

А.М. ФАЛЬКО, О.М. НАУМЕНКО

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ N-АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ НА СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ ТА РЕГЕНЕРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ РИНОСИНУСИТ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

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

Хронічний риносинусит (ХРС) – складне запальне захворювання верхніх дихальних шляхів з широким спектром клінічних варіантів, що призводить до значної захворюваності та витрат для системи охорони здоров'я [9, 17]. ХРС вражає приблизно 3-15 % від загальної кількості населення у світі [6, 7, 9], викликає відповідні респіраторні симптоми, нюхову дисфункцію (у 56-78 % пацієнтів) та суттєво погіршує якість життя пацієнтів [10, 11, 14] і призводить до більш ніж 1 млн хірургічних процедур у всьому світі щороку. ХРС діагностується, коли є об'єктивні ознаки запалення або поліпозної тканини при ендоскопії та комп'ютерній томографії пазух, а також такі симптоми, як закладеність носа, нежить, біль або напруженість обличчя, погіршення або втрата нюху (аносмія), кашель і втома, які тривають більше 12 тижнів. Основною візуалізаційною ознакою є затемнення пазуха. Захворювання може проявлятися як хронічний риносинусит без назальних поліпів, хронічний риносинусит з назальними поліпами і алергічний грибовий риносинусит [5, 9].

Риносинусит потребує належної уваги, оскільки анамнез, клінічні ознаки та прогресування хвороби можуть значно відрізнятися у кожного пацієнта. Відповідно, лікування має бути адаптоване з урахуванням цих особливостей [5]. Основою лікування ХРС з носовими поліпами або без них

є медикаментозне лікування, і варіанти можуть включати в різних комбінаціях застосування зрошення фізіологічним розчином, назальних стероїдів, протиалергічні препарати, антибіотиків, пероральних стероїдів і лікування цільовими моноклональними антитілами. Але медикаментозне лікування ХРС, нажаль, до кінця не вирішує проблеми, тому золотим стандартом лікування ХРС є хірургічне [2]. Хірургічне лікування має бути націлене на відновлення дренажної та вентиляційної функції навколососових пазух, для цього використовують сучасний, високотехнологічний напрям в оперативному лікуванні носа і навколососових пазух – функціональну ендоскопічну риносинусохірургію (FESS – Functional Endoscopic Sinus Surgery). Дослідження свідчать про позитивні короткострокові та довгострокові результати FESS. Поліпшення самопочуття фіксується у 91,6% хворих після ендоскопічної риносинусохірургії, середній термін спостереження становив 8 років; 85% пацієнтів повідомляли про поліпшення якості життя, середній термін спостереження 31,7 місяців [1].

За останні десятиріччя представлено багато даних експериментальних та клінічних досліджень щодо патології респіраторної системи, які розкрили дію механізму та позитивних ефектів N-ацетилцистеїну [15]. Один із ефектів цієї речовини – плейотропний, пов'язаний з антиоксидантною дією,

що відбувається завдяки наявності в молекулі високореактивної тіолової групи. Встановлено, що N-ацетилцистеїн чинить муко-регуляторну, протизапальну, пневмопротекторну, антиоксидантну, антимікробну дію [16]. Він сприяє покращенню функції легень при захворюваннях респіраторної системи, які супроводжуються утворенням мокротиння, позитивній динаміці клінічних проявів, зниженню частоти загострень хронічних респіраторних захворювань, поліпшує фізичну працездатність та якість життя пацієнтів. Антиоксидантний, нефро- та гепатопротекторний ефекти та особливості фармакокінетики визначають добру переносимість N-ацетилцистеїну та низьку частоту побічних реакцій, навіть при тривалому прийомі у високих дозах [15, 16].

Пандемія внаслідок розповсюдження вірусної інфекції значно змінює метаболізм багатьох органів та систем. Інфекція має здатність підвищувати рівні експресії індукцибельної синтази (iNOS) та посилювати продукцію оксиду азоту, що супроводжується венозним застоєм та ознаками запалення [4]. Після перенесеної інфекції спостерігається тривала імуносупресія, яка може супроводжуватись розвитком фіброзу в різних органах та розвитком опортуністичних інфекцій, таких як рино-орбітально-церебральний мукормікоз [3, 13]. N-ацетилцистеїн має здатність обмежувати розпад глікопротеїнів сполучної тканини, знижувати сигналізацію від трансформуючого фактора росту- β [18]. та обмежувати додатковий викид факторів, що асоціюються з пошкодженням (DAMPs) після ураження клітин сильними кислотами та іншими хімічними речовинами [8].

