

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
Міністерство освіти і науки України
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
Міністерство освіти і науки України

УДК 616.4-022.7:578.825.13]-008.9-092.19:612.017

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЖУРАВЕЛЬ ОЛЕКСІЙ ЮРІЙОВИЧ

ДИСЕРТАЦІЯ

КЛІНІКО – МОРФОЛОГІЧНЕ ОБГРУТУВАННЯ ВИБОРУ МЕТОДУ
РЕКОНСТРУКЦІЇ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ ДЕФОРМАЦІЙ ЗОВНІШНЬОГО
НОСУ ШЛЯХОМ ВІДНОВЛЕННЯ ОБ'ЄМУ АУТОХРЯЩЕМ

222 – Медицина
22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття ступеня доктора філософії
Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей,
результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ Журавель Олексій Юрійович

Науковий керівник – Запорожець Татяна Юріївна, кандидат медичних наук,
асистент

Київ-2025

АНОТАЦІЯ

Журавель Олексій Юрійович. Клініко-морфологічне обґрунтування вибору методу реконструкції післяопераційних деформацій зовнішнього носу шляхом відновлення об'єму аутохрящем. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 – Медицина (Галузь знань – 22 Охорона здоров'я). – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця Міністерства освіти і науки України, Київ, 2025.

Дисертаційна робота присвячена розв'язанню проблеми лікування пацієнтів із деформаціями зовнішнього носа, яким планується встановлення аутоотрансплантатів з метою покращення естетичного та функціонального компонентів носа, підвищення ефективності хірургічного лікування пацієнтів з реконструктивною ринопластикою шляхом ідентифікації факторів, що обумовлюють оптимальну резорбцію реберного трансплантата, розробку інноваційного діагностичного алгоритму та впровадження удосконалених методів терапії.

Ринопластика широко визнана однією з найскладніших процедур у хірургії обличчя, проте за популярністю вона займає третє місце після операцій на повіках (блефаропластика) та грудях (маммопластика).

За даними ISAPS (2022), щорічно виконується «близько 1,5 мільйона ринопластик» (косметичних і реконструктивних). Зростання попиту на «ревізійну ринопластику» (10–15% від усіх операцій через незадовільні результати першої процедури). За ISAPS (2022), в Європі щорічно виконується «понад 300 тис. ринопластик». За оцінками Асоціації пластичних хірургів України, даними членів ISAPS (2022), щорічно виконується «5–8 тис. ринопластик». Після 2022 року кількість операцій знизилася через війну, але медичний туризм поступово відновлюється.

Частота ускладнень: 5–15% (залежить від техніки, досвіду хірурга, анатомії пацієнта). Складні випадки: ревізійна ринопластика має ускладнення у 20–30% випадків. Ринопластика залишається «технічно складною операцією», де ключову роль відіграє кваліфікація хірурга. В Україні галузь розвивається, але брак централізованої статистики ускладнює аналіз [55].

Неправильно виконана операція може порушити функцію носових ходів, синусів або вентиляцію пазух. Пошкодження слизової під час операції збільшує ризик інфекцій або хронічного запалення. Дослідження показують, що «3–10% пацієнтів» після ринопластики стикаються з ускладненнями, пов'язаними з синуситами, особливо при ревізійних операціях або недосвідченості хірурга. Виправлення анатомічних дефектів (наприклад, «скривленої перегородки», гіпертрофії раковин) покращує дренаж пазух і вентиляцію, що може «зменшити симптоми хронічного риносинуситу (ХРС)» [56].

Діагностичними критеріями для прогнозування можливих негативних наслідків при реконструктивній ринопластиці є КТ-діагностика, МРТ та УЗД [25, 83, 93]. Обов'язкові «КТ пазух» та «ендоскопія» для виявлення прихованих запалень, поліпів або анатомічних аномалій. Виправлення скривленої перегородки разом із ринопластикою знижує рецидиви синуситів на 40–60% . При поєднанні з септопластикою або FESS ринопластика може стати частиною терапії хронічних синуситів [56].

В реконструктивній ринопластиці широко використовують трансплантати. Так використовують матеріали небіологічного походження – імпланти (силікон, титан, вуглецеві конструкції та ін.), так і матеріали біологічного походження (ксено- або гетеротрансплантати), а також людського походження (алло – або аутоотрансплантати). Найбільшу перевагу віддають трансплантатам людського походження. Аломатеріали для імплантації представлені, переважно, кістковою або хрящевою тканиною, отриманою з трупного матеріалу [31]. Але найбільшу перевагу віддають аутоотрансплантатам – носова перегородка, вушні, реберні хрящі. Основою реконструктивної

ринопластики є створення стійкого каркасу носа, який буде основою для формування пропорційної зовнішньої картини.

Також треба виділити основні проблеми реконструкції носа: ненадійність використаного трансплантата, схильність до резорбції, ризик інфікування, гематоми, порушення трофіки.

На сучасному етапі реконструктивної ринохірургії проведено велику кількість досліджень, що вивчають використання алло- та ауто трансплантатів. Доказана перевага використання реберного хряща поміж чотирикутним хрящем носа та вушним. Є дослідження, що підтверджують доцільність та оптимальність використання сьомого ребра для реконструктивної хірургії. Але досі високий відсоток резорбції трансплантату, що призводить до негативних результатів [23, 29, 85].

За даними світової літератури [23, 29, 31, 85] ведеться досить велика кількість дискусій щодо вибору трансплантатів в реконструктивній ринопластиці, зберігаються проблеми нестабільності трансплантату, резорбції хряща і немає єдиного консенсусу щодо усунення цих проблем. Невирішеність цих питань та пошук ефективних способів діагностики, лікування та профілактики негативних наслідків реконструктивної ринопластики стали мотивацією щодо виконання даного дослідження.

Мета і завдання дослідження

Метою дослідження є підвищення ефективності хірургічного лікування пацієнтів з реконструктивною ринопластикою шляхом ідентифікації факторів, що обумовлюють оптимальну резорбцію реберного трансплантата, розробку інноваційного діагностичного алгоритму та впровадження удосконалених методів терапії.

Методи дослідження: дослідження випадок-контроль, загальноклінічні, отоларингологічні, рентгеноларингологічні, лабораторні, статистичні

За даними дослідження були отримані наступні результати:

Під наглядом знаходилося 63 пацієнти, яким було проведено ревізійну реконструктивну ринопластику з використанням реберного трансплантату.

Всі хворі обстежувалися на базі клінічної лабораторії бази Національного Медичного Університету імені О.О.Богомольця, лікувалися стаціонарно на базі хірургічного відділення. Контрольну групу пацієнтів складала 20 чоловік, рандомізованих за статтю та віком без ринопластики в анамнезі.

При аналізі загальноклінічних лабораторних показників пацієнтів: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, дослідження на інфекційні захворювання (гепатити В, С, ВІЛ-інфекцію, сифіліс), вірогідних змін відхилення від норми даних показників виявлено не було.

Проте, аналізуючи показники коагулограми, для уточнення патогенезу рубців після ринопластики, було виявлено, що у 32 (50,8%) пацієнтів був підвищений рівень фібриногену до 554 ± 21 мг/дл, у порівнянні з групою здорових осіб 232 ± 15 мг/дл. У решти 31 (49,2%) пацієнтів рівень фібриногену знаходився в межах норми і становив 264 ± 25 мг/дл.

В обов'язковому порядку всім пацієнтам проводили комп'ютерну томограму придаткових порожнин носа для підвищення ефективності діагностики та лікування пацієнтів з вторинними деформаціями носа. В заключенні в усіх пацієнтів виявлено КПКТ-ознаки помірних катаральних змін приносних пазух, носової порожнини. Девіація носової перетинки. Тобто всі пацієнти мали КТ ознаки катарального риносинуситу.

Серед обстежених було 23 (36,5%) чоловіків і 40 (63,5%) жінок віком від 18 до 45 років ($32,7 \pm 1,3$ роки).

З нашого дослідження були виключені хворі з вираженою алергічною реакцією, ендокринними та аутоімунними захворюванням. Під час

передопераційного обстеження не було виявлено жодних змін з боку інших органів та систем. Всі пацієнти були соматично здорові.

Усім (63) пацієнтам, які звернулись по допомогу в нашу клініку, раніше вже було проведено ринопластику. Строк попереднього оперативного втручання в усіх пацієнтів складав не менше 1,5 роки.

Найбільша тривалість післяопераційного перебігу складала більше 3-х років і спостерігалася у 25 (40%) пацієнтів з повторними оперативними втручаннями, а найменша (1,5-2 роки) – у 12 (19%) обстежених.

Пацієнти, які зверталися до нас за допомогою надавали низку скарг, які ми об'єднали до групи та розподілили за частотою. Такий аналіз скарг був потрібен, щоб оцінити пріоритетні проблеми обстежуваних пацієнтів та розробити чіткий план оперативного втручання та післяопераційної реабілітації.

Отже, всі пацієнти без виключення мали скарги на косметичний дефект зовнішнього носа, утруднене носове дихання та прояви запальних процесів носа. Виділення з носа відмічали 43 пацієнти (68,3%) здебільшого серозно-слизового характеру. Навіть після довготривалого терміну після оперативного втручання у 38 (60,3%) пацієнтів відмічали порушення чутливості кінчика носа, його щільність, підвищену чутливість до низьких температур. Зниження нюху було у 21 (33,3%) пацієнта, головний біль, здебільшого через порушення носового дихання відмічали 28 (44,4%) пацієнта, порушення дикції та гугнявість відмічали 26 (41,3%) пацієнта. В загальному можна ще додати такі скарги пацієнтів, як депресивний стан через невдоволення зовнішнім виглядом, порушення сну, зниження активності тощо.

При об'єктивному обстеженні хворих було виявлено деформацію зовнішнього носа (100%), порушення кольору та структури шкіри (56,2%). При передній риноскопії виявлялися ознаки хронічного риносинуситу - набряк слизової оболонки порожнини носу (88,3%), гіперемія (35,2%) або

блідість слизових оболонок носа (32,1%), причому у 32,7% хворих спостерігалися бліді ділянки на тлі загальної гіперемії або ціанозу, викривлення носової перетинки (48,7%). У 47 (74,6%) нижні носові раковини були гіперемовані, набряклі, у 24 (14,8%) хворих середні носові раковини не візуалізувалися, а загальний носовий хід був заповнений слизово-серозним відокремлюванням. У всіх обстежених процес носив двобічний характер.

Для виключення алергічного запалення ХПЕ проводили мікроскопію мазків-відбитків носового секрету, в яких відмічалось підвищений вміст лімфоцитів та нейтрофілів, при відсутності еозинофілії.

В той же час, у 35 (55,6%) хворих розвинулися психоемоційні розлади: дратівливість, іпохондрія, депресія тощо. Ці хворі були оглянуті психотерапевтом, і всі розлади кваліфіковані як соматогенно обумовлені.

Всім пацієнтам, які зверталися за допомогою, після проведеного обстеження було заплановано оперативне втручання в обсязі – ревізійна (реконструктивна) ринопластика з забором реберного хряща (з встановленням аутохряща).

Оперативне втручання проводилося під загальною інгалаційною анестезією.

Для реконструкції носа проводили забор реберного хряща 6-го чи 7-го ребер праворуч, розріз робили до 3-х сантиметрів, у жодному випадку не було ураження плеври, рану зашивали пошарово. Загоєння йшло первинним натягінням, без ознак запалення.

Проводили інфільтрацію зовнішнього носа, носової перегородки та слизової оболонки носових раковин розчином Кляйна (розведення 10% лідокаїна на 1 літр фізіологічного розчину з додаванням 1 мл дексаметазону, 0,3 мл адреналіну та 5 мл транексамової кислоти). V-подібний розріз по колумелі, поступове відшарування шкіри носа від скелету з висіченням фіброзу. Всю фіброзну тканину відправлено на морфологічне дослідження. Зовнішній вхід на носову перегородку. Реберний хрящ розрізано по Oblique

Split Rib Graft техніці. Відновлено структуру носової перегородки, видалені змінені на викривлені її залишки.

Проведено остеотомію з забором кісткового мозолу чи горбинки за допомогою мікромотора. Відновлення середньої частини носа за допомогою техніки spreader графтів. Відновлення каркасу носа та кінчика носа за допомогою L-графтів. Формування кінчика носа, армування крил носа. В ніс встановлені силіконові сплінти, тейпування зовнішнього носа, накладання термосплінта на зовнішній ніс.

Всім пацієнтам на операційному столі проводи ін'єкції полінуклеотидів (ПДРН) (висококонцентрований органічний полінуклеотид, ліцензія № 12.2-18.3/13360 від 15.09.23 р.) по 1 одиниці по всьому периметру носа, особливо в зонах найбільшої ішемії та по зоні розріза. В середньому вводили на столі до 2-х мілілітрів препарату в ніс. Відомо, що ПДРН активує аденозиновий рецептор A2A, який стимулює диференціювання та дозрівання фібробластів, а також вивільнення фактора зростання ендотеліальних клітин судин для неоваскуляризації. ПДРН є активною фракцією препарату, що використовується в терапії для відновлення тканин.

Сучасні дослідження зосереджуються на аналізі імунологічних аспектів запальної реакції, що відбувається під час трансплантації. Особливу увагу приділяють вивченню вроджених імунних реакцій та впливу тканинного мікрооточення на розвиток запалення. Вони підкреслюють значення запального процесу як умови для початку загоєння. Макрофаги, які є основними клітинами, що ініціюють запальну відповідь, визнані критично важливими для регуляції цього процесу. Під час загоєння ран відбувається активне рекрутування лейкоцитів і моноцитів у ділянку запалення. Крім фагоцитозу лейкоцити посилено виробляють фактори росту, які готують рану до проліферативної фази, коли рекрутуються фібробласти та ендотеліальні клітини. На цьому етапі відкладається новий колаген та основна речовина для відновлення цілісності рани та відбувається ангіогенез для підтримки

нової тканини. Нарешті, остання фаза триває кілька місяців, коли ремоделюється та дозріває рубець. Загоєння супроводжується збільшенням вивільнення ангіогенних факторів росту з макрофагів та кератиноцитів (наприклад, фактор росту ендотелію судин – VEGF – від англ. vascular endothelial growth factor).

Причини резорбції хряща після ринопластики до кінця не з'ясовані, про те існують дані щодо участі у цих процесах макрофагів та синтезованих ними цитокінів. Під час фізіологічного загоєння рани макрофаги динамічно переходять із початкового, переважно прозапального M1-подібного стану (вивільнюються прозапальні цитокіни: інтерлейкіни – ІЛ, туморнекротичний фактор – ТНФ- α до M2-подібної поляризації (вивільняються протизапальні цитокіни: ІЛ-10, ІЛ-4, VEGF).

Повторно ін'єкції ПДРН проводили за тим самим протоколом, що й на операційному столі на 1-й та 2-й місяці після операції абсолютно всім пацієнтам.

Усі хворі, які були під наглядом протягом 1-3 років, заповнювали анкети, відповідаючи на запитання про післяопераційний перебіг. Анамнестично уточнювалися дані щодо невдачі оперативного втручання, можливих причин та обставин, які передували його виникненню та розвитку. Особливу увагу приділяли побутовим умовам життя та праці хворих, режиму та характеру харчування.

Всім обстеженим хворим проведено загальноприйняте клінічне обстеження: опитування, фізикальне обстеження та комплекс лабораторного дослідження (клінічний аналіз крові і сечі, цукор крові, загальний рівень білка та його фракцій), яке виконувалося за допомогою уніфікованих методів обстеження. Об'єктивне обстеження, риноскопичний огляд, комп'ютерна томографія навколоносових порожнин. При необхідності (виявлення супутньої патології) хворим проводили консультації суміжних спеціалістів для уточнення діагнозу та призначення адекватного лікування.

При виконанні дисертаційної роботи для вирішення поставлених задач поряд із загальноклінічними методами лабораторного дослідження хворих використовувалися також спеціальні імунологічні методи дослідження, які характеризували імунний статус хворих.

Для аналізу ефективності використання полінуклеотидів оцінювали базовий вміст цитокінів М1- та М2-фенотипу макрофагів у пацієнтів з ревізійною ринопластикою.

Пацієнтів було розподілено на дві групи за вмістом фібриногену: І група ($n = 32$) – із підвищеним вмістом фібриногену >350 мг/дл, ІІ ($n = 31$) – із вмістом фібриногену <350 мг/дл (норма). До контрольної групи увійшли 20 здорових осіб віком 21–45 років без ринопластики.

Рівні сироваткових цитокінів (ТНФ- α , ТГФ- β_1 , ІІ-6, ІІ-10, ІІ-13, ІІ-12, ІІ-18) визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA). Для проведення аналізу використовували комерційні набори тест-систем від компаній “IMMUNOTECH” та “DIACLONE” (Франція), а також “Biosource” (США).

Вимірювання оптичної щільності виконували на імуноферментному аналізаторі “STAT-FAX-303 PLUS” (США) при довжині хвилі 492 нанометри.

Отримані дані лабораторних досліджень оброблено методом варіаційної статистики і приведено в Міжнародній системі одиниць СІ (Г.Липперт, 1980). При статистичній обробці матеріалу обчислювалися середнє арифметичне (M), його похибка (m), середнє квадратичне відхилення (s), коефіцієнт варіації (v), дисперсія (D). При вивченні можливого взаємозв'язку між двома вибірками для оцінки ступеню її сили визначався коефіцієнт лінійної кореляції (r). Достовірність відмінностей середніх величин двох вибірок оцінювали на підставі критерію Ст'юдента (t) з урахуванням його параметрів, прийнятих у медико-біологічних дослідженнях

(пакети ліцензійних програм Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica)

У дисертації розв'язано важливе наукове завдання, що полягає у систематизації теоретичних і практичних аспектів механізмів розвитку ускладнень під час ринопластики. Зокрема, визначено роль імунної системи у цих процесах і запропоновано новий підхід до покращення ефективності лікування

1. У пацієнтів з ревізійною ринопластикою під час передопераційного обстеження виявлені запальні зміни приносних пазух на комп'ютерній томограмі, що притаманно риносинуситу. Зміни характеризувалися потовщенням слизової оболонки пазух без явних клінічних ознак. Всім пацієнтам була розроблена єдина схема лікування синуситу, що дало позитивний ефект. На контрольній комп'ютерній томограмі пазух носа через 6 місяців патологічних змін виявлено не було

2. У пацієнтів із ревізійною ринопластикою виявлено порушення гомеостатичних механізмів, що забезпечують перехід макрофагів фенотипу M1 у фенотип M2. У хворих із підвищеним рівнем фібриногену спостерігалось збільшення кількості макрофагів фенотипу M1 (CD14+CD86+), тоді як у пацієнтів із нормальним рівнем фібриногену виявлено зростання кількості макрофагів фенотипу M2 (CD14+CD163+, CD14+CD206+)

3. У пацієнтів із ревізійною ринопластикою та підвищеним рівнем фібриногену зафіксовано підвищення концентрації цитокінів фенотипу M1 макрофагів (IL-6, IL-12, IL-18, TNF- α) та зниження концентрації цитокінів фенотипу M2 макрофагів (IL-10, IL-13, TGF- β 1). Натомість у пацієнтів із нормальним рівнем фібриногену спостерігалось одночасне підвищення рівнів цитокінів обох фенотипів макрофагів. Високий рівень IL-18 може слугувати маркером перемикання цитокінового профілю від фенотипу M1 до фенотипу M2

4. Доведено, що застосування препарату полінуклеотидів (ПДРН) у пацієнтів із ревізійною ринопластикою та підвищеним рівнем фібриногену сприяє зниженню кількості макрофагів фенотипу M1 із експресією маркерів CD80+ і CD86+ (CD14+CD80+, CD14+CD86+, CD14+CD80+CD86+) та підвищенню кількості макрофагів фенотипу M2 із експресією CD14+CD163+. Це дозволяє врівноважити співвідношення фенотипів M1 та M2, що сприяє регенерації тканин та зменшенню ризику ускладнень після ринопластики

5. Показано, що у пацієнтів із ревізійною ринопластикою та підвищеним рівнем фібриногену застосування PDRN знижує концентрацію цитокінів фенотипу M1 макрофагів (IL-6, IL-12, IL-18, TNF- α) та підвищує рівень цитокінів фенотипу M2 (IL-10, IL-13, TGF- β 1). У пацієнтів із нормальним рівнем фібриногену вплив PDRN на ці показники був несуттєвим. Окрім того, у пацієнтів із підвищеним рівнем фібриногену відмічено зниження рівня VEGF, але застосування PDRN сприяло його зростанню, що додатково покращує регенеративні процеси.

Наукова новизна отриманих результатів полягає у вперше комплексному вивченні загальноклінічних та імунологічних досліджень отримано нові дані про роль імунної системи у розвитку ускладнень при ринопластиці.

Вперше надано характеристику імунних порушень, зокрема особливості рівнів різних фенотипів макрофагів та синтезованих ними цитокінів їх роль як предикторів перебігу та наслідків ускладнень ринопластики.

Доведено вперше, що у частини пацієнтів з ревізійною ринопластикою спостерігається порушення рівня фібриногену. Вперше показано, що у даної групи пацієнтів порушення процесів гомеостазу, а саме процесу переходу M1 фенотипу макрофагів до фенотипу M2 макрофагів.

Вперше доведено, що у пацієнтів з ревізійною ринопластикою у яких виявлено підвищений рівень фібриногену, спостерігається збільшення

концентрації прозапальних цитокінів фенотипу M1 макрофагів (IL-6, IL-12, IL-18 та TNF- α) і зниженням концентрації протизапальних цитокінів M2 фенотипу макрофагів (IL-10, IL-13, TGF- β 1).

Також вперше доведено, що у пацієнтів з ревізійною ринопластикою, у яких виявлено підвищений рівень фібриногену, спостерігається збільшення рівня фенотипу M1 макрофагів (CD14+CD86+). У пацієнтів у яких рівень фібриногену в нормі, встановлено підвищення рівня макрофагів M2 фенотипу макрофагів (CD14+CD163+ та CD14+CD206+).

Доведена вперше клінічна ефективність терапії полінуклеотидів (ПДРН). Застосування препарату ПДРН сприяє врегулюванню дисбалансу M1 та M2 фенотипу макрофагів, що в результаті може мати позитивний ефект на відновлення тканин та уникненню ускладнень при ринопластиці.

Практичне значення отриманих результатів полягає у тому, що на підставі отриманих результатів дане дослідження дозволить підвищити результативність реконструктивних ринопластик, знизити ризики ускладнень в післяопераційному періоді.

Рекомендовано моніторинг показників імунограми, цитокінів для прогнозування ускладнень при ринопластиці.

Для корекції імунних порушень у пацієнтів з ринопластикою обґрунтована клінічна ефективність та доцільність застосування ін'єкції препарату ПДРН відразу на операційному столі до 2 мл одноразово.

На підставі отриманих даних рекомендовано схему лікування пацієнтів з ринопластикою. Отримані наукові дані включені в протоколи лікування та застосовуються лікарями в повсякденній практиці.

Ключові слова: ревізійна ринопластика, реберний імплант, синдром постназального стікання, носова переділка, септопластика, слизова носа, алергічний риніт, носова порожнина, назальна обструкція, мукоциліарний транспорт, хронічний риносинусит, викривлення переділки носа, назофарингіт, гострий риносинусит.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Журавель О.Ю., Запорожець Т.Ю., Храпач В.В. Клініко-лабораторна оцінка стану пацієнтів з ревізійною ринопластикою. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2024;1:54-60. DOI: 10.37321/immunology.2024.1-08.
2. Журавель О.Ю., Запорожець Т.Ю., Храпач В.В. Аналіз фонового рівня цитокінів М1 та М2 фенотипу макрофагів у пацієнтів з ревізійною ринопластикою. Імунологія та алергологія: наука і практика, 2024;2:54-60. DOI: 10.37321/immunology.2024.1-08.
3. Журавель О.Ю., Запорожець Т.Ю., Храпач В.В. АНАЛІЗ ФОНОВОГО РІВНЯ ЦИТОКІНІВ М1 ТА М2 ФЕНОТИПУ МАКРОФАГІВ У ПАЦІЄНТІВ З РЕВІЗІЙНОЮ РИНОПЛАСТИКОЮ. ISSN 2079-8334. Світ медицини та біології. 2024;3:61-65. DOI: 10.26724/2079-8334-2024-3-89-61-65
4. Журавель О.Ю., Запорожець Т.Ю. Вплив полідезоксирибонуклеотиду на вміст цитокінів у пацієнтів з ревізійною ринопластикою. ISSN 2522-9028 Фізіол. журн., 2025; 1:64-70. DOI: 10.15407/fz71.01.064

SUMMARY

Zhuravel Oleksii. Clinical and morphological substantiation of the choice of the method of reconstruction of postoperative deformities of the external nose by restoring the volume with auto-cartilage – Qualification Scientific Work as Manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 - Medicine (Field of knowledge - 22 Health Care) - Bogomolets National Medical University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kyiv, 2025.

The dissertation is devoted to solving the problem of treating patients with deformities of the external nose who are planned to receive autografts in order to improve the aesthetic and functional components of the nose, improve the effectiveness of surgical treatment of patients with reconstructive rhinoplasty by identifying the factors that determine the optimal resorption of the rib graft, developing an innovative diagnostic algorithm and introducing improved methods of therapy.

Rhinoplasty is one of the ‘five most popular plastic surgeries’ in the world. According to ISAPS (2022), ‘about 1.5 million rhinoplasties’ (cosmetic and reconstructive) are performed annually. Growing demand for ‘revision rhinoplasty’ (10-15% of all operations due to unsatisfactory results of the first procedure). According to ISAPS (2022), ‘more than 300 thousand rhinoplasties are performed annually in Europe’. According to the Association of Plastic Surgeons of Ukraine, according to ISAPS members (2022), ‘5-8 thousand rhinoplasties are performed annually.’ After 2022, the number of operations decreased due to the war, but medical tourism is gradually recovering.

Complication rate: 5-15% (depending on the technique, surgeon's experience, and patient anatomy). Difficult cases: revision rhinoplasty has complications in 20-30% of cases.

Rhinoplasty remains a ‘technically challenging operation’ where the surgeon's qualifications play a key role. The industry is developing in Ukraine, but the lack of centralised statistics makes analysis difficult [55].

Incorrectly performed surgery can disrupt the function of the nasal passages, sinuses or sinus ventilation. Damage to the mucosa during surgery increases the risk of infections or chronic inflammation. Studies show that ‘3-10% of patients’ after rhinoplasty experience complications related to sinusitis, especially in revision surgery or inexperienced surgeons. Correction of anatomical defects (e.g., deviated septum, turbinate hypertrophy) improves sinus drainage and ventilation, which can ‘reduce symptoms of chronic rhinosinusitis (CRS)’ [56].

Diagnostic criteria for predicting possible negative consequences in reconstructive rhinoplasty are CT diagnostics, MRI and ultrasound [25, 82, 92]. A CT scan of the sinuses and endoscopy are mandatory to detect hidden inflammation, polyps, or anatomical abnormalities. Correction of a deviated septum together with rhinoplasty reduces sinusitis recurrence by 40-60%. When combined with septoplasty or FESS, rhinoplasty can be part of the treatment of chronic sinusitis [56].

Rhinoplasty is widely recognised as one of the most complex procedures in facial surgery, but it ranks third in popularity after eyelid (blepharoplasty) and breast (mammoplasty) surgery. Grafts are widely used in reconstructive rhinoplasty. This includes both materials of non-biological origin - implants (silicone, titanium, carbon structures, etc.) and materials of biological origin (xeno- or heterografts), as well as human origin (allografts or autografts). The greatest preference is given to grafts of human origin. Allomaterials for implantation are mainly represented by bone or cartilage tissue obtained from cadaveric material [31]. However, autografts are the most preferred - nasal septum, ear, rib cartilage. The basis of reconstructive rhinoplasty is the creation of a stable nasal framework, which will be the basis for the formation of a proportional external picture. It is also necessary to highlight the main problems of nasal reconstruction: the

unreliability of the graft used, the tendency to resorption, the risk of infection, haematomas, and trophic disorders.

At the present stage of reconstructive rhinosurgery, a large number of studies have been conducted to investigate the use of allografts and autografts. The advantage of using the rib cartilage between the quadrangular cartilage of the nose and the ear cartilage has been proven. There are studies confirming the feasibility and optimal use of the 7th rib for reconstructive surgery. However, there is still a high percentage of graft resorption, which leads to negative results [23, 29, 85].

According to the world literature [23, 29, 31, 85] there is a fairly large number of discussions about the choice of grafts in reconstructive rhinoplasty, the problems of graft instability, cartilage resorption remain, and there is no consensus on how to eliminate these problems. The unresolved nature of these issues and the search for effective ways to diagnose, treat and prevent the negative consequences of reconstructive rhinoplasty motivated this study. The study included 63 patients who underwent revision reconstructive rhinoplasty using a rib graft.

Research objective: The purpose of the study is to increase the effectiveness of surgical treatment of patients with reconstructive rhinoplasty by identifying factors that determine optimal rib graft resorption, developing an innovative diagnostic algorithm and implementing improved therapy methods.

Research methods: case-control study, general clinical, otolaryngological, radiological, laboratory, statistical methods of data processing.

According to the study, the following results were obtained:

All patients were examined in the clinical laboratory of the Bogomolets National Medical University and treated in the surgical department. The control group consisted of 20 patients randomised by sex and age without a history of rhinoplasty.

When analysing the patients' general clinical laboratory parameters: complete blood count, biochemical blood count, tests for infectious diseases

(hepatitis B, C, HIV, syphilis), no significant changes in the deviation from the norm were detected.

However, when analysing the coagulogram to clarify the pathogenesis of scars after rhinoplasty, it was found that 32 (50.8%) patients had an elevated fibrinogen level of 554 ± 21 mg/dl, compared to the group of healthy individuals (232 ± 15 mg/dl). In the remaining 31 (49.2%) patients, the fibrinogen level was within the normal range and amounted to 264 ± 25 mg/dl.

Computed tomography of the paranasal nasal cavities was mandatory for all patients to improve the efficiency of diagnosis and treatment of patients with secondary nasal deformities. In conclusion, all patients showed CT scan signs of moderate catarrhal changes in the paranasal sinuses and nasal cavity. Deviation of the nasal septum. That is, all patients had CT signs of catarrhal rhinosinusitis.

There were 23 (36.5%) men and 40 (63.5%) women aged 18 to 45 years (32.7 ± 1.3 years).

Patients with severe allergic reactions, endocrine and autoimmune diseases were excluded from our study. No changes in other organs and systems were detected during the preoperative examination. All patients were somatically healthy.

All (63) patients who came to our clinic for help had previously undergone rhinoplasty. The period of previous surgery in all patients was at least 1.5 years. The longest duration of postoperative course was more than 3 years and was observed in 25 (40%) patients with repeated surgical interventions, and the shortest (1.5-2 years) - in 12 (19%) patients.

Patients who came to us for help provided a number of complaints, which we grouped and distributed by frequency. Such an analysis of complaints was necessary to assess the priority problems of the patients and to develop a clear plan for surgical intervention and postoperative rehabilitation.

Thus, all patients, without exception, had complaints of a cosmetic defect of the external nose, difficult nasal breathing and manifestations of nasal

inflammation. Nasal discharge was noted in 43 patients (68.3%), mostly of a serous-mucous nature. Even after a long period of time after surgery, 38 (60.3%) patients had impaired sensitivity of the nasal tip, its density, and increased sensitivity to low temperatures. Decreased sense of smell was observed in 21 (33.3%) patients, headache, mainly due to nasal breathing disorders, was noted in 28 (44.4%) patients, diction disorders and hoarseness were noted in 26 (41.3%) patients. In general, we can also add other patient complaints such as depression due to dissatisfaction with their appearance, sleep disturbances, decreased activity, etc.

Objective examination of patients revealed deformity of the external nose (100%), skin colour and structure disorders (56.2%). Anterior rhinoscopy revealed signs of chronic rhinosinusitis - edema of the nasal mucosa (88.3%), hyperaemia (35.2%) or pallor of the nasal mucosa (32.1%), with 32.7% of patients having pale areas against a background of general hyperaemia or cyanosis, and curvature of the nasal septum (48.7%). In 47 (74.6%) patients, the lower nasal concha were hyperaemic and swollen, in 24 (14.8%) patients, the middle nasal concha were not visualised, and the general nasal passage was filled with mucous and serous discharge. The process was bilateral in all patients.

To exclude allergic inflammation of CPE, microscopy of nasal secretion smears was performed, which showed an increased content of lymphocytes and neutrophils, in the absence of eosinophilia.

At the same time, 35 (55.6%) patients developed psychoemotional disorders: irritability, hypochondria, depression, etc. These patients were examined by a psychotherapist, and all disorders were classified as somatogenic. After the examination, all patients who sought help were scheduled for a full-scale surgical intervention - revision (reconstructive) rhinoplasty with rib cartilage harvesting (with the installation of auto-cartilage).

The surgery was performed under general inhalation anaesthesia.

For the reconstruction of the nose, the rib cartilage of the 6th or 7th ribs on the right was harvested, the incision was made up to 3 centimetres, in no case was there any pleural damage, the wound was sutured in layers. The healing process was primary tension, with no signs of inflammation.

Infiltration of the external nose, nasal septum, and nasal mucosa with Klein's solution (10% lidocaine dilution per 1 litre of saline with 1 ml of dexamethasone, 0.3 ml of epinephrine, and 5 ml of tranexamic acid) was performed. V-shaped incision along the columella, gradual detachment of the nasal skin from the skeleton with excision of fibrosis. All fibrous tissue was sent for morphological examination. External entrance to the nasal septum. The rib cartilage was cut using the Oblique Split Rib Graft technique. The structure of the nasal septum was restored, and its curved remnants were removed.

An osteotomy was performed with the removal of bone callus or hump using a micromotor. Restoration of the middle part of the nose using the spreader graft technique. Restoration of the nasal skeleton and nasal tip using L-grafts. Shaping the tip of the nose, reinforcing the wings of the nose. Silicone splints were installed in the nose, taping of the external nose, application of a thermal split on the external nose.

All patients on the operating table received injections of polynucleotides (PDRN) (highly concentrated organic polynucleotide, licence No. 12.2-18.3/13360 of 15.09.23), 1 unit each, around the entire perimeter of the nose, especially in the areas of greatest ischaemia and along the incision area. On average, up to 2 millilitres of the drug was administered into the nose on the table. PDRN is known to activate the adenosine A2A receptor, which stimulates fibroblast differentiation and maturation, as well as the release of vascular endothelial growth factor for neovascularisation. PDRN is the active fraction of the drug used in tissue repair therapy. Current research focuses on the analysis of the immunological aspects of the inflammatory response that occurs during transplantation. Particular attention is paid to the study of innate immune responses and the influence of the tissue

microenvironment on the development of inflammation. They emphasise the importance of the inflammatory process as a condition for the start of healing. Macrophages, which are the main cells that initiate the inflammatory response, are recognised as critical for the regulation of this process. During wound healing, leukocytes and monocytes are actively recruited to the inflamed area. In addition to phagocytosis, leukocytes intensively produce growth factors that prepare the wound for the proliferative phase, when fibroblasts and endothelial cells are recruited. During this phase, new collagen and basic substance is deposited to restore wound integrity and angiogenesis occurs to support the new tissue. Finally, the last phase lasts for several months, when the scar is remodelled and matures. Healing is accompanied by an increase in the release of angiogenic growth factors from macrophages and keratinocytes (e.g., vascular endothelial growth factor - VEGF).

The causes of cartilage resorption after rhinoplasty are not fully understood, but there is evidence of the involvement of macrophages and cytokines synthesised by them in these processes. During physiological wound healing, macrophages dynamically switch from the initial, predominantly proinflammatory M1-like state (proinflammatory cytokines are released: interleukins - IL, tumour necrosis factor - TNF- α) to M2-like polarisation (anti-inflammatory cytokines are released: IL-10, IL-4, VEGF).

Repeated injections of PDRN were performed according to the same protocol as on the operating table at 1 and 2 months after surgery in absolutely all patients.

All patients who were followed up for 1-3 years filled out questionnaires answering questions about the postoperative course. The data on surgical failure, possible causes and circumstances preceding its occurrence and development were clarified anamnesticly. Particular attention was paid to the living and working conditions of patients, diet and nutrition. All the examined patients underwent a conventional clinical examination: interview, physical examination and a set of

laboratory tests (clinical blood and urine tests, blood sugar, total protein and its fractions), which were performed using standardised examination methods. Objective examination, rhinoscopic examination, computed tomography of the paranasal cavities. If necessary (detection of concomitant pathology), patients were consulted by related specialists to clarify the diagnosis and prescribe adequate treatment.

In the course of the dissertation work, in order to solve the tasks set, along with general clinical methods of laboratory examination of patients, special immunological methods of research were also used to characterise the immune status of patients.

To analyse the effectiveness of the use of polynucleotides, the baseline content of cytokines of the M1 and M2 phenotype of macrophages in patients with revision rhinoplasty was assessed. Patients were divided into two groups according to fibrinogen levels: Group I (n = 32) - with an elevated fibrinogen level >350 mg/dl, Group II (n = 31) - with a fibrinogen level <350 mg/dl (normal). The control group included 20 healthy individuals aged 21-45 years without rhinoplasty.

The levels of serum cytokines (THP- α , TGF- β_1 , Il-6, Il-10, Il-13, Il-12, Il-18) were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Commercial test kits from IMMUNOTECH and DIACLONE (France) and Biosource (USA) were used for the analysis.

The optical density was measured using a STAT-FAX-303 PLUS enzyme-linked immunosorbent assay (USA) at a wavelength of 492 nanometres.

The obtained laboratory data were processed by the method of variation statistics and presented in the International System of Units (G.Lippert, 1980). During the statistical processing of the material, the arithmetic mean (M), its error (m), standard deviation (s), coefficient of variation (v), and variance (D) were calculated. When studying the possible relationship between two samples, the linear correlation coefficient (r) was determined to assess the degree of its strength.

The reliability of the differences in the mean values of the two samples was assessed on the basis of the Student's t test, taking into account its parameters used in biomedical research (Microsoft Office 97, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof and Statistica licence packages)

This scientific work solves an important scientific task, which is to systematise the theoretical and practical aspects of the mechanisms of complications during rhinoplasty. In particular, the role of the immune system in these processes is determined and a new approach to improving the effectiveness of treatment is proposed.

In patients undergoing revision rhinoplasty, preoperative examination revealed inflammatory changes in the paranasal sinuses on computed tomography, which is typical of rhinosinusitis. The changes were characterised by thickening of the sinus mucosa without obvious clinical signs. All patients were prescribed a single sinusitis treatment regimen, which had a positive effect. No pathological changes were detected on the control computed tomography of the sinuses after 6 months.

In patients with revision rhinoplasty, a violation of homeostatic mechanisms that ensure the transition of macrophages of the M1 phenotype to the M2 phenotype was detected. In patients with elevated fibrinogen levels, an increase in the number of macrophages of the M1 phenotype (CD14+CD86+) was observed, whereas in patients with normal fibrinogen levels, an increase in the number of macrophages of the M2 phenotype (CD14+CD163+, CD14+CD206+) was detected.

