

Д.А. ОСТРОВСЬКА

РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ НОСОВОЇ ПОРОЖНИНИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ФЕНОТИПУ ХРОНІЧНОГО РИНОСИНУСИТУ ТА ЕКСПРЕСІЇ ЕНДОПРОТЕЇНАЗ

*Каф. оториноларингології (зав. – проф. Ю.В. Деєва)
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
(ректор – чл.-кор. НАМН України, проф. Ю.Л. Кучин)*

Хронічний риносинусит (ХРС) – це стан, який характеризується хронічним запальним процесом слизової оболонки носової порожнини та приносових пазух, що вражає близько 12% європейської популяції [1, 2]. Станом на сьогодні, ХРС за типом запального процесу та ремоделюванням тканин слизової оболонки прийнято поділяти на два фенотипи – хронічний риносинусит з назальними поліпами (ХРСзНП) та хронічний риносинусит без назальних поліпів (ХРСбезНП). 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 [3-5].

Матричні металопротеїнази (ММП) – це сімейство цинкзалежних ендopeптидаз, які відіграють ключову роль у деградації базальних мембран і позаклітинного матриксу. Дослідження показали, що ММП-7 та ММП-9 можуть відігравати важливу роль у розвитку ХРС [6]. Ці ферменти можуть експресуватися різними типами клітин, що знаходяться в носовій порожнині, включаючи епітеліальні клітини, фібробласти, макрофаги та нейтрофіли [7]. ММП-7 та ММП-9 можуть деградувати компоненти позаклітинного матриксу, наслідком чого є порушення цілісності епітеліального бар'єру, запалення та ремоделювання слизової обо-

лонки носової порожнини [8]. При цьому ММП-7 та ММП-9 є одними з найбільш досліджених з 23 цинкзалежних металопротеїназ, однак достовірної інформації щодо їх ролі в процесі розвитку та перебігу хронічного риносинуситу наразі все ще немає [9]. Тому роль цих ферментів залишається предметом дискусій, що спонукає вчених для проведення нових досліджень.

Мета: визначити рівень цинк залежних ендopeптидаз (ММП-9 та ММП-7) в поліпозних тканинах хворих із ХРСзНП та ХРСбезНП.

Об'єкт дослідження: хронічний риносинусит з назальним поліпозом (ХРСзНП) та хронічний риносинусит без назального поліпозу (ХРСбезНП).

Матеріали і методи

Дизайн дослідження: Проспективне контрольоване дослідження типу випадок-контроль.

Дослідження було проведено в період 2022-2024 рр. До дослідження було залучено 42 пацієнти основної групи та 12 пацієнтів групи контролю, які проходили хірургічне лікування у відділенні отоларингології для дорослих та дітей КНП “Олександрівська клінічна лікарня в м. Київ”. Кожен із пацієнтів надав добровільну письмову згоду на участь у дослідженні.

Для утворення основної групи нами було сформовано такі критерії включення:

1) наявність діагнозу ХРСзНП або ХРСбезНП, який відповідає чинному уніфікованому клінічному протоколу первинної

та спеціалізованої допомоги “Хронічний риносинусит”, а саме – за наявності двох або більше симптомів, що тривають протягом ≥ 12 тижнів, одним з яких є або закладеність носа/обструкція/застійні явища, або виділення з порожнини носа (ринорея/постназальне затікання); крім того можлива наявність болю/тиску у ділянці обличчя; зниження або втрата нюху [13];

2) вік пацієнтів в діапазоні 18-60 років;

3) пацієнти, які були госпіталізовані для надання планового хірургічного лікування – FESS;

4) надана письмова добровільна згода на участь у дослідженні.

