

*Ю.В. ДЄЄВА*

## **ВПЛИВ НАЗАЛЬНОГО СПРЕЮ «ФЛУ-АЦИЛ РИНО» НА ПЕРЕБІГ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ТА ВІДНОВЛЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ FESS**

*Каф. оториноларингології (зав. – проф. Ю.В. Дєєва) Нац. мед. ун-ту  
імені О.О. Богомольця (ректор – чл.-кор. НАМН України, проф. Ю.Л. Кучин*

В останні роки функціональна ендоскопічна ринохірургія (FESS) стала основним методом лікування пацієнтів з хронічним риносинуситом. Проте якісно виконане хірургічне втручання – це лише частина лікувального процесу. Для досягнення позитивного кінцевого результату також потрібна правильна тактика ведення післяопераційного періоду. За результатами довготривалих спостережень, більшість пацієнтів відмічають позитивні результати після перенесеної FESS, проте питання ведення післяопераційного періоду залишається актуальним [1].

Основна частка післяопераційних ускладнень частіше виникає не внаслідок помилок хірурга [2], а в зв'язку з недостатнім контролем за процесами регенерації пошкоджених під час операції тканин та доглядом за післяопераційною раною на ранніх етапах загоєння слизової оболонки.

Пошкодження тканин при хірургічному втручанні призводить до активації генетично запрограмованої тканинної відповіді, яка набуває вигляду запальної реакції. Метою даної запальної реакції є усунення наслідків дії пошкоджуючого фактора, зокрема операційної травми, і відновлення пошкодженої ділянки [3]. Цей процес має три виражених стадії: альтерація (первинна і вторинна), ексудація і проліферація. Альтеративна та ексудативна стадії спрямовані більшою мірою на зменшення реакції на пошкодження та елімінацію клітин, які не здатні відновити свою порушену функцію. Трива-

ла альтеративно-ексудативна фаза в запальній відповіді на хірургічне втручання, що проявлятиметься в формуванні кірок та фібрину, буде зайвою. Затримка запальної відповіді в цій фазі може призводити до утворення «замкнутого кола» і посилювати явища вторинної альтерації [4]. Запальний процес проходить з утворенням активних форм кисню, що може призвести до окислювального стресу і затримки відновлення слизової оболонки. Тому визначення показників загальної активності NO-синтаз (NOS), активності індукбельної синтази (iNOS) та конститутивних (cNOS) ізоформ є біохімічними маркерами запальної відповіді. На процес утворення та концентрацію NO-синтаз також має вплив активність аргіназ шляхом конкуренції за L-аргінін. Концентрація глікозаміногліканів та L-оксипроліну корелює з активністю альтернативної стадії – збільшується при значному пошкодженні сполучної тканини, в тому числі, слизової оболонки порожнини носа. Тому визначення їх концентрації необхідно для розуміння активності процесу альтерації та ступеня післяопераційного пошкодження.

Таким чином, найбільш сприятливим варіантом розвитку запальної відповіді при хірургічному втручанні буде короткочасна альтеративно-ексудативна фаза, яка зміниться проліферацією. Для цього необхідно ефективно очищення носової порожнини від проявів альтерації та ексудації (кірок, фібрину), та їх можливих наслідків – утворення синехій, формування рубців тощо.

Одним із фізіологічних механізмів, що забезпечує постійний захист та санацію слизової оболонки порожнини носа та є запорукою швидкого та ефективного відновлення в післяопераційному періоді, є мукоциліарний транспорт (МТ) [5]. Отже, при виборі післяопераційного лікування перевагу слід надавати засобам, що позитивно впливають саме на відновлення роботи МТ та на склад і властивості секрету і клітин епітелію слизової оболонки порожнини носа [6, 7].

Сучасні вимоги до вибору оптимального метода післяопераційного лікування після FESS, окрім високої ефективності та безпеки, також включають такі фактори, як простота застосування (зручна схема), уникнення поліпрагмазії (обмеження кількості застосованих засобів), високий комплаєнс (прихильність пацієнтів до лікування).

Серед зареєстрованих в Україні засобів, що впливають на мукоциліарний транспорт у верхніх дихальних шляхах, особливу цікавість у нас викликав назальний спрей «ФЛУ-АЦИЛ рино». Компоненти цього засобу (6% N-ацетилцистеїну у 3% гіпертонічному рН-контрольованому сольовому розчині) взаємодоповнюють та підсилюють дію один одного.

