

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

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ОСТРОВСЬКА ДАР'Я АНДРІЇВНА

616.211-002.2-022.7:616-008.9:577.152.34]-07

ДИСЕРТАЦІЯ
ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ПІДВИЩЕННЯ РІВНЯ
МЕТАЛОВМІСНИХ ПРОТЕЇНАЗ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ
РЕЦИДИВУЮЧИМ РИНОСИНУСИТОМ

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

_____ **Островська Дар'я Андріївна**

(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник – **Дєєва Юлія Валеріївна**, доктор медичних наук,
професор

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Островська Дар'я Андріївна. Діагностичне значення підвищення рівня металовмісних протеїназ у хворих з рецидивуючим риносинуситом – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії, галузь знань – 22 «Охорона здоров'я», спеціальність – 222 «Медицина». – Міністерство охорони здоров'я України, Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, 2025 р.

У дисертаційній роботі представлені результати клінічного проспективного дослідження, що базується на аналізі даних хворих на хронічний риносинусит, який має значний вплив на якість життя пацієнтів та створює суттєве навантаження на систему охорони здоров'я.

У світі сучасної медицини хронічний риносинусит залишається одним із найбільш складних захворювань верхніх дихальних шляхів [1]. Це не просто локальне запалення слизової оболонки – це комплексна патологія, яка суттєво впливає на якість життя пацієнтів, їх працездатність та соціальну активність [2]. За даними міжнародних досліджень, від 2% до 16% населення розвинених країн страждає на це захворювання [3], однак в Україні офіційна статистика щодо епідеміології хронічного риносинуситу відсутня.

Особливої уваги заслуговує економічний аспект проблеми. Щорічні витрати на лікування хронічного риносинуситу в країнах Європейського Союзу сягають приголомшливої суми – 16,8 мільярдів фунтів стерлінгів на рік [4]. Але справжня "ціна" цього захворювання виходить далеко за межі прямих медичних витрат. Пацієнти втрачають в середньому 18.7 робочих днів на рік через загострення хронічного риносинуситу, а їх продуктивність праці знижується на 17-23% [4,5]. Більше того, 60-75% хворих відзначають порушення сну, до 30% страждають від хронічної втоми, а 25-30% мають симптоми депресії [6, 7, 8].

Сучасні дослідження відкривають нові горизонти в розумінні патогенезу хронічного риносинуситу, і особливе місце в цьому займають матричні металопротеїнази – ферменти, які відіграють ключову роль у ремоделюванні тканин. Саме вони можуть стати тим "компасом", який допоможе лікарям передбачати перебіг захворювання та обирати оптимальну тактику лікування. Визначення рівнів ММП-7 та ММП-9 відкриває новий шлях до персоналізованої медицини в лікуванні хронічного риносинуситу.

У цьому контексті наше дослідження набуває особливої актуальності. В продовж дослідження ми прагнули не просто вивчити роль матричних металопротеїназ, а створити практичний інструмент для прогнозування перебігу захворювання та оптимізації лікувальної тактики. Особлива увага при цьому приділялась кореляції між рівнями ендопептидаз та ризиком рецидивування – ключовому аспекту, який може докорінно змінити підхід до ведення пацієнтів з хронічним риносинуситом.

Наукова робота спрямована знайти відповіді на важливі питання сучасної оториноларингології та зробити крок уперед у розумінні хронічного риносинуситу та його рецидивів.

Мета дослідження: Визначити діагностичне значення підвищення рівня цинк залежних металовмісних протеїназ у хворих з рецидивуючим риносинуситом.

У відповідності до мети сформульовані наступні **задачі дослідження:**

1. Визначити рівень цинк залежних ендопептидаз в тканинах хворих із ХРСзНП та ХРСбезНП.
2. Визначити рівень ММП-9 в передопераційному періоді в сироватці крові, оболонці кісти та поліпів, які були видалені під час проведення хірургічного втручання.

3. Оцінити рівень експресії ММП-7 у оболонці кісти та поліпів в пацієнтів з ХРС та порівняти їх з рівнем ММП-9.
4. Порівняти патогістологічну картину післяопераційного матеріалу та перебіг післяопераційного періоду у хворих з різними фенотипами ХРС (ХРСзНП та ХРСбезНП).
5. Визначити клінічне значення рівня ММП-7 та ММП-9 в прогнозі перебігу післяопераційного періоду у хворих з ХРС.
6. Проаналізувати частоту рецидивів ХРС у хворих після проведеного хірургічного лікування в залежності від рівня ендопептидаз.

Методи дослідження: анкетування SNOT-22, NOSE, загальноклінічні (анамнез, скарги хворих, загальний отоларингологічний огляд), лабораторні (рівні ММП-7 та ММП-9 в сироватці крові та патологічних тканинах, патогістологічні, в тому числі з використанням електронної мікроскопії, статистичні).

За даними дослідження були отримані наступні результати:

Наукова новизна отриманих результатів полягає у тому, що вперше:

- при аналізі рівня цинк залежних ендопептидаз у тканинах хворих було виявлено достовірно вищі показники у пацієнтів з хронічним риносинуситом порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). У пацієнтів з назальним поліпозом рівень ММП-9 був значно вищим ($36,04 \pm 16,03$ мкг/мл) порівняно з групою ХРСбезНП ($26,06 \pm 11,04$ мкг/мл) та контрольною групою ($17,49 \pm 8,81$ мкг/мл), що свідчить про більш виражені процеси ремоделювання тканин при поліпозному фенотипі хронічного риносинусита.
- визначення рівня ММП-9 у сироватці крові в передопераційному періоді показало тенденцію до підвищення у пацієнтів з ХРСзНП (315 ± 31 нг/мл) порівняно з групою ХРСбезНП (284 ± 38 нг/мл) та контрольною групою (264 ± 33 нг/мл), проте статистично значущої різниці не виявлено ($p > 0,05$). При цьому імуногістохімічне

дослідження післяопераційного матеріалу продемонструвало достовірно вищий індекс співвідношення полів з ММП-9 у підгрупі ХРСзНП (40%) порівняно з ХРСбезНП (24%) та контрольною групою (18%).

- встановлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями ММП-9 та ММП-7 у патологічних тканинах (коефіцієнт кореляції 0,873, $p < 0,00001$). Рівень ММП-7 був достовірно вищим у пацієнтів з ХРСзНП ($23,67 \pm 11,89$ мкг/мл) та ХРСбезНП ($17,93 \pm 9,88$ мкг/мл) порівняно з контрольною групою ($8,17 \pm 5,15$ мкг/мл), що вказує на одночасну активацію обох ендопептидаз у процесах ремоделювання тканин при ХРС.
- встановлено, що підвищений рівень ММП-7 та ММП-9 у тканинах є предиктором більш тривалого відновлення у післяопераційному періоді та вищого ризику рецидивування захворювання. Протягом 5-річного спостереження у підгрупі ХРСзНП зафіксовано 9 рецидивів (з них 7 у перші 3 роки), тоді як у підгрупі ХРСбезНП - лише 3 рецидиви (всі після 4-го року спостереження). Виявлено, що 7 із 9 ранніх рецидивів ХРСзНП спостерігались у пацієнтів із супутніми алергічними захворюваннями, що підкреслює важливість комплексного підходу до лікування та спостереження за такими пацієнтами.

конкретизовано наукову цінність:

- ролі ММП-9 та ММП-7 в патогенезі хронічного риносинуситу та в прогнозуванні ризику рецидиву хронічного риносинуситу на основі рівня ендопроїназ шляхом виявлення сильного позитивного кореляційного зв'язку між рівнями ММП-9 та ММП-7 (коефіцієнт кореляції 0,873), встановлення достовірно вищих рівнів цих ферментів при ХРСзНП (ММП-9: $36,04 \pm 16,03$ мкг/мл; ММП-7: $23,67 \pm 11,89$ мкг/мл) та їх зв'язку з частотою рецидивів захворювання.

удосконалено:

- процес прогнозування ризику рецидиву ХРС у хворих після хірургічного втручання шляхом комплексної оцінки рівнів ММП-9 та ММП-7 у тканинах, патогістологічних змін слизової оболонки та наявності супутніх алергічних захворювань, що дозволяє виявляти пацієнтів з підвищеним ризиком раннього рецидивування (протягом перших 3 років).

отримала подальший розвиток:

- методологія діагностики та прогнозування перебігу різних фенотипів хронічного риносинуситу на основі визначення експресії матричних металопротеїназ та їх зв'язку з патогістологічними змінами слизової оболонки носової порожнини.

Практичне значення одержаних результатів визначається тим, що вони дали можливість:

- *доповнити:* наукові дані в медицині, зокрема оториноларингології щодо патогенетичних механізмів ремоделювання тканин при різних фенотипах хронічного риносинуситу та ролі матричних металопротеїназ у цьому процесі;
- *розробити:* критерії прогнозування ризику рецидиву ХРС на основі рівнів ММП-9 та ММП-7 у тканинах та патогістологічних характеристик слизової оболонки;
- *підвищити:* ефективність післяопераційного моніторингу пацієнтів з хронічним риносинуситом шляхом виявлення груп підвищеного ризику рецидивування;
- *проведення:* диференційованого підходу до післяопераційного ведення пацієнтів з різними фенотипами ХРС з урахуванням рівнів матричних металопротеїназ та супутньої патології.

Ключові слова: Хронічний риносинусит з назальними поліпам, поліпи, respiratory infections, histology, SNOT-22, computed tomography, хронічний

риносинусит, слизова оболонка порожнини носа, верхньощелепна пазуха, післяопераційний догляд, синусит, носова порожнина, максилярний синусит, післяопераційний догляд, endoscopic sinus surgery, кіста верхньощелепного синуса

Список публікацій здобувача

Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Островська Д.А., Дєєва Ю.В. Перебіг післяопераційного періоду у хворих з хронічним риносинуситом, Отоларингологія, 2024, doi: 10.37219/2528-8253-2024-2-2
2. Д.А. Островська Експресія ММП-9 у пацієнтів з хронічним риносинуситом, Отоларингологія, 2024, doi: 10.37219/2528-8253-2023-6-35
3. Д.А. Островська Ремоделювання слизової оболонки носової порожнини в залежності від фенотипу хронічного риносинуситу та експресії ендопротейназ, Отоларингологія, 2024, doi: 10.37219/2528-8253-2024-1-22

Апробація результатів дисертації:

1. Д.А. Островська, Ю.В. Дєєва ММП-7 та ММП-9 - діагностично-прогностичні маркери хронічного риносинусита?, XXXII Міжнародна науково-практична конференція «Actual problems of professional education: experience and prospects», 2024, C99-102, Germany. URL: <https://eu-conf.com/en/events/actual-problems-of-professional-education-experience-and-prospects/>.
2. Д.А. Островська, Ю.В. Дєєва, Фенотипування хронічного риносинуситу із кістою верхньощелепної пазухи, XXXIV Міжнародна науково-практична конференція, «Problems and prospects of global business development», 2024, Bilbao, Spain (August 26-28, 2024), C86-

88, <https://eu-conf.com/wp-content/uploads/2024/08/PROBLEMS-AND-PROSPECTS-OF-GLOBAL-BUSINESS-DEVELOPMENT.pdf>

3. Д.А. Островська, Ю.В. Дєєва Вплив підвищеної експресії цинк залежних ендопротеїназ в слизовій оболонці носа на перебіг хронічного риносинусита, XII Міжнародна науково-практична конференція «Development of theories and methods of education of past years», 2024

SUMMARY

Ostrowska Daria Andriivna. Diagnostic significance of increased levels of metal-containing proteinases in patients with recurrent rhinosinusitis - Qualifying scientific work as a manuscript.

Dissertation for the degree of Philosophy Doctor, field of knowledge - 22 "Healthcare", specialty - 222 "Medicine". - Ministry of Health of Ukraine, Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2024.

The dissertation presents the results of a clinical prospective study based on the analysis of data from patients with chronic rhinosinusitis, which has a significant impact on patients' quality of life and creates a substantial burden on the healthcare system.

In the world of modern medicine, chronic rhinosinusitis remains one of the most complex upper respiratory tract diseases [1]. It is not just a localized mucosal inflammation – it is a complex pathology that significantly impacts patients' quality of life, work capacity, and social activity [2]. According to international studies, 2% to 16% of the population in developed countries suffer from this disease, however, official statistics on the epidemiology of chronic rhinosinusitis are absent in Ukraine [3].

Particular attention should be paid to the economic aspect of the problem. Annual treatment costs for chronic rhinosinusitis in European Union countries reach a staggering sum of 16.8 billion pounds sterling per year [4]. But the true

"price" of this disease goes far beyond direct medical expenses. Patients lose an average of 18.7 working days per year due to chronic rhinosinusitis exacerbations, and their work productivity decreases by 17-23% [4,5]. Moreover, 60-75% of patients report sleep disturbances, up to 30% suffer from chronic fatigue, and 25-30% have symptoms of depression [6, 7, 8].

Contemporary research opens new horizons in understanding the pathogenesis of chronic rhinosinusitis, with matrix metalloproteinases – enzymes that play a key role in tissue remodeling – occupying a special place. These enzymes may become the "compass" that helps doctors predict the course of the disease and choose optimal treatment tactics. Determining the levels of MMP-7 and MMP-9 opens a new path to personalized medicine in treating chronic rhinosinusitis.

In this context, our research gains special relevance. Throughout the study, we aimed not just to examine the role of matrix metalloproteinases, but to create a practical tool for predicting disease progression and optimizing treatment tactics. Special attention was paid to the correlation between endopeptidase levels and the risk of recurrence – a key aspect that could fundamentally change the approach to managing patients with chronic rhinosinusitis.

The scientific work is aimed at finding answers to important questions in modern otorhinolaryngology and taking a step forward in understanding chronic rhinosinusitis and its recurrences.

Research aim: To determine the diagnostic significance of increased zinc-dependent metal-containing proteinases in patients with recurrent rhinosinusitis.

In accordance with the aim, the following research **objectives** were formulated:

1. Determine the level of zinc-dependent endopeptidases in tissues of patients with CRSwNP and CRSsNP.
2. Determine MMP-9 levels in preoperative serum, cyst membrane, and polyps removed during surgery.

3. Evaluate MMP-7 expression levels in cyst membrane and polyps in CRS patients and compare them with MMP-9 levels.
4. Compare histopathological findings of postoperative material and postoperative course in patients with different CRS phenotypes (CRSwNP and CRSsNP).
5. Determine the clinical significance of MMP-7 and MMP-9 levels in predicting postoperative course in CRS patients.
6. Analyze CRS recurrence frequency in patients after surgical treatment depending on endopeptidase levels.

Research methods: SNOT-22 and NOSE questionnaires, general clinical (anamnesis, patient complaints, general otolaryngological examination), laboratory (MMP-7 and MMP-9 levels in serum and pathological tissues, histopathological, including electron microscopy, statistical).

According to the study, the following results were obtained:

The scientific novelty of the obtained results lies in the fact that for the first time:

- Analysis of zinc-dependent endopeptidase levels in patient tissues revealed significantly higher indicators in chronic rhinosinusitis patients compared to the control group ($p < 0.05$). In patients with nasal polyposis, MMP-9 levels were significantly higher ($36.04 \pm 16.03 \text{ } \mu\text{g/ml}$) compared to the CRSsNP group ($26.06 \pm 11.04 \text{ } \mu\text{g/ml}$) and control group ($17.49 \pm 8.81 \text{ } \mu\text{g/ml}$), indicating more pronounced tissue remodeling processes in the polypoid phenotype of chronic rhinosinusitis.
- Determination of preoperative serum MMP-9 levels showed a tendency to increase in CRSwNP patients ($315 \pm 31 \text{ ng/ml}$) compared to the CRSsNP group ($284 \pm 38 \text{ ng/ml}$) and control group ($264 \pm 33 \text{ ng/ml}$), though no statistically significant difference was found ($p > 0.05$). However, immunohistochemical examination of postoperative material demonstrated a significantly higher index of MMP-9 field ratio in the CRSwNP subgroup (40%) compared to CRSsNP (24%) and control group (18%).

- A strong positive correlation was established between MMP-9 and MMP-7 levels in pathological tissues (correlation coefficient 0.873, $p < 0.00001$). MMP-7 levels were significantly higher in CRSwNP patients ($23.67 \pm 11.89 \mu\text{g/ml}$) and CRSsNP ($17.93 \pm 9.88 \mu\text{g/ml}$) compared to the control group ($8.17 \pm 5.15 \mu\text{g/ml}$), indicating simultaneous activation of both endopeptidases in tissue remodeling processes in CRS.
- It was established that elevated MMP-7 and MMP-9 tissue levels are predictors of longer recovery in the postoperative period and higher disease recurrence risk. During 5-year follow-up, the CRSwNP subgroup had 9 recurrences (7 within the first 3 years), while the CRSsNP subgroup had only 3 recurrences (all after the 4th year of observation). It was found that 7 of 9 early CRSwNP recurrences were observed in patients with concomitant allergic diseases, emphasizing the importance of a comprehensive approach to treatment and monitoring of such patients.

The scientific value was specified for:

- The role of MMP-9 and MMP-7 in chronic rhinosinusitis pathogenesis and predicting chronic rhinosinusitis recurrence risk based on endoproteinase levels through identifying a strong positive correlation between MMP-9 and MMP-7 levels (correlation coefficient 0.873), establishing significantly higher levels of these enzymes in CRSwNP (MMP-9: $36.04 \pm 16.03 \mu\text{g/ml}$; MMP-7: $23.67 \pm 11.89 \mu\text{g/ml}$) and their relationship with disease recurrence frequency.

Improved:

- The process of predicting CRS recurrence risk in patients after surgery through comprehensive assessment of MMP-9 and MMP-7 tissue levels, histopathological changes in the mucosa, and presence of concomitant allergic diseases, allowing identification of patients at increased risk of early recurrence (within first 3 years).

Further developed:

- Methodology for diagnosing and predicting the course of different chronic rhinosinusitis phenotypes based on determining matrix metalloproteinase

expression and their relationship with histopathological changes in the nasal mucosa.

The practical significance of the obtained results is determined by their ability to:

- *Supplement:* scientific data in medicine, particularly otolaryngology, regarding pathogenetic mechanisms of tissue remodeling in different chronic rhinosinusitis phenotypes and the role of matrix metalloproteinases in this process.
- *Develop:* criteria for predicting CRS recurrence risk based on MMP-9 and MMP-7 tissue levels and histopathological characteristics of the mucosa.
- *Improve:* effectiveness of postoperative monitoring of chronic rhinosinusitis patients by identifying high-risk recurrence groups.
- *Conduct:* differentiated approach to postoperative management of patients with different CRS phenotypes considering matrix metalloproteinase levels and comorbidities.

Keywords: Chronic rhinosinusitis with nasal polyps, polyps, respiratory infections, histology, SNOT-22, computed tomography, chronic rhinosinusitis, nasal cavity mucosa, maxillary sinus, postoperative care, sinusitis, nasal cavity, maxillary sinusitis, postoperative care, endoscopic sinus surgery, maxillary sinus cyst

List of Author's Publications

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

1. Ostrovska D.A., Dieieva Yu.V. Postoperative period course in patients with chronic rhinosinusitis, Otolaryngology, 2024, doi: 10.37219/2528-8253-2024-2-2
2. D.A. Ostrovska MMP-9 expression in patients with chronic rhinosinusitis, Otolaryngology, 2024, doi: 10.37219/2528-8253-2023-6-35

3. D.A. Ostrovska Remodeling of nasal mucosa depending on chronic rhinosinusitis phenotype and endoproteinase expression, Otolaryngology, 2024, doi: 10.37219/2528-8253-2024-1-22

Approbation of dissertation results:

1. D.A. Ostrovska, Yu.V. Deyeva MMP-7 and MMP-9 - diagnostic and prognostic markers of chronic rhinosinusitis? XXXII International Scientific and Practical Conference "Actual problems of professional education: experience and prospects", 2024, P99-102, Germany. URL: [https://eu-conf.com/en/events/actual-problems-of-professional-education-experience-and-prospects/..](https://eu-conf.com/en/events/actual-problems-of-professional-education-experience-and-prospects/)
2. D.A. Ostrovska, Yu.V. Deyeva, Phenotyping of chronic rhinosinusitis with maxillary sinus cyst, XXXIV International Scientific and Practical Conference, "Problems and prospects of global business development", 2024, «Problems and prospects of global business development», 2024, Bilbao, Spain (August 26-28, 2024), P86-88, <https://eu-conf.com/wp-content/uploads/2024/08/PROBLEMS-AND-PROSPECTS-OF-GLOBAL-BUSINESS-DEVELOPMENT.pdf>
3. D.A. Ostrovska, Yu.V. Deyeva Impact of increased expression of zinc-dependent endoproteinases in nasal mucosa on the course of chronic rhinosinusitis, XII International Scientific and Practical Conference "Development of theories and methods of education of past years", 2024

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	1
SUMMARY.....	7
ЗМІСТ.....	13
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ	15
ВСТУП.....	16
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	24
1.1.МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗИ: БУДОВА, ФУНКЦІЇ ТА РЕГУЛЯЦІЯ	25
1.2.ПАТОГЕНЕТИЧНА РОЛЬ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ У ХРОНІЧНОМУ РЕЦИДИВУЮЧОМУ РИНОСИНУСІТІ.....	29
1.3.МЕТОДИ ВИЗНАЧЕННЯ РІВНЯ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ.	32
1.4.ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ РЕЦИДИВУЮЧИМ РИНОСИНУСИТОМ	37
1.5.ПЕРСПЕКТИВИ ВИКОРИСТАННЯ МАТРИКСНИХ МЕТАЛОПРОТЕЇНАЗ ЯК БІОМАРКЕРІВ ТА МІШЕНЕЙ ДЛЯ ТЕРАПІЇ ПРИ ХРОНІЧНОМУ РЕЦИДИВУЮЧОМУ РИНОСИНУСІТІ	40
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ	45
2.1. ДИЗАЙН ДОСЛІДЖЕННЯ.....	47
2.2. ПРОТОКОЛ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ.....	51
2.3. АНКЕТУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ.....	52
2.4. РОБОТА З БІОЛОГІЧНИМИ МАТЕРІАЛАМИ	53
2.5. АНАЛІЗ ДАНИХ.....	55
2.6. ЕТИЧНІ АСПЕКТИ	57
РОЗДІЛ 3. ЕКСПРЕСІЯ ММП-9 В СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА ТКАНИНАХ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ РИНОСИНУСИТОМ..	59

РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ НОСОВОЇ ПОРОЖНИНИ ПРИ РІЗНИХ ФЕНОТИПАХ ХРОНІЧНОГО РИНОСИНУСИТА.....	66
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ РИНОСИНУСИТОМ.....	80
РОЗДІЛ 6. ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕНОТИПІВ ХРОНІЧНОГО РИНОСИНУСИТА В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЕКСПРЕСІЇ МЕТАЛОМАТРИЧНИХ ПРОТЕЇНАЗ.....	95
РОЗДІЛ 7. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.	100
ВИСНОВКИ	105
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	108
СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ	110
ДОДАТОК А. СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ	129
ДОДАТОК Б. АПРОБАЦІЯ ДИСЕРТАЦІЇ.....	130

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

КТ	–	Комп'ютерна томографія
ЕЦМ	–	Екстрацелюлярний матрикс
ММП	–	Металоматричні протеїнази
МП	–	Металопротеїнази
мРНК	–	Матрична рибонуклеїнова кислота
ПЛР	–	Полімеразна ланцюгова реакція
ПНП	–	Приносіві пазухи
ТІМП	–	Тканинний інгібітор металопротеїназ
ХРРС	–	Хронічний рецидивуючий риносинусит
ХРС	–	Хронічний риносинусит
ХРСбезНП	–	Хронічний риносинусит без назальних поліпів
ХРСзНП	–	Хронічний риносинусит з назальними поліпами
ADAM	–	A Disintegrin and Metalloproteinase
ADAMTS	–	A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs
Cas	–	CRISPR-associated proteins
CRISPR	–	Clustered regularly interspaced short palindromic repeats
ELISA	–	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
MALDI-TOF	–	Matrix-Assisted Laser Desorption-Ionization Time-of-Flight
MAPK	–	Mitogen-Activated Protein Kinases
NOSE	–	Nasal Obstruction Symptom Evaluation
SNOT-22	–	Sino Nasal Outcome Test - 22

ВСТУП

Хронічний рецидивуючий риносинусит (ХРРС) є одним із найпоширеніших захворювань у світовій популяції, що суттєво погіршує якість життя пацієнтів і становить значне економічне навантаження для систем охорони здоров'я. Згідно з даними останніх епідеміологічних досліджень, хронічний риносинусит (ХРС) вражає близько 5–12% [1, 7, 8] дорослого населення, причому до 30–60% випадків мають рецидивуючий перебіг про що говорять міжнародні та вітчизняні дослідження [9, 10, 11, 12]. Рецидиви пов'язані зі зниженням продуктивності, частими госпіталізаціями та високою частотою використання антибіотиків (близько 46%), що підкреслює необхідність пошуку нових діагностичних та терапевтичних підходів [1, 13, 14, 15].

Діагностика ХРРС залишається клінічним викликом через гетерогенність симптомів (назальна обструкція, виділення, гіпоосмія) та обмежену специфічність інструментальних методів, таких як комп'ютерна томографія (КТ) або назальна ендоскопія. Наприклад, навіть при відсутності симптомів у пацієнтів можуть виявлятися запальні зміни на КТ, що в свою чергу ускладнює оцінку активної фази захворювання [16, 17]. Крім того, традиційні біомаркери (С-реактивний білок, IgE, тощо) часто недостатньо чутливі для прогнозування рецидивів [18, 19]. Це обумовлює потребу в ідентифікації нових молекулярних маркерів, пов'язаних із патогенезом ХРРС.

Ключову роль у розвитку та персистенції ХРРС відіграють запальні медіатори, такі як цитокіни (IL-4, IL-5, IL-13, TNF- α), хемокіни та протеазні ферменти, зокрема металовмісні протеази (ММП) [20, 21, 22]. ММП, такі як ММП-9 та ММП-2, беруть участь у деградації екстрацелюлярного матриксу, ремоделюванні тканин і модуляції імунних реакцій, що робить їх потенційними маркерами запалення слизових оболонок [23, 24].

Дослідження останніх років демонструють підвищення рівня ММП у сироватці крові та назальних секретах хворих на ХРС, особливо в пацієнтів із поліпами або рецидивуючим перебігом [23, 24, 25, 26]. Однак зв'язок між рівнем ММП і ризиком рецидивів залишається недостатньо вивченим.

Аналіз ролі ММП у патогенезі ХРРС може відкрити нові шляхи для розробки персоналізованих діагностичних алгоритмів. Наприклад, виявлення кореляції між активністю ММП-9 і ступенем ремоделювання слизової оболонки дозволить прогнозувати тяжкість захворювання та обґрунтовувати призначення назальних глюкокортикоїдів або інших інгібіторів протеаз. Крім того, моніторинг рівня ММП в період ремісії може стати інструментом для раннього виявлення рецидивів, що особливо актуально для пацієнтів із резистентністю до стандартного лікування.

Мета дослідження: Визначити діагностичне значення підвищення рівня цинк залежних металовмісних протеїназ у хворих з рецидивуючим риносинуситом.

У відповідності до мети сформульовані наступні **задачі дослідження:**

1. Визначити рівень цинк залежних ендопептидаз в тканинах хворих із ХРСзНП та ХРСбезНП.
2. Визначити рівень ММП-9 в передопераційному періоді в сироватці крові, оболонці кісти та поліпів, які були видалені під час проведення хірургічного втручання.
3. Оцінити рівень експресії ММП-7 у оболонці кісти та поліпів в пацієнтів з ХРС та порівняти їх з рівнем ММП-9.
4. Порівняти патогістологічну картину післяопераційного матеріалу та перебіг післяопераційного періоду у хворих з різними фенотипами ХРС (ХРСзНП та ХРСбезНП).

5. Визначити клінічне значення рівня ММП-7 та ММП-9 в прогнозі перебігу післяопераційного періоду у хворих з ХРС.
6. Проаналізувати частоту рецидивів ХРС у хворих після проведеного хірургічного лікування в залежності від рівня ендопептидаз.

Об'єкт дослідження: хронічний риносинусит.

Предмет дослідження: клінічні симптоми хворих на хронічний риносинусит, клінічний стан хворих, їх анамнестичні дані, рівень цинк залежних ендопептидаз.

Методи дослідження: анкетування SNOT-22, NOSE, загальноклінічні (анамнез, скарги хворих, загальний отоларингологічний огляд), лабораторні (рівні ММП-7 та ММП-9 в сироватці крові та патологічних тканинах, патогістологічні, в тому числі з використанням електронної мікроскопії, статистичні).

За даними дослідження були отримані наступні результати:

Наукова новизна отриманих результатів полягає у тому, що вперше:

- при аналізі рівня цинк залежних ендопептидаз у тканинах хворих було виявлено достовірно вищі показники у пацієнтів з хронічним риносинуситом порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). У пацієнтів з назальним поліпозом рівень ММП-9 був значно вищим ($36,04 \pm 16,03$ мкг/мл) порівняно з групою ХРСбезНП ($26,06 \pm 11,04$ мкг/мл) та контрольною групою ($17,49 \pm 8,81$ мкг/мл), що свідчить про більш виражені процеси ремоделювання тканин при поліпозному фенотипі хронічного риносинусита.
- визначення рівня ММП-9 у сироватці крові в передопераційному періоді показало тенденцію до підвищення у пацієнтів з ХРСзНП (315 ± 31 нг/мл) порівняно з групою ХРСбезНП (284 ± 38 нг/мл) та контрольною групою (264 ± 33 нг/мл), проте статистично значущої

різниці не виявлено ($p>0,05$). При цьому імуногістохімічне дослідження післяопераційного матеріалу продемонструвало достовірно вищий індекс співвідношення полів з ММП-9 у підгрупі ХРСзНП (40%) порівняно з ХРСбезНП (24%) та контрольною групою (18%).

- встановлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями ММП-9 та ММП-7 у патологічних тканинах (коефіцієнт кореляції 0,873, $p<0,00001$). Рівень ММП-7 був достовірно вищим у пацієнтів з ХРСзНП ($23,67\pm 11,89$ мкг/мл) та ХРСбезНП ($17,93\pm 9,88$ мкг/мл) порівняно з контрольною групою ($8,17\pm 5,15$ мкг/мл), що вказує на одночасну активацію обох ендопептидаз у процесах ремоделювання тканин при ХРС.
- встановлено, що підвищений рівень ММП-7 та ММП-9 у тканинах є предиктором більш тривалого відновлення у післяопераційному періоді та вищого ризику рецидивування захворювання. Протягом 5-річного спостереження у підгрупі ХРСзНП зафіксовано 9 рецидивів (з них 7 у перші 3 роки), тоді як у підгрупі ХРСбезНП - лише 3 рецидиви (всі після 4-го року спостереження). Виявлено, що 7 із 9 ранніх рецидивів ХРСзНП спостерігались у пацієнтів із супутніми алергічними захворюваннями, що підкреслює важливість комплексного підходу до лікування та спостереження за такими пацієнтами.

конкретизовано наукову цінність:

- ролі ММП-9 та ММП-7 в патогенезі хронічного риносинуситу та в прогнозуванні ризику рецидиву хронічного риносинуситу на основі рівня ендопроїназ шляхом виявлення сильного позитивного кореляційного зв'язку між рівнями ММП-9 та ММП-7 (коефіцієнт кореляції 0,873), встановлення достовірно вищих рівнів цих ферментів при ХРСзНП (ММП-

9: $36,04 \pm 16,03$ мкг/мл; ММП-7: $23,67 \pm 11,89$ мкг/мл) та їх зв'язку з частотою рецидивів захворювання.

удосконалено:

- процес прогнозування ризику рецидиву ХРС у хворих після хірургічного втручання шляхом комплексної оцінки рівнів ММП-9 та ММП-7 у тканинах, патогістологічних змін слизової оболонки та наявності супутніх алергічних захворювань, що дозволяє виявляти пацієнтів з підвищеним ризиком раннього рецидивування (протягом перших 3 років).

отримала подальший розвиток:

- методологія діагностики та прогнозування перебігу різних фенотипів хронічного риносинуситу на основі визначення експресії матричних металопротеїназ та їх зв'язку з патогістологічними змінами слизової оболонки носової порожнини.

Практичне значення одержаних результатів визначається тим, що вони дали можливість:

- *доповнити:* наукові дані в медицині, зокрема оториноларингології щодо патогенетичних механізмів ремоделювання тканин при різних фенотипах хронічного риносинуситу та ролі матричних металопротеїназ у цьому процесі;
- *розробити:* критерії прогнозування ризику рецидиву ХРС на основі рівнів ММП-9 та ММП-7 у тканинах та патогістологічних характеристик слизової оболонки;
- *підвищити:* ефективність післяопераційного моніторингу пацієнтів з хронічним риносинуситом шляхом виявлення груп підвищеного ризику рецидивування;
- *проведення:* диференційованого підходу до післяопераційного ведення пацієнтів з різними фенотипами ХРС з урахуванням рівнів матричних металопротеїназ та супутньої патології.

Особистий внесок здобувача

Дисертант самостійно здійснив комплексний аналіз сучасних наукових джерел з досліджуваної проблематики та провів детальний патентно-інформаційний пошук. Мета та завдання дослідження були визначені при консультативній підтримці наукового керівника. Інтерпретація та оцінка отриманих результатів проводилась у співпраці з науковим керівником. Дисертантом було організовано та виконано проспективне дослідження з формуванням відповідних груп пацієнтів. Математично-статистичну обробку даних та їх порівняльний аналіз із наявними в літературі результатами здійснено безпосередньо здобувачем. Формулювання висновків та узагальнення результатів дослідження виконані дисертантом самостійно. Текст дисертаційної роботи підготовлено особисто здобувачем, а результати досліджень представлено на наукових форумах та опубліковано у фахових виданнях. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, використано фактичний матеріал та основні наукові результати, отримані дисертантом особисто.

Публікації. За темою дисертаційного дослідження надруковано 7 наукових праць: із них 3 статті опубліковано в рекомендованих ДАК України наукових фахових виданнях України категорії Б та 3 тезисні матеріали.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 131 сторінці машинопису (108 сторінок – основного тексту) і складається із анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, додатків. Робота ілюстрована 9 таблицями, 20 рисунками. Список використаної літератури містить 135 джерел літератури, з яких 2 кирилицею, 133 латиницею

Список публікацій здобувача

Наукові праці в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Островська Д.А., Дєєва Ю.В. Перебіг післяопераційного періоду у хворих з хронічним риносинуситом, Отоларингологія, 2024, doi: 10.37219/2528-8253-2024-2-2
2. Д.А. Островська Експресія ММП-9 у пацієнтів з хронічним риносинуситом, Отоларингологія, 2024, doi: 10.37219/2528-8253-2023-6-35
3. Д.А. Островська Ремоделювання слизової оболонки носової порожнини в залежності від фенотипу хронічного риносинуситу та експресії ендопротейназ, Отоларингологія, 2024, doi: 10.37219/2528-8253-2024-1-22

Апробація результатів дисертації:

1. Д.А. Островська, Ю.В. Дєєва ММП-7 та ММП-9 - діагностично-прогностичні маркери хронічного риносинусита?, XXXII Міжнародна науково-практична конференція «Actual problems of professional education: experience and prospects», 2024, C99-102, Germany. URL: <https://eu-conf.com/en/events/actual-problems-of-professional-education-experience-and-prospects>.
2. Д.А. Островська, Ю.В. Дєєва, Фенотипування хронічного риносинуситу із кістою верхньощелепної пазухи, XXXIV Міжнародна науково-практична конференція, «Problems and prospects of global business development», 2024, Bilbao, Spain (August 26-28, 2024), C86-88, <https://eu-conf.com/wp-content/uploads/2024/08/PROBLEMS-AND-PROSPECTS-OF-GLOBAL-BUSINESS-DEVELOPMENT.pdf>
3. Д.А. Островська, Ю.В. Дєєва Вплив підвищеної експресії цинк залежних ендопротейназ в слизовій оболонці носа на перебіг хронічного риносинусита, XII Міжнародна науково-практична

конференція «Development of theories and methods of education of past years», 2024

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Хронічний риносинусит - це надзвичайно гетерогенне запальне захворювання слизової оболонки носової порожнини та приносових пазух, яке вражає близько 10% населення по всьому світі. Згідно з European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps (EPOS 2020), ХРС визначається як запалення слизової оболонки носової порожнини та приносових пазух, що триває як мінімум 12 тижнів і супроводжується двома або більше симптомами, одним із яких має бути або закладеність носа, або виділення з носа (в тому числі постназальне затікання), що супроводжуються болем/тиском в обличчі та/або зниженням/втратою нюху [27].

ХРС класифікується на два основних фенотипи: з поліпами (ХРСзНП) та без них (ХРСбезНП), кожен з яких може мати різні ендотипові відмінності [7, 27, 28]. В європейській популяції ХРСзНП зазвичай характеризується імунною відповіддю, яка опосередкована Th-2 клітинами, з великою кількістю еозинофільних інфільтратів, мастоцитів та базофілів [19, 20, 21, 22]. В протипагу цим даним, для азіатської популяції притаманна змішана Т-клітинна відповідь з домінуванням нейтрофільної інфільтрації [20, 21]. За умови настання однієї із таких імунних відповідей може наступати ремоделювання тканин та як наслідок утворення поліпів або кіст в приносових пазухах [29, 30].

Саме тому ремоделювання тканин стає предметом зростаючого інтересу в патогенезі хронічних захворювань верхніх дихальних шляхів. Ремоделювання - це складний динамічний процес, до якого належить утворення та руйнування позаклітинного матриксу, що може бути або нормальним, або патологічним [31, 32, 33]. Головні протеолітичні ферменти, відповідальні за цей процес - це матричні металопротеїнази (ММП). Вони не лише руйнують позаклітинний матрикс під час

морфогенезу тканин, але й беруть участь у різних патологічних процесах, таких як запалення та хронічні дегенеративні захворювання. ММП є ключовими молекулами для регуляції імунної відповіді [34, 35, 36]. При цьому порушення їх регуляції (синтезу) може призвести до тривалого запалення, викликаного надмірною активністю ММП. Однак і дефіцит ММП, зокрема низький рівень ММП-9, може також сприяти запаленню слизової оболонки носа та приносових пазух, що може бути причиною розвитку ХРС [37, 38, 39].

Таким чином, вивчення рівня ММП може стати основою для розробки неінвазійних діагностичних тестів, спрямованих на оцінку активності захворювання. Дослідження демонструють, що комбінація ММП-9 із ТІМП-1 (тканинним інгібітором металопротеїназ) корелює з ремоделюванням слизової оболонки та резистентністю до глюкокортикоїдів [40, 41]. Крім того, моніторинг цих білків під час терапії дозволить оптимізувати лікування, зменшивши частоту рецидивів.

1.1.Металопротеїнази: будова, функції та регуляція

Металопротеїнази (МП) складають велику родину цинк-залежних ферментів, які відіграють ключову роль у регуляції екстрацелюлярного матриксу (ЕЦМ) та участі в низці фізіологічних і патологічних процесів. Їх активність тісно пов'язана з розвитком таких захворювань, як хронічний рецидивуючий риносинусит, де дисбаланс у роботі цих ферментів сприяє персистенції запального процесу, наслідком чого стає ремоделюванню тканин слизової оболонки носа. Тому, розуміння будови, функцій і механізмів регуляції МП є основою для розробки нових діагностичних і терапевтичних стратегій.

Перші згадки про ферменти, які здатні руйнувати колаген, датуються 1960-ми роками. У 1962 році група дослідників на чолі з Джеральдом

Гроссом описала колагенолітичну активність ферменту в проведеному на тваринах дослідженні, що стало відправною точкою для вивчення металопротеїназ (Gross, 1976) [42]. Цей фермент, названий «колагеназою», виявився залежним від іонів цинку, що дозволило віднести його до родини металопротеїназ. У 1970-х роках, завдяки розвитку методів молекулярної біології, було ідентифіковано нові представники МП, такі як желатинази (ММП-2 та ММП-9), які розщеплюють денатурований колаген, про що згадується в роботі Р. Е. Van den Steen et al., 2002 [43]. У 1990-х роках відбувся прорив у розумінні ММП, який був пов'язаний з клонуванням генів МП, що дозволило уточнити їх структуру та функції, а також виявити зв'язок із пухлинним процесом і хронічним запаленням (Nagase et al., 2011) [44].

Станом на сьогодні відомо понад 28 представників родини матриксних металопротеїназ, які поділяються на шість основних груп на основі субстратної специфічності та доменної організації [45, 46]:

- Колагенази (ММП-1, ММП-8, ММП-13) – розщеплюють фібрилярні колагени (I, II, III типи).
- Желатинази (ММП-2, ММП-9) – деградують денатурований колаген (желатин) та еластин.
- Стромелизини (ММП-3, ММП-10, ММП-11) – мають широку субстратну специфічність, включаючи протеоглікани та ламінін.
- Мембранно-асоційовані ММП (МТ-ММП, наприклад, ММП-14) – інтегровані в клітинну мембрану, активують інші проММП.
- Матирілізини (ММП-7, ММП-26) – відрізняються відсутністю гемопексинового домену.
- Інші ММП (ММП-12, ММП-20) – спеціалізовані для певних тканин, наприклад, ММП-12 (макрофагова еластаза).

Окрім ММП, до надродини металопротеїназ входять ADAM та ADAMTS. ADAM-17, наприклад, відомий як «фактор некрозу пухлин- α -конвертаза», бере участь у відщепленні ектодоменів цитокінів (TNF- α), тоді як ADAMTS-13 регулює агрегацію тромбоцитів [47, 48].

Металопротеїнази характеризуються складним доменним складом, який забезпечує їхню специфічність та функціональну різноманітність. Вони поділяються на кілька підродин, зокрема матриксні металопротеїнази, які згадувались вище. Найкраще вивчені ММП, які складаються з трьох основних структурних елементів: пропептидного, каталітичного та гемопексинового доменів. Пропептидний домен у неактивній формі ферменту (проММП) блокує доступ до активного сайту. Каталітичний домен містить іон Zn^{2+} , необхідний для гідролітичного розщеплення пептидних зв'язків, та іони Ca^{2+} , які стабілізують тривимірну структуру ферменту. Гемопексиновий домен, присутній у таких ізоформах, як ММП-9 (желатиназа В), забезпечує взаємодію з компонентами ЕЦМ, зокрема колагеном IV, що визначає субстратну специфічність ферменту [49].

Важливим структурним різновидом є мембранно-асоційовані ММП (ММП-14), які мають трансмембранний домен, що дозволяє їм функціонувати на поверхні клітин. Ця особливість робить їх ключовими учасниками локального руйнування матриксу під час ангіогенезу або інвазії пухлинних клітин [50, 51].

Функціональна роль МП не обмежується деградацією ЕЦМ. Вони беруть участь у регуляції імунних реакцій, загоєнні ран, ембріональному розвитку та патологічних станах, таких як хронічне запалення або онкогенез. Так, ММП-9, який експресується нейтрофілами та макрофагами, сприяє міграції імунних клітин до вогнища запалення шляхом руйнування базальної мембрани [52, 53, 54, 55]. У контексті ХРРС підвищений рівень ММП-9 у назальних секретах корелює з тяжкістю ремоделювання слизової оболонки та утворенням поліпів (Zhang et al., 2022) [41].

Крім того, МП модулюють активність біологічно важливих молекул. Так, ММП-2 і ММП-9 здатні активувати латентні форми цитокінів, зокрема TGF- β , який стимулює фіброз і проліферацію фібробластів. Цей механізм може пояснювати персистенцію запалення при хронічних риносинуситах, де TGF- β підтримує патологічне ремоделювання тканин [56, 57, 58].

Активність МП знаходиться під строгим багаторівневим контролем, оскільки їхня надмірна експресія призводить до тканинного пошкодження. На транскрипційному рівні експресія ММП індукується прозапальними цитокінами, такими як TNF- α та IL-1 β , через активацію сигнальних шляхів NF- κ B і MAPK (Sacha Robert et al., 2016) [59]. Наприклад, у пацієнтів із ХРПС підвищений рівень TNF- α у слизових оболонках супроводжується зростанням експресії ММП-9, що підтверджує зв'язок між запаленням і активністю протеаз (Xiao-wei Ding et al., 2019) [60].

Важливим механізмом регуляції є посттрансляційна активація проферментів. Більшість ММП секретуються у неактивній формі (проММП) і потребують протеолітичного розщеплення пропептиду. Цей процес може здійснюватися іншими МП (наприклад ММП-3 активує ММП-9) або сериновими протеазами, такими як плазмін. Окрім того, активність МП інгібується тканинними інгібіторами металопротеїназ (ТІМП-1, ТІМП-2), які утворюють з ферментами стабільні комплекси. Дисбаланс у співвідношенні ММП/ТІМП, зокрема зниження рівня ТІМП-1, є характерним для пацієнтів із рефрактерним риносинуситом і асоціюється з частими рецидивами (G. Guerra et al., 2020) [61].

Сучасні дослідження також вказують на роль мікросередовища в регуляції МП. Наприклад, гіпоксія, яка часто супроводжує хронічне запалення, підвищує експресію ММП-9 через активацію фактора HIF-1 α . Цей механізм може пояснювати підвищену активність МП у пацієнтів із поліпозним риносинуситом, де локальна гіпоксія слизових оболонок є частим явищем (B. Zhong et al., 2021) [62].

1.2.Патогенетична роль металопротеїназ у хронічному рецидивуючому риносинуситі

Рецидивуючий риносинусит характеризується тривалим запаленням слизових оболонок носа та приносних пазух, що призводить до частих рецидивів і прогресування структурних змін. Останні дослідження підкреслюють ключову роль металопротеїназ, зокрема ММП-7, ММП-9 та ММП-12, у патогенезі цього стану. Ці ферменти, які регулюють деградацію екстрацелюлярного матриксу та імунні реакції, стають мішенями для розуміння механізмів хронізації захворювання.

Слизова оболонка носа виконує захисну функцію, але при ХРПС її цілісність порушується через активність МП. ММП-9 і ММП-2, які належать до групи желатиназ, руйнують колаген IV базальної мембрани, що сприяє проникненню патогенів і алергенів (Watelet et al., 2004) [40]. Однак особливу увагу привертає ММП-7 (матрилізин), яка, на відміну від інших МП, не потребує активації іншими протеазами. ММП-7 експресується епітеліальними клітинами і має здатність розщеплювати білки міжклітинних з'єднань (Е-кадгерин та окклюдин), що призводить до втрати полярності епітелію та порушення бар'єрної функції (I. Can et al., 2008) [623]. Дослідження на зразках слизових оболонок хворих із ХРПС показали, що рівень ММП-7 корелює з тяжкістю клінічних симптомів, зокрема з назальною обструкцією (Bernardo Relvas Lucas et al., 2021) [20].

Хронічне запалення при ХРПС супроводжується патологічним ремоделюванням слизових оболонок, що включає гіперплазію залоз, фіброз і утворення поліпів. В даному випадку ключову роль відіграють ММП-9 і ММП-12. ММП-9, який секретується нейтрофілами та макрофагами, руйнує еластин і колаген, сприяючи проліферації фібробластів (Van Bruaene et al., 2009) [65]. ММП-12 (макрофагова еластаза) підсилює цей процес, особливо у пацієнтів із поліпозним риносинуситом, де його рівень у тканинах значно

підвищений [66]. ММП-7 також бере участь у ремоделюванні, оскільки вона активує латентні форми прозапальних цитокінів, таких як TNF- α , які стимулюють фіброз (Gueders et al., 2006) [67].

Однак, МП не лише руйнують матрикс, але й модулюють імунні реакції. ММП-9 може активувати IL-8, потужний хемоатрактант для нейтрофілів, що підсилює запалення (Chakrabarti, S., & Patel, K. D., 2005) [68]. ММП-7, з іншого боку, бере участь у процесі антигенпрезентації: вона розщеплює білки, що може впливати на активацію Т-лімфоцитів (Yuko Yokoyma et al., 2008) [69]. Ці механізми пояснюють, чому у пацієнтів із високою активністю МП спостерігається більш тяжкий перебіг захворювання.

Тканинні інгібітори металопротеїназ (ТІМП-1, ТІМП-2) регулюють активність МП. При ХРС співвідношення ММП/ТІМП часто зміщене на користь протеаз. Що наглядно продемонстровано в дослідженні 2008 року, де у пацієнтів із рецидивами ХРС рівень ТІМП-1 у слизових оболонках на 25% нижчий, ніж у здорових осіб, що було також пов'язано із неконтрольованою активністю ММП-9 (Li et al., 2008) [70]. Більше того, сучасні дані показують, що ММП-7 менше залежить від ТІМП та може залишатися активною навіть за нормального рівня інгібіторів, що робить її особливо небезпечною при хронічному запаленні (Gill et al., 2011) [71].

Крім патогенетичних особливостей, варто зазначити, що дисбаланс ММП/ТІМП може бути обумовлений генетичними факторами. Поліморфізми в генах, що кодують ММП або ТІМП, асоційовані з підвищеним ризиком ХРС. Наприклад, поліморфізм rs4898 у гені ТІМП-1 пов'язаний із зниженою експресією інгібітора та підвищеною активністю ММП-9, що підтверджено дослідженням Mrozikiewicz et al. (2022) [72]. Епігенетичні зміни (гіперметилування промотору ТІМП-1) також можуть призводити до його інгібування, що було продемонстровано в роботі Pan et al. (2019) [73].

Враховуючи вищезгадане, співвідношення ММП/ТІМП може слугувати прогностичним маркером тяжкості захворювання. Згідно із даними досліджень, у пацієнтів із співвідношенням ММП-9/ТІМП-1 > 3.0 спостерігається більша ймовірність рецидивів ХРС протягом року (OR = 2.5; 95% CI: 1.4–4.5) [74]. Крім того, низький рівень ТІМП-2 корелює зі збільшенням товщини слизової оболонки на КТ, що вказує на активне ремоделювання тканин [75].

Наслідком ремоделювання тканин в кінці кінців можуть стати фіброзні або поліпозні зміни тканин. Так, хронічний рецидивуючий риносинусит часто супроводжується утворенням назальних поліпів. Цей процес, тісно пов'язаний із активністю матриксних металопротеїназ. Наприклад, ММП-9 (желатиназа В) руйнує колаген IV базальної мембрани, що дозволяє епітеліальним клітинам мігрувати в глибокі шари слизової оболонки і формувати поліпи. Дослідження показали, що рівень ММП-9 у тканині поліпів у 3–5 разів вищий, ніж у здоровій слизовій оболонці носа [76, 77]. ММП-7 (матрилізін) також відіграє важливу роль: вона розщеплює білки міжклітинних контактів, порушуючи структуру епітелію, що в свою чергу призводить до втрати його функції як бар'єра і активує сигнальні шляхи, які стимулюють проліферацію клітин [23, 69].

Фіброз — це дещо інший ключовий аспект ремоделювання тканин, який характеризується надмірним накопиченням колагену. ММП-2 і ММП-9 беруть участь у цьому процесі через активацію трансформуючого фактора росту бета (TGF- β), який стимулює фібробласти до продукування колагену. Відтак, у пацієнтів із хронічним риносинуситом активна форма TGF- β корелює з підвищеним рівнем ММП-9 у слизових оболонках носа [20, 63, 64, 78]. ММП-12 (макрофагова еластаза) поглиблює фіброз, руйнуючи еластичні волокна, що призводить до втрати еластичності тканин і формування грубих рубців [79].

Обговорюючи баланс між ММП та ТІМП, не варто нехтувати й мікробіологічними аспектами, які можуть на цей баланс впливати безпосередньо. Дослідження демонструють, що бактеріальні колонізації (*Staphylococcus aureus* та/або *Pseudomonas aeruginosa*) посилюють активність ММП через кілька механізмів. Наприклад, протеази, які виділяє *S. aureus*, здатні безпосередньо активувати проММП-9, перетворюючи його на фермент, який руйнує матрикс [80, 81]. Крім того, бактеріальні токсини, такі стимулюють вивільнення прозапальних цитокінів (TNF- α та IL-1 β), які через активацію NF- κ B підвищують експресію ММП-9 у епітеліальних клітинах [82].

Вірусні інфекції, зокрема риновіруси, також впливають на активність ММП. Риновірусна РНК активує TLR3-рецептори, що запускає каскад сигнальних молекул (наприклад, MAPK), які збільшують продукцію ММП-9 [83]. Крім того, інтерферон-гамма (IFN- γ), який виділяється під час вірусної інфекції, підсилює експресію ММП-7, що сприяє пошкодженню епітеліального бар'єру, наслідком чого є активний хемотаксис [84].

Біоплівки, які формують бактерії (*P. aeruginosa*), створюють гіпоксичне середовище в слизових оболонках. Це активує транскрипційний фактор HIF-1 α , який, у свою чергу, індукує синтез ММП-9, посилюючи руйнування матриксу [85]. Такі зміни пояснюють, чому пацієнти з коінфекціями часто мають важчий перебіг захворювання і резистентність до стандартного лікування.

Тому визначення рівня МП може стати інструментом для прогнозування рецидивів.

1.3.Методи визначення рівня металопротеїназ у клінічній практиці

Визначення рівня металопротеїназ у клінічній практиці є важливим кроком у потенційній діагностиці та моніторингу захворювань, пов'язаних

із запаленням, ремоделюванням тканин та пухлинним ростом. Ці ферменти, особливо ММП-9 або ММП-7, беруть активну участь у руйнуванні екстрацелюлярного матриксу, що робить їх ключовими біомаркерами хронічного запалення. Проте їх точна оцінка вимагає використання різноманітних методів, кожен із яких має свої особливості, сильні сторони та недоліки. Наразі дослідники застосовують низку методів для визначення рівня та активності ММП. Серед них найпоширенішими є імуноферментний аналіз, желатинографія, імуногістохімія, полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР), мас-спектрометрія.

Імуноферментний аналіз (ELISA) — це один із найрозповсюдженіших методів для визначення концентрації ММП у біологічних рідинах (сироватка крові, слизові секрети або синовіальна рідина, тощо). Суть методу полягає у використанні специфічних антитіл, які зв'язуються з цільовим білком — в нашому випадку ММП-9 або ММП-7. Після інкубації зразка з антитілами додають фермент, який змінює колір розчину в залежності від кількості присутнього білка. Інтенсивність забарвлення вимірюється спектрофотометром, що дозволяє точно визначити концентрацію ММП [86].

Цей метод часто використовують у клінічних дослідженнях через його високу чутливість — він може виявити навіть дуже низькі концентрації білків (до 0,1 нг/мл). У дослідженні Chen et al. (2007) рівень ММП-9 у назальних секретах хворих на хронічний риносинусит вимірювали саме за допомогою ELISA [87]. В цілому, більшість дослідників для оцінки рівнів ММП використовують імуноферментний аналіз. Так, в одній із робіт виявилось, що пацієнти з концентрацією ММП-9 понад 150 нг/мл мали 70% ризик рецидиву ХРС протягом року, що дозволило використовувати цей показник для прогнозування [61].

Однак ELISA має й обмеження. Метод не розрізняє активну та неактивну (латентну) форми ферменту, що може бути важливим для оцінки

реальної активності ММП. Крім того, метод вимагає спеціального обладнання, що обмежує його використання в деяких клінічних лабораторіях.

Наступним методом, який дозволяє оцінити не лише кількість, а й активність ММП є желатинографія. Він ґрунтується на електрофорезі білків у гелі з субстратом, який ММП можуть розщеплювати (наприклад желатин або колаген). Після розділення білків гель інкубують у буфері, який активує ферменти. Ділянки, де ММП розщепили субстрат, виглядають як світлі смуги на темному фоні. Інтенсивність цих смуг відображає активність ферменту [88]. Цей метод особливо корисний для вивчення активних форм ММП. Так, у дослідженні Van Bruaene et al. (2009) за допомогою желатинографії виявили підвищену активність ММП-9 у зразках слизових оболонок пацієнтів із назальними поліпами. Активність ферменту корелювала зі ступенем ремоделювання тканин, що підкреслило його роль у патогенезі захворювання [65].

Незважаючи на переваги, желатинографія є трудомістким методом. Вона вимагає високої кваліфікації персоналу, а результати часто мають напівкількісний характер — тобто точну концентрацію ферменту визначити неможливо.

Щодо імуногістохімії, то вона дозволяє візуалізувати розподіл ММП у тканинах, що є особливо важливим для оцінки локалізації ферменту (у епітелії чи стромі). Зразок тканини фарбують специфічними антитілами, які зв'язуються з цільовим білком, а потім аналізують під мікроскопом. Так, наприклад коричневе забарвлення може вказувати на наявність ММП-7 у клітинах епітелію. Цей метод широко використовується для діагностики пухлинних процесів. У дослідженні Guerra et al. (2020) з допомогою імуногістохімії було виявлено підвищену експресію ММП-7 у епітеліальних клітинах пацієнтів із рецидивуючим риносинуситом. Це пояснювало

порушення бар'єрної функції слизової та сприяло міграції клітин, що призводило до формування поліпів [61].

Однак імуногістохімія має обмеження. Результати часто залежать від суб'єктивної оцінки морфології, а якість аналізу залежить від якості зразка тканини. Крім того, метод не надає кількісних даних про рівень білка.

Щодо ПЛР, то дане дослідження використовується для вимірювання рівня мРНК ММП, що відображає активність їх генів. Кількісна ПЛР (qPCR) дозволяє визначити, наскільки активний ген ММП-9 у клітинах слизової оболонки порівняно з контрольними генами, такими як GAPDH. Цей метод корисний для вивчення регуляції експресії ММП під впливом ліків або запальних цитокінів [87, 89].

У дослідженні Wang et al. (2021) qPCR виявила підвищену експресію гена ММП-9 у пацієнтів із важким перебігом риносинуситу. Це корелювало з підвищеним рівнем TNF- α , що підтвердило зв'язок між запаленням і синтезом ММП [20].

Однак ПЛР, як і інші описані вище методи дослідження, має свої недоліки. Він не відображає рівень білка або його активність, оскільки вимірює лише кількість мРНК. Крім того, метод вимагає високоякісного виділення РНК, що може бути складним при роботі з деградованими зразками.

Одним із високоточних та чутливих методів є мас-спектрометрія. Даний метод дозволяє ідентифікувати білки на основі їх маси та заряду. Для аналізу ММП часто використовують MALDI-TOF (Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-of-Flight). Цей метод дозволяє відрізнити різні ізоформи ММП, а також виявити посттрансляційні модифікації (глікозилювання) [90].

Так, у дослідженні Guo et al. (2023) мас-спектрометрія виявила специфічні фрагменти ММП-12 у тканинах пацієнтів із фіброзом слизових оболонок. Це дозволило пов'язати активність ферменту з накопиченням

колагену [91]. Незважаючи на точність, мас-спектрометрія залишається дорогим і складним методом, доступним лише у спеціалізованих лабораторіях. Крім того, вона вимагає тривалої підготовки зразків.

Обговорюючи питання методів дослідження металопротеїназ, варто також розглянути можливі біоматеріали для їх проведення. Зрозуміло, що вибір матеріалу однаково залежить як від цілей дослідження — оцінка системного запалення або локальних змін у тканинах, так і від методу дослідження.

Оскільки забір крові є рутинною клінічною процедурою, не дивно, що сироватка крові є одним із найдоступніших матеріалів для визначення рівня ММП. Досліджуючи сироватку крові, можна оцінити системну активність ферментів, що може бути корисно для діагностики захворювань із загальним запальним компонентом, таких як ревматоїдний артрит, при якому підвищений рівень ММП-9 у сироватці крові асоціюється з активністю захворювання та ризиком ускладнень [92].

Однак сироватка крові не завжди відображає локальні процеси у конкретних органах. Повертаючись до теми риносинуситів, у пацієнтів з ХРСзНП рівень ММП-9 у крові може бути нормальним, тоді як у слизових оболонках він значно підвищений [40]. Тому сироватка часто використовується в комбінації з іншими матеріалами.