In patients with revision rhinoplasty and elevated fibrinogen levels, an increase in the concentration of M1 macrophage cytokines (IL-6, IL-12, IL-18, TNF- α) and a decrease in the concentration of M2 macrophage cytokines (IL-10, IL-13, TGF- β 1) were recorded. In contrast, patients with normal fibrinogen levels showed a simultaneous increase in the levels of cytokines of both macrophage

phenotypes. High levels of IL-18 may serve as a marker for switching the cytokine profile from the M1 phenotype to the M2 phenotype.

It has been proven that the use of a polynucleotide preparation (PDNP) in patients with revision rhinoplasty and elevated fibrinogen levels helps to reduce the number of M1 phenotype macrophages with the expression of CD80+ and CD86+ markers (CD14+CD80+, CD14+CD86+, CD14+CD80+CD86+) and increase the number of M2 phenotype macrophages with the expression of CD14+CD163+. This helps to balance the ratio of M1 and M2 phenotypes, which promotes tissue regeneration and reduces the risk of complications after rhinoplasty. 5. It has been shown that in patients with revision rhinoplasty and elevated fibrinogen levels, PDRN administration reduces the concentration of macrophage M1 cytokines (IL-6, IL-12, IL-18, TNF- α) and increases the level of M2 cytokines (IL-10, IL-13, TGF- β 1). In patients with normal fibrinogen levels, the effect of PDRN on these parameters was not significant. In addition, in patients with elevated fibrinogen levels, a decrease in VEGF levels was observed, but the use of PDRN contributed to its increase, which further improves regenerative processes.

The scientific novelty of the results obtained is that for the first time a comprehensive study of general clinical and immunological studies has provided new data on the role of the immune system in the development of complications in rhinoplasty.

For the first time, the characteristics of immune disorders, in particular, the peculiarities of the levels of different phenotypes of macrophages and cytokines synthesised by them and their role as predictors of the course and outcome of rhinoplasty complications, were described. It has been proved for the first time that some patients with revision rhinoplasty have fibrinogen levels abnormalities. For the first time, it was shown that this group of patients has disturbances in homeostasis processes, namely the process of transition from the M1 phenotype of macrophages to the M2 phenotype of macrophages.

For the first time, it was proved that in patients with revision rhinoplasty who have an elevated level of fibrinogen, there is an increase in the concentration of proinflammatory cytokines of the M1 macrophage phenotype (IL-6, IL-12, IL-18 and TNF- α) and a decrease in the concentration of anti-inflammatory cytokines of the M2 macrophage phenotype (IL-10, IL-13, TGF- β 1).

It has also been shown for the first time that patients with revision rhinoplasty who have elevated fibrinogen levels have an increase in the level of the M1 macrophage phenotype (CD14+CD86+). In patients with normal fibrinogen levels, an increase in the level of M2 macrophages (CD14+CD163+ and CD14+CD206+) was found.

The clinical efficacy of polynucleotide therapy (PND) was proved for the first time. The use of PDNA helps to resolve the imbalance of the M1 and M2 phenotype of macrophages, which may have a positive effect on tissue repair and avoid complications in rhinoplasty. The practical significance of the results is that, based on the findings, this study will improve the effectiveness of reconstructive rhinoplasty and reduce the risk of complications in the postoperative period.

Monitoring of immunogram and cytokine parameters is recommended to predict complications in rhinoplasty.

To correct immune disorders in patients undergoing rhinoplasty, the clinical efficacy and feasibility of using an injection of PDRN immediately on the operating table up to 2 ml once was substantiated.

Based on the data obtained, a treatment regimen for patients undergoing rhinoplasty was recommended. The obtained scientific data are included in the treatment protocols and are used by doctors in everyday practice.

Key words: revision rhinoplasty, rib implant, postnasal drainage syndrome, nasal septum, septoplasty, nasal mucosa, allergic rhinitis, nasal cavity, nasal obstruction, mucociliary transport, chronic rhinosinusitis, nasal septum curvature, nasopharyngitis, acute rhinosinusitis.

LIST OF PUBLICATIONS OF THE GRADUATE ON THE TOPIC OF THE DISSERTATION

Scientific works in which the main scientific results of the dissertation are published:

1. Zhuravel O.Yu., Zaporozhets T.Yu., Khrapach V.V. Clinical and laboratory assessment of the condition of patients with revision rhinoplasty. Immunology and Allergology: Science and Practice. 2024;1:54-60. DOI: 10.37321/immunology.2024.1-08.
2. Zhuravel O.Yu., Zaporozhets T.Yu., Khrapach V.V. Analysis of the background level of cytokines M1 and M2 of the macrophage phenotype in patients with revision rhinoplasty. Immunology and Allergology: Science and Practice, 2024;2:54-60. DOI: 10.37321/immunology.2024.1-08.
3. Zhuravel O.Yu., Zaporozhets T.Yu., Khrapach V.V. ANALYSIS OF BACKGROUND LEVELS OF CYTOKINES M1 AND M2 OF THE MACROPHAGE PHENOTYPE IN PATIENTS WITH REVISION RHINOPLASTY. ISSN 2079-8334. World of Medicine and Biology.2024;3:61-65. DOI: 10.26724/2079-8334-2024-3-89-61-65
4. Zhuravel O.Yu., Zaporozhets T.Yu. The effect of polydeoxyribonucleotide on the content of cytokines in patients with revision rhinoplasty. ISSN 2522-9028 Physiol.journal., 2025; 1:64-70. DOI: 10.15407/fz71.01.064

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Журавель О.Ю., Запорожець Т.Ю., Храпач В.В. Клініко-лабораторна оцінка стану пацієнтів з ревізійною ринопластикою. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2024;1:54-60. DOI: 10.37321/immunology.2024.1-08.

Автором особисто проведено збір, обробку, узагальнення матеріалу, написання і оформлення тез; співавтори: Запорожець ТЮ обгрунтувала загальний дизайн дослідження; Храпач ВВ виконав збір, обробку частину матеріалу, участь у оформленні тез.

2. Журавель О.Ю., Запорожець Т.Ю., Храпач В.В. Аналіз фонових рівнів цитокінів М1 та М2 фенотипу макрофагів у пацієнтів з ревізійною ринопластикою. Імунологія та алергологія: наука і практика, 2024;2:54-60. DOI: 10.37321/immunology.2024.1-08.

Автором особисто проведено збір, обробку, узагальнення матеріалу, написання і оформлення тез; співавтори: Запорожець ТЮ обгрунтувала загальний дизайн дослідження; Храпач ВВ виконав збір, обробку частину матеріалу, участь у оформленні тез.

3. Журавель О.Ю., Запорожець Т.Ю., Храпач В.В. Оцінка фенотипів М1 та М2 макрофагів та функціонального стану клітинного імунітету у пацієнтів з ревізійною ринопластикою. Імунологія та алергологія: наука і практика, 2024;2:54-60. DOI: 10.37321/immunology.2024.1-08.

Автором особисто проведено збір, обробку, узагальнення матеріалу, написання і оформлення тез; співавтори: Запорожець ТЮ обгрунтувала загальний дизайн дослідження; Храпач ВВ виконав збір, обробку частину матеріалу, участь у оформленні тез.

4. Журавель О.Ю., Запорожець Т.Ю., Храпач В.В. Аналіз фонових рівнів цитокінів М1 та М2 фенотипу макрофагів у пацієнтів з ревізійною ринопластикою після застосування препарату PDRN. Імунологія та алергологія: наука і практика, 2024;2:54-60. DOI: 10.37321/immunology.2024.1-08.

Автором особисто проведено збір, обробку, узагальнення матеріалу, написання і оформлення тез; співавтори: Запорожець ТЮ обгрунтувала загальний дизайн дослідження.

Наукові праці, які додатково відображують наукові результати дисертації:

1. Журавель О.Ю., Запорожець Т.Ю., Храпач В.В. АНАЛІЗ ФОНОВОГО РІВНЯ ЦИТОКІНІВ М1 ТА М2 ФЕНОТИПУ МАКРОФАГІВ У ПАЦІЄНТІВ З РЕВІЗІЙНОЮ РИНОПЛАСТИКОЮ. ISSN 2079-8334. Світ медицини та біології.2024;3:61-65. DOI: 10.26724/2079-8334-2024-3-89-61-65
2. Журавель О.Ю., Запорожець Т.Ю. Вплив полідезоксирибонуклеотиду на вміст цитокінів у пацієнтів з ревізійною ринопластикою. ISSN 2522-9028 Фізіол.журн., 2025; 1:64-70. DOI: 10.15407/fz71.01.064

ЗМІСТ

	АНОТАЦІЯ.....	2
	ЗМІСТ.....	29
	ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	31
	ВСТУП.....	33
Розділ 1.	ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	45
1.1.	Клініко-лабораторна оцінка стану пацієнтів з ринопластикою	52
1.2.	Сучасні клініко-діагностичні аспекти розвитку ускладнень при ринопластиці	55
1.3.	Роль макрофагів в розвитку запалення у пацієнтів з ринопластикою	48
1.4.	Роль цитокінів в розвитку запалення у пацієнтів з ринопластикою	60
1.5	Сучасні напрямки терапії хворих пацієнтів з ринопластикою	71
Розділ 2.	МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	73
2.1.	Характеристика пацієнтів, що увійшли в дослідження	73
2.2.	Методи дослідження	78
2.3.	2.3.1. Клінічне обстеження	79
	2.3.2. Лабораторні методи дослідження.....	80
	2.3.2. Визначення концентрації TNF- α в сироватці крові	83
	2.3.3. Визначення концентрації TGF- β 1 в сироватці крові	84
	2.3.4. Визначення концентрації IL-6 в сироватці крові	85
	2.3.5. Статистичні методи.....	85
Розділ 3.	КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ, ЯКИМ БУЛО ПРОВЕДЕНО РЕВІЗІЙНУ РИНОПЛАСТИКУ	86

	3.1. Клінічна оцінка стану пацієнтів з ревізійною ринопластикою	87
Розділ 4.	ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ПАЦІЄНТІВ З РЕВІЗІЙНОЮ РИНОПЛАСТИКОЮ	88
4.1.	Аналіз фонового рівня цитокінів M1 та M2 фенотипу макрофагів у пацієнтів з ревізійною ринопластикою	88
4.2.	Оцінка фенотипів M1 та M2 макрофагів та функціонального стану клітинного імунітету у пацієнтів з ревізійною ринопластикою	93
4.3.	Оцінка фенотипів M1 та M2 макрофагів та функціонального стану клітинного імунітету у пацієнтів з ревізійною ринопластикою	96
Розділ 5.	ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТІВ З РЕВІЗІЙНОЮ РИНОПЛАСТИКОЮ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ	98
5.1	Особливості клінічних даних пацієнтів після проведеної ревізійної ринопластики	98
5.2	Аналіз фонового рівня цитокінів M1 та M2 фенотипу макрофагів у пацієнтів з ревізійною ринопластикою після застосування препарату PDRN	99
5.3	Оцінка фенотипів M1 та M2 макрофагів та функціонального стану клітинного імунітету у пацієнтів з ревізійною ринопластикою після застосування препарату PDRN	103
5.4	Морфологічна оцінка аутотрансплантованого хряща у пацієнтів після ревізійної ринопластики	115
Розділ 6.	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ	132
Розділ 7.	ВИСНОВКИ.....	147
Розділ 8.	ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	149
Розділ 9.	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	150
Розділ 10.	ДОДАТКИ.....	165

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

APK	—	антигенпрезентуючі клітини
АФК	—	активні форми кисню
ВІЛ	—	вірус набутого імунодефіциту
ДК	—	дендритні клітини
A _{2A}	—	аденозиновий рецептор
Arg 1	—	внутрішньоклітинна аргіназа-1
M1	—	макрофаги M1 фенотипу
M2	—	макрофаги M2 фенотипу
CHІД	—	синдром набутого імунодефіциту
IGF	—	Іісуліноподібний фактор росту
IL	—	інтерлейкін
IFN-β	—	інтерферон бета
IFNγ	—	інтерферон гамма
CD	—	кластер дифернціації (Cluster of Disignation)
CXCL8	—	хемокін нейтрофілів
CXCR2	—	рецептор хемокінів
FGF	—	фактор росту фібробластів
GM-CSF	—	гранулоцитарно-моноцитарний колонієстимулюючий фактор
G-CSF	—	гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор
HRP	—	пероксидаза хрому
CCR2	—	хемокіновий рецептор 2
MAb1	—	моноклональне антитіло 1
MMP	—	матриксні металопротеїнази
NK	—	натуральні кілери

PAF	—	фактор росту тромбоцитів
PDRN	—	полідезоксирибонуклеотид
PDS	—	полідіоксанонові пластини
SMAS	—	м'язово-апоневротична система
Th1	—	T-хелепери 1 типу
Th2	—	T-хелепери 2 типу
TLR	—	Toll-подібні рецептори
TNF- α	—	фактор некрозу пухлин альфа
TSP-1	—	тромбоспондин -1
TGF- β 1	—	трансформуючий фактор росту типу бета
RANTES	—	аббревіатура від Regulated upon Activation, Normal T-cell expression and presumably secreted
VEGF	—	фактор росту ендотелію судин

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дисертації

Ринопластика повсюдно вважається найбільш вимогливою операцією в пластиці обличчя. А вторинна ринопластика є перлиною корони ринохірургії. Алгоритм досягнення маленького тонкого та гострого носа – це вже не парадигма, а даність успішної хірургії. Корекційна ринопластика для функціонального та естетичного відновлення багато в чому базується на використанні трансплантів.

Ринопластика входить до «п'ятірки найпопулярніших пластичних операцій» у світі. За даними ISAPS (2022), щорічно виконується «близько 1,5 мільйона ринопластик» (косметичних і реконструктивних). Зростання попиту на «ревізійну ринопластику» (10–15% від усіх операцій через незадовільні результати першої процедури). За ISAPS (2022), в Європі щорічно виконується «понад 300 тис. ринопластик».

За оцінками Асоціації пластичних хірургів України, даними членів ISAPS (2022), щорічно виконується «5–8 тис. ринопластик». Після 2022 року кількість операцій знизилася через війну, але медичний туризм поступово відновлюється.

Частота ускладнень: 5–15% (залежить від техніки, досвіду хірурга, анатомії пацієнта). Складні випадки: ревізійна ринопластика має ускладнення у 20–30% випадків.

Ринопластика залишається «технічно складною операцією», де ключову роль відіграє кваліфікація хірурга. В Україні галузь розвивається, але брак централізованої статистики ускладнює аналіз [55].

Статистично за даними спеціальної літератури причинами, які призводять до необхідності повторної ринопластики вважаються: - первинна ринопластика 53 %, підслизова резекція носової перегородки складає 23 %, травми носа 17%, набуті деформації носа 7% [23, 29, 85].

Матеріали, що використовуються для трансплантації у ринопластиці, можна класифікувати на три головні групи: аутотрансплантати, алотрансплантати та синтетичні матеріали. Аутотрансплантати беруться від самого пацієнта і відомі як аутогенні або аутологічні, до прикладів належать хрящі перегородки, вушної раковини та ребра. Алотрансплантати походять з донорських (трупних) тканин, зокрема, трупний реберний хрящ є найчастіше використовуваним в ринопластиці. Синтетичні матеріали, які використовуються для алопластики, включають продукти на кшталт силікону, безклітинного дермального матрикса AlloDerm, мерсиленової сітки (Ethicon), пористого поліетилену (Medpor, Stryker Inc.), полідіоксанонових (PDS) пластин та спіненого політетрафторетилену (Gore-Tex, W.L. Gore & Associates Inc.) [31].

Однак, незважаючи на використання трансплантантів різного походження, неможливо стверджувати про 100% ефективність хірургічного втручання. Нещодавно проведений аналіз бази даних, що охопив майже 5000 випадків ринопластики, виявив серйозні ускладнення після оперативних втручань. Вони були визначені як ті, що виникають упродовж 30 днів після хірургічного втручання і потребують невідкладного відвідування лікарні, госпіталізації чи додаткової операції із загальною частотою 0,7% [30]. Ранні ускладнення зазвичай відбуваються протягом першого тижня після хірургічного втручання. Найчастіше серед них зустрічаються ускладнення пов'язані з кровотечами, такі як кровотеча з носа або гематоми, з частотою випадків від 0,2% до 6,7% після проведення ринопластики. Інфекції також є значним фактором ризику розвитку ускладнень, з вказаним у науковій літературі загальним рівнем зараження від 0% до 4% після ринопластики. У даному дослідженні повідомляється, що наявність колоній золотистого стафілококу у пацієнтів дійсно збільшує ризик клінічних інфекцій у чотири рази [31].

У рідкісних випадках може виникнути руйнівне ускладнення за типом некрозу шкіри, за повідомленнями, частота становить 1,7% [2]. Некроз шкіри

може бути наслідком неправильної площини розсічення, надмірно агресивного потоншення підшкірного шару, надмірно туге закриття або накладання пов'язки, неадекватне лікування післяопераційної інфекції або паління пацієнта. Можуть виникати рубці та фіброзування в місцях розрізу носа під час ринопластики, але доступні дані повідомляють про частоту від 0% до 7% [31]. Закриття має бути ретельним і без натягу, щоб мінімізувати це ускладнення. Якщо келоїди виникають, їх можна лікувати так само, як і в інших місцях, ін'єкціями стероїдів та/або 5-фторурацилу всередину ураження.

Частим на неприємним ускладненням є фіброзування шарів шкіри. Нормальна анатомія носа включає шкіру (епідерміс і дерму), а також підшкірну клітковину, включаючи поверхневу м'язово-апоневротичну систему (SMAS). Усередині SMAS розташовані нерви, кровоносні та лімфатичні судини. Товщину шкіри можна безпосередньо виміряти за допомогою ультразвуку та клінічно за допомогою шкірного щипкового тесту Obagi. Чим сильніше порушується SMAS, тим більш дезорганізованими з'являються різні шари, і тим більше часу потрібно для переходу до нормального стану. За даними Aaron Kosins, який виконав понад 500 ультразвукових досліджень пацієнтам первинної ринопластики, були зроблені наступні висновки. По-перше, після операції ринопластики відбувається загоєння шкіри, а також підшкірних тканин. По-друге, третій шар утворюється під підшкірною клітковиною, де й відбувається утворення рубця та розростання фіброзу. Тому саме в цю область доцільно вводити ліки для зменшення набряку, стимуляції загоєння та прискорення одужання [48, 49]. По-друге, різні площини розтину призводять до різних моделей загоєння. Субперихондріальна площина призводить до реорганізації шкіри та підшкірних шарів у більш ранній момент часу. І важливо розуміти, що різні площини розтину призводять до різних моделей загоєння [31].

Гематома не часте ускладнення, але може мати серйозні наслідки, оскільки може призвести до некрозу хряща з подальшою втратою дорсальної

або кінчикової опори та значними деформаціями. Навіть невелика гематома, що утворилася в області розсічення тканини після ринопластики, може мати несприятливі наслідки. Втрата контуру, втрата чіткості кінчика та деформація є надзвичайно неприємними наслідками після ринопластики, які часто можуть бути пов'язані з подальшим утворенням рубцевої тканини в утвореному мертвому просторі, особливо у пацієнтів із товстою шкірою [31].

Неправильно виконана операція може порушити функцію носових ходів, синусів або вентиляцію пазух. Пошкодження слизової під час операції збільшує ризик інфекцій або хронічного запалення. Дослідження показують, що «3–10% пацієнтів» після ринопластики стикаються з ускладненнями, пов'язаними з синуситами, особливо при ревізійних операціях або недосвідченості хірурга. Виправлення анатомічних дефектів (наприклад, «скривленої перегородки», гіпертрофії раковин) покращує дренаж пазух і вентиляцію, що може «зменшити симптоми хронічного риносинуситу (ХРС)».

Чинники ризику розвитку ХРС після ринопластики: - «Досвід хірурга»: Невірне моделювання хрящів/кісток → деформації, що порушують дренаж. – Попередні захворювання: Пацієнти з алергічним ринітом, поліпами або астмою мають вищий ризик ХРС після операції. - Куріння: Знижує місцевий імунітет, уповільнює загоєння, сприяє інфекціям. - Тип операції: Відкрита ринопластика (з великими розрізами) має вищий ризик ускладнень порівняно із закритою [56].

Діагностичними критеріями для прогнозування можливих негативних наслідків при реконструктивній ринопластиці є КТ-діагностика, МРТ та УЗД [25, 83, 93]. Обов'язкові «КТ пазух» та «ендоскопія» для виявлення прихованих запалень, поліпів або анатомічних аномалій. Виправлення скривленої перегородки разом із ринопластикою знижує рецидиви синуситів на 40–60% . При поєднанні з септопластикою або FESS ринопластика може стати частиною терапії хронічних синуситів [56].

Досить широко відомо що найбільшою проблемою використання аутотрансплантатів є їх схильність до резорбції. Так статистично встановлено що резорбція вушного хряща складає 37%, хряща переділки носа 23%, а реберного лише 14%. Тому перевага надається використанню реберних трансплантатів для реконструкції носа. Тому що ребро є багатим матеріалом, з якого можна отримати надійний каркас, нарізаний хрящ для камуфляжу, а також достатню кількість перихондрію та фасцію. Але досить вагомими недоліками є метод забору трансплантату, травматичність, больовий синдром та ризик торакальних ускладнень [40].

Також частота резорбції подрібненого хряща залежить від ступеня подрібнення. При сильному подрібненні резорбція становить 3,4% порівняно з 0,9% у менш подріблених трансплантатів ($p=0,049$).

Покриття трансплантатів фасцією не впливає суттєво на резорбцію: 1,3% (покриті) vs 1,8% (непокриті) ($p=0,7$).

Ревізійні операції: Пацієнти з трансплантатами, які зазнали сильного подрібнення, потребували ревізійних втручань у 17,9% випадків, тоді як при менш інтенсивному подрібненні — лише 3,5% ($p=0,003$).

Естетичні результати: Сильно подрібнений хрящ забезпечує гладкіший контур і меншу пальпаційну помітність, що робить його корисним для корекції нерівностей. Однак ця перевага компенсується підвищеним ризиком резорбції та необхідністю повторних операцій.

Довгострокові наслідки: Дослідження показали, що через 24,9 місяців спостереження резорбція трансплантатів залишається значним викликом, особливо при використанні інтенсивно подрібнених фрагментів

Помірне подрібнення є балансом між естетичними перевагами (гладкість контуру) та мінімізацією резорбції. Навпаки, сильне подрібнення суттєво збільшує ризик ускладнень. Використання подрібненого хряща доцільне для пацієнтів з невеликими дефектами, де пріоритетом є естетика. Для масштабних реконструкцій краще використовувати менш подрібнений хрящ або

комбінувати його з іншими матеріалами (наприклад, фасцією) . Коагуляція місця імплантації, точне формування трансплантатів та постопераційний моніторинг допомагають знизити ризик резорбції [98].

Необхідні довгострокові клінічні спостереження для вивчення механізмів резорбції та вдосконалення технік подрібнення .

В наукових осередках велику роль в репарації клітин віддають макрофагам. Під час фізіологічного загоєння рани макрофаги динамічно переходять із початкового, переважно прозапального M1-подібного стану, що визначається вивільненням АФК, оксиду азоту, IL-1, IL-6, TNF-а та високою фагоцитарною активністю, до M2-подібної поляризації, що усуває запалення, що характеризується вивільненням протизапальних цитокінів, таких як IL-10, IL-4, ростових факторів, таких як VEGF та ряду ремоделюючих матриксних металопротеїназ (MMP) [12].

Ми маємо значну кількість випадків, коли пацієнтам треба проводити ревізійну ринопластику з використанням реберного аутоотрансплантанта. Тому важливо розібратися у факторах, які можуть приводити до незадовільних результатів загоєння та відновлення, для запобігання негативних результатів хірургії та розробити схеми реабілітації для пацієнтів, у яких є великий ризик розвитку таких ускладнень, як резорбція реберного імплантата та фіброзування. Ревізійні ринопластики виконуються досить часто, існує чимала кількість технік та методик. Тим не менш, і надалі існують проблеми в реабілітаційному процесі, які здебільшого пов'язані з фіброзуванням тканин, порушенням трофіки та лізисом хрящового трансплантату. Тому саме вирішення цих питань і стало в основі нашого дослідження.

Мета і завдання дослідження

Метою дослідження є підвищення ефективності хірургічного лікування пацієнтів з реконструктивною ринопластикою шляхом ідентифікації факторів, що обумовлюють оптимальну резорбцію реберного трансплантата, розробку

інноваційного діагностичного алгоритму та впровадження удосконалених методів терапії.

Завдання дослідження:

1.Провести огляд та аналіз наукової літератури з метою визначення причин післяопераційних невдач при реконструктивній ринопластиці, а також оцінки існуючих методів їх лікування та профілактики.

2.Порівняти результати приживання реберних аутотрансплантатів у клінічній практиці, базуючись на даних імунологічних та морфологічних показників.

3.Дослідити стан клітинного імунітету та виявити особливості цитокінового профілю у пацієнтів, яким виконувалась ревізійна ринопластика.

4.Оцінити клінічну та імунологічну ефективність застосування препарату PDRN у складі комплексної терапії пацієнтів з ревізійною ринопластикою.

6.Розробити науково обґрунтований алгоритм діагностики для раннього виявлення та запобігання потенційним ускладненням у пацієнтів після реконструктивної ринопластики, а також обґрунтувати ефективні терапевтичні та профілактичні заходи, спрямовані на зниження ризиків і покращення результатів лікування у післяопераційному періоді.

Об'єкт дослідження: хрящові трансплантати у пацієнтів з реконструктивною ринопластикою

Предмет дослідження: комплекс імунологічних показників у пацієнтів з ревізійною ринопластикою.

Методи дослідження

1. Клінічні методи дослідження: огляд хворого, оцінка стану хворого.

2.Лабораторні методи дослідження: розгорнутий загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, імунологічні показники запалення

3.Інструментальні: ультразвукове обстеження, комп'ютерна томографія.

4.Статистичні: Для представлення отриманих кількісних даних будуть розраховані – середнє значення та стандартне відхилення (у випадку нормального закону розподілу) або медіана та міжвертильний розмах (у випадку закону розподілу відмінного від нормального), для якісних – частота їх прояву. Для порівняння кількісних ознак та визначення достовірності розбіжностей (перевірка гіпотези про рівність середніх двох незалежних вибірок) буде оцінено за t-критерієм Ст'юдента або не параметричних критеріїв у випадку відмінності закону розподілу від нормального (Т-критерій Вілкоксона).

Наукова новизна отриманих результатів полягає у вперше комплексному вивченні загальноклінічних та імунологічних досліджень отримано нові дані про роль імунної системи у розвитку ускладнень при ринопластиці.

Вперше надано характеристику імунних порушень, зокрема особливості рівнів різних фенотипів макрофагів та синтезованих ними цитокінів їх роль як предикторів перебігу та наслідків ускладнень ринопластики.

Доведено вперше, що у частини пацієнтів з ревізійною ринопластикою спостерігається порушення рівня фібриногену. Вперше показано, що у даної групи пацієнтів порушення процесів гомеостазу, а саме процесу переходу M1 фенотипу макрофагів до фенотипу M2 макрофагів.

Вперше доведено, що у пацієнтів з ревізійною ринопластикою у яких виявлено підвищений рівень фібриногену, спостерігається збільшення концентрації прозапальних цитокінів фенотипу M1 макрофагів (IL-6, IL-12, IL-18 та TNF- α) і зниженням концентрації протизапальних цитокінів M2 фенотипу макрофагів (IL-10, IL-13, TGF- β 1).

Також вперше доведено, що у пацієнтів з ревізійною ринопластикою, у яких виявлено підвищений рівень фібриногену, спостерігається збільшення рівня фенотипу M1 макрофагів (CD14+CD86+). У пацієнтів у яких рівень фібриногену в нормі, встановлено підвищення рівня макрофагів M2 фенотипу макрофагів (CD14+CD163+ та CD14+CD206+).

Доведена вперше клінічна ефективність терапії полінуклеотидів (ПДРН). Застосування препарату ПДРН сприяє врегулюванню дисбалансу M1 та M2 фенотипу макрофагів, що в результаті може мати позитивний ефект на відновлення тканин та уникненню ускладнень при ринопластиці.

Особистий внесок здобувача

Дисертаційна робота є самостійною науковою працею здобувача. Представлені у роботі матеріали є особистим внеском здобувача у розв'язанні питань клінічних проявів, імунологічних закономірностей у пацієнтів з ревізійною ринопластикою. Автором самостійно проведено патентно-інформаційний пошук та аналіз джерел літератури за темою дисертації, розроблено дизайн дослідження, визначено й здійснено комплексну діагностично-лікувальну програму, проведено статистичну обробку отриманих даних, написано усі розділи дисертаційної роботи. Мета та завдання дослідження запропоновані дисертантом та скореговані науковим керівником доктором медичних наук, професором В.В. Храпачем. Спільно з науковим керівником систематизовано та проаналізовано результати дослідження, сформульовано основні положення, висновки та практичні рекомендації.

Персональний внесок дисертанта у всіх опублікованих із співавторами роботах наводиться за текстом дисертації та в анотації у списку наукових праць.

Апробація матеріалів дисертації

Основні положення дисертаційного дослідження було представлено і обговорено на засіданні кафедри 27 лютого 2025 р., протокол № 2.

Результати дисертації подано в матеріал Міжнародного конгресу ICAMPS 2023, 2024 рр.; проведено доповідь по результатах дисертації на конференціях «Актуальні питання сучасної пластичної та реконструктивної хірургії» НМУ ім. О.О. Богомольця 2022, 2023, 2024 рр.; «Difficult cases conference-конференція, присвячена складним та важливим кейсам в пластичній та реконструктивній хірургії» 2024 р.; опубліковані тези в Імунологія та алергологія: наука і практика 2024 р..

Структура та обсяг дисертації

Дисертаційна робота викладена на 154 сторінках комп'ютерного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, 9 розділів результатів власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій та додатків. Список літератури складається з 100 джерел (25 друкованих аркуша). Робота ілюстрована 22 рисунками і 11 таблицями.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи (НДР) кафедри пластичної та реконструктивної хірургії інституту післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця «Сучасні технології в пластичній та реконструктивній хірургії» (№ держреєстрації 0119U000700).

Дисертантом проведено дослідження та вивчення ролі основних регуляторних цитокінів, специфічної імунної відповіді організму на приживлення хрящових трансплантатів у пацієнтів з реконструктивною ринопластиком, оцінено комплекс імунологічних показників у пацієнтів з ревізійною ринопластиком, аутоімунних маркерів та інших показників імунної системи, проведено кореляційний аналіз змін показників, що вивчалися, та ступенем розвитку ускладнень.

Практичне значення отриманих результатів полягає у тому, що на підставі отриманих результатів дане дослідження дозволить підвищити результативність реконструктивних ринопластик, знизити ризики ускладнень в післяопераційному періоді.

Рекомендовано моніторинг показників імунограми, цитокінів для прогнозування ускладнень при ринопластиці.

Для корекції імунних порушень у пацієнтів з ринопластиком обґрунтована клінічна ефективність та доцільність застосування ін'єкції препарату ПДРН відразу на операційному столі до 2 мл одноразово.

На підставі отриманих даних рекомендовано схему лікування пацієнтів з ринопластикою. Отримані наукові дані включені в протоколи лікування та застосовуються лікарями в повсякденній практиці.

РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

ІСТОРИЧНИЙ ОГЛЯД РЕКОНСТРУКЦІЇ НОСА

Стародавні часи

Реконструкція носа є однією з найдавніших хірургічних процедур, відомих людству. Перші згадки про відновлення носа датуються приблизно 3000 роком до н.е. в Стародавньому Єгипті, де в папірусі Едвіна Сміта описувались методи лікування травм носа. В Індії близько 600 року до н.е. хірург Сушрута розробив революційну техніку реконструкції носа використовуючи шкірний клапоть з чола. Цей метод, відомий як "індійський метод", передбачав використання шкірного клаптя на ніжці, який повертався донизу для створення нового носа. Техніка Сушрути була настільки передовою, що її основні принципи використовуються і сьогодні.

Середньовіччя та Ренесанс

У середньовічній Європі мистецтво реконструктивної хірургії носа було майже втрачене. Однак у XV столітті італійська родина Бранка з Сицилії відродила цю практику. Антоніо Бранка модифікував індійський метод, використовуючи шкіру з внутрішньої поверхні руки замість чола. Гаспаре Тальякоцці, якого часто називають "батьком пластичної хірургії", у 1597 році опублікував свою фундаментальну працю "De Curtorum Chirurgia per Insitionem" ("Про хірургію дефектів шляхом трансплантації"), де детально описав техніку реконструкції носа з використанням шкірного клаптя з руки.

Сучасна епоха

XIX століття

У 1814 році Джозеф Карпю успішно виконав першу європейську реконструкцію носа за індійським методом, що стало поворотним моментом у розвитку пластичної хірургії в Європі. Протягом XIX століття було розроблено

численні модифікації існуючих технік: Йоганн Фрідріх Діффенбах вдосконалив методи місцевих клаптів Бернхард фон Лангенбек розробив периостальні клапті Жак-Луї Ревердін впровадив техніку вільної пересадки шкіри

XX століття

Перша та Друга світові війни призвели до значного прогресу в реконструктивній хірургії носа через велику кількість поранень обличчя. Серед важливих досягнень: Розробка складних клаптів для відновлення всіх шарів тканин носа Впровадження мікрохірургічних технік Використання біоматеріалів та імплантатів Розвиток методів комп'ютерного планування операцій

XXI століття

Сучасні методи реконструкції носа включають: Використання 3D-друку для створення індивідуальних імплантатів Застосування тканинної інженерії Впровадження роботизованої хірургії Розвиток методів регенеративної медицини

Історія реконструкції носа демонструє еволюцію хірургічних технік та важливість міжкультурного обміну медичними знаннями. Ця галузь продовжує розвиватися, поєднуючи традиційні методи з новітніми технологіями для досягнення оптимальних функціональних та естетичних результатів.

ЗАСТОСУВАННЯ БІОСУМІСНИХ МАТЕРІАЛІВ (АУТОХРЯЩА)

Аутохрящ є ідеальним матеріалом для реконструкції через його «біосумісність», «мінімальний ризик відторгнення» та здатність інтегруватися з навколишніми тканинами. Він зберігає структурну стабільність, що критично важливо для відновлення носового каркаса, особливо при дефектах кінчика носа або перегородки.

Функціональні переваги

Використання аутохряща забезпечує не лише естетичний результат, а й «відновлення функції дихання». Наприклад, при дефектах перегородки або крил носа аутохрящ формує стабільний каркас, що запобігає колапсу тканин і забезпечує нормальний повітряний потік. Це особливо актуально після невдалих ринопластик або травм, коли структурна цілісність порушена.

Мінімізація ускладнень

Аутотрансплантати знижують ризик некрозу або інфекції порівняно з синтетичними матеріалами. Наприклад, у дослідженні з використанням надключичного клаптя для реконструкції дефектів голови та шиї частковий некроз спостерігався лише у 18% випадків, що підкреслює важливість вибору життєздатних тканин [30]. Окрім цього, аутохрящ не потребує додаткового кровопостачання, що зменшує тривалість операції та реабілітації [30].

Клінічні аспекти вибору методу

- Анатомічна локалізація дефекту: Для відновлення кісткових або хрящових структур носа аутохрящ є оптимальним, тоді як для м'яких тканин можуть використовуватися регіонарні клапти.

- Інтраопераційна гнучкість: Використання аутохряща дозволяє хірургам адаптувати план операції безпосередньо під час втручання, як у випадку з пацієнткою, де відсутність хрящового каркаса виявляється інтраопераційно .

Морфологічні критерії успішної регенерації

Для успішної інтеграції аутохряща критичними є:

- Адекватне кровопостачання трансплантату, що забезпечує його життєздатність .
- Відсутність запальних процесів у зоні імплантації, які можуть порушити регенерацію .
- Правильна підготовка донорської зони, наприклад, використання хрящів з горбинки для уникнення додаткової травматизації .

Вибір аутохряща для реконструкції післяопераційних деформацій носа обґрунтований його «біомеханічною стійкістю», «функціональною ефективністю» та «мінімальним ризиком ускладнень».

Цей метод дозволяє одночасно вирішувати естетичні та медичні проблеми, що підтверджується клінічними випадками та дослідженнями.

Післяопераційні деформації носа виникають у 10-15% випадків після ринопластики, особливо при складних реконструкціях або неадекватній техніці .

Вплив деформацій на якість життя: порушення дихання (60% пацієнтів), психологічний дискомфорт (40%), естетична невдоволеність (75%) [30].

Класифікація післяопераційних деформацій [30]:

За локалізацією:

- Деформація спинки носа (рінокіфоз, рінолордоз).
- Асиметрія кінчика або крил носа.
- Колапс клапанів (порушення дихання).

За ступенем тяжкості:

- Легкі (корекція м'якими тканинами).
- Середні (потрібні трансплантати).
- Тяжкі (комбінація кістково-хрящових структур).

За етіологією:

- Рубцеві зміни (після невдалих операцій або травм).
- Резорбція трансплантатів (синтетичні матеріали).
- Інфекційні ускладнення (некроз тканин) .

Хірургічні техніки

А.Відкрита ринопластика:

- Розріз на колумелі для повного доступу до структур .
- Використання реберного хряща для реконструкції спинки носа .

Б.Закрита ринопластика:

- Внутрішні розрізи для корекції дрібних дефектів вушним хрящем .

В.Комбіновані методи:

- Поєднання аутохряща з фасцією або біополімерами для стабілізації .

Морфологічні та біомеханічні аспекти аутохряща

- Гістологічна будова:
 - Гіаліновий хрящ (переважає в носовій перетинці) – високий вміст колагену II типу.
 - Еластичний хрящ (вушна раковина) – гнучкість завдяки еластиновим волокнам.
 - Реберний хрящ – міцність через шарувату структуру .
- Біомеханічні властивості:
 - Реберний хрящ витримує навантаження до 50 Н/мм², що ідеально для відновлення спинки носа .
 - Вушний хрящ має здатність до деформації без руйнування (підходить для кінчика носа) .
- Регенераційний потенціал:
 - Аутохрящ інтегрується з навколишніми тканинами через васкуляризацію з перихондрію .

Вибір джерела аутохряща

Джерело	Переваги	Недоліки
Вушна раковина	Мінімальна травма, гнучкість	Обмежений об'єм (до 2 см ³)
Носова перетинка	Ідеальна для дрібних трансплантатів	Недостатній об'єм для масштабних дефектів
Реберний хрящ	Великий об'єм (до 8 см ³), міцність	Ризик деформації

Аутохрящ є «золотим стандартом» для реконструкції носа через біосумісність та довговічність.

Індивідуалізація технік (відкрита/закрита ринопластика) забезпечує оптимальні функціональні та естетичні результати.

В реконструктивній ринопластиці широко використовують трансплантати. Але найбільшу перевагу віддають аутоотрансплантатам – носова перегородка, вушні, реберні хрящі. Основою реконструктивної ринопластики є створення стійкого каркасу носа, який буде основою для формування пропорційної зовнішньої картини. Також треба виділити основні проблеми реконструкції носа: ненадійність використаного трансплантата, схильність до резорбції, ризик інфікування, гематоми, порушення трофіки.