N-ацетилцистеїн (НАС) застосовується в медицині впродовж 60 років. На початок 2021 р. у PubMed нараховувалося понад 17 тис. публікацій, присвячених НАС, та їх кількість лише зростає. НАС відомий як речовина з прямою муколітичною (завдяки руйнуванню дисульфідних «містків», що зв'язують полімери муцину), подвійною (прямою і непрямою) антиоксидантною, а також протизапальною і протимікробною дією [8].

Гіпертонічний розчин натрію хлориду також переживає ренесанс у сучасній науці. Найновітніші дослідження продемонстрували, поміж добре відомої протинабрякової, також протизапальну і протимікробну дію [9]. Розчин хлориду натрію забезпечує оптимальні умови зволоження на поверхні слизової оболонки порожнини носа, запобігаючи пересушуванню та утворенню твердих кірок.

Отже назальний спрей «ФЛУ-АЦИЛ рино», завдяки двом компонентам (НАС і

3% гіпертонічний розчин натрію хлориду) чинить мультимодальну (багатовекторну дію). Синергія складників зумовлює високу ефективність засобу, а природність походження компонентів, відсутність консервантів і барвників у складі, дозованість – високий профіль безпеки. Завдяки мультимодальній дії є можливість уникнути поліпрагмазії, а зручність і простота застосування зумовлюють високий комплаєнс пацієнта. Перераховані фактори сприяють успішності післяопераційного лікування.

В нашому дослідженні ми вивчали ефективність та безпеку комплексної терапії з додаванням назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино» для попередження можливих ускладнень в післяопераційному періоді.

**Мета дослідження:** Визначити вплив комплексної терапії з додаванням назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино» на перебіг запальної відповіді слизової оболонки носової порожнини в післяопераційному періоді.

#### *Методи і матеріали*

Дослідження проводилось на кафедрі отоларингології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця на базі КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва». Було проведено клінічне та лабораторне обстеження 52 пацієнтів віком від 18 до 60 років, яким проводилась FESS. Критеріями виключення були вагітність, прийом антибактеріальних засобів та імуносупресорів протягом 3 місяців, алкоголізм, наркоманія, психічні порушення, декомпенсовані форми захворювань, онкологічні захворювання, інгаляційна алергія.

Пацієнтів рандомізували у 2 групи. 1-а (основна) група – 26 пацієнтів, які отримували стандартне лікування та назальний спрей «ФЛУ-АЦИЛ рино». 2-а (контрольна) група – 24 пацієнтів, які отримували стандартне лікування, прийняте в нашій клініці.

Достовірних відмінностей за початковими показниками серед пацієнтів обох груп не було виявлено ( $p > 0,05$ ).

За допомогою цервікальних цитологічних щіточок на 2, 3, 7, 14 та 21-у добу післяопераційного періоду проводився забір назального слизу в пробірку Еппендорф з 0,2 мл розчину трис-буферного (трис (гідроксиметил) амінометан та соляна кислота)

розчину з рН 7,43. Зберігання матеріалу відбувалося в морозильній камері при  $-80^{\circ}\text{C}$  не довше 3 місяців. Визначались такі біохімічні маркери запальної відповіді: показники загальної активності NO-синтаз (NOS), активності індукбельної синтази (iNOS) та конститутивних (cNOS) ізоформ, активності аргіназ та концентрації нітритів, концентрація глікозаміногліканів (ГАГ), вільного L-оксипроліну та сульфідного аніона.

При статистичній обробці даних було використано критерій Стьюдента для двох незалежних вибірок, U-критерій Манна-Уїтні, критерій Вілкоксона.

### Результати дослідження

Порівняння біохімічних показників у пацієнтів в групах у першу добу післяопераційного періоду не проводилося, оскільки використання назального спрею починалось

через 24 години після хірургічного втручання.

Після перших використань назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино» проводили опитування пацієнтів. Вже після першого розпилювання пацієнти відмічали полегшення симптомів (зменшення набряку і закладеності носа), що свідчить про швидкий ефект.

На 3-ю добу лікування статистичної різниці показників загальної активності NO-синтаз (NOS), активності індукбельної синтази (iNOS) та конститутивних (cNOS) ізоформ, активності аргіназ та концентрації нітритів у пацієнтів обох груп не було виявлено. Однак відмічалась різниця концентрації глікозаміногліканів (ГАГ), вільного L-оксипроліну та сульфідного аніона ( $\text{S}^{2-}$ ) на 16,44; 18,01 та 30,39%, відповідно, між пацієнтами групи дослідження та контрольної групи. Ці дані наведено в табл. 1.