Низка дослідників вважають, що назальний секрет і біоптати слизової оболонки являються ключовими матеріалами для дослідження місцевих патологічних процесів при риносинуситі. Зразки назального секрету збирають за допомогою тампонів або аспірації, а біоптати отримують під час ендоскопічної хірургії. Ці біоматеріали дозволяють виміряти рівень ММП безпосередньо в місці запалення. У дослідженні Shin et al. (2013) рівень ММП-9 у назальному секреті пацієнтів із ХРСзНП був у 3–5 разів вищим, ніж у здорових осіб. Це корелювало з тяжкістю симптомів, такими як закладеність носа та втрата нюху [93]. Біоптати слизової, у свою чергу,

дозволяють вивчати морфологічні зміни та експресію ММП у тканинах (особливо при використанні імуногістохімічного дослідження).

Однак, незважаючи на інформативність будь-яких із обраних методів дослідження, всі вони є інвазивними, особливо у випадку біопсій, що обмежує їх використання у рутинній практиці.

1.4.Діагностичне значення металопротеїназ у хворих з хронічним рецидивуючим риносинуситом

У здорових осіб рівні ММП підтримуються в суворій рівновазі з тканинними інгібіторами металопротеїназ, що забезпечує фізіологічне відновлення тканин. Однак при ХРПС ця рівновага порушується - рівень ММП-9 у назальному секреті пацієнтів із ХРСЗНП може досягати 200–300 нг/мл, тоді як у здорових людей він рідко перевищує 50 нг/мл. Цей фермент руйнує колаген IV базальної мембрани, сприяючи міграції еозинофілів і формуванню поліпів, що підтверджено дослідженням Shin et al. (2013), де високий рівень ММП-9 корелював із рецидивами після лікування [93].

ММП-2, який бере участь у фіброзі, також демонструє підвищену активність у пацієнтів із ХРПС. Його концентрація у слизових оболонках може бути в 2–3 рази вищою, ніж у здорових осіб. Цей фермент активує трансформуючий фактор росту бета (TGF- β), який стимулює фібробласти до виробництва колагену, що веде до втрати еластичності тканин. Дослідження Van Bruaene et al. (2009) показало, що пацієнти з підвищеним рівнем ММП-2 частіше потребували хірургічного втручання внаслідок обструкції верхніх дихальних шляхів [65].

ММП-7, яка синтезується епітеліальними клітинами, відіграє особливу роль у порушенні бар'єрної функції слизової оболонки носа та приносових пазух. Її експресія при ХРПС може бути в 4–5 разів вищою, ніж у здорових людей. Цей фермент розщеплює Е-кадгерин — білок, який

забезпечує міжклітинні контакти, що сприяє проникненню патогенів і алергенів. Дослідження Can et al. (2008) виявило, що пацієнти з високим рівнем ММП-7 у сироватці крові (>30 нг/мл) мали втричі вищий ризик розвитку гіпосмії (втрати нюху) через пошкодження нюхових рецепторів [23].

Прогностичне значення має не лише абсолютний рівень ММП, але й співвідношення ММП/ТІМП. Наприклад, співвідношення ММП-9/ТІМП-1 >3.0 асоціюється з 70% ризиком рецидиву протягом року, як показало дослідження Pérez-Novo et al. (2005) [94]. Низький рівень ТІМП-1 (<100 нг/мл) призводить до неконтрольованої активності ММП-9, що посилює фіброз і ускладнює лікування. У пацієнтів із таким дисбалансом частіше спостерігаються рефрактерні форми захворювання, які не піддаються стандартній терапії.

Вплив інфекцій на активність ММП також відіграє важливу роль. Бактерії *Staphylococcus aureus*, які часто колонізують слизові оболонки при ХРПС, виділяють протеази, що активують проММП-9. Дослідження Cheng et al. (2021) показало, що у пацієнтів із бактеріальними суперінфекціями рівень активного ММП-9 у крові зростав на 60% порівняно з тими, у кого така інфекція була відсутня [80]. З іншого боку, риновіруси, через активацію TLR3-рецепторів стимулюють синтез ММП-9 у епітеліальних клітинах, посилюючи запалення [83].

Клінічне значення цих даних полягає в можливості персоналізації лікування. Так, пацієнти з підвищеним співвідношенням ММП-7/ТІМП-2 (>2.5) мають агресивніший перебіг захворювання із швидким формуванням поліпів, що вимагає раннього призначення назальних кортикостероїдів або інгібіторів ММП [61]. Доксидиклін — антибіотик, який неспецифічно пригнічує активність ММП-9 і ММП-2 — дозволяє знизити частоту рецидивів на 35% у пацієнтів із високим рівнем цих ферментів [95].

Опираючись на проаналізовані дослідження, можна стверджувати, що стратифікація пацієнтів на основі рівнів матриксних металопротеїназ дозволяє виокремити підгрупи з різним патогенезом, прогнозом та відповіддю на терапію. Це особливо важливо для диференціації інфекційних і неінфекційних форм, поліпозного та неполіпозного фенотипів захворювання, що буде розглянуто далі, а також оцінки ефективності лікування.

Інфекційний ХРРС часто асоціюється з бактеріальними або вірусними патогенами, які модулюють активність ММП. Дані, які підтверджують цей факт були опубліковані в роботі, де у пацієнтів із бактеріальним риносинуситом, викликаним *Staphylococcus aureus*, рівень ММП-9 у назальному секреті значно вищий порівняно з алергічною формою захворювання [80, 81]. Дослідження Wang et al. (2005) показало, що бактеріальні протеази безпосередньо активують проММП-9, що призводить до його концентрації понад 250 нг/мл, тоді як при алергічному ХРРС цей показник рідко перевищує 150 нг/мл [81].

Неінфекційний ХРРС (асоційований із алергією або еозинофільним запаленням) частіше характеризується підвищенням ММП-7. Цей фермент, який синтезується епітеліальними клітинами, порушує бар'єрну функцію слизової, сприяючи проникненню алергенів. У дослідженні Can et al. (2008) рівень ММП-7 у сироватці крові пацієнтів із алергічним ХРС був удвічі вищим, ніж у тих, хто страждав на інфекційну форму [23].

Поліпозний ХРС супроводжується вираженим ремоделюванням тканин, де ключову роль відіграють ММП-9 і ММП-12. У пацієнтів із ХРСзНП рівень ММП-9 у тканинах може досягати 400 нг/мг, тоді як при неполіпозній формі він становить лише 100–150 нг/мг. ММП-12, який виділяють макрофаги, сприяє руйнуванню еластичних волокон і формуванню фіброзу, що пояснює часті рецидиви після хірургічного видалення поліпів [96].

ХРСбезНП, навпаки, частіше пов'язаний із підвищенням ММП-2 і ММП-3, які беруть участь у деградації колагену та протеогліканів. Дослідження Van Bruaene et al. виявило, що рівень ММП-2 у слизових оболонках пацієнтів із неполіпозним ХРС був на 50% вищим, ніж у контрольної групи, що корелювало з набряком і закладеністю носа [65].

Варто зазначити, що консервативне лікування ХРС дає змогу знижувати активність ММП шляхом пригнічення прозапальних цитокінів. Так, при використанні топічних стероїдів впродовж 3 місяців рівень ММП-9 у знижується на 60%, а співвідношення ММП-9/ТІМП-1 нормалізується з вірогідністю до 70% [97].

Хірургічне видалення поліпів також впливає на рівень ММП, але ефект може бути тимчасовим. Відтак, в дослідженні Shin et al. (2013) було виявлено, що через 6 місяців після операції рівень ММП-9 у пацієнтів із поліпозним ХРС повертався до 80% від початкового значення, що часто передувало рецидиву [93]. Проте комбінація хірургії та інгібіторів ММП може продовжити ремісію.

1.5.Перспективи використання матриксних металопротеїназ як біомаркерів та мішеней для терапії при хронічному рецидивуючому риносинуситі

Контроль рівня ММП під час лікування дозволяє не лише оцінити його ефективність, але й прогнозувати ризик рецидивів. У *in vivo* дослідженні поліпозного риносинуситу, в пацієнтів, які отримували інгаляційні кортикостероїди (флутиказон), спостерігалось зниження рівня ММП-9 у назальному секреті на 50% і більше протягом перших трьох місяців лікування, що корелювало з 60% зменшенням ймовірності рецидиву протягом року. Це підтверджено одним із останніх досліджень Кіо та інші, де нормалізація співвідношення ММП-9/ТІМП-1 спостерігалася у 70%

пацієнтів після 12 тижнів терапії [98]. Кортикостероїди пригнічують транскрипцію генів ММП через інгібування NF-κB — ключового регулятора запалення. Однак, реакція на лікування може суттєво відрізнятися в залежності від форми захворювання в кожного окремого пацієнта, з чим може бути і пов'язана низька ефективність топічних стероїдів у певної когорти пацієнтів з ХРС.

При інфекційному ХРС, спричиненому *Staphylococcus aureus* або *Pseudomonas aeruginosa*, антибіотикотерапія (макроліди) також впливає на активність ММП. В одному із досліджень було показано, що азитроміцин знижує рівень ММП-9 у назальному секреті на 40% внаслідок пригнічення секреції TNF-α та IL-1β — цитокінів, які стимулюють синтез протеаз [80, 81]. Проте, при неінфекційних формах, таких як еозинофільний риносинусит, антибіотики менш ефективні, що підкреслює важливість стратифікації пацієнтів на основі біомаркерів.

Також одними із перспективних препаратів, які можуть прямо впливати на синтез ММП є моноклональні антитіла. У дослідженні Bachert et al. (2020) шестимісячна терапія дупілумабом призвела до зниження рівня ММП-7 у сироватці крові на 55%, що супроводжувалося зменшенням розміру поліпів і покращенням нюхової функції [99]. Це свідчить про те, що моніторинг ММП може стати інструментом для вибору між стандартними протоколами та біологічною терапією, особливо у пацієнтів із рефрактерними формами захворювання.

Відносно новим та перспективним класом препаратів, який дозволяє пригнічувати продукцію ММП є інгібітори ММП. Одним із представників даної групи та за сумісництвом антибіотиком, являються низькомолекулярні інгібітори - доксициклін. Доксициклін неспецифічно пригнічує активність ММП-9 і ММП-2, що підтверджено низкою досліджень [100], в тому числі в роботі Ragab et al. (2003), де його застосування протягом трьох місяців знизило рівень ММП-9 на 45% і

частоту рецидивів на 35% [101]. Однак, довгострокове використання доксицикліну може супроводжуватися побічними ефектами, пов'язаними із його антибактеріальною дією - дисбіоз кишечника або фотосенсибілізація, тощо. Внаслідок цього його тривале та широке застосування не є обґрунтованим. Тому вчені всього світу продовжують пошуки ефективних терапевтичних засобів.

Наразі сучасні експериментальні підходи включають розробку моноклональних антитіл, мішенями яких є конкретні ізоформи ММП. Наприклад, GS-5745 (андексаніб) — це антитіло проти ММП-9, яке зараз знаходиться у фазі II клінічних випробувань. Попередні дані свідчать, що GS-5745 знижує активність ММП-9 на 70%, однак препарат використовується для лікування виразкового коліту [102]. Інший перспективний препарат — інгібітор ММП-12, який у дослідженні на тваринах (миші) зменшував фіброзні зміни слизових оболонок на 50% без впливу на інші органи [103].

Однак основним викликом залишається специфічність інгібіторів. Більшість ранніх препаратів, таких як маримастат, пригнічували широкий спектр ММП, що призводило до серйозних побічних ефектів, зокрема біль у суглобах та порушення загоєння ран. Дослідження Coussens et al. (2002) показало, що неселективні інгібітори ММП підвищують ризик ускладнень через порушення фізіологічних функцій цих ферментів, таких як ангіогенез і репарація тканин [104]. Тому сучасні дослідження зосереджені на створенні селективних інгібіторів, які цілять лише патологічні ізоформи.

Для подолання проблем системної токсичності нині розробляються інноваційні методи доставки до необхідних мішеней інгібіторів ММП. Наночастки, функціоналізовані антитілами або пептидами, дозволяють доставляти препарати безпосередньо до місця запалення. Цей підхід водночас дозволяє зменшити дозу препарату, що знижує ймовірність побічних ефектів.

Іншим перспективним напрямком є використання CRISPR/Cas9 для редагування генів, які кодують ММП. Експериментальні роботи на клітинних культурах показали, що вимкнення гена ММП-9 знижує інвазивність фібробластів і запобігає руйнуванню базальної мембрани [105]. Хоча ця технологія поки що знаходиться на ранніх етапах, вона відкриває нові горизонти для лікування хронічних захворювань, пов'язаних із ремоделюванням тканин.

Станом на 2024 рік кілька препаратів на основі інгібіторів ММП проходять клінічні випробування. Окрім GS-5745, перспективним кандидатом є AZD1236 — селективний інгібітор ММП-9 і ММП-12, який у фазі I випробувань продемонстрував здатність знижувати рівень цих ферментів у сироватці крові на 50% без серйозних побічних ефектів [106]. Інший препарат, SB-3CT, мішенями якого є ММП-2 і ММП-9, показав ефективність у зменшенні фіброзу в доклінічних моделях, але його клінічне застосування потребує подальших досліджень [107].

Також важливим аспектом є комбінація інгібіторів ММП із сучасними біологічними препаратами. Поєднання дупілумабу з інгібітором ММП-7 може посилити ефект терапії, оскільки IL-4 стимулює експресію ММП-7 у епітеліальних клітинах. Подібні комбінації дозволяють одночасно впливати на різні ланки патогенезу, що особливо актуально для пацієнтів із полірезистентними до лікування формами ХРС.

Варто зазначити, що використання ММП як біомаркерів і мішеней терапії вимагає врахування низки етичних та практичних аспектів. По-перше, висока вартість моноклональних антитіл обмежує їх доступність для широкого кола пацієнтів. По-друге, тривале застосування інгібіторів ММП може порушити фізіологічні процеси – регенерацію тканин або імунний захист, що вимагає ретельного та частого моніторингу за станом здоров'я пацієнта.

Крім того, інтерпретація рівнів ММП у клінічній практиці потребує стандартизації методів діагностики. Наприклад, результати ELISA можуть відрізнятися між лабораторіями через різні набори антитіл, що ускладнює порівняння даних. Дослідження Smith et al. (2017) зазначило необхідність створення міжнародних протоколів для вимірювання ММП, які б забезпечили відтворюваність результатів [108].

Узагальнюючи все вищесказане, ММП відкривають нові горизонти в діагностиці та лікуванні хронічного рецидивуючого риносинуситу. Їх рівень у біологічних рідинах і тканинах може дозволити прогнозувати перебіг захворювання, оцінювати ефективність терапії та вибирати персоналізовані підходи. Розробка селективних інгібіторів, таких як моноклональні антитіла або нанотехнологічні препарати є багатообіцяючими. Однак для повної реалізації потенціалу ММП необхідно подолати певні обмеження, до яких належать наступні:

1. Стандартизація методів діагностики для забезпечення точності та відтворюваності результатів.
2. Розробка селективних інгібіторів, які мінімізують вплив на фізіологічні функції ММП.
3. Зменшення вартості біологічних препаратів для широкого застосування в клінічній практиці.

Тому, наше дослідження зосереджене саме на реалізації стандартизації методів діагностики, водночас з визначенням діагностичного значення підвищення рівня цинк залежних металовмісних протеїназ у хворих з хронічним рецидивуючим риносинуситом.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Хронічний риносинусит – це стан, який характеризується хронічним запальним процесом слизової оболонки носової порожнини та приноскових пазух, що вражає близько 12% європейської популяції [2, 6, 27, 109]. Станом на сьогодні, ХРС за типом запального процесу та ремоделюванням тканин слизової оболонки прийнято поділяти на два фенотипи – хронічний риносинусит з назальними поліпами та хронічний риносинусит без назальних поліпів. На відміну від ХРСзНП, який характеризується надмірною деградацією позаклітинного екстрацелюлярного матриксу, наслідком чого є утворення псевдокіст або поліпів із накопиченням альбуміну та утворенням набряку, при ХРСбезНП відмічається надмірне відкладення позаклітинного екстрацелюлярного матриксу, яке супроводжується активними процесами фіброзу [40, 65, 110].

Матричні металопротеїнази – це сімейство цинкзалежних ендопептидаз, які відіграють ключову роль у деградації базальних мембран і позаклітинного матриксу. Дослідження показали, що ММП-7 та МММР-9 можуть відігравати важливу роль у розвитку ХРС [54, 111]. Ці ферменти можуть експресуватися різними типами клітин, що знаходяться в носовій порожнині, включаючи епітеліальні клітини, фібробласти, макрофаги та нейтрофіли [112]. ММП-7 та ММП-9 можуть деградувати компоненти позаклітинного матриксу, наслідком чого є порушення цілісності епітеліального бар'єру, запалення та ремоделювання слизової оболонки носової порожнини [113]. При цьому ММП-7 та ММП-9 є одними з найбільш дослідженими із 23 цинкзалежних металопротеїназ, однак достовірної інформації щодо їх ролі в процесі розвитку та перебігу хронічного риносинуситу наразі все ще не має [61]. Тому дані ферменти залишаються предметом дискусій, що спонукало нас до проведення даного дослідження.

Метою нашого дослідження було визначити діагностичне значення підвищення рівня цинк залежних металовмісних протеїназ у хворих з хронічним рецидивуючим риносинуситом.

У відповідності до мети сформульовані наступні **задачі дослідження**:

1. Визначити рівень цинк залежних ендопептидаз в тканинах хворих із ХРСзНП та ХРСбезНП.
2. Визначити рівень ММП-9 в передопераційному періоді в сироватці крові, оболонці кісти та поліпів, які були видалені під час проведення хірургічного втручання.
3. Оцінити рівень експресії ММП-7 у оболонці кісти та поліпів в пацієнтів з ХРС та порівняти їх з рівнем ММП-9.
4. Порівняти патогістологічну картину післяопераційного матеріалу та перебіг післяопераційного періоду у хворих з різними фенотипами ХРС (ХРСзНП та ХРСбезНП).
5. Визначити клінічне значення рівня ММП-7 та ММП-9 в прогнозі перебігу післяопераційного періоду у хворих з ХРС.
6. Проаналізувати частоту рецидивів ХРС у хворих після проведеного хірургічного лікування в залежності від рівня ендопептидаз.

Під час проведення дослідження ми керувалися принципами Гельсінської декларації. Комісія з біомедичної етики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця підтвердила відповідність цього наукового дослідження етичним і морально-правовим стандартам, визначеним наказом Міністерства охорони здоров'я України №281 від 01.11.2000 року.

Дослідження виконано в рамках науково-дослідної роботи кафедри оториноларингології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця “Інноваційні підходи до діагностики та лікування гострої та

хронічної патології вуха, верхніх дихальних шляхів та суміжних ділянок”, № держреєстрації 0123U1000921.

2.1. Дизайн дослідження

Дизайн дослідження ґрунтується на теоретичному обґрунтуванні, яке передбачає детальний аналіз рівнів ММП-9 та ММП-7, а також оцінку їх діагностичного значення у пацієнтів із рецидивуючим хронічним риносинуситом. Основною метою є розробка наукового підґрунтя для стандартизації даних імуноферментного аналізу рівнів цинк-залежних ендопротейназ, що сприятиме розширенню масштабів подальших досліджень. Крім того, це дозволить ефективніше стратифікувати пацієнтів за необхідністю призначення таргетної анти-ММП терапії, що, своєю чергою, може підвищити персоналізований підхід до лікування хронічного риносинуситу.

В свою чергу, це створить передумови для виділення групи пацієнтів, які потребують посиленого контролю після хірургічного втручання для моніторингу перебігу захворювання. Також це забезпечить науково обґрунтовану необхідність застосування додаткових методів обстеження з метою визначення ендотипу ХРС та оптимізації підходів до його лікування. Враховуючи теоретичне підґрунтя, нами було розроблено системний підхід до аналізу проблеми оцінки факторів ризику рецидиву, який став ключовою основою для реалізації завдань нашого дослідження. Дизайн дослідження візуалізовано на **рисунку 2.1**.



Рисунок 2.1. Дизайн дослідження

Об'єктом дослідження є хронічний риносинусит.

Предмет дослідження - клінічні симптоми хворих на хронічний риносинусит, клінічний стан хворих, їх анамнестичні дані, рівень цинк залежних ендопептидаз.

Для досягнення поставлених завдань, дослідження було проведено в період 2019-2024 років на базах кафедри оториноларингології НМУ імені О.О. Богомольця. Всього в дослідження було включено 87 пацієнтів із діагнозом хронічний риносинусит, що відповідало критерія EPOS 2020 [27] та 12 пацієнтів із викривленням носової перегородки у якості групи контролю (для оцінки «референтних» значень при аналізі рівнів цинк залежних ендопептидаз). Тобто вся вибірка склала 99 осіб.

Критеріями включення в дослідження слугували наступні:

- Вік 18 - 60 років.

- Пацієнти з показаннями до оперативного втручання в порожнині носа з хронічним риносинуситом з назальними поліпами або з хронічним риносинуситом без назальних поліпів.
- Письмова інформована згода.

Критерії не включення:

- Відсутність всіх передопераційних досліджень (ендоскопії носової порожнини, КТ ПНП (комп'ютерна томографія приносових пазух), лабораторних досліджень: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, серологічні дослідження на інфекції (ВІЛ, гепатит С, гепатит В, сифіліс), коагулограму, ЕКГ (електрокардіографію), рентгенографію легень;
- Відмова від участі в дослідженні;
- Будь-які пухлинні процеси порожнини носа та приносових пазух;
- Наявність гострого риносинуситу;
- Наявність ускладнень риносинуситу;
- Наявність важких системних захворювань;
- Вагітність;
- Прийом системних або топічних глюкокортикостероїдів та/або антибактеріальних засобів за останні 2 і до хірургічного втручання;

Критерії виведення пацієнта з дослідження:

- Неможливість спостереження за пацієнтом в регламентовані дизайном дослідження терміни.

Пацієнти включені в основну групу були поділені на 2 підгрупи, в залежності від фенотипу ХРС - ХРСзНП (n=38) та ХРСбезНП (n=49). Також до дослідження було залучено 12 осіб з викривленням носової перегородки

без наявності ХРС для контрольної групи - дані пацієнти письмово погодили свою участь в дослідженні. Розподіл пацієнтів за клініко-демографічними даними наведено в **таблиці 2.1.**

Згідно отриманих результатів розподіл за віком був статистично подібний у всіх групах досліджуваних. Так, середній вік пацієнтів складав $41,3 \pm 4,4$ роки для підгрупи з назальним поліпозом, $40,5 \pm 3,2$ років для підгрупи з кістами верхньощелепних пазух та $39,4 \pm 5,9$ років для пацієнтів групи контролю. Розподіл за статтю показав, що в усіх групах переважали чоловіки, що може бути обумовлено низкою варіабельних чинників, водночас при порівнянні груп між собою за критерієм хі-квадрат не було виявлено достовірної різниці між ними, $p < 0,05$. При цьому дані анамнезу пацієнтів вказують на те, що в частота алергічного риніту в підгрупі ХРСзНП була достовірно вища, порівняно з підгрупою ХРСбезНП та контрольною групою, $p < 0,05$. Подібна ситуація спостерігається із бронхіальною астмою, проте через низький об'єм вибірки розрахувати достовірність не вдалось. Також було оцінено наявність шкідливих звичок у пацієнтів, що може впливати на імунологічну реактивність слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, та виявлено, що групи були між собою подібні, $p < 0,05$.

Таблиця 2.1.

Характеристика груп пацієнтів.

Показники	Основна група (n=87)		Контрольна група (n=12)	P**
	ХРСзНП (n=38)	ХРСбезНП (n=49)		
Вік (Сер. $\pm$ СВ)*	$41,3 \pm 4,4$	$40,5 \pm 3,2$	$39,4 \pm 5,9$	0,18
Стать (чоловіки/жінки), n,	22/16,	35/14	8/4,	0,112

%	(57,9%/42,1%)	(71,4%/28,6%)	(66,6%/33,4%)	
Анамнестичні дані, n, (%):				
- Алергічний риніт	25, (65,8)	13, (26,5)	3, (25)	0,048
- Бронхіальна астма	6 (15,7)	1 (2,04)	0 (0)	-
- Тютюнопаління	28 (73,7)	34 (69,4)	7 (58,3)	0,269
* середнє значення ± стандартне відхилення; ** $p < 0,05$ вважається статистично значимим.				

2.2. Протокол діагностики та лікування пацієнтів

Всі пацієнти, які були включені в дослідження проходили передопераційну підготовку, яка передбачала проведення ендоскопії носової порожнини, КТ ПНП (комп'ютерна томографія приноскових пазух), стандартизований передопераційний пакет аналізів (загальний аналіз крові розгорнутий, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, серологічні дослідження на інфекції (ВІЛ, гепатит С, гепатит В, сифіліс), коагулограму, ЕКГ (електрокардіографію), рентгенографію легень (або флюорографію) та додатково визначення ММП-9 в сироватці крові.

За відсутності протипоказань до хірургічного втручання, всім пацієнтам проводилось FESS (функціональна ендоскопічна синус-хірургія), яка полягала в видаленні поліпозних чи кістозних тканин з допомогою ендоскопа та додаткових інструментів.

Видалені патологічні матеріали в обов'язковому порядку направлялись на патогістологічне дослідження, що є стандартною медичною процедурою.

У якості післяопераційного лікування хворим обох груп призначались наступне: промивання носової порожнини сольовими розчинами, після чого

пацієнти мали застосовувати назальний спрей з діючою речовиною мометазона фуроат по 2 дози в кожную ніздрю 2 рази на добу впродовж 3-х місяців.

Для оцінки рецидивів захворювання пацієнти перебували під спостереженням від 1 до 4 років.

2.3. Анкетування пацієнтів

За регламентом дослідження в післяопераційному періоді всім пацієнтам проводилось анкетування опитувальником NOSE (Nasal Obstruction Symptom Evaluation) на 3й, 7й та 14й дні післяопераційного періоду. З самою анкетой можна ознайомитись на **рисунку 1**. Методика анкетування за шкалою NOSE призначена для оцінки вираженості симптому закладеності носа та його впливу на повсякденне життя людини. Вона допомагає зрозуміти тяжкість симптомів. Пацієнту пропонувалось заповнити анкету з п'ятьма питаннями, які стосуються ключових аспектів назальної обструкції. Кожен симптом оцінювався за шкалою від 0 до 4 балів, де 0 означає повну відсутність проблем, а 4 — максимальний дискомфорт. Після заповнення, бали за всі п'ять питань додаються. Оскільки максимальна сума становить 20 балів ($4 \text{ бали} \times 5 \text{ питань}$), для зручності її перетворюють на відсотки. Для цього загальну кількість балів множать на 5. Наприклад, якщо пацієнт набрав 10 балів, це буде 50% ($10 \times 5 = 50$). Ця відсоткова шкала допомагає класифікувати стан: від 0–25% (легкі симптоми) до 76–100% (дуже виражені симптоми). Отримані після анкетування результати вносились в базу даних.

	Проблема відсутня	Незначна проблема	Помірна проблема	Значна проблема	Тяжка проблема
Набряк в носі або задишка	0	1	2	3	4
Закладеність носа або назальна обструкція	0	1	2	3	4
Постійне порушення носового дихання	0	1	2	3	4
Порушення сну	0	1	2	3	4
Недостатність носового дихання під час фізичного навантаження	0	1	2	3	4

Оцінка NOSE (сума балів симптомів помножена на 5): _____

Класифікація тяжкості назальної обструкції: помірна (5-25) | середня (30-50) | тяжка (55-75) | екстримальна (80-100)

Рисунок 2.2. Адаптована українськомовна анкета NOSE

2.4. Робота з біологічними матеріалами

В процесі хірургічного лікування ХРС, видалений патологічний матеріал (кісти, поліпи) фрагментувався та направлявся на патогістологічне дослідження. Попередньо патологічний матеріал поміщався в контейнер з формальдегідом, а далі в умовах патогістологічного відділення фарбувався з наступним формуванням парафінових блоків та проведенням наступного мікроскопічного дослідження, для чого далі депарафіновані блоки фарбувались з наступним дослідженням на світловому мікроскопі Olympus.

Фрагменти слизової оболонки осіб контрольної групи відбирались при проведенні вазотомії нижніх носових раковин - під час сепарування від кісткової частини нижньої носової раковини.

Дослідження ММП-9

Визначення ММП-9 в сироватці крові було проведено з допомогою діагностиків ELISA kit, німецького виробництва. Також, в процесі хірургічного втручання видалений матеріал (поліпи або псевдокісти при ХРС та слизова оболонка при вазотомії нижніх носових раковин)

фрагментувався, маркувався та відразу поміщався в дюар з рідким азотом, де зберігався при температурі -80°C . Після екстракції із дюара, з матеріалу формувались кріоблоки, які висушувались впродовж 24 годин, які далі фіксувались в розчинах та інкубувались для подальших досліджень.

Для гомогенізації тканини її розморожували, зважували, і додавали 0,9% розчину NaCl. Потім тканину гомогенізували при 1000 об/хв протягом 5 хв та далі центрифугували при 1500G та температурі 4°C . Визначення ММП-9 та ММП-7 в тканинах проводили з допомогою діагностиків анти-ММП-9 анти-ММП-7 NeoMarkers, США, були інкубовані та оцінені з допомогою метода описаним Lechapt-Zalcman (визначалось відсоткове відношення позитивних щодо ММП-9 та ММП-7 поверхневих епітеліальних полів від загальної кількості поверхневих епітеліальних полів, присутніх на кожному зрізі).

Електронна мікроскопія

Також включеним в дослідження пацієнтам на 7й та 14й дні післяопераційного періоду використовуючи методику Koniar та інш. [114], було оцінено частоту биття ворсинок миготливого епітелію. Для цього, попередньо змоченою в фізіологічному розчині, цитологічною щіткою проводився забір матеріалу з середньої та нижньої носових раковин (без проведення додаткової місцевої чи загальної анестезії), який далі поміщався в еппендорф з середовищем RPMI 1640, в якому зберігався до подальшої фіксації на предметному склі для проведення відеоелектронної мікроскопії з визначенням частоти биття ворсинок миготливого епітелію носової порожнини. Кожне готове предметне скло досліджували протягом 10 хвилин. За умови наявності акінетичних війок (пошкоджені елементи епітелію під час забору матеріалу або його зберігання) були виключені з

дослідження. Рух війок записувався за допомогою цифрової відеокамери зі швидкістю 500 кадрів на секунду.

