

ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Бондаренко Руслан Валерійович

УДК 616.1/9:616.2

ДИСЕРТАЦІЯ

ЗАСТОСУВАННЯ PRP ТЕРАПІЇ ПРИ АТРОФІЧНОМУ РИНИТІ

Спеціальність: 222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ Р.В.Бондаренко

Науковий керівник: Безшапочний Сергій
Борисович, доктор медичних наук, професор.

АНОТАЦІЯ

Бондаренко Р.В. Застосування PRP терапії при атрофічному риніті – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (14.01.19 – оториноларингологія). Полтавський державний медичний університет МОЗ України, Полтава, 2024.

У дисертаційній роботі розглянуто питання діагностики і лікування пацієнтів із хронічним атрофічним ринітом (ХАР), запропоновано способи покращення функціональних результатів лікування цієї хвороби шляхом додаткового застосування PRP терапії та кверцетину до лікування за Уніфікованим клінічним протоколом (УКП).

Актуальність. Проблема надання допомоги пацієнтам із ХАР залишається актуальною, тому що кількість людей, які страждають від цієї патології, постійно зростає, а чинні методи лікування повною мірою не можуть задовольнити і пацієнтів, і клініцистів. Незважаючи на широкий спектр використовуваних методів лікування ХАР, жоден із них не розв'язує всіх проблем, з якими стикаються практикуючі оториноларингологи.

Традиційні методи лікування за уніфікованим клінічним протоколом медичної допомоги не завжди мають очікувану ефективність і довготривалість досягнутого ефекту. Проблема розробки доступних, безпечних і водночас ефективних способів лікування ХАР залишається актуальним завданням оториноларингології та потребує проведення подальших клінічних досліджень.

Для підвищення ефективності лікування ХАР слід упровадити методики, які б стимулювали процеси регенерації та покращували функціональний стан ураженої ділянки СО. Одним із перспективних напрямів у цьому контексті є розробка й упровадження в практику альтернативних методик лікування, зокрема застосування засобів, основою яких є використання біологічних компонентів, одержаних від самого пацієнта.

Також варто уваги для клінічного вивчення застосування препаратів, що мають захисну дію на клітини. Одним із таких фармакологічних засобів є

кверцетин, відомий своєю антиоксидантною активністю щодо поглинання вільних радикалів. Препарат характеризується стимулюючою дією на імунну систему, пригніченням вивільнення гістаміну, зниженням синтезу прозапальних цитокінів та лейкотрієнів і пригніченням вироблення інтерлейкіну ІЛ-4.

Ураховуючи дані наукових публікацій щодо властивостей аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами (PRP), і кверцетину як препарату забезпечення клітинного захисту, проведення досліджень їхнього впливу на процеси регенерації в пацієнтів із ХАР є достатньо обґрунтованими.

Мета дослідження – підвищення ефективності лікування пацієнтів із хронічним атрофічним ринітом шляхом застосування збагаченої тромбоцитами аутоплазми (ЗТА) і кверцетину.

Завдання дослідження. Провести ретроспективний аналіз медичних карток амбулаторних ЛОР-пацієнтів із ХАР, визначити його основні клінічні прояви, характер перебігу при проведенні лікування за УКП. Розробити ефективну методику лікування ХАР із застосуванням ЗТА в комбінації з кверцетином у складі терапії за УКП. Дослідити динаміку клінічних показників, що характеризують стан СО порожнини носа, на етапах лікування ХАР при застосуванні УКП і протоколу з поєднаним використанням PRP терапії та кверцетину. Визначити інтенсивність ПОЛ і активність L-аргінін-залежних ферментів циклу оксиду азоту в СО порожнини носа у хворих на ХАР. Установити вплив різних методик лікування пацієнтів із ХАР на біохімічні показники СО порожнини носа. Визначити клінічну доцільність застосування PRP терапії та кверцетину в поєднанні з лікуванням за УКП для відновлення порушень СО порожнини носа, викликаних ХАР. Дослідити віддалені результати лікування пацієнтів, яких лікували за УКП і протоколом, доповненим застосуванням PRP терапії та кверцетину.

Першим фрагментом нашої роботи було ретроспективне вивчення даних амбулаторних карт лікування 156 пацієнтів з ознаками ХАР, пролікованих в

умовах поліклінічного відділення "Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради" протягом 2017/2020 рр. На основі їх аналізу було визначено характерні клінічні ознаки, особливості клінічного перебігу захворювання, частоту виникнення ускладнень і рецидивів. Отримані дані лягли в основу планування поновленого протоколу лікування ХАР, що включає терапію за УКП із додатковим застосуванням PRP терапії та кверцетину.

Клінічна частина роботи ґрунтується на проведенні обстеження й лікування 98 пацієнтів із ХАР. Залежно від обсягу надання допомоги всі вони були розподілені на 4 групи. Пацієнтам усіх груп дослідження в якості базової терапії застосовували лікування за УКП.

1 група – порівняння (n=29) – лікування за УКП; 2 група (n=19) – лікування із застосуванням PRP терапії; 3 група (n=26) – лікування із застосуванням кверцетину; 4 група (n=24) – лікування із поєднаним застосуванням PRP терапії та кверцетину.

Дослідження також включало контрольну групу – 20 практично здорових осіб без ознак ХАР.

Для отримання коректних, статистично достовірних результатів дослідження створені групи були однорідними, розподіл пацієнтів проводився за принципом рандомізації.

Контроль за лікувальним процесом здійснювався шляхом проведення клінічних і біохімічних досліджень під час лікувального процесу. Клінічне дослідження включало збір даних анамнезу і скарг пацієнта, ендоскопії переддвер'я й порожнини носа, дослідження стану мукоциліарної транспортної системи порожнини носа і визначення дихальної функції носа шляхом застосування риноманометрії.

Усі складові клінічного дослідження пацієнтів проводили на 1, 18, 28 і 60 день після початку лікування. Паралельно виконували біохімічні дослідження аналізу мазків-змивів на 1 і 28 день лікування. При цьому контролювали такі елементи змивів слизової носа: активність ізоформ NO-синтази (gNOS, cNOS,

iNOS), активність аргінази, концентрацію L-оксипроліну, сірководню (H_2S), малонового діальдегіду (МДА), уміст окисно-модифікованих білків (ОМБ).

Ефективність лікування пацієнтів із ХАР оцінювали шляхом зіставлення показників, отриманих під час клініко-лабораторного дослідження. Їхніми складовими були кількісні показники сукупності клінічних проявів ХАР, дані мукоциліарної транспортної системи (МЦК) і риноманометрії, результати біохімічного дослідження.

Ретроспективне вивчення даних амбулаторних карт дозволило визначити головні клінічні ознаки ХАР, особливості його перебігу. Типовими скаргами визначено: утруднення носового дихання (86,87%), відчуття сухості й дискомфорту в порожнині носа (94,8%), носові кровотечі (51,58%) і головний біль (63,28%); при риноскопії були характерні: кірки порожнини носа (95,82%), субмукозні крововиливи (59,86%), стоншена «лакова» слизова (73,86%) і перфорація переділки носа (7,05%). Ці ознаки слугують клінічними показниками захворювання. Дані ретроспективного дослідження лягли в основу розробки тактики клінічного спостереження й лікування пацієнтів із ХАР.

Протягом лікування в пацієнтів спостерігалися зміни їхнього суб'єктивного й об'єктивного статусу. Такий параметр як утруднення носового дихання до початку лікування виявлено у 86,29% пацієнтів. На фоні лікування за УКП у пацієнтів групи порівняння він достовірно зменшився і при дослідженні на 18 і 28 добу склав відповідно 31,03% і 10,34%, але на 60 добу його рівень повернувся до початкового і склав 89,56%. У 4 групі, де в лікуванні застосовували PRP терапію і кверцетин, динаміка цього показника достовірно відрізнялась від групи порівняння: на 18, 28 і 60 день дослідження він склав відповідно 12,50%, 8,33% і 29,17%. У цій групі спостерігається збереження позитивного результату лікування у відділений період спостереження. Такі ж тенденції спостерігали і при дослідженні більшості інших клінічних параметрів.