Також було визначено критерії виключення з дослідження:

1) відсутність всіх визначених передопераційних досліджень (ендоскопія носової порожнини, комп’ютерна томографія приносових пазух (КТ ПНП), лабораторних досліджень: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, серологічні дослідження на інфекції (ВІЛ, гепатит С, гепатит В, сифіліс), коагулограма, електрокардіографія (ЕКГ), рентгенографія легень;

2) відмова від участі в дослідженні;

3) неопластичні процеси порожнини носа та приносових пазух;

4) наявність гострого риносинуситу;

5) наявність ускладнень риносинуситу;

6) наявність важких системних захворювань;

7) вагітність;

8) прийом системних або топічних глюкокортикостероїдів та/або антибактеріальних засобів за останні 2 тижні до хірургічного втручання.

Для формування групи контролю нами були відібрані пацієнти, які були госпіталізовані для проведення хірургічного втручання з приводу діагнозів “Викривлення носової переділки” та/або “Вазомоторний риніт”. Пацієнти, яких було включено до дослідження, за 2 тижні до хірургічного втручання не приймали топічних або системних кортикостероїдів з метою лікування чи підготовки до операції. Також всі пацієнти проходили анкетування SNOT-22 перед хірургічним втручанням.

Визначення ММП-9 та ММП-7 в тканинних зразках

В процесі хірургічного втручання видалений матеріал (поліпи або псевдокісти при ХРС та слизова оболонка при вазомії нижніх носових раковин) фрагментувався, маркувався та відразу поміщався в дюар з рідким азотом, де зберігався при температурі -80°C . Після екстракції з дюара, з матеріалу формувались кріоблоки, які висушувались впродовж 24 годин, 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 ELISA kits, Німеччина.

Статистичні розрахунки

Для статистичного аналізу та формування бази даних використовувалось програмне забезпечення Microsoft Office 2019 Excel. Отримані оброблені результати були оцінені, категоріальні змінні представлено з використанням частоти і відсотків. Для кількісних даних при порівнянні між 2 групами використовувався t-тест, при порівнянні кількісних показників між трьома групами (підгрупа А та підгрупа Б) – тест ANOVA, категоріальні дані було оцінено з допомогою критерію χ^2 , в залежності від типу даних, визначався коефіцієнт кореляції Спірмена або Пірсона в програмному забезпеченні IBM SPSS Statistics Version 22. Значення $p < 0,05$ вважалося статистично значущим.

Біоетика

Роботу було проведено 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.

Результати

До дослідження всього було залучено 54 пацієнти. Із них 12 пацієнтів склали конт-

рольну групу (без ХРС) та 42 пацієнти ввійшли до основної групи (з ХРС). Додатково пацієнтів основної групи було розподілено на підгрупи за фенотипом ХРС. Відтак, до підгрупи А ввійшло 21 пацієнт з ХРСзНП та до підгрупи Б – 21 пацієнт з ХРСбезНП. Контроль розподілу був забезпечений дизайном дослідження. Характеристику пацієнтів всіх груп за статтю наведено в табл. 1.

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 критерієм χ^2 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 іншою – 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 було виявлено статистично достовірну різницю (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 табл. 2.

Таблиця 1

Гендерний розподіл пацієнтів

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

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів за віком

Групи	Показник							
	кількість	середнє	стандартне відхилення	Q25	медіана	Q75	мін	макс
Контрольна	12	34,3	11,9	27	31	37,7	21	58
Основна:								
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 табл. 3.

Додатково нами оцінювались дані променевих та ендоскопічних методів об-

стеження. Так, при оцінці КТ ПНП за шкалою Lund-Mackay 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 характерним є дифузне

ураження всіх приносних пазух. Розподіл балів за шкалою Lund-Mackay між групами представлено на рис. 1. Варто зазначити, що для розрахунку статистично достовірної різниці було використано тест ANOVA, при якому було виявлено значення $p < 0,0001$ (F-статистика: 84.136; p-value: 7.045×10^{-17}).