В даний час стандартне лікування включає забір аутологічних трансплантатів з інших місць в тілі та трансплантацію в дефект або трансплантацію алотрансплантатів, які мають багато недоліків, таких як обмежене постачання тканин, захворюваність донорської ділянки, інфекція та погана інтеграція.

1.1.Клініко-лабораторна оцінка стану пацієнтів з ринопластикою

Клініко-лабораторна оцінка стану пацієнтів з ринопластикою [26,30]:

Ревізійна ринопластика (повторна пластика носа) потребує комплексної оцінки стану пацієнта через високий ризик ускладнень (рубці, деформації, порушення функції дихання).

Ось ключові етапи діагностики:

1. Клінічне обстеження :

- Анамнез:
 - Причини невдалої першої операції (технічні помилки, інфекції, травми).
 - Скарги: закладеність носа, асиметрія, біль, проблеми зі сном, нюхом.
 - Наявність алергій, астми, аутоімунних захворювань.
- Фізикальний огляд:
 - Оцінка зовнішнього вигляду носа (асиметрія, горбинки, деформації кінчика).
 - Пальпація: виявлення рубців, місцевої нестабільності хрящів/кісток.
 - Ендоскопія носа: оцінка слизової, стану перегородки, носових раковин, соусть пазух.
- 2. Лабораторні дослідження:
 - Загальний аналіз крові: виявлення анемії, лейкоцитозу (ознаки інфекції).
 - Коагулограма: оцінка ризику кровотечі (важливо для пацієнтів, які приймають антикоагулянти).
 - Алергопроби (IgE, скарифікаційні тести): виключення алергічного риніту.
 - Маркери запалення (СРБ, ШОЕ): при підозрі на хронічний синусит або аутоімунні патології.

- Бактеріологічний аналіз (з носа/пазух): при наявності гнійних виділень.

3. Інструментальна діагностика:

- КТ носа і пазух:
- Визначення анатомічних дефектів (наприклад, рештки імплантатів, деформації кісток).
- Оцінка стану пазух (наповнення, поліпи, набряк слизової).
- МРТ: для виявлення м'якотканинних ускладнень (гранульоми, фіброз).
- УЗД для виявлення м'якотканинних ускладнень шкірних покривів носа (гранульоми, фіброз).

- Риноманометрія: вимірювання опору носового дихання.

4. Функціональні тести:

- Акустична ринометрія: аналіз прохідності носових ходів.
- Ольфактометрія: оцінка нюху (важливо при пошкодженні ольфакторних рецепторів)
- Тест із дозованим фізичним навантаженням: виявлення обструкції під час дихання.

5. Психологічна оцінка

- Скринінг тривожності/депресії: пацієнти з ревізійною ринопластикою часто мають занижену самооцінку через попередні невдачі.
- Обговорення очікувань: реалістичне планування результатів (наприклад, через «3D-симуляції»).

6. Спеціалізовані дослідження:

- Імунологічний профіль:
- Аналіз IL-4, IL-5, IL-13 при підозрі на еозинофільне запалення.
- Дослідження Тreg-клітин (регуляторних Т-лімфоцитів) для прогнозування рецидивів хронічних риносинуситів.

- Гістологія рубцевої тканини (після біопсії): виявлення фіброзу або гранульоматозу.

Протокол підготовки до ревізійної ринопластики

1. Корекція запальних процесів:

- Антибіотики (наприклад, амоксицилін/клавуланова кислота) при бактеріальному синуситі.

- Топічні кортикостероїди (мометазон) для зменшення набряку.

2. Оптимізація загоєння:

- Вітаміни (А, С), відмова від куріння за 6 тижнів до операції.

- PRP-терапія для стимуляції регенерації.

3. Мультидисциплінарна консультація:

- Лікарі: пластичний хірург, отоларинголог, імунолог (за необхідності).

Критерії успішної ревізії

- Функціональні: - Відновлення носового дихання (підтверджене риноманометрією). - Відсутність рецидивів синуситів.

- Естетичні: - Симетричність, природність форм (оцінюється за шкалою ROE [Rhinoplasty Outcomes Evaluation]).

- Психологічні: - Підвищення якості життя (записи у анкетах SNOT-22 [Sino-Nasal Outcome Test]).

Висновки

1. Ревізійна ринопластика вимагає глибокої діагностики через складну анатомію та ризики фіброзу.

2. Ключові показники: стан слизової, прохідність пазух, імунологічний профіль.

3. Персоналізований підхід із залученням різних спеціалістів зменшує ймовірність повторних ускладнень.

1.2 Сучасні клініко-діагностичні аспекти розвитку ускладнень при ринопластиці

Сучасні клініко-діагностичні аспекти розвитку ускладнень при ринопластиці [26,30,54]:

Ринопластика залишається однією з найскладніших пластичних операцій через тонку анатомію носа та його функціональне навантаження.

Сучасні підходи до діагностики та профілактики ускладнень базуються на інтеграції технологій, персоналізованій медицині та мультидисциплінарності.

Види ускладнень та їх частота

А. Ранні ускладнення (до 6 тижнів):

- набряк, синяки (90% випадків).
- Інфекції (1–3%), некроз тканин (0.5–1%), гематоми.

Б. Пізні ускладнення (після 6 тижнів):

- Асиметрія (5–10%), стеноз носових клапанів (3–5%).
- Хронічний риносинусит (3–8%), рубці/синехії (4–7%).
- Дисфункція дихання (10–15%), втрата нюху (2–4%).

Сучасні інструменти діагностики

А. - КТ/МРТ - виявляє мікроструктурні дефекти (наприклад, рештки кісток, деформації перегородки).

Б. Прогнозування ризику стенозу клапанів або асиметрії на основі анатомії пацієнта (згідно знімків КТ/МРТ).

Функціональна діагностика:

А. Акустична ринометрія: оцінює прохідність носових ходів.

Б. Риноманометрія: вимірює тиск повітряного потоку для виявлення обструкції.

В. Ендоскопія з NBI-технологією (Narrow Band Imaging): виявляє ранні ознаки ішемії слизової або неоваскуляризації.

4. Лабораторні маркери:

- IL-6, TNF- α – прогнозують запальні ускладнення.
- Еозинофільний катіонний протеїн (ЕСР) – індикатор алергічного компоненту.
- Аналіз мікробіому носоглотки – визначає дисбіоз, що підвищує ризик інфекцій.

5. Клінічні предиктори ускладнень

- Анатомічні фактори:
 - Тонка шкіра (ризик видимості імплантатів), слабкі хрящі (ризик деформації).
 - Попередні операції (ревізійні випадки мають ризик ускладнень 20–30%).
 - Системні фактори: - Діабет (ризик інфекцій $\uparrow$ у 3 рази), куріння (некроз $\uparrow$ у 4 рази). - Аутоімунні захворювання (наприклад, васкуліти).

Тонких інструментів , які давали б можливість визначити можливість наростання проблеми не існує, тому фактично ми і взяли за данну проблематику.

Регенеративна медицина: - PRP-терапія (плазма, збагачена тромбоцитами): прискорює загоєння, зменшує рубці. - Стовбурові клітини жирової тканини: відновлюють слизову при хронічних ушкодженнях.

Визначенної терапії , яка б задовольняла всі протоколи і виключала в післяопераційному періоді ускладнень також не існує, тому фактично ми і взяли за данну проблематику.

Мультидисциплінарний менеджмент ускладнень

- Для асиметрії/деформацій:
 - Використання ультразвукової доплерографії для оцінки кровотоку перед корекцією.
 - Застосування ботулотоксину для тимчасової корекції м'язового дисбалансу.

- При хронічному риносинуситі: - Комбінація FESS (ендоскопічної хірургії пазух) із локальним застосуванням біоплівки з мікросферами антибіотиків.

- При рубцях/синехіях: - Лазерна абляція (наприклад, Er:YAG-лазер) + ін'єкції кортикостероїдів.

6. Психологічні аспекти

- Шкала BDD (Body Dysmorphic Disorder): скринінг пацієнтів із загостреною невдоволеністю зовнішністю.

- Віртуальна реальність (VR): корекція очікувань пацієнта через 3D-симуляцію результатів.

Висновки

1. Профілактика – основа успіху: - Преопераційна візуалізація, аналіз мікробіому та корекція коморбідних станів зменшують ризики.

2. Індивідуалізація лікування: - Вибір тактики залежить від анатомії, імунного статусу та психологічного профілю пацієнта.

3. Тонких інструментів, які давали б можливість визначити можливість наростання проблеми на передопераційному етапі не існує, так само як і Визначеної терапії в післяопераційному періоді, яка б задовольняла всі протоколи і виключала наявність ускладнень також не існує, тому фактично ми і взяли за данну проблематику.

1.3 Роль макрофагів в розвитку запалення у пацієнтів з ринопластикою

Післяопераційні деформації вважаються основним ризиком ринопластики, викликаючи повторну операцію у 5–15% випадків [39, 17, 19, 72].

Науковці стикаються з проблемами, такими як нестабільність трансплантатів, резорбція хрящової тканини та відсутність загальноприйнятих рішень для подолання цих викликів. Аналіз післяопераційних деформацій дозволяє виявити специфічні ризики. Сучасні дослідження зосереджуються на аналізі імунологічних аспектів запальної реакції, що відбувається під час трансплантації. Особливу увагу приділяють вивченню вроджених імунних реакцій та впливу тканинного мікрооточення на розвиток запалення [105]. Наукові дослідження підкреслюють значення запального процесу як необхідної умови для початку процесу загоєння. Макрофаги, які є основними клітинами, що ініціюють запальну відповідь, визнані критично важливими для регуляції процесу загоєння [73]. Відомо, що макрофаги беруть участь у процесі відновлення до регенерації тканин і координують процес регенерації після відновлення [106].

Макрофаги є спеціалізованими імунними клітинами з широкою функціональною гетерогенністю. Крім виявлення та знищення бактерій і вірусів, макрофаги синтезують низку цитокінів, що стимулюють різні імунопатології. Крім того відомо, що макрофаги відіграють ключову роль у запаленні та відновленні тканин, але аномальна активація макрофагів може призвести до хронічного запалення та фіброзу тканин. Важливою особливістю макрофагів є їхня здатність виявляти пластичність у своєму фенотипі, диференціюючись на про- та протизапальні підтипи у відповідь на цитокінову стимуляцію та місцеве тканинне оточення [105, 44].

Макрофаги походять з моноцитів, отриманих з гемопоетичних стовбурових клітин, у кістковому мозку та вивільняються у периферичний кровообіг. Надходження моноцитів з кісткового мозку до кровообігу потребує експресії хемокінового рецептора 2 (CCR2) [106].

Відомо, що після трансплантації виникає запалення. Гостра запальна стадія: білки плазми, адсорбовані на поверхні трансплантату, утворюють розріджений матрикс, що містить клітини вродженого імунітету, насамперед нейтрофіли, гладкі клітини та продукти їх гранул, що беруть участь у гострому запаленні. Стадія хронічного запалення: гостре запалення швидко завершується, орієнтовно протягом одного тижня, після чого слідує хронічна запальна реакція, що характеризується залученням в процес моноцитів та лімфоцитів [45].

Запалення є першою реакцією перед відновленням тканини. Перед тим, як відбудеться запалення, йому необхідно рекрутувати, проліферувати та активувати різні кровотворні клітини кісткового мозку або не кровотворні клітини кісткового мозку, включаючи нейтрофіли, макрофаги, природні клітини-кілери (NK) та лімфоцити. Фібробласти, епідермальні клітини, ендотеліальні клітини та інші клітини також сприяють відновленню тканини [99]. У процесі загоєння ран перед регенерацією тканини ці імунні клітини повинні співпрацювати впорядкованим чином. Якщо в процесі відновлення тканин і виникають порушення, це не тільки затримає відновлення тканини, а й призведе до надмірного фіброзу або патологічних рубців, що призведе до регенерації тканини. Тому процес відновлення перед регенерацією тканин повинен строго регулюватися [61].

Макрофаги широко поширені в тканинах по всьому тілу і є ключовими клітинами, які викликають запальну імунну відповідь. Після травми/трансплантації велика кількість моноцитів досягає місця ушкодження, і резидентні макрофаги, присутні у відповідних тканинах чи органах, розмножуються у відповідь зміни у навколишньому мікрооточенні.

Макрофаги надзвичайно чутливі до локального мікрооточення і реагують на всі форми патологічного пошкодження, змінюючи свій складний фенотип і набуваючи відповідних функцій [57]. Коли макрофаги поляризовані, вони диференціюються макрофаги M1 і макрофаги M2 з протилежними функціями. Макрофаги M2 додатково поділяються на чотири підтипи: M2a, M2b, M2c та M2d. Кожен тип має свою власну унікальну роль [96]. Макрофаги дуже пластичні і можуть диференціюватися у певні фенотипи за умов різної стимуляції. Відсутність макрофагів на ранній стадії пошкодження тканин може безпосередньо призвести до порушення відновлення тканин що дозволяє припустити, що макрофаги певною мірою беруть участь у регенеративній активності [41].

Під час успішного заживлення рани макрофаги спочатку сприймають «класично активований» фенотип (M1 фенотип), при якому вони сприяють розвитку запалення через вивільнення прозапальних цитокінів таких як IL-6, IL-12, TNF, активних форм кисню та антимікробних пептидів [38, 45]. Макрофаги M1 також володіють високою фагоцитарною здатністю, що дозволяє їм очищати місце утворення рани від залишків відмерлих тканин і бактерій [38]. Макрофаги M1 фенотипу зазвичай ідентифікують за високою експресією поверхневих маркерів МНС II класу і костимулюючих молекул, таких як CD40, CD81, CD86. Вони є ефективними антигенпрезентуючими клітинами і додатково сприяють переключенню імунної відповіді в сторону Т хелперів I типу.

На ранній запальній фазі переважають нейтрофіли та моноцити. Після прибуття в місце ушкодження інфільтруючі моноцити диференціюються в макрофаги, які спочатку набувають фенотипу M1 фенотипу. Орієнтовно на 4-7 день первинний фенотип макрофагів перемикається з M1 фенотипу на M2 фенотип. Після стихання гострої запальної фази переважна популяція макрофагів переходить до «альтернативно активованого» фенотипу (M2 фенотип). Макрофаги M2 характеризуються секрецією протизапальних

медіаторів [45], особливо IL-10, та факторів росту (PDGF, TGF- β), які сприяють загоєнню тканин за допомогою стабілізації ангиогенезу [43], стимулюючи вrostання клітин-попередників та сприяння ремоделюванню білків позаклітинного матриксу [59]. Ці клітини характеризуються експресією поверхневих маркерів CD204, CD206, CD16 та внутрішньоклітинної аргінази-1. Було показано, що взаємодія між макрофагами M2 та адаптивною імунною системою, особливо Т-хелперами 2 типу і регуляторними Т-клітинами, має вирішальне значення для вирішення запальних реакцій у багатьох тканинах [45].

Лімфоцити, фібробласти та тканинні клітини-попередники також легко рекрутуються у місце ушкодження в цей період. Для успішного загоєння ран повинні припинитися як запальна, так і регенеративна фази загоєння ран, що призведе до повернення до гомеостазу. Якщо запальна фаза не проходить, виникає хронічне запалення. І навпаки, якщо регенеративна фаза не проходить, виникає хронічний фіброз.

Також вирішальне значення для успішної трансплантації відіграють процеси васкулогенезу та ангиогенезу. Макрофаги є важливими медіаторами васкуляризації тканин, які регулюють зростання судин у різних тканинах та відіграють подібну роль у васкуляризації трансплантатів, беручи участь в ангиогенезі.

Таким чином в нормі, макрофаги M1 присутні на ранніх стадіях і ініціюють процес ангиогенезу, а макрофаги M2 домінують на пізніх стадіях, сприяючи стабілізації кровоносних судин і синтезу компонентів позаклітинного матриксу. Якщо перехід M1 фенотипу до фенотипу M2 порушується, це відображається постійною збільшеною кількістю макрофагів M1 фенотипу, а ушкодження проходить з хронічним запаленням та порушеннями процесу загоєння і регенерації [97].

Макрофаги M2, включаючи підгрупи M2a та M2c, сприяють ангиогенезу та регенерації тканин, тоді як макрофаги M1 є антиангіогенними,

хоча ці класифікації залишаються спірними. Протилежні дослідження показали, що макрофаги M1 та M2c індукують проростання ендотеліальних клітин; Макрофаги M2a сприяють утворенню анастомозу, а три активованих фенотипу макрофагів, а саме M1, M2a та M2c, підтримують ангіогенез. Макрофаги M1 сприяють проростанню кровоносних судин за допомогою секреції VEGF, bFGF, IL8, RANTES та TNF-альфа;

Макрофаги M2a можуть рекрутувати перицити за допомогою PDGF-BB секреції для стабілізації сформованої судинної мережі. Макрофаги M2c підтримують ангіогенез, посилюючи ремоделювання судин з огляду на високий рівень продукції MMP9; Макрофаги M2f стимулюються фагоцитоз апоптотичних клітин (ефероцитоз) і секретують протизапальні медіатори. TGF- β 1 бере участь у перехресних взаємодіях ендотелію з опорними клітинами, регулюючи стабілізацію судин [103].

Маніпуляції макрофагами від про- до протизапальних станів використовувалися для сприяння загоєнню різноманітних тканин. Загалом, прозапальні макрофаги, які також називаються «класично активованими» або «M1», домінують на ранніх термінах (1–3 дні) після травми, тоді як протизапальні макрофаги, які також називають «альтернативно активованими» або M2, беруть верх на початку пізні стадії (4–10 днів). Макрофаги M1 присутні на ранніх стадіях і ініціюють процес ангіогенезу, а макрофаги M2 домінують на пізніх стадіях, сприяючи стабілізації кровоносних судин і синтезу компонентів позаклітинного матриксу (ECM). інші запальні клітини, ініціюють ангіогенез і протеолітичні ферменти, які очищають область від “сміття” та бактерій [62]

Макрофаги M2 сприяють синтезу позаклітинного матриксу (ECM), ремоделюванню матриксу та анастомозу кровоносних судин [62,67]. Якщо перехід M1-M2 порушується, що відображається постійною кількістю макрофагів M1, ушкодження є хронічним запаленням і загоєння порушується [62,67]. Ці концепції також були застосовані до імплантації біоматеріалу.

Збільшення кількості M2-активованих макрофагів поблизу імплантованих біоматеріалів у більш пізні моменти часу (тобто не протягом перших 3 днів після імплантації) пов'язане з інтеграцією та загоєнням, тоді як стійка кількість M1 макрофагів збігається з хронічним запаленням [10].

Хоча M1-поляризація макрофагів на ранніх термінах пошкодження тканини є корисною для відновлення, вони повинні перейти до фенотипу M2, щоб завершити процес загоєння. Успішне перетворення макрофагів M1 на фенотип M2 із позитивним впливом на загоєння вже було описано на моделях тварин для полегшення відновлення багатьох тканин, включаючи пошкоджений спинний мозок [63], нирки [107], та кістка [76].

Персистенція макрофагів M1 призводить до запальної відповіді, що триває, яка є згубною для успішного відновлення тканин і регенерації. Макрофаги M1 є антиангіогенними, тоді як макрофаги M2, включаючи субпопуляції M2a, M2b та M2c, є проангіогенними. Також можуть існувати специфічні типи макрофагів, які називаються ендотеліальними клітинами M2 (M2e), які експресують ключові гени ендотеліальних клітин та продукують оксид азоту (NO) [73].

Ще в 1978 році Грінберг і Хант визнали, що інфузія активованих макрофагів *in vitro* може регулювати ангіогенез ран і, таким чином, сприяти загоєнню ран [34]. На ранніх стадіях загоєння ран макрофаги M2 секретують судинні фактори росту, такі як VEGF, IGF-1, TGF β , TNF- α , IL-6, IL-8 і IL-10, в хемотаксичні ендотеліальні клітини, щоб досягти рани та сприяти їх проліферації та диференціювання з утворенням трубчастих структур. Матриксні металопротеїнази, еластази та серинові протеази, що виділяються макрофагами, руйнують ЕСМ, що полегшує міграцію ендотеліальних клітин та гладком'язових клітин судин до місця ангіогенезу та реформацію клітин стінки судин [99]. На пізніших стадіях загоєння макрофаги також секретують білок, що реагує на тромбоцити (TSP-1), щоб сприяти регресії нових капілярів та запобігти надмірній проліферації судин [1].

Під час фази ремоделювання тканини неадекватне відновлення призведе до надмірної деградації матриці, що призведе до уповільненого загоєння або навіть хронічних ран, тоді як надмірне відновлення призведе до масивного відкладення колагену та патологічного гіпертрофічного рубцювання [28]. Рубцюва тканина продовжує реконструюватись і відновлювати деякі функції, але її склад все ще сильно відрізняється від нормальної тканини шкіри. На відміну від типового процесу загоєння гострих ран, перетворення макрофагів M1 і M2 порушено в хронічних ранах, при цьому 80% країв рани складають макрофаги M1, що є найбільшим фактором, що сприяє постійному запаленню та можливому рубцюванню хронічних ран [67]. Лімфоцити, фібробласти та тканинні клітини-попередники також легко рекрутуються у місце ушкодження в цей період. Для успішного загоєння ран повинні припинитися як запальна, так і регенеративна фази загоєння ран, що призведе до повернення до гомеостазу. Якщо запальна фаза не проходить, виникає хронічне запалення. І навпаки, якщо регенеративна фаза не проходить, виникає хронічний [9]. Також вирішальне значення для успішної трансплантації відіграють процеси васкулогенезу та ангиогенезу. Макрофаги є важливими медіаторами васкуляризації тканин, які регулюють зростання судин у різних тканинах та відіграють подібну роль у васкуляризації трансплантатів, беручи участь в ангиогенезі [9,99].

Суперечки щодо ролі макрофагів M1 та M2 у регуляції ангиогенезу можуть бути пов'язані з тимчасовим впливом фенотипу макрофагів на васкуляризацію. Було показано, що короткочасна присутність макрофагів M1 (1 день) сприяє ангиогенезу, тоді як тривала присутність (3 дні) призводить до судинної регресії, що дозволяє припустити, що різниця в часі є основним фактором, що сприяє цим суперечливим результатам. Тим часом судинна регресія є важливим компонентом здорового ангиогенезу; отже, макрофаги M1 можуть підтримувати ангиогенез, змінюючи свою поведінку з часом.

Послідовне додавання фенотипів M1 та M2a може посилити утворення судинної мережі [43].

Таким чином, механізми, за допомогою яких макрофаги сприяють васкуляризації пошкоджених тканин, включають активацію сигнальних шляхів, секрецію пов'язаних факторів та диференціювання у різні субпопуляції. Кровоносні судини регулюють процеси диференціювання та дозрівання макрофагів із залучених моноцитів за допомогою сигнального шляху Notch, який відіграє ключову роль у стимуляції артеріогенезу та регенерації тканин. Активність AMPK α 1 у макрофагах сприяє ремоделюванню колатеральних судин і артеріогенезу, що було підтверджено на моделях мишей. Передача сигналів IGF є потужним стимулятором міграції коронарних ендотеліальних клітин, забезпечуючи їхній рух у зони пошкодження. VEGF-A, через рекрутування моноцитів і макрофагів, індукує запальну неоваскуляризацію, активуючи сигнали, необхідні для патологічного гемангіогенезу. Дефіцит рецепторів CCR2 і CX3CR1 знижує інфільтрацію макрофагів, але при цьому молекули CX3CL1 і CCL2 здійснюють протилежний вплив, залучаючи різні рецептори та модулюючи поведінку макрофагів під час ангіогенезу. Моноцити створюють сприятливе мікросередовище для ангіогенезу, забезпечуючи секрецію VEGFA і CXCL12, які стимулюють міграцію ендотеліальних клітин і сприяють формуванню нових судин.

Однак дані щодо ангіогенного потенціалу різних фенотипів макрофагів є суперечливими. Справді, деякі дослідження показали, що макрофаги M1 є важливими ініціаторами ангіогенезу, макрофаги M1 та M2c індукують проростання ендотеліальних клітин, а макрофаги M2a сприяють анастомозу. Макрофаги M2f секретують протизапальні медіатори, які пов'язані з міграцією ендотеліальних клітин та ангіогенезом. В інших дослідженнях повідомлялося про суперечливі потенційні причини тимчасових

відмінностей: короткочасна присутність макрофагів M1 посилює ангиогенез, а тривала присутність викликає судинну регресію.

Отже, макрофаги M1 можуть підтримувати ангиогенез з часом, змінюючи свою поведінку [Jetten N, Verbruggen S, Gijbels MJ, Post MJ, De Winther MP, Donners MM, Anti-inflammatory M2, but not pro-inflammatory M1 macrophages promote angiogenesis in vivo, *Angiogenesis* 17(1) (2014) 109–118.]. M2-подібні макрофаги вивільняють артеріогенні фактори, що призводить до рекрутування та зростання гладком'язових клітин, тим самим сприяючи ангиогенезу та регенерації тканин у моделі ішемії задніх кінцівок мишей [43]. Макрофаги M2a також сприяють ангиогенезу в нирках, тоді як макрофаги M2c сприяють фіброзу за певних умов відновлення судин. Таким чином, роль різних популяцій макрофагів в ангиогенезі є суперечливою, а пов'язані з цим механізми залишаються до кінця нез'ясованими.

Важливо, що макрофаги також можуть відносно швидко й легко перемикатися між фенотипами [106]. Така пластичність не тільки дозволяє макрофагам швидко адаптуватися до локального мікрооточення і виконувати свою захисну роль як ключових гравців вродженої імунної системи, але також робить їх потенційною терапевтичною мішенню у випадках дисфункціональної активації макрофагів.

Підсумовуючи, можна сказати, що різні типи макрофагів відіграють важливу роль у регенерації тканини після травми. Стимулювання поляризації макрофагів до фенотипу M2 забезпечує нову терапевтичну стратегію лікування пошкоджень після травми.

1.4 Роль основних регуляторних цитокінів у пацієнтів з ринопластикою

Роль основних регуляторних цитокінів у пацієнтів з ринопластикою [106].

У повному циклі від пошкодження до регенерації тканини є кілька фаз, включаючи фазу запальної реакції, фазу загоєння рани та фазу ремоделювання тканини. Мікрооточення, в якому знаходяться клітини, змінюється в різний час, і взаємодія між клітинами залежить від відповіді на їхні відповідні секретовані цитокіни. Деякі з багатьох цитокінів, що вивільняються на периферію залученими макрофагами, тісно пов'язані з регенерацією тканин; вони сильно виражені в певний період під час процесу регенерації та діють на інші імунні або неімунні клітини в навколишньому оточенні або діють синергічно з іншими речовинами щоб прискорити процес відновлення та регенерації.

Прозапальні цитокіни.

Фактор некрозу пухлини- α (TNF- α) є розчинним поліпептидним ланцюгом, що складається з 157 амінокислот [13]. Як важливий медіатор запалення, TNF- α може стимулювати та активувати інші імунні клітини та сприяти інфільтрації лімфоцитів, нейтрофілів і моноцитів у вогнище запалення. Крім того, TNF- α може координувати синтез інших цитокінів, виживання клітин і запрограмовану клітинну смерть для забезпечення гомеостазу тканин [5] TNF- α виробляється активованими макрофагами та іншими типами клітин, такими як CD4+T-клітини, нейтрофіли та тучні клітини, і може індукувати запальні реакції та апоптоз [36]. Нгуєн-Чі та ін. [66] виявили, що TNF- α вивільнявся макрофагами на ранній стадії регенерації хвостового плавця риби даніо. Було визначено, що TNF- α є одним із ключових сигналів, тимчасово експресованих поляризованими макрофагами на ранній стадії регенерації. TNF- α сприяє залученню макрофагів, що може бути посиленням циклом макрофагів, що накопичуються в області рани.

Інтерлейкін-8 (IL-8) , також відомий як CXCL8, належить до підтипу CXС і є першим виявленим цитокіном із хемотаксисом [35]. IL-8 в основному секретується моноцитами та макрофагами, і його функція полягає у залученні та активації нейтрофілів для запальної відповіді та знищення клітин. Таким чином, IL-8 також є потужним індуктором нейтрофілів [102]. IL-8 діє шляхом зв'язування з його рецептором. IL-8 має два рецептори, CXCR1 і CXCR2. Ці два рецептори є рецепторами, пов'язаними з G-білком, і IL-8 може сприяти розвитку запалення шляхом активації кількох низхідних сигнальних шляхів, після зв'язування з рецепторами. Дослідниками було доведено, що експериментальні інігібування ліганду CXCL8 і швидкість регенерації кінцівки була значно знижена [21].

Інтерлейкін-6 (IL-6) є ключовим запальним цитокіном. Відносна молекулярна маса білка IL-6 становить 21 кДа~28 кДа, а його питомий розмір залежить від ступеня глікозилування. Вперше він був виявлений як фактор диференціювання В-клітин, який стимулює дозрівання В-клітин і вироблення антитіл [42]. Моноцити/макрофаги, Т-хелпери 2 (Th2), ендотеліальні клітини судин і фібробласти є основними продуцентами IL-6. IL-6 функціонує, щоб індукувати запалення та регулювати імунітет, а також бере участь у розвитку запалення. IL-6 не тільки регулює різні імунні функції, але також є найпотужнішим цитокіном для індукції білків гострої фази в печінці. Макрофаги, ендотеліальні клітини та гладком'язові клітини виробляють плеiotропний фактор некрозу пухлини, який спільно стимулює клітини гладких м'язів виробляти IL-6 з інтерфероном- β (IFN- β) та IL-1. IL-6 є центральним регулятором запальних реакцій, стимулюючим вивільнення вазоактивних речовин, індукуючи секрецію фібриногену та продукцію С-реактивного білка. Макрофаги швидко виділяють IL-6 у боротьбі з симптомами інфекції та пошкодженням тканин, а також сприяють захисту хазяїна шляхом стимуляції реакції гострої фази, імунної відповіді та кровотворення [32] Чжан та ін. використовували мишей без гену IL-6 і

вивчали моделі ушкоджень м'язів і виявили, що дефіцит IL-6 може серйозно вплинути на регенерацію м'язів; це проявляється у значному зниженні проліферації міобластів, збільшенні інтерстиціального фіброзу та меншій площі поперечного перерізу нових м'язових волокон. Відсутність IL-6 може послабити запальну відповідь пошкоджених м'язів, але відповідна запальна відповідь необхідна на ранній стадії регенерації тканини [104].

Інтерлейкін-1 (IL-1) в основному походить від макрофагів і моноцитів, але інші типи клітин, такі як епітеліальні клітини, ендотеліальні клітини та фібробласти, також можуть продукувати IL-1. IL-1 є найбільш раннім виявленим представником сімейства IL-1 і має три форми: IL-1 α , IL-1 β та IL-1Ra. IL-1 α та IL-1 β існують у формах-попередниках і розщеплених формах. Обидві форми IL-1 α є біологічно активними, і лише розщеплена форма IL-1 β є пірогенною [4]. IL-1 α є біфункціональним цитокіном, який не тільки розташований у ядрі, щоб відігравати роль у транскрипції, але також діє як функціональний мембранозв'язаний цитокін. Коли IL-1 α експресується в цитоплазматичному матриксі, IL-1 α потрапляє в ядро для забезпечення гомеостатичних функцій і вивільняється після клітинного некрозу як сигналізатор, який викликає запалення [94]. IL-1 β посилюється за допомогою запальних сигналів, сприяє адаптивним імунним реакціям і діє як ад'ювант для розширення та дозрівання Т-клітин CD4 $^{+}$ і CD8 $^{+}$ [6]. IL-1 α та IL-1 β зв'язуються з IL-1R і рекрутують допоміжний білок IL-1R і адаптерний білок MyD88 до рецепторного комплексу, що призводить до активації низхідних сигнальних каскадів, які в кінцевому підсумку активують численні імунні та запальні гени. Для інгібування прозапальних ефектів IL-1 α та IL-1 β за відповідних обставин IL-1Ra є природною протизапальною молекулою. IL-1Ra класично секретується, щоб конкурентно антагонізувати IL-1 α та IL-1 β та інгібувати IL-1 α та IL-1 β , а також активність IL-1 [12].

Інтерлейкін-12 (IL-12), також відомий як природний фактор стимуляції клітин-кілерів, є гетеродимерним цитокіном, що складається з двох

субодиниць, р40 і р35, ковалентно зв'язаних дисульфідними зв'язками. IL-12 в основному синтезується дендритними клітинами (ДК), макрофагами, В-лімфоцитами та іншими антигенпрезентуючими клітинами (АРК) і є фактором стимуляції росту імунних клітин з різними біологічними ефектами. IL-12 може регулювати баланс між клітинами Th1/Th2 і сприяти проліферації клітин типу Th1 [18]. IL-12 також може сприяти диференціації та проліферації Т-клітин і NK-клітин, а також індукувати продукцію інтерферонстимулюючого фактора (GM-CSF) [95]. IL-12 з'єднує ранній неспецифічний вроджений імунітет і пізнішу антигенспецифічну імунну відповідь і відіграє важливу роль у анти-інфекційний процес. Однак, будучи прозапальним фактором, безперервна секреція IL-12 не є корисною для відновлення тканин. Сю та ін. виявили, що IL-12 та IL-23 можуть затримувати формування кісток і погіршувати загоєння кісток. Однак зниження IL-12 та IL-23 сприяло відновленню кісток в організмі [101].

Інтерлейкін 18 (IL 18, (IFN γ) inducing factor, IGIF) вперше був описаний у 1989 році як новий, раніше невідомий фактор, що індукує продукцію інтерферону γ (γ). IL 18 відноситься до сімейства IL-1. Однак, незважаючи на часткове схожість структури IL-1 і IL-18, специфічні біологічні функції та рецепторні системи цих двох цитокінів різні. IL-18, будучи плейотропним прозапальним цитокіном, стимулює продукцію IFN γ , TNF α , IL-1, IL-2, молекул адгезії та факторів апоптозу, збільшує проліферативну активність Т-лімфоцитів. IL-18 бере участь у формуванні клітинного і гуморального [64] вродженого та набутого імунітету [24]. Вищеперераховані ефекти цього цитокіну дозволяють розглядати його як один із ключових факторів протиінфекційного та протипухлинного захисту організму. Крім того, є дані про те, що IL-18 у ряді випадків може виступати як патогенетичний фактор у формуванні деяких захворювань, що супроводжуються гострим і хронічним запаленням. Зрілий білок IL-18 це глікозильований протеїн з молекулярною вагою 18,3 [68] IL-18 активує дозрівання Th1 і не впливає на проліферацію

Th2 [47]. IL-18 продукується в основному макрофагами, у тому числі Купферівськими клітинами печінки [69], і дендритними клітинами [82]. Наявність мРНК IL-18 детектується в багатьох типах клітин, зокрема в Т-клітинах CD4(+), CD8(+), В і НК-клітинах [46]. IL-18 має плеїотропні ефекти у відношенні багатьох типів клітин і впливає на секрецію різних за своєю функціональною спрямованістю медіаторів. Є дані як про-, так і протизапальну активність IL-18. IL-18 стимулює продукцію таких прозапальних цитокінів, як IFN γ , GM-CSF [89], TNF α [12, 91], IL-2 [60] IL-5, IL-6 [71], IL-8, IL 1 β [75] та протизапальних: IL-4, IL-13 [64]. На імункомпетентні клітини IL-18 має різні ефекти. Основний ефект IL 18 - це індукція продукції IFN γ Т і НК-клітинами [68]. Деякі автори вказують і на синергічну дію IL-18, IL-12 [60]

Протизапальні цитокіни.

Інтерлейкін-10 (IL-10) є високоактивною багатофункціональною білковою поліпептидною молекулою, що секретується активованими моноцитами, Т-клітинами, В-клітинами та іншими клітинами [61]. Як ключовий протизапальний цитокін, IL-10 має широкий спектр протизапальних ефектів *in vivo* і може брати участь у всіх аспектах запальної відповіді. прозапальні цитокіни. IL-10 знижує експресію молекул МНС класу II, але його основна біологічна роль полягає в інгібуванні запальної відповіді та вивільненні поверхні дендритних клітин і макрофагів та послабленні функції антигенпрезентуючих клітин, пригніченні проліферації Т-клітини [14]. IL-10 також може інгібувати синтез IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF, колонієстимулюючого фактора макрофагів (M-CSF) і колонієстимулюючого фактора гранулоцитів (G-CSF). IL-10 відповідає за синтез таких факторів, як фактор активації тромбоцитів (PAF) [77]. IL-10 є ключовою молекулою, яка протидіє клітинам Th1 з прямим інгібуючим ефектом, тому IL-10 визначається як інгібітор синтезу цитокінів [92] Секреція IL-10 клітинами залежить головним чином від типу пошкодженої тканини, специфічного

стимулу та часу імунної відповіді. Було показано, що дефіцит IL-10 впливає на фенотип макрофагів, які інфільтрують тканину після пошкодження нерва, причому макрофаги CD206+ коекспресують CD86, а макрофаги CD163+ коекспресують CD16/32 у мишей з дефіцитом IL-10. Цей результат свідчить про те, що дефіцит IL-10 призводить до зміни фенотипу макрофагів у бік більш прозапального фенотипу. З точки зору регенерації нервів, дефіцит IL-10 негативно впливає на рухове відновлення, сенсорне відновлення та регенерацію аксонів сідничного нерва [79].

Трансформуючий фактор росту β (TGF- β) – це цитокін, який у 1978 році вперше було виділено з культурального середовища клітинної лінії ембріональних фібробластів, трансформованих вірусом саркоми миші, і він має стимулюючу або інгібіторну дію. вплив на різні клітини [88]. TGF- β людини в основному має три структурно подібні ізоформи: TGF- β 1, TGF- β 2 і TGF- β 3. Три ізоформи дуже гомологічні, але кодуються різними генами. Спочатку споріднені гени утворюють попередник TGF- β , а потім надходять в апарат Гольджі для подальшої обробки та модифікації та, нарешті, генерують зрілий TGF- β . За нормальних умов активність TGF- β пригнічується. Коли іонна сила змінюється в організмі разом з утворенням реактивних окислювальних речовин (АФК), інтегринів та інших речовин, сигнальні молекули TGF- β активуються та вивільняються [87].

TGF- β також є цитокіном, який бере участь у відновленні та регенерації скелетних м'язів. TGF- β виробляється в скелетних м'язах під час реакції на травму та відіграє певну роль на різних етапах загоєння травми [27]. Під час фази запальної відповіді TGF- β може рекрутувати більше запальних клітин і посилювати запальну відповідь; під час проліферативної фази TGF- β стимулює синтез позаклітинного матриксу, ангиогенез та епітелізацію; і під час дозрівання TGF- β індукує утворення фібробластів і сприяє загоєнню ран шляхом скорочення. Крім того, TGF- β також може

регулювати проліферацію та диференціювання сателітних клітин, на які конкретно впливає концентрація TGF- β [27].

1.5 Сучасні напрямки терапії хворих пацієнтів з ринопластикою

Ринопластика вважається однією з найскладніших процедур у сфері пластичної хірургії обличчя. У процесі реконструктивної ринопластики широко застосовуються різні види трансплантатів в тому числі і трансплантатам людського походження. Однак головним недоліком використання аутоотрансплантатів є їх тенденція до резорбції. Запальні реакції та надмірний фіброз можуть викликати утворення великої рубцевої тканини на дермі та підшкірно-жирових шарах з деформацією основного хряща носа. Більшості пацієнтів із звуженим носом потрібна ревізійна ринопластика, для якої необхідне передопераційне та/або інтраопераційне розширення м'яких тканин носа. Рубцева тканина утворюється вздовж носа та обмежує розширення носової тканини, яке необхідне для ревізійної операції без натягу [31].

