg.* 2022 Jan;38(1):50-60. doi: 10.3928/1081597X-20211007-02.

252. Hogwood J, Gray E, Mulloy B. Heparin, Heparan Sulphate and Sepsis: Potential New Options for Treatment. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023 Feb 10;16(2):271. doi: 10.3390/ph16020271.

253. Jaafarzadeh MM, Ranji N, Aboutaleb E. The effect of N-acetylcysteine on the levels of copper, zinc and expression of matrix metalloproteinases in the liver. *Pol J Vet Sci.* 2021 Jun;24(2):191-199. doi:10.24425/pjvs.2020.135816.

254. Wołosowicz M, Łukaszuk B, Kasacka I, Chabowski A. Diverse Impact of N-Acetylcysteine or Alpha-Lipoic Acid Supplementation during High-Fat Diet Regime on Matrix Metalloproteinase-2 and Matrix Metalloproteinase-9 in Visceral and Subcutaneous Adipose Tissue. *Cell Physiol Biochem.* 2022 Apr 15;56(2):166-179. doi: 10.33594/000000511.

255. Maghsadi Z, Azadmehr A, Moghadamnia AA, Feizi F, Hamidi N. N-Acetylcysteine attenuated pulmonary fibrosis induced by bleomycin via immunomodulation responses. *Res Pharm Sci.* 2023 Jan 19;18(2):177-184. doi: 10.4103/1735-5362.367796.

256. Kulshrestha R, Pandey A, Jaggi A, Bansal S. Beneficial effects of N-acetylcysteine on protease-antiprotease balance in attenuating bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *Iran J Basic Med Sci.* 2020 Mar;23(3):396-405. doi: 10.22038/IJBMS.2020.39031.9261.

257. El Karoui K, De Vriese AS. COVID-19 in dialysis: clinical impact, immune response, prevention, and treatment. *Kidney Int.* 2022 May;101(5):883-894. doi: 10.1016/j.kint.2022.01.022.

258. Li Q, Wang Y, Sun Q, Knopf J, Herrmann M, Lin L, Jiang J, Shao C, Li P, He X, Hua F, Niu Z, Ma C, Zhu Y, Ippolito G, Piacentini M, Estaquier J, Melino S, Weiss FD, Andreano E, Latz E, Schultze JL, Rappuoli R, Mantovani A, Mak TW, Melino G, Shi Y. Immune response in COVID-19: what is next? *Cell Death Differ.* 2022 Jun;29(6):1107-1122. doi: 10.1038/s41418-022-01015-x.

259. Fernandes Q, Inchakalody VP, Merhi M, Mestiri S, Taib N, Moustafa Abo El-Ella D, Bedhiafi T, Raza A, Al-Zaidan L, Mohsen MO, Yousuf Al-Nesf MA, Hssain AA, Yassine HM, Bachmann MF, Uddin S, Dermime S. Emerging COVID-19 variants and their impact on SARS-CoV-2 diagnosis, therapeutics and vaccines. *Ann Med*. 2022 Dec;54(1):524-540. doi: 10.1080/07853890.2022.2031274.

260. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM, Li T, Margolick JB, Pawelec G, Leng SX. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. *Ageing Res Rev*. 2021 Jan;65:101205. doi:10.1016/j.arr.2020.101205.

ДОДАТОК А

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ,
ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Фалько А, Науменко О. Визначення впливу топічного застосування N-ацетилцистеїну на швидкість відновлення пацієнтів з хронічним риносинуситом після хірургічного лікування, на основі показників тесту SNOT-22. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2023; 141(3): 54-60. doi: 10.32345/USMYJ.3(141).2023.54-60. (Здобувачем проведено опитування, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).
2. Фалько А.М., Науменко О.М. Вивчення впливу N-ацетилцистеїну на стан антиоксидантної та регенеративної активності у хворих на хронічний риносинусит після хірургічного лікування. Оториноларингологія. 2023; 4(6): 17-24. doi:10.37219/2528-8253-2023-4-17 . (Здобувачем проведено опитування, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).
3. Falko A, Naumenko O. Influence of Topical N-Acetylcysteine Therapy on Macrophage Polarization Markers in Chronic Rhinosinusitis Patients. J Biochem Technol. 2023;14(3):30-6. doi:10.51847/2bzQWflbGs (Здобувачем проведено опитування, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).

ДОДАТОК Б**АПРОБАЦІЯ МАТЕРІАЛІВ ДОСЛІДЖЕННЯ**

1. Фалько А. М., Науменко О. М. Оптимізація топічної терапії в післяопераційному періоді у пацієнтів з хронічним риносинуситом. IV україно-польський конгрес «Іноваційні технології в оториноларингології»: тези доповідей; 2022;10 червня. doi:10.32345/USMYJ.SUPPLEMENT.2.2022
2. Фалько А., Науменко О. Вплив топічного N-ацетилцистеїну на показники тесту SNOT-22 у пацієнтів з хронічним риносинуситом після хірургічного лікування. Україно-польський конгрес «Іноваційні технології в оториноларингології»: тези доповідей; Український науково-медичний молодіжний журнал. 2023; 1(137):85-86. doi:10.32345/USMYJ.SUPPLEMENT.1.2023

ДОДАТОК В

Анкета-опитувальник SNOT-22

Прізвище, ім'я, по-батькові:

Дата народження:

Контактний номер:

Погоджуюсь на обробку персональних даних, що засвідчую своїм підписом:

	Симптоми	Не турбує	Майже не турбує	Незначно турбує	Значно турбує	Сильно турбує	Крайне сильно турбує	Найбільш виражені пункти
1	Виділення з носу	0	1	2	3	4	5	0
2	Закладеність носа	0	1	2	3	4	5	0
3	Чхання	0	1	2	3	4	5	0
4	Ринорея	0	1	2	3	4	5	0
5	Кашель	0	1	2	3	4	5	0
6	Постназальне затікання	0	1	2	3	4	5	0
7	Густі виділення з носу	0	1	2	3	4	5	0
8	Закладеність вух	0	1	2	3	4	5	0
9	Запаморочення	0	1	2	3	4	5	0
10	Біль у вусі	0	1	2	3	4	5	0
11	Лицевий біль	0	1	2	3	4	5	0
12	Зниження нюху/смаку	0	1	2	3	4	5	0

13	Складності при засинанні	0	1	2	3	4	5	0
14	Нічні пробудження	0	1	2	3	4	5	0
15	Відсутність повноцінного нічного сну	0	1	2	3	4	5	0
16	Розбитість після пробудження	0	1	2	3	4	5	0
17	Втомлюваність	0	1	2	3	4	5	0
18	Зниження працездатності	0	1	2	3	4	5	0
19	Зниження концентрації уваги	0	1	2	3	4	5	0
20	Розчарованість (тривожність, роздратованість)	0	1	2	3	4	5	0
21	Туга	0	1	2	3	4	5	0
22	Розгубленість	0	1	2	3	4	5	0

ДОДАТОК Г

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНМП «Кременчуцька
міська лікарня планового лікування»

Людмила МИГАЛЬ

2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: тактика лікування пацієнтів з хронічним риносинуситом в післяопераційному періоді.
2. Заклад-розробник, його поштова адреса, П.І.П. авторів: НМУ імені О.О. Богомольця, кафедра оториноларингології.
Розробники: аспірант кафедри оториноларингології НМУ імені О.О. Богомольця Фалько А.М.; д.мед.н., професор кафедри оториноларингології НМУ імені О.О. Богомольця Науменко О.М.
3. Джерело інформації: Статті в журналі – Фалько А., Науменко О. Визначення впливу топічного застосування N-ацетилцистеїну на швидкість відновлення пацієнтів з хронічним риносинуситом після хірургічного лікування, на основі показників тесту SNOT-22. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2023; 14(3): 54-60. doi: 10.32345/USMYJ.3(141).2023.54-60. Фалько А.М., Науменко О.М. Вивчення впливу N-ацетилцистеїну на стан антиоксидантної та регенеративної активності у хворих на хронічний риносинусит після хірургічного лікування. Оториноларингологія. 2023; 4(6): 17-24. doi:10.37219/2528-8253-2023-4-17. Falko A, Naumenko O. Influence of Topical N-Acetylcysteine Therapy on Macrophage Polarization Markers in Chronic Rhinosinusitis Patients. J Biochem Technol. 2023;14(3):30-6. doi:10.51847/2bzQWflbGs (Здобувачем проведено опитування, підрахунок показників, статистичний аналіз отриманих даних, підготовка статті до друку).
4. Базова установа, яка проводить впровадження: хірургічне відділення КНМП «Кременчуцька міська лікарня планового лікування»
5. Термін впровадження: 2024-2025рр.
6. Форма впровадження: в післяопераційний догляд при хірургічному лікуванні пацієнтів з хронічним риносинуситом.

Відповідальний за впровадження:
Заступник директора з хірургічної частини

Толстой О.С.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Перший проректор закладу вищої освіти з науково-педагогічної роботи Полтавського державного медичного університету

професор Валентин ДВОРНИК
“ ” 202_ року



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1.Пропозиції для впровадження: Методика післяопераційного догляду пацієнтів з хронічним риносинуситом.

2.Установа-розробник: НМУ імені О.О. Богомольця, кафедра оториноларингології, м. Київ, вул Шовковична 39/1.

3.Автори розробки: здобувач кафедри оториноларингології НМУ імені О.О. Богомольця Фалько А.М., професор кафедри оториноларингології НМУ імені О.О. Богомольця д.мед.н., професор Науменко О.М.

4.Джерела інформації:

1. Фалько А, Науменко О. Визначення впливу топічного застосування N-ацетилцистеїну на швидкість відновлення пацієнтів з хронічним риносинуситом після хірургічного лікування, на основі показників тесту SNOT-22. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2023; 141(3): 54-60. doi: 10.32345/USMYJ.3(141).2023.54-60.
2. Фалько А.М., Науменко О.М. Вивчення впливу N-ацетилцистеїну на стан антиоксидантної та регенеративної активності у хворих на хронічний риносинусит після хірургічного лікування. Оториноларингологія. 2023; 4(6): 17-24. doi:10.37219/2528-8253-2023-4-17.
3. Falko A, Naumenko O. Influence of Topical N-Acetylcysteine Therapy on Macrophage Polarization Markers in Chronic Rhinosinusitis Patients. J Biochem Technol. 2023;14(3):30-6. doi:10.51847/2bzQWflbGs

5.Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра оториноларингології з офтальмологією Полтавський державний медичний університет.

6.Термін впровадження: протягом 2024-2025 навчального року.

7.Зауваження та пропозиції: Отримані автором висновки дисертаційного дослідження рекомендовано до включення в програму лекцій, семінарів та практичних занять підвищення кваліфікації лікарів, лікарів-інтернів та лікарів суміжних спеціальностей.

Протокол №2 засідання кафедри оториноларингології з офтальмологією від 12.09.2024 року.

Завідувач кафедри
оториноларингології
з офтальмологією



Михайло Безега