Таблиця 3

Розповсюдженість супутніх захворювань

Групи	Кількість	Бронхіальна астма, абс. (%)	Алергічний риніт, абс. (%)
Контрольна	12	1 (8,3)	5, (41,6)
Основна			
підгрупа А (ХРСзНП)	21	4 (19,04)	9, (42,85)
підгрупа Б (ХРСбезНП)	21	2 (9,5)	7, (33,3)
		χ^2 -value: 0.796; p-value: 0.671.	χ^2 -value: 0.499; p-value: 0.779.

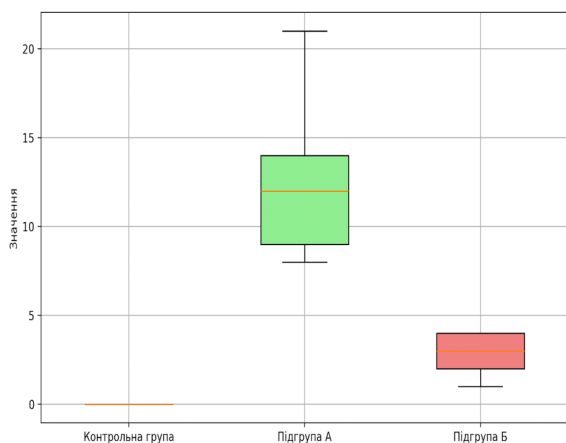


Рис. 1. Розподіл середніх значень за шкалою Lund-Mackay.

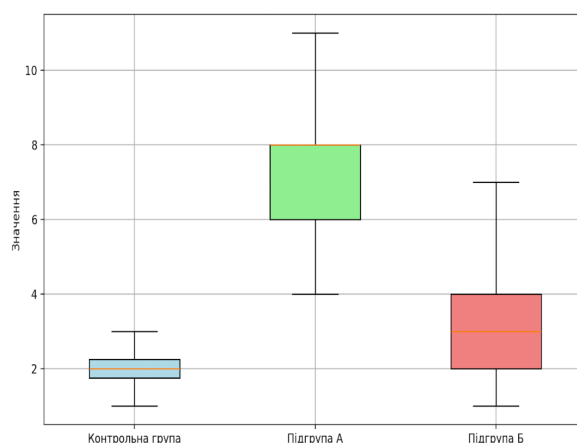


Рис. 2. Розподіл середніх значень за шкалою Lund-Kennedy.

Подібний результат спостерігався і при оцінці даних ендоскопії за шкалою Lund-Kennedy. 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 ендоскопічного дослідження наведено на рис. 2. Щодо клінічних характеристик груп, то нами було оцінено вираженість симптомів захворювання у кожній із груп. Основну увагу було приділено саме назальним симптомам, серед яких визначались закладеність носа, виділення з порожнини носа, постназальне затікання та порушення нюху. Розподіл вираженості цих симптомів представлено на рис. 3.