Середній показник МЦК у пацієнтів із ХАР до лікування склав 25,85 хв і достовірно відрізнявся від групи контролю – 18,95 хв ($p < 0,05$). Лікування сприяло зменшенню показника МЦК у всіх групах дослідження, що свідчило

про покращення стану. На 60 добу дослідження помітна тенденція до повернення рівня МЦК до початкового стану. Так, у групі порівняння його показник склав 23,55 хв, у 2 і 3 групах – відповідно 23,05% і 22, 63%. У пацієнтів 4 групи на 60 добу рівень МЦК склав 19,92% і достовірно не відрізнявся від групи контролю ($p>0,05$).

Вимірювання повітряного опору в обох половинах носа на вдиху при фіксованому значенні диференціального тиску 150 Па визначає достовірність різниці між показниками 1 та 4 груп на 60 день дослідження: $0,213\pm 0,05$ Па/см³/с і $0,177\pm 0,09$ Па/см³/с відповідно ($p<0,05$).

Біохімічні дослідження показали, що ХАР знижує стійкість СО порожнини носа до інфекційних агентів, що підтверджується зниженням активності індукцибельної ізоформи NO-синтази на 59,09% ($p<0,001$) і концентрації нітритів на 46,85% ($p<0,01$) у порівнянні з показниками здорових осіб.

Також встановлено зниження здатності СО порожнини носа до відновлення своєї структури через розвиток оксидативного стресу і зниження продукування стимуляторів регенерації. Це підтверджується зниженням активності аргінази на 71,05% ($p<0,001$) і підвищенням концентрації малонового діальдегіду (МДА) у 4,57 раза ($p<0,01$) та окисно-модифікованих білків (ОМБ) у 3,48 раза ($p<0,01$) порівняно з показниками здорових осіб. Включення кверцетину до терапії ХАР сприяє зниженню концентрації МДА на 37,36% ($p<0,001$) і ОМБ на 20,48% ($p<0,01$) порівняно з показниками групи, що отримувала терапію за УКП.

Лікування ХАР із застосуванням PRP терапії підвищує ефективність лікування за рахунок кількох факторів. По-перше, воно сприяє збільшенню стійкості СО порожнини носа до оксидативного ушкодження, що проявляється зниженням концентрації МДА на 21,75% ($p<0,05$) і окисно-модифікованих білків на 21,69% ($p<0,05$) порівняно з групою, яка отримувала терапію за УКП. По-друге, посилює ефективність лікування за рахунок підвищення активності аргінази на 98,59% ($p<0,001$). Це підвищує здатність СО порожнини носа до регенерації, що може сприяти швидшому відновленню тканин у пацієнтів із

ХАР.

Отже, лікування ХАР із базовим застосуванням УКП у поєднанні з PRP терапією і кверцетином сприяє не лише зменшенню оксидативного стресу, а й активізації процесів регенерації тканин. Запропонований метод лікування покращує клінічні наслідки лікування, прискорює динаміку одужання пацієнтів із ХАР, і цим клінічним результатом відповідає позитивна динаміка біохімічних змін.

Наукова новизна отриманих результатів. Автором уперше проведено порівняльну оцінку ефективності лікування ХАР за УКП і доповненим протоколом, що включав, крім базового застосування УКП, додаткове використання PRP терапії та кверцетину.

Уперше проведено дослідження біохімічного статусу СО носа пацієнтів із ХАР із визначенням показників форм NO-синтази (gNOS, cNOS, iNOS), аргіназу, L-оксипролін, H₂S, МДА, ОМБ, що дозволило розширити уявлення про механізми реалізації проявів захворювання й визначати їхню діагностичну цінність у процесі лікування.

Автором досліджено динаміку змін біохімічних показників СО носа в лікувальному процесі, визначено їх співвідношення до клінічних функціональних показників верхніх дихальних шляхів під час застосування різних методів лікування ХАР.

Автором уперше запропоновано включення до УКП лікування ХАР додаткове застосування PRP терапії в комбінації з кверцетином, що підвищує клінічну ефективність лікування.

Практичне значення отриманих результатів. Результати роботи мають значення для подальшого розвитку методів лікування й запобігання рецидивам ХАР. Вони можуть служити клініко-експериментальною базою для розробки нових, патогенетично обґрунтованих методів лікування цієї хвороби.

Результати наукової праці цінні для планування майбутніх клінічних досліджень, спрямованих на оцінку ефективності лікувальних стратегій для хворих на ХАР.

Ураховуючи позитивні вірогідні зміни, які спостерігаються внаслідок застосування різних методів лікування, подальші клінічні дослідження можуть допомогти в удосконаленні й оптимізації лікувальних протоколів.

Упровадження результатів нашої роботи в навчальний процес на кафедрі оториноларингології з офтальмологією Полтавського державного медичного університету сприятиме підготовці майбутніх лікарів, які матимуть доступ до сучасних наукових даних і методів лікування цієї хвороби. Це важливий крок у підвищенні якості медичної освіти й наданні кращої допомоги пацієнтам із ХАР.

Публікації. За темою дисертації опубліковано **11** наукових праць, із них **5** статей у фахових наукових виданнях України, **1** – у міжнародному виданні (у виданні в країні Євросоюзу; у виданні, що входить до наукометричної бази Scopus і знаходиться на території Євросоюзу); **5** тез у збірниках наукових праць.

Ключові слова: риніт, атрофічний риніт, збагачена тромбоцитами аутоплазма, PRP, кверцетин, аносмія, гострий риносинусит, порожнина носа, слизова оболонка, верхні дихальні шляхи, носова кровотеча.

ABSTRACT

Bondarenko R.V. The Application of PRP Therapy in Atrophic Rhinitis – A qualifying academic work on the rights of the manuscript.

This dissertation is submitted for the Doctor of Philosophy degree in the specialty 222 "Medicine" (14.01.19 – Otorhinolaryngology). Poltava State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Poltava, 2024.

The dissertation explores the issues of diagnosis and treatment of patients with chronic atrophic rhinitis (CAR) and proposes methods for improving the functional outcomes of treatment for this disease by incorporating PRP therapy and quercetin according to the Unified Clinical Protocol (UCP).

Relevance. The problem of treating CAR patients remains quite relevant as the

number of people suffering from the condition continues to increase while existing treatment methods cannot fully satisfy both patients and clinicians. Despite a wide range of proposed CAR treatment methods, none have resolved all the challenges faced in otorhinolaryngological clinical practice.

Conventional treatment methods under the UCP of medical care do not always have the expected effectiveness and lasting outcomes. The problem of developing accessible, safe, and at the same time effective CAR treatment methods remains a current task in otorhinolaryngology and requires further clinical research.

Enhancing CAR treatment effectiveness necessitates introducing methods that stimulate regeneration processes and improve the functionality of the affected area of the mucosa. One of the promising avenues in this regard is developing and implementing alternative treatment methodologies, including those that use biological components derived from the patient's own blood.

Additionally, the clinical study of the use of drugs that have a protective effect on cells is also noteworthy. One such pharmacological agent is quercetin, known for its antioxidant activity regarding the absorption of free radicals. The drug is characterized by immune system stimulation, histamine release inhibition, reduction in the synthesis of pro-inflammatory cytokines and leukotrienes, as well as inhibition of interleukin IL-4 production.

In light of scientific publications on the beneficial properties of autologous platelet-rich plasma (PRP) and quercetin as a drug providing cellular protection, conducting research into their influence on CAR patients' regeneration process is duly justified.

The aim of our study is to increase the treatment effectiveness of CAR patients by using PRP and quercetin.