Таблиця 1

Біохімічні параметри на 3-ю добу післяопераційного періоду

Параметри	Групи	
	контрольна (n=24)	основна (n=26)
Загальна активність NO-синтаз, мкмоль/хв на г білка	0,62+0,05	0,62+0,09
Активність індукбельної NOS, мкмоль/хв на г білка	0,50+0,05	0,51+0,09
Активність конститутивних ізоформNOS, мкмоль/хв на г білка	0,113+0,004	0,11+0,01
Активність аргіназ, мкмоль/хв на г білка	0,24+0,04	0,23+0,02
Концентрація нітритів, нмоль/л	1,75+0,26	1,90+0,52
Концентрація ГАГ, мкмоль/л	2,92+0,03	2,44+0,05*
Концентрація L-оксипроліна, мкмоль/г	1,61+0,03	1,32+0,05*
Концентрація сульфідного аніона, мкмоль/г	1,02+0,06	0,71+0,06*

Примітка: \* - статистично достовірна різниця при порівнянні з контрольною групою.

Результати свідчать про меншу інтенсивність процесів деградації сполучної тканини в післяопераційному періоді у пацієнтів основної групи.

Використання назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино» протягом 7 діб призвело до меншої загальної активності NO-синтаз в 2,22 рази, активності iNOS – в 2,69 рази у пацієнтів основної групи в порівнян-

ні з показниками пацієнтів контролю, але в активності конститутивних (cNOS) ізоформ статистичної відмінності не було виявлено. Активність аргіназ на 7-у добу була вищою в 3,7 рази. Концентрація нітритів статистично значимої відмінності не мала. Виявлено різницю концентрації ГАГ, L-оксипроліну та сульфідного аніона на 30,62%, 31,18% та 35,83% відповідно (табл. 2).

Таблиця 2

## Біохімічні параметри на 7-у добу післяопераційного періоду

Параметри	Групи	
	контрольна (n=24)	основна (n=26)
Загальна активність NO-синтаз, мкмоль/хв на г білка	0,82±0,04	0,37±0,06*
Активність індукбельної NOS, мкмоль/хв на г білка	0,70±0,04	0,26±0,06*
Активність конститутивних лізоформ NOS, мкмоль/хв на г білка	0,12±0,01	0,11±0,01
Активність аргіназ, мкмоль/хв на г білка	0,10±0,02	0,37±0,03*
Концентрація нітритів, нмоль/л	1,82±0,33	1,60±0,38
Концентрація ГАГ, мкмоль/л	3,07±0,03	2,13±0,06*
Концентрація L-оксипроліна, мкмоль/г	1,70±0,06	1,17±0,03*
Концентрація сульфідного аніона, мкмоль/г	1,20±0,08	0,77±0,09*

Примітка: \* - статистично достовірна різниця при порівнянні з контрольною групою.

На 14-у добу післяопераційного періоду у пацієнтів основної групи в порівнянні з показниками пацієнтів контрольної групи виявлено нижчі показники загальної активності NO-синтаз в 1,72 рази, активності iNOS – в 2,1 рази, що свідчить про меншу запальну відповідь слизової оболонки у пацієнтів основної групи. В активності конститутивних (cNOS) ізоформ статистичної відмінності не виявлено, оскільки підвищення її активності є короткотривалим після фізичної стимуляції (хірургічне втручан-

ня). Активність аргіназ на 14-у добу була більша в 3,54 рази в основній групі. Різниця концентрації ГАГ, L-оксипроліну та сульфідного аніона становила 31,71; 32,91 та 11,09%, відповідно (табл. 3).

Таким чином, біохімічні показники на 7 та 14-у добу можуть вказувати на зміщення функціонування циклу оксиду азоту в бік переважання активності аргіназ, зменшення концентрації сульфідного аніону та зниження інтенсивності руйнування сполучної тканини.

Таблиця 3

## Біохімічні параметри на 14-у добу післяопераційного періоду

Параметри	Групи	
	контрольна (n=24)	основна (n=26)
Загальна активність NO-синтаз, мкмоль/хв на г білка	0,55±0,06	0,32±0,04*
Активність індукбельної NOS, мкмоль/хв на г білка	0,44±0,06	0,21±0,05*
Активність конститутивних ізоформ NOS, мкмоль/хв на г білка	0,119±0,003	0,11±0,01
Активність аргіназ, мкмоль/хв на г білка	0,13±0,01	0,46±0,06*
Концентрація нітритів, нмоль/л	1,32±0,19	1,75±0,40
Концентрація ГАГ, мкмоль/л	2,87±0,05	1,96±0,06*
Концентрація L-оксипроліна, мкмоль/г	1,58±0,07	1,06±0,06*
Концентрація сульфідного аніона, мкмоль/г	0,86±0,03	0,67±0,02*

Примітка: \* - статистично достовірна різниця при порівнянні з контрольною групою.