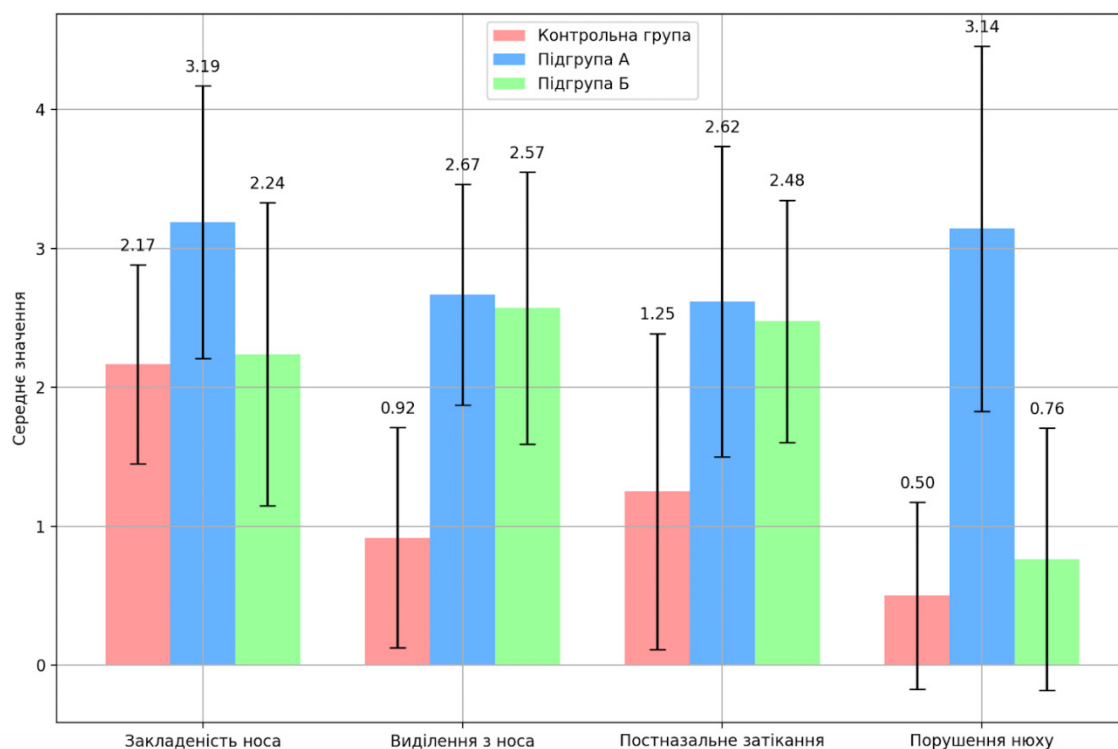


Рис. 3. Розподіл вираженості назальних симптомів за шкалою SNOT-22 по групах.

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 склали $2,17 \pm 0,71$ 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 порожнини носа» результати були дещо інакшими. Так, середні значення в підгрупі А та підгрупі 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 же час значення вираженості симптому «виділення з порожнини носа» в контрольній групі було достовірно нижчим та становило $0,92 \pm 0,79$, $p < 0,00001$ (при порівнянні з обома іншими групами окремо).

Подібна картина спостерігалась 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 $2,48 \pm 0,87$ балів, відповідно. Середнє значення в контрольній групі дорівнювало $1,25 \pm 1,13$ балів, що при порівнянні з кожною з підгруп досягло статистично достовірної різниці ($p < 0,005$).

Найбільш визначальним симптомом ХРСзНП було порушення нюху. Так, в підгрупі А вираженість симптому досягла $3,14 \pm 1,31$ бали, 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 різницю ($p < 0,00001$). При порівнянні групи контролю та підгрупи Б (ХРСбезНП) було виявлено відсутність статистичної різниці між ними ($p > 0,05$) (t-статистика: $-0,84$; p-value: $0,4$).

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 $8,17 \pm 5,15$ мкг/мл, для підгрупи А – $23,67 \pm 11,89$ мкг/мл та для підгрупи Б – $17,93 \pm 9,88$ мкг/мл. При проведенні тесту

Стьюдента, 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 з групою контролю статистична різниця спостерігалась в кожному з випадків ($p<0,05$).

В протипагу даним ММП-7, при порівнянні рівня ММП-9 кожної з 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 таким: контрольна група – $17,49\pm 8,81$ мкг/мл, підгрупа А основної групи – $36,04\pm 16,03$ мкг/мл та підгрупа Б – $26,06\pm 11,04$ мкг/мл. Розподіл ММП-7 та ММП-9 між групами представлено на рис. 4.

Варто зазначити, що оцінюючи ці дані, ми припустили ймовірність певних кореляційних зв'язків між рівнями ММП-9 та ММП-7. Враховуючи, що перед проведенням статистичних розрахунків ми перевірили нормальність розподілу даних за критерієм Шапіро-Уїлка, де отримали $p<0,05$ для показників ММП (що говорить про неналежний розподіл даних), нами було обрано кореляційний тест Спірмена. Так, при визначенні кореляційних зв'язків ми отримали коефіцієнт кореляції 0,873, а p-value $7.64e-18$ ($p<0,00001$). Тобто між цими двома показниками наявний дуже сильний позитивний кореляційний зв'язок – при підвищенні одного з показників одночасно підвищується й інший. Дані аналізу представлено на рис. 5.