Одним з патологічних процесів хронічного запалення є активація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, протеїнів, який розвивається на тлі дисбалансу антиоксидантної системи. За даними експериментальних та клінічних досліджень показано, що хронічне запалення супроводжується дисбалансом між про- та антифібротичними факторами, це призводить до змін зі сторони екстрацелюлярного матриксу, інтенсифікацією проліферативних процесів та розвитком фіброзу. Однак, роль цих патогенетичних чинників у розвитку різних

форм ХРС залишається маловивченою. Тому, поглиблені дослідження патомеханізмів розвитку ХРС, а саме ролі про- та антифібротичних факторів, різних видів клітинної смерті (апоптозу/некрозу), оксидантної та антиоксидантної системи, маркерів запалення, є актуальним завданням сучасної оториноларингології, адже це дозволить ідентифікувати нові важливі біохімічні маркери для діагностики та прогнозування перебігу даної патології [12]. Крім того, це дозволить визначати оптимальну терапію у післяопераційному періоді пацієнтів з ХР, що покращить якість життя та прискорить регенерацію тканин в післяопераційній рані.

Метою нашої роботи було визначення вмісту L-оксипроліну, глікозаміногліканів (ГАГ), нітритів та сульфідного аніону, в золі в слизовій оболонки носа у хворих на хронічний риносинусит після хірургічного лікування.

Матеріали та методи

В ході роботи було обстежено 96 пацієнтів з ХРС віком від 18 до 60 років, які перебували на лікуванні у хірургічному відділенні КНМП «Кременчуцька міська лікарня планового лікування» м. Кременчук та оториноларингологічному відділенні КНП «Олександрівська клінічна лікарня» м. Київ. Критеріями виключення були: пацієнти з перенесеними хірургічними втручаннями на носовій порожнині; пацієнти з новоутвореннями носової порожнини; пацієнти з психічними порушеннями, вагітні.

Всім хворим проводилась ендоназальна максилотомія та для кращого доступу до пазухи додатково виконувалась септопластика. Усі хворі були розподілені на дві групи. До 1-ї (основної) групи увійшли 47 пацієнтів, яким призначалось стандартне лікування та топічний N-ацетилцистеїн до 10-ї доби після хірургічного втручання. До 2-ї (контрольної) групи увійшли 49 пацієнтів, яким призначалось стандартне лікування та ізотонічний сольовий розчин натрію хлориду для іригаційної терапії.

До лікування, на 3-ю, 10-у та 28-у добу після хірургічного втручання було проведено визначення рівня біохімічних маркерів запальної відповіді в золі слизової оболонки порожнини носа: L-оксипроліну, глі-

козаміногліканів (ГАГ), нітритів та сульфідного аніону.

Статистичну обробку результатів здійснювали за допомогою пакета Statistical software EZR v. 1.55 (graphical user interface for R statistical software version 4.1.2, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Статистичну обробку отриманих результатів було проведено з використанням критерію Стюдента для двох незалежних вибірок, U-критерію Манна-Уїтні для двох незалежних вибірок та критерію Вілкоксона для двох залежних вибірок. Відмінності вважалися значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження

За результатами отриманих даних до хірургічного лікування не спостерігалось статистичних відмінностей між концентрацією біохімічних показників в золі слизової оболонки порожнини носа у пацієнтів із ХРС у порівнянні з даними контрольної групи (табл. 1).

На 3-ю добу після хірургічного лікування у хворих на ХРС виявлено статистич-

ну різницю для вмісту в золі слизової оболонки порожнини носа: нітритів, ГАГ, вільного L-оксипроліну та сульфідного аніона в 1,7 рази ($p=0,001$), 1,1 ($p=0,007$), 1,2 ($p=0,002$) та 2,3 рази ($p=0,003$), відповідно, порівняно з контрольною групою (табл. 2).