В світовій практиці активно застосовуються препарати полідезоксирибонуклеотиду (PDRN) після проведеної ринопластики. PDRN - це чиста субстанція з максимальним титром до 95%, що складається з PDRN різної довжини, отриманих зі сперми райдужної форелі (*Oncorhynchus mykiss*), із застосуванням оригінального процесу очищення і стерилізації. Відомо, PDRN, що активує аденозиновий рецептор A_{2A} , який стимулює диференціювання та дозрівання фібробластів, а також вивільнення фактора зростання ендотеліальних клітин судин для неоваскуляризації [53]. PDRN є активною фракцією препарату, що використовується в терапії для відновлення тканин. Ця сполука містить суміш дезоксирибонуклеотидних полімерів з довжиною ланцюга між 50 і 2000 пар основ, а також може представляти джерело пуринових і піримідинових дезоксинуклеозидів/дезоксирибонуклеотидів і основ. Показано, що в умовах *in vitro* PDRN в терапевтичних концентраціях посилює швидкість росту фібробластів і остеобластів людини в культурі клітин [81]. Клінічні

дослідження також показали, що PDRN сприяє швидшому процесу загоєння аутологічної шкіри донорські ділянки трансплантата та стимулює регенерацію епітелію рогівки після фоторефрактивної кератектомії. Показано, що позитивний вплив на посилення проліферації клітин опосередковується через активацією пуринергічного рецептора A_{2A} [37].

Таким чином, аналіз літературних даних показує, що у пацієнтів з ринопластикою остаточно не досліджена роль макрофагів в розвитку ускладнень при проведенні трансплантації та методів їх лікування. Представлені дані підтверджують актуальність визначеної проблеми, вирішення якої дозволить прогнозувати перебіг і можливі ускладнення, терапія якого потребує подальшого удосконалення з урахуванням патогенетичних особливостей ринопластики.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Характеристика пацієнтів, що уввійшли в дослідження

Наукова робота проводилась протягом 2021-2025 років на базі кафедри пластичної та реконструктивної хірургії інституту післядипломної освіти НМУ імені О.О. Богомольця в рамках НДР науково-дослідної теми: «Сучасні технології в пластичній та реконструктивній хірургії», державної реєстрації No. 0119U000700. Дизайн роботи (рис. 2.1) погоджено з Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені О.О.Богомольця (протокол засідання № від) із висновком про відповідність до вимог морально-етичних норм біоетики згідно правилам ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964), Конвенції Ради Європи по правах людини і біомедицини (1997), а також чинним законодавством України.

Під наглядом знаходилося 63 пацієнти, яким було проведено повторну (ревізійну) ринопластику з використанням реберного трансплантату. Усі пацієнти мали скарги на невдоволення формою зовнішнього носа, ями та ущільнення по кінчику носа, деформацію вісі носа, утруднене носове дихання, порушення чутливості носа. Первина хірургія була виконана не менше ніж 1,5 роки потому. Всі хворі обстежувалися на базі клінічної лабораторії U`Clinic та лабораторії кафедри клінічної та лабораторної імунології, алергорлогії та медичної генетики Національного Медичного Університету імені О.О.Богомольця, де і проводилося оперативне лікування після періоду попередньої реабілітації. Усім пацієнтам, які звернулись за допомогою в клініку, раніше вже було проведено ринопластику. Вони мали проблему з рубцюванням та трофікою шкіри, що привело до незадовільного як клінічного, так і естетичного результату.

Всім пацієнтам було виконано повторну (ревізійну) ринопластику з використанням реберного імплантата. Для реконструкції носа забирали хрящ п'ятого і шостого ребер. Операція проводилася під загальним знеболенням. Техніка операції була стандартно проведена для всіх 63 пацієнтів, де відновлювали скелет носа та висікали надлишкову фіброзну тканину. Пацієнтам одразу на операційному столі було проведено ін'єкції препарату PDRN (висококонцентрований органічний полінуклеотид, ліцензія №12.2-18.3/13360 від 15.09.23р.) для покращення трофіки шкіри. В післяопераційному періоді пацієнти перебували в клініці добу, під час перебування отримували протокольну протинабрякову, протизапальну, антибактеріальну та знеболюючу терапію.

Усім пацієнтам, які перенесли ринопластику і вважаються групою високого ризику колонізації стафілококка проводився передопераційний 5-денний курс у вигляді місцевого лікування носа мупіроциновою мазю та періопераційних антибіотиків.

Всім пацієнтам в післяопераційний період в домашніх умовах були призначені: цефуроксим 500 мг по 1 таблетці 2 рази на день 5 днів, ензібар тібіар по 1 таблетці 2 рази на день 3 тижні, детралекс 500 мг по 1 таблетці 2 рази на день 3 тижні, метилпреднізолон 4 мг по 1 т 1 раз на день 7 днів, потім по 2 мг 1 раз на день наступні 10 днів, нурофен або німесил за відчуттям болю. Всім пацієнтам через тиждень знімали фіксатори з носа та вони починали отримувати фізіотерапевтичне лікування: мікрострумова терапія 7-10 сеансів через день, фонофорез з гідрокортизоновою маззю через день 7-10 сеансів. Також всім пацієнтам проводилися ін'єкції по шкірі кінчика носа точечно висококонцентрованим органічним полінуклеотидом (ліцензія №12.2-18.3/13360 від 15.09.2023р.) для покращення стану шкіри та відновлення трофіки.

В стаціонарі пацієнти перебували добу, де отримували загальноклінічне післяопераційне лікування, яке включало в себе

антибіотики, протизапальні, кровозупинні та знеболюючі засоби. Після проходження основного курсу лікування хворі через місяць та три місяці проходили обстеження у клініці для з'ясування скарг, фізикального обстеження, уточнення імунологічних показників та контролю перебігу реабілітаційного періоду.

Під час передопераційного обстеження не було виявлено жодних змін з боку інших органів та систем. Всі пацієнти були соматично здорові.

Критеріями включення пацієнтів у дослідження були:

- первина хірургія була виконана не менше ніж 1,5 роки тому;
- відсутність соматичних захворювань;
- показники загального аналізу крові, біохімічний аналіз крові в межах референтних значень;
- відсутність інфекційних захворювань (гепатити В,С, ВІЛ-інфекція, сифіліс);
- вік 18-45 років;
- добровільна згода пацієнта на участь в дослідженні.

Критеріями виключення пацієнтів у дослідження були:

- наявність супутньої хронічної патології серцево-судинної, нервової або сечовидільної систем, цукрового діабету, автоімунних захворювань;
- вроджені вади;
- генетичні захворювання;
- вік молодше 18, або старше 45 років;
- наявність ВІЛ-інфекції або СНІДу.

Контрольну групи склали 20 здорових осіб віком 21-45 років без ринопластики.

Серед обстежених було 23 (36,5%) чоловіків 40 (63,5%) жінок, тобто жінок було в 1,4 рази більше. Вік хворих коливався від 18 до 45 років,

середній вік складав $32,7 \pm 1,3$ роки. Розподіл пацієнтів на віком та статтю наведено в таблиці.1

Таблиця 1.

Розподіл пацієнтів за віком та статтю

Вік	Чоловіки	Жінки	Всього
18-25 років	2 (3,17%)	12 (19,04%)	14 (22,22%)
26-39 років	9 (14,28%)	27 (42,85%)	36 (57,14%)
40-45 років	3 (4,76%)	10 (15,87%)	13 (20,63%)
Всього	14 (22,22%)	49 (77,77%)	63 (100%)

При аналізі загальноклінічних лабораторних показників пацієнтів: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, дослідження на інфекційні захворювання (гепатити В,С, ВІЛ-інфекція, сифіліс), вірогідних змін відхилення від норми даних показників виявлено не було.

Проте, аналізуючи показники коагулограми, було виявлено, що у 32 (50,8%) пацієнтів було виявлено підвищений рівень фібриногену до 554 ± 21 мг/дл, у порівнянні з групою здорових осіб 232 ± 15 мг/дл. У решти 31(49,2%) пацієнтів рівень фібриногену знаходився в межах норми і становив 264 ± 25 мг/дл.

Найбільш значущою функцією фібриногену є участь у формуванні тромбу і зупинці кровотечі. Це білок крові, відповідальний за кінцевий етап утворення тромбу, його стабілізацію й припинення кровотечі. В

інтерстиційній тканині фібриноген формує основу для росту фібробластів і гістіоцитів, концентрація фібриногену та фібрину в ушкодженій тканині підвищена, що підсилює міграцію в ній гранулоцитів, які виділяють різні фактори росту, фагоцитують продукти некрозу, що важливо для відновлення ушкодженої тканини. Однак якщо наслідки ураження не усуваються чи не нейтралізуються, то запалення набуває хронічного характеру та сприяє розвитку фіброзу тканин.

У зв'язку з виявленими відхиленнями за рівнями фібриногену для подальших досліджень пацієнти були розділені на дві групи:

I група включала 32 пацієнти, у яких були змінені показники фібриногену в бік збільшення від референтної норми;

II група включала 31 пацієнта, у яких фібриноген та всі інші показники крові були в межах референтних значень.

Обидві групи були рівномірно рандомізовані за віком та статтю.

2.3 Методи дослідження

2.2.1. Клінічне обстеження

Клінічне обстеження 63 пацієнтів з проблемами після ринопластики передбачало вивчення скарг, епідеміологічного анамнезу, анамнезу захворювання та життя, об'єктивний огляд пацієнтів, загальноклінічні аналізи крові та сечі в динаміці.

Всім хворим на ІМ проводилося обстеження з акцентом на стан периферійних лімфовузлів, органів грудної та черевної порожнини, а також показники діяльності серцево-судинної системи (пульс, артеріальний тиск, аускультация серця), а також виконували термометрію, ультразвукове обстеження, рентгенографію.

Крім цього, під час первинного огляду увагу звертали на стан свідомості, показники вищої нервової діяльності, психоемоційної сфери. Під час неврологічного дослідження звертали увагу на функції черепних нервів, показники рухової, чутливої та координаційної сфери, вегетативної та

судинної системи. Відзначали наявність загально мозкових та менінгеальних симптомів.

2.2.2 Лабораторні методи дослідження

Усім пацієнтам перед проведенням ревізійної ринопластики проводили дослідження загального аналізу крові, коагулограми, біохімічного аналізу крові, дослідження на інфекційні захворювання: гепатити В,С, ВІЛ-інфекція, сифіліс. Крім того, в день надходження до стаціонару та після (1 і 2 місяці після ревізійної ринопластики) всім пацієнтам проводили імунологічні дослідження: визначення фенотипів М1-макрофагів: CD80⁺, CD86⁺, М2-макрофагів: CD163⁺, CD86⁺, лімфоцитів крові: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, CD16+56⁺, визначення рівнів інтерлейкінів: IL-6, IL-10, IL-13, IL-12, IL-18, TNF- α , TGF- β 1.

Оцінку визначення рівня цитокінів проводили в сироватці хворих. Забір крові проводили загальноприйнятим методом шляхом венепункції, зранку, натщесерце з використанням системи Vacutainer. Сироватку крові отримували шляхом центрифугуванням крові 10 хв при 3000 об/хв. До проведення дослідження зразки зберігали у замороженому стані при -20⁰С.

Для оцінки фенотипування використовували цільну венозну кров. Забір крові проводили загальноприйнятим методом шляхом венепункції, зранку, натщесерце з використанням системи Vacutainer з наповнювачем К₃ЕДТА. Дослідження проводили в день забору крові.

Дослідження загального аналізу крові, коагулограми, біохімічного аналізу крові, дослідження на інфекційні захворювання: гепатити В,С, ВІЛ-інфекція, сифіліс проводились у лабораторії «Synevo» (ліцензія МОЗ України № 013877 від 12.02.2018 р.).

Оцінка рівня цитокінів IL-6, IL-10, IL-13, IL-12, IL-18, TNF- α , TGF- β 1 та визначення фенотипів М1-макрофагів: CD80⁺, CD86⁺, М2-макрофагів: CD163⁺, CD86⁺, лімфоцитів крові: CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD19⁺, CD16+56⁺ проводилась у лабораторії на кафедрі клінічної імунології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця.

2.2.3 Визначення концентрації TNF- α в сироватці крові

Оцінку рівня TNF- α проводили пероксидазою хрому твердофазним імуноферментним методом з використанням тест систем «DRG Diagnostic Inc», Німеччина. В аналізі використовуються моноклональні антитіла (MAb), спрямовані проти окремих епітопів TNF- α . Калібратори та зразки реагують із захопленим моноклональним антитілом (MAb1), нанесеним на лунку мікропланшети та з моноклональним антитілом (MAb2), міченим (HRP). Після інкубаційного періоду в результаті взаємодії моноклональних антитіл з епітопами TNF- α утворюється «сендвіч»: MAb1– людський TNF- α – MAb2 – HRP. Мікропланшет промивали для видалення незв'язаного антитіла, міченого ферментом. Зв'язані антитіла, мічені ферментом, оцінювали за допомогою хромогенної реакції з додаванням хромогенного розчину (TMB). Реакцію зупиняли додаванням стоп-розчину. Кількість TNF- α визначали колориметричним шляхом вимірювання абсорбції, яка пропорційна концентрації TNF- α . Оцінку рівня TNF- α проводили за калібрувальною кривою.

2.2.4. Визначення концентрації TGF- β 1 в сироватці крові

Оцінку рівня TGF- β 1 проводили твердофазним імуноферментним методом з використанням тест систем «DRG Diagnostic Inc», Німеччина. В аналізі використовуються моноклональні антитіла (MAb), спрямовані проти окремих епітопів β . Калібратори та зразки реагують із захопленим моноклональним антитілом (MAb1), нанесеним на лунку мікропланшети та з моноклональним антитілом (MAb2), міченим пероксидазою хрому (HRP). Після інкубаційного періоду в результаті взаємодії моноклональних антитіл з епітопами TGF- β 1 утворюється «сендвіч»: MAb1– людський TGF- β 1 – MAb2 – HRP. Мікропланшет промивали для видалення незв'язаних антитіл, мічених ферментом. Зв'язані антитіла, мічені ферментом, оцінювали за допомогою хромогенної реакції з додаванням хромогенного розчину (TMB).

Реакцію зупиняли додаванням стоп-розчину. Кількість TGF- β 1 визначали колориметричним шляхом вимірювання абсорбції, яка пропорційна концентрації TGF- β 1. Оцінку рівня TGF- β 1 проводили за калібрувальною кривою.

2.2.5. Визначення концентрації IL-6 в сироватці крові

Оцінку рівня IL-6 проводили твердофазним імуноферментним методом з використанням тест систем «IBL International», Німеччина. IL-6 людини, присутній у зразку, зв'язується з антитілами, адсорбованими на мікролунках планшети. При додаванні антитіл до IL-6 людини, кон'югованих з біотином відбувається зв'язується з людським IL-6, який зв'язався з першими антитілами до IL-6 адсорбованим на дні лунок мікропланшети. Після інкубації незв'язані з біотином антитіла проти IL-6 видаляються під час етапу промивання. Наступним етапом додавали стрептавідин-HRP, який зв'язується з біотинкон'югованим антитілом проти IL-6 людини. Після інкубації є незв'язаний стрептавідин-HRP видаляли під час етапу промивання та додавали розчин субстрату. При додаванні субстрату утворюються кольоровий продукт реакції, який пропорційний до кількості IL-6, присутнього у зразку. Реакцію зупиняли додаванням стоп-реагенту, вимірювання інтенсивності забарвлення проводили при 450 нм. Оцінку концентрації IL-6 проводили за калібрувальною кривою, побудовану за стандартним зразками.

2.2.6. Визначення концентрації IL-13 в сироватці крові

Оцінку рівня IL-13 проводили твердофазним імуноферментним методом з використанням тест систем «IBL International», Німеччина. IL-13 людини, присутній у зразку, зв'язується з антитілами, адсорбованими на мікролунках планшети. При додаванні антитіл до IL-13 людини, кон'югованих з біотином відбувається зв'язується з людським IL-13, який

зв'язався з першими антитілами до IL-13 адсорбованим на дні лунок мікропланшети. Після інкубації незв'язані з біотином антитіла проти IL-13 видаляються під час етапу промивання. Наступним етапом додавали стрептавідин-HRP, який зв'язується з біотинкон'югованим антитілом проти IL-13 людини. Після інкубації є незв'язаний стрептавідин-HRP видаляли під час етапу промивання та додавали розчин субстрату. При додаванні субстрату утворюються кольоровий продукт реакції, який пропорційний до кількості IL-13, присутнього у зразку. Реакцію зупиняли додаванням стоп-реагенту, вимірювання інтенсивності забарвлення проводили при 450 нм. Оцінку концентрації IL-13 проводили за калібрувальною кривою, побудовану за стандартним зразками.

2.2.7. Визначення концентрації IL-10 в сироватці крові

Оцінку рівня IL-10 проводили твердофазним імуоферментним методом з використанням тест систем «IBL International», Німеччина. IL-10 людини, присутній у зразку, зв'язується з антитілами, адсорбованими на мікролунках планшети. При додаванні антитіл до IL-10 людини, кон'югованих з біотином відбувається зв'язується з людським IL-10, який зв'язався з першими антитілами до IL-10 адсорбованим на дні лунок мікропланшети. Після інкубації незв'язані з біотином антитіла проти IL-10 видаляються під час етапу промивання. Наступним етапом додавали стрептавідин-HRP, який зв'язується з біотинкон'югованим антитілом проти IL-10 людини. Після інкубації є незв'язаний стрептавідин-HRP видаляли під час етапу промивання та додавали розчин субстрату. При додаванні субстрату утворюються кольоровий продукт реакції, який пропорційний до кількості IL-10, присутнього у зразку. Реакцію зупиняли додаванням стоп-реагенту, вимірювання інтенсивності забарвлення проводили при 450 нм. Оцінку концентрації IL-10 проводили за калібрувальною кривою, побудовану за стандартним зразками.

2.2.8. Визначення концентрації IL-12 в сироватці крові

Оцінку рівня IL-12 проводили твердофазним імуоферментним методом з використанням тест систем «ElabScience», США. Метод визначення базується на принципі «сандвіч» аналізу. Мікропланшет, що входить до складу набору, попередньо покритий антитілами специфічними до IL-12 людини. Зразки додавали до лунок мікропланшета. Потім біотинільовані антитіла, специфічні для IL-12 людини та кон'югат пероксидази хрому (HRP) додавали послідовно до кожної лунки мікропланшета та інкубували. Незв'язані антитіла видаляли шляхом промивання. Після цього у кожну лунку додавали розчин субстрату. У лунках, де відбулось зв'язування IL-12, біотинільовані антитіла та кон'югат (HRP) утворювався продукт, який мав синє забарвлення. Фермент-субстратна реакцію припиняли додаванням стоп-реагенту. Оптичну густину вимірювали спектрофотометрично при довжина хвилі 450. Значення оптичної густини прямопропорційне концентрації людського IL-12. Оцінку концентрації IL-12 проводили за калібрувальною кривою, побудовану за стандартним зразками.

2.2.9. Визначення концентрації IL-18 в сироватці крові

Оцінку рівня IL-18 проводили твердофазним імуоферментним методом з використанням тест систем «ElabScience», США. Метод визначення базується на принципі «сандвіч» аналізу. Мікропланшет, що входить до складу набору, попередньо покритий антитілами специфічними до IL-18 людини. Зразки додавали до лунок мікропланшета. Потім біотинільовані антитіла, специфічні для IL-18 людини та кон'югат пероксидази хрому (HRP) додаювали послідовно до кожної лунки мікропланшета та інкубували. Незв'язані антитіла видаляли шляхом промивання. Після цього у кожну лунку додавали розчин субстрату. У лунках, де відбулось зв'язування IL-18, біотинільовані антитіла та кон'югат (HRP) утворювався продукт, який мав синє забарвлення. Фермент-субстратна

реакцію припиняли додавання стоп-реагенту. Оптичну густину вимірювали спектрофотометрично при довжина хвилі 450. Значення оптичної густини прямопропорційне концентрації людського IL-18. Оцінку концентрації IL-18 проводили за калібрувальною кривою, побудовану за стандартним зразками.

2.2.10. Визначення популяцій CD3-, CD4-, CD8-, CD19-, CD16+56-лімфоцитів

Оцінку кількості CD3, CD4, CD8, CD19, CD16+56 - лімфоцитів проводили за допомогою методу проточної цитофлуориметрії з використанням інструкції до наборів реагентів ("Beckman Coulter", США) та з використанням проточного цитофлуориметра Navios ("Beckman Coulter", США).

Метод ґрунтується на взаємодії моноклональних антитіл, мічених флуорисцентними мітками, до поверхневих антигенів лімфоцитів і наступним аналізом зразків на проточному цитофлуориметрі. Забір крові в хворого проводився натщесерце з вени в пробірки з К₃ЕДТА ("Becton Dickinson", США). У дві пробірки додавали по 50 мкл цільної крові пацієнта. У першу пробірку додавали 5 мкл CYTO-STAT tetraCHROME CD45-FITC/CD4-RD1/CD8-ECD/CD3-PC5 моноклональних антитіл ("Beckman Coulter", США), у другу – 5 мкл CYTO-STAT tetraCHROME CD45-FITC/CD56-RD1/CD19-ECD/CD3-PC5 моноклональних антитіл ("Beckman Coulter", США). Зразки перемішували на вортексі та інкубували в темноті 15 хв. при кімнатній температурі, уникаючи попадання прямого сонячного проміння. У кожену пробірку додавали 1 мл робочого лізуючого розчину ("Beckman Coulter", США). Перемішували на вортексі V-1 plus ("Biosan", США) й інкубували в темноті 10 хв. при кімнатній температурі. Аналіз зразків проводили на проточному цитометрі Navios ("Beckman Coulter", США). Аналіз проводили на 5 000 клітин лімфоцитів. Оцінку кількості CD3,

CD4, CD8, CD19, CD16+56 клітин проводили від загальної популяції клітин CD45-лімфоцитів.

2.2.11. Оцінка фенотипу M1- та M2 -макрофагів

Оцінку кількості M1 макрофагів проводили за рівнем експресії маркерів CD80, CD86 на CD14 клітинах, оцінку кількості M2 макрофагів проводили за визначенням кількості за рівнем експресії маркерів CD163, CD206 на CD14 клітинах з використанням реагентів CD80-PE, CD86-FITC, CD14-APC (Beckman Coulter, США), CD163-PE, CD206- FITC (BD Bioscience США).

Забір крові в хворого проводився натщесерце з вени в пробірки з КЗЕДТА ("Becton Dickinson", США). У дві пробірки додавали по 50 мкл цільної крові пацієнта. У першу пробірку додавали 5 мкл CD80-PE, CD86-FITC моноклональних антитіл ("Beckman Coulter", США), у другу – 5 мкл CD163-PE, CD206- FITC (BD Bioscience США). Зразки перемішували на вортексі та інкубували в темноті 15 хв. при кімнатній температурі, уникаючи попадання прямого сонячного проміння. У кожну пробірку додавали 1 мл робочого лізуючого розчину ("Beckman Coulter", США). Перемішували на вортексі V-1 plus ("Biosan", США) й інкубували в темноті 10 хв. при кімнатній температурі. Аналіз зразків проводили на проточному цитометрі Navios ("Beckman Coulter", США). Аналіз проводили на 10 000 клітин. Оцінку кількості CD14⁺ клітин проводили від загальної популяції клітин. Оцінку кількості M1 і M2 макрофагів від кількості CD14⁺ клітин.

2.2.12 Статистичні методи

Результати досліджень опрацьовано методом варіаційної та кореляційної статистики з використанням програми «Statistica 10.0 for Windows». Кількісні зміни представлені у вигляді середньоквадратичного відхилення (SD) та середнього арифметичного. Порівняння кількісних ознак

та визначення достовірності розбіжностей було оцінено за t-критерієм Ст'юдента. Відмінності вважали вірогідними при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦІЄНТІВ, ЯКИМ БУЛО ПРОВЕДЕНО РЕВІЗІЙНУ РИНОПЛАСТИКУ

3.1. Клініко-лабораторна характеристика пацієнтів із ревізійною ринопластикою

Для виконання поставлених завдань дослідження нами було обстежено 63 хворих, яким було проведено ревізійну ринопластику з використанням реберного трансплантанту протягом 2021-2025 років. Дослідження проведено на клінічній базі U`Clinic, де і проводилося оперативне лікування після періоду попередньої реабілітації. Всі пацієнти, які звернулись за допомогою в клініку раніше вже було проведено ринопластику. Вони мали проблему з рубцюванням та трофікою шкіри, що привело до незадовільного як клінічного, так і естетичного результату. Усі пацієнти мали скарги на невдоволення формою зовнішнього носа, ями та ущільнення по кінчику носа, деформацію вісі носа, утруднене носове дихання, порушення чутливості носа. Первина хірургія була виконана не менше ніж 1,5 роки потому.

Серед обстежених було 23 (36,5%) чоловіків 40 (63,5%) жінок, тобто жінок було в 1,4 рази більше. Вік хворих коливався від 18 до 45 років, середній вік складав $32,7 \pm 1,3$ роки.

При аналізі загальноклінічних лабораторних показників пацієнтів: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, дослідження на інфекційні захворювання (гепатити В,С, ВІЛ-інфекція, сифіліс), вірогідних змін відхилення від норми даних показників виявлено не було.

Проте, аналізуючи показники коагулограми, було виявлено, що у 32 (50,8%) пацієнтів було виявлено підвищений рівень фібриногену до 554 ± 21 мг/дл, у порівнянні з групою здорових осіб 232 ± 15 мг/дл. У решти 31(49,2%) пацієнтів рівень фібриногену знаходився в межах норми і становив 264 ± 25 мг/дл.

Найбільш значущою функцією фібриногену є участь у формуванні тромбу і зупинці кровотечі. Це білок крові, відповідальний за кінцевий етап утворення тромбу, його стабілізацію й припинення кровотечі. В інтерстиційній тканині фібриноген формує основу для росту фібробластів і гістіоцитів, концентрація фібриногену та фібрину в ушкодженій тканині підвищена, що підсилює міграцію в ній гранулоцитів, які виділяють різні фактори росту, фагоцитують продукти некрозу, що важливо для відновлення ушкодженої тканини. Однак якщо наслідки ураження не усуваються чи не нейтралізуються, то запалення набуває хронічного характеру та сприяє розвитку фіброзу тканин.

У зв'язку з виявленими відхиленнями за рівнями фібриногену для подальших досліджень пацієнти були розділені на дві групи. Таким чином, перша група включала 32 пацієнти, у яких були змінені показники фібриногену в бік збільшення від референтної норми. Друга група включала 31 пацієнта, у яких фібриноген та всі інші показники крові були в межах референтних значень. Обидві групи були рівномірно рандомізовані за віком та статтю. Головною метою нашого подальшого спостереження стало виявити чинники, які негативно впливають на відновлення носа після операцій, провокують довготривалі набряки, порушення лімфодренажу, провокують фіброзування шкіри та погіршують трофіку шкіри.

Матеріали розділу представлено у наступних публікаціях [109,110].

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА ПОКАЗНИКІВ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ПАЦІЄНТІВ З РЕВІЗІЙНОЮ РИНОПЛАСТИКОЮ

В останні роки, згідно з даними світових наукових публікацій [23,72], існує активне обговорення щодо вибору трансплантатів у реконструктивній ринопластиці. Науковці стикаються з проблемами, такими як нестабільність трансплантатів, резорбція хрящової тканини та відсутність загальноприйнятих рішень для подолання цих викликів. Сучасні дослідження зосереджуються на аналізі імунологічних аспектів запальної реакції, що відбувається під час трансплантації. Особливу увагу приділяють вивченню вроджених імунних реакцій та впливу тканинного мікрооточення на розвиток запалення [105]. Наукові дослідження підкреслюють значення запального процесу як необхідної умови для початку процесу загоєння. Макрофаги, які є основними клітинами, що ініціюють запальну відповідь, визнані критично важливими для регуляції процесу загоєння [73].

4.1 Аналіз фонового рівня цитокінів M1 та M2 фенотипу макрофагів у пацієнтів з ревізійною ринопластикою

Метою дослідження було оцінити стан фонового рівня цитокінів макрофагів M1 та M2 фенотипу у пацієнтів з ревізійною ринопластикою у яких спостерігали підвищення рівня фібриногену та пацієнтів, у яких рівень фібриногену був у нормі. Результати дослідження цитокінового профілю у хворих після ревізійної ринопластики представлені на рис. 1-2.

При аналізі рівня прозапальних цитокінів було виявлено, що у пацієнтів I групи спостерігається вірогідне підвищення рівня IL-6 та TNF- α . Рівень IL-6 становив $167,3 \pm 12,4$ пг/мл (при нормі $4,71 \pm 0,42$ пг/мл), а рівень TNF- α становив $75,7 \pm 13,2$ пг/мл (при нормі $2,44 \pm 0,09$ пг/мл) (рис.1).

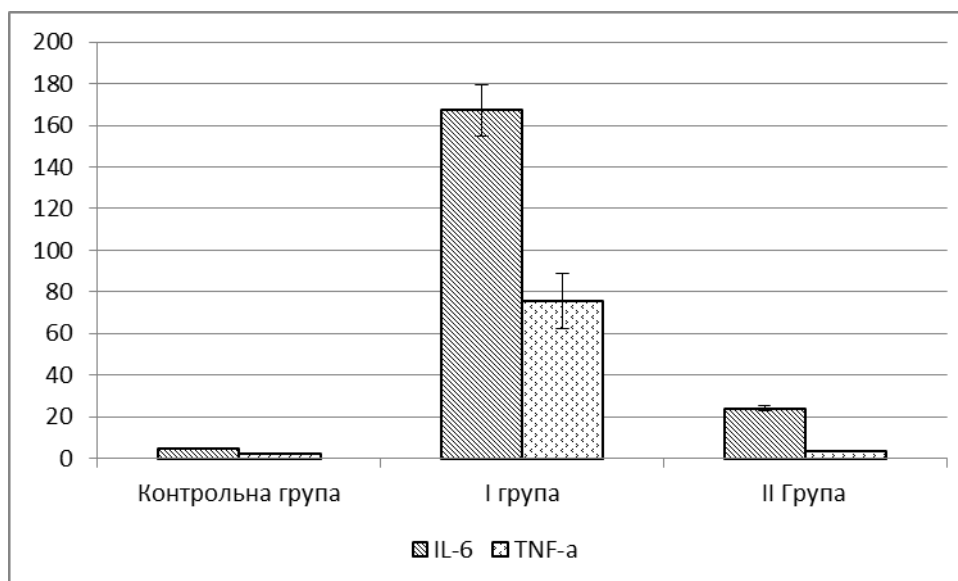


Рис. 1. Рівень цитокінів IL-6 та TNF-α у пацієнтів з ревізійною ринопластикою

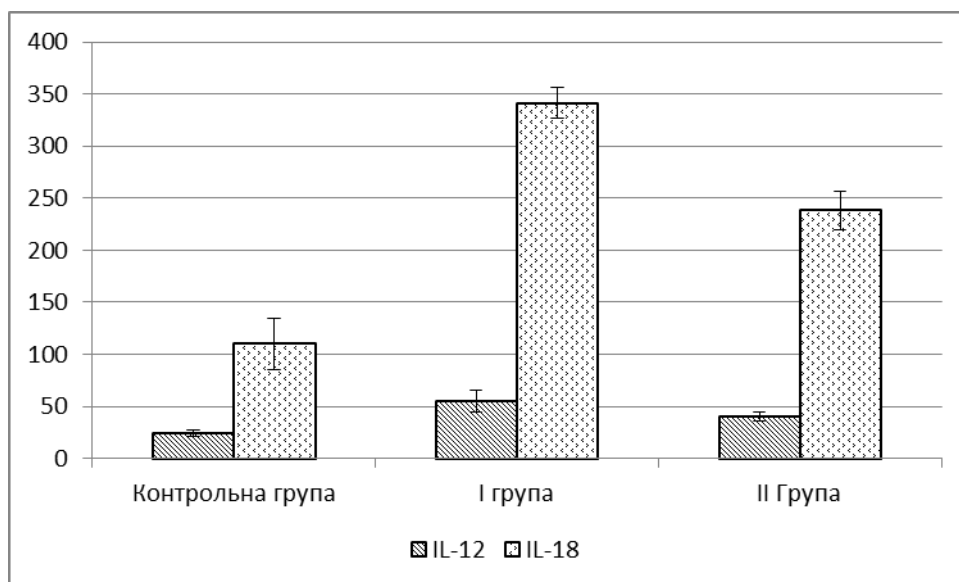


Рис. 2. Рівень цитокінів IL-12 та IL-18 у пацієнтів з ревізійною ринопластикою

При аналізі рівня IL-12 і IL-18 (рис.2) також було встановлено підвищення їх рівня до $55,14 \pm 1,07$ пг/мл і $341,3 \pm 14,7$ пг/мл у порівнянні з

даними контрольної групи $24,63 \pm 2,92$ пг/мл і $110,4 \pm 24,4$ пг/мл відповідно ($p < 0,05$).

Аналізуючи показники прозапальних цитокінів у пацієнтів II групи було встановлено вірогідне збільшення IL-6 до $24,04 \pm 1,34$ пг/мл, проте він був значно нижчим у порівнянні з показниками I груп (I групи) ($p < 0,05$). Рівні IL-6 та TNF- α вірогідно не відрізнялись від показників у групі здорових осіб. Також встановлено, що у пацієнтів даної групи спостерігається підвищення рівня IL-12 і IL-18 до $40,12 \pm 4,43$ пг/мл і $238,4 \pm 15,7$ пг/мл відповідно. При проведенні порівняння показників рівня цитокінів між пацієнтами I і II групи виявлено вірогідні відмінності рівня IL-6 та IL-18 ($p < 0,05$).

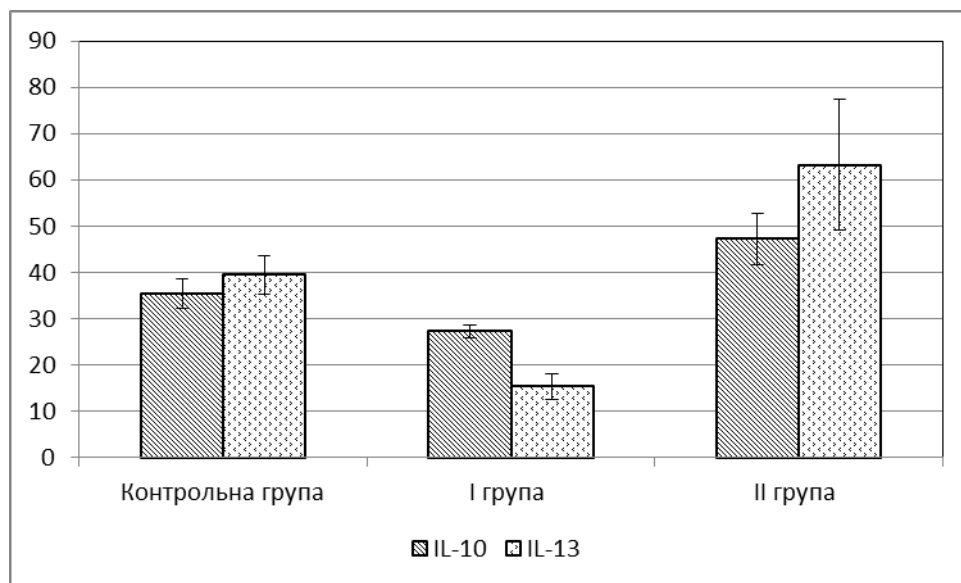


Рис. 3. Рівень цитокінів IL-10 та IL-13 у пацієнтів з ревізійною ринопластикою

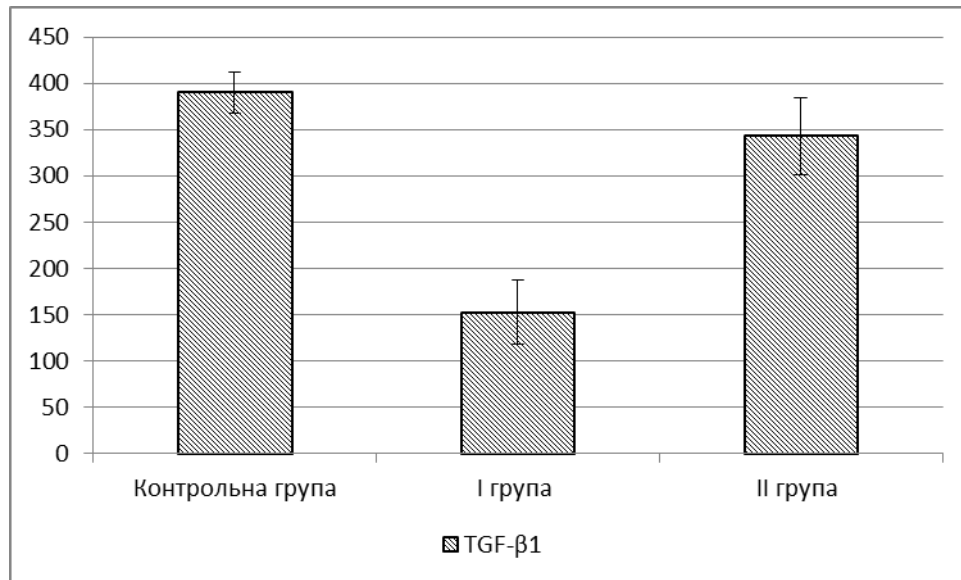


Рис. 4. Рівень TGF-β1 у пацієнтів з ревізійною ринопластикою

Результати визначення рівня протизапальних цитокінів у пацієнтів з ревізійною ринопластикою представлені на рис.3-4. Як видно з отриманих даних показники рівня IL-10 були незначно знижені у порівнянні з групою здорових осіб, проте вірогідних змін його рівня виявлено не було. Рівень концентрації IL-13 та TGF-β1 також були зниженими до $15,31 \pm 2,86$ пг/мл і $152,3 \pm 34,7$ у порівнянні з групою здорових осіб ($p < 0,05$).

На відміну від пацієнтів I групи, у пацієнтів II групи рівень цитокінів мав дещо інший профіль. Так, відмічено підвищення рівня IL-13 до $63,23 \pm 14,18$ пг/мл у порівнянні з групою здорових осіб, тоді як рівні IL-10 і TGF-β1 вірогідно не відрізнялись від норми і їх рівень становив $47,17 \pm 5,48$ пг/мл $343,1 \pm 41,6$ пг/мл. При порівнянні показників рівня цитокінів у двох обстежених групах було встановлено вірогідно відмінність показників за рівнем IL-4, IL-13 та TGF-β1 ($p < 0,05$).