При порівнянні дії стандартної терапії з додаванням назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино» і лише стандартної терапії (без додавання назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино») на біохімічні показники в динаміці протягом всього періоду дослідження було отримано такі результати. Використання назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино» призводило до зниження загальної активності NO-синтаз на 2-у добу після операції у пацієнтів основної групи в порівнянні з показниками пацієнтів контрольної групи ( $p < 0,05$ ), але зумовлювало підвищення активності на 3-ю добу, коли показник ставав найвищим. Далі відмічалось поступове зниження активності до 7-ї доби (рис. 1). Зміни активності індукцибельної NO-синтази (iNOS) в післяопераційному періоді практично ідентичні змінам загальної активності NO-синтаз (рис. 2).

Використання назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино» призводило до зниження активності iNOS на 2-у добу після операції у пацієнтів основної групи в порівнянні з показниками у пацієнтів контрольної групи ( $p < 0,05$ ), але підвищувало активність на 3-ю добу. У пацієнтів основної групи активність iNOS також була найвищою. Далі відмічалось поступове зниження активності на 7 та 14-у добу в порівнянні з 3-ю добою ( $p < 0,05$ ). На 21-у добу відбувалося збільшення показника в основній групі в порівнянні з 14-ю добою ( $p < 0,05$ ). Оскільки iNOS є маркерним ферментом поляризації макрофагів по прозапальному фенотипу (M1), можна відмітити, що пік запальної відповіді припадав на 3-ю добу після операції у пацієнтів основної групи (із використанням назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино»). В контрольній групі найбільша активність iNOS припадала на 14-у добу і починала зменшуватися на 21-у добу. Таким чином, у пацієнтів контрольної групи макрофаги проявляли максимальну активність в процесах альтерації та ексудації на 14-у добу.

Аргінази є маркерними ферментами поляризації макрофагів по протизапальному фенотипу (M2). Пік активності аргіназ у пацієнтів основної групи спостерігалася на 3-ю добу після оперативного втручання. Мінімальна активність при цьому припадає на 7-у добу. На 14-у та 21-у добу спостері-

галось деяке підвищення їх активності (рис. 3). У пацієнтів контрольної групи активність аргіназ не демонструвала достовірної зміни ( $p > 0,05$ ) і знижувалася на 14-у та 21-у добу, що може бути пов'язано з підсиленою конкуренцією за субстрат з iNOS.

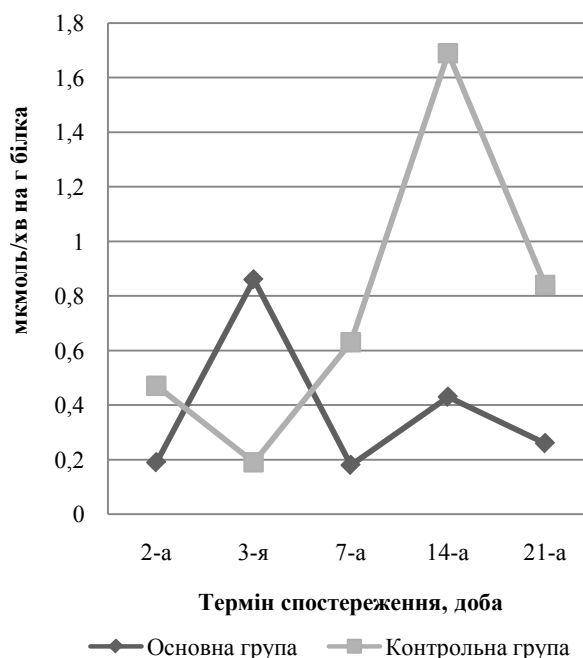


Рис. 1. Динаміка змін загальної активності NO-синтаз в післяопераційному періоді.

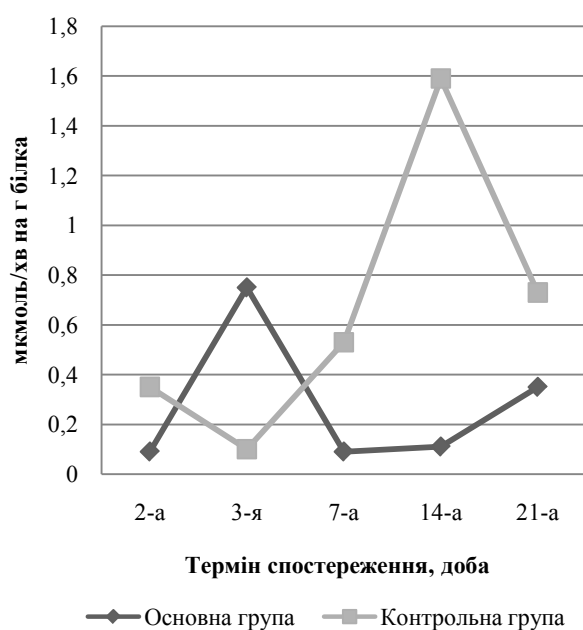


Рис. 2. Динаміка змін загальної активності індукцибельної NO-синтази в післяопераційному періоді.