Аналіз отриманих даних на 10-у добу після хірургічного лікування свідчив про зменшення інтенсивності процесів деградації сполучної тканини в післяопераційний період у пацієнтів з ХРС основної групи (табл. 2).

Виявлено вірогідну відмінність у зниженні вмісту сульфідного аніону в золі слизової оболонки порожнини носа в 2,1 рази порівняно з контрольною групою, що може бути пов'язано з залученням цього антиоксиданта в активації системи антиоксидантного захисту (табл. 3). Крім того, встановлено зниження рівня нітритів в 1,3 рази ($p=0,025$) та підвищення ГАГ в 1,1 рази ($p=0,001$) та L-оксипроліну в 1,2 рази ($p=0,003$) порівняно з контрольною групою.

Таблиця 1

Концентрація досліджуваних біохімічних параметрів в золі слизової оболонки порожнини носа у хворих на хронічний риносинусит до хірургічного лікування, Ме (Q25%; Q75%)

Показник, одиниця вимірювання	Основна група, n=47	Контрольна група, n=49	p
Нітрити, нмоль/л	2,74 (2,13; 5,16)	2,43 (1,82; 5,17)	0,345
ГАГ, мкмоль/л	2,62 (2,6; 2,7)	2,68 (2,61; 2,69)	0,602
L-оксипролін, мкмоль/г	1,42 (1,35; 1,46)	1,37 (1,35; 1,45)	0,06
Сульфідний аніон, мкмоль/г	1,25 (1,18; 1,9)	1,81 (1,17; 1,97)	0,062

Таблиця 2

Концентрація досліджуваних біохімічних параметрів в золі слизової оболонки порожнини носа у пацієнтів із хронічним риносинуситом на 3-тю добу після хірургічного лікування, Ме (Q25%; Q75%)

Показник, одиниця вимірювання	Основна група, n=47	Контрольна група, n=49	p
Нітрити, нмоль/л	5,56 (5,17; 8,5)	3,34 (2,13; 5,47)	0,001
ГАГ, мкмоль/л	2,76 (2,48; 2,79)	2,49 (2,41; 2,68)	0,007
L-оксипролін, мкмоль/г	1,58 (1,41; 1,65)	1,39 (1,14; 1,57)	0,002
Сульфідний аніон, мкмоль/г	0,79 (0,71; 1,73)	1,82 (0,86; 2,3)	0,003

Таблиця 3

Концентрація досліджуваних біохімічних параметрів в золі слизової оболонки порожнини носа у пацієнтів із хронічним риносинуситом на 10-ту добу після хірургічного лікування, Ме(Q25%; Q75%)

Показник, одиниця вимірювання	Основна група, n=47	Контрольна група, n=49	p
Нітрити, нмоль/л	2,13 (2,12; 2,58)	2,74 (2,73; 3,34)	0,025
ГАГ, мкмоль/л	2,44 (2,32; 2,48)	2,33 (2,25; 2,45)	0,001
L-оксипролін, мкмоль/г	1,23 (1,06; 1,3)	1,01 (0,98; 1,26)	0,003
Сульфідний аніон, мкмоль/г	1,14 (0,62; 2,04)	2,32 (1,18; 2,43)	0,001

Таблиця 4

Рівень біохімічних маркерів антиоксидантної та регенераторної активності в золі слизової оболонки порожнини носа у хворих на хронічний риносинусит на 28-у добу лікування, Ме (Q25%; Q75%)

Показник, одиниця вимірювання	Основна група, n=47	Контрольна група, n=49	p
Нітрити, нмоль/л	2,89 (2,43; 3,95)	3,95 (2,43; 8,21)	0,451
ГАГ, мкмоль/л	2,45 (2,33; 2,48)	2,13 (2,09; 2,17)	0,001
L-оксипролін, мкмоль/г	0,95 (0,89; 0,96)	0,9 (0,87; 0,94)	0,001
Сульфідний аніон, мкмоль/г	1,65 (1,49; 1,96)	1,97 (1,57; 2,04)	0,009

Аналіз отриманих даних біохімічних показників на 28-у добу лікування показав статистично значущу відмінність у вмісті сульфідного аніону, концентрація якого була зниженою в 1,2 рази ($p=0,009$) порівняно з контрольною групою (табл. 4). Встановлено підвищення рівня ГАГ в 1,2 рази ($p=0,001$) та L-оксипроліну в 1,1 рази ($p=0,001$). Спостерігалася невірогідна тенденція до зниження вмісту нітритів у 1,4 рази ($p=0,451$).