2.5. Аналіз даних

Оцінка стану пацієнтів, які були розподілені між основною та контрольною групами, здійснювалася з використанням комплексного статистичного аналізу, що включав описові, параметричні та непараметричні методи.

1. Описова статистика

Для характеристик кількісних та якісних показників пацієнтів було проведено розрахунок таких статистичних параметрів:

- Кількісні змінні: кількість спостережень (n) – загальна кількість учасників у кожній групі; середнє арифметичне (M) – показник центральної тенденції, що відображає середнє значення вибірки; медіана (Me) – значення, яке розділяє вибірку навпіл, забезпечуючи більш стійку характеристику у разі наявності викидів; стандартне відхилення (SD) – міра розсіювання даних відносно середнього значення; діапазон варіації ($Min-Max$) – мінімальне та максимальне значення, що визначають межі вибірки; інтерквартильний розмах (IQR , 25-й та 75-й перцентилі) – показник розкиду значень, який використовується для аналізу розподілу вибірки та виявлення аномальних значень.
- Якісні змінні: частота (n) – абсолютна кількість випадків у кожній категорії; частка (%) – відсоткове співвідношення кожної категорії від загальної кількості спостережень.

2. Аналіз розподілу даних

Перед застосуванням порівняльних статистичних методів була проведена оцінка розподілу кількісних змінних у групах: для перевірки

відповідності вибірки нормальному розподілу застосовувався критерій Шапіро-Вілка. Він дозволяє оцінити, наскільки емпіричний розподіл відхиляється від нормального. Якщо $p < 0,05$, розподіл вважався відмінним від нормального, що вимагало використання непараметричних методів аналізу.

3. Порівняльний аналіз між двома групами

Залежно від типу розподілу даних обиралися відповідні статистичні критерії:

- Якщо дані відповідали нормальному розподілу, для порівняння груп застосовувався t-критерій Стюдента для незалежних вибірок.
- За умови, що дані не відповідали нормальному розподілу, для порівняння використовувався непараметричний критерій Манна-Вітні, що аналізує різницю між медіанами двох незалежних вибірок.
- Для оцінки якісних змінних між групами застосовувався χ^2 -критерій (критерій Пірсона), що дозволяє оцінити взаємозв'язок між категоріальними змінними.

4. Порівняння між трьома та більше групами

Для виявлення відмінностей між трьома групами (підгрупа А, підгрупа Б, контрольна група) використовувався дисперсійний аналіз (ANOVA). ANOVA (однофакторний дисперсійний аналіз) дозволяв оцінити, чи існують статистично значущі відмінності між середніми значеннями більше ніж у двох групах. Якщо ANOVA виявляв значущі відмінності ($p < 0,05$), додатково проводилися пост-хок тести (наприклад, критерій Тьюкі або критерій Даннета), які дозволяли встановити, між якими саме групами існують статистично значущі розбіжності.

5. Кореляційний аналіз

Для оцінки взаємозв'язків між досліджуваними показниками проводився кореляційний аналіз, що дозволяв визначити силу та напрямок зв'язку між змінними. Залежно від характеру розподілу даних використовувалися різні

методи оцінки кореляцій: кореляція Пірсона – застосовувалася для кількісних показників із нормальним розподілом. Визначалася за допомогою коефіцієнта кореляції r (коефіцієнт Пірсона), який варіюється в межах від -1 до $+1$, де $r > 0$ – позитивна кореляція (збільшення одного показника супроводжується зростанням іншого), $r < 0$ – негативна кореляція (збільшення одного показника супроводжується зменшенням іншого), $r = 0$ – відсутність лінійного зв'язку між змінними, $p < 0,05$ – статистично значущий зв'язок; кореляція Спірмена – використовувалася для оцінки взаємозв'язків між кількісними змінними з ненормальним розподілом або порядковими змінними. Коефіцієнт ρ (Спірмена) визначав силу монотонного (нелінійного) зв'язку між змінними.

6. Програмне забезпечення

Для первинної обробки даних та їх структурування використовувалося Microsoft Office 2019 Excel. Для статистичного аналізу та побудови математичних моделей застосовувалося IBM SPSS 22.0, яке забезпечувало розрахунок параметричних та непараметричних критеріїв.

2.6. Етичні аспекти

Робота була проведена відповідно до Кодексу етики Всесвітньої медичної асоціації (Декларація Гельсінкі), стандартів GCP в межах НДР “Інноваційні підходи до діагностики та лікування гострої та хронічної патології вуха, верхніх дихальних шляхів та суміжних ділянок”, № держреєстрації 0123U1000921.

В ході виконання даного дослідження не виникало жодних конфліктів інтересів між авторами роботи. Це стосується як фінансових питань, так і особистих взаємовідносин чи питань авторства. Жодні зовнішні фактори не вплинули на об'єктивність проведеного дослідження та достовірність

отриманих результатів. Дослідження проводилося за власні кошти авторів, без залучення грантів чи інших форм фінансової підтримки.

Також, я, як автор роботи, офіційно засвідчую, що при підготовці та написанні даного дослідження не використовувались жодні інструменти чи технології штучного інтелекту. Всі матеріали, аналіз та висновки є результатом власної дослідницької роботи.

РОЗДІЛ 3. ЕКСПРЕСІЯ ММП-9 В СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА ТКАНИНАХ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ РИНОСИНУСИТОМ

Хронічний риносинусит — це захворювання, яке характеризується тривалим запаленням слизових оболонок носа та приносових пазух, що призводить до структурних змін, таких як утворення поліпів, фіброз і порушення функції епітеліального бар'єру. Одним із ключових біомаркерів, які відображають активність захворювання, є матриксна металопротеїназа-9. Цей фермент, який бере участь у деградації екстрацелюлярного матриксу, відіграє важливу роль у патогенезі ХРС, зокрема в руйнуванні базальної мембрани, інфільтрації імунних клітин і ремоделюванні тканин.

Рівень ММП-9 у сироватці крові є відображенням системного запалення, яке часто супроводжує ХРС. Наприклад, дослідження Wang et al. (2012) показало, що у пацієнтів із поліпозним риносинуситом концентрація ММП-9 у сироватці крові була в 2,5 рази вищою, ніж у здорових осіб [9]. Це пов'язано з тим, що ММП-9 вивільняється нейтрофілами та макрофагами під впливом прозапальних цитокінів, які активують сигнальні шляхи NF-κB та MAPK [60].

Однак експресія ММП-9 не є однорідною серед пацієнтів із ХРС та часто питання її дослідження в сироватці крові при місцевих запальних процесах залишається дискусійним. Певні дослідження демонструють, що показник ММП-9 сироватки крові є достатньо чутливий при ХРС, інші ж показують абсолютно протилежний результат. Так, наприклад у дослідженні Liu et al. (2021) було виявлено, що рівень ММП-9 у сироватці крові корелював із тяжкістю симптомів, таких як закладеність носа та втрата нюху. Пацієнти з високою концентрацією ММП-9 мали на 40% вищий ризик рецидиву протягом року порівняно з тими, у кого рівень був нижчим [55]. Це підкреслює потенційну роль ММП-9 як прогностичного маркера, який може допомогти у виборі індивідуальної терапії.

Важливим аспектом є зв'язок між рівнем ММР-9 і відповіддю на лікування. У дослідженні Maniu et al. (2020) пацієнти, які отримували топічні кортикостероїди, демонстрували зниження рівня ММР-9 у сироватці крові на 50% протягом перших трьох місяців терапії, що також супроводжувалось зниженням клінічної симптоматики хворих [115].

Крім того, рівень ММР-9 може бути корисним для диференціації різних форм ХРС. Наприклад, у пацієнтів із еозинофільним риносинуситом концентрація ММР-9 у сироватці крові часто вища, ніж при нейтрофільному ендотипі захворювання. Дослідження Bochner та Stevens (2020) показало, що пацієнти з еозинофільним фенотипом мали середній рівень ММР-9 досягає 180 нг/мл, тоді як у пацієнтів із нейтрофільним ендотипом цей показник становив 110 нг/мл [116]. Це свідчить про те, що ММР-9 може слугувати маркером для стратифікації пацієнтів і вибору таргетної терапії.

Таким чином, експресія ММР-9 у сироватці крові відображає не лише активність запалення, але й тяжкість захворювання, ризик рецидивів та відповідь на лікування. Її моніторинг може стати важливим інструментом для персоналізації терапії та покращення результатів лікування пацієнтів із хронічним риносинуситом.

Згідно з дизайном дослідження, під нашим наглядом знаходилось 99 осіб - 87 осіб основної групи та 12 осіб контрольної групи, яких під час передопераційної підготовки проводився забір сироватки крові з метою оцінки загально клінічних аналізів та проведення імуноферментного аналізу для визначення рівнів ММР-9. Більше того, для порівняння рівня експресії даного ферменту, він також аналізувався з допомогою імуногістохімічного дослідження післяопераційних біоптатних матеріалів (які були видалені в процесі хірургічного лікування). Для цього був використаний метод Lechapt-Zalzman, при якому визначалось відсоткове відношення позитивних

щодо ММП-9 поверхневих епітеліальних полів від загальної кількості поверхневих епітеліальних полів, присутніх на кожному зрізі.

Оцінені показники рівня ММП-9 пацієнтів в сироватці крові до хірургічного втручання. Дані наведені на **рисунку 3.1**.

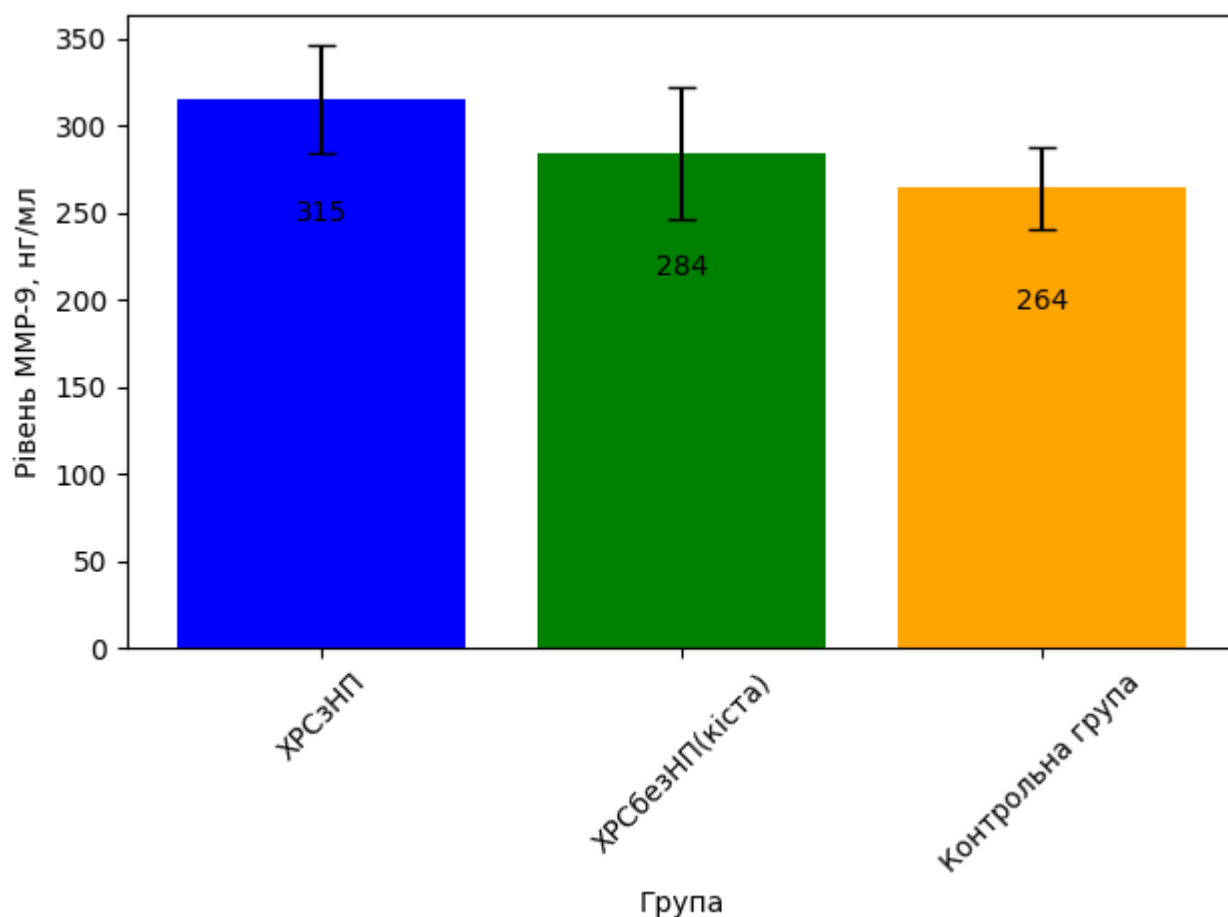


Рисунок 3.1. Рівень ММП-9 в сироватці крові обстежуваної вибірки.

Так, для підгрупи з назальним поліпозом показник рівня ММП-9 плазми крові становив 315 ± 31 нг/мл, для ХРСбезНП - 284 ± 38 нг/мл та для групи контролю - 264 ± 33 нг/мл. При порівнянні груп між собою за т-тестом достовірна різниця між групами не була виявлена, $p > 0,05$. Що може бути обумовлено низьким об'ємом вибірки. Проте, тенденція з дещо вищим показником ММП-9 в сироватці крові в підгрупі ХРСзНП може бути

пов'язана із вищою частотою захворювань пов'язаних з atopічними станами - алергічний риніт, бронхіальна астма, в цій підгрупі, які за своїм патогенезі можуть мати системний характер.

При проведенні імуногістохімії було виявлено, що індекс відношення полів з ММП-9 був значно вищий у підгрупі з ХРСзНП та становив 40% порівняно із іншими групами. Індекс групи ХРСбезНП досягав значення 24%, а для групи контролю 18%. Дані розподілу ММП-9 в гістологічних зразках наведено на рисунку 3.2 (діаграма box-plot).

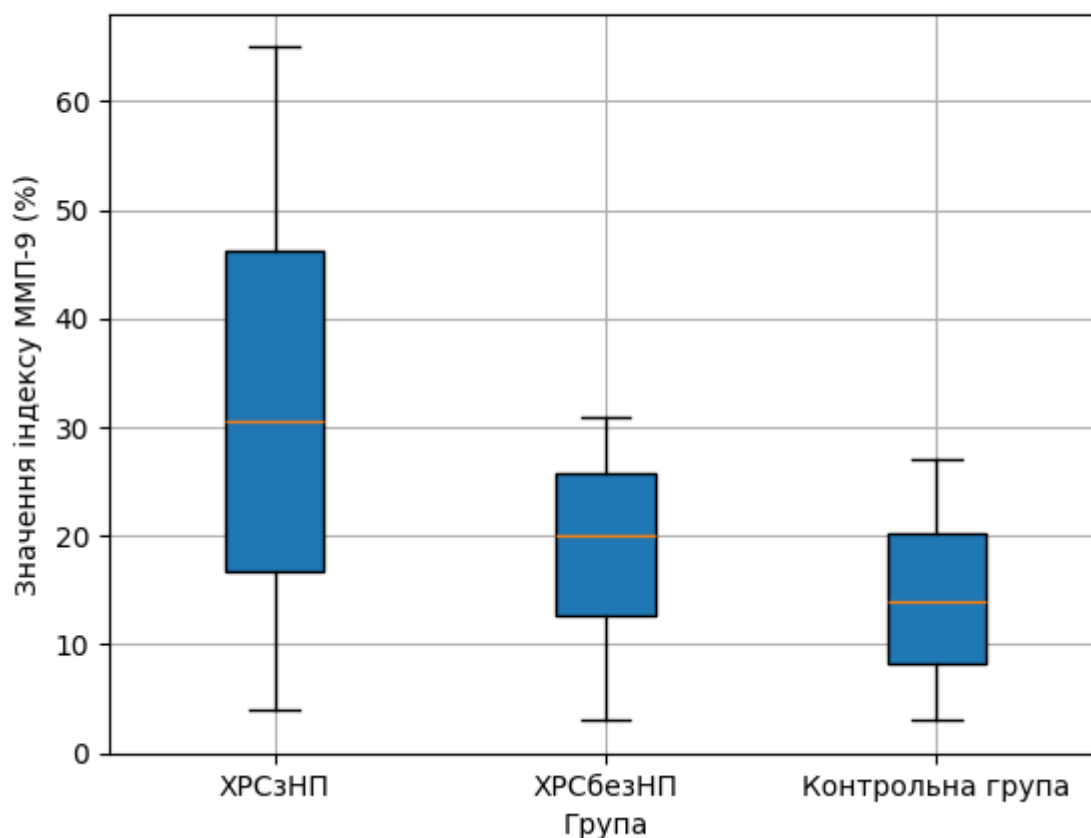


Рисунок 3.2 Розподіл індексу ММП-9 по групам.

При оцінці показників, було виявлено статистично вищий рівень індексу ферменту ММП-9 в підгрупі ХРСзНП та підгрупі ХРСбезНП

порівняно з контрольною групою, $p < 0,05$. Що може бути обумовлено вищою вираженістю процесів ремоделювання тканин у пацієнтів з хронічним поліпозним риносинуситом.

Зважаючи на вищий рівень ММП-9 в біоптатних зразках, ми припустили, що ранні рецидиви захворювання спостерігатимуться в підгрупі ХРСзНП. Отримані результати підтверджують нашу теорію. В підгрупі ХРСзНП за період 5 років було 9 рецидивів, а в підгрупі ХРСбезНП - 3.

Більше того, 7 із 9 ранніх рецидиву ХРСзНП ми спостерігали у пацієнтів, в анамнезі яких була або бронхіальна астма, або алергічний риніт. Також, було проведено розподіл рецидивування захворювання за часом, дані цього розподілу наведені на рисунку 3.3.

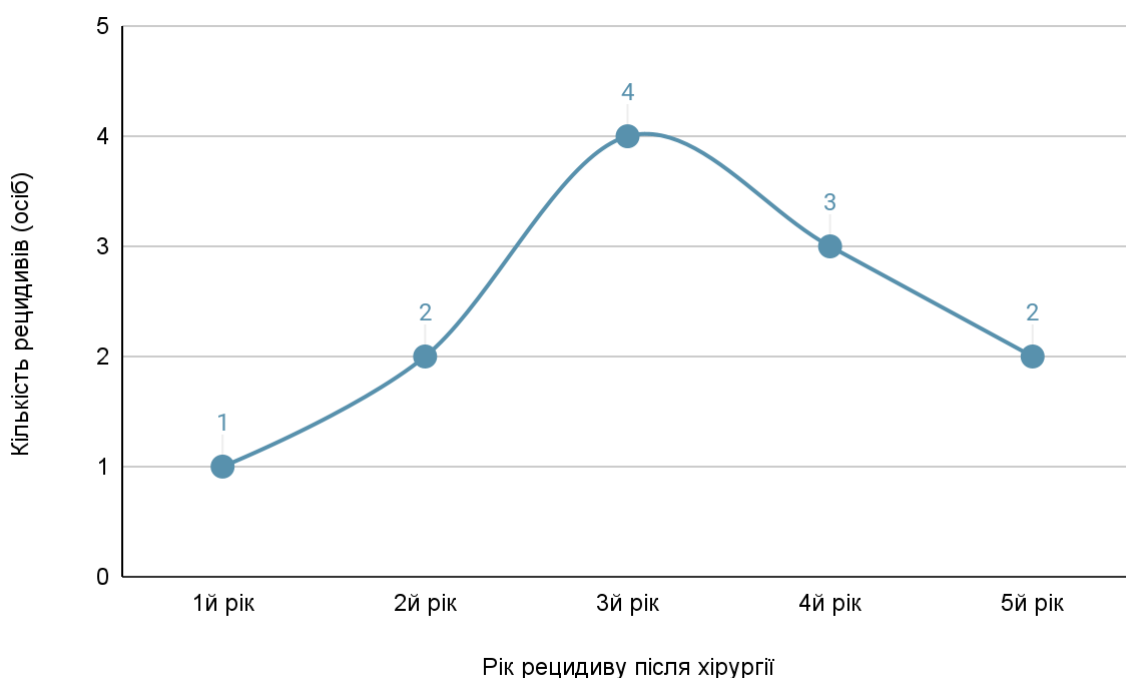


Рисунок 3.3. Розподіл рецидивування ХРС основної групи.

Найбільше рецидивів ХРС припало на перші 3 роки, під час яких ми спостерігали 7 рецидивувань ХРСзНП, в той час як перші рецидиви

ХРСбезНП ми виявили на 4-й рік. Однак, для більш точної картини рецидивів хронічного риносинуситу та визначення їх кореляційних зв'язків із рівнем ММП-9 в біоптатних тканинах (які були видалені в процесі хірургічного лікування) необхідна більша вибірка пацієнтів.

Аналіз отриманих результатів

Наразі даних щодо референтних значень ММП-9 сироватки крові не має [23]. Так, деякі автори вважають рівень в межах 1-100 нг/мл, нормативним, хоча інші стверджують, що рівень може коливатись від 1 до 500 нг/мл, що залежить від різних чинників - шкідливих звичок, atopічного статусу, наявних системних захворювань, тощо [117]. За даними дослідження ми звернули увагу, що рівень ММП-9 в сироватці крові всіх пацієнтів спостерігався на рівні 250-350 нг/мл та виявився достовірно подібний між групами та підгрупами, $p > 0,05$. При цьому рівень ММП-9 в біоптатних тканинах був достовірно вищий в групах із хронічним риносинуситом з назальними поліпами. Тому визначення рівня ММП-9 в сироватці крові для пацієнтів із хронічним риносинуситом є досить контroversійним.

Також, за даними аналізу проведеного дослідження було виявлено статистично вищу частоту рецидивів у хворих з ХРС в яких було виявлено достовірно вищий рівень ММП-9 в біоптатних тканинах, $p < 0,05$. Факт вищого рівня даного ферменту вже був досліджений в інших роботах [40], але при цьому не проводилось імуногістохімічне дослідження та не порівнювались показники із рецидивуванням. Саме високий показник ММП-9 у пацієнтів з ХРСзНП та супутніми алергічним ринітом або бронхіальною астмою за нашими даними можуть бути причинами раннього рецидивування захворювання в перші 3 роки після проведення хірургічного лікування.

Однак, як зазначалось вище, для виявлення кореляційних зв'язків між рецидивами ХРС та високим рівнем ММП-9 необхідна більша вибірка пацієнтів.

Висновки

1. Значно вищий індекс ММП-9 був виявлений у підгрупі ХРСзНП, що підтверджує вищу вираженість процесів ремоделювання тканин у пацієнтів з поліпозом.
2. Підгрупа ХРСзНП мала більше рецидивів захворювання протягом 5 років порівняно з ХРСбезНП, при цьому частіше рецидиви виникали у пацієнтів з алергічним ринітом або бронхіальною астмою.
3. Отримані дані вказують на потенційний взаємозв'язок між раннім рецидивуванням ХРС та високим рівнем ММП-9 в тканинах хворих, особливо у хворих із супутньою атопією в анамнезі.
4. Дослідження підтвердило важливість вивчення ММП-9 та його впливу на розвиток рецидивів хронічного поліпозного риносинуситу. Результати свідчать про потребу у подальших дослідженнях з більшою вибіркою пацієнтів для точнішого визначення цих зв'язків та розробки стратегій профілактики ранніх рецидивів у цій категорії пацієнтів.

Матеріали розділу представлені в:

1. Д.А. Островська Експресія ММП-9 у пацієнтів з хронічним риносинуситом, Отоларингологія, 2024, doi: 10.37219/2528-8253-2023-6-35

РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ НОСОВОЇ ПОРОЖНИНИ ПРИ РІЗНИХ ФЕНОТИПАХ ХРОНІЧНОГО РИНОСИНУСИТА

Згідно з численними науковими даними, ремоделювання тканин може бути тісно пов'язане з фенотипом захворювання — поліпозним, еозинофільним, нейтрофільним чи асоційованим із бактеріальними біоплівками. Ключову роль у цих змінах відіграють ендопротейнази, зокрема матриксні металопротейнази, які регулюють деградацію екстрацелюлярного матриксу і модулюють імунні реакції.

За різними даними, поліпозний фенотип ХРС характеризується гіперплазією слизової оболонки та накопиченням еозинофілів в тканинах поліпів та слизової оболонки носа та приносових пазух. Дослідження Bachert et al. (2000) виявило, що рівень MMP-9, ферменту, який руйнує колаген IV базальної мембрани, у тканинах поліпів перевищував норму в 3–4 рази. Що сприяє міграції епітеліальних клітин у субмукозний шар і формуванню поліпів [110]. Згідно даних інших авторів, активність MMP-9 також корелює з тяжкістю симптомів: пацієнти з концентрацією MMP-9 > 150 нг/мг білка частіше потребували хірургічного втручання [96].

Водночас, еозинофільний фенотип часто асоціюється з алергією або бронхіальною астмою та тісно пов'язаний із підвищеною експресією MMP-7. Цей фермент, що синтезується епітеліальними клітинами, порушує цілісність слизового бар'єру через розщеплення E-кадгерину. Дослідження Nonaka et al. (2008) показало, що у пацієнтів із еозинофільним ХРС рівень MMP-7 у слизових оболонках був удвічі вищим, ніж у контрольної групи, що пояснювало частий розвиток гіпосмії (порушення/зниження нюхової функції) [118].

Нейтрофільний фенотип, який переважає при бактеріальних інфекціях, супроводжується збільшеною активністю ММР-12. Цей фермент, який виділяють макрофаги, руйнує еластичні волокна, сприяючи фіброзу. У дослідженні Lygeros et al. (2022) рівень ММР-12 у слизових оболонках пацієнтів із нейтрофільним ХРС був на 60% вищим, ніж у здорових осіб, що корелювало з товщиною фіброзного шару [66].

Хоча і існують дані щодо кореляції ремоделювання слизової оболонки при ХРС до фенотипу захворювання та профілю ендопротейназ, такі дослідження мають низку обмежень, в тому числі їх малу кількість, малий об'єм вибірок, недостатність демографічних особливостей щодо експресії протеїназ. Тому вивчення цих механізмів дозволить не лише прогнозувати перебіг хвороби, але й створить підґрунтя для розробки таргетної терапії.

На даному етапі дослідження для вирішення питання щодо виявлення взаємозв'язків між фенотипами ХРС та ММП-9/ММП-7 із 99 пацієнтів всієї вибірки нами було залучено 54 пацієнти. Що було пов'язано із особливостями фінансування самого дослідження, оскільки реактиви для проведення імуногістохімічного дослідження з визначенням вищезгаданих ферментів є мало розповсюджені та достатньо коштовні. Однак, при аналізі потужності, було виявлено, що такої кількості пацієнтів було достатньо для проведення достовірних статистичних розрахунків міжгрупового порівняння та оцінки кореляційних зв'язків.

Таким чином до даного етапу дослідження всього було залучено 54 пацієнти. Із них 12 пацієнтів склали контрольну групу (без ХРС) та 42 пацієнти увійшли до основної групи (з ХРС). Додатково пацієнтів основної групи було розділено на підгрупи за фенотипом ХРС. Відтак, до підгрупи А увійшло 21 пацієнтів з ХРСзНП та до підгрупи Б 21 пацієнт з ХРСбезНП. Контроль розподілу був забезпечений дизайном дослідження. Характеристика всіх груп пацієнтів за статтю наведена в **таблиці 4.1**.

Таблиця 4.1.

Розподіл пацієнтів за гендером

	Кількість	Чоловіки, (%)	Жінки, (%)	P
Контрольна група	12	8, (66,6)	4, (33,4)	X ² -value: 0.3; P-value: 0.86.
Підгрупа А (ХРСзНП)	21	13, (61,9)	8, (38,1)	
Підгрупа Б (ХРСбезНП)	21	12 (57,1)	9, (42,9)	

Таким чином, в контрольній групі було 66,6% чоловіків, в підгрупі А - 61,9%, а в підгрупі Б - 57,1% осіб чоловічої статі. При їх порівнянні між собою за X² було виявлено відсутність статистично достовірної різниці між групами, $p > 0,05$. Тобто розподіл за статтю між групами був однорідним.

Щодо розподілу за віком, то ситуація була дещо інша - для контрольної групи середній вік складав $34,3 \pm 11,9$ років, для підгрупи А - $42,7 \pm 9,2$ років та для підгрупи Б - $42,7 \pm 7,7$ років. При порівнянні груп з допомогою тесту ANOVA була виявлена статистично достовірна різниця (F-статистика: 3.747; p-value: 0.03), $p < 0,05$. Такий результат обумовлений дещо меншим віком пацієнтів контрольної групи, які звертаються за хірургічною допомогою раніше. Проте, вікова різниця з групою контролю не буде суттєво впливати на результати дослідження. Із статистичними даними розподілу груп за віком можна ознайомитись в таблиці 4.2.

Таблиця 4.2.
Розподіл пацієнтів за віком

	Кількість	Середнє	Стандартне відхилення	Q25	Медіана	Q75	Мін	Макс
Контрольна група	12	34,3	11,9	27	31	37,7	21	58
Підгрупа А	21	42,7	9,2	37	42	49	27	59
Підгрупа Б	21	42,7	7,7	37	43	49	29	55

При визначенні розповсюдженості супутніх захворювань, серед яких окремої уваги заслуговують бронхіальна астма та алергічний риніт, було виявлено, що вони статистично достовірно однаково зустрічаються у всіх групах обстежуваних. Для обох змінних за даними тесту χ^2 було виявлено значення $p > 0,05$. Основні дані щодо розповсюдженості супутніх захворювань в вибірці обстежуваних наведено в **таблиці 4.3**.

Таблиця 4.3.
Розповсюдженість супутніх захворювань

	Кількість	Бронхіальна астма, (%)	Алергічний риніт, (%)
Контрольна група	12	1, (8,3)	5, (41,6)
Підгрупа А (ХРСзНП)	21	4, (19,04)	9, (42,85)

Підгрупа Б (ХРСбезНП)	21	2, (9,5)	7, (33,3)
		X ² -value: 0.796; p-value: 0.671.	X ² -value: 0.499; p-value: 0.779.