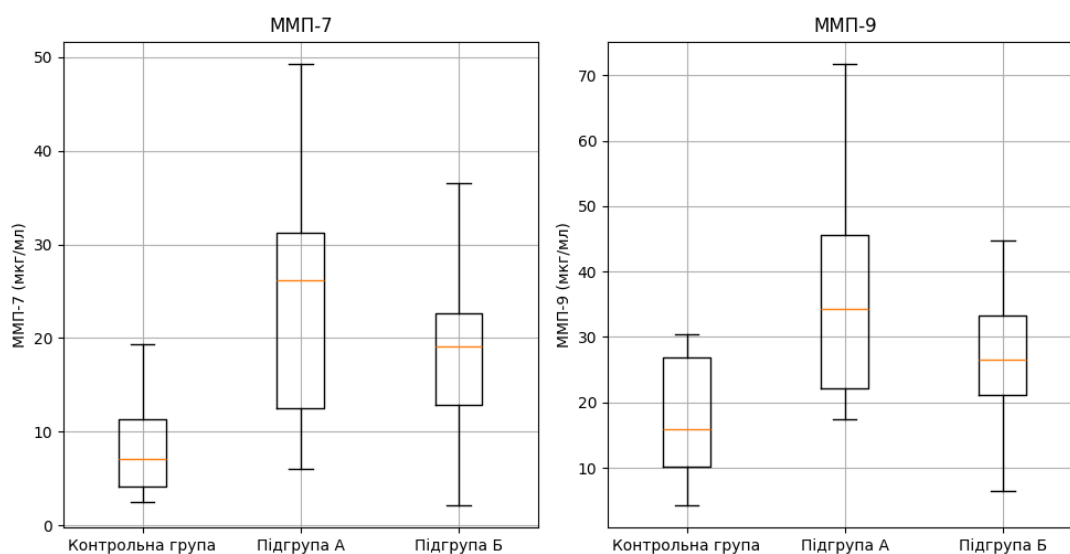


Рис. 4. Розподіл рівнів ММП-9 та ММП-7 між групами.

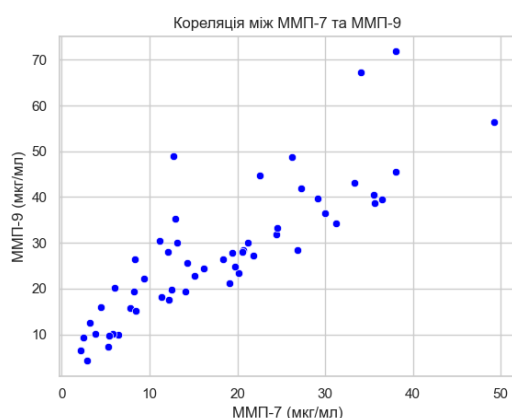


Рис. 5. Кореляційний зв'язок між рівнями ММП-7 та ММП-9.

Обговорення

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 [10, 11]. При цьому аналіз супутніх захворювань показав, що розповсюдженість бронхіальної астми та алергічного риніту серед груп обстежуваних є подібною та водночас спостерігається значно менш як у третини всіх обстежуваних. Цей факт суперечить даним інших досліджень, де БА та АР частіше виявлялись у осіб з ХРСЗНП [10-12].

Тому вплив саме цих atopічних захворювань на вираженість клінічних симптомів ХРС у нашій вибірці пацієнтів є суперечливим.