The study's objectives are as follows: Conduct a retrospective analysis of the medical records of outpatient ENT patients with CAR, identify its main clinical manifestations, and the course of the disease during treatment according to the UCP. Develop an effective treatment methodology for CAR using PRP in combination with quercetin as part of the treatment framework under the UCP. Investigate the

dynamics of clinical indicator changes that characterize the state of the nasal cavity mucosa at various stages of CAR treatment under the UCP and a combined protocol using PRP therapy and quercetin. Determine the intensity of lipid peroxidation (LPO) and the activity of L-arginine-dependent enzymes of the nitric oxide cycle in the nasal cavity mucosa in CAR patients. Establish the impact of different treatment methods for patients with CAR on the biochemical parameters of the nasal mucosa. Evaluate the clinical appropriateness of using PRP therapy and quercetin in combination with treatment under the UCP to address CAR-induced nasal mucosa disorders. Investigate the long-term treatment outcomes of patients who underwent treatment under the UCP and a protocol enhanced by PRP therapy and quercetin application.

The initial segment of our study was a retrospective analysis of outpatient treatment records for 156 patients showing signs of CAR, treated at the outpatient department of Poltava Region Clinical Hospital named after M.V. Sklifosovsky from 2017 to 2020. The analysis highlighted the characteristic clinical signs, clinical course peculiarities, frequency of complications, and recurrences. These data formed the basis for planning the renewed CAR treatment protocol, incorporating therapy under the UCP with the additional use of PRP therapy and quercetin.

The clinical part of the study is based on examining and treating 98 patients diagnosed with CAR. They were divided into 4 groups according to the volume of care they received. Patients in all study groups were treated under the UCP as their basic therapy.

1st group – the control group (n=29) – treatment according to UCP; 2nd group (n=19) – treatment using PRP therapy; 3rd group (n=26) – treatment using quercetin; 4th group (n=24) – treatment combining PRP therapy and quercetin.

To ensure the statistical reliability of the research outcomes, the created groups were homogenized; patients were allocated based on the randomization principle.

The treatment regimen was monitored using clinical and biochemical studies conducted during the treatment process. The clinical study involved collecting the patient's medical history and complaints, endoscopic examination of the vestibule and

nasal cavity, evaluation of the condition of the nasal mucociliary transport system (MCT), as well as nasal respiratory function assessment using rhinomanometry.

All aspects of the patient's clinical evaluations were conducted on the 1st, 18th, 28th, and 60th days after the treatment initiation. They were accompanied by biochemical tests of nasal smear washings performed on the 1st, 4th, 11th, 18th, and 24th days of treatment. These studies monitored the following key markers of nasal mucosa washings: activity of NO-synthase isoforms (gNOS, cNOS, iNOS), arginase activity, concentration of L-hydroxyproline, hydrogen sulfide (H₂S), malondialdehyde (MDA), content of oxidatively modified proteins (OMP).

The effectiveness of CAR patients' treatment was assessed by comparing and analyzing the indicators obtained during the clinical and laboratory research. They included quantitative indicators of the set of clinical manifestations of MCT, and rhinomanometry data, as well as biochemical research results.

A retrospective study of outpatient medical records facilitated the identification of the primary clinical signs of CAR, and its course peculiarities. Typical complaints were identified as follows: nasal breathing difficulty (86.87%), the sensation of dryness and discomfort in the nasal cavity (94.8%), nasal bleeding (51.58%), and headache (63.28%); during rhinoscopy, nasal crusting (95.82%), submucosal hemorrhages (59.86%), thinned shiny mucosa (73.86%), and nasal septum perforation (7.05%) were observed. These signs serve as clinical indicators of the disease. The data from the retrospective study have been instrumental in developing tactics for clinical observation and treatment of CAR patients.

During treatment, both subjective and objective changes in patient status were observed. For example, the prevalence of nasal breathing difficulty was initially noted in 86.29% of patients. The treatment under the UCP significantly decreased this parameter to 31.03% and 10.34% by the 18th and 28th days respectively in the control group, however, it returned to near initial levels (89.56%) by the 60th day. In the 4th group, where PRP therapy and quercetin were used, the dynamics of this indicator significantly differed from the control group, registering at 12.50%, 8.33%, and 29.17% on the 18th, 28th, and 60th days respectively. This group maintained a

positive treatment outcome over the observation period. Similar trends were observed when studying most other clinical parameters.

The average mucociliary clearance (MCC) time in CAR patients before the treatment was 25.85 minutes, significantly longer than in the control group, which averaged 18.95 minutes ($p < 0.05$). Treatment contributed to a reduction in the MCC index in all study groups, indicating its condition's improvement. On the 60th day of the study, the MCC level tended to return to its initial state. Thus, the indicator was 23.55 minutes in the control group, 23.05% and 22.63% in the 2nd and 3rd groups respectively. On the 60th day, the MCC level was 19.92% in the 4th group of patients and did not significantly differ from the control group ($p > 0.05$).

The measurement of air resistance in both sides of the nose during inhalation at a fixed differential pressure of 150 Pa was used to determine the significance of the difference between the indices of the 1st and 4th groups on the 60th day of the study: 0.213 ± 0.05 Pa/cm³/s and 0.177 ± 0.09 Pa/cm³/s respectively ($p < 0.05$).

Biochemical laboratory studies have revealed that CAR decreases the nasal mucosa's resistance to infectious agents, evidenced by a notable 59.09% reduction in the activity of the inducible isoform of NO-synthase and a 46.85% decrease in nitrite concentration compared with healthy individuals.

It was also found that the nasal mucosa's ability to regenerate is compromised due to the onset of oxidative stress and decreased production of regenerative stimulants. This is confirmed by a 71.05% ($p < 0.001$) reduction in arginase activity, as well as an increase in MDA levels by 4.57 times ($p < 0.01$) and OMP by 3.48 times ($p < 0.01$) compared with healthy individuals. Adding quercetin to the CAR treatment facilitates a 37.36% ($p < 0.001$) reduction in MDA concentration and a 20.48% ($p < 0.01$) decrease in OMP compared with the group treated under the UCP.

Applying PRP therapy in CAR treatment improves the overall effectiveness through several factors. Firstly, it contributes to increasing the nasal mucosa's resistance to oxidative damage, evidenced by a 21.75% ($p < 0.05$) MDA concentration reduction and a 21.69% ($p < 0.05$) decrease in OMP compared with the group treated under the UCP. Secondly, it amplifies the treatment's effectiveness by increasing

arginase activity by 98.59% ($p < 0.001$). This improves the nasal mucosa's ability to regenerate, potentially leading to faster tissue recovery in CAR patients.

Therefore, the basic application of UCP combined with PRP therapy and quercetin not only reduces oxidative stress but also facilitates the tissue regeneration process in CAR treatment. The proposed treatment method improves clinical outcomes, accelerates the recovery dynamics in CAR patients, and corresponds to the positive dynamics of biochemical markers.

The novelty of the research findings. The author was the first to conduct a comparative evaluation of the effectiveness of CAR treatment under the UCP and an enhanced protocol that included the use of PRP therapy and quercetin in addition to the basic application of UCP.

This is the first study that investigates the biochemical status of the nasal mucosa in CAR patients determining the indicators of NO-synthase forms (gNOS, cNOS, iNOS), arginase, L-oxiproline, H₂S, MDA, and OMP, which has expanded the understanding of the pathogenetic mechanisms behind the disease's manifestation and determined their diagnostic value in treatment protocols.

The author explored the dynamics of biochemical indicators in the nasal mucosa throughout the therapeutic process and correlated them with the clinical functional indicators of the upper respiratory tract during the application of different treatment methods for CAR.

For the first time, the author has proposed introducing an additional application of PRP therapy in combination with quercetin into the UCP treatment of CAR, which increases the treatment's clinical effectiveness.

The practical significance of the obtained results. The study's results are crucial for the further development of methods for treating and preventing recurrences of CAR. They provide a robust clinical-experimental basis for developing new, pathogenetically justified treatment methods for this condition.

These scientific contributions are instrumental in planning future clinical studies seeking to evaluate therapeutic strategies' efficacy for CAR patients.

Considering the expected improvements observed as a result of applying different treatment methods, further clinical studies can help to refine and optimize treatment protocols.