Висновки

1. У пацієнтів з ревізійною ринопластикою у яких виявлено підвищений рівень фібриногену, спостерігається збільшення концентрації цитокінів фенотипу M1 макрофагів (IL-6, IL-12, IL-18 та TNF- α) і зниженням концентрації цитокінів M2 фенотипу макрофагів (IL-10, IL-13, TGF- β 1).
2. Рівень цитокінів у пацієнтів з ревізійною ринопластикою, у яких рівень фібриногену в нормі, характеризується відсутністю підвищення концентрації в сироватці крові цитокінів M1 фенотипу макрофагів (IL-6, IL-12, IL-18) і та підвищенням рівня цитокінів макрофагів фенотипу M2 (IL-10, IL-13).
3. Підвищення рівня синтезу IL-18 виявлених у пацієнтів з ринопластикою може служити критерієм перемикання синтезу цитокінів, характерних для M1 фенотипу макрофагів на цитокіни M2 фенотипу макрофагів, таких як IL-10 і особливо TGF- β 1.

Результати досліджень даного розділу наведено у публікаціях здобувача [109,110].

4.2. Оцінка фенотипів M1 та M2 макрофагів та функціонального стану клітинного імунітету у пацієнтів з ревізійною ринопластикою

Метою даної частини роботи було провести оцінку стану набутого та вродженого клітинного імунітету, зокрема M1 та M2 фенотипу макрофагів у пацієнтів з ревізійною ринопластикою. Розуміння молекулярних механізмів, які регулюють активацію та поляризацію макрофагів та лімфоцитів може дати нове розуміння патогенезу розвитку післяопераційних ускладнень для пошуку подальших потенційних терапевтичних цілей з метою запобігання розвитку ускладнень після ринопластики.

За результати попередніх досліджень було виявлено, що у 32 (50,8%) пацієнтів з ревізійною ринопластикою спостерігається підвищений рівень фібриногену до 554 ± 21 мг/дл, у порівнянні з групою здорових осіб 232 ± 15 мг/дл. У решти 31 (49,2%) пацієнтів рівень фібриногену знаходився в межах норми і становив 264 ± 25 мг/дл.

Відомо, що найбільш значущою функцією фібриногену є участь у формуванні тромбу і зупинці кровотечі. Це білок крові, відповідальний за кінцевий етап утворення тромбу, його стабілізацію й припинення кровотечі. В інтерстиційній тканині фібриноген формує основу для росту фібробластів і гістіоцитів, концентрація фібриногену та фібрину в ушкодженій тканині підвищена, що підсилює міграцію в ній гранулоцитів, які виділяють різні фактори росту, фагоцитують продукти некрозу, що важливо для відновлення ушкодженої тканини. Однак якщо наслідки ураження не усуваються чи не нейтралізуються, то запалення набуває хронічного характеру та сприяє розвитку фіброзу тканин. У зв'язку з виявленими відхиленнями за рівнями фібриногену для подальших досліджень пацієнти були розділені на дві групи: група осіб з підвищеним рівнем фібриногену, та група осіб у яких рівень фібриногену знаходився в нормі. Оцінку можливого розвитку хронізації процесу та розвитку фіброзу проводили за визначенням рівня

макрофагів. 4.2. Оцінка фенотипів M1 та M2 макрофагів та функціонального стану клітинного імунітету у пацієнтів з ревізійною ринопластикою

Аналіз показників рівня макрофагів M1 фенотипу проводили за оцінкою кількості CD14+CD80+ та CD14+CD86+ клітин. Аналіз показників рівня макрофагів M2 фенотипу проводили за оцінкою кількості CD14+CD163+ та CD14+CD206+ клітин. Результати дослідження рівня макрофагів у хворих після ревізійної ринопластики представлені на рис. 1.

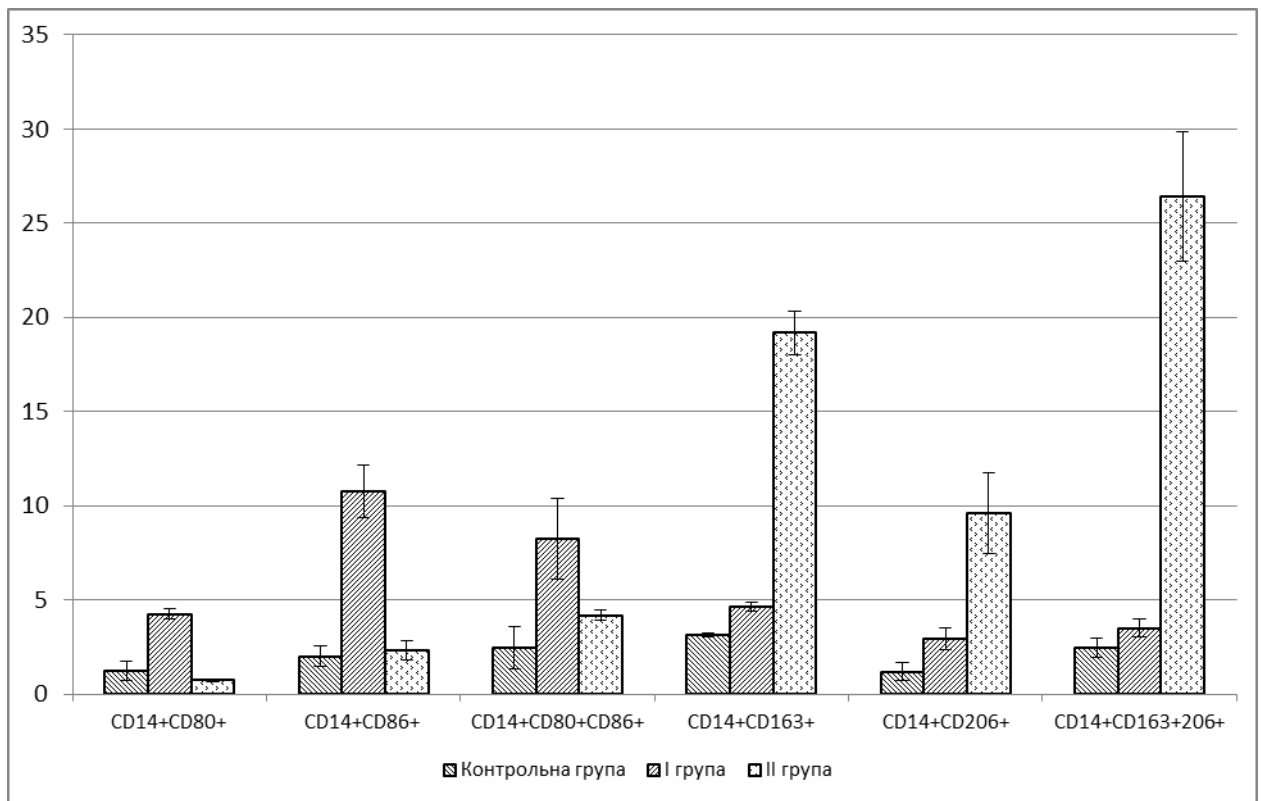


Рис.1. Кількість M1 і M2 макрофагів у осіб з ревізійною ринопластикою (n=32).

В результаті проведеного дослідження встановлено, що у пацієнтів I групи встановлено вірогідне підвищення рівня макрофагів M1 фенотипу CD14+CD86+ до $10,77 \pm 1,42\%$ у порівнянні з групою здорових осіб, у яких рівень цих клітин становив $2,02 \pm 0,04\%$ ($p < 0,05$). Встановлено і тенденцію до підвищення рівня M1 макрофагів з фенотипом CD14+CD80+. У I групі осіб

рівень цих клітин становив $4,26 \pm 0,09\%$ проти $1,24 \pm 1,12\%$ у контрольній групі осіб. Вірогідно підвищено була і кількість клітин у яких спостерігалась одночасна експресія клітинних маркерів CD80+ і CD86+. Рівень CD14+CD80+CD86+ клітин становив $8,24 \pm 2,14\%$ і був вірогідно вищим від показників у контрольній групі осіб $2,46 \pm 1,14\%$ ($p < 0,05$).

При аналізі рівня M2 фенотипу макрофагів за рівнем CD14+CD163+ і CD14+CD206+ клітин було встановлено, що у даної групи осіб вірогідних змін рівня цих клітин виявлено не було, у порівнянні з контрольною групою осіб (мал.1).

Напротивагу, при аналізі рівня M1 і M2 макрофагів у II групі осіб було встановлено, що рівень M1 макрофагів практично не відрізнявся від їх кількості у групі здорових осіб. Кількість клітин CD14+CD80+ і CD14+CD86+ становила $0,73 \pm 0,05\%$ та $2,35 \pm 0,51\%$ відповідно (рис.1.).

Проте, при аналізі рівня M2 фенотипу було встановлено підвищення рівня як CD14+CD163+, так і CD14+CD206+ макрофагів. Число цих клітин становило $19,18 \pm 1,15\%$ і $9,63 \pm 2,14\%$, що було вірогідно вищим у порівнянні з групою контрольних осіб ($p < 0,05$). Вірогідно підвищеною була кількість клітин і з подвійною експресією маркерів CD163+ і CD206+. Рівень CD14+CD163+206+ клітин становив $26,42 \pm 3,44\%$ у порівнянні з групою контрольних осіб $2,47 \pm 0,53\%$ ($p < 0,05$).

При порівнянні кількості M1 і M2 фенотипу макрофагів у двох дослідних групах було виявлено вірогідні відмінності за рівнем M1 та M2 макрофагів. Встановлено, що рівень CD14+CD86+ клітин був вірогідно вищим у I групі осіб ($p < 0,05$). Вірогідним були відмінності і за рівнями CD14+CD163+, CD14+CD206+ та CD14+CD163+206+, які були вірогідно вищими у II групі осіб.

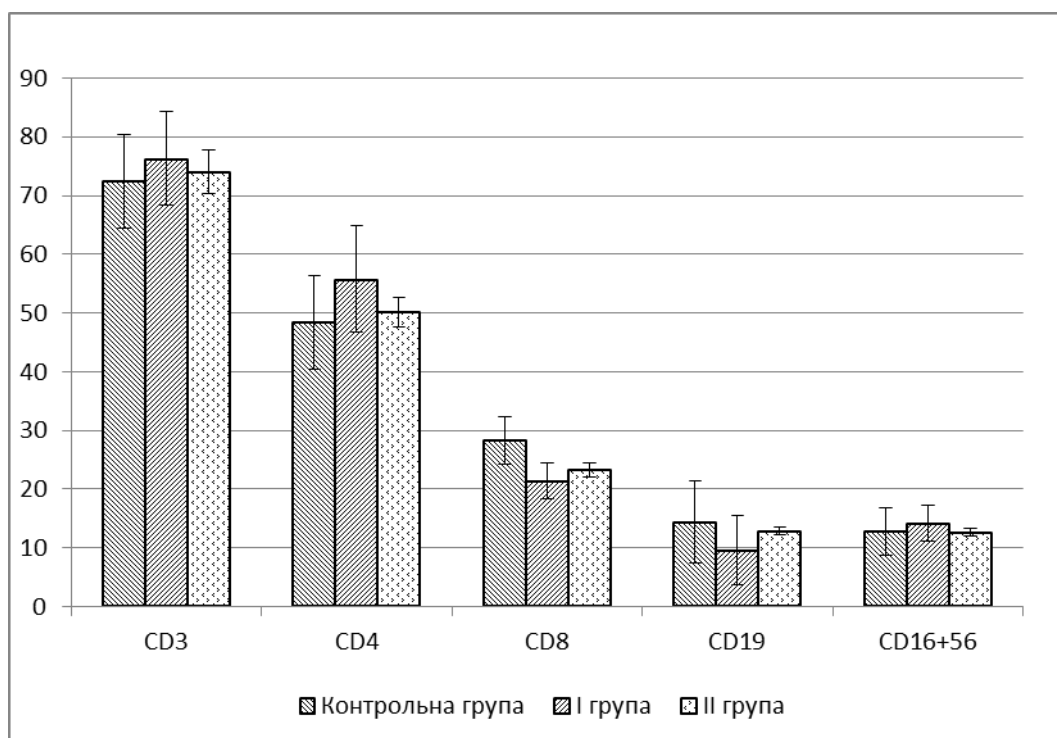


Рис. 2. Оцінка кількісного складу клітинного імунітету у пацієнтів з ревізійною ринопластикою (n=31)

Згідно проведених нами досліджень було встановлено, що у групі осіб I групи з підвищеним рівнем фібриногену загальна кількість CD3+ Т-лімфоцитів у відсоткових значеннях становила $76,3 \pm 5,6\%$, що вірогідно не відрізнялось від значень у групі контрольних осіб. За абсолютними значеннями вірогідних відмінностей за рівнем CD3+ Т-лімфоцитів також виявлено не було $1,48 \pm 0,24$ Г/л проти $1,56 \pm 0,33$ Г/л у групі контрольних осіб. При аналізі популяції CD4+Т-лімфоцитів хелперів встановлено незначну тенденцію до підвищення CD4+-лімфоцитів у дослідній групі у порівнянні з групою контрольних осіб. Так, число CD4+-лімфоцитів становило $55,8 \pm 6,4\%$, що було вищим проти групи контрольних осіб, де встановлено $48,4 \pm 5,8\%$ CD4+-лімфоцитів. Однак у абсолютних значеннях вірогідних відмінностей виявлено не було. Кількість CD8+-лімфоцитів також була дещо зниженою лише у відсоткових значеннях і становила $21,4 \pm 6,64\%$ проти $28,3 \pm 5,61\%$ у групі контрольних осіб.

При аналізі кількості CD19 В-лімфоцитів то у I групі осіб, з підвищеним рівнем фібриногену, спостерігається зниження їх кількості у абсолютних і відносних значеннях до $9,8 \pm 4,4\%$ і $0,14 \pm 0,09$ Г/л відповідно у порівнянні з групою контрольних осіб де їх значення встановлено на рівні $14,4 \pm 2,3\%$ і $0,31 \pm 0,09$ Г/л. Однак вірогідних змін рівня CD19 В-лімфоцитів виявлено не було. Число CD16+56 НК-лімфоцитів вірогідно не відрізнялось у порівнянні з групою здорових осіб і становило $14,2 \pm 3,3\%$ проти $12,8 \pm 4,2\%$ у порівнянні з групою здорових осіб.

Оцінка показників набутої клітинної імунної відповіді у II групі осіб, у яких рівень фібриногену був у нормі, також не виявила жодних вірогідних змін рівня лімфоцитів у порівнянні з групою здорових осіб. При порівнянні показників лімфоцитів у двох дослідних групах вірогідних відмінностей зміни їх числа не встановлено.

Висновки

1. У пацієнтів з ревізійною ринопластикою виявлено порушення процесів гомеостазу, а саме процесу переходу M1 фенотипу макрофагів до фенотипу M2 макрофагів.
2. У пацієнтів з ревізійною ринопластикою, у яких виявлено підвищений рівень фібриногену, спостерігається збільшення рівня фенотипу M1 макрофагів (CD14+CD86+).
3. Рівень макрофагів у пацієнтів з ревізійною ринопластикою, у яких рівень фібриногену в нормі, характеризується підвищенням рівня макрофагів M2 фенотипу макрофагів (CD14+CD163+ та CD14+CD206+).
4. При оцінці стану набутої клітинної імунної відповіді вірогідних змін показників лімфоцитів виявлено не було.

Результати досліджень даного розділу наведено у публікаціях здобувача [110,111].

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ ДИНАМІКИ ІМУНОЛОГІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ У ПАЦІЄНТІВ З РЕВІЗІЙНОЮ РИНОПЛАСТИКОЮ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ

5.1. Особливості клінічних даних пацієнтів після проведеної ревізійної ринопластики

Матеріали розділу представлено у наступних публікаціях [96,97,98,99].

5.2. Аналіз фонового рівня цитокінів M1 та M2 фенотипу макрофагів у пацієнтів з ревізійною ринопластикою після застосування препарату PDRN

Метою дослідження було оцінити стан фонового рівня цитокінів макрофагів M1 та M2 фенотипу у пацієнтів з ревізійною ринопластикою у яких спостерігали підвищення рівня фібриногену та пацієнтів, у яких рівень фібриногену був у нормі після проведеного лікування препаратом PDRN. Результати дослідження цитокінового профілю у хворих після ревізійної ринопластики представлені на рис.1.

При аналізі рівня цитокінів M1 фенотипу макрофагів було виявлено, що у пацієнтів I групи спостерігається вірогідне зниження рівня IL-6 та TNF- α . Рівень IL-6 становив $85,4 \pm 10,4$ пг/мл (при значенні $167,3 \pm 12,4$ пг/мл до лікування), а рівень TNF- α $35,5 \pm 5,3$ пг/мл становив (при значенні $75,7 \pm 13,2$ пг/мл до лікування).

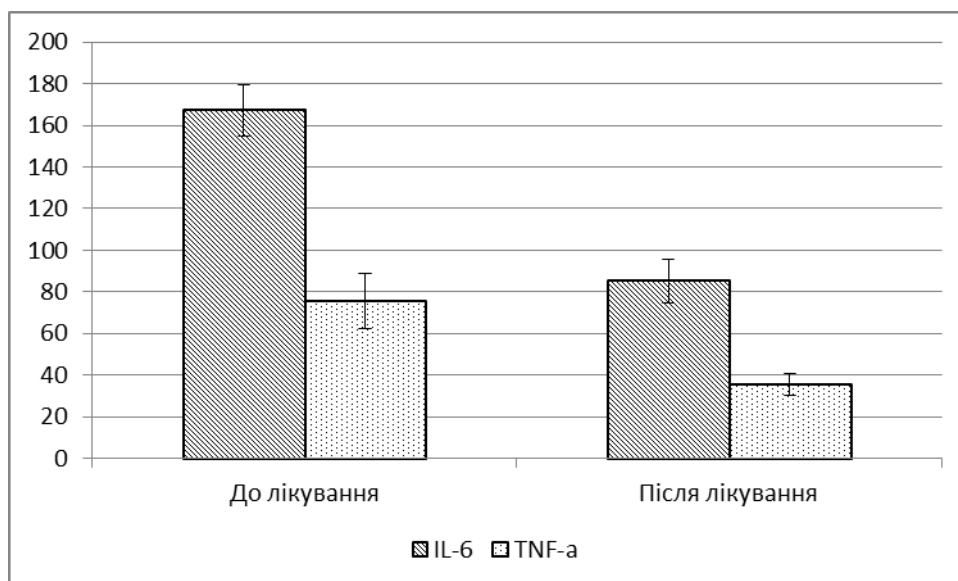


Рис. 1 Рівень цитокінів IL-6 та TNF- α у пацієнтів I групи з ревізійною ринопластикою після застосування PDRN ($M \pm m$, $n=32$)

При аналізі рівня IL-12 і IL-18 (рис.2) також було встановлено зниження їх рівня до $32,4 \pm 1,07$ пг/мл і $257,5 \pm 14,7$ пг/мл у порівнянні з даними до лікування $55,1 \pm 4,43$ пг/мл і $341,3 \pm 35,7$ пг/мл відповідно ($p < 0,05$), проте їх значення були вищими у порівнянні з показниками осіб контрольної групи, у яких рівень IL-12 і IL-18 становив $24,63 \pm 2,92$ пг/мл і $110,4 \pm 24,4$ пг/мл відповідно.

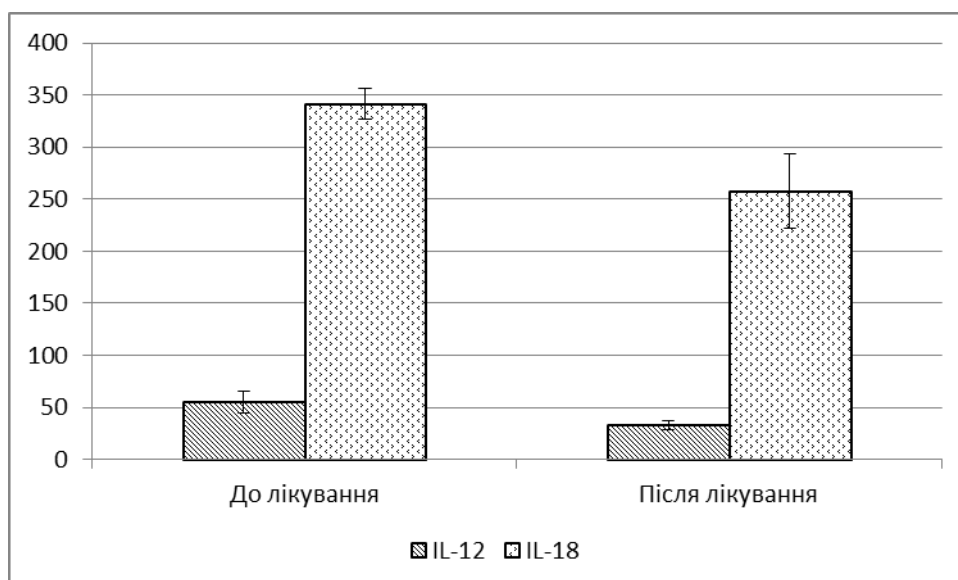


Рис. 2 Рівень цитокінів IL-12 та IL-18 у пацієнтів I групи з ревізійною ринопластикою після застосування PDRN ($M \pm m$, $n=32$)

Аналізуючи показники цитокінів M1 фенотипу макрофагів у пацієнтів II групи було встановлено, що рівні IL-6 та TNF- α вірогідно не відрізнялись від показників у групі осіб до лікування. Рівень цитокінів IL-6 та TNF- α становив $25,4 \pm 3,58$ пг/мл і $5,5 \pm 0,91$ пг/мл відповідно. Також при аналізі рівня цитокінів IL-12 і IL-18 (рис.4) у пацієнтів даної групи не спостерігалось вірогідних змін цих показників після проведеного лікування. Рівень IL-12 і IL-18 становив $35,8 \pm 5,4$ пг/мл і $210,1 \pm 28,6$ пг/мл відповідно. При проведенні порівняння показників рівня цитокінів між пацієнтами I і II групи виявлено вірогідні відмінності рівня IL-6 та TNF- α ($p < 0,05$). У пацієнтів I групи з підвищеним рівнем фібриногену після проведеного лікування все ще спостерігався підвищений рівень цитокінів M1 фенотипу макрофагів.

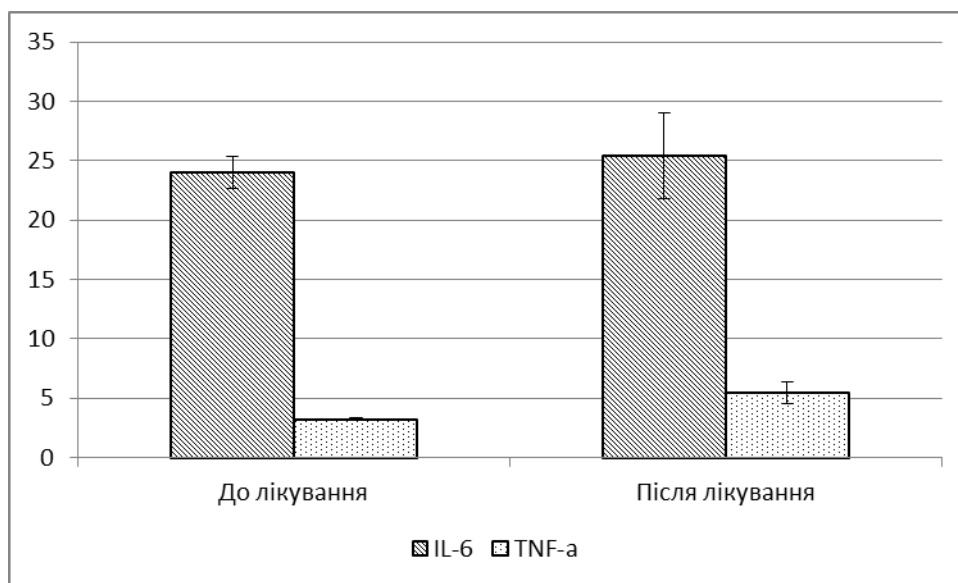


Рис. 3. Рівень цитокінів IL-6 та TNF- α у пацієнтів II групи з ревізійною ринопластикою після застосування PDRN ($M \pm m$, $n=31$)

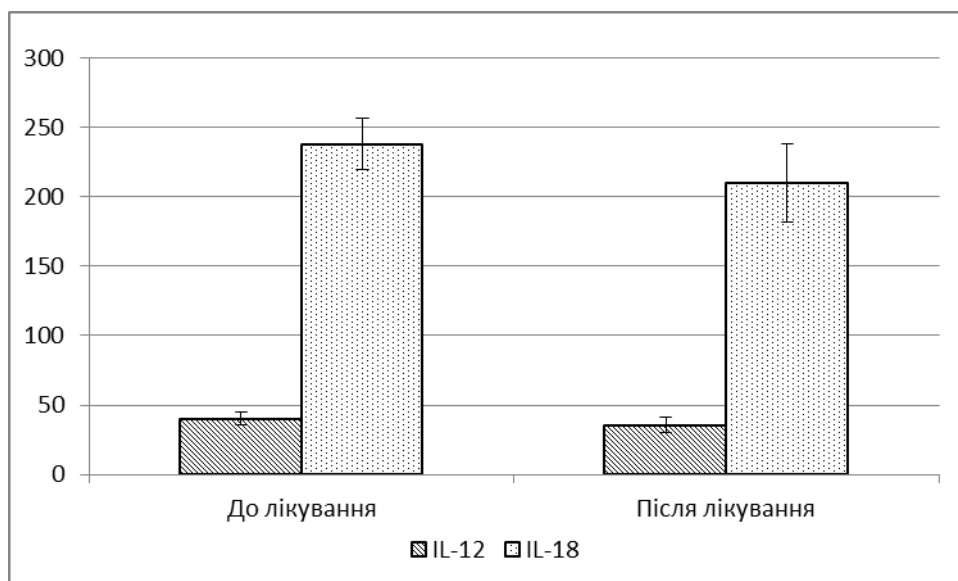


Рис. 4. Рівень цитокінів IL-12, IL-18 у пацієнтів II групи з ревізійною ринопластикою після застосування PDRN ($M \pm m$, $n=31$)

Результати визначення рівня цитокінів M2 фенотипу макрофагів після проведеного лікування у пацієнтів з ревізійною ринопластикою представлені на рис.5. Як видно з отриманих даних показники рівня IL-10 були вірогідно вищими у порівнянні з групою осіб до лікування і становили $45,1 \pm 8,54$ пг/мл проти $23,2 \pm 5,12$ пг/мл до лікування ($p < 0,05$). Спостерігається також підвищення рівня IL-13 проте вірогідних змін його рівня виявлено не було

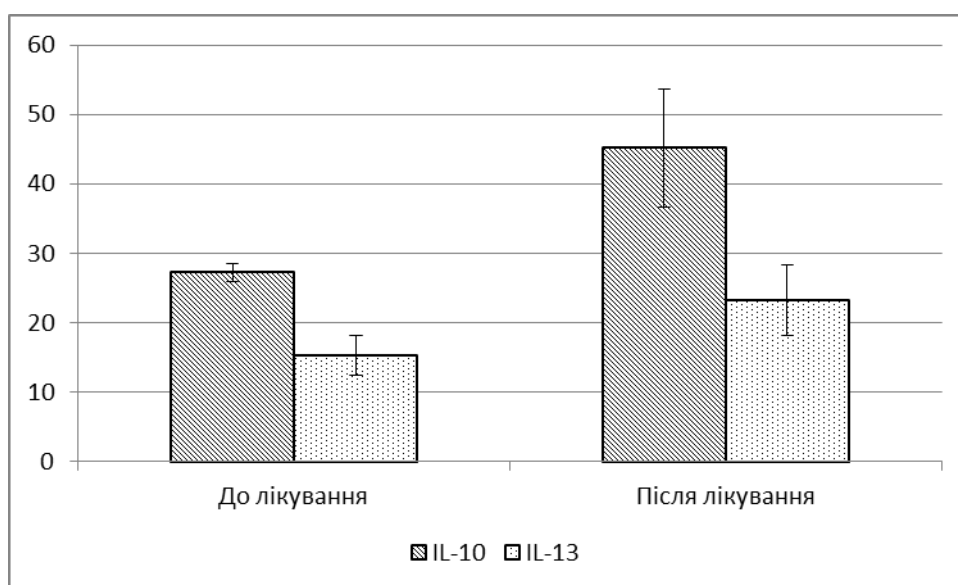


Рис. 5. Рівень цитокінів IL-10, IL-13 у пацієнтів I групи з ревізійною ринопластикою після застосування PDRN ($M \pm m$, $n=32$)

На відміну від пацієнтів I групи, у пацієнтів II групи при аналізі рівня IL-10 і IL-13 вірогідних змін виявлено не було (рис.6). Рівень IL-10 становив $56,1 \pm 4,35$ пг/мл, рівень IL-13 становив $53,4 \pm 9,15$ пг/мл у порівнянні з групою осіб до лікування $47,1 \pm 5,48$ пг/мл $63,2 \pm 14,8$ пг/мл відповідно.

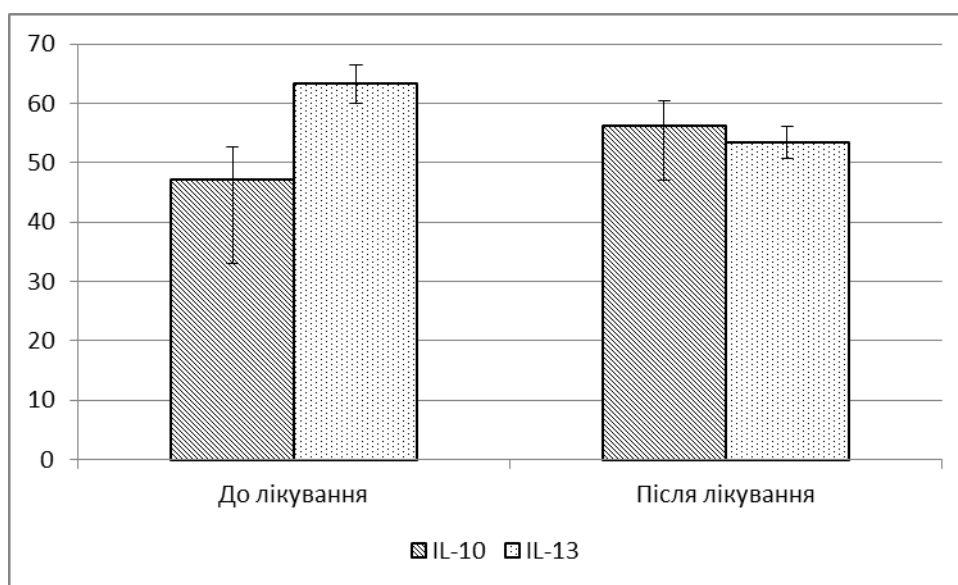


Рис. 6. Рівень цитокінів IL-10, IL-13 у пацієнтів II групи з ревізійною ринопластикою після застосування PDRN ($M \pm m$, $n=31$)

При аналізі рівня TGF- β 1 (рис.7) було встановлено, що після проведеного лікування у осіб I групи спостерігається вірогідне підвищення його рівня до $254,2 \pm 128,4$ пг/мл і $152,3 \pm 14,7$ у порівнянні з групою здорових осіб до лікування ($p < 0,05$). На відміну у пацієнтів II групи вірогідних змін показника TGF- β 1 виявлено не було.

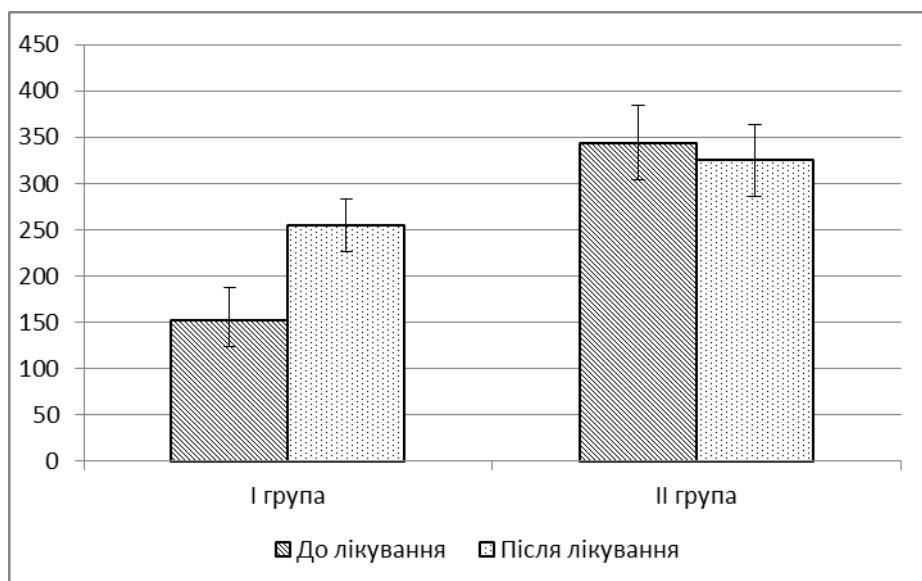


Рис. 7. Рівень цитокінів TGF- β 1 у пацієнтів I і II групи з ревізійною ринопластикою після застосування PDRN ($M \pm m$, $n=32$ та $n=31$ відповідно)

При порівнянні показників рівня цитокінів у двох обстежених групах вірогідних змін за рівнем цитокінів виявлено не було, проте спостерігається тенденція до підвищення рівня IL-13 та TGF- β 1 у II групі осіб після проведеного лікування.

Аналіз рівня VEGF показав (рис.8.), що в осіб I групи спостерігається зниження цього показника у порівнянні з групою контрольних осіб до $68,7 \pm 22,4$ пг/мл проти $103,2 \pm 28,4$ пг/мл у контрольній групі осіб. Після проведеного лікування відмічено вірогідне підвищення його рівня до $125,7 \pm 27,1$ пг/мл ($p < 0,05$).

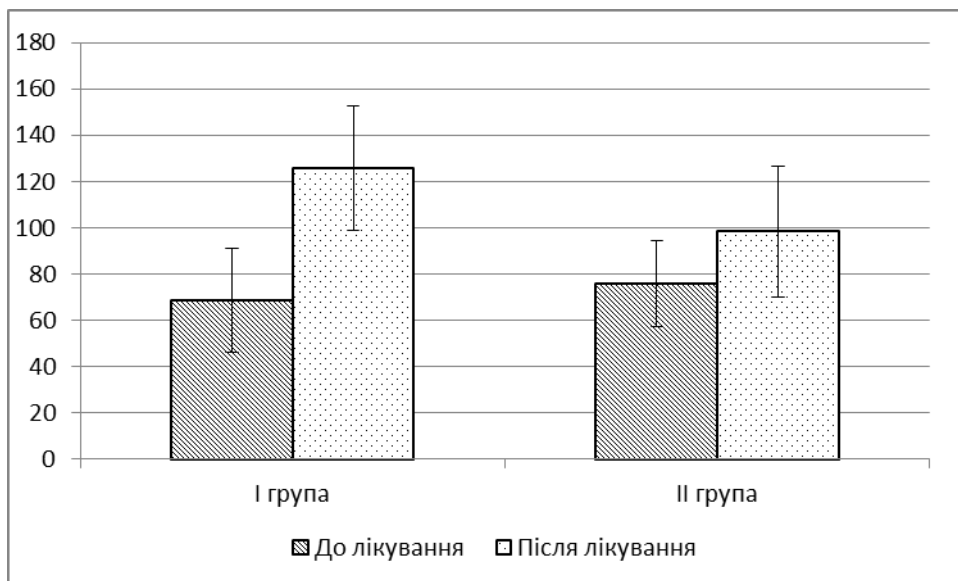


Рис. 8. Рівень цитокінів VEGF у пацієнтів I і II групи з ревізійною ринопластикою після застосування PDRN ($M \pm m$, $n=32$ та $n=31$ відповідно)

У II групі осіб рівень VEGF був дещо вищим у порівнянні з I групою осіб і становив $75,8 \pm 18,5$ пг/мл, а після проведеного лікування спостерігається його тенденція до підвищення до $98,4 \pm 28,3$ пг/мл, проте вірогідних змін виявлено не було.

Матеріали розділу представлено у наступних публікаціях [96,97,98,99].

5.3. Оцінка фенотипів M1 та M2 макрофагів та функціонального стану клітинного імунітету у пацієнтів з ревізійною ринопластикою після застосування препарату PDRN

Метою даної частини роботи було провести оцінку стану набутого та вродженого клітинного імунітету, зокрема M1 та M2 фенотипу макрофагів у пацієнтів з ревізійною ринопластикою при застосуванні препарату PDRN.

Після проведеного лікування препаратом PDRN проводили аналіз показників рівня макрофагів M1 фенотипу за оцінкою кількості CD14+CD80+ та CD14+CD86+ клітин. Аналіз показників рівня макрофагів M2 фенотипу проводили за оцінкою кількості CD14+CD163+ та CD14+CD206+ клітин. Результати дослідження рівня макрофагів у пацієнтів після ревізійної ринопластики представлені на рис. 1-2.

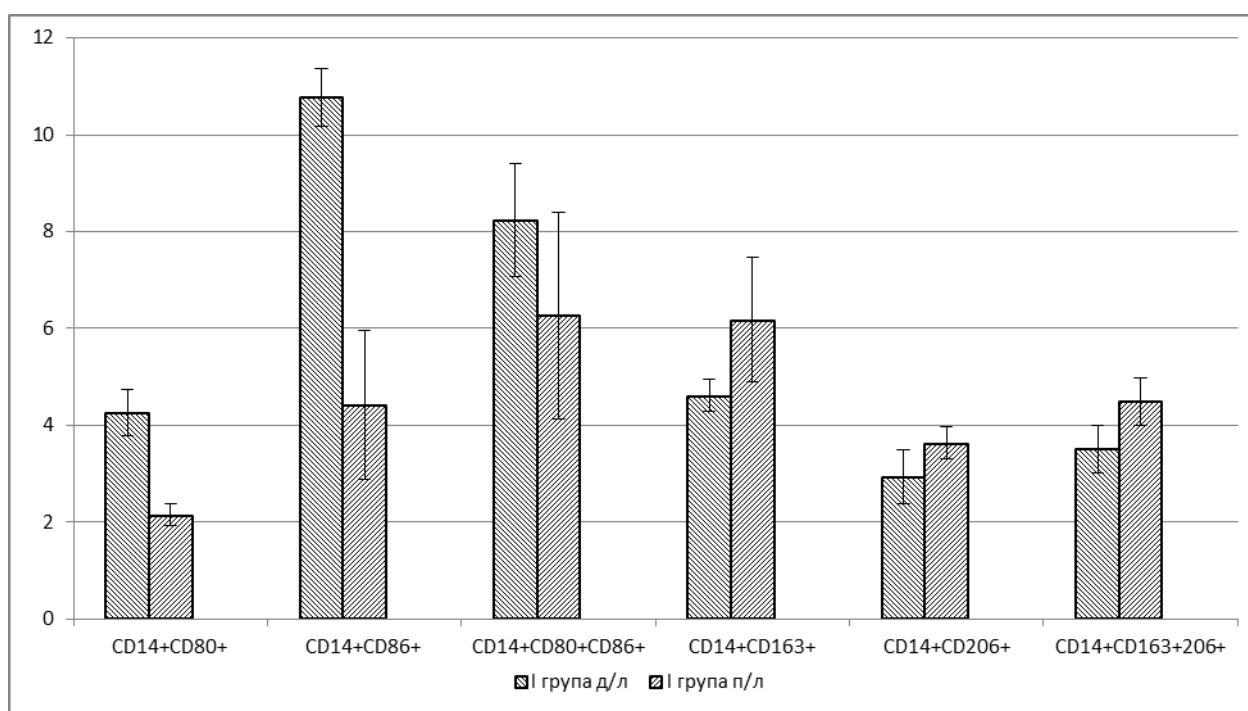


Рис.1. Кількість M1 і M2 макрофагів у осіб I групи з ревізійною ринопластикою після лікування PDRN (n=32).