За об'єктивними показниками (результати 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 вищим саме в підгрупі А (ХРСзНП). Подібна картина спостерігалась і при оцінці ендоскопічних характеристик за шкалою Lund-Kennedy (оцінка набряку слизової оболонки порожнини носа, наявності поліпозних тканин, патологічних виділень в носовій порожнині та наявність 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 obturaцією поліпозними тканинами носових ходів, було виявлено, що для ХРСзНП є більш характерним 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 порожнини 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 у видалених при хірургічному втручанні тканинах, вираженість даних симптомів ми пояснюємо високими рівнями ММП-7 та ММП-9 в тканинах. Тобто, саме ремоделювання слизової оболонки 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 однаковий ступінь участі в процесі ремоделювання тканин. З урахуванням цього факту, ММП-9 та ММП-7 можуть бути потенційними цілями для розробки препаратів для зміни рівня їх активності, 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 порожнини носа при ХРСзНП та ХРСбезНП, що обумовлено їх активною участю в процесі ремоделювання тканин. При цьому рівень ММП-9 та ММП-7 був достовірно вищим при ХРСзНП, що може бути пов'язано з більшою вираженістю процесів ремоделювання тканин у хворих з поліпозними змінами слизової оболонки порожнини носа та приносних пазух.

Крім того, було виявлено, що при вищому ступені експресії ММП-9 та ММП-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 оболонки в окремих ділянках носової порожнини та приносних пазух, що може бути напрямом майбутніх досліджень.

Більше того, подібний профіль вираженості симптомів виділень з носа та постназального затікання у хворих з ХРСзНП та ХРСбезНП може бути також пов'язаним з процесами ремоделювання тканин, проте підтвердження даному припущенню у зв'язку з невеликою вибіркою пацієнтів виявлено не було.

Узагальнюючи вищесказане, можна стверджувати, що 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 ендонуклеази можуть бути потенційними біомаркерами активності перебігу ХРС та водночас “мішенями” для нових терапевтичних засобів, які можуть змінювати їх рівень активності.