Implementing our work's findings into the curriculum at the Department of Otorhinolaryngology with Ophthalmology at Poltava State Medical University will contribute to the training of future doctors who will have access to modern research data and treatment methods for this disease. This is an important step in improving the quality of medical education and providing better care for patients with CAR.

Publications: 11 scholarly articles have been published on the topic of the dissertation, including 5 in Ukrainian professional scientific journals and 1 in an international journal (a publication in an EU country; a publication indexed in the Scopus scientometric database and located in the EU territory); 5 abstracts in collections of scientific papers.

Keywords: rhinitis, atrophic rhinitis, platelet-rich autoplasm, PRP, quercetin, anosmia, acute rhinosinusitis, nasal cavity, mucous membrane, upper respiratory tract, nasal bleeding.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1) Публікації, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації:

1. Bondarenko RV, Bezshapochnyy SB, Bezega MI, Loburets VV, Kostenko VO, Akimov OY, Bilous AM. Influence of pallet rich plasma, quercetin and their combination on activity of nitric oxide cycle enzymes in nasal mucosa of patients with atrophic rhinitis. *Pol Merkur Lekarski*. 2024;52(1):17-22. doi: 10.36740/Merkur202401103. *Scopus (Особистий внесок здобувача: збір матеріалу у пацієнтів, аналіз отриманих результатів, статистична обробка результатів, написання розділів результатів та дискусії, відповідь рецензентам).*
2. Безега МІ, Безшапочний СБ, Лобурець ВВ, Лобурець А.В, Бондаренко РВ, Бондаренко ВВ, Джіров ОР. Проблеми етіопатогенезу слизової оболонки носа при атрофічному риніті. *Вісник проблем біології і медицини*. 2022;2 Том 1(164):7-17. *(Особистий внесок здобувача: збір матеріалу у пацієнтів, аналіз отриманих результатів, статистична обробка результатів, написання розділів результатів та дискусії).*
3. Бондаренко РВ, Безшапочний СБ. Вплив плазми, збагаченої тромбоцитами, на ушкодження слизової оболонки носа за умов хронічного атрофічного риніту. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2023;23(4);65-69. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.65>. *(Особистий внесок здобувача: збір матеріалу у пацієнтів, аналіз отриманих результатів, статистична обробка результатів, написання розділів результатів та дискусії).*
4. Безшапочний СБ, Бондаренко РВ. Вплив кверцетину на ушкодження слизової оболонки носа за умов хронічного атрофічного риніту. *Оториноларингологія*. 2023;5(6):45-51. *(Особистий внесок здобувача: збір матеріалу у пацієнтів, аналіз отриманих результатів, статистична обробка результатів, написання розділів результатів та дискусії).*

5. Безшапочний СБ, Бондаренко РВ. Вплив поєднання плазми збагаченої тромбоцитами та кверцетину на ушкодження слизової оболонки носа за умов хронічного атрофічного риніту. Оториноларингологія. 2023;6(6):54-60. *(Особистий внесок здобувача: збір матеріалу у пацієнтів, аналіз отриманих результатів, статистична обробка результатів, написання розділів результатів та дискусії).*
6. Безшапочний СБ, Бондаренко РВ. Динаміка змін об'єктивних клінічних показників та стану мукоциліарної транспортної системи у пацієнтів з атрофічним ринітом. Перспективи та інновації науки. 2024;4(38):1142-1153. doi: 10.52058/2786-4952-2024-4(38)-1142-1153. *(Особистий внесок здобувача: збір матеріалу у пацієнтів, аналіз отриманих результатів, статистична обробка результатів, написання розділів результатів та дискусії).*

2) Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. Бондаренко РВ. Актуальність та огляд проблеми у пацієнтів з атрофією слизової оболонки носа. У: Медична наука – 2021: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених; 2021 Груд 3; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2021. с. 25-26.
2. Бондаренко РВ, Безшапочний СБ. Зміни активності ферментів циклу оксиду азоту за умов атрофічного риніту. У: Медична наука – 2022: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених; 2022 Груд 2; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2022. с. 22-23.
3. Бондаренко РВ, Безшапочний СБ. Вплив терапії хронічного атрофічного риніту при використанні стандартного методу лікування в поєднанні з кверцетином на активність ферментів циклу оксиду азоту у слизовій оболонки носа. У: Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології: Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України, присвяченій 30-річчю з дня заснування Національної академії медичних наук України; 2023 Жовт 1-3; Львів. Львів; 2023. с. 18-19.

4. Бондаренко РВ, Безшапочний СБ. Вплив застосування комбінації плазми збагаченої тромбоцитами та кверцетину у комплексній терапії хронічного атрофічного риніту на оксидативне ушкодження слизової оболонки носа. У: Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція: Матеріали VI науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю; 2023 Листоп 16; Харків. Харків; 2023. с. 112-113.
5. Бондаренко РВ, Безшапочний СБ. Вплив застосування плазми збагаченої тромбоцитами у комплексній терапії хронічного атрофічного риніту на активність ферментів циклу оксиду азоту у слизовій оболонки носа. У: Медична наука – 2023: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених; 2023 Груд 1; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2022. с. 47-48.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ І УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	21
ВСТУП	22
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ. КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РИНІТІВ. ВИКОРИСТАННЯ ЗБАГАЧЕНОЇ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМИ І КВЕРЦЕТИНУ В ЛІКУВАННІ АТРОФІЧНИХ РИНІТІВ	29
1.1. Сучасний погляд на запальні захворювання порожнини носа	29
1.2. Клінічні ознаки атрофічного риніту	35
1.3. Можливості використання PRP у менеджменті захворювань різної етіології	37
1.4. Терапевтичні ефекти кверцетину, можливості застосування	42
1.5. Терапевтичні та хірургічні аспекти лікування атрофічного риніту	46
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	50
2.1. Загальна характеристика обстежених хворих	50
2.2. Клініко-лабораторне обстеження досліджуваних пацієнтів	59
2.3. Ендоскопічне дослідження переддвер'я і порожнини носа	60
2.4. Дослідження функції МЦК порожнини носа	61
2.5. Риноманометричне дослідження	61
2.6. Біохімічні дослідження	64
2.7. Питання етики проведення клініко-лабораторного дослідження	69
2.8. Статистичний аналіз отриманих результатів	69
РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ АТРОФІЧНИМ РИНІТОМ	71
3.1. Ретроспективний аналіз лікування пацієнтів із ХАР	71
3.2. Загальні результати клінічного обстеження	76
3.3. Динаміка змін суб'єктивних клінічних показників у	78

пацієнтів із ХАР

3.4. Динаміка змін об'єктивних клінічних показників у пацієнтів із ХАР	82
3.5. Визначення стану мукоциліарної транспортної системи (МЦК) у пацієнтів із ХАР	89
3.6. Визначення стану дихальної функції носа за даними риноманометрії в пацієнтів із ХАР	92
РОЗДІЛ 4. БІОХІМІЧНІ ЗМІНИ СО НОСА ЗА УМОВ ХАР	96
4.1. Зміни у функціонуванні ферментів циклу оксиду азоту СО носа за умов ХАР	96
4.2. Уміст маркерів оксидативного ушкодження СО носа за умов ХАР	98
4.3. Інтенсивність колагенолізу СО носа за умов ХАР	99
4.4. Концентрація сірководню (H ₂ S) СО носа за умов ХАР	100
4.5. Порівняння біохімічних показників СО носа пацієнтів із ХАР до початку лікування	101
РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ КВЕРЦЕТИНУ І PRP ТЕРАПІЇ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СО НОСА ЗА УМОВ ХАР	107
5.1. Вплив лікування за УКП на біохімічні показники СО носа	107
5.2. Вплив кверцетину на біохімічні показники СО носа за умов ХАР	111
5.3. Вплив PRP терапії на біохімічні процеси СО носа за умов ХАР	116
5.4. Вплив PRP терапії та кверцетину на біохімічні показники СО носа за умов ХАР	120
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КВЕРЦЕТИНУ І PRP ТЕРАПІЇ	128
6.1. Вплив кверцетину і PRP терапії ХАР на функціонування	128