Додатково нами оцінювались дані променевих та ендоскопічних методів обстеження. Так, при оцінці КТ ПНП за шкалою Ланд Маккей середнє значення для контрольної групи склало 0 балів, для підгрупи А - $12,28 \pm 3,95$ балів та для підгрупи Б - $3,09 \pm 2,48$ балів. Такий результат пов'язаний з особливостями перебігу саме ХРСзНП, оскільки для нього характерне дифузне ураження всіх приносових пазух. Розподіл шкали Ланд Маккей між групами зображено **рисунку 4.1**. Варто зазначити, що для розрахунку статистично достовірної різниці був використаний тест ANOVA, при якому було виявлено значення $p < 0,0001$ (F-статистика: 84.136; p-value: 7.045×10^{-17}).

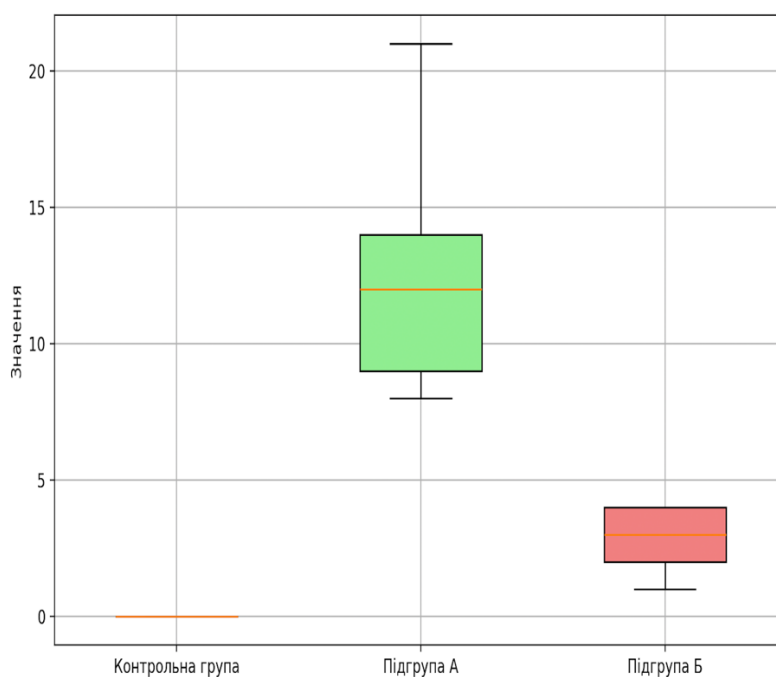


Рисунок 4.1. Розподіл середніх значень за шкалою Ланд Маккей.

Подібний результат спостерігався і при оцінці даних ендоскопії за шкалою Ланд Кеннеді. Так, для контрольної групи середнє значення дорівнювало $2,08 \pm 0,9$ балів, для підгрупи А - $7,33 \pm 1,98$ та для підгрупи Б - $3,04 \pm 1,53$ балів. При визначенні різниці між групами з допомогою тесту ANOVA, було виявлено значення $p < 0,0001$ (F-статистика: 53.633; p-value: 2.874×10^{-13}), тобто різниця була статистично значима. Розподіл показників ендоскопії наведені на **рисунку 4.2**.

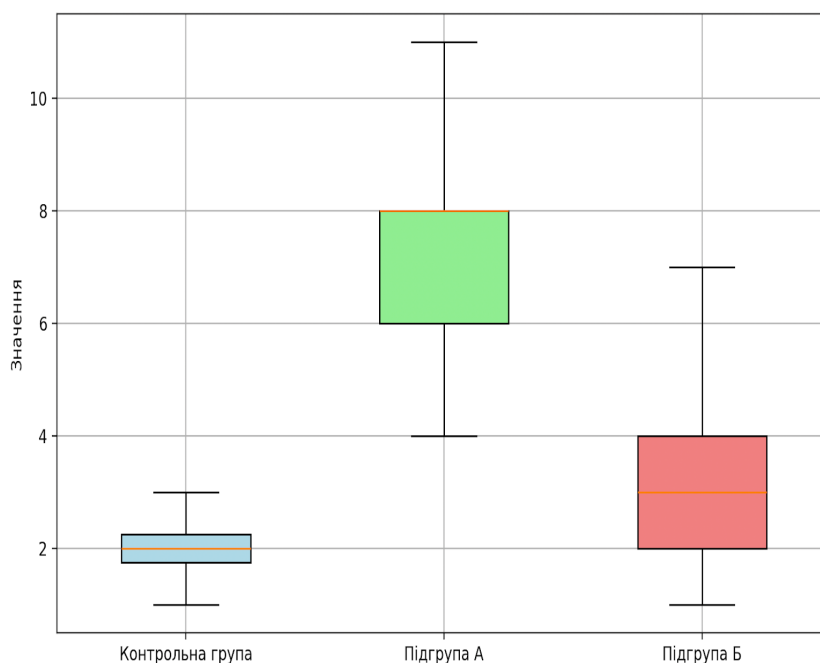


Рисунок 4.2. Розподіл середніх значень за шкалою Ланд Кеннеді.

Щодо клінічних характеристик груп, то нами було оцінено вираженість симптомів захворювання у кожній із груп. Основну увагу було приділено саме назальним симптомам загально прийнятої в оториноларингологічній спільноті України шкали SNOT-22, серед яких визначались закладеність носа, виділення з носа, постназальне затікання та порушення нюху. Розподіл вираженості цих симптомів зображено на **рисунку 4.3**.

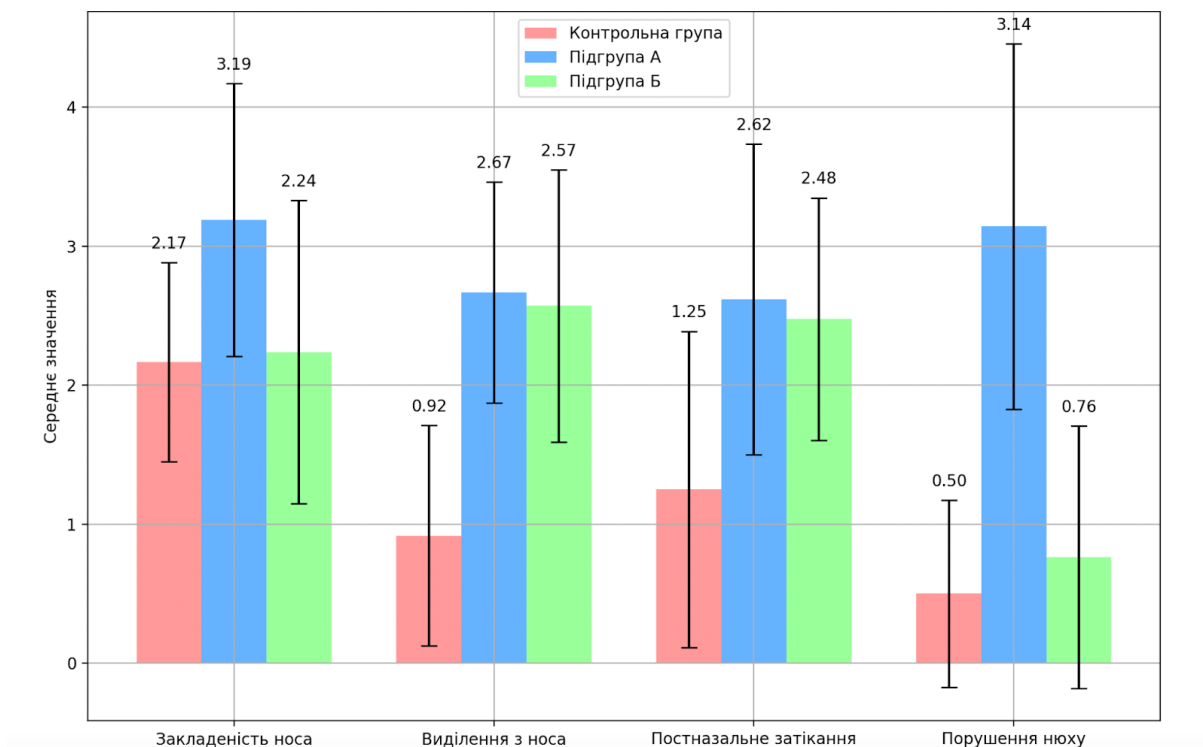


Рисунок 4.3. Погруповий розподіл вираженості назальних симптомів за шкалою SNOT-22.

Згідно з отриманими даними, симптом закладеності носа мав важчий перебіг в підгрупі А (ХРСзНП), де середнє значення досягло $3,19 \pm 0,98$ балів, порівняно з контрольною групою та підгрупою Б основної групи, в яких результати були $2,17 \pm 0,71$ та $2,24 \pm 1,09$ відповідно. При цьому достовірно вища вираженість симптому, як не дивно, спостерігалась в підгрупі А, $p < 0,005$ (при порівнянні з обома іншими групами окремо). А результати контрольної групи та підгрупи Б були подібними (t-статистика: -0.2 ; p-value: 0.84), $p > 0,05$.

Для симптому виділення з носа, результати були дещо інакшими. Так, середні значення підгрупи А та підгрупи Б були статистично подібними (t-статистика: 0.34 ; p-value: 0.73) та дорівнювали $2,67 \pm 0,79$ та $2,57 \pm 0,97$ балів відповідно. В той час як значення вираженості симптому виділення з носа в контрольній групі було достовірно нижчим та становило $0,92 \pm 0,79$, $p < 0,00001$ (при порівнянні з обома іншими групами окремо).

Подібну картину ми спостерігали при оцінці симптому постназального затікання. Значення вираженості даного симптому в підгрупі А та підгрупі Б були достовірно подібними, $p > 0,05$ (t-статистика: 0.46; p-value: 0.64). При цьому вираженість симптому становила $2,62 \pm 1,11$ та $2,48 \pm 0,87$ відповідно. А середнє значення контрольної групи дорівнювало $1,25 \pm 1,13$ балів, що при порівнянні між кожною із підгруп досягло статистично достовірної різниці, $p < 0,005$.

Найбільш визначальним симптомом ХРСзНП було порушення нюху. Так, в підгрупі А вираженість симптому досягла $3,14 \pm 1,31$, в підгрупі Б - $0,76 \pm 0,94$ та в контрольній групі - $0,5 \pm 0,67$. При окремому порівнянні підгрупи А з кожною групою було виявлено статистично достовірну різниці, $p < 0,00001$. А при порівнянні групи контролю та підгрупи Б (ХРСбезНП), було виявлено відсутність статистичної різниці між ними, $p > 0,05$ (t-статистика: -0.84; p-value: 0.4).

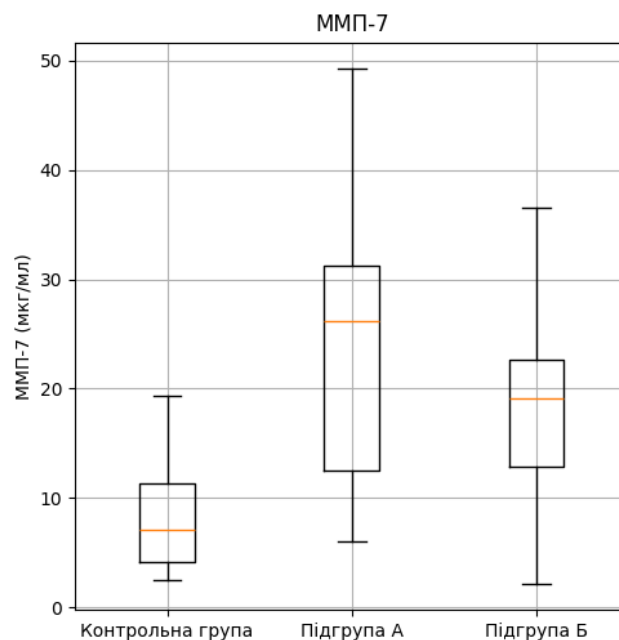


Рисунок 4.4. Розподіл рівнів ММП-7 між групами.

Щодо визначення ММП-7 та ММП-9 в видалених під час операцій тканинах, то результати були досить цікавими. Відтак, рівень ММП-7 для осіб контрольної групи дорівнював 8.17 ± 5.15 мкг/мл, для підгрупи А - 23.67 ± 11.89 мкг/мл та для підгрупи Б - 17.93 ± 9.88 мкг/мл. При проведенні тесту Стюдента, достовірної різниці між підгрупами А та Б основної групи виявлено не було, $p > 0.05$ (T-statistic: 1.7; p-value: 0.09). А при їх окремому порівнянні із групою контролю статистична різниця спостерігалась в кожному з випадків, $p < 0.05$. З даними розподілу ММП-7 можна ознайомитись на **рисунку 4.4**.

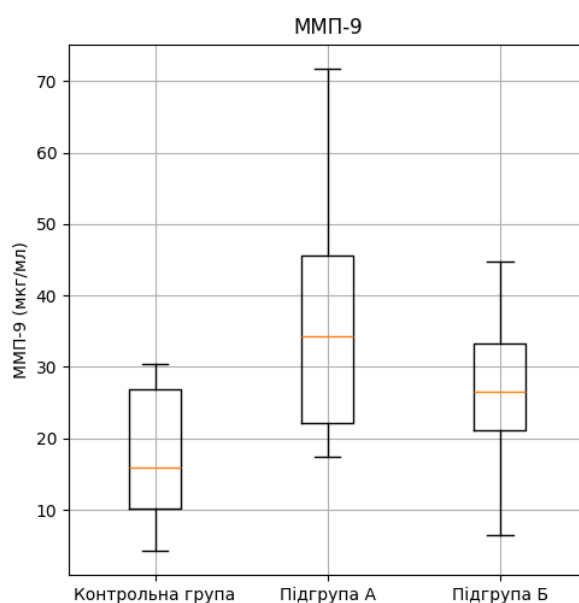


Рисунок 4.5. Розподіл рівнів ММП-9 між групами.

В протипагу даним ММП-7, при порівнянні рівня ММП-9 кожної із груп між собою за допомогою т-тесту виникала статистично достовірна різниця, $p < 0.05$. При цьому розподіл середніх значень рівня ММП-9 для груп був наступний: контрольна група - 17.49 ± 8.81 мкг/мл, підгрупа А - 36.04 ± 16.03 мкг/мл та підгрупа Б - 26.06 ± 11.04 мкг/мл. Розподіл ММП-9 між групами зображено на **рисунку 4.5**.

Варто зазначити, що оцінюючи ці дані ми припустили ймовірність певних кореляційних зв'язків між ММП-9 та ММП-7. Враховуючи, що перед проведенням статистичних розрахунків ми перевірили нормальність розподілу даних за критерієм Шапіро-Вілکا, де отримали $p < 0,05$ для показників ММП (що говорить про неналежний розподіл даних), нами був обраним кореляційний тест Спірмена. Так, при визначенні кореляційних зв'язків ми отримали коефіцієнт кореляції 0.873, а $p\text{-value } 7.64\text{e-}18$ ($p < 0,00001$). Тобто між цими двома показниками наявний дуже сильний позитивний кореляційний зв'язок - при підвищенні одного з показників одночасно підвищується й інший. Дані аналізу було візуалізовано та наведено на **рисунку 4.6**.

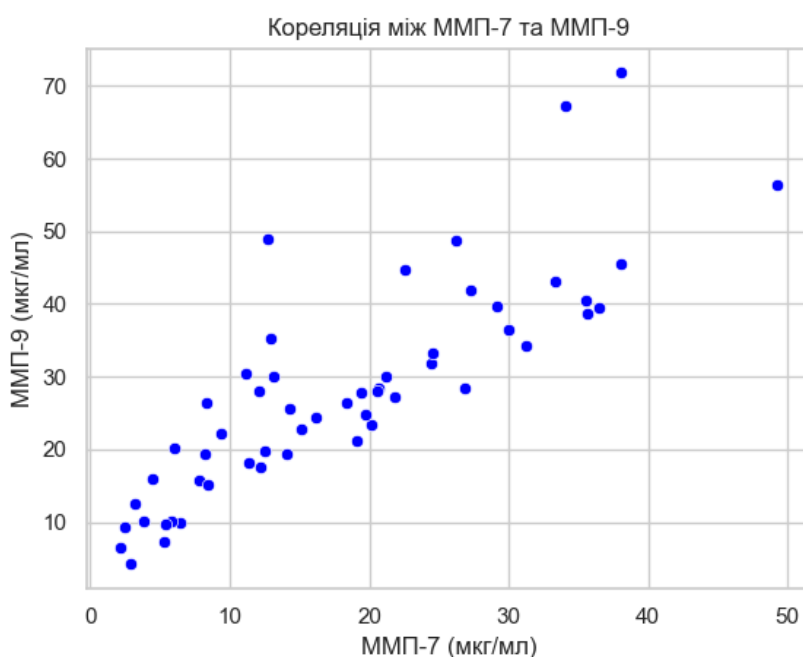


Рисунок 4.6. Кореляційний зв'язок між ММП-7 та ММП-9.

Узагальнення отриманих результатів

Отримані дані показують, що наша вибірка пацієнтів за епідеміо-демографічними показниками є досить близькою до світових даних - тобто

частіше хворіють чоловіки у віці старше 40 років [1, 15]. При цьому аналіз супутніх захворювань показав, що розповсюдженість бронхіальної астми та алергічного риніту серед груп обстежуваних є подібною та водночас спостерігається значно менш як в третині всіх обстежуваних. Цей факт суперечить даним іншим досліджень, де БА та АР частіше виявляли у людей з ХРСзНП [1, 15, 119]. Тому вплив саме цих atopічних захворювань на вираженість клінічних симптомів ХРС у нашій вибірці пацієнтів є суперечливим.

За об'єктивними показниками - дані КТ ПНП та ендоскопії, було виявлено цілком звичайні характеристики. Оскільки ХРСзНП має тенденцію до дифузного розповсюдження по всій слизовій оболонці (утворення поліпозних елементів), то не дивно, що бал заповнення приносних пазух за даними КТ був вищий саме в підгрупі А (ХРСзНП). Подібна картина спостерігалась і при оцінці ендоскопічних характеристик за шкалою Ланд Кеннеді (оцінка набряку слизової оболонки носа, наявності поліпозних тканин, патологічних виділень в носовій порожнині та наявності кірок) - вищий бал відмічався в підгрупі А. А значення шкали ендоскопії для підгрупи з ХРСбезНП та контрольній групі були близькими, що обумовлено відсутністю явних змін при проведенні ендоскопічного обстеження.

Цікавими виявились результати оцінки вираженості назальних симптомів за шкалою SNOT-22. Крім, очевидно, вищої вираженості симптому закладеності носа в підгрупі А, який в більшій мірі обумовлений обтурацією поліпозними тканинами носових ходів, було виявлено, що для ХРСзНП є більш характерне порушення нюхової функції. При цьому, обструкція поліпозними елементами нюхової щілини за даними КТ ПНП спостерігалась лише в 19,04% випадків (4 з 21 хворих). Тому вираженість даного симптому при ХРСзНП може бути пов'язана з набряком слизової

оболонки та/або більш вираженими процесами ремоделювання слизової оболонки носа в ділянці нюхової зони.

Також важливим елементом симптоматики ХРС є симптоми виділення з носа та постназальне затікання. В обох випадках їх вираженість при ХРСзНП та ХРСбезНП була подібною, в той час як пацієнтів з викривленням носової перегородки ці симптоми турбували значно менше. Наявність та вираженість цих симптомів зазвичай пов'язана із порушенням функції мукоциліарного кліренсу на який впливає низка чинників - експресія муцинів, деградація або депонування екстрацелюлярного матриксу слизової оболонки, що пов'язане з експресією цинк залежних ендопептидаз (металоматричних протеїназ, ММП), тощо. Зважаючи на отримані результати експресії металоматричних протеїназ в видалених при хірургічному втручанні тканинах, вираженість даних симптомів ми пояснюємо високими рівнями ММП-7 та ММП-9 в них. Тобто, саме ремоделювання слизової тканини впливає на тяжкість перебігу ХРС. При цьому нами було виявлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між ММП-9 та ММП-7 в цих же патологічних тканинах, що говорить про одночасне підвищення експресії цих ендопептидаз при ХРС та їх однакову ступінь участь в процесі ремоделювання тканин. З урахуванням цього факту, ММП-9 та ММП-7 можуть бути потенційними цілями для розробки препаратів для їх інгібування, що може уповільнити процес ремоделювання слизової оболонки та сприятиме покращенню перебігу захворювання.

Висновок

Матричні металопротеїнази 7 та 9 активно експресуються в змінених тканинах слизової оболонки носа при ХРСзНП та ХРСбезНП, що обумовлено їх активною участю в процесі ремоделювання тканин. При цьому рівень ММП-9 та ММП-7 був достовірно вищий при ХРСзНП, що

може бути пов'язане з більшою вираженістю процесів ремоделювання у хворих із поліпозними змінами слизової оболонки носа та приносових пазух. Крім того, було виявлено, що при вищому ступені експресії ММП-9 та -7, які мають сильний позитивний кореляційний зв'язок між собою, у пацієнтів із ХРСзНП, навіть за відсутності обструкції нюхової щілини, спостерігається порушення нюхової функції за даними SNOT-22. Тому можна стверджувати, що процеси ремоделювання тканин при ХРСзНП та ХРСбезНП відрізняються між собою та до них можуть залучатись інші ферменти, які можуть впливати на вираженість змін слизової в окремих ділянках носової порожнини та приносових пазух, що може бути напрямом майбутніх досліджень. Більше того, подібний профіль вираженості симптомів виділення з носа та постназального затікання у хворих з ХРСзНП та ХРСбезНП може бути також пов'язаний з процесами ремоделювання тканин, проте підтвердження даному припущенню у зв'язку із не великою вибіркою пацієнтів виявлений не був.

Узагальнюючи вищесказане, ММП-9 та ММП-7 є ключовими ферментами, які залучаються до участі в процесі утворення поліпозної тканини або псевдокіст при різних фенотипах ХРС та впливають на тяжкість клінічного перебігу захворювання, тому дані ендопептидази можуть бути потенційними біомаркерами активності перебігу ХРС та водночас “мішенями” для нових терапевтичних засобів, які можуть їх інгібувати.

Матеріали розділу представлені в:

1. Д.А. Островська Ремодельовання слизової оболонки носової порожнини в залежності від фенотипу хронічного риносинуситу та

експресії ендопротейназ, Отоларингологія, 2024, doi: 10.37219/2528-8253-2024-1-22

2. Д.А. Островська, Ю.В. Дєєва ММП-7 та ММП-9 - діагностично-прогностичні маркери хронічного риносинусита?, XXXII Міжнародна науково-практична конференція «Actual problems of professional education: experience and prospects», 2024, C99-102, Germany. URL: <https://eu-conf.com/en/events/actual-problems-of-professional-education-experience-and-prospects>

РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ РИНОСИНУСИТОМ

Процес ремоделювання тканин може виникати в будь-якій частині тіла людини у зв'язку із запальною реакцією або механічним пошкодженням. Це динамічний процес, під час якого продукується велика кількість екстрацелюлярного матриксу та водночас настає його деградація, що безперервно контролюється інгібіторами протеаз [120]. Перші згадки щодо ремоделювання слизової оболонки дихальних шляхів були присвячені бронхіальній астмі [121]. Проте наразі існує низка досліджень, в яких описуються морфологічні, біохімічні, цитологічні зміни слизової оболонки, які виникають при хронічному риносинуситі (ХРС) внаслідок ремоделювання слизової оболонки верхніх дихальних шляхів [30].

Традиційно прийнято вважати, що процеси ремоделювання первинно пов'язані із виникненням запального процесу. При цьому ці процеси тісно пов'язані між собою, що демонструють дослідження Watelet та інш., 2015 [122]. Однак, нещодавні дані показують, що така парадигма не є цілком вірною. Було виявлено, що ремоделювання є активним первинним процесом, який може сприяти саме хронічному запаленню. Водночас, у разі появи нового запалення (гострого чи хронічного) обов'язково будуть активуватись компоненти процесу ремоделювання тканин [123].

Наразі вчені прийшли до висновку, що всі фенотипи ХРС характеризуються одночасно процесами запалення та ремоделювання, активність яких залежить від різноманітних факторів, в тому числі від atopічного статусу [124]. Існує думка, що ці процеси є більш вираженими при ХРС з назальними поліпами, в той час як при ХРС без назальних поліпів їх вираженість значно менша [125, 126]. Зважаючи на це нами було припущено, що відновлення слизової оболонки носа після проведення

функціональної ендоскопічної хірургії носа та приноскових пазух у пацієнтів із ХРС може залежати від фенотипу захворювання та буде більш повільним, наслідком чого буде вища вираженість симптомів у хворих. В зв'язку з вищесказаним нами було проведене дане дослідження.

До даної частини дослідження було залучено 87 пацієнтів основної групи та 12 пацієнтів групи контролю, які проходили хірургічне лікування в відділенні отоларингології на базах кафедри оториноларингології НМУ імені О.О.Богомольця. Кожен із пацієнтів надав добровільну письмову згоду на участь в дослідженні. Діагноз “Хронічний риносинусит” встановлювався у відповідності до наявних критеріїв клінічного протоколу первинної та спеціалізованої допомоги “Хронічний риносинусит”, який базується на міжнародній настанові EPOS-2020 (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020) [27].

Пацієнти включені в основну групу були поділені на 2 підгрупи, в залежності від фенотипу ХРС - ХРСзНП (n=38) та ХРСбезНП (кіста верхньощелепних пазухи) (n=49). Також до дослідження було залучено 12 осіб з викривленням носової перегородки без наявності ХРС для формування контрольної групи. За регламентом

Визначення частоти биття ворсинок (ЧБВ) миготливого епітелію є об'єктивним показником роботи мукоциліарного кліренсу (МЦК). ЧБВ показує функціональний стан слизової оболонки носа. За отриманими даними було визначено, що в післяопераційному періоді на 7й день для групи контролю після септопластики та двобічної вазотомії ЧБВ досягало $4,12 \pm 0,53$ Гц, для підгрупи А (ХРСзНП) - $3,53 \pm 0,57$ Гц, та для підгрупи Б - $3,82 \pm 0,41$ Гц. При проведенні тесту ANOVA було виявлено статистично достовірну різницю між групами (F-статистика: 5.313, p-значення: 0.008), тому нами додатково було проведено тести Ст'юдента між всіма групами. Візуально розподіл показників при порівнянні кожної групи з іншою

зображено на **рисунках 5.1, 5.2, 5.3**. При цьому всі статистичні дані наведені в **таблиці 5.1**.

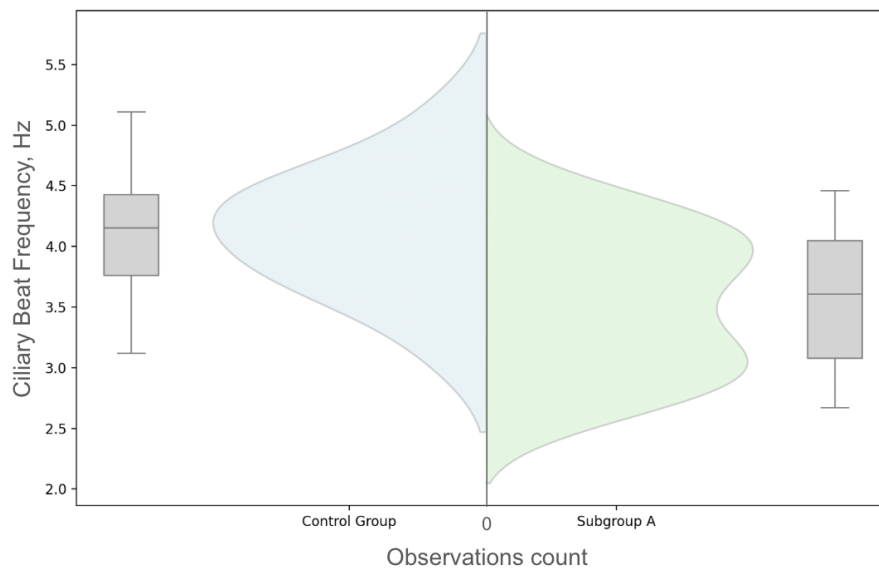


Рисунок 5.1. Порівняння розподілу значень ЧБВ між групою контролю та підгрупою А на 7й післяопераційний день.

При порівнянні середніх значень між групою контролю та підгрупою А виявлено достовірну різницю між ними, $p < 0,05$ (t-статистика: -2.918; p-значення: 0.006). Тому можна констатувати, що частота биття ворсинок миготливого епітелію є вищою у групі пацієнтів без ХРС, що може бути обумовленим нижчою інтенсивністю процесів ремоделювання слизової оболонки носа.

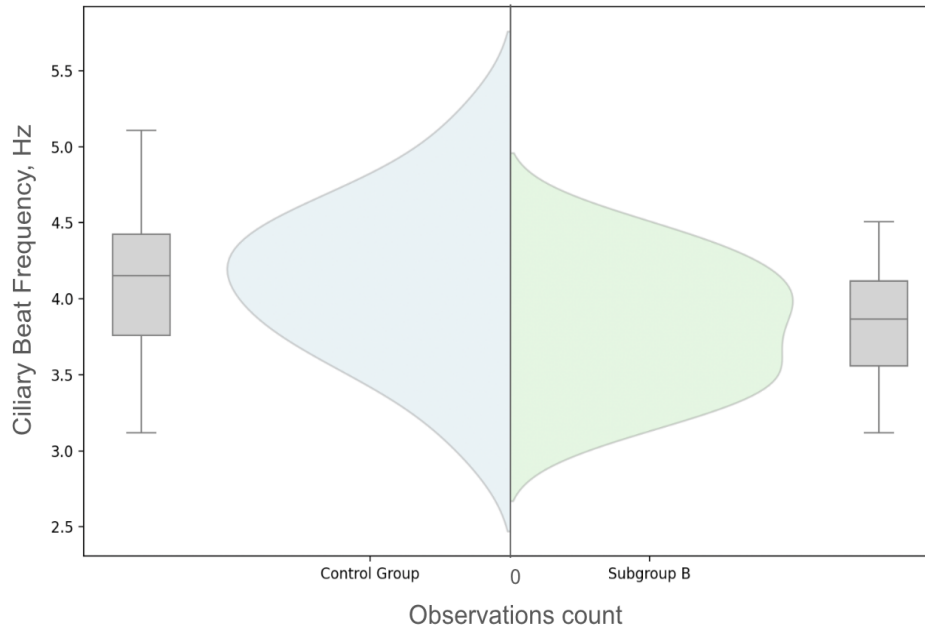


Рисунок 5.2. Порівняння розподілу значень ЧБВ між групою контролю та підгрупою Б на 7й післяопераційний день.