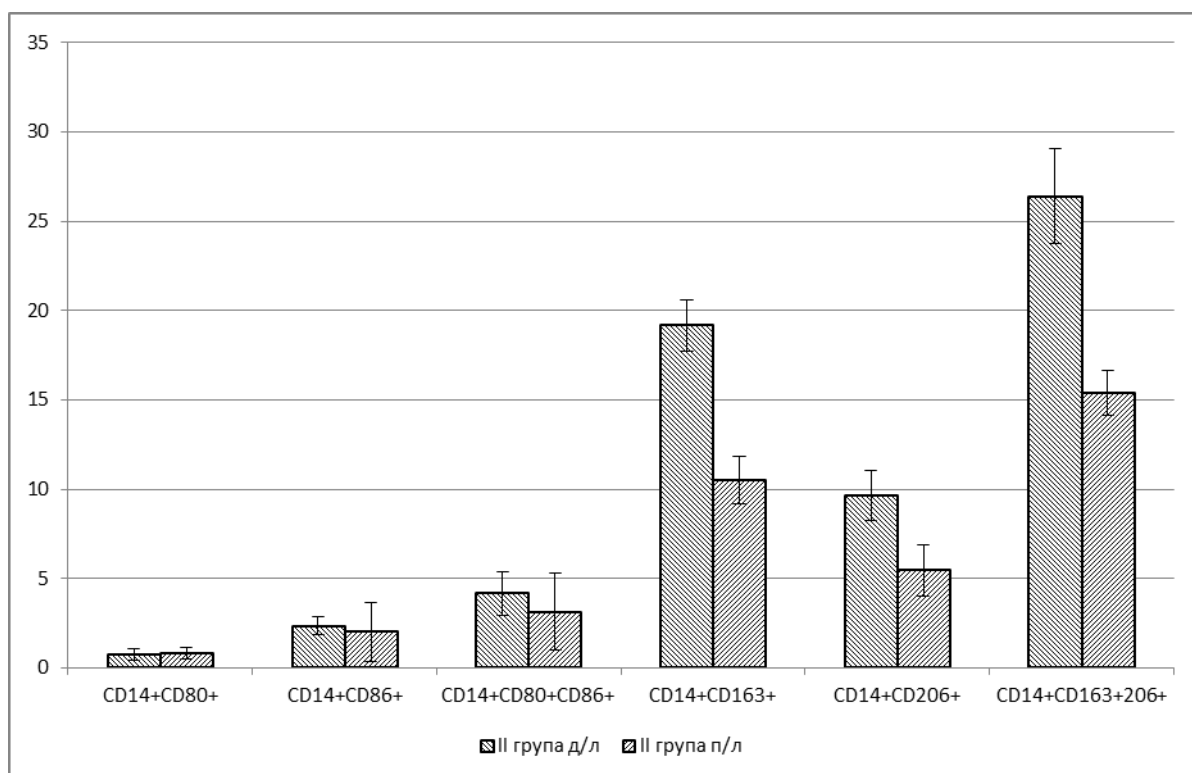


Рис.2. Кількість M1 і M2 макрофагів у осіб II групи з ревізійною ринопластикою після лікування PDRN (n=31).

В результаті проведеного дослідження встановлено, що після проведеного лікування у пацієнтів I групи відмічається вірогідне зниження рівня макрофагів M1 фенотипу CD14+CD86+ до $4,42 \pm 1,54\%$ у порівнянні з групою осіб до лікування, у яких рівень цих клітин становив $10,77 \pm 4,42\%$ ($p < 0,05$). Встановлено і вірогідне зниження рівня M1 макрофагів з фенотипом CD14+CD80+. Після лікування у цій групі осіб рівень цих клітин становив $2,15 \pm 0,23\%$ проти $4,26 \pm 0,48\%$ у групі осіб до лікування. При оцінці рівня клітин у яких спостерігалась одночасна експресія клітинних маркерів CD80+ і CD86+ було встановлено тенденцію до зниження їх рівня до $6,27 \pm 2,14\%$ і у порівнянні з показниками до лікування $8,24 \pm 1,16\%$ ($p < 0,05$).

При аналізі рівня M2 фенотипу макрофагів за рівнем CD14+CD163+ і CD14+CD206+ клітин було встановлено, що у даної групи осіб встановлено вірогідне підвищення рівня CD14+CD163+ до $6,18 \pm 0,28\%$ (рис.1). При оцінці рівня CD14+CD206+ клітин вірогідних змін їх рівня виявлено не було. Рівень цих клітин становив $3,64 \pm 0,34\%$ проти $2,93 \pm 0,56\%$ до лікування. При аналізі рівня клітин з подвійною експресією CD14+CD163+CD206+ також не виявлено вірогідних змін їх кількості.

При аналізі рівня M1 і M2 макрофагів у II групі осіб (рис.2) було встановлено, що рівень M1 макрофагів практично не відрізнявся від їх кількості у осіб до лікування. Кількість клітин CD14+CD80+ і CD14+CD86+ становила $0,84 \pm 0,32\%$ та $2,02 \pm 1,65\%$ відповідно (рис.2.).

Проте, при аналізі рівня M2 фенотипу було встановлено зниження рівня як CD14+CD163+, так і CD14+CD206+ макрофагів. Число цих клітин становило $10,5 \pm 1,32\%$ і $5,47 \pm 1,47\%$, що було вірогідно нижчим у порівнянні з групою осіб до лікування ($p < 0,05$). Вірогідно зниженою була кількість клітин і з подвійною експресією маркерів CD163+ і CD206+. Рівень CD14+CD163+206+ клітин становив $15,42 \pm 1,45\%$ у порівнянні з групою осіб до лікування $26,42 \pm 2,64\%$ ($p < 0,05$).

При порівнянні кількості M1 і M2 фенотипу макрофагів у двох дослідних групах було виявлено вірогідні відмінності за рівнем M1 та M2 макрофагів. Встановлено, що рівень CD14+CD86+ клітин залишався вірогідно вищим у I групі осіб ($p < 0,05$). Вірогідним були відмінності і за рівнями CD14+CD163+ та CD14+CD163+206+, які були вірогідно вищими у II групі осіб.

Аналіз стану показників лімфоцитів клітинної ланки імунної відповіді у осіб I і II групи представлений на рис 3-4.

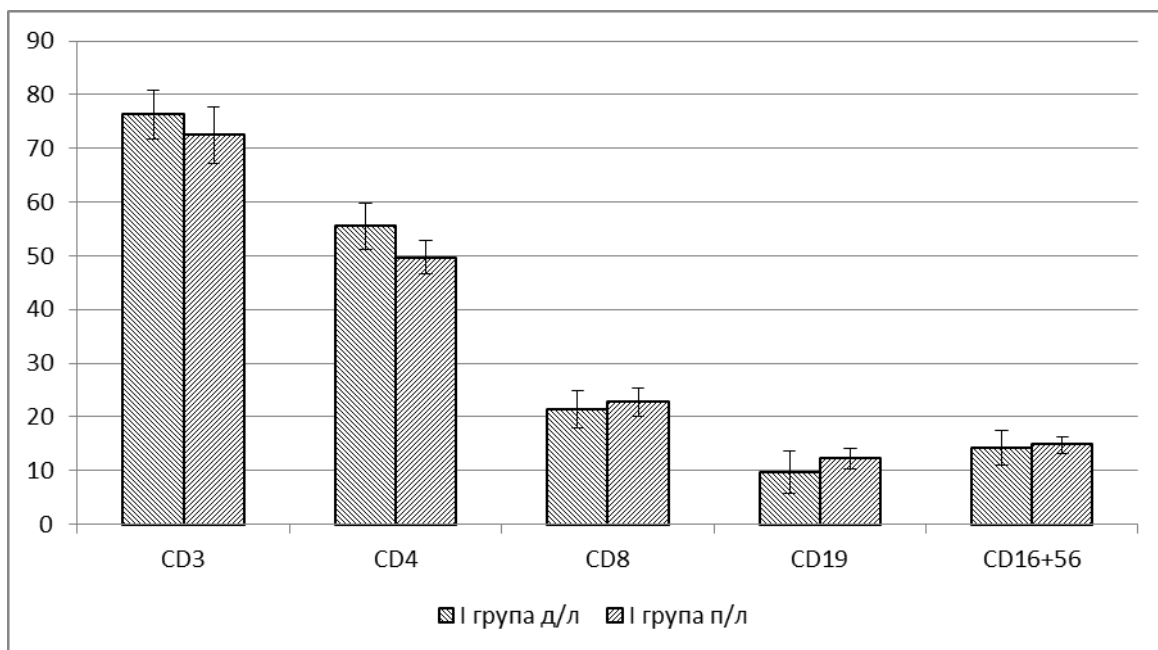


Рис. 3. Оцінка кількісного складу показників лімфоцитів у пацієнтів I групи з ревізійною ринопластикою після лікування PDRN (n=32).

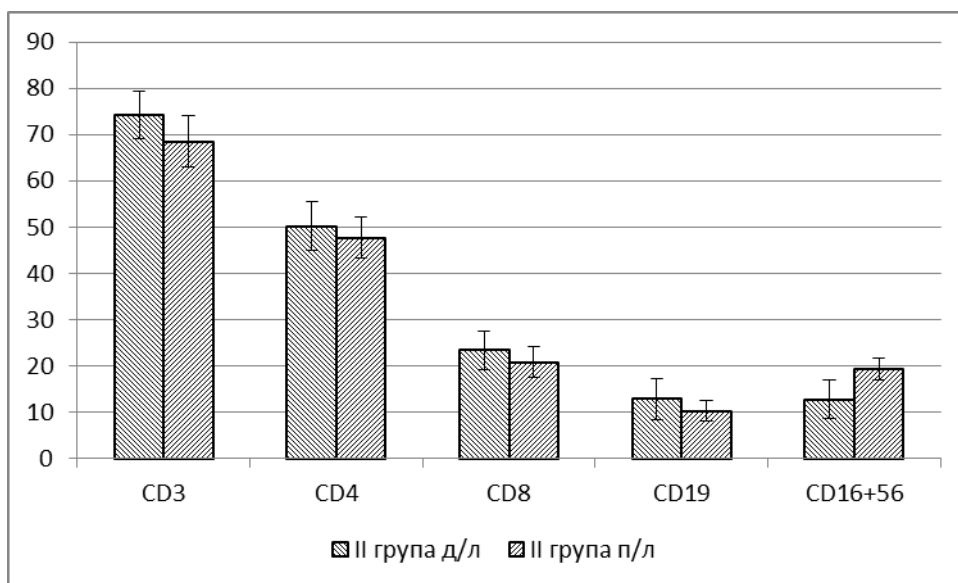


Рис. 4. Оцінка кількісного складу показників лімфоцитів у пацієнтів II групи з ревізійною ринопластикою після лікування PDRN (n=31).

Згідно проведених нами досліджень було встановлено, що у групі осіб I групи загальна кількість CD3+ Т-лімфоцитів у відсоткових значеннях

становила $72,5 \pm 5,2\%$, що вірогідно не відрізнялось від значень у групі осіб до лікування. За абсолютними значеннями вірогідних відмінностей за рівнем CD3+ Т-лімфоцитів також виявлено не було $1,12 \pm 0,19$ Г/л проти $1,48 \pm 0,24$ Г/л у групі контрольних осіб. При аналізі популяції CD4+Т-лімфоцитів хелперів встановлено незначну тенденцію до зниження CD4+-лімфоцитів у дослідній групі у порівнянні з групою осіб до лікування. Так, число CD4+-лімфоцитів становило $49,7 \pm 3,15\%$, що було нижчим у порівнянні з групою осіб до лікування, де встановлено $55,8 \pm 6,4\%$ CD4+-лімфоцитів. При оцінці У абсолютних значень CD4+-лімфоцитів також вірогідних відмінностей виявлено не було. Кількість CD8+-лімфоцитів практично не відрізнялась у порівнянні з показниками до лікування і становила $22,8 \pm 2,65\%$ проти $21,4 \pm 6,64\%$ відповідно.

При аналізі кількості CD19 В-лімфоцитів то у I групі осіб спостерігається незначне підвищення зниження їх кількості у відносних значеннях до $12,2 \pm 1,87\%$ у порівнянні з групою осіб до лікування, де їх значення встановлено на рівні CD3+-лімфоцитів. Однак вірогідних змін рівня CD19 В-лімфоцитів також виявлено не було. Число CD16+56 НК-лімфоцитів вірогідно не відрізнялось у порівнянні з групою здорових осіб і становило $14,8 \pm 1,5\%$ проти $14,2 \pm 3,3\%$ у порівнянні з осіб до лікування.

Оцінка показників набутої клітинної імунної відповіді у II групі осіб, також не виявила жодних вірогідних змін рівня лімфоцитів у порівнянні з групою осіб до лікування. Спостерігається незначна тенденція до зниження CD3+-лімфоцитів, CD4+-лімфоцитів, CD8+-лімфоцитів та тенденція до підвищення CD16+56 НК-лімфоцитів. Так рівень CD3+-лімфоцитів становив $68,5 \pm 5,48\%$, CD4+-лімфоцитів – $47,7 \pm 4,43\%$, CD8+-лімфоцитів $20,8 \pm 3,24\%$, CD16+56 НК-лімфоцитів – $19,3 \pm 2,47\%$ у порівнянні з групою осіб до лікування, де рівень цих клітин становив $74,1 \pm 5,12\%$, $50,2 \pm 5,23\%$, $23,3 \pm 4,12\%$, $12,7 \pm 4,12$ відповідно. Проте за рівнем абсолютних показників

вірогідних відмінностей виявлено не було. При порівнянні показників лімфоцитів у двох дослідних групах вірогідних відмінностей зміни їх числа не встановлено.

Матеріали розділу представлено у наступних публікаціях [111,112].

5.4 МОРФОЛОГІЧНА ОЦІНКА АУТОТРАНСПЛАНТОВАНОГО ХРЯЩА У ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ РЕВІЗІЙНОЇ РИНОПЛАСТИКИ

Метою даної частини роботи було провести оцінку гістологічні зміни аутоотрансплантованого хряща у пацієнтів після ревізійної ринопластики. Оцінка життєздатності хондроцитів, ступеню фіброзного заміщення хрящового матриксу та клітинного складу перихондральної тканини може дати нове розуміння патогенезу розвитку післяопераційних ускладнень для пошуку подальших потенційних терапевтичних цілей з метою запобігання розвитку ускладнень після ринопластики

Ревізійна ринопластика є складним хірургічним втручанням, що часто потребує використання аутоотрансплантатів для корекції форми носа. Однією з головних проблем є резорбція трансплантованого хряща та розвиток рубцевої тканини, що може ускладнювати наступні втручання.

Аналізуючи гістологічні зразки отриманих від 25 пацієнтів (10 чоловіків і 15 жінок, медіана віку 34 роки), які перенесли ревізійну ринопластику в період 2021-2024 рр.

Зразки фіксували у 10% нейтральному забуференому формаліні протягом 18-24 годин, зневоднювали в розчинах етанолу висхідної концентрації та заливали в парафін (Histowax, Leica, Німеччина) за стандартною методикою. На ротаційному мікротомі (Leica RM 2125 RT, Німеччина) виготовляли парафінові зрізи завтовшки 4 мкм, які монтували на предметні скельця для забарвлення гематоксиліном Джилла III – спиртовим еозином (Biognost, Хорватія), трихромом за Массоном-Голднером і пікриною кислотою – сіріусом червоним (Sigma-Aldrich, США) і на адгезивні предметні скельця SuperFrost Plus (Thermo Scientific™, Німеччина) для проведення імуногістохімічних досліджень з використанням первинних

антитіл до: CD3 (клон F7.2.38, готові до використання, DAKO), CD68 (клон KP1, готові до використання, DAKO), CD86 (поліклональні, 1:500, Elabscience[®], США) і CD206 (поліклональні, 1:200, Elabscience[®], США) та системи візуалізації Poly-HRP Anti Mouse/Rabbit IgG Detection System+DAB, Elabscience[®], США). Отримані гістологічні препарати переглядали у мінливому і поляризованому світлі та фотографували при збільшенні x200 і x400 з використанням системи аналізу зображень на основі мікроскопу Olympus BX51 з програмним забезпеченням Olympus DP-Soft 3.2 (Olympus, Токіо, Японія). Мікрофотографії аналізували у програмі Image J, v.1,52 (National Institutes of Health, США) за допомогою плагінів Immunohistochemistry Image Analysis Toolbox і Cell Counter. Гістологічна оцінка була зосереджена на стані видаленого аутологічного хряща та перихондральної сполучної тканини, тому з подальшого дослідження було вилучено 7 випадків, які не містили хрящової тканини або зразки були дрібними, що унеможливлювало належну її оцінку (5 випадків), а також 2 випадки розповсюджених некротизивних змін матеріалу з наявними чисельними колоніями мікроорганізмів.

У кожному випадку, який увійшов у дослідження (n=18), оцінювали тканинне представництво (рис.1). На гістологічних зрізах у 10 полях проводили кількісну оцінку: визначали життєздатність хондроцитів як % ядерних клітин у лакунах, організацію хрящового матриксу як % фіброзного заміщення у межах вірогідної початкової зони хряща, а також оцінювали чисельну щільність CD3+, CD68+, CD86+ і CD206+ клітин у перихондральній фіброзній і жировій тканині та сполучній тканині довкола кровоносних судин, яку перераховували на одиницю площі зрізу (1 мм²).

З 25 випадків у дослідження включено 18 зразків, які містили достатню кількість хрящової тканини для аналізу. Життєздатність хондроцитів варіювала від 45% до 85%, тоді як рівень фіброзного заміщення становив 10-70%. Виявлено зворотну кореляцію між життєздатністю хондроцитів та фіброзом ($r=-0,4762$, $p=0,0457$). Спостерігалось підвищене представництво CD3+ та CD68+ клітин у зонах васкуляризації, що вказує на активний запальний процес. Встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем фіброзу та щільністю CD206+ клітин ($r=0,5220$, $p=0,0263$), що може свідчити про залучення макрофагів у процесі ремоделювання тканини.

Отримані результати свідчать про значний вплив запального процесу на долю трансплантованого хряща. Надмірний фіброз може обмежувати подальші хірургічні корекції та спричиняти деформацію носових структур. Виявлені кореляційні зв'язки між фіброзом та клітинними маркерами CD206+ можуть вказувати на потенційні механізми регуляції ремоделювання трансплантованого хряща.

Ілюстрації

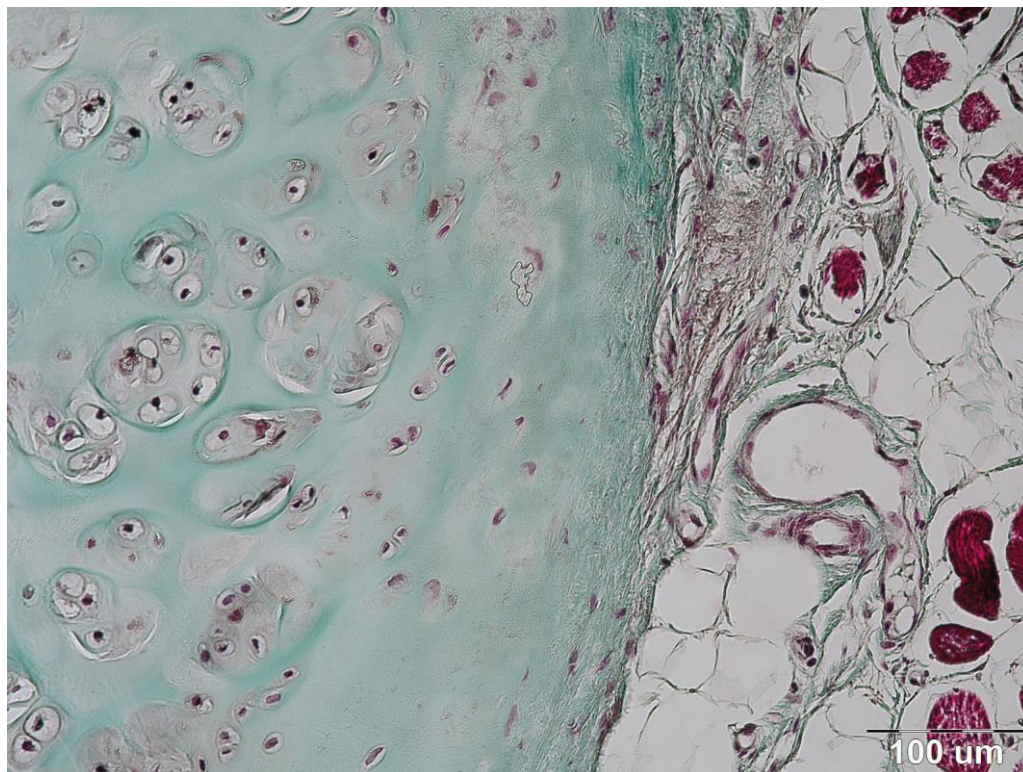


Рис.1. Хрящова тканина. Збережені ядра хондроцитів у лакунах та ізогенних групах. Мінімальна кількість фіброзної тканини довкола хряща. Забарвлення за Массоном-Голднером. Збільшення x200.

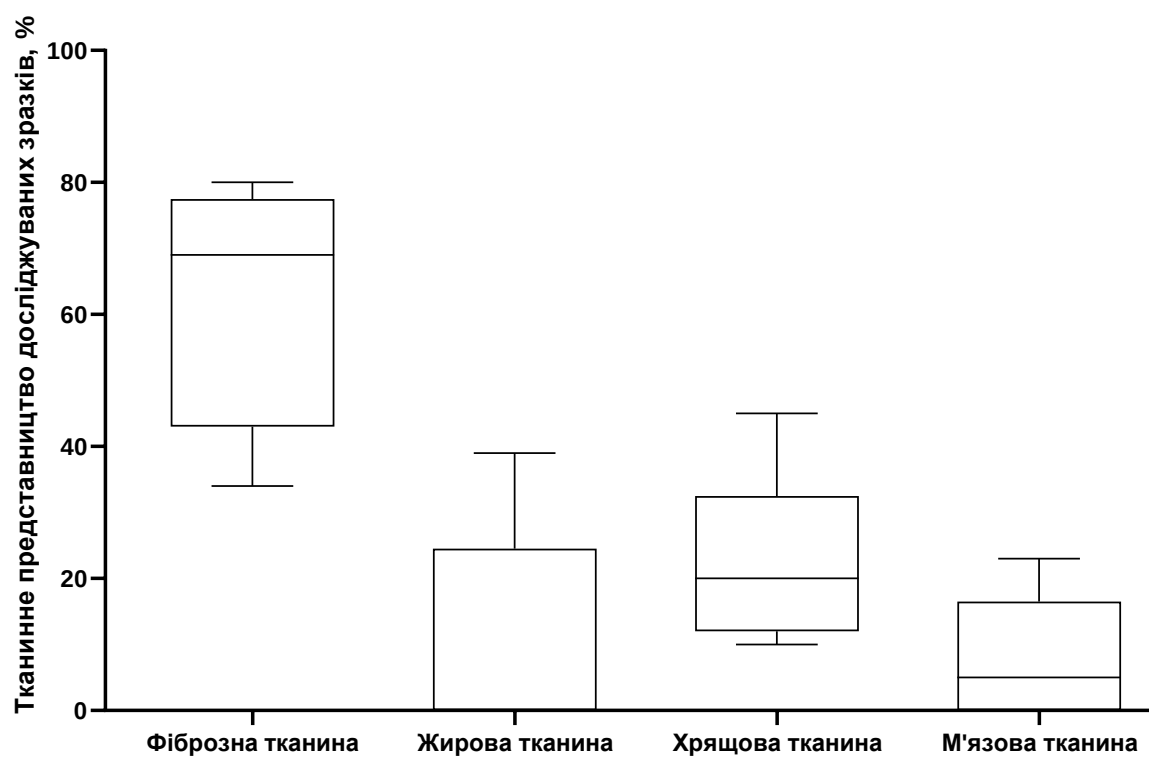


Рис.2. Тканинне представництво у зразках, які увійшли в дослідження (Me, IQR; n=18)

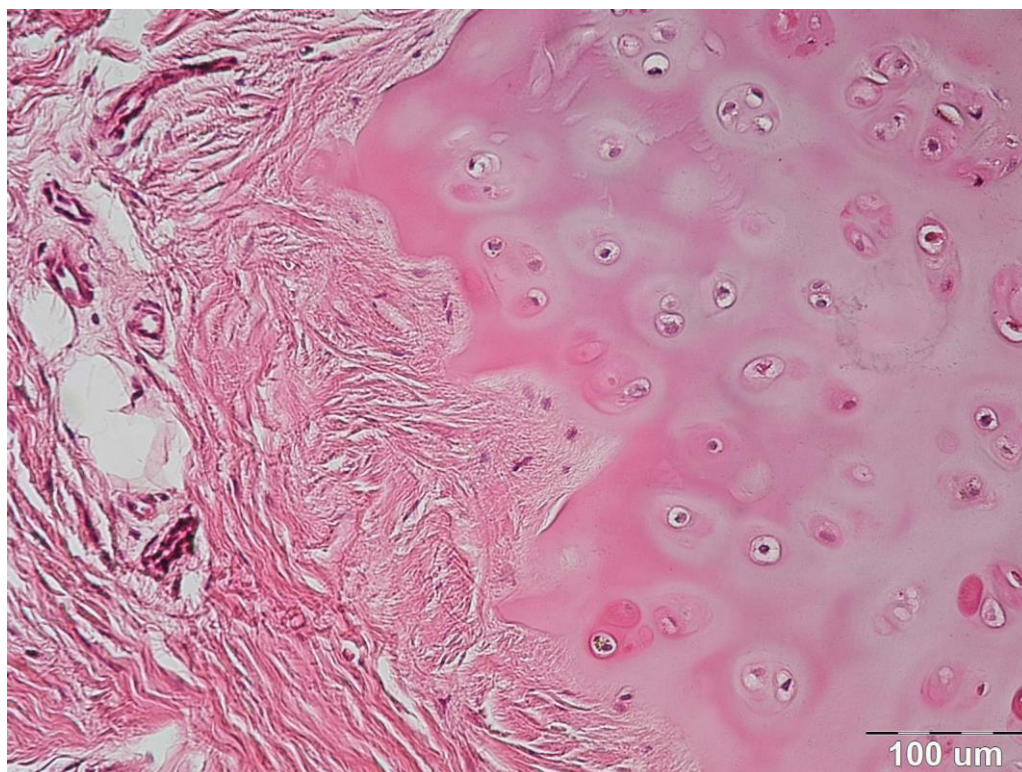


Рис.3. Часткова втрата ядер хондроцитів і фіброзне заміщення хрящового матриксу. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення x200.

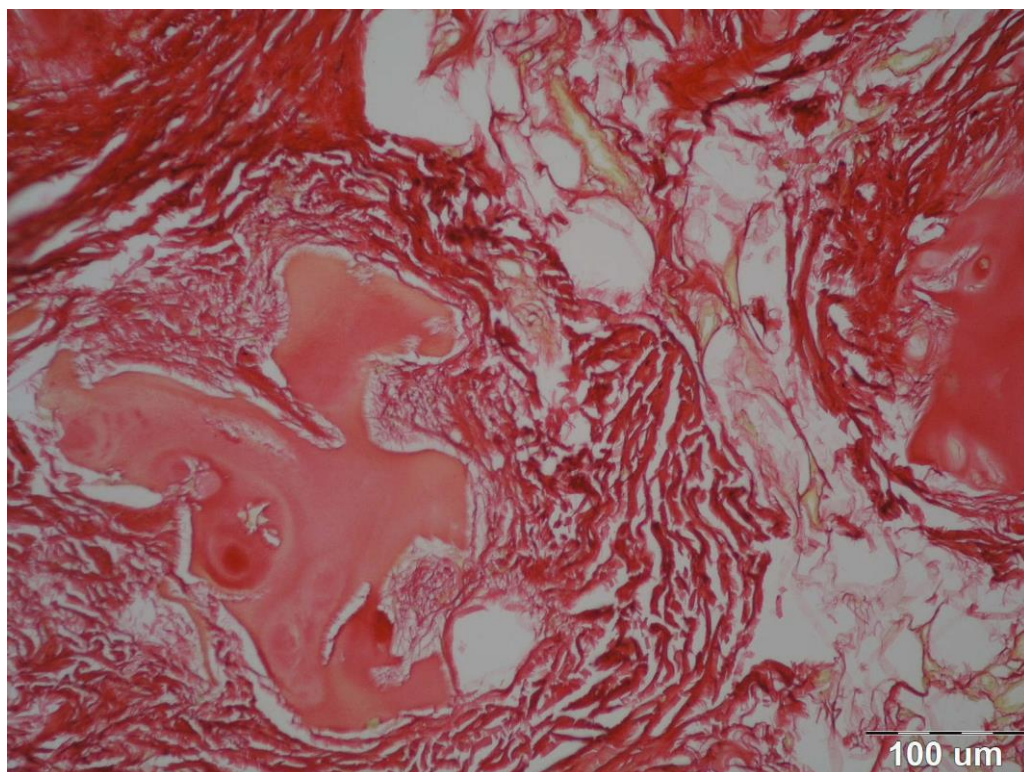


Рис.4. Хрящова тканина. Виразне фіброзне заміщення хрящового матриксу. Забарвлення пікросіріусом. Зб. x200.

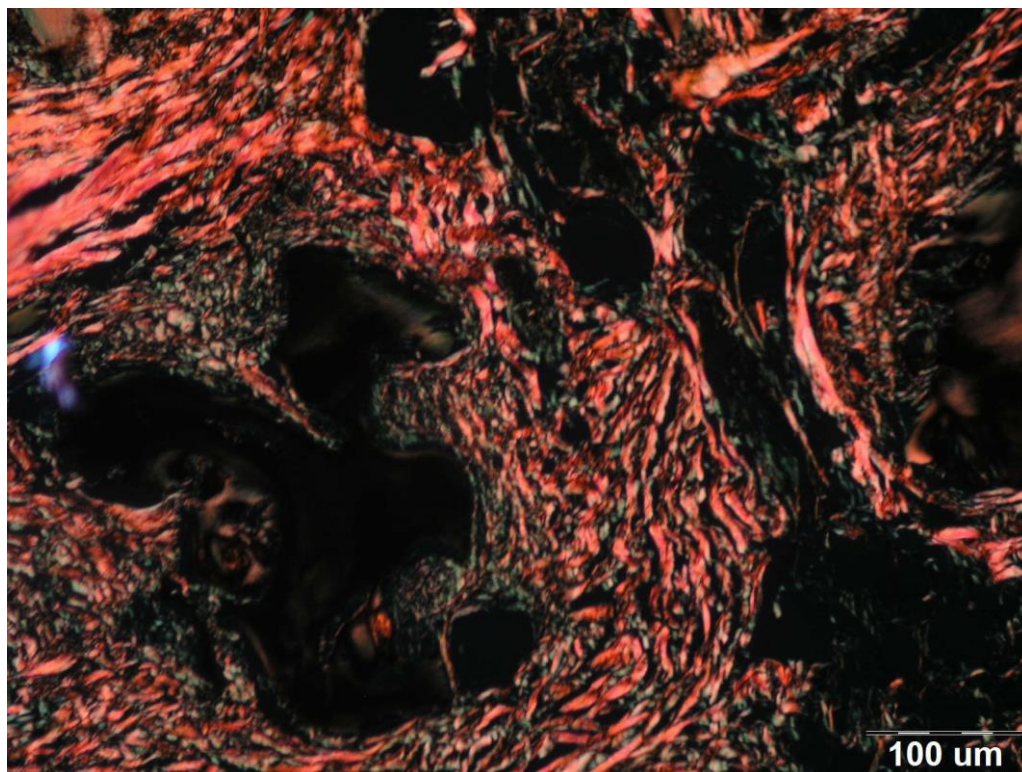


Рис.5. Хрящова тканина. По периферії хряща спостерігаються тонкіші колагенові волокна, які показують зелене світіння (колаген III типу) на контрасті з товстішими червоними волокнами колагену I типу. Зabarвлення пікросіріусом у поляризованому світлі (PS-Pol). Зб. x200.

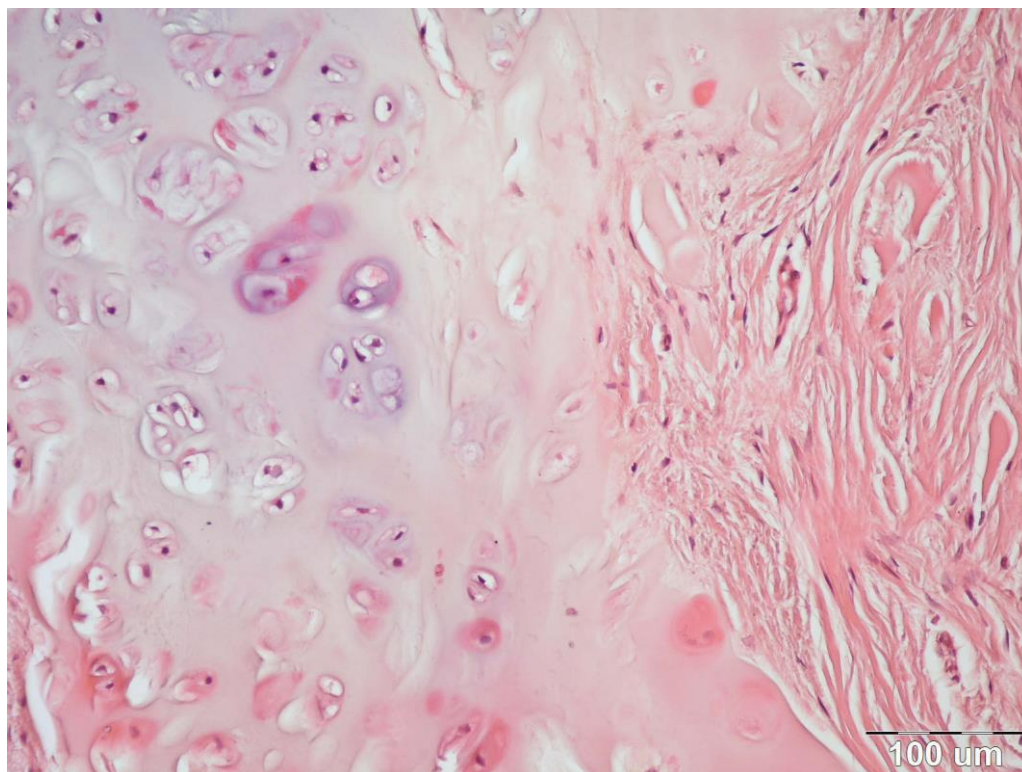


Рис.6. Дегенеративні зміни хондроцитів в ізогенних групах.

Втрата біля половини ядер і фіброзне заміщення хрящового матриксу.
Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення x200.

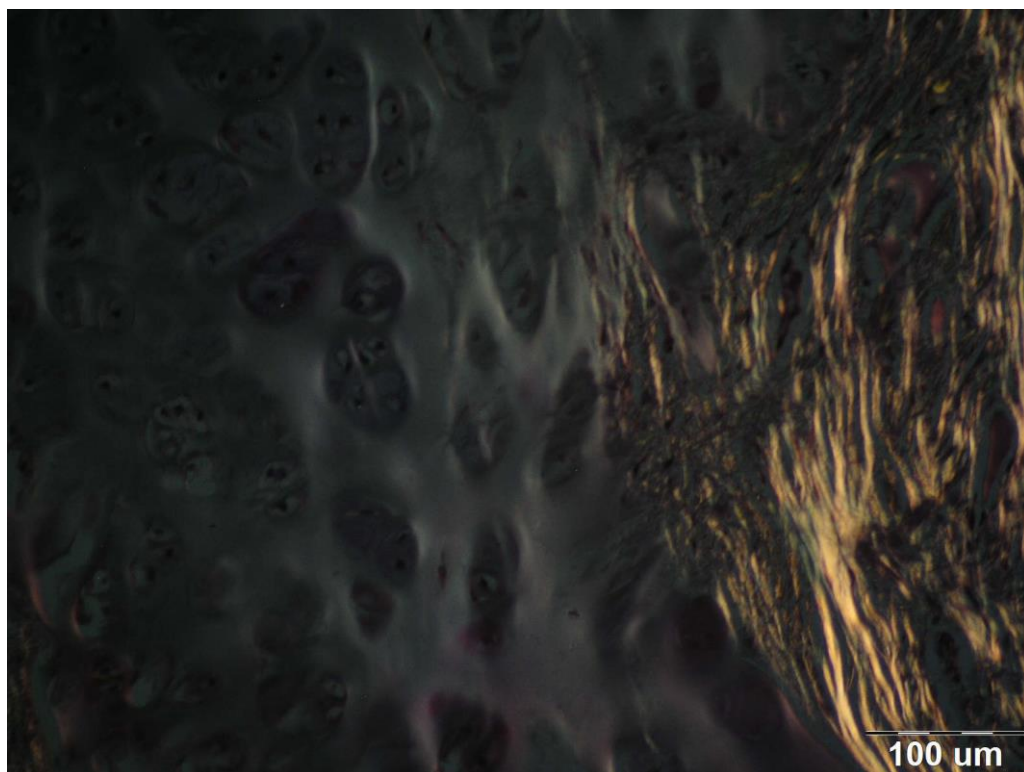


Рис.7. Хрящова тканина у поляризованому світлі. Забарвлення гематоксиліном і еозином у поляризованому світлі (HE-Pol). Зб. x200.

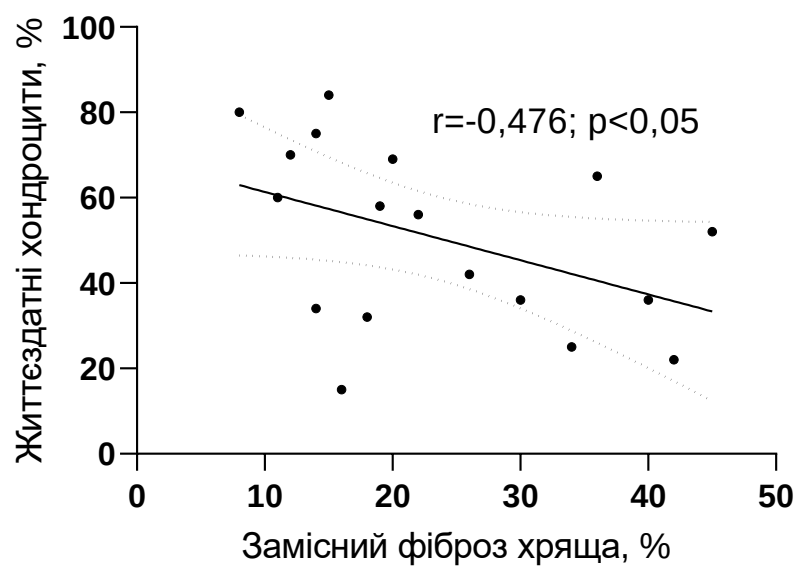


Рис.8. Помірна зворотна кореляція між життєздатністю хондроцитів і фіброзом аутотрансплантованого хряща. ($r=-0,4762$, $p=0,0457$, метод Спірмена; $n=18$).