ферментів циклу оксиду азоту в СО	
6.2. Уміст маркерів оксидативного ушкодження СО носа за умов ХАР	134
6.3. Інтенсивність колагенолізу СО носа за умов ХАР	136
6.4. Концентрація сірководню (H ₂ S) у СО за умов ХАР	137
РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	140
7.1. Аналіз результатів клінічного дослідження пацієнтів із ХАР	140
7.2. Біохімічні зміни СО носа за умов ХАР	143
7.3. Механізми впливу кверцетину на біохімічні показники СО носа за умов ХАР	147
7.4. Механізми впливу PRP терапії на біохімічні показники СО носа за умов ХАР	150
ВИСНОВКИ	155
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	158
ЛІТЕРАТУРА	159
ДОДАТКИ	191

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ І УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АР	атрофічний риніт
ХАР	хронічний атрофічний риніт
ЗТА	збагачена тромбоцитами аутоплазма
FESS	functional endoscopic sinus surgery (функціональна ендоскопічна хірургія синусів)
МДА	малоновий діальдегід
ПОНД	повітряний опір носового дихання
PRP	Platelet-Rich Plasma
АФК	активні форми кисню
УКП	Уніфікований клінічний протокол (медичної допомоги)
ОМБ	окисно-модифіковані білки
СО	слизова оболонка
ПОЛ	перекисне окиснення ліпідів
НАР	неалергічний риніт

ВСТУП

Актуальність теми. Захворювання носа і навколоносових пазух займають одне з перших місць у структурі хвороб ЛОР-органів. Кількість людей із захворюваннями носа не має тенденції до зменшення, навпаки, помітне її неухильне зростання і в Україні, й у світі. Хронічні форми риніту мають близько 10-20% населення, серед них особливе місце займає хронічний атрофічний риніт – дегенеративне захворювання СО переддвер'я й порожнини носа, яке супроводжується порушенням трофіки СО, утворенням кірок, порушенням функції носового дихання й місцевих захисних механізмів [1-6].

Не маючи ознак ургентної патології, ця хвороба викликає стійку шкідливу дію на основні функції порожнини носа, призводить до значного погіршення якості життя пацієнтів, хворих на атрофічний риніт. Захворювання характеризується прогресуючою втратою функції СО носа, зумовленою поступовим руйнуванням циліарного мукозального епітелію з атрофією серозно-слизових залоз і втратою захисних функцій [7-10].

Диференціувальна діагностика різних форм риніту досить складна, бо клінічна симптоматика в багатьох випадках схожа, що вимагає для з'ясування форми захворювання використання сучасних високотехнологічних діагностичних і лікувальних медичних технологій [4; 5; 11-13].

Складність терапії атрофічних процесів загалом і атрофічного риніту зокрема зумовлена необхідністю усунення етіопатогенетичних чинників, які призводять до виникнення й розвитку захворювання [14-16].

Більшість описаних методів лікування атрофічного риніту трудомісткі, потребують постійного лікарського контролю. Складність терапії атрофічних процесів зумовлена до того ж необхідністю тривалого лікування, із неодноразово повторюваними курсами. Незважаючи на широкий спектр запропонованих методів і стратегій лікування ХАР, жоден із них не розв'язує всіх проблем, із якими стикаються лікарі-оториноларингологи. Частота повторних випадків захворювання з різними варіантами клінічного перебігу і рецидивування АР лишаються на високому рівні [17; 18].

Запропоновані методи лікування зазвичай мають обмежену ефективність і не можуть бути широко застосовані. Проблема розробки нових доступних і високоефективних способів лікування ХАР залишається актуальним завданням і вимагає від клініцистів подальших досліджень [19-21].

У значній більшості випадків досягнення клінічної нормалізації стану СО носа – це складне завдання. Із цієї причини для поліпшення її стану і стимулювання процесів регенерації СО можуть бути використані комбіновані методи лікування, спрямовані на вплив усіх складових ланцюга патогенезу [22; 23].

Основне патогенетичне спрямування цих методик базується на покращенні й відновленні функціональності СО порожнини носа. Одним із перспективних напрямів у цьому контексті вважають розробку й упровадження в практику альтернативних методик лікування, широко доступних, із мінімальними побічними шкідливими ефектами, зокрема методів, основою яких є використання біологічних компонентів, одержаних із крові самого пацієнта [16; 24; 25].

Ураховуючи останні літературні дані щодо властивостей аутологічної плазми, збагаченої тромбоцитами (PRP), а також установлений позитивний вплив цього матеріалу на процеси відновлення структури й функціонування органів і тканин, проведення фундаментальних досліджень впливу застосування PRP на процес регенерації, його застосування в пацієнтів із хронічним атрофічним ринітом є обґрунтованим [26-31].

З огляду на те, що одним із патогенетичних ланцюгів перебігу атрофічних процесів є оксидативний стрес і пов'язаний із ним цілий ланцюг біохімічних розладів, за яких виникає надлишок вільних радикалів, комплексне лікування пацієнтів з АР потребує застосування препаратів, які могли би вплинути на цю складову патогенезу. Однією з біологічно активних хімічних речовин, що може вплинути на ці процеси, є кверцетин, у структурі якого наявні катехолові й гідроксильні групи, які забезпечують активний водень для інактивації надлишку вільних радикалів [32-40].

Ураховуючи вищезгадані патогенетичні ефекти PRP терапії та кверцетину, вважаємо клінічно обґрунтованим їх застосування в комплексному лікуванні пацієнтів з АР, що дасть можливість більш широко охопити складові патогенетичного ланцюга цього захворювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Полтавського державного медичного університету як **фрагмент планової наукової роботи кафедри оториноларингології з офтальмологією на тему «Реабілітація пацієнтів після функціональної ендоскопічної риносинусхірургії»**, державний реєстраційний номер 0120U104016.

Мета дослідження

Підвищення ефективності лікування пацієнтів із хронічним атрофічним ринітом шляхом застосування збагаченої тромбоцитами аутоплазми і кверцетину.

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективний аналіз медичних карток амбулаторних пацієнтів із ХАР, визначити його основні клінічні прояви, характер перебігу при лікуванні за УКП.
2. Розробити протокол лікування ХАР із додатковим застосуванням PRP терапії та кверцетину в складі терапії за УКП.
3. Дослідити динаміку клінічних показників, що характеризують стан пацієнтів на етапах лікування ХАР за УКП і за протоколом із додатковим використанням ЗТА і кверцетину.
4. Визначити інтенсивність ПОЛ і активність L-аргінін-залежних ферментів циклу оксиду азоту в СО носа в пацієнтів із ХАР.
5. Установити вплив різних методик лікування пацієнтів із ХАР на біохімічні показники СО носа.
6. Визначити клінічну доцільність додаткового застосування PRP

терапії та кверцетину в лікуванні за УКП для відновлення порушень СО носа, викликаних ХАР.

7. Дослідити віддалені результати лікування пацієнтів, яких лікували за УКП і протоколом із застосуванням PRP терапії та кверцетину.

Об'єкт дослідження – хронічний атрофічний риніт.

Предмет дослідження – клініко-лабораторні прояви ХАР, ендоскопічна картина порожнини носа, дані риноманометрії, мукоциліарний кліренс слизової оболонки порожнини носа.

Методи дослідження: клінічні, інструментальні, лабораторні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Уперше виконано дослідження біохімічного статусу слизової оболонки носа пацієнтів із АР із визначенням показників форм NO-синтази (gNOS, cNOS, iNOS), аргінази, L-оксипроліну, H₂S, MDA, OMP, що дозволило розширити уявлення про патогенетичні механізми реалізації захворювання і визначати їхню діагностичну цінність в алгоритмах лікування пацієнтів.

Автором досліджено динаміку біохімічних показників слизової оболонки носа в ході лікувального процесу, проведено їх кореляцію до клінічних функціональних показників верхніх дихальних шляхів у процесі застосування різних методів лікування ХАР.