При порівнянні середніх значень між групою контролю та підгрупою Б виявлено достовірно подібні дані, $p > 0,05$ (t-статистика: -1.8; p-значення: 0.08). Такий результат може бути обґрунтований тим, що при ХРСбезНП, особливо при формуванні кістозних утворень, інтенсивність ремоделювання слизової оболонки є значно меншою порівняно із ХРСзНП та в меншій мірі спостерігається дифузна поширеність запальних явищ.

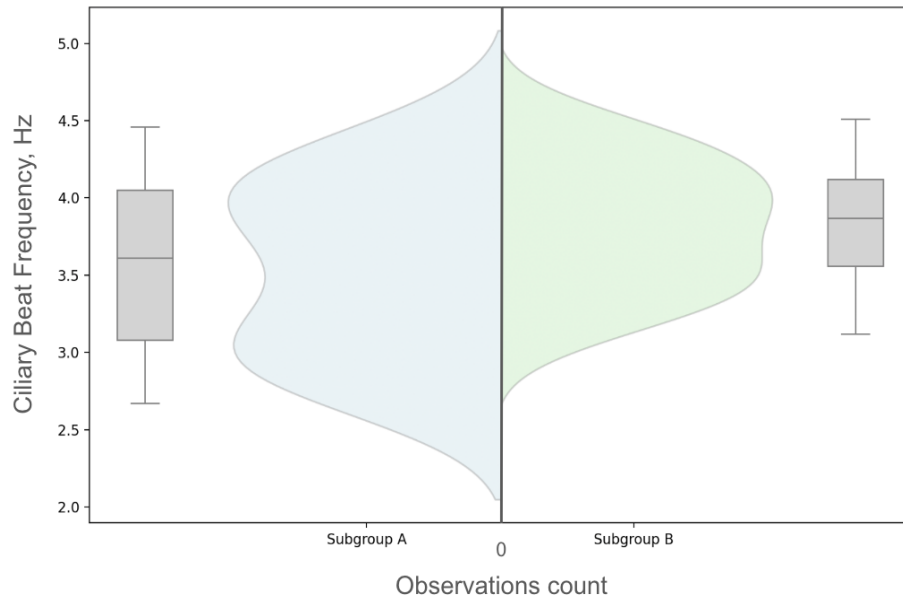


Рисунок 5.3. Порівняння розподілу значень ЧБВ між підгрупою А та підгрупою Б на 7й післяопераційний день.

Порівнюючи результати підгрупи А та Б, незважаючи на дещо кращі середні значення частоти биття ворсинок у підгрупі Б (які є подібними із контрольною групою), різниця між групами була статистично не суттєвою, $p > 0,05$ (t-статистика: -1.876; р-значення: 0.06). На нашу думку, такий результат може бути пов'язаний із відносно невеликою кількістю загальної вибірки та з акінетичними ворсинками - при неправильному заборі чи зберіганні біологічних матеріалів, що були використані в дослідженні.

Таблиця 5.1.

Розподіл статистичних показників між групами досліджуваних на 7й післяопераційний день.

Група	Середнє	СВ	Мін	Медіана	Макс	Q1	Q3
Контрольна	4,1225	0,533788	3,12	4,155	5,11	3,7625	4,4275
Підгрупа А	3,532381	0,572118	2,67	3,61	4,46	3,08	4,05
Підгрупа Б	3,821429	0,413694	3,12	3,87	4,51	3,56	4,12

**СВ - стандартне відхилення, Мін - мінімальне значення, Макс - максимальне значення, Q - квартиль.*

Мікроскопічне дослідження на 14й день післяопераційного періоду продемонструвало підвищення ЧБВ в усіх групах. Зведені дані статистичних показників в цей період дослідження наведено в **таблиці 5.2.**

Таблиця 5.2.

Зведені статистичні дані груп досліджуваних щодо ЧБВ на 14й день.

Група	Середнє	СВ	Мін	Медіана	Макс	Q1	Q3
Контрольна	5,988333	0,360526	5,34	6,01	6,59	5,7625	6,1725
Підгрупа А	5,082381	0,724009	4,02	4,87	6,31	4,56	5,58
Підгрупа Б	5,706667	0,435021	4,87	5,71	6,44	5,43	6,02

Таким чином, середні значення ЧБВ для контрольної групи склали $5,98 \pm 0,36$ Гц, для підгрупи А - $5,08 \pm 0,72$ Гц та для підгрупи Б - $5,7 \pm 0,43$. При порівнянні груп з допомогою тесту ANOVA виявлено достовірну різницю між групами, $p < 0,0001$ (F-статистика: 11.993; p-значення: 5.4×10^{-5}). Дані груп візуалізовано з допомогою діаграми “box-plot” на **рисунку 5.4.**

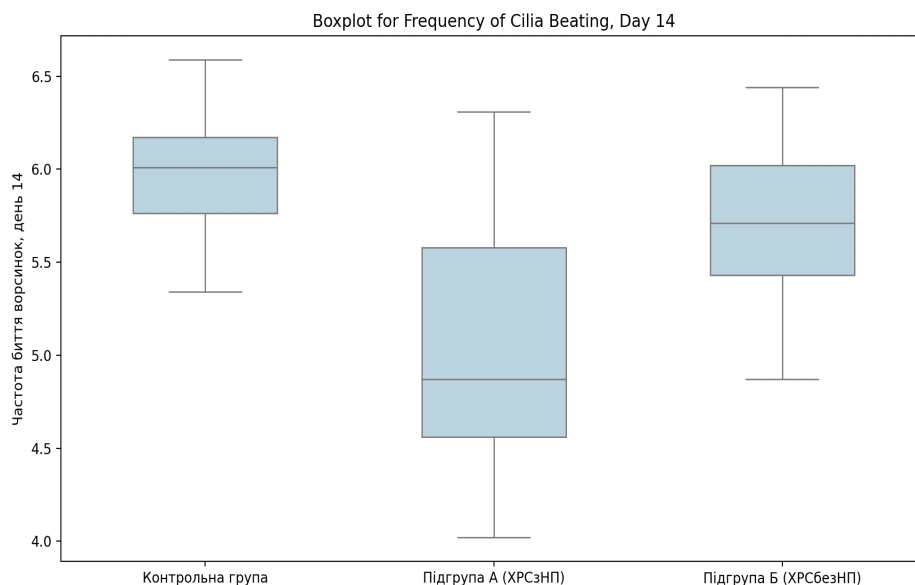


Рисунок 5.4. Розподіл середніх значень ЧБВ між групами на 14й день.

На рисунку 5.4 можна також помітити, що показник ЧБВ для групи контролю та підгрупи Б є подібним, що було підтверджено порівнянням цих груп між собою з допомогою тесту Ст'юдента, $p > 0,05$ (t-статистика: -1.89; р-значення: 0.06). При цьому окреме порівняння цих груп з підгрупою А демонструвало достовірну різницю, $p < 0,001$ (у випадку з контрольною групою - t-статистика: -4.038 та р-значення: 0.0003; у випадку підгрупи Б - t-статистика: -3.38 та р-значення: 0.001).

Узагальнюючи результати отримані при проведенні електронної мікроскопії цитологічних матеріалів слизової оболонки носа на 7й та 14 дні, можна констатувати, що відновлення ЧБВ як частини мукоциліарного кліренсу, було більш вираженим в контрольній групі та підгрупі Б, в той час як ЧБВ підгрупи А на кожний день дослідження була достовірно нижчою.

Також нами було оцінено динаміку регресії симптому закладеності носа за шкалою NOSE. Вихідні дані кожної із груп наведено в **таблиці 5.3**. Порівнюючи дані груп між собою було виявлено, що вираженість закладеності носа у контрольній групі та підгрупі Б на 3й післяопераційний день була достовірно подібна, $p > 0,05$ (p-value = 0.98). При порівнянні між

собою контрольної групи (викривлення носової перегородки) та підгрупи А (ХРСзНП) була виявлена достовірна різниця між групами, $p < 0,0005$ ($p\text{-value} = 0.0004$). Подібна ситуація спостерігалась при порівнянні підгрупи Б та підгрупи А, де також була виявлена достовірна різниця між групами, $p = 0,0000$.

Таблиця 5.3.

Зведені дані шкали NOSE на 3й післяопераційний день.

Група	Середнє	СВ	Мін	Медіана	Макс	Q1	Q3
Контрольна	70,41667	8,908202	55	70	85	65	76,25
Підгрупа А	82,61905	8,157672	70	80	100	75	90
Підгрупа Б	70,47619	8,352359	55	70	85	65	75

На 7й післяопераційний день ситуація була подібною, вираженість закладеності носа за шкалою NOSE в контрольній групі та підгрупі Б (ХРСбезНП) являлась достовірно подібною, $p > 0,05$ ($p\text{-value} = 0.0528$), хоча середні значення контрольної групи були дещо нижчі. При цьому, при окремому порівнянні підгрупи Б та контрольної групи з підгрупою А в кожному із випадків виявлялась статистично значима різниця, $p < 0,0001$. Детальні статистичні дані анкетування на 7й післяопераційний день наведені в **таблиці 5.4.**

Таблиця 5.4.

Зведені дані шкали NOSE на 7й післяопераційний день.

Група	Середнє	СВ	Мін	Медіана	Макс	Q1	Q3
Контрольна	45	7,687061	30	45	55	40	50
Підгрупа А	56,66667	5,773503	45	55	65	55	60
Підгрупа Б	49,52381	5,221293	40	50	60	45	55

На 14й день анкетування спостерігалась дещо інша тенденція - підгрупа А та підгрупа Б продемонстрували статистично подібну вираженість закладеності носа, $p > 0,05$ ($p\text{-value} = 0.1575$), в той час як в контрольної групи середній бал шкали NOSE був достовірно нижче порівняно з обома підгрупами, $p < 0,05$. Статистичні показники 14го дня анкетування наведені в **таблиці 5.5**.

Таблиця 5.5.

Зведені дані шкали NOSE на 14й післяопераційний день.

Група	Середнє	СВ	Мін	Медіана	Макс	Q1	Q3
Контрольна	11,66667	4,92366	5	12,5	20	8,75	15
Підгрупа А	18,57143	5,946187	10	20	25	15	25
Підгрупа Б	15,95238	5,835034	5	15	25	10	20

Щодо динаміки регресії середнього балу за шкалою NOSE, то в усіх групах на кожен із досліджуваних днів спостерігалось достовірне зниження середнього балу, $p < 0,05$. Тобто, станом на 14й день переважна більшість всіх хворих не пред'являла скарг на суттєву закладеність носа. Графічно динаміка регресії зображена на **рисунку 5.5**.

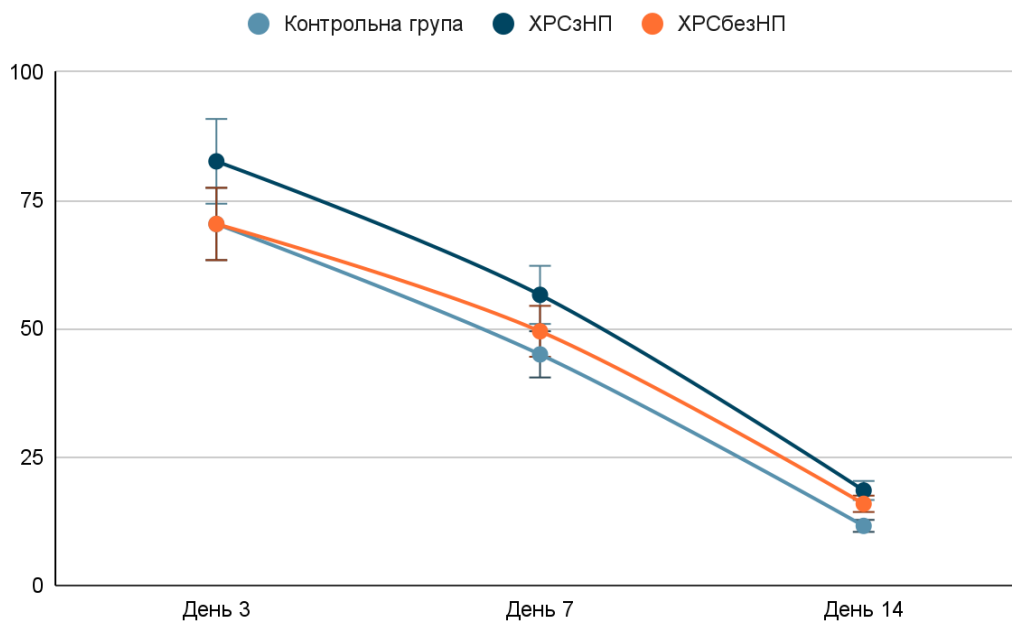


Рисунок 5.5. Динаміка регресії закладеності носа у пацієнтів після хірургії.

Під час проведення анкетування, згідно з отриманими даними, у нас виникла теорія щодо можливого взаємозв'язку закладеності носа та стану функції слизової оболонки носової порожнини - яку було досліджено з допомогою визначення частоти биття ворсинок миготливого епітелію. Тому додатково було проведення визначення кореляційних зв'язків на 7й та 14й день дослідження, що співпадає з днями анкетування та забору матеріалів для електронної відеомікроскопії.



Рисунок 5.6. Кореляційний зв'язок між ЧБВ та даними шкали NOSE на 7му добу дослідження.

На **рисунку 5.6** продемонстрована залежність балів шкали NOSE з ЧБВ у кожного із пацієнтів, де проведено трендову лінію. При визначенні коефіцієнту кореляції Спірмена між частотою биття ворсинок на 7-му дні та значенням NOSE на 7-му дні становить було отримано значення -0.5443, що вказує на помірну зворотню залежність між цими двома змінними: чим вище частота биття ворсинок, тим нижче значення NOSE, і навпаки. При цьому р-значення дорівнює 0.0000, що свідчить про статистичну значимість цього кореляційного зв'язку.

На 14й день ми спостерігали подібну тенденцію, залежність показників продемонстрована на **рисунку 5.7**.

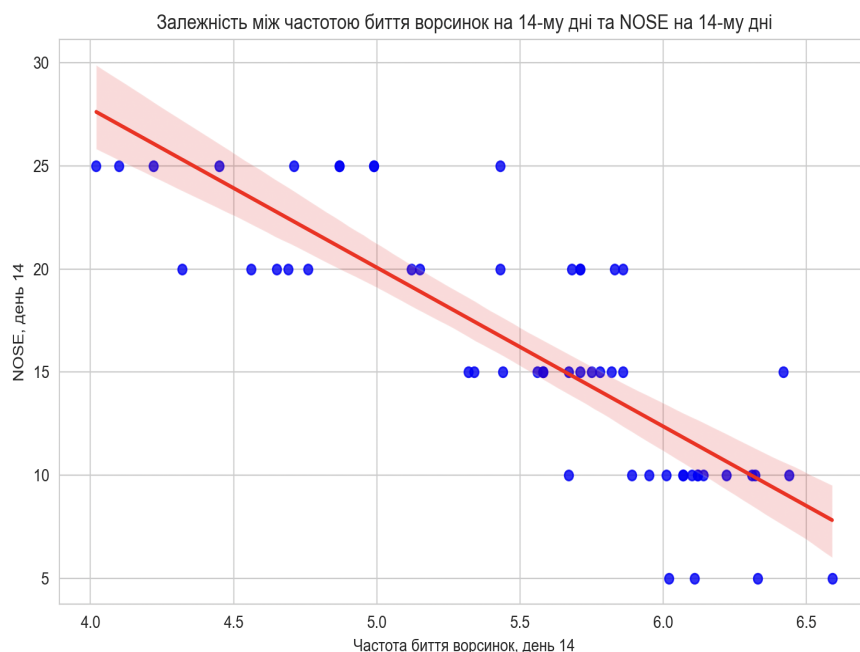


Рисунок 5.7. Кореляційний зв'язок між ЧБВ та даними шкали NOSE на 14й післяопераційний день.

Отримане значення коефіцієнта кореляції Спірмена між частотою биття ворсинок на 14-му дні та значенням NOSE на 14-му дні дорівнює - 0.8457. Це вказує на високу ступінь зворотної залежності між цими двома змінними. Значення р-значення при цьому також дорівнювало 0.0000, що свідчить про статистичну значимість кореляції і вказує на те, що ймовірність того, що такий зв'язок випадковий, дуже мала.

Узагальнення отриманих результатів

Проведене дослідження дозволило оцінити динаміку відновлення функції слизової оболонки носової порожнини у пацієнтів із хронічним риносинуситом після хірургічного втручання, порівняно з контрольною групою. Основні результати свідчать про те, що стан мукоциліарного кліренсу, оцінений через частоту биття ворсинок миготливого епітелію,

значною мірою залежить від фенотипу ХРС та ступеня ремоделювання слизової оболонки.

На 7-й день післяопераційного періоду було виявлено, що ЧБВ у контрольній групі ($4,12 \pm 0,53$ Гц) була достовірно вищою, ніж у пацієнтів із ХРС з назальними поліпами (ХРСзНП) ($3,53 \pm 0,57$ Гц), що підтверджує більш виражене ремоделювання слизової оболонки у цій підгрупі. У пацієнтів із ХРС без назальних поліпів (ХРСбезНП) ($3,82 \pm 0,41$ Гц) показники ЧБВ були проміжними, що може бути пов'язано з меншою інтенсивністю запальних процесів порівняно з ХРСзНП. Ці дані підтверджують гіпотезу про те, що наявність поліпів супроводжується більш вираженими структурними змінами слизової оболонки, які впливають на функцію МЦК.

На 14-й день спостерігалось покращення ЧБВ у всіх групах, що свідчить про позитивну динаміку відновлення функції слизової оболонки після хірургічного втручання. Однак у пацієнтів із ХРСзНП показники ЧБВ ($5,08 \pm 0,72$ Гц) залишалися достовірно нижчими порівняно з контрольною групою ($5,98 \pm 0,36$ Гц) та підгрупою ХРСбезНП ($5,70 \pm 0,43$ Гц). Це може бути обумовлено більш вираженим фіброзом і порушенням структури слизової оболонки при поліпозному фенотипі, що потребує більш тривалого періоду для відновлення.

Динаміка регресії закладеності носа, оцінена за шкалою NOSE, також підтвердила зв'язок між функцією слизової оболонки та клінічними симптомами. На 3-й день післяопераційного періоду пацієнти із ХРСзНП мали достовірно вищі бали за шкалою NOSE ($82,62 \pm 8,16$) порівняно з контрольною групою ($70,42 \pm 8,91$) та підгрупою ХРСбезНП ($70,48 \pm 8,35$). Ця різниця зберігалася на 7-й день, що підтверджує більш виражену закладеність носа у пацієнтів із поліпами. На 14-й день спостерігалось зниження балів у всіх групах, але пацієнти із ХРСзНП продовжували мати

вищі показники ($18,57 \pm 5,95$) порівняно з контрольною групою ($11,67 \pm 4,92$) та підгрупою ХРСбезНП ($15,95 \pm 5,84$).

Важливим результатом дослідження є виявлення кореляційного зв'язку між ЧБВ та закладеністю носа. На 7-й день коефіцієнт кореляції Спірмена становив $-0,5443$ ($p < 0,0001$), що вказує на помірну зворотню залежність: чим вища ЧБВ, тим менша закладеність носа. На 14-й день цей зв'язок став ще більш вираженим (коефіцієнт кореляції $-0,8457$, $p < 0,0001$), що підтверджує важливість відновлення функції МЦК для покращення клінічних симптомів.

Таким чином, отримані результати свідчать про те, що фенотип ХРС значно впливає на динаміку відновлення слизової оболонки після хірургічного втручання. Пацієнти із ХРСзНП мають більш виражені порушення функції МЦК та повільніше відновлюються порівняно з пацієнтами із ХРСбезНП та контрольною групою. Це підкреслює необхідність індивідуального підходу до лікування з врахуванням фенотипу захворювання та ступеню ремоделювання слизової оболонки.

Результати дослідження підтверджують, що мукоциліарний кліренс є ключовим показником функціонального стану слизової оболонки носа. Виявлені відмінності між групами свідчать про те, що наявність поліпів супроводжується більш вираженими структурними змінами, які впливають на відновлення функції МЦК. Це узгоджується з даними інших досліджень, які показали, що поліпозний фенотип ХРС характеризується більш вираженим фіброзом і порушенням епітеліального бар'єру.

Кореляція між ЧБВ та закладеністю носа підкреслює важливість відновлення функції МЦК для покращення клінічних симптомів. Це свідчить про те, що оцінка ЧБВ може бути корисним інструментом для моніторингу ефективності лікування та прогнозування результатів.

Однак, обмеженням дослідження є відносно невелика кількість вибірки, що може вплинути на статистичну потужність результатів.

Узагальнюючи, отримані результати свідчать про те, що відновлення мукоциліарного транспорту та нормалізація носового дихання є більш вираженими у пацієнтів із контрольної групи та підгрупи Б, тоді як у пацієнтів з ХРСзНП процеси ремоделювання слизової оболонки тривають довше. Це підтверджує необхідність подальшого спостереження та можливого застосування додаткового післяопераційного лікування для прискорення відновлення функцій слизової оболонки носа у таких пацієнтів.

Висновки

1. Швидкість відновлення слизової оболонки носової порожнини, її структурних одиниць, є вищою у хворих із менш вираженими процесами ремоделювання. Тобто функція миготливого епітелію, його ворсинок, після проведення хірургічного лікування була вищою на кожний із досліджуваних днів у контрольній групі та підгрупі Б (ХРСбезНП).
2. Наявність вищої вираженості симптому закладеності носа в післяопераційному періоді згідно із шкалою NOSE є більш характерним саме для ХРСзНП. При цьому було також виявлено асоціацію даної шкали із швидкістю биття ворсинок миготливого епітелію - нижчий бал шкали NOSE відповідає більшій швидкості частоті биття ворсинок. Таким чином, процеси ремоделювання можуть прямо або опосередковано впливати на перебіг післяопераційного періоду у хворих.

Матеріали розділу представлені в:

1. Островська Д.А., Деєва Ю.В. Перебіг післяопераційного періоду у хворих з хронічним риносинуситом, Отоларингологія, 2024, doi: 10.37219/2528-8253-2024-2-2

РОЗДІЛ 6. ПАТОМОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ФЕНОТИПІВ ХРОНІЧНОГО РИНОСИНУСИТА В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЕКСПРЕСІЇ МЕТАЛОМАТРИЧНИХ ПРОТЕЇНАЗ.

Під час проведення хірургічного лікування патологічний матеріал із носової порожнини видалявся та направлявся на патогістологічне дослідження. Зважаючи на різний рівень експресії матричних металопротеїназ при різних фенотипах ХРС, було припущено, що патогістологічна картина при ХРСзНП, при якому експресія ендпротеїназ є значно вищою, будуть спостерігатись більш виражені процеси ремоделювання. Тому нами був проведений аналіз всього післяопераційного матеріалу.

При патогістологічному дослідженні було виявлено, що в переважній більшості випадків при ХРСзНП в поліпозній тканини було виявлено гіперплазія слизових залоз (94,7%), гіперплазія покривного епітелію (84,2%), виражений набряк (86,8%), виражений запальний процес (71,05%) та атрофія покривного епітелію (44,7%). З наведеними змінами слизової оболонки можна ознайомитись на **рисунку 6.1.**

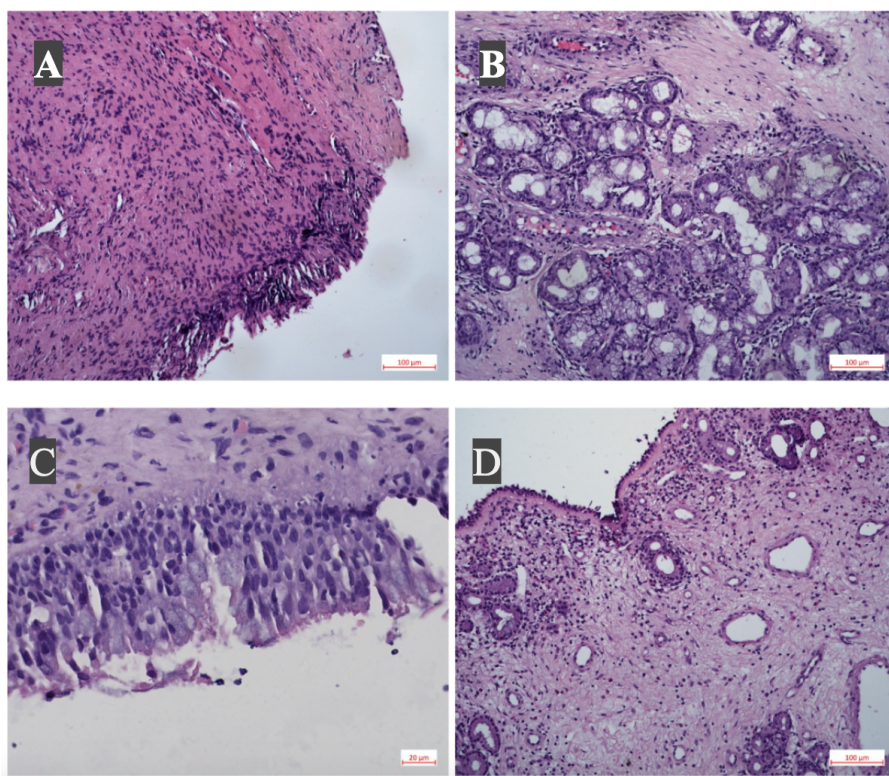


Рисунок 6.1. Патогістологічна картина ХРСзНП (підгрупа А): А) пошкодження покривного епітелію, виражений субепітеліальний фіброз; В) виражена гіперплазія слизових залоз у поліпі, помірне хронічне запалення; С) пошкодження війок та гіперплазія покривного епітелію; D) набряк, змішаноклітинний запальний інфільтрат, атрофія покривного епітелію.

Щодо ХРСбезНП (підгрупа Б), то в патогістологічних зразках частіше спостерігались атрофічні явища покривного епітелію з мінімальним запальним процесом або його повною відсутністю (77,5%), локальне відшарування епітелію (48,9%) та в частині зразків виражений фіброзний профіль (42,85%).

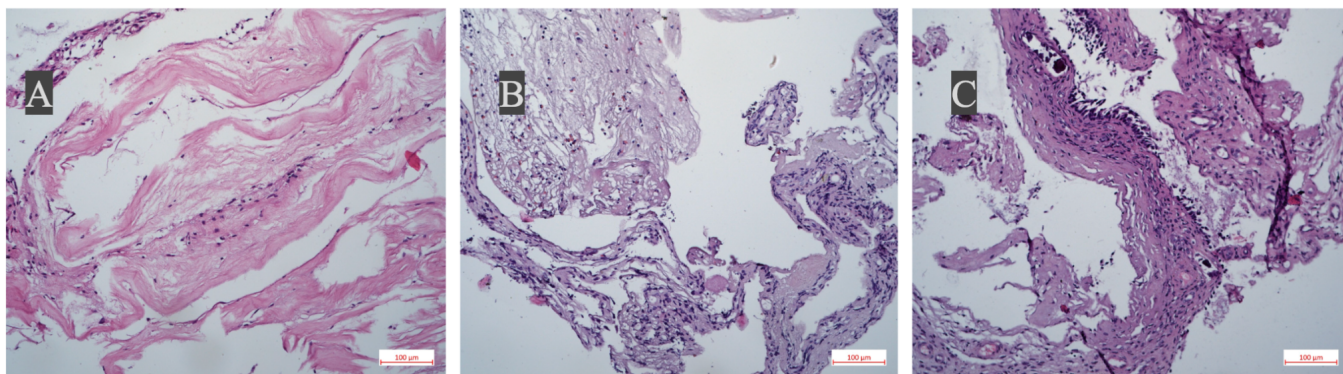


Рисунок 6.2. Патогістологічна картина ХРСбезНП (підгрупа В): А) повна атрофія покривного епітелію, запальні явища відсутні (оболонка кісти); В) оболонка кісти з конденкованим слизом, локальне відшарування епітелію, наявний легкий ступінь запальної інфільтрації; С) стінка кісти покрита атрофічним епітелієм, слабе хронічне запалення.

Таким чином, можна стверджувати, що патогістологічні зміни при ХРСзНП та ХРСбезНП не є специфічними, однак мають свої певні патерни, на які впливають патофізіологічні механізми ремоделювання тканин. Так, для ХРСзНП є більш характерним субепітеліальний набряк, виражений запальний процес, який може супроводжуватись гіпертрофією покривного епітелію та слизових залоз. При цьому даний процес з тривалістю хронічного запалення будуть наставати атрофічні зміни покривного епітелію та слизових залоз. В протизагу, при ХРСбезНП - спостерігається більш виражений фіброзний профіль, локальне відшарування епітелію та потовщення базальної мембрани при наявності мінімальної вираженості запалення або його відсутності.

Узагальнення отриманих результатів

Ремоделювання тканин є складним процесом, в якому найважливішу роль відіграють металоматричні протеїнази та їх тканинний інгібітор. Саме

їх дисфункція на користь ММП сприяє активації ремоделювання слизової оболонки носової порожнини [127]. Мало дослідженими серед даних ендопротейназ є ММП-1, ММП-7 та ММП-9. Їх активність досліджували вчені при кардинально різних захворюваннях - від захворювань онкологічного профілю до алергій [128, 129].