Література

1. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways. *Rhinology*. 2020 Apr 1;58(2):82-111. doi: 10.4193/Rhin20.601.
2. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Mullol J, Van Cauwenberge P, Jensen CB, et al. Efficacy of desloratadine in persistent allergic rhinitis – a GA²LEN study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;153(4):395-402. doi: 10.1159/000316351.
3. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, Cuvelier C, van Cauwenberge P. Nasal polyposis: from cytokines to growth. *Am J Rhinol*. 2000;14(5):279-90. doi: 10.2500/105065800781329573.
4. Van Bruaene N, Derycke L, Perez-Novo CA, Gevaert P, Holtappels G, De Ruyck N et al. TGF-beta signaling and collagen deposition in chronic rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009 Aug; 124(2):253-9, 259.e1-2. doi: 10.1016/j.jaci.2009.04.013.
5. Watelet JB, Bachert C, Claeys C, Van Cauwenberge P. Matrix metalloproteinases MMP-7, MMP-9 and their tissue inhibitor TIMP-1: expression in chronic sinusitis vs nasal polyposis. *Allergy*. 2004 Jan;59(1):54-60. doi: 10.1046/j.1398-9995.2003.00364.x.
6. Lechapt-Zalcman E, Coste A, d'Ortho MP, Frisdal E, Harf A, Lafuma C, et al. Increased expression of matrix metalloproteinase-9 in nasal polyps. *J Pathol*. 2001 Feb;193(2):233-41. doi: 10.1002/1096-9896(2000)9999:9999<::AID-PATH771>3.0.CO;2-W.
7. Belleguic C, Corbel M, Germain N, Lena H, Boichot E, Delaval PH, Lagente V. Increased release of matrix metalloproteinase-9 in the plasma of acute severe asthmatic patients. *Clin Exp Allergy*. 2002 Feb;32(2):217-23. doi: 10.1046/j.1365-2222.2002.01219.x.
8. de Borja Callejas F, Picado C, Martínez-Antón A, Alobid I, Pujols L, Valero A, et al. Differential Expression of Remodeling Markers by Tissue Structure in Nasal Polyposis. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(3):e69-74. doi: 10.2500/ajra.2013.27.3908.
9. Guerra G, Testa D, Salzano FA, Tafuri D, Hay E, Schettino Bs A, et al. Expression of Matrix Metalloproteinases and Their Tissue Inhibitors in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps: Etiopathogenesis and Recurrence. *Ear Nose Throat J*. 2021 Sep;100(5_suppl):597S-605S. doi: 10.1177/0145561319896635.
10. Hamilos D. Chronic rhinosinusitis: epidemiology and medical management. *J Allergy Clin Immunol*. 2011 Oct;128(4):693-707; quiz 708-9. doi: 10.1016/j.jaci.2011.08.004.
11. Deconde A, Soler Z. Chronic Rhinosinusitis: Epidemiology and Burden of Disease. *Am J Rhinol Allergy*. 2016 Mar-Apr;30(2):134-9. doi: 10.2500/ajra.2016.30.4297.
12. Castagnoli R, Licari A, Brambilla I, Tosca M, Ciprandi G, Marseglia G. An update on the role of chronic rhinosinusitis with nasal polyps as a comorbidity in severe asthma. *Expert Rev Respir Med*. 2020 Dec;14(12):1197-1205. doi: 10.1080/17476348.2020.1812388.
13. Order of the Ministry of Health of Ukraine from 13.10.2023 № 1793 "On approval of the Unified clinical protocol of primary and specialised medical care "Acute rhinosinusitis", Unified clinical protocol of primary and specialised medical care "Chronic rhinosinusitis". [In Ukrainian]. Available from: <https://moz.gov.ua/article/ministry-mandates/nakaz-moz-ukraini-vid-13102023--1793-prozatverdzhennja-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervinnoi-ta-specializovanoi-medichnoi-dopomogi-gostrij-rinosinit-unifikovanogo-klinichnogo-protokolu-pervinnoi-ta-specializovanoi-medichnoi>

Надійшла до редакції 22.03.2024

© Д.А. Островська, 2024

РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ НОСОВОЇ ПОРОЖНИНИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ФЕНОТИПУ ХРОНІЧНОГО РИНОСИНУСИТУ ТА ЕКСПРЕСІЇ ЕНДОПРОТЕЇНАЗ

Островська ДА

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Email: dr.ostrovskaya.d@gmail.com

А н о т а ц і я

Актуальність: Станом на сьогодні хронічний риносинусит (ХРС) за типом запального процесу та ремоделюванням тканин слизової оболонки прийнято поділяти на два фенотипи – хронічний риносинусит з назальними поліпами (ХРСзНП) та хронічний риносинусит без назальних поліпів (ХРСбезНП). Матричні металопротеїнази (ММП) – це сімейство цинкзалежних ендopeптидаз, які відіграють ключову роль у деградації базальних мембран і позаклітинного матриксу. При цьому ММП-7 та ММП-9 можуть відігравати важливу роль у розвитку ХРС.

Мета: Визначити рівень цинк залежних ендopeптидаз в тканинах хворих із ХРСзНП та ХРСбезНП.

Матеріали та методи: До дослідження було залучено 54 хворих, які підпадали під критерії включення в дослідження, серед них було 12 хворих контрольної групи та по 42 хворих основної групи (21 пацієнт в підгрупі А (ХРСзНП) та 21 – в підгрупі Б (ХРСбезНП)). Хворим проводилось анкетування SNOT-22, оцінка даних ендоскопії за шкалою Lund-Kennedy, оцінка КТ ПНП за шкалою Lund-Mackay та визначались рівні ферментів ММП-9 та ММП-7 в видалених під час хірургічного втручання фрагментах патологічних тканин.

Результати: 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).