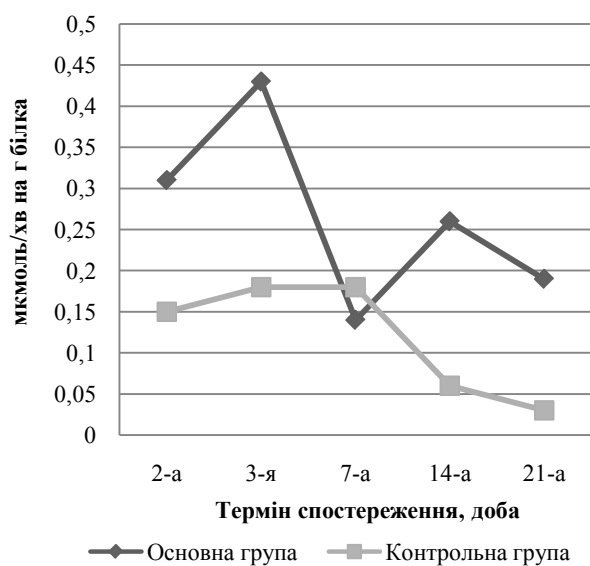


Рис. 3. Динаміка зміни активності аргіназ в післяопераційному періоді.

### Заключення та висновки

Хірургічне лікування хронічного риносинуситу завжди супроводжується пошкодженням слизової оболонки носа та приносних пазух, результатом чого є активація запальної відповіді, яку контролюють транскрипційні фактори. Одним з таких факторів, відповідальних за розвиток запалення, є NF-κB. Він контролює експресію групи генів, в тому числі iNOS [10,11]. Саме NF-κB-залежна експресія генів iNOS призводить до збільшення активності NOS на 7-у та 14-у добу післяопераційного періоду. Статистично достовірної різниці у зміні активності конститутивних ізоформ протягом усього дослідження не було виявлено, оскільки підвищення її активності є короткотривалим після фізичної стимуляції (хірургічне втручання).

Підвищена активність iNOS, яка спостерігалася у пацієнтів контрольної групи, може призводити до руйнування аморфної речовини сполучної тканини, що підтверджується високими концентраціями ГАГ з 3 по 14-у добу у пацієнтів контролю в порівнянні з тими, хто отримував додатково назальний спрей «ФЛУ-АЦИЛ рино» [12].

Підвищена активність iNOS також може призводити до руйнування колагенових волокон шляхом активації матриксних металопротеїназ [13], що підтверджується

високою концентрацією вільного L-оксипроліну, як маркера деструкції колагенових волокон, з 3 по 14-у добу у пацієнтів контрольної групи в порівнянні з тими, хто отримував додатково назальний спрей «ФЛУ-АЦИЛ рино».

Зміщення співвідношення iNOS / аргінази в бік переважання аргінази на 7 та 14-у добу у пацієнтів, які отримували додатково назальний спрей «ФЛУ-АЦИЛ рино», свідчить про переважання протизапальної поляризації макрофагів. Підвищена концентрація аргініну за рахунок утворення великої кількості поліамінів (спермін, спермідин), кінцевих продуктів аргіназного шляху метаболізму L-аргініну, також знижує інтенсивність колагенолізу та прискорює регенерацію тканин [14, 15].

Підвищена концентрація сульфідного аніону у пацієнтів контрольної групи з 3 по 14-у добу свідчить про розвиток більш інтенсивного оксидативного стресу [16].

Позитивний вплив комплексної терапії з додаванням назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино» на перебіг післяопераційного періоду можна пояснити протизапальною дією, зумовленою наявністю у складі засобу N-ацетилцістеїну, який здатний інгібувати активацію транскрипційного фактору NF-κB, що і призводить до зниження активності iNOS на 7 та 14-у добу лікування [17]. N-ацетилцістеїн також знижує процеси деградації аморфної речовини сполучної тканини (про що свідчить більш низька концентрація ГАГ у пацієнтів основної групи) [18], зміщує баланс в системі протеоліз/антипротеоліз в бік переважання антипротеолітичного компонента (менша концентрація L-оксипроліну в групі дослідження) [19, 20], бере участь в нормалізації фізіологічної продукції та утилізації сульфідного аніону шляхом впливу на меркаптопіруват-сіркотрансферазу [21, 22].