Матричні металопротейнази продукуються епітеліальними клітинами, еозинофілами, тучними клітинами та нейтрофілами, тобто тими ж клітинами, які приймають активну участь в запальному процесі при хронічному риносинуситі. Як зазначалось раніше, ММП відіграють головну роль у ремоделюванні тканин при ХРС шляхом розкладання компонентів екстрацелюлярного матриксу [120]. В попередньому розділі нашого дослідження показано, що рівні ММП-9 і ММП-7 були вищі у пацієнтів з ХРС порівняно з контрольною групою, при цьому їх рівень був значно вищий при ХРСзНП. В іноземних дослідженнях було продемонстровано, що вищі рівні ММП-9 і низькі рівні тканинного інгібітора металопротейназ спостерігалися у пацієнтів із ХРСзНП. Більше того, було виявлено, що ММП беруть участь у регуляції активності запального процесу - активності прозапальних клітин та мікросудинної проникності при atopічних станах (алергічний риніт та бронхіальна астма), що може сприяти появі змін слизової оболонки носа [130, 131]. Так, при проведенні патогістологічного дослідження ми виявили, що для ХРСзНП є характерним субепітеліальний набряк, більш виражений запальний процес та гіпертрофія покривного епітелію та слизових залоз, в той час як для ХРСбезНП - більш виражений фіброзний профіль запалення, також субепітеліальний набряк, локальне відшарування епітелію та потовщення базальної мембрани. Хоча такий результат не є специфічним, він може бути таким, що відповідає змінам обумовленим активністю ММП, тобто вищий їх рівень може бути асоційований з більш вираженими структурними змінами слизової оболонки носа.

Тому регуляція активності запальних процесів та ремоделювання тканин є однією із “точок дотику” для покращення лікування та післяопераційної реабілітації пацієнтів. Саме на розробці таких засобів лікування можуть бути зосереджені подальші дослідження.

Висновки

Для ХРСзНП є характерним субепітеліальний набряк, більш виражений запальний процес та гіпертрофія покривного епітелію та слизових залоз, в той час як для ХРСбезНП - більш виражений фіброзний профіль запалення, також субепітеліальний набряк, локальне відшарування епітелію та потовщення базальної мембрани. На формування такої патогістологічної структурної картини може впливати експресія матричних металопротеїназ.

Матеріали розділу представлені в:

1. Островська Д.А., Дєєва Ю.В. перебіг післяопераційного періоду у хворих з хронічним риносинуситом, Отоларингологія, 2024, doi: 10.37219/2528-8253-2024-2-2
2. Островська Д.А., Дєєва Ю.В. фенотипування хронічного риносинуситу із кістою верхньощелепної пазухи, XXXIV Міжнародна науково-практична конференція «Problems and prospects of global business development», 2024

РОЗДІЛ 7. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.

Хронічний риносинусит залишається одним із найпоширеніших хронічних захворювань верхніх дихальних шляхів, що суттєво впливає на якість життя пацієнтів та створює значне навантаження на систему охорони здоров'я. За даними міжнародних досліджень, поширеність ХРС становить від 5% до 12% загальної популяції в розвинених країнах [116]. Згідно з останніми епідеміологічними дослідженнями, проведеними в країнах Європейського Союзу, економічні витрати, пов'язані з лікуванням ХРС, складають приблизно 8,5 мільярдів євро щорічно [27].

Особливої уваги заслуговує той факт, що ХРС має значний вплив на працездатність та якість життя пацієнтів. За даними масштабного дослідження, проведеного в США [132], пацієнти з ХРС втрачають в середньому 5-7 робочих днів на рік через загострення захворювання, а їхня продуктивність праці знижується на 17-23%. Крім того, близько 60% пацієнтів відзначають порушення сну, 45% страждають від хронічної втоми, а понад 25% мають симптоми депресії, що безпосередньо пов'язані з перебігом захворювання [5, 6].

Сучасні дослідження також вказують на тісний взаємозв'язок між ХРС та іншими захворюваннями респіраторного тракту. За даними метааналізу, проведеного китайськими вченими [6], у 25-45% пацієнтів з ХРС діагностується бронхіальна астма, а у 60% спостерігається алергічний риніт. Це підкреслює системний характер захворювання та необхідність комплексного підходу до його діагностики та лікування. Більше того, дослідження показують, що наявність ХРС може бути фактором ризику розвитку інших респіраторних захворювань, включаючи хронічне обструктивне захворювання легень (Hopkins C, et al., 2021) [133]. Тому зважаючи на дані факти нами було проведено дослідження спрямоване на покращення діагностичної тактики різних фенотипів ХРС.

У рамках проведеного дослідження було проаналізовано роль матричних металопротеїназ, зокрема ММП-9 та ММП-7, у патогенезі хронічного риносинуситу з назальними поліпами та без них. Дослідження охопило 99 пацієнтів, з яких 87 належали до основної групи (38 з ХРСзНП та 49 з ХРСбезНП) і 12 до контрольної групи. Використовувалися методи імуноферментного аналізу для оцінки рівнів ММП-9 у сироватці крові та імуногістохімічного дослідження біоптатних матеріалів, видалених під час хірургічного втручання. Особливу увагу при цьому було приділено ММП-9 та ММП-7, роль яких у процесах ремоделювання тканин при різних патологічних станах широко досліджується міжнародною науковою спільнотою [134].

Перш за все, було проведено демографічний аналіз вибірки, який показав переважання чоловіків у всіх групах (66,6% у контрольній групі, 61,9% у підгрупі ХРСзНП та 57,1% у підгрупі ХРСбезНП), що відповідає загальносвітовій тенденції [27]. Середній вік пацієнтів основної групи (42,7 років) також збігався з даними великих епідеміологічних досліджень, проведених у європейських країнах. В цілому проведений аналіз дозволив оцінити якість контрольованого дослідження, тобто в даному випадку, можна стверджувати, що всі групи досліджуваних були однорідні за віковими та гендерними характеристиками.

Окрім демографічної оцінки вибірки, було проаналізовано анамнестичні та клінічні дані пацієнтів. При цьому насамперед науковий інтерес був спрямований на аналіз даних додаткових методів обстеження – КТ ПНП та ендоскопію носової порожнини. Так, загальний бал за шкалою Ланд-Маккей продемонстрував значно вищі показники у підгрупі ХРСзНП ($12,28 \pm 3,95$ балів) порівняно з підгрупою ХРСбезНП ($3,09 \pm 2,48$ балів), що відповідає результатам міжнародних досліджень при ХРС із акцентом на променеві методи обстежень [133]. Подібна тенденція спостерігалася при ендоскопічному дослідженні, де за шкалою Ланд-Кеннеді показники

підгрупи ХРСзНП ($7,33 \pm 1,98$ балів) значно перевищували показники підгрупи ХРСбезНП ($3,04 \pm 1,53$ балів) та контрольної групи ($2,08 \pm 0,9$ балів).

Крім базових клінічних даних нами був проведений імуноферментний аналіз та імуногістологічне дослідження, які дозволили визначити рівень ендопептидаз (ММП-7 та ММП-9). В цілому, рівень ММП-9 у сироватці крові до операції не демонстрував статистично значущих відмінностей між групами: 315 ± 31 нг/мл у ХРСзНП, 284 ± 38 нг/мл у ХРСбезНП та 264 ± 33 нг/мл у контрольної групи. Однак імуногістохімічний аналіз показав суттєво вищий індекс експресії ММП-9 у тканинах пацієнтів з ХРСзНП (40%) порівняно з ХРСбезНП (24%) та контролем (18%). Це свідчить про активніший процес ремоделювання слизової оболонки при поліпозному фенотипі хронічного риносинуситу, що підтверджується також й більшою кількістю рецидивів у цій підгрупі: 9 випадків за 5 років спостереження проти 3 у ХРСбезНП. Важливо зауважити, що 7 із 9 рецидивів у ХРСзНП можуть бути асоційовані з алергічним ринітом або бронхіальною астмою, що вказує на системний характер запалення.

При патогістологічному аналізі було виявлено структурні відмінності між фенотипами ХРС. Для ХРСзНП характерні гіперплазія слизових залоз, субепітеліальний набряк і виражене запалення, тоді як при ХРСбезНП переважали атрофія епітелію, локальний фіброз і мінімальна запальна інфільтрація. Ці зміни корелювали з підвищеними рівнями ММП-9 та ММП-7 у тканинах, що підкреслює їх роль у деградації екстрацелюлярного матриксу.

Важливим відкриттям стало виявлення сильного позитивного кореляційного зв'язку між рівнями ММП-9 та ММП-7 (коефіцієнт кореляції $0,873$, $p < 0,00001$). Цей факт підтверджує гіпотезу про синергічну дію різних типів ММП у процесах ремоделювання тканин, що раніше була висловлена в роботах німецьких дослідників (Mueller SK, et al., 2019) [135], та наразі є предметом інтересу багатьох дослідників.

Динаміка відновлення функції слизової оболонки після операції оцінювалася через частоту биття ворсинок (ЧБВ) миготливого епітелію. На 7-й день післяопераційного періоду ЧБВ у ХРСзНП ($3,53 \pm 0,57$ Гц) була нижчою, ніж у контролю ($4,12 \pm 0,53$ Гц) та ХРСбезНП ($3,82 \pm 0,41$ Гц), що свідчить про уповільнене відновлення мукоциліарного транспорту при поліпозному фенотипі. На 14-й день показники покращилися в усіх групах, але залишалися найнижчими в ХРСзНП ($5,08 \pm 0,72$ Гц), що може бути пов'язане з більш вираженим фіброзом. Кореляція між ЧБВ і закладеністю носа (шкала NOSE) підтвердила зв'язок між функцією слизової оболонки та клінічними симптомами: на 14-й день коефіцієнт кореляції становив - 0,8457, що вказує на сильну зворотню залежність.

Порівняння з міжнародними дослідженнями виявило схожі тенденції. Наприклад, підвищені рівні ММП-9 при ХРСзНП узгоджуються з роботами, де цей біомаркер асоціювався з рецидивами та тяжкістю перебігу. Однак дані щодо розповсюдженості бронхіальної астми та алергічного риніту в нашій вибірці суперечили деяким зарубіжним публікаціям, де ці захворювання частіше виявляли при поліпозному фенотипі. Це може бути обумовлено етнічними особливостями або критеріями відбору пацієнтів.

Підсумовуючи, отримані результати підкреслюють ключову роль ММП-9 та ММП-7 у ремоделюванні слизової оболонки при ХРС, особливо при поліпозному фенотипі. Виявлені відмінності у динаміці відновлення функції слизової оболонки та частоти рецидивів вказують на необхідність індивідуалізованого підходу до лікування, враховуючи фенотип захворювання. Перспективним напрямком є розробка терапії, спрямованої саме на таргетне пригнічення продукції ММП, що може сповільнити прогресування ремоделювання слизової оболонки носової порожнини та приносячих пазух та покращити результати хірургічного лікування.

Матеріали розділу представлені в:

1. Островська Д.А., Дєєва Ю.В. Перебіг післяопераційного періоду у хворих з хронічним риносинуситом, Отоларингологія, 2024, doi: 10.37219/2528-8253-2024-2-2
2. Д.А. Островська Експресія ММП-9 у пацієнтів з хронічним риносинуситом, Отоларингологія, 2024, doi: 10.37219/2528-8253-2023-6-35
3. Д.А. Островська Ремоделювання слизової оболонки носової порожнини в залежності від фенотипу хронічного риносинуситу та експресії ендопротейназ, Отоларингологія, 2024, doi: 10.37219/2528-8253-2024-1-22
4. Д.А. Островська, Ю.В. Дєєва ММП-7 та ММП-9 - діагностично-прогностичні маркери хронічного риносинусита?, XXXII Міжнародна науково-практична конференція «Actual problems of professional education: experience and prospects», 2024, C99-102, Germany. URL: <https://eu-conf.com/en/events/actual-problems-of-professional-education-experience-and-prospects/>.
5. Д.А. Островська, Ю.В. Дєєва, Фенотипування хронічного риносинуситу із кістою верхньощелепної пазухи, XXXIV Міжнародна науково-практична конференція, «Problems and prospects of global business development», 2024, Bilbao, Spain (August 26-28, 2024), C86-88, <https://eu-conf.com/wp-content/uploads/2024/08/PROBLEMS-AND-PROSPECTS-OF-GLOBAL-BUSINESS-DEVELOPMENT.pdf>
6. Д.А. Островська, Ю.В. Дєєва Вплив підвищеної експресії цинк залежних ендопротейназ в слизовій оболонці носа на перебіг хронічного риносинусита, XII Міжнародна науково-практична конференція «Development of theories and methods of education of past years», 2024

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуального наукового завдання сучасної оториноларингології – підвищення ефективності діагностики та прогнозування перебігу хронічного риносинуситу шляхом визначення рівнів матричних металопротеїназ (ММП-7 та ММП-9) у патологічних тканинах та їх впливу на патогістологічні зміни слизової оболонки носової порожнини та приносових пазух. Базуючись на результатах дослідження сформовано наступні висновки:

1. При аналізі рівня цинк залежних ендопептидаз у тканинах хворих було виявлено достовірно вищі показники у пацієнтів з хронічним риносинуситом порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$). У пацієнтів з назальним поліпозом рівень ММП-9 був значно вищим ($36,04 \pm 16,03$ мкг/мл) порівняно з групою ХРСбезНП ($26,06 \pm 11,04$ мкг/мл) та контрольною групою ($17,49 \pm 8,81$ мкг/мл), що свідчить про більш виражені процеси ремоделювання тканин при поліпозному фенотипі хронічного риносинусита.
2. Визначення рівня ММП-9 у сироватці крові в передопераційному періоді показало тенденцію до підвищення у пацієнтів з ХРСзНП (315 ± 31 нг/мл) порівняно з групою ХРСбезНП (284 ± 38 нг/мл) та контрольною групою (264 ± 33 нг/мл), проте статистично значущої різниці не виявлено ($p > 0,05$). При цьому імуногістохімічне дослідження післяопераційного матеріалу продемонструвало достовірно вищий індекс співвідношення полів з ММП-9 у підгрупі ХРСзНП (40%) порівняно з ХРСбезНП (24%) та контрольною групою (18%).
3. Встановлено сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнями ММП-9 та ММП-7 у патологічних тканинах (коефіцієнт кореляції 0,873, $p < 0,00001$). Рівень ММП-7 був достовірно вищим у пацієнтів з

ХРСзНП ($23,67 \pm 11,89$ мкг/мл) та ХРСбезНП ($17,93 \pm 9,88$ мкг/мл) порівняно з контрольною групою ($8,17 \pm 5,15$ мкг/мл), що вказує на одночасну активацію обох ендопептидаз у процесах ремоделювання тканин при ХРС.

4. Патогістологічне дослідження виявило характерні зміни для кожного фенотипу ХРС. При ХРСзНП спостерігалися гіперплазія слизових залоз (94,7%), гіперплазія покривного епітелію (84,2%), виражений набряк (86,8%) та значний запальний процес (71,05%). Натомість при ХРСбезНП переважали атрофічні зміни епітелію з мінімальним запаленням (77,5%) та локальне відшарування епітелію (48,9%). Післяопераційний період характеризувався більш тривалим відновленням у пацієнтів з ХРСзНП, що підтверджувалося вищими показниками за шкалою NOSE на 3-й ($82,62 \pm 8,16$ балів проти $70,48 \pm 8,35$ балів при ХРСбезНП), 7-й ($56,67 \pm 5,77$ балів проти $49,52 \pm 5,22$ балів) та 14-й день ($18,57 \pm 5,95$ балів проти $15,95 \pm 5,84$ балів).
5. Встановлено, що підвищений рівень ММП-7 та ММП-9 у тканинах є предиктором більш тривалого відновлення у післяопераційному періоді та вищого ризику рецидивування захворювання. Протягом 5-річного спостереження у підгрупі ХРСзНП зафіксовано 9 рецидивів (з них 7 у перші 3 роки), тоді як у підгрупі ХРСбезНП - лише 3 рецидиви (всі після 4-го року спостереження). Виявлено, що 7 із 9 ранніх рецидивів ХРСзНП спостерігались у пацієнтів із супутніми алергічними захворюваннями, що підкреслює важливість комплексного підходу до лікування та спостереження за такими пацієнтами.

Отримані результати обґрунтовують доцільність визначення рівнів ММП-7 та ММП-9 у тканинах для прогнозування перебігу захворювання та

планування післяопераційного ведення пацієнтів з різними фенотипами ХРС. Виявлені закономірності можуть бути використані для розробки нових терапевтичних стратегій, спрямованих на регуляцію активності матричних металопротеїназ з метою покращення результатів лікування та зниження частоти рецидивів захворювання.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

На підставі результатів проведеного дослідження в клінічну практику є доречним впровадити наступні положення:

1. З метою оптимізації діагностики та прогнозування перебігу хронічного риносинуситу доцільно проводити імуногістохімічне дослідження післяопераційного матеріалу для визначення рівнів ММП-7 та ММП-9. Підвищений рівень даних ендопептидаз (ММП-9 > 30 мкг/мл, ММП-7 > 20 мкг/мл) слід розглядати як предиктор можливого раннього рецидивування захворювання, особливо у пацієнтів з назальним поліпозом.
2. При плануванні післяопераційного ведення пацієнтів з хронічним риносинуситом з назальними поліпами та високими рівнями матричних металопротеїназ рекомендується продовжити термін спостереження до 3 років з обов'язковим ендоскопічним контролем кожні 3 місяці протягом першого року та кожні 6 місяців протягом наступних двох років. Такий підхід дозволить своєчасно виявляти ознаки рецидивування захворювання та коригувати лікувальну тактику.
3. У пацієнтів з хронічним риносинуситом з назальними поліпами та супутніми алергічними захворюваннями (бронхіальна астма, алергічний риніт) рекомендується проводити комплексне післяопераційне лікування із залученням алерголога та пульмонолога. Це обумовлено виявленим у дослідженні підвищеним ризиком рецидивування у даної категорії пацієнтів (77,8% ранніх рецидивів).
4. Для оцінки ефективності післяопераційного лікування та прогнозування можливих рецидивів рекомендується використовувати комплексний підхід, що включає оцінку симптомів за шкалою NOSE, яка складається всього із 5 питань, та є досить чутливою для

об'єктивізації скарг пацієнтів та прогнозування рецидиву захворювання.

5. При виявленні в післяопераційному матеріалі комбінації патогістологічних змін у вигляді вираженої гіперплазії слизових залоз (>90%), гіперплазії покритого епітелію (>80%) та значного набряку (>85%) рекомендується віднести пацієнта до групи підвищеного ризику рецидивування та призначити більш інтенсивне протизапальне лікування в післяопераційному періоді.
6. Враховуючи виявлений сильний кореляційний зв'язок між рівнями ММП-9 та ММП-7, достатнім є визначення рівня одного з цих ферментів (перевагу слід надавати ММП-9 як більш вивченому маркеру) для прогнозування перебігу захворювання, що дозволить оптимізувати економічні витрати на діагностику.

Запропоновані рекомендації дозволяють індивідуалізувати підхід до післяопераційного ведення пацієнтів з різними фенотипами хронічного риносинуситу та оптимізувати лікувальну тактику з урахуванням виявлених факторів ризику рецидивування захворювання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Deconde, A., & Soler, Z. (2016). Chronic Rhinosinusitis: Epidemiology and Burden of Disease. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 30, 134 - 139. <https://doi.org/10.2500/ajra.2016.30.4297>.
2. Halawi, A., Smith, S., & Chandra, R. (2013). Chronic rhinosinusitis: epidemiology and cost.. *Allergy and asthma proceedings*, 34 4, 328-34. <https://doi.org/10.2500/aap.2013.34.3675>.
3. Mousa, Ahmad Mujahed Abdulqader and Anna, Zadorozhna and Julia, Dieieva and Zhanna, Tereshchenko and Serhii, Konovalov (2021) Clinical Presentations of Patients with Chronic Rhinosinusitis. *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33 (46A). pp. 257-263. ISSN 2456-9119
4. Wahid, N., Smith, R., Clark, A., Salam, M., & Philpott, C. (2020). The socioeconomic cost of chronic rhinosinusitis study.. *Rhinology*. <https://doi.org/10.4193/Rhin19.424>.
5. Campbell, A., Phillips, K., Hoehle, L., Feng, A., Bergmark, R., Caradonna, D., Gray, S., & Sedaghat, A. (2017). Depression symptoms and lost productivity in chronic rhinosinusitis.. *Annals of allergy, asthma & immunology : official publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*, 118 3, 286-289 . <https://doi.org/10.1016/j.anai.2016.12.012>.
6. Chen, F., Liu, L., Wang, Y., Hu, K., , B., & Chi, J. (2022). Prevalence of Depression and Anxiety in Patients With Chronic Rhinosinusitis: A Systematic Review and Meta-analysis.. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 1945998221082538 . <https://doi.org/10.1177/01945998221082538>.
7. Bachert, C., Marple, B., Schlosser, R., Hopkins, C., Schleimer, R., Lambrecht, B., Bröker, B., Laidlaw, T., & Song, W. (2020). Adult chronic rhinosinusitis. *Nature Reviews Disease Primers*, 6, 1-19. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00218-1>.

8. Zhang, Y., Gevaert, E., Lou, H., Wang, X., Zhang, L., Bachert, C., & Zhang, N. (2017). Chronic rhinosinusitis in Asia.. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 140 5, 1230-1239 .
<https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.09.009>.
9. Deconde, A., Mace, J., Levy, J., Rudmik, L., Alt, J., & Smith, T. (2017). Prevalence of polyp recurrence after endoscopic sinus surgery for chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *The Laryngoscope*, 127.
<https://doi.org/10.1002/lary.26391>.
10. Davide, R., Chiara, R., Giulio, P., Bruna, C., Carlo, D., Claudio, D., Salvatore, M., & Andrea, G. (2019). Predictive markers of long-term recurrence in chronic rhinosinusitis with nasal polyps.. *American journal of otolaryngology*, 102286 . <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2019.102286>.
11. Довгич С.В., Дєєва Ю.В., Оцінка ризику раннього рецидиву хронічного риносинуситу з назальним поліпозом після FESS, 2024, "Оториноларингологія", №1(6), С2-10.
12. Довгич, С. В. Прогнозування ризику рецидиву хронічного риносинуситу шляхом використання сучасних інформаційних технологій (нейромереж)—кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису, 2024
13. Hopkins, C., Williamson, E., Morris, S., Clarke, C., Thomas, M., Evans, H., Little, P., Lund, V., Blackshaw, H., Schilder, A., Philpott, C., Carpenter, J., & Denaxas, S. (2019). Antibiotic usage in chronic rhinosinusitis: analysis of national primary care electronic health records.. *Rhinology*.
<https://doi.org/10.4193/Rhin19.136>.
14. Head, K., Chong, L., Piromchai, P., Hopkins, C., Philpott, C., Schilder, A., & Burton, M. (2016). Systemic and topical antibiotics for chronic rhinosinusitis.. *The Cochrane database of systematic reviews*, 4, CD011994 .
<https://doi.org/10.1002/14651858.CD011994.pub2>.

15. Hamilos, D. (2011). Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management.. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 128 4, 693-707; quiz 708-9 . <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2011.08.004>.
16. Wu, A., Borrelli, M., Raskin, J., Hopp, M., Mirocha, J., & Tang, D. (2021). Correlation of chronic rhinosinusitis-related symptoms with computed tomography subsite. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 12, 791 - 794. <https://doi.org/10.1002/alr.22920>.
17. Hwang, P., Irwin, S., Griest, S., Caro, J., & Nesbit, G. (2003). Radiologic Correlates of Symptom-Based Diagnostic Criteria for Chronic Rhinosinusitis. *Otolaryngology- Head and Neck Surgery*, 128, 489 - 496. <https://doi.org/10.1016/S0194-59980223295-7>.
18. Danielides, G., Lygeros, S., Kanakis, M., & Naxakis, S. (2022). Periostin as a biomarker in chronic rhinosinusitis: A contemporary systematic review. *International Forum of Allergy & Rhinology*, 12, 1535 - 1550. <https://doi.org/10.1002/alr.23018>.
19. Tomassen, P., Vandeplas, G., Van Zele, T., Cardell, L., Arebro, J., Olze, H., Förster-Ruhrmann, U., Kowalski, M., Olszewska-Ziaber, A., Holtappels, G., De Ruyck, N., Wang, X., Van Drunen, C., Mullol, J., Hellings, P., Hox, V., Toskala, E., Scadding, G., Lund, V., Zhang, L., Fokkens, W., & Bachert, C. (2016). Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers.. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 137 5, 1449-1456.e4 . <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1324>.
20. Lucas, B., Voegels, R., Amaral, J., Bachi, A., & Pezato, R. (2021). BMP-7, MMP-9, and TGF- β tissue remodeling proteins and their correlations with interleukins 6 and 10 in chronic rhinosinusitis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 278, 4335 - 4343. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06722-8>.
21. Li, X., Huang, J., Chen, X., Lai, X., Huang, Z., Li, Y., Li, S., Chang, L., & Zhang, G. (2020). IL-19 induced by IL-13/IL-17A in the nasal epithelium of patients with chronic rhinosinusitis upregulates MMP-9 expression via ERK/NF-

κB signaling pathway. *Clinical and Translational Allergy*, 11. <https://doi.org/10.1002/clt2.12003>.

22. Wang, X., Zhang, N., Bo, M., Holtappels, G., Zheng, M., Lou, H., Wang, H., Zhang, L., & Bachert, C. (2016). Diversity of TH cytokine profiles in patients with chronic rhinosinusitis: A multicenter study in Europe, Asia, and Oceania.. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 138 5, 1344-1353 . <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2016.05.041>.

23. Can, İ., Ceylan, K., Çaydere, M., Samim, E., Ustun, H., & Karasoy, D. (2008). The expression of MMP-2, MMP-7, MMP-9, and TIMP-1 in chronic rhinosinusitis and nasal polyposis. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery*, 139, 211 - 215. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2008.04.032>.

24. Sauter, A., Stern-strAeter, J., Sodha, S., Hörmann, K., & Naim, R. (2008). Regulation of matrix metalloproteinases (MMP)-2/-9 expression in eosinophilic chronic rhinosinusitis--cell culture by interleukin-5 and -13?. *In vivo*, 22 4, 415-21 .

25. Li, X., Meng, J., Qiao, X., Liu, Y., Liu, F., Zhang, N., Zhang, J., Holtappels, G., Luo, B., Zhou, P., Zheng, Y., Lin, P., Liu, S., & Bachert, C. (2010). Expression of TGF, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitors in Chinese chronic rhinosinusitis.. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 125 5, 1061-8 . <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.02.023>.

26. Eisenberg, G., Pradillo, J., Plaza, G., Lizasoain, I., & Moro, M. (2008). [Increased expression and activity of MMP-9 in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis].. *Acta otorrinolaringologica espanola*, 59 9, 444-7 . [https://doi.org/10.1016/S2173-5735\(08\)70270-9](https://doi.org/10.1016/S2173-5735(08)70270-9).

27. Fokkens, W. J., et al. (2020). EPOS 2020: European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. *Rhinology*, 58(Suppl S29), 1–464. <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>

28. Saibene, A. M., Collurà, F., Pipolo, C., Bulfamante, A. M., Lozza, P., Maccari, A., & Felisati, G. (2019). Odontogenic rhinosinusitis and sinonasal

complications of dental disease or treatment: prospective validation of a classification and treatment protocol. *European archives of oto-rhino-laryngology*, 276, 401-406.

29. Van Bruaene, N., & Bachert, C. (2011). Tissue remodeling in chronic rhinosinusitis. *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology*, 11, 8–11. <https://doi.org/10.1097/ACI.0b013e32834233ef>.

30. Radajewski, K., Wierzchowska, M., Grzanka, D., Antosik, P., Zdrenka, M., & Burduk, P. (2019). Tissue remodelling in chronic rhinosinusitis - review of literature.. *Otolaryngologia polska = The Polish otolaryngology*, 73 5, 1-4 . <https://doi.org/10.5604/01.3001.0013.4121>.

31. Ambrosi, D., Amar, B., Cyron, C., DeSimone, A., Goriely, A., Humphrey, J., & Kuhl, E. (2019). Growth and remodelling of living tissues: perspectives, challenges and opportunities. *Journal of the Royal Society Interface*, 16. <https://doi.org/10.1098/rsif.2019.0233>.

32. Cowin, S. (2004). Tissue growth and remodeling.. *Annual review of biomedical engineering*, 6, 77-107 . <https://doi.org/10.1146/ANNUREV.BIOENG.6.040803.140250>.

33. Knudsen, L., Ruppert, C., & Ochs, M. (2017). Tissue remodelling in pulmonary fibrosis. *Cell and Tissue Research*, 367, 607-626. <https://doi.org/10.1007/s00441-016-2543-2>.

34. Singh, D., Srivastava, S., Chaudhuri, T., & Upadhyay, G. (2015). Multifaceted role of matrix metalloproteinases (MMPs). *Frontiers in Molecular Biosciences*, 2. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2015.00019>.

35. Gobin, E., Bagwell, K., Wagner, J., Mysona, D., Sandirasegarane, S., Smith, N., Bai, S., Sharma, A., Schleifer, R., & She, J. (2019). A pan-cancer perspective of matrix metalloproteases (MMP) gene expression profile and their diagnostic/prognostic potential. *BMC Cancer*, 19. <https://doi.org/10.1186/s12885-019-5768-0>.

36. Ren, F., Tang, R., Zhang, X., Madushi, W., Luo, D., Dang, Y., Li, Z., Wei, K., & Chen, G. (2015). Overexpression of MMP Family Members Functions as Prognostic Biomarker for Breast Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*, 10. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135544>.
37. Lee, H., & Kim, W. (2022). The Role of Matrix Metalloproteinase in Inflammation with a Focus on Infectious Diseases. *International Journal of Molecular Sciences*, 23. <https://doi.org/10.3390/ijms231810546>.
38. Manicone, A., & McGuire, J. (2008). Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation.. *Seminars in cell & developmental biology*, 19 1, 34-41 . <https://doi.org/10.1016/J.SEMCDB.2007.07.003>.
39. Bian, Y., Xiang, Z., Wang, Y., Ren, Q., Chen, G., Xiang, B., Wang, J., Zhang, C., Pei, S., Guo, S., & Xiao, L. (2023). Immunomodulatory roles of metalloproteinases in rheumatoid arthritis. *Frontiers in Pharmacology*, 14. <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1285455>.
40. Watelet, J., Bachert, C., Claeys, C., & Cauwenberge, P. (2004). Matrix metalloproteinases MMP-7, MMP-9 and their tissue inhibitor TIMP-1: expression in chronic sinusitis vs nasal polyposis. *Allergy*, 59. <https://doi.org/10.1046/j.1398-9995.2003.00364.x>.
41. Wen, W., Zhu, S., , R., Wang, L., Shen, X., Li, Y., Feng, N., Wang, L., Liu, M., Xie, L., & Zhang, X. (2022). Correlation analysis of TGF- β 1, MMP-9, TIMP-1, IL-1, IL-4, IL-6, IL-17, and TNF- α in refractory chronic rhinosinusitis: A retrospective study.. *Allergologia et immunopathologia*, 50 4, 137-142 . <https://doi.org/10.15586/aei.v50i4.527>.
42. Gross, J. (1976). Aspects of the Animal Collagenases. , 275-317. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-4602-0_6.
43. Van Den Steen, P., Dubois, B., Nelissen, I., Rudd, P., Dwek, R., & Opdenakker, G. (2002). Biochemistry and Molecular Biology of Gelatinase B or Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9). *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology*, 37, 375 - 536. <https://doi.org/10.1080/10409230290771546>.