Автором проведено порівняльну оцінку ефективності лікування АР за протоколом і комплексного методу, що включав до лікування додаткове застосування PRP терапії та кверцетину.

Автором уперше запропоновано включення до протоколу лікування ХАР додаткове застосування PRP терапії в комбінації з кверцетином, що підвищує клінічну ефективність лікування.

Практичне значення отриманих результатів

Отримані результати роботи мають значення для подальшого розвитку

методів лікування й запобігання рецидивам ХАР. Вони можуть служити клініко-експериментальною базою для розробки нових, патогенетично обґрунтованих методів лікування цієї хвороби.

Результати наукової праці цінні для планування майбутніх клінічних досліджень, спрямованих на оцінку ефективності лікувальних стратегій для хворих на хронічний атрофічний риніт.

Ураховуючи позитивні й вірогідні зміни, які спостерігаються в результаті застосування різних методів лікування, подальші клінічні дослідження можуть допомогти в удосконаленні й оптимізації лікувальних протоколів.

Упровадження результатів нашої роботи в навчальний процес на кафедрі оториноларингології з офтальмологією Полтавського державного медичного університету сприятиме підготовці майбутніх лікарів, які матимуть доступ до сучасних наукових даних і методів лікування цієї хвороби. Це важливий крок у підвищенні якості медичної освіти й наданні кращої допомоги пацієнтам із хронічним атрофічним ринітом.

Упровадження результатів досліджень

Результати проведеного дослідження впроваджені в практику й використовуються в лікувально-діагностичному процесі поліклінічного ЛОР-відділення комунального підприємства "Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради", поліклінічного ЛОР-відділення комунального підприємства "2-ї міської клінічної лікарні Полтавської міської ради".

Матеріали дисертаційної роботи використовуються під час проведення практичних занять із лікарями-інтернами, слухачами курсів тематичного удосконалення лікарів-отоларингологів, лікарів сімейної практики-загальної медицини.

Особистий внесок дисертанта

Дисертантові належать ідея і методологічна розробка проведеного наукового дослідження. Ним здійснено аналіз первинних медико-статистичних,

клінічних і загальних лабораторних досліджень стосовно досліджуваних пацієнтів.

Автор дисертаційної праці брав безпосередню участь у проведенні всіх клінічних і лабораторних досліджень.

Дисертант самостійно проаналізував і систематизував результати всіх фрагментів роботи, виконав статистичну обробку даних, сформулював висновки і рекомендації, висвітлив фактичний матеріал згідно з вимогами до оформлення дисертаційних робіт на науковий ступінь доктора філософії.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертаційного дослідження доповідались і обговорювались автором на: Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука-2021» (м. Полтава, 3 грудня 2021 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука-2022» (м. Полтава, 2 грудня 2022 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука -2023» (м. Полтава, 1 грудня 2023 р.), Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених з міжнародною участю «Досягнення експериментальної та клінічної медицини» пам'яті професора Олександра Васильовича Катрушова (м. Полтава, 19 травня 2023 р.), конференції Полтавського обласного товариства лікарів-оториноларингологів «Особливості надання допомоги пацієнтам отоларингологічного профілю у військовий час» (м. Полтава, 9 червня 2023 р.), науково-практичній конференції оториноларингологів України «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології», присвяченій 30-річчю з дня заснування Національної академії медичних наук України (м. Львів, 1-3 жовтня 2023 р.), VI науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Механізм розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (м. Харків, 16 листопада 2023 р.), науково-практичній конференції «Особливості надання оториноларингологічної допомоги в умовах воєнного стану» (м.Полтава, 24 листопада 2023 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 11 наукових праць, із них 5 статті у фахових наукових виданнях України, 1 – у міжнародному виданні (у виданні в країні Євросоюзу; у виданні, що входить до наукометричної бази Scopus і знаходиться на території Євросоюзу); 5 тез у збірниках наукових праць.

Обсяг і структура роботи

Дисертаційну роботу викладено українською мовою на 197 сторінках комп'ютерного тексту, вона складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 262 роботи, із них 17 – кирилицею і 245 – латиницею. Дисертація ілюстрована 16 таблицями і 77 рисунками.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.
КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РИНІТІВ.
ВИКОРИСТАННЯ ЗБАГАЧЕНОЇ ТРОМБОЦИТАМИ ПЛАЗМИ І
КВЕРЦЕТИНУ В ЛІКУВАННІ АТРОФІЧНИХ РИНІТІВ

1.1. Сучасний погляд на запальні захворювання порожнини носа

Серед ринітів, які становлять собою запальний процес СО порожнини носа, зазвичай виділяють такі види: алергічний риніт, інфекційний і неалергічний неінфекційний риніти, первинний і вторинний атрофічний риніт [11; 19; 41]. Ці фенотипи ринітів досить динамічні за клінічним перебігом і можуть перетворюватися один в одного. До прикладу, простий неспецифічний атрофічний риніт у певних умовах може трансформуватись у специфічний атрофічний риніт. Це обумовлює недоцільність надмірного спрощення класифікації [42].

Для класифікації фенотипу ринітів можна використовувати різні критерії, зокрема тяжкість захворювання (легкий, середній або тяжкий), характер симптомів (сезонні / багаторічні або періодичні / постійні), переважаючий симптом (ринорея / сухість СО носа), можливий провокуючий фактор (алергени, інфекційні агенти тощо) і відповідь на лікування (контрольоване / неконтрольоване) [43]. Нещодавно було запропоновано іншу категорію захворювання на основі ендотипу і групування риніту залежно від специфічного патофізіологічного шляху [42].

Алергічний риніт визначається як IgE-опосередкована реакція гіперчутливості типу 1 на спектр інгаляційних алергенів навколишнього середовища [44]. Ця хвороба характеризується передньою або задньою ринореєю, закладеністю носа, свербінням у носі та чханням, які тривають понад годину протягом двох чи більше днів поспіль [45].

Алергенами, пов'язаними з алергічним ринітом, є білки, які походять із часточок повітря, включаючи пилок, пилових кліщів, фекалій комах, шерсті тварин тощо [44]. Значну кореляцію з астмою можна пояснити теорією єдиних

дихальних шляхів, згідно з якою запалення верхніх і нижніх дихальних шляхів мають загальні патофізіологічні механізми, які співіснують і передаються з кров'ю [46; 47]. Клінічний прояв захворювання стає наслідком каскаду імунологічних і біохімічних явищ [48].

У назальній алергічній реакції виділяють ранню і пізню фази. Симптоми ранньої фази починаються майже негайно після контакту з відповідальним алергеном, досягають піку через кілька хвилин і слабшають протягом однієї-кількох годин [41]. Протягом кількох хвилин після контакту взаємодія між IgE і алергеном призводить до дегрануляції опасистих клітин і вивільнення медіаторів запалення, таких як лейкотрієни, простагландини, цитокіни і гістамін. Ці молекули відповідають за такі симптоми як чхання, свербіж, ринорея й закладеність носа. Гістамін зв'язується з рецепторами H1 і провокує практично всі симптоми ранньої фази алергічного риніту. Під час пізньої фази найбільш домінуючим симптомом стає закладеність носа. Вивільнення медіаторів, яке відбувається на ранній фазі, призводить до інфільтрації СО носа базофілами, еозинофілами, нейтрофілами, опасистими клітинами і мононуклеарами. Установлено, що опасисті клітини відіграють важливу роль не тільки в алергічній відповіді, а й у підтримці хронічної алергічної реакції [49]. Це головним чином пов'язано з тим фактом, що медіатори, які утворюються внаслідок дегрануляції опасистих клітин, і гістамін відіграють важливу роль у рекрутуванні лімфоцитів Th2 до органів-мішеней. Еозинофіли переважають у пізній фазі відповіді та пов'язані з прогресуванням алергічних симптомів. Із еозинофілів вивільняються прозапальні медіатори, катіонні білки, еозинофільна пероксидаза та цистеїн і лейкотрієни [50-52].