Також, за даними літератури, висока іонна сила натрію хлориду послаблює іонні зв'язки між негативно зарядженими іонами ГАГ і, таким чином, знижує в'язкість слизу і запобігає утворенню твердих кірок. Терапія 3% гіпертонічним розчином натрію хлориду порушувала взаємодію між ГАГ і IL-8, що робило IL-8 чутливим до протеолітичної деградації з наступним зменшенням гемо-

таксису нейтрофілів і зниженням активності запалення [23].

Отже, використання назального спрею «ФЛУ-АЦИЛ рино» в комплексній терапії в післяопераційному періоді завдяки мультимодальній дії (а саме муколітичній і протизапальній) сприяє фізіологічній зміні аль-

терації та ексудації процесами проліферації, нормалізує роботу мукоциліарного кліренсу в післяопераційному періоді, покращує загоєння та скорочує період відновлення та непрацездатності пацієнтів. Спрей має швидкий ефект, який пацієнти відмічають вже після першого розпилювання.

## Література

1. Smith TL, Schlosser RJ, Mace JC, Alt JA, Beswick DM, DeConde AS et al. Long-term outcomes of endoscopic sinus surgery in the management of adult chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2019;9(8):831-41. doi: 10.1002/alr.22369.
2. Chaaban MR, Rana N, Baillargeon J, Baillargeon G, Resto V, Kuo Y-F. Outcomes and Complications of Balloon and Conventional Functional Endoscopic Sinus Surgery. *Am J Rhinol Allergy.* 2018;32(5):388-96. doi: 10.1177/1945892418782248.
3. Jeon HH, Yu Q, Lu Y, Spencer E, Lu C, Milovanova T et al. FOXO1 regulates VEGFA expression and promotes angiogenesis in healing wounds. *J Pathol.* 2018;245(3):258-64. doi: 10.1002/path.5075.
4. Saxena S, Maze M. Impact on the brain of the inflammatory response to surgery. *Presse Med.* 2018;47(4 Pt 2):e73-e81. doi: 10.1016/j.lpm.2018.03.011.
5. Gudis D, Zhao K, Cohen NA. Acquired cilia dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2012;26(1):1-6. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3716.
6. Grossan M. Mucociliary clearance: measures and therapies. *Otolaryngol (Sunnyvale)* 2017;7(6):336. doi: 10.4172/2161-119X.1000336.
7. Sadovnikova II. [Necessity and possibilities of correction of mucociliary clearance in pathology of the respiratory system]. *Russian Medical Journal.* 2012;(6):320. [Article in Russian].
8. Pedre B, Barayeu U, Ezeriņa D, Dick TP. The mechanism of action of N-acetylcysteine (NAC): The emerging role of H<sub>2</sub>S and sulfane sulfur species. *Pharmacol Ther.* 2021;228:107916. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107916.
9. Huijghebaert S, Hoste L, Vanham G. Essentials in saline pharmacology for nasal or respiratory hygiene in times of COVID-19. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(9):1275-93. doi: 10.1007/s00228-021-03102-3.
10. Amirshahrokhi K, Zohouri A. Carvedilol prevents pancreatic  $\beta$ -cell damage and the development of type 1 diabetes in mice by the inhibition of proinflammatory cytokines, NF- $\kappa$ B, COX-2, iNOS and oxidative stress. *Cytokine.* 2021;138:155394. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155394.
11. Lim JY, Lee JH, Yun DH, Lee YM, Kim DK. Inhibitory effects of nodakenin on inflammation and cell death in lipopolysaccharide-induced liver injury mice. *Phytomedicine.* 2021;81:153411. doi: 10.1016/j.phymed.2020.153411.
12. Häfelein K, Preuße-Prange A, Behrendt P, Kurz B. Selenium Reduces Early Signs of Tumor Necrosis Factor Alpha-Induced Meniscal Tissue Degradation. *Biol Trace Elem Res.* 2017;177(1):80-9. doi: 10.1007/s12011-016-0874-1.
13. Viswanadha VP, Dhivya V, Beeraka NM, Huang C-Y, Gavryushova LV, Minyaeva NN et al. The protective effect of piperine against isoproterenol-induced inflammation in experimental models of myocardial toxicity. *Eur J Pharmacol.* 2020;885:173524. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173524.
14. Chen SY, Chen YZ, Lee YJ, Jiang C-L, Lu S-C, Lin F-J. Maternal hypercholesterolemia exacerbates atherosclerosis lesions in female offspring through potentiating macrophage polarization toward an inflammatory M1 phenotype. *J Nutr Biochem.* 2021;90:108575. doi: 10.1016/j.jnutbio.2020.108575.
15. Manjuprasanna VN, Rudresha GV, Urs AP, Gowda MDM, Rajaiah R, Vishwanath BS. Drupin, a cysteine protease from *Ficus drupacea* latex accelerates excision wound healing in mice. *Int J Biol Macromol.* 2020;165(Pt A):691-700. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2020.09.215.
16. Yan S, Tian S, Meng Z, Teng M, Sun W, Jia M et al. Exposure to nitrofen during pregnancy causes colonic mucosal damage and non-alcoholic steatohepatitis in mouse offspring: The role of gut microbiota. *Environ Pollut.* 2021;271:116306. doi: 10.1016/j.envpol.2020.116306.
17. Zmora O, Gutzeit O, Segal L, Sari B, Zvika M, Yuval G et al. Prophylactic antenatal N-Acetyl Cysteine administration combined with postnatal administration can decrease mortality and injury