Обговорення

Хронічні запалення значно змінюють метаболізм багатьох органів та систем, при цьому спостерігається тривала імуносупресія, яка може супроводжуватись розвитком фіброзу в різних органах [3, 4]. Причина ХРС залишається нез'ясованою, запалення слизової оболонки та профілі інфільтруючих запальних клітин (еозинофіли або нейтрофіли, диференційовані Т-клітинні патерни) та ремоделювання тканин можуть бути корисними для виявлення нозологічних

одиниць [2]. Зміни, спричинені ремоделюванням тканин при ХРС, такі як плоскоклітинна метаплазія, потовщення базальної мембрани, набряк і фіброз строми, гіперплазія келихоподібних клітин і гіперплазія субепітеліальних залоз, є основними факторами, що впливають на правильне загоєння [4]. Зв'язок між гістологічними змінами та маркерами запалення та фіброзу при ХРС залишається неясним, тому необхідні додаткові дослідження, щоб знайти різні запальні маркери, пов'язані з ХРС. Визначивши такі діагностичні показники, ми можемо надати більше інформації про майбутнє лікування [2, 3].

N-ацетилцистеїн має здатність обмежувати розпад глікопротеїнів сполучної тканини шляхом зменшення оксидативного ушкодження активними формами кисню. Він також здатний знижувати сигналізацію від трансформуючого фактору росту- β , що обмежує розвиток фіброзу та дає змогу макрофагам тканини набувати поляризації іншого типу (відмінної від профіб्रोцичної

М2-поляризації) [18]. Хоча загалом N-ацетилцистеїн сприяє поляризації макрофагів по М2-фенотипу та запобігає їх поляризації по М1-фенотипу (прозапальному), це стосується лише макрофагів, у яких поляризація М1 була індукована бактеріальними ліпополісахаридами, тобто факторами, асоційованими з патогеном (PAMPs). N-ацетилцистеїн може обмежувати додатковий викид факторів, що асоціюються з пошкодженням (DAMPs) після ураження клітин сильними кислотами та іншими хімічними речовинами [8].

Збільшена концентрація нітритів на 3-ю добу дослідження є прямим наслідком високої активності iNOS в цей термін. Відсутність статистично значущих змін в концентрації нітритів на 28-у добу свідчить про ефективну утилізацію надлишково утвореного оксиду азоту та про посилення антибактеріального захисту слизової оболонки за рахунок високої активності iNOS.

Виявлено вірогідне підвищення концентрації ГАГ на 3-ю, 10-у та 28-у добу дослідження в основній групі порівняно з контрольною групою та його зниження на 10-у та 28-у добу відносно результатів на 1-у добу після операції. Після лікування N-ацетилцистеїном посилюється швидкість регенераторних процесів.

Зменшення концентрації вільного L-оксипроліну в основній групі на 10-у та 28-у добу відносно рівня до лікування та 3-ю добу післяопераційного періоду свідчить про переважання процесів розпаду колагену над процесами його синтезу, що запобігає розвитку фіброзу, який може відбуватися внаслідок надмірної концентрації трансформуючого фактора росту- β та профібротичних макрофагів. Це також свідчить про ефективність N-ацетилцистеїну для фізіологічного відновлення тканини. N-ацетилцистеїн має здатність знижувати сигналізацію від трансформуючого фактора росту- β , що обмежує розвиток фіброзу та дає змогу макрофагам тканини набувати поляризації іншого типу (відмінної від профібротичної М2-поляризації) [11]. Хоча загалом N-

ацетилцистеїн сприяє поляризації макрофагів по М2-фенотипу та запобігає їх поляризації по М1-фенотипу (прозапальному), це стосується лише макрофагів, у яких поляризація М1 була індукована бактеріальними ліпополісахаридами, тобто факторами, асоційованими з патогеном (PAMPs) [7]. N-ацетилцистеїн може обмежувати додатковий викид факторів, що асоціюються з пошкодженням (DAMPs) після ураження клітин сильними кислотами та іншими хімічними речовинами [14].