Неалергічний риніт – це хронічний риніт без клінічних проявів ендоназальної інфекції та системного алергічного запалення (негативний SPT, негативний загальний IgE крові та RAST тести). Неалергічний риніт представляє гетерогенну групу пацієнтів, яку можна класифікувати щонайменше на сім підгруп: медикаментозний; гормонально-індукований;

старечий риніт, або риніт літніх людей; смаковий; професійний; ідіопатичний; атрофічний риніт [53].

Було запропоновано подальшу класифікацію неалергічного риніту на основі клітинного запального профілю. Неалергічний риніт з еозинофілією і нейтрофільний неалергічний риніт – найпоширеніші типи, при цьому при неалергічному риніті з еозинофілією визначається понад 20% еозинофілів у мазку з носа без будь-яких ознак алергії чи іншої носової патології, він пов'язаний з іншими супутніми хворобами, такими як астма [54]. Але питання про те, чи цей вид риніту становить собою окремий фенотип, чи його патофізіологічні механізми перетинаються з різними іншими станами, є суперечливим. Нейтрофільний неалергічний риніт визначається інфільтрацією 20% нейтрофілів або більше в мазку з носа без наявності інших запальних мікроорганізмів, таких як бактерії або грибки. Неалергічний риніт із опасистими клітинами і змішаний НАР (з еозинофілами й опасистими клітинами) менш поширені, мають невиразну клінічну симптоматику і важче піддаються лікуванню [55].

У класифікації медикаментозного риніту виділяють три підгрупи: місцевий запальний, нейрогенний та ідіопатичний риніт.

Місцевий запальний риніт виникає внаслідок уживання аспірину й нестероїдних протизапальних препаратів, що можуть викликати гостру назальну запальну реакцію з інгібуванням механізму циклооксигенази, яка посилює метаболізм арахідонової кислоти за рахунок ліпоксигеназного шляху, що призводить до зниження рівня простагландину [20]. Вони відповідають за вивільнення хемотаксису еозинофілів у дихальних шляхах людини [56].

Нейрогенний тип риніту обумовлений тим, що дихальні шляхи іннервуються симпатичними, парасимпатичними й сенсорними волокнами, які розташовані поблизу кровоносних судин СО носа й секреторних залоз. Нейрогенний тип виникає при застосуванні симпатолітичних препаратів, таких як антагоністи α_1 і β адренорецепторів, які викликають зниження регуляції симпатичного тону, що призводить до розширення судин, закладеності носа й

ринореї. Медикаментозний риніт характеризується відновленою закладеністю носа після надмірного використання назальних деконгестантів. Розрізняють дві групи назальних деконгестантів, що викликають цей стан: симпатоміметичні аміни (кофеїн, бензедрин, амфетамін, мескалін, фенілпропаноламін, псевдоефедрин, фенілефрин і ефедрин) та імідазоліни (оксиметазолін, нафазолін, ксилометазолін і клонідин). Симпатоміметичні аміни призводять до пресинаптичного вивільнення норадреналіну, який зв'язується з постсинаптичними α -рецепторами, що призводить до вазоконстрикції. Вони також є агоністами β -рецепторів і провокують вазодилатацію після закінчення α -ефекту [21]. Імідазоліни – це постсинаптичні α_2 -агоністи, які викликають вазоконстрикцію, а також знижують рівень ендогенного норадреналіну за допомогою механізму негативного зворотного зв'язку. Крім назальних протизапальних засобів, медикаментозний риніт також може бути викликаний використанням кокаїну. Коли назальні деконгестанти застосовуються тривалий час, вони можуть спричинити повторну закладеність носа і певні гістологічні зміни в СО носа з помітнішим епітеліальним набряком, плоскоклітинною метаплазією і келихоподібною гіперплазією [18].

Ідіопатичний медикаментозний риніт спричиняється кількома класами лікарських засобів, включаючи β -блокатори, інгібітори ангіотензин - перетворювального ферменту, блокатори кальцієвих каналів і антипсихотики [20; 57].

Риніт літнього віку, або сенільний риніт, визначається як прозора водяниста передня ринорея, яка не пов'язана зі специфічним провокуючим фактором і вважається спричиненою холінергічною гіперактивністю та віковими анатомічними змінами носа. Вони викликають атрофію колагену, дегенерацію сполучної тканини і слизових залоз, а також ослаблення переділкового хряща. Відома гіпотеза, що такі зміни призводять до закладеності носа, висихання і зменшення потоку носа, що може призвести до місцевої атрофії СО носа, утворення кірок і симптомів атрофічного риніту [58; 59].

Гормонально-індукований риніт включає риніт вагітності та риніт, пов'язаний із менструальним циклом. Перший виникає протягом останніх двох місяців вагітності, проходить протягом двох тижнів після пологів і частіше трапляється в курців. Передменструальний риніт пов'язаний із передменструальними симптомами на циклічній основі. Вважають, що симптоми індукованого гормонами риніту опосередковані підвищеним рівнем естрогену, який провокує закладеність носа через нагнітання судин, хоча точний механізм не встановлено [58; 60].

Смаковий риніт – це неалергічний, незапальний вид риніту, що характеризується гострим початком водянистої або слизової ринореї, спровокованої вживанням гарячої та гострої їжі. Гострий перець чилі, цибуля, оцет, червоний перець і гірчиця – найпоширеніші збудники. Капсаїцин є інгредієнтом у всьому вищезазначеному і провокуючим фактором для початку смакової ринореї шляхом стимуляції аферентних чутливих нервів у СО ротової порожнини. Описано чотири підгрупи смакового риніту: ідіопатичний, посттравматичний, постхірургічний і смакова ринорея, пов'язана з невропатією черепних нервів. Усі ці типи можуть бути одно- або двосторонніми, за винятком ідіопатичного, який завжди двосторонній [61; 62].

Професійний риніт пов'язаний із такими назальними симптомами як закладеність, ринорея, свербіж у носі та чхання, після впливу певних агентів на робочому місці. Він розглядається як загальний термін, що включає алергічні, неалергічні, викликані подразненням і нейрогенні ендотипи. При алергічному професійному риніті вплив певного агенту призводить до опосередкованої IgE реакції Th2 імунної системи. Однак деякі збудники алергії провокують IgG-опосередковані імунні відповіді [63]. Хоча неалергічний професійний риніт не характеризується специфічним імунологічним патофізіологічним фоном, він включає механізми, що викликають епітеліальні зміни або ушкодження й вивільнення нейрокініну, що може відігравати роль у патогенезі [23].

Атрофічний риніт розрізняють на первинний і вторинний. Обидві групи характеризуються утворенням кірок, непрохідністю, неприємним запахом із

рота, гнійними виділеннями, сухістю й носовою кровотечею. Атрофія СО носа й залоз основна при первинному атрофічному риніті, який переважно уражає людей, що живуть у сухих, теплих кліматичних районах [64].

Найпоширенішим видом НАР вважають ідіоматичний, або вазомоторний риніт. Цей тип риніту становить приблизно 71% неалергічного риніту, поширеність якого – 320 мільйонів людей у всьому світі, без чіткої кореляції з частотою коморбідної астми. Ідіопатичний риніт пов'язаний із симптомами, які не пов'язані між собою, без чіткої етіології [65]. Основний патофізіологічний механізм базується на дефектній нейрогенній активності, оскільки немає кореляції з системними алергічними захворюваннями, структурними дефектами або чіткими клітинними запальними реакціями [60; 65].

Інфекційний риніт. Гострий вірусний риніт – найпоширеніша форма інфекції верхніх дихальних шляхів і зазвичай спричинений вірусними, а не бактеріальними агентами. Поширеними причинами вірусного риніту вважають риновірус, коронавірус, аденовірус, вірус грипу, вірус парагрипу, респіраторно-синцитіальний вірус і ентеровірус [66-68]. Ці віруси провокують ушкодження тісних контактів між епітеліальними клітинами, порушують їхні мембрани, проникають у епітеліальні клітини й домінують над метаболічною активністю клітини-господаря, використовуючи її для свого розвитку і спричиняючи її руйнування і смерть. Зазвичай симптоми інфекційного риніту зникають самостійно і немає необхідності в медикаментозній терапії на початковому етапі захворювання [69].