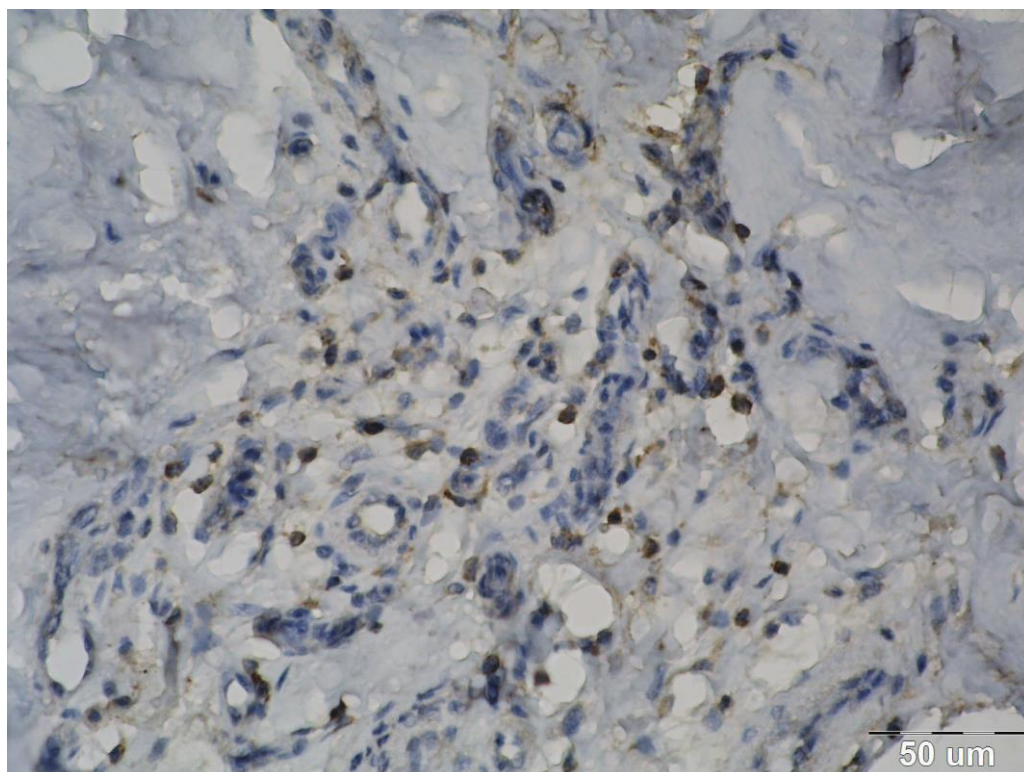


Рис.9. Високе представництво CD3+ клітин у добре васкуляризованій фіброзній тканині. Контрастування ядер гематоксином. Збільшення x400.

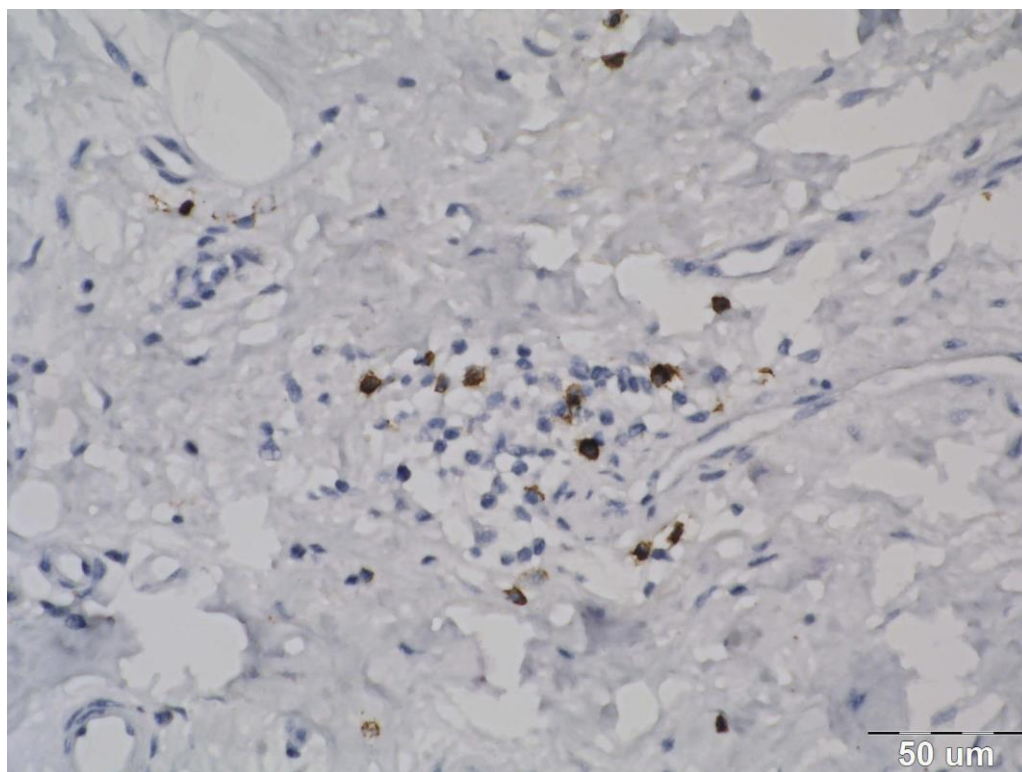


Рис.10. Помірна кількість CD68+ клітин у добре васкуляризованій фіброзній тканині. Контрастування ядер гематоксиліном. Зб. x400.

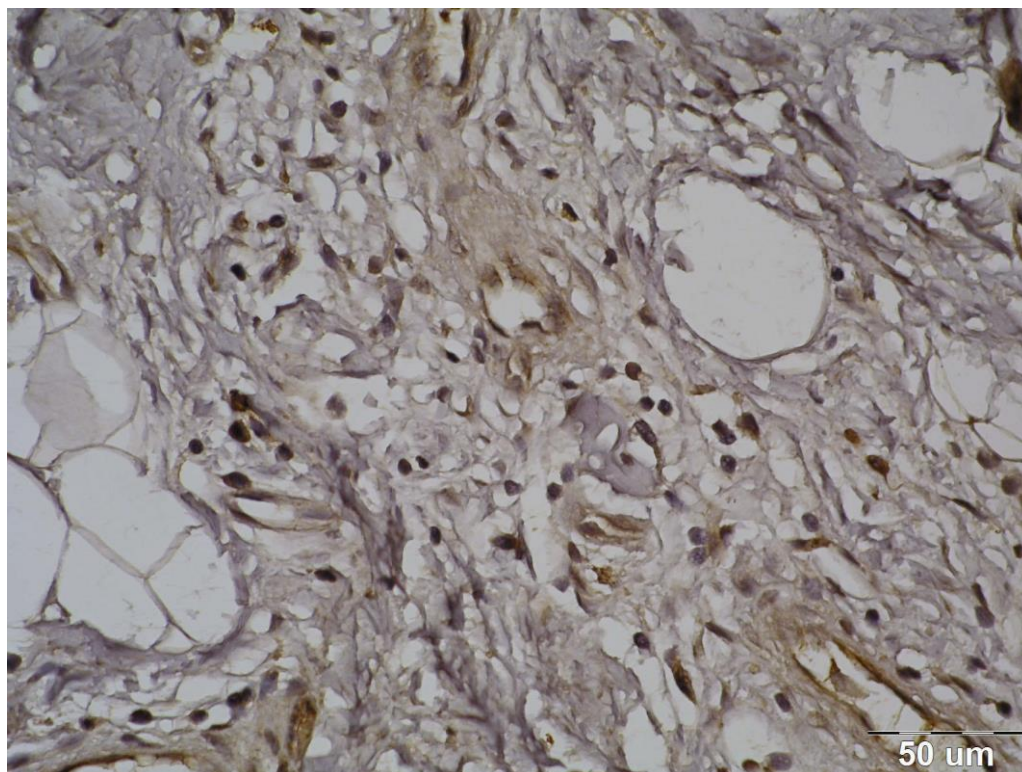


Рис. 11. Помірна кількість CD86⁺ клітин у добре васкуляризованій фіброзній тканині. Контрастування ядер гематоксиліном. Зб. х400.

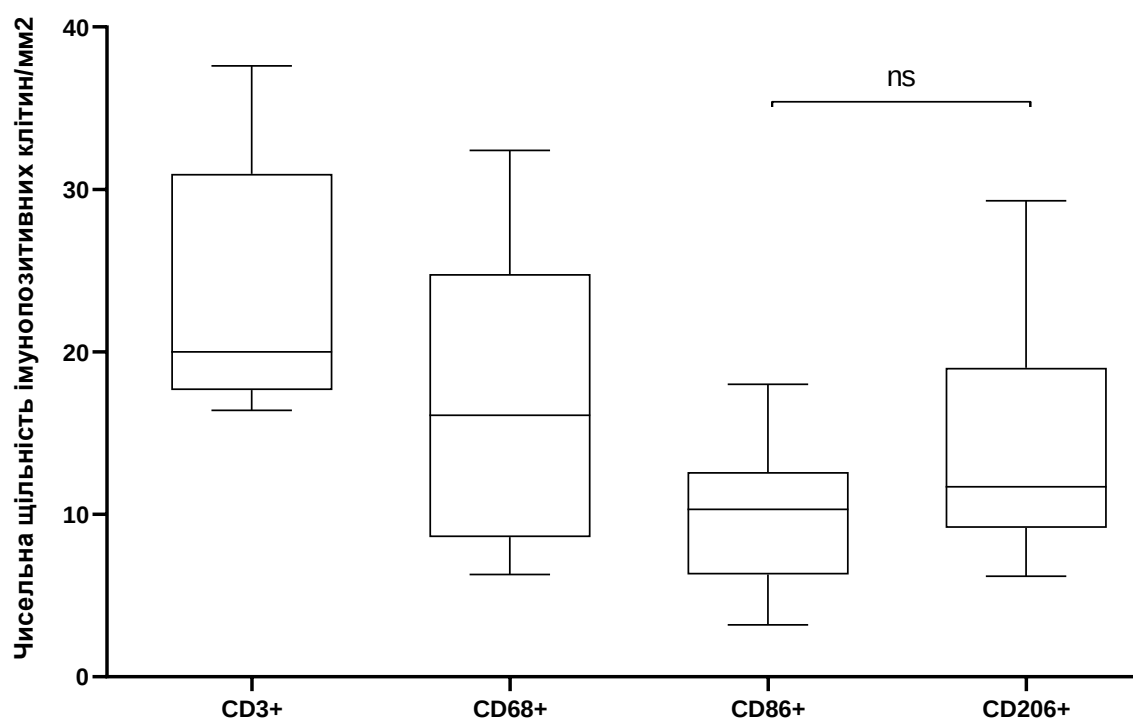


Рис.12. Чисельна щільність CD3+, CD68+, CD86+ і CD206+ клітин у перихондральній фіброзній і жировій тканині та сполучній тканині довкола кровоносних судин (Me, IQR; n=18).

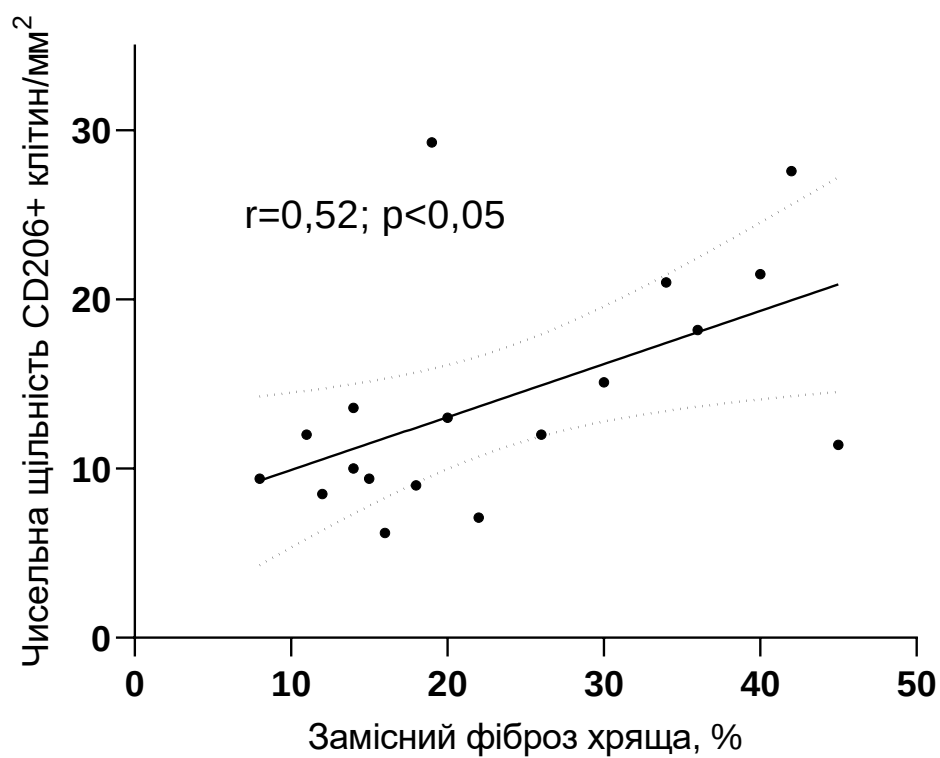


Рис.13. Помірнa пряма кореляція між замісним фіброзом аутоотрансплантованого хряща та чисельною щільністю CD206+ клітин ($r=0,5220$, $p=0,0263$, метод Спірмена, $n=18$)

Висновки

Під час фази ремоделювання тканини неадекватне відновлення призводить до надмірної деградації матриці, що призведе до уповільненого загоєння або навіть хронічних ран, тоді як надмірне відновлення призведе до масивного відкладення колагену та патологічного гіпертрофічного рубцювання.

Життєздатність хондроцитів у трансплантованому хрящі обернено корелює з рівнем фіброзу.

Високе представництво CD3⁺ та CD68⁺ клітин свідчить про активний запальний процес у перихондральній тканині.

Кореляція між щільністю CD206⁺ клітин та ступенем фіброзу вказує на залучення макрофагів у процес ремоделювання.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ

Ринопластика вважається однією з найскладніших процедур у сфері пластичної хірургії обличчя. У процесі реконструктивної ринопластики широко застосовуються різні види трансплантатів, проте особлива увага приділяється трансплантатам людського походження. Серед них найпопулярнішими є трансплантати з носової перегородки, вуха, та реберного хряща. Однак головним недоліком використання аутоотрансплантатів є їх тенденція до резорбції. Незважаючи на доведені переваги застосування реберного хряща порівняно з хрящем чотирикутної форми носа та вушного хряща, існує значний ризик резорбції трансплантату, що може призвести до небажаних результатів у ринопластиці [19, 23, 39, 72].

В останні роки, згідно з даними світових наукових публікацій [23,72] існує активне обговорення щодо вибору трансплантатів у реконструктивній ринопластиці. Науковці стикаються з проблемами, такими як нестабільність трансплантатів, резорбція хрящової тканини та відсутність загальноприйнятих рішень для подолання цих викликів. Сучасні дослідження зосереджуються на аналізі імунологічних аспектів запальної реакції, що відбувається під час трансплантації. Особливу увагу приділяють вивченню вроджених імунних реакцій та впливу тканинного мікрооточення на розвиток запалення [105]. Наукові дослідження підкреслюють значення запального процесу як необхідної умови для початку процесу загоєння. Макрофаги, які є основними клітинами, що ініціюють запальну відповідь, визнані критично важливими для регуляції процесу загоєння [73].

Гостра запальна реакція після імплантації має вирішальне значення для початку ангіогенезу. Після імплантації відбувається активація моноцитів. Активовані моноцити виділяють фактори, які сприяють колонізації мононуклеарних макрофагів. Протягом першого тижня після імплантації макрофаги, прикріплені до імплантату, під дією прозапальних цитокінів

(таких як IL-6) трансформуються у фенотип M1 та під дією різних сигналів та TNF- α приймають участь у рекрутуванні лейкоцитів. Через тиждень макрофаги M1 трансформуються у фенотип M2. Макрофаги M2 вивільняють цитокіни, такі як IL-10, одночасно продукуючи позаклітинні стромальні компоненти, такі як колаген типу I і типу IV, еластин, фібронектин і аміноглюкан, які сприяють ремоделюванню позаклітинного матриксу, необхідному для пізніх клітин [73].

Хоча процес запалення має вирішальне значення для початку загоєння кістки, тривале запалення після початкової фази (близько 4 днів) призводить до порушення загоєння тканин та кісток [97].

Негативні наслідки неправильної активації запальних макрофагів найбільш повно вивчені в контексті асептичного розхитування при тотальних ендопротезах суглобів [45]. Ризик переломів підвищується, а загоєння переломів порушується у пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями, такими як хвороба Крона [45].

Відомо, що макрофаги M1 секретують прозапальні цитокіни, такі як IL- β , IL-6, IL-12, IL-23 та TNF- α , які, у свою чергу, рекрутують та активують лейкоцити під час пошкодження. Навпаки, IL-4 та IL-10 стимулюють диференціювання макрофагів у підтип M2, який чинить протизапальну дію та секретує фактори, такі як TGF- β та IL-1 α [33, 52]. Макрофаги M2, включаючи підгрупи M2a та M2c, сприяють ангіогенезу та регенерації тканин, тоді як макрофаги M1 є антиангіогенними [8, 9, 45, 54]. Макрофаги M2a з додатковими субтипами індукуються IL-4 або IL-13, тоді як макрофаги M2b активуються імунними комплексами та агоністами рецепторів TLR або IL-1. Клітини M2c стимулюються IL-10 та глюкокортикоїдами [100].

Таким чином в нормі, макрофаги M1 присутні на ранніх стадіях і ініціюють процес ангіогенезу, а макрофаги M2 домінують на пізніх стадіях, сприяючи стабілізації кровоносних судин і синтезу компонентів позаклітинного матриксу. Якщо перехід M1 фенотипу до фенотипу M2

порушується, це відображається постійною збільшеною кількістю макрофагів M1 фенотипу, а ушкодження проходить з хронічним запаленням та порушеннями процесу загоєння і регенерації [9, 54].

Виходячи із вище сказаного метою нашої роботи було оцінити фоновий рівень цитокінів M1 та M2 фенотипу макрофагів у пацієнтів з ревізійною ринопластикою.

Проведенні нами дослідження дозволили встановити, що у пацієнтів з ревізійною ринопластикою, у яких було виявлено підвищення рівня фібриногену, спостерігається підвищення концентрації в сироватці практично всіх цитокінів M1 фенотипу макрофагів (IL-6, IL-12, IL-18 та TNF- α). Серед усіх цитокінів найбільш вираженим були зміни рівня IL-6 та TNF- α . Відомо, що IL-6 є центральним регулятором запальних реакцій та найпотужнішим цитокіном, який стимулює вивільнення вазоактивних речовин, індуюючи при цьому секрецію фібриногену та продукцію С-реактивного білка [9] та сприяє розвитку запалення. Іншим потужним цитокіном, який виробляється активованими макрофагами є TNF- α . Встановлено, що TNF- α є одним із ключових цитокінів, які тимчасово експресуються поляризованими макрофагами на ранній стадії регенерації. TNF- α сприяє залученню макрофагів, що може бути посиленням циклом макрофагів, що накопичуються в області рани. Відомо, що даний цитокін також відноситься до регуляторів імунного запалення, синтезується багатьма клітинами, але в першу чергу активованими макрофагами.

IL-12, також відомий як природний фактор стимуляції клітин-кілерів, в основному виробляється дендритними клітинами, макрофагами, В-лімфоцитами і є фактором стимуляції росту імунних клітин з різними біологічними ефектами. IL-12 може регулювати баланс між клітинами Th1/Th2 і сприяти проліферації клітин типу Th1 [12]. Однак, як прозапальний фактор, безперервна секреція IL-12 не є корисною для відновлення тканин та затримує загоєння і формування кісток.

IL-18, будучи плейотропним прозапальним цитокином, стимулює продукцію $\text{IFN}\gamma$, $\text{TNF}\alpha$, IL-1, IL-2, молекул адгезії та факторів апоптозу, збільшує проліферативну активність Т лімфоцитів, підвищує літичну активність НК-клітин. IL-18 бере участь у формуванні клітинного і гуморального імунітету [44], вродженої та набутої імунної відповіді [43]. В експериментальних умовах на мишах показано, що синергічна дія IL-18 і IL-12 призводить до зниження продукції IgE, IL-13 базофілами і опасистими клітинами, проте введення одного IL-18 цим мишам викликає стимуляцію секреції IgE, IL-4 та IL-13 базофілами, опасистими клітинами та CD4^+ Т лімфоцитами. [59].

В проведеному нами дослідженні виявлено, що у пацієнтів даної групи також спостерігалось підвищення IL-12 та IL-18, що в свою чергу може призводити до пригнічення синтезу протизапальних цитокінів та формування хронічного запалення, яке в результаті призводить до пошкодження хряща. Показники фонового рівня цитокінів M1 фенотипу макрофагів у пацієнтів з рівнем фібриногену яких був у нормі, відрізнялись від показників групи пацієнтів з підвищеним рівнем фібриногену. Рівень IL-6 був незначно підвищеним і був нижчим ніж у пацієнтів I групи, проте рівні IL-12 та IL-18 вірогідно відрізнялись у порівнянні з даними у пацієнтів I групи.

Аналізуючи концентрацію цитокінів, які продукуються M2 макрофагами (IL-10, IL-13, $\text{TGF-}\beta 1$) з'ясувалося, що у пацієнтів з ревізійною ринопластикою з підвищеним рівнем фібриногену рівні протизапальних цитокінів були зниженими. Серед яких IL-13, $\text{TGF-}\beta 1$ вірогідно відрізнялись від показників контрольної групи здорових осіб, а рівень IL-10 мав тенденцію до зниження.

IL-10 є ключовою молекулою, яка антагонізує клітини Th1 з прямим інгібуючим ефектом, тому IL-10 визначається як інгібітор синтезу цитокінів [11]. Експериментально було встановлено, що IL-10 може впливати на залучення макрофагів у вогнище запалення та може відігравати роль у

контролі ранньої інфільтрації, а дефіцит IL-10 призводить до зміни фенотипу макрофагів у бік більш прозапального фенотипу [9, 11, 15, 110].

TGF- β має також є цитокіном, який бере участь у відновленні та регенерації скелетних м'язів. TGF- β виробляється в скелетних м'язах під час реакції на травму та відіграє певну роль на різних етапах загоєння травми [9]. Під час фази запальної відповіді TGF- β може рекрутувати більше запальних клітин і посилювати запальну відповідь; під час проліферативної фази TGF- β стимулює виробництво позаклітинного матриксу, ангіогенез та епітелізацію; і під час дозрівання TGF- β індукує утворення фіброblastів і сприяє загоєнню ран шляхом скорочення. Відповідно дефіцит цього цитокіну призводить до порушення імунної відповіді при загоєнні та сприяє розвитку хронічного запалення [9, 79].

На противагу, в групі пацієнтів у яких рівень фібриногену був в нормі, рівні IL-13 були дещо підвищеними, тоді як рівень IL-10 та TGF- β 1 вірогідно не відрізнялись від показників у нормі. Враховуючи, що у пацієнтів даної групи спостерігалось підвищення IL-18 можна вважати, що підвищення синтезу IL-18 в умовах високого рівня продукції sIL-2R визначає перемикання синтезу на M2 тип цитокінів таких як IL-13. Це може підтверджується тим, що в нашому дослідженні в пацієнтів з II групи виявлене збільшення сироваткової концентрації IL-13. Проте виявлені відмінності між рівнями цитокінів M1 і M2 фенотипу у пацієнтів з ревізійною ринопластикою потребують подальших досліджень для вивчення їх патогенетичної ролі в розвитку ускладнень після ринопластики.

Таким чином, отримані нами результати дозволяють стверджувати, що пацієнтів після ринопластики у яких виявлено післяопераційні ускладнення у вигляді деформації носу спостерігаються посилення синтезу цитокінів, які характерні для макрофагів M1 фенотипу, що відображається підвищенням їхнього рівня в периферичній крові, та зниженням рівня цитокінів M2 фенотипу макрофагів, що може свідчити про порушення в переключенні

фенотипу M1 макрофагів на фенотип M2, що супроводжується хронічним запаленням та порушенням загоєння та приживання хряща. Виявлені відмінності між рівнями цитокінів M1 і M2 фенотипів у пацієнтів з ревізійною ринопластикою потребують подальших досліджень для вивчення їх патогенетичної ролі в розвитку ускладнень у пацієнтів з ринопластикою.

Наукові дослідження підкреслюють значення запального процесу як необхідної умови для початку процесу загоєння. Відомо, що макрофаги, які є основними клітинами, які ініціюють запальну відповідь, визнані критично важливими для регуляції процесу загоєння [P.J. Murray 6]. Макрофаги є спеціалізованими імунними клітинами з широкою функціональною гетерогенністю. Вони відіграють ключову роль у запаленні та відновленні тканин, але аномальна активація макрофагів може призвести до хронічного запалення та фіброзу тканин. Важливою особливістю макрофагів є їхня здатність виявляти пластичність у своєму фенотипі, диференціюючись на про- та протизапальні підтипи у відповідь на цитокінову стимуляцію та місцеве тканинне оточення [73, 97, 105].

Макрофаги можуть диференціюватися на «класично активовані» M1 та «альтернативно активовані» макрофаги M2 [97]. M1 і M2 є двома різними підтипами, які демонструють різні функціональні властивості та профілі цитокінів. Прозапальні сигнали активують макрофаги M1, які демонструють профіль, важливий для захисту від бактеріальних і вірусних інфекцій. Крім того, цей профіль ініціює та підтримує запальну відповідь. Макрофаги M2, які демонструють протизапальний фенотип і фенотип відновлення тканин, стимулюються протизапальними факторами. Ця активація має вирішальне значення для усунення запалення, ремоделювання тканин і сприяння загоєнню ран [97, 105].

Макрофаги є ключовими регуляторами тканинного гомеостазу, запалення та регенерації. Під час гомеостазу тканинорезидентні макрофаги виконують критично важливі допоміжні функції у своїх резидентних

тканинах. Після пошкодження тканин макрофаги, як тканинорезидентні, так і моноцитарні, зазнають помітних фенотипічних змін, тимчасово набуваючи і втрачаючи функції у відповідь на різні сигнали мікрооточення, присутні в міру прогресування процесу загоєння ран [45]. Ця фенотипічна пластичність дозволяє макрофагам відігравати безліч ключових ролей під час усіх фаз загоєння ран: ініціації, проліферації та припинені запального процесу [54]. Порушення нормальної функції макрофагів може ініціювати різні патологічні процеси, включаючи неконтрольований синтез медіаторів запалення, недостатнє утворення протизапальних фенотипів макрофагів і стимуляцію надвиробництва білків позаклітинного матриксу фібробластами, всі з яких сприяють хронічні запальні фіброзні процеси [9, 54].

Таким чином, оптимальне загоєння ран залежить від чітко регульованого переходу реакції макрофагів M1 до реакції M2 з подальшим поверненням до гомеостазу. Такі фактори, як ступінь ушкодження, тривалість запалення, стан активації макрофагів та тип тканини, а також стан здоров'я господаря можуть впливати на перебіг реакції відновлення тканин. Проте, на сьогодні імунопатогенна роль моноцитів периферичної крові та макрофагів при трансплантації, ще не з'ясована. В зв'язку з цим актуальним є дослідження впливу моноцитів/макрофагів і пов'язаних із ними цитокінів на розвиток післяопераційних ускладнень після трансплантації реберного хряща.

Проведенні нами дослідження дозволили встановити, що у пацієнтів з ревізійною ринопластикою, у яких було виявлено підвищення рівня фібриногену, спостерігається підвищення кількості M1 фенотипу макрофагів. Встановлено вірогідне підвищення клітин з фенотипом CD14+CD86+. Напротивагу, у групі осіб у яких рівень фібриногену був в нормі встановлено підвищення кількості макрофагів M2 фенотипу. Встановлено вірогідне підвищення клітин з фенотипом CD14+CD163+, CD14+CD206+ та CD14+CD163+ CD206+.

Отже, в групі осіб з підвищеним рівнем фібриногену зафіксовано порушення переходу M1 фенотипу макрофагів до фенотипу M2 макрофагів. Відомо, що M1 макрофаги секретують прозапальні цитокіни, такі як IL- β , IL-6, IL-12, IL-23 та TNF- α , що є необхідним на ранніх етапах загоєння, однак постійне збільшення кількості M1 макрофагів призводить до хронічного запалення, ускладню процеси пошкодження тканини і призводить до порушення процесів загоєння і регенерації. Крім того, надмірна запальна реакція негативно впливає на ангіогенез.

У осіб II групи, з нормальним рівнем фібриногену, зафіксовано домінування макрофагів M2 фенотипу. Відомо, що підтип M2 здійснює протизапальну дію та секретує фактори, такі як TGF- β та IL-13. Макрофаги M2a індукуються IL-4 або IL-13, тоді як макрофаги M2b активуються імунними комплексами та агоністами рецепторів TLR або IL-1. Клітини M2c стимулюються IL-10 та глюкокортикоїдами. Макрофаги M2 фенотипу, включаючи підгрупи M2a та M2c, пов'язані з протизапальними реакціями, які запускають рекрутування, диференціювання та проліферацію клітин, ангіогенез, а також деградацію та абсорбцію біоматеріалу, які сприяють ангіогенезу та регенерації тканин. Однак дані щодо ангіогенного потенціалу різних фенотипів макрофагів суперечливі [Wenya Li, Siqueira Mietto 7, 16].

Таким чином, проведені дослідження дозволили встановити, що у осіб з ревізійною ринопластикою є порушення процесів гомеостазу, а саме процесу переходу M1 фенотипу макрофагів до фенотипу M2 макрофагів, що може впливати на розвиток ускладнень при ринопластиці. У частини, осіб з ревізійною ринопластикою спостерігається переважання протизапального M2 фенотипу макрофагу, що також може впливати на процеси загоєння, регенерації тканин оскільки не відбувається повернення до рівня цих показників у нормі.

При оцінці показників набутої імунної відповіді вірогідних змін за кількістю CD3+ Т-лімфоцитів, CD4+-лімфоцитів, CD8+-лімфоцитів, CD19+-В-лімфоцитів та НК-лімфоцитів виявлено не було.

Отже, отримані нами результати дозволяють стверджувати, що пацієнтів після ринопластики у яких виявлено післяопераційні ускладнення у вигляді деформації носу спостерігаються посилення кількості макрофагів M1 фенотипу, що відображається підвищенням їхнього рівня в периферичній крові, та зниженням рівня цитокінів M2 фенотипу макрофагів, що може свідчити про порушення в переключенні фенотипу M1 макрофагів на фенотип M2, що супроводжується хронічним запаленням та порушенням загоєння та приживання хряща. Виявлені відмінності між рівнями цитокінів M1 і M2 фенотипів у пацієнтів з ревізійною ринопластикою потребують подальших досліджень для вивчення їх патогенетичної ролі в розвитку ускладнень у пацієнтів з ринопластикою. Також покращення запального середовища шляхом регулювання статусу активації макрофагів є ефективною стратегією регулювання ангіогенезу. Все більше даних вказує на те, що різні популяції моноцитів і макрофагів відіграють різну роль у відновленні тканин, запальної реакції та фіброзі і що запальні моноцити та тканинорезидентні макрофаги часто виконують протилежні функції при відновленні пошкоджень тканин.

На сучасному етапі реконструктивної ринохірургії проведено велику кількість досліджень, що вивчають використання алло- та аутоотрансплантатів. Проведена низка досліджень та доказана перевага використання реберного хряща поміж чотирикутним хрящем носа та вушним хрящем. Проведені дослідження, що підтверджують доцільність та оптимальність використання сьомого ребра для реконструктивної хірургії. Проте і надалі залишається високий відсоток резорбції трансплантату, що призводить до негативних результатів ринопластики [23, 85] За даними світової літератури [23,85] ведеться досить велика кількість дискусій щодо

вибору трансплантатів в реконструктивній ринопластиці, зберігаються проблеми нестабільності трансплантату, резорбції хряща і немає єдиного консенсусу щодо усунення цих проблем. Невирішеність цих питань та пошук ефективних способів діагностики, лікування та профілактики негативних наслідків реконструктивної ринопластики стали основою щодо виконання даного дослідження.

Проведенні нами попередні дослідження дозволили встановити, що у частини пацієнтів з ревізійною ринопластикою було виявлено підвищення рівня фібриногену [109], що стало основою для поділу пацієнтів на групи для з'ясування можливих механізмів розвитку ускладнень після ринопластики. Подальші дослідження дозволили встановити дисбаланс рівня цитокінів M1 і M2 фенотипу у пацієнтів з підвищеним рівнем фібриногену, серед яких спостерігалось підвищення концентрації в сироватці практично всіх цитокінів M1 фенотипу макрофагів (IL-6, IL-12, IL-18 та TNF- α) [110].

Усім пацієнтам було проведено лікування із застосуванням препарату PDRN. PDRN сполука дезоксирибонуклеотидних полімерів представляє джерело пуринових і піримідинових дезоксинуклеозидів/ дезоксирибонуклеотидів і основ [30]. Різні дослідження продемонстрували дію нуклеотидів і нуклеозиди на загоєння ран. Нуклеотиди і нуклеозиди діють по-різному. Вони стимулюють синтез нуклеїнових кислот через шлях порятунку та зв'язуються з пуринергічними рецепторами. Пуринергічні рецептори поділяються на два підкласи P1 і P2, які поділяються відповідно на нуклеозиди та нуклеотиди. P1 поділяються на підтипи A1, A2A/2B і A3, тоді як рецептори P2 включають ряд підтипів, позначених як P2X, Y, U, Z [86]. Серед пуринергічних рецепторів PDRN діє на рецептори аденозину A_{2A} (підклас P1). Активація аденозинових рецепторів A_{2A} стимулює проліферацію ендотеліальних клітин, міграцію та секрецію VEGF та зменшує запалення. Він також діє як стимулятор клітинних ліній, таких як остеобласти, фібробласти, преадипоцити і колагену [2]. Застосування PDRN

покращує проліферацію грануляційної тканини, стимуляція рецептора A_{2A} індукує активацію білка G, що веде до передачі сигналів циклічного АМФ (цАМФ), активації протеїнкінази A, і проліферація клітин [2]. Препарат PDRN використовується як стимулятор ангіогенезу та ранозагоювальний засіб [30]; у випадках термічного ураження [8] було показано покращення кровотоку при оклюзійній хворобі периферичних артерій у щурів [8], підвищує швидкість росту фібробластів людини і остеобласти в моделях *in vitro* [81], і відновлює кровотік при ішемічних клаптах шкіри [74]. Крім того, показано вплив PDRN на стимуляцію регенерації епітелію рогівки після фоторефрактивної кератектомії та міопічних стигматичних дефектів [50] та прискорює загоєння ран донорських ділянок трансплантата [22].

Після проведеного лікування було встановлено, зниження рівнів цитокінів M1 профілю макрофагів, а саме IL-6 та TNF- α . Рівні IL-12, IL-18 також були нижчими, але їх рівні були вищими у порівняння з групою осіб у яких рівень фібриногену був в нормі. При аналізі цитокінів M2 профілю макрофагів у даної групи осіб встановлено підвищення рівня IL-10 та TGF- β 1. Напротивагу у осіб II групи, у яких рівень фібриногену був в нормі вірогідних змін рівня цитокінів M1 і M2 профілю макрофагів виявлено не було. Також при оцінці рівня VEGF було встановлено зниження його рівня у I групі осіб що може призводити до порушення затримки відновлення шкіри. Після проведеного лікування спостерігалось підвищення його рівня.

Таким чином, проведене дослідження підтверджує позитивний вплив PDRN на процеси поляризації фенотипу макрофагів з M1 профілю на M2 профіль, що в свою чергу усуває запалення, що характеризується вивільненням протизапальних цитокінів, таких як IL-10 та TGF- β 1 та ангіогенних ростових факторів, таких як VEGF, що в подальшому може запобігати фіброзу тканин, порушенню трофіки та лізису хрящового трансплантату та розвитку негативних наслідків реконструктивної ринопластики. Отримані результати можуть представляти новий

терапевтичний підхід до зменшення кількості ускладнень при реконструктивній ринопластиці. Проте для розуміння механізмів впливу PDRN, а також його можливі переваги чи недоліки його застосування, необхідні подальші дослідження.

Таким чином, проведенні нами дослідження дозволили встановити, що у пацієнтів з ревізійною ринопластикою, у яких було виявлено підвищення рівня фібриногену, після застосування препарату PDRN спостерігається зниження кількості M1 фенотипу макрофагів. Встановлено вірогідне зниження клітин з фенотипом CD14+CD80+, CD14+CD86+, CD14+CD80+CD86+ та підвищення клітин з M2 фенотипом CD14+CD163+. У групі осіб у яких рівень фібриногену був в нормі встановлено підвищення кількості макрофагів M2 фенотипу. Встановлено вірогідне зниження клітин з фенотипом CD14+CD163+, CD14+CD206+ та CD14+CD163+ CD206+.

Проведення подальших досліджень показало, що застосування препарату PDRN призвело до зниження кількості макрофагів з M1 фенотипом, що в результаті може сприяти кращому загоєнню та уникненню ускладнень при ринопластиці. Відомо, що PDRN активує рецептор аденозину A_{2A}, який стимулює диференціювання та дозрівання фібробластів, а також вивільнення фактора росту ендотеліальних клітин судин для неоваскуляризації [15]. Таким чином, було встановлено, що лікування PDRN ефективно підвищує приживання аутоотрансплантанту та сприяє відновленню без значних побічних ефектів. Про позитивний ефект застосування PDRN описано авторами [84] в якому вказано, що введення препарату в ніс у дозі 0,3 мл/сеанс з інтервалом у 1 тиждень, пом'якшувало пошкоджену шкіру та покращувало її рухливість. Таким чином післяопераційна ад'ювантна терапія запобігала подальшій контрактурі тканин після ревізійної операції.

У проведеному нами дослідженні зафіксовано позитивний вплив препарату PDRN на рівень M2 макрофагів. Встановлено, що застосування цього препарату призводило до врегулювання рівня і M2 фенотипу

макрофагів, які синтезують протизапальний спектр цитокінів, тривала дія яких також може мати негативні наслідки.

Отже, в групі осіб з підвищеним рівнем фібриногену зафіксовано порушення переходу M1 фенотипу макрофагів до фенотипу M2 макрофагів, проте застосування препарату PDRN мало позитивний вплив на регуляцію дисбалансу макрофагів. Врегулювання цього процесу в подальшому може мати позитивний вплив на процеси ангіогенезу та регенерації тканин.

Впливу препарату PDRN на зміну показників системної імунної відповіді вивлено не було. При оцінці показників набутої імунної відповіді вірогідних змін за кількістю CD3⁺ Т-лімфоцитів, CD4⁺-лімфоцитів, CD8⁺-лімфоцитів, CD19⁺- В-лімфоцитів та НК-лімфоцитів не зафіксовано вірогідних змін їх показників.