44. Nagase, H., & Karamanos, N. (2011). Metalloproteinases in health and disease: challenges and the future prospects. *The FEBS Journal*, 278. <https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2010.07917.x>.
45. Sang, Q., & Douglas, D. (1996). Computational sequence analysis of matrix metalloproteinases. *Journal of Protein Chemistry*, 15, 137-160. <https://doi.org/10.1007/BF01887395>.
46. Itoh, Y. (2015). Membrane-type matrix metalloproteinases: Their functions and regulations.. *Matrix biology : journal of the International Society for Matrix Biology*, 44-46, 207-23 . <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2015.03.004>.
47. Suzuki, J., Namisaki, T., Takya, H., Kaji, K., Nishimura, N., Shibamoto, A., Asada, S., Kubo, T., Iwai, S., Tomooka, F., Takeda, S., Koizumi, A., Tanaka, M., Matsuda, T., Inoue, T., Fujimoto, Y., Tsuji, Y., Fujinaga, Y., Sato, S., Kitagawa, K., Kawaratani, H., Akahane, T., Mitoro, A., Matsumoto, M., Asada, K., & Yoshiji, H. (2024). ADAMTS-13: A Prognostic Biomarker for Portal Vein Thrombosis in Japanese Patients with Liver Cirrhosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 25. <https://doi.org/10.3390/ijms25052678>.
48. Wang, X., Chow, F., Oka, T., Hao, L., Lopez-Campistrous, A., Kelly, S., Cooper, S., Odenbach, J., Finegan, B., Schulz, R., Kassiri, Z., Lopaschuk, G., & Fernandez-Patron, C. (2009). Matrix Metalloproteinase-7 and ADAM-12 (a Disintegrin and Metalloproteinase-12) Define a Signaling Axis in Agonist-Induced Hypertension and Cardiac Hypertrophy. *Circulation*, 119, 2480-2489. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.835488>.
49. Qorri, B., Kalaydina, R., Velickovic, A., Kaplya, Y., Decarlo, A., & Szewczuk, M. (2018). Agonist-Biased Signaling via Matrix Metalloproteinase-9 Promotes Extracellular Matrix Remodeling. *Cells*, 7. <https://doi.org/10.3390/cells7090117>.
50. Hawinkels, L., Kuiper, P., Wiercinska, E., Verspaget, H., Liu, Z., Pardali, E., Sier, C., & Dijke, T. (2010). Matrix metalloproteinase-14 (MT1-MMP)-

mediated endoglin shedding inhibits tumor angiogenesis.. *Cancer research*, 70 10, 4141-50 . <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-09-4466>.

51. Devy, L., Huang, L., Naa, L., Yanamandra, N., Pieters, H., Frans, N., Chang, E., Tao, Q., Vanhove, M., Lejeune, A., Van Gool, R., Sexton, D., Kuang, G., Rank, D., Hogan, S., Pazmany, C., , Y., Schoonbroodt, S., Nixon, A., Ladner, R., Hoet, R., Henderikx, P., Tenhoor, C., Rabbani, S., Valentino, M., Wood, C., & Dransfield, D. (2009). Selective inhibition of matrix metalloproteinase-14 blocks tumor growth, invasion, and angiogenesis.. *Cancer research*, 69 4, 1517-26 . <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-08-3255>.

52. Xu, P., Alfaidy, N., & Challis, J. (2002). Expression of matrix metalloproteinase (MMP)-2 and MMP-9 in human placenta and fetal membranes in relation to preterm and term labor.. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 87 3, 1353-61 . <https://doi.org/10.1210/JCEM.87.3.8320>.

53. Li, D. Q., Lokeshwar, B. L., Solomon, A., Monroy, D., Ji, Z., & Pflugfelder, S. C. (2001). Regulation of MMP-9 production by human corneal epithelial cells. *Experimental eye research*, 73(4), 449-459.

54. Lechapt-Zalcman, E., Coste, A., Pia d'Ortho, M., Frisdal, E., Harf, A., Lafuma, C., & Escudier, E. (2001). Increased expression of matrix metalloproteinase-9 in nasal polyps. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 193(2), 233-241.

55. Liu, Z., Liu, H., Yu, D., Gao, J., Ruan, B., & Long, R. (2021). Downregulation of miR-29b-3p promotes α -tubulin deacetylation by targeting the interaction of matrix metalloproteinase-9 with integrin β 1 in nasal polyps. *International Journal of Molecular Medicine*, 48(1), 1-12.

56. Yu, Q., & Stamenkovic, I. (2000). Cell surface-localized matrix metalloproteinase-9 proteolytically activates TGF-beta and promotes tumor invasion and angiogenesis.. *Genes & development*, 14 2, 163-76 . <https://doi.org/10.1101/GAD.14.2.163>.

57. Makowski, G., & Ramsby, M. (2003). Zymographic analysis of latent and activated forms of matrix metalloproteinase-2 and -9 in synovial fluid: correlation to polymorphonuclear leukocyte infiltration and in response to infection.. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 329 1-2, 77-81 . [https://doi.org/10.1016/S0009-8981\(03\)00015-9](https://doi.org/10.1016/S0009-8981(03)00015-9).
58. Roomi, M., Kalinovsky, T., Rath, M., & Niedzwiecki, A. (2017). Cytokines, inducers and inhibitors modulate MMP-2 and MMP-9 secretion by human Fanconi anemia immortalized fibroblasts.. *Oncology reports*, 37 3, 1842-1848 . <https://doi.org/10.3892/or.2017.5368>.
59. Robert, S., Gicquel, T., Bodin, A., Lagente, V., & Boichot, E. (2016). Characterization of the MMP/TIMP Imbalance and Collagen Production Induced by IL-1 β or TNF- α Release from Human Hepatic Stellate Cells. *PLoS ONE*, 11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153118>.
60. Ding, X., Sun, X., Shen, X., Lu, Y., Wang, J., Sun, Z., Miao, C., & Chen, J. (2019). Propofol attenuates TNF- α -induced MMP-9 expression in human cerebral microvascular endothelial cells by inhibiting Ca²⁺/CAMK II/ERK/NF- κ B signaling pathway. *Acta Pharmacologica Sinica*, 40, 1303 - 1313. <https://doi.org/10.1038/s41401-019-0258-0>.
61. Guerra, G., Testa, D., Salzano, F., Tafuri, D., Hay, E., Bs, A., Iovine, R., Marcuccio, G., & Motta, G. (2020). Expression of Matrix Metalloproteinases and Their Tissue Inhibitors in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: Etiopathogenesis and Recurrence. *Ear, Nose & Throat Journal*, 100, 597S - 605S. <https://doi.org/10.1177/0145561319896635>.
62. Zhong, B., Du, J., Liu, F., Liu, Y., Liu, S., Xie, L., Wang, D., & Ba, L. (2021). Activation of the mTOR/HIF-1 α /VEGF axis promotes M1 macrophage polarization in non-eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy*, 77. <https://doi.org/10.1111/all.15050>.
63. Sun, Z., Luo, D., Wang, S., Huang, R., & Dong, P. (2021). Salvianolic acid B inhibits myofibroblast differentiation and extracellular matrix accumulation in

nasal polyp fibroblasts via the TGF- β 1 signaling pathway. *Molecular Medicine Reports*, 23(6), 1-9.

64. de Borja Callejas, F., Martínez-Antón, A., Picado, C., Alobid, I., Pujols, L., Valero, A., & Mullol, J. (2015). Corticosteroid treatment regulates mucosal remodeling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *The Laryngoscope*, 125(5), E158-E167.

65. Nicholas Van Bruaene, Lara Derycke, Claudina Angela Perez-Novó, Philippe Gevaert, Gabriele Holtappels, Natalie De Ruyck, Claude Cuvelier, Paul Van Cauwenberge, Claus Bachert, TGF- β signaling and collagen deposition in chronic rhinosinusitis, *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, Volume 124, Issue 2, 2009, Pages 253-259.e2, <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.04.013>.

66. Lygeros S, Danielides G, Kyriakopoulos GC, et al. Evaluation of MMP-12 expression in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Rhinology*. 2022 Feb;60(1):39-46. DOI: 10.4193/rhin21.320. PMID: 34812434.

67. Gueders, M. M., Foidart, J. M., Noel, A., & Cataldo, D. D. (2006). Matrix metalloproteinases (MMPs) and tissue inhibitors of MMPs in the respiratory tract: potential implications in asthma and other lung diseases. *European journal of pharmacology*, 533(1-3), 133-144.

68. Chakrabarti, S., & Patel, K. D. (2005). Regulation of matrix metalloproteinase-9 release from IL-8-stimulated human neutrophils. *Journal of leukocyte biology*, 78(1), 279-288.

69. Yuko Yokoyama, Frank Grünebach, Susanne M. Schmidt, Annkristin Heine, Maik Häntschel, Stefan Stevanovic, Hans-Georg Rammensee, Peter Brossart; Matrilysin (MMP-7) Is a Novel Broadly Expressed Tumor Antigen Recognized by Antigen-Specific T Cells. *Clin Cancer Res* 1 September 2008; 14 (17): 5503–5511. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-07-4041>

70. Li, X., Meng, J., Qiao, X., Liu, Y., Liu, F., Zhang, N., ... & Bachert, C. (2010). Expression of TGF, matrix metalloproteinases, and tissue inhibitors in

Chinese chronic rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(5), 1061-1068.

71. Gill, S. E., & Parks, W. C. (2011). Matrix Metalloproteinases and their inhibitors in turnover and degradation of extracellular matrix. In *Extracellular matrix degradation* (pp. 1-22). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.

72. Mrozkiewicz, A. E., Kurzawińska, G., Goździewicz-Szpera, A., Potograbski, M., Ożarowski, M., Karpiński, T. M., ... & Drews, K. (2022). Effects of TIMP1 rs4898 gene polymorphism on early-onset preeclampsia development and placenta weight. *Diagnostics*, 12(7), 1637.

73. Pan, L., Wang, H., Luo, J., Zeng, J., Pi, J., Liu, H., ... & Qin, X. (2019). Epigenetic regulation of TIMP1 expression by 8-oxoguanine DNA glycosylase-1 binding to DNA: RNA hybrid. *The FASEB Journal*, 33(12), 14159.

74. Kahveci, O. K., Derekoy, F. S., Yilmaz, M. D., Serteser, M., & Altuntas, A. (2008). The role of MMP-9 and TIMP-1 in nasal polyp formation. *Swiss Medical Weekly*, 138(4546), 684-688.

75. Guerra, G., Testa, D., Salzano, F. A., Tafuri, D., Hay, E., Schettino, A., & Motta, G. (2021). Expression of matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: etiopathogenesis and recurrence. *Ear, Nose & Throat Journal*, 100(5_suppl), 597S-605S.

76. Muluk, N. B., Arikan, O. K., Atasoy, P., Kilic, R., & Yalcinozan, E. (2023). Expressions of MMP2, MMP9, and TIMP-1 in the inflammatory cells of nasal polyps: granulocytes, monocytes, and mast cells. *European Review for Medical & Pharmacological Sciences*, 27.

77. Duan, C., Yu, X., Feng, X., Shi, L., & Wang, D. (2024). Expression Profiles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Nasal Polyps. *Journal of Inflammation Research*, 29-39.

78. Liu, Z., Liu, H., Yu, D., Gao, J., Ruan, B., & Long, R. (2021). Downregulation of miR-29b-3p promotes α -tubulin deacetylation by targeting the

interaction of matrix metalloproteinase-9 with integrin $\beta 1$ in nasal polyps. *International Journal of Molecular Medicine*, 48(1), 1-12.

79. Matute-Bello, G., Wurfel, M. M., Lee, J. S., Park, D. R., Frevert, C. W., Madtes, D. K., & Martin, T. R. (2007). Essential role of MMP-12 in Fas-induced lung fibrosis. *American journal of respiratory cell and molecular biology*, 37(2), 210-221.

80. Wang, J. H., Kwon, H. J., & Jang, Y. J. (2010). *Staphylococcus aureus* increases cytokine and matrix metalloproteinase expression in nasal mucosae of patients with chronic rhinosinusitis and nasal polyps. *American journal of rhinology & allergy*, 24(6), 422-427.

81. Wang, Y. Y., Myhre, A. E., Pettersen, S. J., Dahle, M. K., Foster, S. J., Thiemermann, C., & Wang, J. E. (2005). Peptidoglycan of *Staphylococcus aureus* induces enhanced levels of matrix metalloproteinase-9 in human blood originating from neutrophils. *Shock*, 24(3), 214-218.

82. Garcia-Ruiz, G., Flores-Espinosa, P., Preciado-Martínez, E., Bermejo-Martínez, L., Espejel-Núñez, A., Estrada-Gutierrez, G., & Zaga-Clavellina, V. (2015). In vitro progesterone modulation on bacterial endotoxin-induced production of IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-8, IL-10, MIP-1 α , and MMP-9 in pre-labor human term placenta. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 13, 1-12.

83. Wang, J. H., Kwon, H. J., & Jang, Y. J. (2009). Rhinovirus upregulates matrix metalloproteinase-2, matrix metalloproteinase-9, and vascular endothelial growth factor expression in nasal polyp fibroblasts. *The Laryngoscope*, 119(9), 1834-1838.

84. Anand, S. P., & Selvaraj, P. (2009). Effect of 1, 25 dihydroxyvitamin D3 on matrix metalloproteinases MMP-7, MMP-9 and the inhibitor TIMP-1 in pulmonary tuberculosis. *Clinical immunology*, 133(1), 126-131.

85. Chegini, Z., Noei, M., Hemmati, J., Arabestani, M. R., & Shariati, A. (2023). The destruction of mucosal barriers, epithelial remodeling, and impaired mucociliary clearance: possible pathogenic mechanisms of *Pseudomonas*

aeruginosa and *Staphylococcus aureus* in chronic rhinosinusitis. *Cell Communication and Signaling*, 21(1), 306.

86. Clark, M. F., Lister, R. M., & Bar-Joseph, M. (1986). ELISA techniques. In *Methods in enzymology* (Vol. 118, pp. 742-766). Academic Press.

87. Chen, Y. S., Langhammer, T., Westhofen, M., & Lorenzen, J. (2007). Relationship between matrix metalloproteinases MMP-2, MMP-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinases-1 and IL-5, IL-8 in nasal polyps. *Allergy*, 62(1), 66-72.

88. Bencsik P, Bartekova M, Görbe A, Kiss K, Pálóczi J, Radosinska J, Szűcs G, Ferdinandy P. MMP Activity Detection in Zymograms. *Methods Mol Biol*. 2017;1626:53-70. doi: 10.1007/978-1-4939-7111-4_6. PMID: 28608200.

89. Boruk, M., Railwah, C., Lora, A., Nath, S., Wu, D., Chow, L., ... & Geraghty, P. (2020). Elevated S100A9 expression in chronic rhinosinusitis coincides with elevated MMP production and proliferation in vitro. *Scientific Reports*, 10(1), 16350.

90. Goodwin, R. J., Pennington, S. R., & Pitt, A. R. (2008). Protein and peptides in pictures: imaging with MALDI mass spectrometry. *Proteomics*, 8(18), 3785-3800.

91. Guo, S., Tian, M., Fan, Y., & Zhang, X. (2023). Recent advances in mass spectrometry-based proteomics and metabolomics in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Frontiers in Immunology*, 14, 1267194.

92. Gruber, B. L., Sorbi, D., French, D. L., Marchese, M. J., Nuovo, G. J., Kew, R. R., & Arbeit, L. A. (1996). Markedly elevated serum MMP-9 (gelatinase B) levels in rheumatoid arthritis: a potentially useful laboratory marker. *Clinical immunology and immunopathology*, 78(2), 161-171.

93. Shin, H. W., et al. (2013). MMP-9 May Be a Key Regulator of Tissue Remodeling in Chronic Rhinosinusitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 131(3), 889–895. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.10.042>

94. Pérez-Novó, C. A., et al. (2005). MMP-9 and TIMP-1 in the Mucosa of Chronic Rhinosinusitis. *European Respiratory Journal*, 25(5), 797–803. <https://doi.org/10.1183/09031936.05.00004304>
95. De Paiva, C. S., Corrales, R. M., Villarreal, A. L., Farley, W. J., Li, D. Q., Stern, M. E., & Pflugfelder, S. C. (2006). Corticosteroid and doxycycline suppress MMP-9 and inflammatory cytokine expression, MAPK activation in the corneal epithelium in experimental dry eye. *Experimental eye research*, 83(3), 526-535.
96. Shi, L. L., Ma, J., Deng, Y. K., Chen, C. L., Wang, H., Cao, P. P., ... & Liu, Z. (2021). Cold-inducible RNA-binding protein contributes to tissue remodeling in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Allergy*, 76(2), 497-509.
97. Cincik, H., Erkul, E., Pinar, D., Ipcioglu, O., Gungor, A., Cekin, E., & Cakmak, A. (2013). Evaluation of MMP-9 and TIMP-1 levels of the patients with nasal polyposis after corticosteroid therapies. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 65, 445-449.
98. Kyo, Y., Kanai, K. I., Asano, K., Hisamitsu, T., & Suzaki, H. (2006). Suppressive effect of fluticasone propionate on MMP expression in the nasal mucosa of allergic rhinitis patients in vivo. *in vivo*, 20(4), 439-444.
99. Bachert, C., Hellings, P. W., Mullol, J., Hamilos, D. L., Gevaert, P., Naclerio, R. M., ... & Khan, A. (2020). Dupilumab improves health-related quality of life in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy*, 75(1), 148-157.
100. Turner, G. H., Olzinski, A. R., Bernard, R. E., Aravindhan, K., Karr, H. W., Mirabile, R. C., ... & Jucker, B. M. (2008). In vivo serial assessment of aortic aneurysm formation in apolipoprotein E-deficient mice via MRI. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 1(3), 220-226.
101. Ragab SM, Lund VJ, Scadding G. Evaluation of the medical and surgical treatment of chronic rhinosinusitis: a prospective, randomised, controlled trial. *Laryngoscope* 2004;114(5):923-30

102. Sandborn, W. J., Bhandari, B. R., Randall, C., Younes, Z. H., Romanczyk, T., Xin, Y., ... & Danese, S. (2018). Andecaliximab [anti-matrix metalloproteinase-9] induction therapy for ulcerative colitis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 study in patients with moderate to severe disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, 12(9), 1021-1029.
103. Jiang, L., Yang, M., He, S., Li, Z., Li, H., Niu, T., ... & Li, J. (2021). MMP12 knockout prevents weight and muscle loss in tumor-bearing mice. *BMC cancer*, 21, 1-15.
104. Coussens, L. M., Fingleton, B., & Matrisian, L. M. (2002). Matrix metalloproteinase inhibitors and cancer—trials and tribulations. *Science*, 295(5564), 2387-2392.
105. Teh, S. W., Subbiah, S. K., Rampal, S., & Mok, P. L. (2023). CRISPR-Cas9 transfection of guide RNAs targeting on MMP2 and MMP9 reduced migratory activities in cutaneous squamous cell carcinoma cell line. *Accelerating Advances in Regenerative Medicine: The Prime Drivers of Tomorrow's Precision Medicine*, 2023(4th), 19.
106. Dahl, R., Titlestad, I., Lindqvist, A., Wielders, P., Wray, H., Wang, M., & Holt, A. (2012). Effects of an oral MMP-9 and-12 inhibitor, AZD1236, on biomarkers in moderate/severe COPD: a randomised controlled trial. *Pulmonary pharmacology & therapeutics*, 25(2), 169-177.
107. Ye, Y., Kuang, X., Xie, Z., Liang, L., Zhang, Z., Zhang, Y., ... & Chen, X. (2020). Small-molecule MMP2/MMP9 inhibitor SB-3CT modulates tumor immune surveillance by regulating PD-L1. *Genome medicine*, 12, 1-19.
108. Amar, S., Smith, L., & Fields, G. B. (2017). Matrix metalloproteinase collagenolysis in health and disease. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*, 1864(11), 1940-1951.
109. Bousquet, J., Bachert, C., Canonica, G. W., Mullol, J., Van Cauwenberge, P., Jensen, C. B., ... & ACCEPT-2 Study Group. (2010). Efficacy of desloratadine

in persistent allergic rhinitis—a GA2LEN study. *International archives of allergy and immunology*, 153(4), 395-402.

110. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, van Cauwenberge P. Nasal polyposis: from cytokines to growth. *Am J Rhinol.* (2000) 14:279–90. doi:10.2500/105065800781329573

111. Kostamo K, Tervahartiala T, Sorsa T et al (2007) Metalloproteinase function in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Laryngoscope* 117:638–643

112. Belleguic C, Corbel M, Germain N, Lena H, Boichot E, Delaval PH et al. Increased release of matrix metalloproteinase-9 in the plasma of acute severe asthmatic patients. *Clin Exp Allergy* 2002;32:217–223.

113. Callejas, F. de B., Picado, C., Martínez-Antón, A., Alobid, I., Pujols, L., Valero, A., ... Mullol, J. (2013). Differential Expression of Remodeling Markers by Tissue Structure in Nasal Polyposis. *American Journal of Rhinology & Allergy*, 27(3), e69–e74. doi:10.2500/ajra.2013.27.3908

114. Hargas L, Koniar D, Stofan S. Advanced methodology for frequency description of biomechanical systems. *Procedia Eng.* 2012;48:205-212.

115. Maniu, A. A., Perde-Schrepler, M. I., Tatomir, C. B., Tănase, M. I., Dindelegan, M. G., Budu, V. A., ... & Mogoantă, C. A. (2020). Latest advances in chronic rhinosinusitis with nasal polyps endotyping and biomarkers, and their significance for daily practice. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*, 61(2), 309.

116. Bochner, B. S., & Stevens, W. W. (2020). Biology and function of eosinophils in chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps. *Allergy, asthma & immunology research*, 13(1), 8.

117. Huang, H. (2018). Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a cancer biomarker and MMP-9 biosensors: recent advances. *Sensors*, 18(10), 3249.

118. Cavalcante, R. B., Pereira, K. M. A., Nonaka, C. F. W., Nogueira, R. L. M., & de Souza, L. B. (2008). Immunohistochemical expression of MMPs 1, 7, and

- 26 in syndrome and nonsyndrome odontogenic keratocysts. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 106(1), 99-105.
119. Castagnoli, R., Licari, A., Brambilla, I., Tosca, M., Ciprandi, G., & Marseglia, G. (2020). An update on the role of chronic rhinosinusitis with nasal polyps as a co-morbidity in severe asthma. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 14, 1197 - 1205. doi.org/10.1080/17476348.2020.1812388.
120. George SJ, Dwivedi A (2004) MMPs, cadherins, and cell proliferation. *Trends Cardiovasc Med* 14:100–105
121. Vignola, A., Riccobono, L., Mirabella, A., Profita, M., Chanez, P., Bellia, V., Mautino, G., D'accardi, P., Bousquet, J., & Bonsignore, G. (1998). Sputum metalloproteinase-9/tissue inhibitor of metalloproteinase-1 ratio correlates with airflow obstruction in asthma and chronic bronchitis.. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 158 6, 1945-50 .
https://doi.org/10.1164/AJRCCM.158.6.9803014.
122. Watelet, JB., Dogne, JM. & Mullier, F. Remodeling and Repair in Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 15, 34 (2015).
https://doi.org/10.1007/s11882-015-0531-3
123. Lee, Y. S., & Olefsky, J. (2021). Chronic tissue inflammation and metabolic disease. *Genes & development*, 35(5-6), 307-328.
124. Nhu, Q. M., & Aceves, S. S. (2017). Tissue remodeling in chronic eosinophilic esophageal inflammation: parallels in asthma and therapeutic perspectives. *Frontiers in Medicine*, 4, 128.
125. Wang L.F., Chien C.Y., Chiang F.Y., Chai C.Y., Tai C. F.: Corelationship between matrix metalloproteinase 2 and 9 expression and severity of chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Am J Rhino Allergy*, 2012; 26(1): e1–e4.
126. Siddiqui, S., Bachert, C., Bjermer, L., Buchheit, K. M., Castro, M., Qin, Y., ... & Taillé, C. (2023). Eosinophils and tissue remodeling: relevance to airway disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*.

127. Liu, J., & Khalil, R. A. (2017). Matrix metalloproteinase inhibitors as investigational and therapeutic tools in unrestrained tissue remodeling and pathological disorders. *Progress in molecular biology and translational science*, 148, 355-420.
128. Piperigkou, Z., Kyriakopoulou, K., Koutsakis, C., Mastronikolis, S., & Karamanos, N. K. (2021). Key matrix remodeling enzymes: functions and targeting in cancer. *Cancers*, 13(6), 1441.
129. Kuo, C. H. S., Pavlidis, S., Zhu, J., Loza, M., Baribaud, F., Rowe, A., ... & U-BIOPRED Project Team. (2019). Contribution of airway eosinophils in airway wall remodeling in asthma: role of MMP-10 and MET. *Allergy*, 74(6), 1102-1112.
130. Xiang, R., Zhang, Qp., Zhang, W. et al. Different effects of allergic rhinitis on nasal mucosa remodeling in chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 276, 115–130 (2019). <https://doi.org/10.1007/s00405-018-5195-x>
131. Katainen E, Kostamo K, Virkkula P et al (2015) Local and systemic proteolytic responses in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis and asthma. *Int Forum Allergy Rhinol* 5:294–302
132. Orlandi, R. (2022, June). Reply to" EDS-FLU: An important step in appropriate medical therapy for chronic rhinosinusitis with nasal polyps". In *International Forum of Allergy & Rhinology* (Vol. 12, No. 6, pp. 896-897).
133. Orlandi, R. R., Kingdom, T. T., Smith, T. L., Bleier, B., DeConde, A., Luong, A. U., ... & Zhou, B. (2021, March). International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. In *International forum of allergy & rhinology* (Vol. 11, No. 3, pp. 213-739).
134. Li, H., Chen, S., Cheng, L., Guo, Y., Lai, H., Li, Y., ... & Zhang, L. (2019). Chinese guideline on sublingual immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Journal of thoracic disease*, 11(12), 4936.
135. Mueller, S. K., Nocera, A. L., Dillon, S. T., Libermann, T. A., Wendler, O., & Bleier, B. S. (2019). Tissue and exosomal serine protease inhibitors are

significantly overexpressed in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. American Journal of Rhinology & Allergy, 33(4), 359-368.

Додаток А. Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Островська Д.А., Дєєва Ю.В. Перебіг післяопераційного періоду у хворих з хронічним риносинуситом, Оториноларингологія, 2024, С2-10 doi: 10.37219/2528-8253-2024-2-2 (Стаття в журналі категорії Б)
2. Д.А. Островська Експресія ММП-9 у пацієнтів з хронічним риносинуситом, Оториноларингологія, 2023, С35-40 doi: 10.37219/2528-8253-2023-6-35 (Стаття в журналі категорії Б)
3. Д.А. Островська Ремодельовання слизової оболонки носової порожнини в залежності від фенотипу хронічного риносинуситу та експресії ендопротейназ, Оториноларингологія, 2024, С22-27 doi: 10.37219/2528-8253-2024-1-22 (Стаття в журналі категорії Б)
4. Д.А. Островська, Ю.В. Дєєва ММП-7 та ММП-9 - діагностично-прогностичні маркери хронічного риносинусита?, XXXII Міжнародна науково-практична конференція «Actual problems of professional education: experience and prospects», 2024, С99-102, Germany. URL: <https://eu-conf.com/en/events/actual-problems-of-professional-education-experience-and-prospects/>. (Тезисні матеріали міжнародної конференції)
5. Д.А. Островська, Ю.В. Дєєва, Фенотипування хронічного риносинуситу із кістою верхньощелепної пазухи, XXXIV Міжнародна науково-практична конференція, «Problems and prospects of global business development», 2024, Bilbao, Spain (August 26-28, 2024), С86-88, <https://eu-conf.com/wp-content/uploads/2024/08/PROBLEMS-AND-PROSPECTS-OF-GLOBAL-BUSINESS-DEVELOPMENT.pdf> (Тезисні матеріали міжнародної конференції)
6. Д.А. Островська, Ю.В. Дєєва Вплив підвищеної експресії цинк залежних ендопротейназ в слизовій оболонці носа на перебіг хронічного риносинусита, XII Міжнародна науково-практична конференція «Development of theories and methods of education of past years», 2024 (Тезисні матеріали міжнародної конференції)

Додаток Б. Апробація дисертації.

1. XXXII Міжнародна науково-практична конференція «Actual problems of professional education: experience and prospects», 2024, C99-102, Germany. URL: [https://eu-conf.com/en/events/actual-problems-of-professional-education-experience-and-prospects/..](https://eu-conf.com/en/events/actual-problems-of-professional-education-experience-and-prospects/) (Форма участі: публікація тез)
2. XXXIV Міжнародна науково-практична конференція, «Problems and prospects of global business development», 2024, Bilbao, Spain (August 26-28, 2024), C86-88, <https://eu-conf.com/wp-content/uploads/2024/08/PROBLEMS-AND-PROSPECTS-OF-GLOBAL-BUSINESS-DEVELOPMENT.pdf> (Форма участі: публікація тез)
3. XXXIV Міжнародна науково-практична конференція, «Problems and prospects of global business development», 2024 (Форма участі: публікація тез)
4. Засідання кафедри оториноларингології НМУ імені О.О.Богомольця від 15.04.2025 (Форма участі: усна доповідь та апробація за матеріалами дисертаційної роботи).