- markers associated with necrotizing enterocolitis in a rat model. PLoS One. 2020;15(6):e0233612. doi: 10.1371/journal.pone.0233612.
18. Tangtrongsup S, Kisiday JD. Differential Effects of the Antioxidants N-Acetylcysteine and Pyrrolidine Dithiocarbamate on Mesenchymal Stem Cell Chondrogenesis. Cell Mol Bioeng. 2019; 12(2):153-63. doi: 10.1007/s12195-019-00566-3.
  19. Kulshrestha R, Pandey A, Jaggi A, Bansal S. Beneficial effects of N-acetylcysteine on protease-antiprotease balance in attenuating bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. Iran J Basic Med Sci. 2020;23(3):396-405. doi: 10.22038/IJBMS.2020.39031.9261.
  20. Elswefy SE, Abdallah FR, Wahba AS, Hasan RA, Atteia HH. Antifibrotic effect of curcumin, N-acetyl cysteine and propolis extract against bisphenol A-induced hepatotoxicity in rats: Prophylaxis versus co-treatment. Life Sci. 2020;260:118245. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118245.
  21. Zuhra K, Tomé CS, Masi L, Giardina G, Paulini G, Malagrino F et al. N-Acetylcysteine Serves as Substrate of 3-Mercaptopyruvate Sulfurtransferase and Stimulates Sulfide Metabolism in Colon Cancer Cells. Cells. 2019;8(8):828. doi: 10.3390/cells8080828.
  22. Kožich V, Stabler S. Lessons Learned from Inherited Metabolic Disorders of Sulfur-Containing Amino Acids Metabolism. J Nutr. 2020;150(Suppl 1):2506S-2517S. doi: 10.1093/jn/nxaa134.
  23. Reeves EP, Williamson M, O'Neill SJ, Grealley P, McElvaney NG. Nebulized hypertonic saline decreases IL-8 in sputum of patients with cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2011;183(11):1517-23. doi: 10.1164/rccm.201101-0072OC.

Надійшла до редакції 21.12.2021

© Ю.В. Дєєва, 2021

## ВПЛИВ НАЗАЛЬНОГО СПРЕЮ «ФЛУ-АЦИЛ РИНО» НА ПЕРЕБІГ ЗАПАЛЬНОГО ПРОЦЕСУ ТА ВІДНОВЛЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ПІСЛЯ FESS

Дєєва ЮВ

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України

Email: deevanmu@gmail.com

А н о т а ц і я

**Актуальність:** Основним методом лікування хронічного риносинуситу є функціональна ендоскопічна ринохірургія (FESS). Однак регенерація пошкоджених під час операції тканин залишається важливою. Вона має три стадії – альтерація (первинна і вторинна), ексудація і проліферація – і проходить з утворенням активних форм кисню. Тому визначення показників загальної активності NO-синтаз (NOS), активності індуктибельної синтази (iNOS) та конститутивних (cNOS) ізоформ є біохімічними маркерами запальної відповіді. Активності процесу альтерації та ступеня післяопераційного пошкодження характеризує концентрація глікозаміногліканів та L-оксипроліну.