Таким чином, отримані нами результати дозволяють стверджувати, що пацієнтів після ринопластики у яких виявлено післяопераційні ускладнення у вигляді деформації носу спостерігаються посилення кількості макрофагів M1 фенотипу, що відображається підвищенням їхнього рівня в периферичній крові, та зниженням рівня цитокінів M2 фенотипу макрофагів, що може свідчити про порушення в переключенні фенотипу M1 макрофагів на фенотип M2, що супроводжується хронічним запаленням та порушенням загоєння та приживання хряща. Застосування препарату PDRN призводило до врегулювання дисбалансу M1 та M2 фенотипу макрофагів, що в результаті може мати позитивний ефект на відновлення тканин та уникненню ускладнень при ринопластиці. Застосування препарату PDRN значно покращило терапевтичні результати ревізійної ринопластики, проте необхідні подальші дослідження для підтвердження наших результатів і оптимізації післяопераційних ад'ювантних методів лікування пацієнтів для покращення післяопераційних результатів.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі вирішено актуальне наукове завдання – теоретичне та практичне узагальнення механізмів розвитку ускладнень при проведенні ринопластики, що полягає у визначенні ролі імунної системи у розвитку ускладнень при проведенні ринопластики та нове вирішення підвищення ефективності лікування.

1. У пацієнтів з ревізійною ринопластикою у яких виявлено підвищений рівень фібриногену, спостерігається збільшення концентрації цитокінів фенотипу M1 макрофагів (IL-6, IL-12, IL-18 та TNF- α) і зниженням концентрації цитокінів M2 фенотипу макрофагів (IL-10, IL-13, TGF- β 1). Напротивагу в пацієнтів у яких рівень фібриногену в нормі, виявлено підвищення цитокінів M1 фенотипу макрофагів (IL-6, IL-12, IL-18) та підвищенням рівня цитокінів макрофагів фенотипу M2 (IL-10, IL-13).

2. Виявлено підвищення рівня синтезу IL-18 у пацієнтів з ринопластикою може служити критерієм перемикання синтезу цитокінів, характерних для M1 фенотипу макрофагів на цитокіни M2 фенотипу макрофагів, таких як IL-10 і особливо TGF- β 1.

3. Виявлено порушення процесів гомеостазу, а саме процесу переходу M1 фенотипу макрофагів до фенотипу M2 макрофагів у пацієнтів з ревізійною ринопластикою. У пацієнтів з ревізійною ринопластикою, у яких виявлено підвищений рівень фібриногену, спостерігається збільшення рівня фенотипу M1 макрофагів (CD14+CD86+). У пацієнтів у яких рівень фібриногену в нормі, встановлено підвищення рівня макрофагів M2 фенотипу макрофагів (CD14+CD163+ та CD14+CD206+).

4. Показано, що у пацієнтів з ревізійною ринопластикою у яких виявлено підвищений рівень фібриногену, після застосування PDRN спостерігається

зниження концентрації цитокінів M1 фенотипу макрофагів (IL-6, IL-12, IL-18 та TNF- α) і підвищенням концентрації цитокінів M2 фенотипу макрофагів (IL-10, IL-13, TGF- β 1). Тоді як, у пацієнтів у яких рівень фібриногену в нормі, застосування PDRN не вплинуло на рівень цитокінів, що характеризувалось відсутністю вірогідних змін концентрації в сироватці крові цитокінів M1 (IL-6, IL-12, IL-18) та M2 фенотипу макрофагів (IL-10, IL-13, TGF- β 1).

5. Встановлено, що у пацієнтів з ревізійною ринопластикою у яких виявлено підвищений рівень фібриногену спостерігається зниження рівня ангіогенного фактору VEGF, застосування препарату PDRN призвело до підвищення його рівня.

6. Доведено, що у пацієнтів з підвищеним рівнем фібриногену після застосування препарату PDRN спостерігається зниження рівня фенотипу M1 макрофагів з експресією маркерів CD80+ і CD86+, а саме CD14+CD80+, CD14+CD86+, CD14+CD80+CD86+, та підвищення рівня фенотипу M2 макрофагів з експресією CD14+CD163+. Застосування препарату PDRN сприяє врегулюванню дисбалансу M1 та M2 фенотипу макрофагів, що в результаті може мати позитивний ефект на відновлення тканин та уникненню ускладнень при ринопластиці.

Висновки

У дисертації розв'язано важливе наукове завдання, що полягає у систематизації теоретичних і практичних аспектів механізмів розвитку ускладнень під час ринопластики. Зокрема, визначено роль імунної системи у цих процесах і запропоновано новий підхід до покращення ефективності лікування.

1. У пацієнтів із ревізійною ринопластикою виявлено порушення гомеостатичних механізмів, що забезпечують перехід макрофагів фенотипу M1 у фенотип M2. У хворих із підвищеним рівнем фібриногену спостерігалось збільшення кількості макрофагів фенотипу M1 (CD14+CD86+), тоді як у пацієнтів із нормальним рівнем фібриногену виявлено зростання кількості макрофагів фенотипу M2 (CD14+CD163+, CD14+CD206+).
2. У пацієнтів із ревізійною ринопластикою та підвищеним рівнем фібриногену зафіксовано підвищення концентрації цитокінів фенотипу M1 макрофагів (IL-6, IL-12, IL-18, TNF- α) та зниження концентрації цитокінів фенотипу M2 макрофагів (IL-10, IL-13, TGF- β 1). Натомість у пацієнтів із нормальним рівнем фібриногену спостерігалось одночасне підвищення рівнів цитокінів обох фенотипів макрофагів. Високий рівень IL-18 може слугувати маркером перемикавання цитокінового профілю від фенотипу M1 до фенотипу M2.
3. Доведено, що застосування препарату PDRN у пацієнтів із ревізійною ринопластикою та підвищеним рівнем фібриногену сприяє зниженню кількості макрофагів фенотипу M1 із експресією маркерів CD80+ і CD86+ (CD14+CD80+, CD14+CD86+, CD14+CD80+CD86+) та підвищенню кількості макрофагів фенотипу M2 із експресією CD14+CD163+. Це дозволяє врівноважити співвідношення фенотипів

M1 та M2, що сприяє регенерації тканин та зменшенню ризику ускладнень після ринопластики.

4. Показано, що у пацієнтів із ревізійною ринопластикою та підвищеним рівнем фібриногену застосування PDRN знижує концентрацію цитокінів фенотипу M1 макрофагів (IL-6, IL-12, IL-18, TNF- α) та підвищує рівень цитокінів фенотипу M2 (IL-10, IL-13, TGF- β 1). У пацієнтів із нормальним рівнем фібриногену вплив PDRN на ці показники був несуттєвим. Окрім того, у пацієнтів із підвищеним рівнем фібриногену відмічено зниження рівня VEGF, але застосування PDRN сприяло його зростанню, що додатково покращує регенеративні процеси.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендовано моніторинг показників імунограми, цитокінів для прогнозування ускладнень при ринопластиці.
2. Для корекції імунних порушень у пацієнтів з ринопластикою обґрунтована клінічна ефективність та доцільність застосування ін'єкції препарату PDRN відразу на операційному столі (до 2 мл під час оперативного втручання, на 1 і 2 місяці)
3. На підставі отриманих даних рекомендовано схему лікування пацієнтів з ринопластикою.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Agah A, Kyriakides TR, Lawler J, Bornstein P. The lack of thrombospondin-1 (TSP1) dictates the course of wound healing in double-TSP1/TSP2-null mice. *American Journal of Pathology*. 2002;161:831–839. DOI: 10.1016/s0002-9440(10)64243-5.
2. Altavilla D, Squadrito F, Polito F, et al. Activation of adenosine A2A receptors restores the altered cell-cycle machinery during impaired wound healing in genetically diabetic mice. *Surgery* 2011;149:253-61.
3. Andrew L. Croxford, Paulina Kulig, Burkhard Becher IL-12-and IL-23 in health and disease. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2014; Vol. 25, 4: 415-421 <https://DOI.org/10.1016/j.cytogfr.2014.07.017>.
4. Baker KJ, Houston A, Brint E. IL-1 family members in cancer; two sides to every story. *Frontiers in Immunology*. 2019;10:1197. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01197.
5. Beutler BA. The role of tumor necrosis factor in health and disease. *The Journal of Rheumatology*. 1999;57:16–21. PMID: 10328138.
6. Ben-Sasson S, Hu-Li J, Quiel J, Cauchetaux S, Ratner M, Shapira I, Dinarello C, Paul W. IL-1 acts directly on CD4 T cells to enhance their antigen-driven expansion and differentiation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2009;106:7119–7124. DOI: 10.1073/pnas.0902745106.
7. Bitto A, Galeano M, Squadrito F, et al. Polydeoxyribonucleotide improves angiogenesis and wound healing in experimental thermal injury. *Crit Care Med* 2008;36:1594-602.
8. Bitto A, Polito F, Altavilla D, et al. Polydeoxyribonucleotide (PDRN) restores blood flow in an experimental model of peripheral artery occlusive disease. *J Vasc Surg*. 2008;48: 1292-300.

9. Braga TT, Agudelo JSH, Camara NOS, Macrophages During the Fibrotic Process: M2 as Friend and Foe // *Frontiers in immunology* 6(2015) 602–602. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00602.
10. Bryan N Brown, Jolene E Valentin, Ann M Stewart-Akers, George P McCabe, Stephen F Badylak Macrophage phenotype and remodeling outcomes in response to biologic scaffolds with and without a cellular component // *Biomaterials*. 2009 Mar;30(8):1482-91. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.11.040.
11. C.A. Dinarello IL-18: A TH1-inducing, proinflammatory cytokine and new member of the IL-1 family. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Jan;103(1 Pt 1):11-24. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70518-x.
12. Carmi Y, Voronov E, Dotan S, Lahat N, Rahat MA, Fogel M, Huszar M, White MR, Dinarello CA, Apte RN. The role of macrophage-derived IL-1 in induction and maintenance of angiogenesis. *The Journal of Immunology*. 2009;183:4705–4714. DOI: 10.4049/jimmunol.0901511.
13. Carswell EA, Old LJ, Kassel RL, Green S, Fiore N, Williamson B. An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1975;72:3666–3670. DOI: 10.1073/pnas.72.9.3666.
14. Chadban SJ, Tesch GH, Foti R, Lan HY, Atkins RC, Nikolic-Paterson DJ. Interleukin-10 differentially modulates MHC class II expression by mesangial cells and macrophages in vitro and in vivo. *Immunology*. 1998;94:72–78. DOI: 10.1046/j.1365-2567.1998.00487.x.
15. Chung KI, Kim HK, Kim WS, et al. The effects of polydeoxyribonucleotide on the survival of random pattern skin flaps in rats. *Arch Plast Surg*. 2013;40:181–186. DOI: 10.5999/aps.2013.40.3.181.
16. Cobo R, Camacho JG, Orrego J. Integrated management of the thick-skinned rhinoplasty patient. *Facial Plast Surg*. 2018;34(1):3–8. DOI: 10.1055/s-0037-1617445.

17. Cochran CS, Landecker A. Prevention and management of rhinoplasty complications. *Plast Reconstr Surg.* 2008;122(2):60e–67e. DOI: 10.1097/PRS.0b013e31817d53de.
18. Croxford AL, Kulig P, Becher B. IL-12-and IL-23 in health and disease. *Cytokine & Growth Factor Reviews.* 2014;25:415–421. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2014.07.017.
19. Danielle F. Eytan, Tom D. Wang. Complications in Rhinoplasty *Clin Plastic Surg*, 202, <https://DOI.org/10.1016/j.cps.2021.07.009>.
20. David M Mosser, Justin P Edwards Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nat Rev Immunol.* 2008; Dec 8(12):958-69. DOI: 10.1038/nri2448.
21. de Oliveira S, Reyes-Aldasoro CC, Candel S, Renshaw SA, Mulero V, Calado A. Cxcl8 (IL-8) mediates neutrophil recruitment and behavior in the zebrafish inflammatory response. *The Journal of Immunology.* 2013;190:4349–4359. DOI: 10.4049/jimmunol.1203266.
22. De Aloe G, Rubegni P, Biagioli M, et al. Skin graft donor site and use of polydeoxyribonucleotide as a treatment for skin regeneration: a randomized, controlled, double-blind, clinical trial. *Wounds.* 2004;16:258-63. DOI:10.3346/jkms.2014.29.S3.S222.
23. Dean M. Toriumi Nasal Tip Contouring: Anatomic Basis for Management // *February Facial Plastic Surgery & Aesthetic Medicine*, 2020, 22(1):10-24 DOI:10.1089/fpsam.2019.29006.tor.
24. Dinarello C.A. IL18: A TH1-inducing, proin- flammatory cytokine and new member of the IL1 family. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1999; Vol.103: 11-24. DOI: 10.1016/s0091-6749(99)70518-x.
25. Eray Copcu Ultrasonography for Rhinoplasty *Current Medical Imaging Reviews*, 2005; 1:1:75-80 DOI: 10.2174/1573405052952976
26. EPOS 2023 (Vibeke Backer[^], Diego Conti, Eugenio de Corso, Philippe Gevaert', Glenis K. Scadding, Martin Wagemann, Manuel Bernal Sprekelsen,

Adam Chaker, Enrico HefflerI, Joseph K. Han IS, Elizabeth Van Staeyen, Claire Hopkins', Joaquim Mullol, Anju Peters, Sietze Reitsma, Brent A. Senior, Peter W. Hellings EPOS/EUFOREA update on indication and evaluation of Biologics in Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps 2023* *Rhinology* 61:3, 194 - 202, 2023. doi.org: 10.4193/Rhin22.489.

27. Faler BJ, Macsata RA, Plummer D, Mishra L, Sidawy AN. Transforming growth factor-beta and wound healing. *Perspectives in Vascular Surgery and Endovascular Therapy*. 2006;18:55–62. DOI: 10.1177/153100350601800123.

28. Finnerty CC, Jeschke MG, Branski LK, Barret JP, Dziewulski P, Herndon DN. Hypertrophic scarring: the greatest unmet challenge after burn injury. *The Lancet*. 2016;388:1427–1436. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)31406-4

29. Fred G. Fedok, Grace Lee Peng, Eren Tastan, Enrico Robotti The Use of Costal Cartilage in Rhinoplasty *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2024 Nov;32(4):565-583. doi: 10.1016/j.fsc.2024.06.009.

30. Galeano M, Bitto A, Altavilla D, et al. Polydeoxyribonucleotide stimulates angiogenesis and wound healing in the genetically diabetic mouse. *Wound Repair Regen* 2008;16: 208-17. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2008.00361.x.

31. P. Gentile, G. Storti, B. De Angelis, A. Albano, V. Cervelli Literature scans: cartilage grafts in nasal tip rhinoplasty *European Journal of Plastic Surgery* (2019) 42:415-422 <https://doi.org/10.1007/50238-019-01518-W>

32. Garbers C, Heink S, Korn T, Rose-John S. Interleukin-6: designing specific therapeutics for a complex cytokine. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2018;17:395–412. DOI: 10.1038/nrd.2018.45.

33. Geissmann F, Manz MG, Jung S, Sieweke MH, Merad M, Ley K. Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Science*. 2010;327:656–661. DOI: 10.1126/science.1178331.

34. Greenburg GB, Hunt TK. Proliferative response in vitro of vascular endothelial and smooth-muscle cells exposed to wound fluids and

macrophages. *Journal of Cellular Physiology*. 1978;97:353–360. DOI: 10.1002/jcp.1040970310.

35. Gouwy et al. (2004) Gouwy M, Struyf S, Catusse J, Proost P, Van Damme J. Synergy between proinflammatory ligands of G protein-coupled receptors in neutrophil activation and migration. *Journal of Leukocyte Biology*. 2004;76:185–194. DOI: 10.1189/jlb.1003479.

36. Griffin GK, Newton G, Tarrio ML, Bu DX, Maganto-Garcia E, Azcutia V, Alcaide P, Grabie N, Luscinskas FW, Croce KJ, Lichtman AH. IL-17 and TNF- α sustain neutrophil recruitment during inflammation through synergistic effects on endothelial activation. *The Journal of Immunology*. 2012;188:6287–6299. DOI: 10.4049/jimmunol.1200385.

37. Guizzardi S, Galli C, Govoni P, Boratto R, Cattarini G, Martini D, Belletti S, Scandroglia R. Polydeoxyribonucleotide (PDRN) promotes human osteoblast proliferation: a new proposal for bone tissue repair. *Life Sci* 2003; 73:1973–83. DOI:10.1016/S0024-3205(03)00547-2.

38. Hesketh M, Sahin KB, West ZE, Murray RZ. Macrophage phenotypes regulate scar formation and chronic wound healing. *International journal of molecular sciences*. 2017;18(7):1545. DOI: 10.3390/ijms18071545.

39. Ho TT, Cochran T, Sykes KJ, Humphrey CD, Kriet JD. Costal and auricular cartilage grafts for nasal reconstruction: an anatomic analysis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2017;126(10):706–711. DOI: 10.1177/0003489417727549.

40. Hoehne Julius, Wolfgang Gubisch, Christian Kreutzer, Sebastian Haack Refining the Nasal Dorsum with Free Diced Cartilage Facial Plastic Surgery, August 2016, 32(04):345-350 DOI:10.1055/s-0036-1585572

41. Huen SC, Cantley LG. Macrophage-mediated injury and recovery from ischemic renal injury. *Pediatric nephrology*. 2015; 30 :199–209. DOI: 10.1007/s00467-013-2726-y.

42. Hunter CA, Jones SA. Corrigendum: IL-6 as a keystone cytokine in health and disease. *Nature Immunology*. 2017;18:1271. DOI: 10.1038/ni1117-1271b.

43. Jetten N, Verbruggen S, Gijbels MJ, Post MJ, De Winther MP, Donners MM, Anti-inflammatory M2, but not pro-inflammatory M1 macrophages promote angiogenesis in vivo. *Angiogenesis*.2014; 17(1): 109–118. DOI: 10.1007/s10456-013-9381-6.
44. Katharina Schmidt-Bleek , Hanna Schell, Norma Schulz, Paula Hoff, Carsten Perka, Frank Buttgereit, Hans-Dieter Volk, Jasmin Lienau, Georg N Duda Inflammatory phase of bone healing initiates the regenerative healing cascade. *Cell Tissue Res*. 2012; Mar 347(3):567-73. DOI: 10.1007/s00441-011-1205-7.
45. Karen E Martina, Andrés J Garcíaa, Macrophage phenotypes in tissue repair and the foreign body response: implications for biomaterial-based regenerative medicine strategies. *Acta Biomater*. 2021; October 01,133:4–16. DOI:10.1016/j.actbio.2021.03.038.
46. Klein S.A., Ottmann O.G., Ballas K., Dobmeyer T.S., Pape M., Weidmann E., Hoelzer D., Kalina U. Quantification of human interleukin 18 mRNA expression by competitive reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Cytokine*. 1999; Vol. 11: 451-8. DOI: 10.1006/cyto.1998.0424.
47. Kohno K., Kataoka J., Ohtsuki T., Suemoto Y., Okamoto I., Usui M., Ikeda M., Kurimoto M. IFN-gamma-inducing factor (IGIF) is a costimulatory factor on the activation of Th1 but not Th2 cells and exerts its effect independently of IL-12. *J. Immunol*.1997;Vol.158:1541-50. PMID:9029088.
48. Kosins AM. Preservation rhinoplasty: open or closed? *Aesthet Surg J*. 2022;42(9):990–1008. DOI: 10.1093/asj/sjac074.
49. Kosins AM, Obagi ZE. Managing the difficult soft tissue envelope in facial and rhinoplasty surgery. *Aesthet Surg J*. 2017;37(2):143–157. DOI: 10.1093/asj/sjw160.
50. Lazzarotto M, Tomasello EM, Caporossi A. Clinical evaluation of corneal epithelialization after photorefractive keratectomy in patients treated with polydeoxyribonucleotide (PDRN) eye drops: a randomized, double-blind,

placebocontrolled trial. *Eur J Ophthalmol.* 2004;14:284-9. DOI:10.1177/112067210401400402.

51. Layliev J, Gupta V, Kaoutzanis C, et al. Incidence and preoperative risk factors for major complications in aesthetic rhinoplasty: analysis of 4978 patients. *Aesthet Surg J.* 2017;37(7):757–767. DOI: 10.1093/asj/sjx023.

52. Lee S, Huen S, Nishio H, Nishio S, Lee HK, Choi BS, Ruhrberg C, Cantley LG. Distinct macrophage phenotypes contribute to kidney injury and repair. *Journal of the American Society of Nephrology.* 2011;22:317–326. DOI: 10.1681/ASN.2009060615.

53. Lee SH, Zheng Z, Kang JS, et al. Therapeutic efficacy of autologous platelet-rich plasma and polydeoxyribonucleotide on female pattern hair loss. *Wound Repair Regen.* 2015;23:30. DOI:10.1111/wrr.12250.

54. Lech M, Anders H-J, Macrophages and fibrosis: How resident and infiltrating mononuclear phagocytes orchestrate all phases of tissue injury and repair, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA). Molecular Basis of Disease.* 2013; 1832(7):989–997. DOI: 10.1016/j.bbadis.2012.12.001.

55. Lina Triana, René M. Palacios Huatuco, Gianluca Campilgio, Esteban Liscano Trends in Surgical and Nonsurgical Aesthetic Procedures: A 14-Year Analysis of the International Society of Aesthetic Plastic Surgery-ISAPS *Aesthetic Plast Surg* 2024 Oct;48(20):4217-4227. doi: 10.1007/s00266-024-04260-2.

56. Lisa E Ishii, Travis T Tollefson, Gregory J Basura, Richard M Rosenfeld, Peter J Abramson, Scott R Chalet, Kara S Davis, Karl Doghramji, Edward H Farrior, Sandra A Finestone, Stacey L Ishman, Robert X Murphy Jr, John G Park, Michael Setzen, Deborah J Strike, Sandra A Walsh, Jeremy P Warner, Lorraine C Nnacheta Clinical Practice Guideline: Improving Nasal Form and Function after Rhinoplasty Executive Summary *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2017 Feb; 156(2):205-219. doi: 10.1177/0194599816683156.

57. Louwe PA, Badiola Gomez L, Webster H, Perona-Wright G, Bain CC, Forbes SJ, Jenkins SJ. Attracted macrophages that colonize the post-inflammatory

peritoneal niche develop into functionally divergent resident cells. *Nature Communications*. 2021; 12 :1770. DOI: 10.1038/s41467-021-21778-0.

58. Levin M, Ziai H, Roskies M. Modalities of post-rhinoplasty edema and ecchymosis measurement: a systematic review. *Plast Surg*. 2022;30(2):164–174. DOI: 10.1177/22925503211003836.

59. Madsen DH, Leonard D, Masedunskas A, Moyer A, Jürgensen HJ, Peters DE, Amornphimoltham P, Selvaraj A, Yamada SS, Brenner DA, M2-like macrophages are responsible for collagen degradation through a mannose receptor-mediated pathway. *Journal of Cell Biology*. 2013; 202(6):951–966. DOI: 10.1083/jcb.201301081.

60. Micallef M.J., Ohtsuki T., Kohno K., Tanabe F., Ushio S., Namba M., Tanimoto T., Torigoe K., Fujii M., Ikeda M., Fukuda S., Kurimoto M. Interferon gamma inducing factor enhances T helper 1 cytokine production by stimulated human T cells: synergism with interleukin 12 for interferon gamma production. *Eur. J. Immunol*. 1996; Vol. 26: 1647-51. DOI: 10.1002/eji.1830260736.

61. Mosser DM, Zhang X. Interleukin-10: new perspectives on an old cytokine. *Immunological Reviews*. 2008;226:205–218. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2008.00706.x.

62. Mosser & Edwards (2008) Mosser DM, Edwards JP. Exploring the full spectrum of macrophage activation. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8:958–969. DOI: 10.1038/nri2448.

63. Nassir Mokarram, Alishah Merchant, Vivek Mukhatyar, Gaurangkumar Patel, Ravi V Bellamkonda Effect of modulating macrophage phenotype on peripheral nerve repair. *Biomaterials*. 2012; Dec33(34):8793-801. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2012.08.050.

64. Nakanishi K., Yoshimoto T., Tsutsui H., Okamura H. Interleukin 18 is a unique cytokine that stimulates both Th1 and Th2 responses depending on its

cytokine milieu. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2001; Vol.12:53-72. DOI: 10.1016/s1359-6101(00)00015-0.

65. Neto JC, Rodriguez Fernandez DE, Boles M. Reducing the incidence of hematomas in cervicofacial rhytidectomy: new external quilting sutures and other ancillary procedures. *Aesthetic Plast Surg.* 2013;37(5):1034–1039. DOI: 10.1007/s00266-013-0084-6.

66. Nguyen-Chi et al. (2018) Nguyen-Chi M, Laplace-Builhe B, Travnickova J, Luz-Crawford P, Tejedor G, Lutfalla G, Kissa K, Jorgensen C, Djouad F. Correction to: TNF signaling and macrophages govern fin regeneration in zebrafish larvae. *Cell Death and Disease.* 2018;9:709. DOI: 10.1038/s41419-018-0751-2.

67. Oishi Y, Manabe I. Macrophages in inflammation, repair and regeneration. *International Immunology.* 2018;30:511–528. DOI: 10.1093/intimm/dxy054.

68. Okamura H., Nagata K., Komatsu T., Tanimoto T., Nukata Y., Tanabe F., Akita K., Torigoe K., Okura T., Fukuda S. et al. A novel costimulatory factor for gamma interferon induction found in the livers of mice causes endotoxic shock. *Infect. Immun.* 1995; Vol. 63:3966-72. DOI: 10.1128/iai.63.10.3966-3972.1995.

69. Okamura H., Tsutsi H., Komatsu T., Yutsudo M., Hakura A., Tanimoto T., Torigoe K., Okura T., Nukada Y., Hattori K., et al. Cloning of a new cytokine that induces IFN gamma production by T cells. *Nature.* 1995; Vol. 378:88-91. DOI: 10.1038/378088a0.

70. Ong AA, Farhood Z, Kyle AR, Patel KG. Interventions to decrease postoperative edema and ecchymosis after rhinoplasty: a systematic review of the literature. *Plast Reconstr Surg.* 2016;137(5):1448–1462. DOI: 10.1097/prs.0000000000002101.

71. Ogura T., Ueda H., Hosohara K., Tsuji R., Nagata Y., Kashiwamura S., Okamura H. Interleukin 18 stimulates hematopoietic cytokine and growth factor

formation and augments circulating granulocytes in mice. *Blood*. 2001; Vol. 98:2101-7. DOI: 10.1182/blood.v98.7.2101.

72. Orhan Özturan, Berke Özücer, Wolfgang Gubish Rib Grafting In Rhinoplasty. *All Around the Nose: Basic Science: diseases and surgical management*. 2020:911–918. DOI:10.1007/978-3-030-21217-9_102.

73. P.J. Murray Macrophage polarization. *Annu Rev. Physiol*. 2017; 79:541-566. DOI: 10.1146/annurev-physiol-022516-034339.7.

74. Polito F, Bitto A, Galeano M, et al. Polydeoxyribonucleotide restores blood flow in an experimental model of ischemic skin flaps. *J Vasc Surg* 2012;55:479-88.DOI:10.1016/j.jvs.2011.07.083.

75. Puren A.J., Fantuzzi G., Gu Y., Su M.S., Dinarello C.A. Interleukin 18 (IFN γ inducing factor) induces IL 8 and IL 1 β via TNF α production from non CD14 $^{+}$ human blood mononuclear cells .*J. Clin. Invest*. 1998;Vol. 101: 711-21. doi: 10.1172/JCI1379.

76. Qiaoli Gu, Huilin Yang, Qin Shi Macrophages and bone inflammation. *Journal of Orthopaedic Translation*.2017; Volume 10, July:86-93 DOI:10.1016/j.jot.2017.05.002.

77. Rousset F, Garcia E, Defrance T, Peronne C, Vezzio N, Hsu DH, Kastelein R, Moore KW, Banchereau J. Interleukin 10 is a potent growth and differentiation factor for activated human B lymphocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1992;89:1890–1893. DOI: 10.1073/pnas.89.5.1890.

78. Rohrich RJ, Savoplasty complications. Plastetsky IL, Avashia YJ. Why primary rhinoplasty fails. *Plast Reconstr Surg*. 2021;148(5):1021–1027. DOI: 10.1097/prs.00000000000008494.

79. Siqueira Mietto B, Kroner A, Girolami EI, Santos-Nogueira E, Zhang J, David S. Role of IL-10 in resolution of inflammation and functional recovery after peripheral nerve injury. *Journal of Neuroscience*.2015;35:16431–16442. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2119-15.2015.

80. Sina Nassiri, Pamela Graney, Kara L. Spiller Manipulation of Macrophages to Enhance Bone Repair and Regeneration. *A Tissue Regeneration Approach to Bone and Cartilage Repair*. 2014:65–84 DOI: 10.1007/978-3-319-13266-2_5.
81. Sini P, Denti A, Cattarini G, et al. Effect of polydeoxyribonucleotides on human fibroblasts in primary culture. *Cell Biochem Funct*. 1999;17:107-14. DOI: 10.1002/(SICI)1099-0844(199906)17:2<107::AID-CBF815>3.0.CO;2-#.
82. Stober D., Schirmbeck R., Reimann J. IL 12/IL 18 dependent IFN gamma releases by murine dendritic cells. *J. Immunol*. 2001; Vol. 167: 957-65. DOI: 10.4049/jimmunol.167.2.957.
83. Pawel Szycha Optimizing precision rhinoplasty: comprehensive preoperative planning with nasal computed tomography for functional and aesthetic enhancement *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery* 2024; 46(10):2-9 <https://doi.org/10.1186/s40902-024-00423-y>
84. Tae Hwan Ahn, Sung Bin Cho. Adjuvant Therapy for Revision Rhinoplasty of Contracted Nose Using Polydeoxyribonucleotide and Invasive Bipolar Radiofrequency. *PRS Global Open*. 2018:1-4. DOI: 10.1097/GOX.0000000000001645.
85. Tastan Eren, Omer Taskin Yücel, Emine Aydin The Oblique Split Method A Novel Technique for Carving Costal Cartilage Grafts *JAMA Facial Plastic Surgery*. February 2013, 15(3):1-6 DOI:10.1001/jamafacial.2013.671
86. Thellung S, Florio T, Maragliano A, et al. Polydeoxyribonucleotides enhance the proliferation of human skin fibroblasts: involvement of A2 purinergic receptor subtypes. *Life Sci* 1999;64:1661-74. DOI: 10.1016/s0024-3205(99)00104-6.
87. Tsai, Baselga-Garriga & Melton, Tsai S.L, Baselga-Garriga C, Melton D.A. Blastemal progenitors modulate immune signaling during early limb regeneration. *Development*. 2019;146:dev169128. DOI: 10.1242/dev.169128.

88. Travis MA, Sheppard D. TGF-beta activation and function in immunity. *Annual Review of Immunology*. 2014;32:51–82. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120257.
89. Udagawa N., Horwood N.J., Elliott J., Mackay A., Owens J., Okamura H., Kurimoto M., Chambers T.J., Martin T.J., Gillespie M.T. Interleukin 18 (interferon gamma inducing factor) is produced by osteoblasts and acts via granulocyte/macrophage colony stimulating factor and not via interferon gamma to inhibit osteoclast formation. *J. Exp. Med.* 1997; Vol. 185:1005-12. DOI: 10.1084/jem.185.6.1005.
90. Valdatta L, Thione A, Mortasino C, Buoro M, Tuinder S. Evaluation of the efficacy of polydeoxyribonucleotides in the healing process of autologous skin graft donor sites: a pilot study. *Curr Med Res Opinion* 2004; 20: 403–4. DOI: 10.1185/030079904125003116.
91. Vannella KM, Macrophages in Tissue Repair, Regeneration, and Fibrosis. *Immunity*.2016; 44(3):450–462. [PubMed: 26982353]. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.02.015.
92. Varzaneh FN, Keller B, Unger S, Aghamohammadi A, Warnatz K, Rezaei N. Cytokines in common variable immunodeficiency as signs of immune dysregulation and potential therapeutic targets - a review of the current knowledge. *Journal of Clinical Immunology*. 2014;34:524–543. DOI: 10.1007/s10875-014-0053-0.
93. Visscher, D.O., van Eijnatten, M., Liberton, N.P.T.J. et al. MRI and Additive Manufacturing of Nasal Alar Constructs for Patient-specific Reconstruction. *Sci Rep* 7, 10021 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-10602-9>.
94. Voronov E, Apte RN. IL-1 in colon inflammation, colon carcinogenesis and invasiveness of colon cancer. *Cancer Microenvironment*. 2015;8:187–200. DOI: 10.1007/s12307-015-0177-7.

95. Wang KS, Frank DA, Ritz J. Interleukin-2 enhances the response of natural killer cells to interleukin-12 through up-regulation of the interleukin-12 receptor and STAT4. *Blood*. 2000;95:3183–3190. DOI: 10.1182/blood.V95.10.3183.
96. Wang LX, Zhang SX, Wu HJ, Rong XL, Guo J. M2b macrophage polarization and its role in disease. *Journal of Leukocyte Biology*. 2019; 106 :345–358. DOI: 10.1002/JLB.3RU1018-378RR.
97. Wenya Li, Zilu Xu, Binghan Zou, Dongcheng Yang, Yue Lu, Xiaohan Zhang, Chen Zhang, Yanzhao Li, Chuhong Zhu. Macrophage regulation in vascularization upon regeneration and repair of tissue injury and engineered organ transplantation. *Fundamental Research*. 2024; 11,22:35 DOI.org/10.1016/j.fmre.2023.12.015.
98. W. Wells Michael, Sean P. McCleary, Irene A. Chang, Anthony Deleonibus, Vikas S. Kotha, Antonio Rampazzo, Michael R. Delong, Jason Roostaeian A systematic review and meta-analysis of complications associated with crushed cartilage in rhinoplasty *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* Volume 96, September 2024, Pages 231-241 <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2024.06.019>).
99. Wynn TA. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis. *The Journal of Pathology*. 2008;214:199–210. DOI: 10.1002/path.2277.
100. Xiao W, Liu Y, Chen P. Macrophage depletion impairs skeletal muscle regeneration: the roles of pro-fibrotic factors, inflammation, and oxidative stress. *Inflammation*. 2016;39:2016–2028. DOI: 10.1007/s10753-016-0438-8.
101. Xu J, Wang Y, Li J, Zhang X, Geng Y, Huang Y, Dai K, Zhang X. IL-12p40 impairs mesenchymal stem cell-mediated bone regeneration via CD4(+) T cells. *Cell Death & Differentiation*. 2016;23:1941–1951. DOI: 10.1038/cdd.2016.72.
102. Zeilhofer HU, Schorr W. Role of interleukin-8 in neutrophil signaling. *Current Opinion in Hematology*. 2000;7:178–182. DOI: 10.1097/00062752-200005000-00009.

103. Zhang L. Contribution of resident and recruited macrophages in vascular physiology and pathology. *Current Opinion in Hematology*. 2018;25:196–203. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000421.
104. Zhang C, Li Y, Wu Y, Wang L, Wang X, Du J. Interleukin-6/signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) pathway is essential for macrophage infiltration and myoblast proliferation during muscle regeneration. *Journal of Biological Chemistry*. 2013;288:1489–1499. DOI: 10.1074/jbc.M112.419788.
105. Zhengzheng Song , Yuxi Cheng , Minmin Chen , Xiaoli Xi Macrophage polarization in bone implant repair: A review. *Tissue and Cell*. 2023; Volume 82, June: 102112. <https://DOI.org/10.1016/j.tice.2023.102112>.
106. Yajie Yu, Zhongyu Yue, Mengli Xu, Meiling Zhang, Xue Shen, Zihan Ma, Juan Li and Xin Xie. Macrophages play a key role in tissue repair and regeneration. *PeerJ*. 2022; 10:e14053. DOI: 10.7717/peerj.14053.
107. Yi Wen and Steven D. Crowley The varying roles of macrophages in kidney injury and repair. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2020 May; 29(3): 286–292. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000595.
108. Yoshimoto T., Tsutsui H., Tominaga K., Hoshi no K., Okamura H., Akira S., Paul W.E., Nakanishi K. IL18, although antiallergic when administered with IL12, stimulates IL4 and histamine release by basophils. *Proc. Natl. Acad Sci. USA*. 1999; Vol. 96:139626. DOI: 10.1073/pnas.96.24.13962.
109. Журавель О.Ю., Запорожець Т.Ю., Храпач В.В. Клініко-лабораторна оцінка стану пацієнтів з ревізійною ринопластикою. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2024;1:54-60. DOI: 10.37321/immunology.2024.1-08.
110. Журавель О.Ю., Запорожець Т.Ю., Храпач В.В. Аналіз фонового рівня цитокінів М1 та М2 фенотипу макрофагів у пацієнтів з ревізійною ринопластикою. *Імунологія та алергологія: наука і практика*, 2024;2:54-60. DOI: 10.37321/immunology.2024.1-08.

111. Журавель О.Ю., Запорожець Т.Ю., Храпач В.В. АНАЛІЗ ФОНОВОГО РІВНЯ ЦИТОКІНІВ М1 ТА М2 ФЕНОТИПУ МАКРОФАГІВ У ПАЦІЄНТІВ З РЕВІЗІЙНОЮ РИНОПЛАСТИКОЮ. ISSN 2079-8334. Світ медицини та біології.2024;3:61-65. DOI: 10.26724/2079-8334-2024-3-89-61-65
112. Журавель О.Ю., Запорожець Т.Ю. Вплив полідезоксирибонуклеотиду на вміст цитокінів у пацієнтів з ревізійною ринопластиком. ISSN 2522-9028 Фізіол.журн., 2025; 1:64-70. DOI: 10.15407/fz71.01.064

Додаток А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Журавель О.Ю., Запорожець Т.Ю., Храпач В.В. Клініко-лабораторна оцінка стану пацієнтів з ревізійною ринопластикою. Імунологія та алергологія: наука і практика. 2024;1:54-60. DOI: 10.37321/immunology.2024.1-08.
2. Журавель О.Ю., Запорожець Т.Ю., Храпач В.В. Аналіз фонових рівнів цитокінів М1 та М2 фенотипу макрофагів у пацієнтів з ревізійною ринопластикою. Імунологія та алергологія: наука і практика, 2024;2:54-60. DOI: 10.37321/immunology.2024.1-08.
3. Журавель О.Ю., Запорожець Т.Ю., Храпач В.В. АНАЛІЗ ФОНОВОГО РІВНЯ ЦИТОКІНІВ М1 ТА М2 ФЕНОТИПУ МАКРОФАГІВ У ПАЦІЄНТІВ З РЕВІЗІЙНОЮ РИНОПЛАСТИКОЮ. ISSN 2079-8334. Світ медицини та біології. 2024;3:61-65. DOI: 10.26724/2079-8334-2024-3-89-61-65
4. Журавель О.Ю., Запорожець Т.Ю. Вплив полідезоксирибонуклеотиду на вміст цитокінів у пацієнтів з ревізійною ринопластикою. ISSN 2522-9028 Фізіол. журн., 2025; 1:64-70. DOI: 10.15407/fz71.01.064