Рівень ММП-7 для осіб контрольної групи дорівнював $8,17 \pm 5,15$ мкг/мл, для підгрупи А – $23,67 \pm 11,89$ мкг/мл та для підгрупи Б – $17,93 \pm 9,88$ 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 ($p < 0,05$).

В протиставу результатам вивчення рівнів 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 таким: контрольна група – $17,49 \pm 8,81$ мкг/мл, підгрупа А – $36,04 \pm 16,03$ мкг/мл та підгрупа Б – $26,06 \pm 11,04$ мкг/мл.

Висновки: 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 ці ендopeптидази можуть бути потенційними біомаркерами активності перебігу ХРС та водночас “мішенями” для нових терапевтичних засобів, які можуть їх інгібувати.

Ключові слова: хронічний риносинусит, ендopeпртеїнази, ММП-9, ММП-7, носова порожнина, слизова оболонка порожнини носа, назальні поліпи, псевдокісти носової порожнини.

REMODELING OF NASAL MUCOSA DEPENDING ON THE PHENOTYPE OF CHRONIC RHINOSINUSITIS AND ENDOPROTEASE EXPRESSION

Ostrovskaya DA

Bogomolets National Medical University

Email: dr.ostrovskaya.d@gmail.com

Abstract

Background: As of today, chronic rhinosinusitis (CRS) characterized by inflammatory processes and tissue remodeling of the mucosal lining is classified into two phenotypes: chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) and chronic rhinosinusitis without nasal polyps (CRSSNP). Matrix metalloproteinases (MMPs) constitute a family of zinc-dependent endopeptidases that play a crucial role in degrading basement membranes and extracellular matrix. MMP-7 and MMP-9 may play significant roles in CRS development.

Objective: To determine the level of zinc-dependent endopeptidases in the tissues of patients with CRSwNP and CRSSNP.

Materials and Methods: The study included 54 patients meeting the inclusion criteria, among them 12 patients in the control group, and 21 patients each in subgroup A (CRSwNP) and subgroup B (CRSSNP) of the main group. Patients underwent SNOT-22 questionnaire, endoscopic evaluation using the Lund-Kennedy scale, CT scans graded by the Lund-Mackay scale, and levels of MMP-9 and MMP-7 enzymes were determined in surgically removed fragments of pathological tissues.

Results: It was found that CRSwNP is more commonly associated with olfactory dysfunction. However, obstruction of the olfactory cleft by polypoid elements, according to CT scans, was observed in only 19.04% of cases (4 out of 21 patients). The level of MMP-7 for the control group was 8.17 ± 5.15 $\mu\text{g/ml}$, for subgroup A it was 23.67 ± 11.89 $\mu\text{g/ml}$, and for subgroup B it was 17.93 ± 9.88 $\mu\text{g/ml}$. Student's t-test revealed no significant difference between subgroups A and B of the main group, $p > 0.05$ (T-statistic: 1.7; p-value: 0.09). However, when compared individually with the control group, a statistical difference was observed in each case, $p < 0.05$. In contrast to MMP-7 data, statistically significant differences were observed when comparing the MMP-9 levels of each group using the t-test, $p < 0.05$. The distribution of mean MMP-9 levels for the groups was as follows: control group – 17.49 ± 8.81 $\mu\text{g/ml}$, subgroup A – 36.04 ± 16.03 $\mu\text{g/ml}$, and subgroup B – 26.06 ± 11.04 $\mu\text{g/ml}$.

Conclusions: MMP-9 and MMP-7 are key enzymes involved in the formation of polypoid tissue or pseudocysts in different phenotypes of CRS and influence the severity of the disease's clinical course. Therefore, these endopeptidases could potentially serve as biomarkers for CRS activity and as targets for new therapeutic agents that could inhibit them.

Keywords: chronic rhinosinusitis, endoproteases, MMP-9, MMP-7, nasal cavity, nasal mucosa, nasal polyps, nasal cavity pseudocysts.