**Матеріали та методи:** В даному дослідженні визначалась мультимодальна (багатовекторна) дія спрею Флу-Ацил рино (6% N-ацетилцистеїну у 3% гіпертонічному рН-контрольованому сольовому розчині) на перебіг запальної відповіді слизової оболонки носової порожнини в післяопераційному періоді. Дослідження проводилось на кафедрі отоларингології НМУ імені О. О. Богомольця на базі КНП «Олександрівська клінічна лікарня м. Києва». Було проведено клінічне та лабораторне обстеження 52 пацієнтів віком від 18 до 60 років, яким проводилась FESS. Пацієнти були рандомізовані в 2 групи. 24 пацієнти отримували стандартне лікування (група контролю), 26 пацієнти – стандартне лікування з додаванням назального спрею Флу-Ацил рино (основна група).

**Результати:** Було виявлено, що показники загальної активності NO-синтаз (NOS) та її ізоформ, а також концентрація глікозаміногліканів та L-оксипроліну були нижчими у пацієнтів основної групи на 7 та 14-у добу післяопераційного періоду в порівнянні з пацієнтами контрольної групи ( $p < 0,05$  у більшості показників). Такі результати можна пояснити протизапальною дією спрею Флу-Ацил рино, зумовленою наявністю у складі засобу N-ацетилцистеїну, який здатний інгібувати активацію транскрипційного фактору NF- $\kappa$ B, що і призводить до зниження активності iNOS на 7 та 14-у добу лікування. N-ацетилцистеїн також знижує процеси деградації аморфної речовини сполучної тканини, зміщує баланс в системі протео-



ліз/антипротеоліз в бік переважання антипротеолітичного компоненту, бере участь в нормалізації фізіологічної продукції та утилізації сульфідного аніону.

**Висновки:** Використання назального спрею Флу-Ацил рино в післяопераційному періоді завдяки мультимодальній дії сприяє фізіологічній зміні альтерації та ексудації процесами проліферації, нормалізує роботу мукоциліарного кліренсу в післяопераційному періоді, покращує загоєння та скорочує період відновлення та непрацездатності пацієнтів.

**Ключові слова:** FESS, післяопераційний період, NOS, iNOS, cNOS, Флу-Ацил рино.

## EFFECT OF FLU-ACIL RHINO NASAL SPRAY ON THE INFLAMMATORY PROCESS AND RECOVERY OF PATIENTS AFTER FESS

*Deyeva YuV*

*Bogomolets National Medical University*

*Email: deevanmu@gmail.com*

### *Abstract*

**Topicality:** The main method of treatment of chronic rhinosinusitis is functional endoscopic rhinosurgery (FESS). However, the regeneration of tissues damaged during surgery remains important. It has three stages – alteration (primary and secondary), exudation and proliferation – and takes place with the formation of reactive oxygen species. Therefore, determination of total NO synthase activity (NOS), inducible synthase activity (iNOS) and constitutive (cNOS) isoforms are biochemical markers of the inflammatory response. The activity of the alteration process and the degree of postoperative damage is characterized by the concentration of glycosaminoglycans and L-oxypoline.

**Materials and methods:** This study determined the multimodal (multi-vector) effect of Flu-Acyl rhino spray (6% N-acetylcysteine in 3% hypertonic pH-controlled saline) on the inflammatory response of the nasal mucosa in the postoperative period. The study was conducted at the Department of Otolaryngology of NMU named after O.O. Bogomolets on the basis of "Alexander Clinical Hospital of Kyiv". Clinical and laboratory examinations of 52 patients aged 18 to 60 years who underwent FESS were performed. Patients were randomized into two groups. 24 patients received standard treatment (control group), 26 patients – with the addition of nasal spray Flu-Acyl rhino (main group).

**Results:** It was found that the indicators of total activity of NO synthase (NOS) and its isoforms, as well as the concentration of glycosaminoglycans and L-oxypoline were lower in patients of the main group on days 7 and 14 of the postoperative period compared with patients in the control group ( $p < 0,05$ ). These results can be explained by the anti-inflammatory effect of Flu-Acyl rhino spray due to the presence of N-acetylcysteine, which is able to inhibit the activation of the transcription factor NF- $\kappa$ B, which leads to decreased iNOS activity on the 7<sup>th</sup> and 14<sup>th</sup> day of treatment. N-acetylcysteine also reduces the degradation of amorphous connective tissue, shifts the balance in the proteolysis / antiproteolysis system towards the predominance of the antiproteolytic component, participates in the normalization of physiological production and utilization of sulfide anion.

**Conclusions:** The use of Flu-Acyl rhino nasal spray in the postoperative period due to multimodal action promotes physiological changes from alteration and exudation to proliferation processes, normalizes mucociliary clearance in the postoperative period, improves healing and reduces recovery and disability.

**Keywords:** FESS, postoperative period, NOS, iNOS, cNOS, Flu-Acyl rhino.