Зниження концентрації сульфідного аніону у золі слизової оболонки порожнини носа у пацієнтів із ХРС на 3-ю та 10-у добу порівняно з контрольною групою, а також із рівнем до хірургічного лікування, свідчить про його посилене використання внаслідок активації синтезу пер- та полісульфідів під впливом N-ацетилцистеїну, що є одним із механізмів його антиоксидантної дії [15].

Про наявність інтенсивного оксидативного стресу свідчила підвищена концентрація сульфідного аніону у золі слизової оболонки порожнини носа пацієнтів контрольної групи з 3-ї по 10-у добу. Позитивний вплив комплексної терапії з N-ацетилцистеїном на перебіг післяопераційного періоду можна пояснити протизапальною дією, здатністю інгібувати активацію транскрипційного фактора NF κ B, що призводить до зниження активності iNOS. N-ацетилцистеїн також здатний знижувати процеси деградації сполучної тканини [19] про що свідчить більш низька концентрація ГАГ у пацієнтів контрольної групи.

Висновки

Додавання топічного N-ацетилцистеїну в комплексній терапії в післяопераційний період завдяки його протизапальній і муколітичній дії сприяє нормалізації показників антиоксидантної та регенераторної активності, що в свою чергу приводить до покращення мукоциліарного кліренсу в післяопераційний період, загоєння тканин та скорочення терміну відновлення пацієнтів із хронічним риносинуситом.

1. Alanin MC, Hopkins C. Effect of functional endoscopic sinus surgery on outcomes in chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2020 May 27;20(7):27. doi: 10.1007/s11882-020-00932-6.
2. Almosnino G, Little RE. Surgical management of rhinosinusitis for the allergist-immunologist. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2023 May;S1081-1206(23)00357-5. doi: 10.1016/j.anai.2023.05.015.
3. Bhattacharyya A, Sarma P, Sharma DJ, Das KK, Kaur H, Prajapat M, et al. Rhino-orbital-cerebral-mucormycosis in COVID-19: A systematic review. *Indian J Pharmacol.* 2021 Jul-Aug;53(4):317-327. doi: 10.4103/ijp.ijp_419_21.
4. Cinar R, Iyer MR, Kunos G. Dual inhibition of CB1 receptors and iNOS, as a potential novel approach to the pharmacological management of acute and long COVID-19. *Br J Pharmacol.* 2022 May;179(10):2121-2127. doi: 10.1111/bph.15461.
5. Ciprandi G, Passali D, Bellussi LM, Passali FM. Rhinosinusitis: clinical-based phenotyping. *Acta Biomed.* 2022 Oct;93(5):e2022211. doi: 10.23750/abm.v93i5.12633.
6. de Loos DD, Lourijsen ES, Wildeman MAM, Freling NJM, Wolvers MDJ, Reitsma S, et al. Prevalence of chronic rhinosinusitis in the general population based on sinus radiology and symptomatology. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Mar;143(3):1207-1214. doi: 10.1016/j.jaci.2018.12.986.
7. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020 Feb;58(Suppl S29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
8. Fujiwara Y, Murofushi T, Koshi R, Mikami Y, Tsuda H. Reactive oxygen species-dependent release of damage-associated molecular patterns from human gingival epithelial Ca9-22 cells during butyrate or propionate exposure. *J Oral Sci.* 2021 Mar;63(2):195-197. doi: 10.2334/josnusd.20-0411.
9. Kim SD, Cho KS. Treatment Strategy of Uncontrolled Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps: A Review of Recent Evidence. *Int J Mol Sci.* 2023 Mar;24(5):5015. doi: 10.3390/ijms24055015.
10. Licari A, Castagnoli R, De Filippo M, Foiadelli T, Tosca MA, Marseglia GL, et al. Current and emerging biologic therapies for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. *Expert Opin Biol Ther.* 2020 Jun;20(6):609-619. doi: 10.1080/14712598.2020.1729350.
11. Marin C, Hummel T, Liu Z, Mullol J. Chronic Rhinosinusitis and COVID-19. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022 Jun;10(6):1423-1432. doi: 10.1016/j.jaip.2022.03.003.
12. Mihalj H, Butković J, Tokić S, Štefanić M, Kizivat T, Bujak M, et al. Expression of oxidative stress and inflammation-related genes in nasal mucosa and nasal polyps from patients with chronic rhinosinusitis. *Int J Mol Sci.* 2022 May 15;23(10):5521. doi: 10.3390/ijms23105521.
13. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S, Lybeck M, et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2023 Feb;64(1):66-74. doi: 10.1007/s12016-021-08848-3.
14. Passali GC, Passali D, Cingi C, Ciprandi G. Smell impairment in patients with chronic rhinosinusitis: a real-life study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2022 Feb;279(2):773-777. doi: 10.1007/s00405-021-06848-9.
15. Pedre B, Barayeu U, Ezeriņa D, Dick TP. The mechanism of action of N-acetylcysteine (NAC): The emerging role of H2S and sulfane sulfur species. *Pharmacol Ther.* 2021 Dec;228:107916. doi: 10.1016/j.pharmthera.2021.107916.
16. 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.
17. Xu X, Reitsma S, Wang Y, Fokkens WJ. Highlights in the advances of chronic rhinosinusitis. *Allergy.* 2021 Nov;76(11):3349-3358. doi: 10.1111/all.14892.
18. Yazaki K, Matsuno Y, Yoshida K, Sherpa M, Nakajima M, Matsuyama M, et al. ROS-Nrf2 pathway mediates the development of TGF-β1-induced epithelial-mesenchymal transition through the activation of Notch signaling. *Eur J Cell Biol.* 2021 Sep-Nov;100(7-8):151181. doi: 10.1016/j.ejcb.2021.151181.
19. 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 Aug 4;8(8):828. doi: 10.3390/cells8080828.

Надійшла до редакції 21.08.2023

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ N-АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ НА СТАН АНТИОКСИДАНТНОЇ ТА РЕГЕНЕРАТИВНОЇ АКТИВНОСТІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ РИНОСИНУСИТ ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

Фалько АМ, Науменко ОМ

Кафедра оториноларингології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Email: ent.lorcrl@gmail.com

А н о т а ц і я

Вступ: Хронічний риносинусит (ХРС) є гетерогенним захворюванням, що характеризується локальним запаленням верхніх дихальних шляхів. Одним із методів лікування ХРС є ендоназальна максилотомія. Однак регенерація пошкоджених під час операції тканин залишається важливим питанням, тому визначення маркерів запальної відповіді біохімічних показників антиоксидантної та регенераторної активності є вкрай важливим. Активність процесу альтерації та ступінь післяопераційного пошкодження характеризується концентрацією глікозаміногліканів та вільного L-оксипроліну, а стан системи оксидативного стресу та антиоксидантного захисту – вмістом нітритів та сульфідного аніона.

Мета роботи: визначення вмісту маркерів антиоксидантної та регенераторної активності в зоні слизової оболонки порожнини носа у хворих на хронічний риносинусит.

Матеріали і методи: Основну групу склали 47 пацієнтів з ХРС, яким призначали стандартне лікування та топічний N-ацетилцистеїн до 10-ї доби після хірургічного втручання. Контрольну групу склали 49 пацієнтів, яким призначали стандартне лікування та 0,9-відсотковий розчин натрію хлориду. Визначали рівень біохімічних показників у зоні слизової оболонки носа (L-оксипроліну, глікозаміногліканів, нітритів та сульфідного аніона) до лікування, на 3-тю, 10-ту та 28-му добу після ендоназальної максилотомії та для кращого доступу до пазухи додаткової септопластики. Статистичну обробку отриманих результатів було проведено з використанням критерію Стюдента для двох незалежних вибірок, U-критерію Манна-Вітні та критерію Вілкоксона. Відмінності вважалися значущими при $p < 0,05$.

Отримані результати: Виявлено збільшення концентрації нітритів на 3-ю добу дослідження, що є прямим наслідком високої активності iNOS у цей термін. Відсутність статистично значущих змін у концентрації нітритів на 28-у добу свідчить про ефективну утилізацію надлишково утвореного оксиду азоту та про посилення антибактеріального захисту слизової оболонки за рахунок високої активності iNOS у віддалені строки лікування. Виявлено підвищення концентрації ГАГ на 3-ю, 10-у та 28-у добу дослідження в основній групі порівняно з контрольною та зниження відносно результатів на 1-у добу після операції. Зменшення концентрації вільного L-оксипроліну в основній групі на 3-ю, 10-у, 28-у добу відносно 1-ї доби післяопераційного періоду свідчить про переважання процесів розпаду колагену над процесами його синтезу, що запобігає розвитку фіброзу. Про розвиток більш інтенсивного оксидативного стресу свідчила підвищена концентрація сульфідного аніону в пацієнтів контрольної групи з 3-ї по 10-у добу.

Висновки: застосування топічного N-ацетилцистеїну разом із комплексною терапією в післяопераційний період з приводу лікування ХРС сприяє нормалізації показників антиоксидантної та регенераторної активності, що, в свою чергу, призводить до покращення загоєння тканини та скорочення терміну відновлення пацієнтів.

Ключові слова: хронічний риносинусит, слизова оболонка порожнини носа, обструкція носа, носова перегородка, верхньощелепна пазуха, мукоциліарний транспорт, оксидативний стрес, L-оксипролін, N-ацетилцистеїн, післяопераційний догляд.

TO STUDY THE EFFECT OF N-ACETYLCYSTEINE ON THE STATE OF ANTIOXIDANT AND REGENERATIVE ACTIVITY IN PATIENTS WITH CHRONIC RHINOSINUSITIS

Falko AM, Naumenko OM

Department of Otorhinolaryngology of the Bogomolets National Medical University (Kyiv, Ukraine)

Email: ent.lorcrl@gmail.com

Abstract

Chronic rhinosinusitis (CRS) is a heterogeneous disease characterized by localized inflammation of the upper respiratory tract. One of the methods of treatment of CRS is endonasal maxillotomy. However, the regeneration of tissues damaged during surgery remains an important issue, so the determination of markers of the inflammatory response – biochemical indicators of antioxidant and regenerative activity – is extremely important. The activity of

the alteration process and the degree of postoperative damage is characterized by the concentration of glycosaminoglycans and free L-xyproline, the state of the oxidative stress system and antioxidant defense - the content of nitrite and sulfide anion.

Aim: determination of the content of markers of antioxidant and regenerative activity in nasal mucosa ash in patients with chronic rhinosinusitis.

Materials and methods: The main group consisted of 47 patients with chronic rhinosinusitis who received standard treatment and topical N-acetylcysteine up to 10 days after surgery. The control group consisted of 49 patients who received standard treatment and 0.9% sodium chloride solution. Biochemical parameters in the nasal mucosa ash (L-xyproline, glycosaminoglycans, nitrites and sulfide anions) were determined before treatment, on days 3, 10 and 28 after endonasal maxillotomy and for better access to the sinus for additional septoplasty. The results were statistically analyzed using Student's t-test for two independent samples, Mann-Whitney U-test, and Wilcoxon test. Differences were considered significant at $p < 0.05$.

Results: An increase in the concentration of nitrite on day 3 of the experiment was detected, which is a direct consequence of the high activity of iNOS during this period of the experiment. The absence of statistically significant changes in the concentration of nitrite on day 28 indicates the effective utilization of excess nitric oxide and the enhancement of antibacterial protection of the mucous membrane due to the high activity of iNOS in the long term of treatment.

There was to increase the concentration of GAG on days 3, 10 and 28 of the study in the experimental group compared to the control group and to decrease relative to the groups on the first day after surgery. The decrease in the concentration of free L-xyproline in the experimental group on days 3, 10, 28 relatives to the first day of the postoperative period indicates the predominance of collagen breakdown over its synthesis, which prevents the development of fibrosis. The development of more intense oxidative stress was evidenced by an increased concentration of sulfide anion in patients of the control group from day 3 to day 10.

Conclusions: the use of topical N-acetylcysteine in combination with complex therapy in the postoperative period for the treatment of CRS normalizes antioxidant and regenerative activity, which in turn leads to improved tissue healing and reduced recovery time.

Key words: chronic rhinosinusitis, nasal mucosa, nasal obstruction, nasal septum, maxillary sinus oxidative stress, L-xyproline, N-acetylcysteine, postoperative care.