Аналізуючи різні види ринітів, слід зазначити, що ця хвороба є не тільки широко розповсюдженою і має динамічний перебіг, що зумовлює можливості зміни клінічного перебігу. Слід зазначити, що різні види ринітів, як алергічних, так і неалергічних, потребують різних методів диференціувальної діагностики і лікування пацієнтів із цією патологією.

1.2. Клінічні ознаки атрофічного риніту

Атрофічний риніт (АР) – це хронічний стан, що характеризується прогресуючою атрофією СО носа і підлеглої кістки. Уражає людей із низьким соціально-економічним статусом, які проживають в умовах поганої гігієни. Ця хвороба переважно спостерігається в жінок (6:1,5) [9]. Його можна класифікувати як первинний або вторинний.

Первинний АР — це виснажлива хронічна хвороба носа невідомої етіології, діагноз якої в основному встановлюють шляхом відкидання інших назальних атрофічних станів. Основні фактори етіопатогенезу, описані в літературі, такі: спадковість, хронічна бактеріальна інфекція порожнини носа видами *Klebsiella* (особливо *K. Ozaenae*), а також погані гігієнічні умови. Первинний атрофічний риніт трапляється рідко й частіше в пацієнтів із низьким соціально-економічним статусом, які мають неправильне харчування і можливий дефіцит заліза або живуть в антисанітарних умовах [70]. Із поліпшенням гігієни частота первинного атрофічного риніту знижується. Заявлена поширеність первинного АР коливається від 0,3% до 1% від популяції [4; 5].

Вторинний підтип спричинений хірургічним видаленням тканини, що виділяє слиз, травмою або гранулематозним захворюванням і характеризується фетором, утворенням кірки й закладеністю носа; вторинний атрофічний риніт зростає в поширеності частково через збільшення кількості старшого населення; стан у цій популяції називають «геріатричним ринітом» [71]. Інша важлива причина – збільшення кількості хірургічних втручань на носовій раковині, що призводить до симптомів, які виникають через кілька років після операції, можуть зберігатися протягом усього життя пацієнта і навіть накладаються на геріатричний риніт. Діагноз атрофічного риніту ґрунтується на клінічних симптомах і відкиданні аутоімунних гранулематозних захворювань, а також інших причин атрофічного риніту, таких як туберкульоз, склерома, сифіліс і проказа [72].

Етіологія його спірна. Полігенна спадковість оцінюється в 15-30%, на додаток до аутосомно-домінантної (67%) або рецесивної (33%) б пенетрантності [73]. Причетна хронічна бактеріальна інфекція, зокрема *Klebsiella ozaena*. Також припускають етіологію розвитку з поганою пневматизацією гайморових пазух, уродженими просторими носовими порожнинами або платиринією. Дефіцит харчування (заліза, жиророзчинних вітамінів, білків), дефіцит фосфоліпідів [10], вегетативна дисфункція, рефлекторний симпатичний дистрофічний синдром, ендокринний (естрогенний) дисбаланс, алергія, імунні розлади, біоплівки також були залучені.

Описано два варіанти атрофічного риніту: тип I (50-80%) характеризується облітеруючим ендартеріїтом і періартеріїтом/фіброзом і тип II (20-50%) із капілярною вазодилатацією. Ультраструктурні зміни характеризуються відсутністю СО, втратою війок і плоскою метаплазією респіраторного епітелію. Некротична інфекція й ендартеріїт спричиняють деструкцію і некроз, що лежить в основі, з утворенням кірочок, які після видалення призводять до носової кровотечі [6].

Фізіологічна гіпотеза формування атрофічного риніту передбачає порушення вдихуваного повітря внаслідок втрати сенсорних, тактильних і теплових рецепторів через зменшення СО носової раковини, що зменшує зволоження, фільтрацію й опір носового повітряного потоку. Друга фізична гіпотеза передбачає порушення режиму носового потоку з дисбалансом між верхньою й нижньою носовими порожнинами, що призводить до зміни легеневого газообміну. Носовий опір відіграє роль у відкритті легневих бронхіол і фізіологічній альвеолярній оксигенації. Зниження носового опору може сприйматися центральними дихальними центрами як респіраторний дистрес і призводить до синдрому гіпервентиляції в 77% випадків цієї хвороби. Розлади центральної нервової системи можуть пояснити суб'єктивну закладеність носа порушенням еферентних шляхів нервової СО й інтраназальної функції трійчастого нерва. Нещодавнє дослідження

гістопатологічних характеристик атрофічного риніту виявило значне збільшення плоскоклітинної метаплазії, вищий рівень підслизового фіброзу, меншу кількість підслизових залоз і нижчий рівень експресії терморцепторного транзитного рецепторного потенційного каналу меластатину 8 (TRPM8) [9; 10].

Хвороба колосально впливає на соціальне життя хворого. Соціальний остракізм став поширеним явищем серед пацієнтів через неприємний запах із носа [74]. Атрофічний риніт має різноманітні клінічні прояви. У дослідженні Moore et al. усі пацієнти, включені в дослідження, скаржилися на двосторонню закладеність носа і щоденне утворення кірок у ньому. Крім того, 48% і 33% пацієнтів скаржилися на відчуття тиску на обличчя і періодичні носові кровотечі відповідно [75]. Подібні результати спостерігали в іншому дослідженні Vist et al. Гнійні виділення були у 86,6% пацієнтів, тоді як лише 66,6% мали закладеність носа. Інші симптоми включали аносмію, носову кровотечу, біль у носі, порушення сну й задишку через аспірацію кірок. У невеликого відсотка пацієнтів спостерігалися перфорація носової перегородки і вторинна сідлоподібна деформація носа [76]. Аносмія виникає в діапазоні 40-91% і може бути спричинена запаленням нерва, атрофією СО носа, порушенням центрального нюхового шляху або зменшенням надходження повітря через кірки, турбінектомію [77-79].

Отже, атрофічний риніт визнано гострою проблемою медико-соціального характеру, яка потребує подальшого вивчення задля оптимізації різних сфер життя таких пацієнтів.

1.3. Можливості використання PRP у менеджменті захворювань різної етіології

Збагачена тромбоцитами плазма (PRP) — це аутологічний препарат, багатий на тромбоцити, фібриноген, фібрин, хемокіни й лейкоцити, який має багатообіцяючі результати як допоміжний хірургічний або регенеративний лікарський препарат при низці ортопедичних, пародонтичних, ревматологічних

і дерматологічних хвороб, а особливо при таких хронічних дерматологічних хворобах як алопеція, мелазма й вітиліго тощо [28; 80-83].

Для розуміння механізму дії PRP розглянемо процеси активації та секреції тромбоцитів. Після ушкодження судини циркулюючі тромбоцити піддаються впливу судинної стінки й розчинних агоністів, які індукують активацію тромбоцитів, що призводить до утворення тромбів. Тромбоцити містять кілька типів секреторних включень, таких як щільні гранули, α -гранули й лізосоми [29; 30]. Серед них α -гранули найбільш поширені, із приблизно 50-80 гранулами на тромбоцит, розміром від 200 до 500 нм; α -гранули містять мембранозв'язані й розчинні білки. Мембранозв'язані білки містять інтегрини, рецептори сімейства імуноглобулінів і багаті на лейцин повторювані рецептори [31]. Після активації тромбоцитів пов'язані з мембраною білки експресуються на поверхні тромбоцитів, тоді як розчинні білки вивільняються в позаклітинний компартмент. Важливо, що α -гранули містять невеликі везикули, які називаються екзосомами [84; 85], що також можуть вивільнятися після активації тромбоцитів. Певні дослідження показали, що понад 300 розчинних білків вивільняються з активованих α -гранул [86]. Ці біоактивні білки, що вивільняються з α -гранул, відіграють різноманітну роль у гемостазі, запаленні, антимікробному захисті, ангіогенезі й загоєнні ран [87].

Тромбоцити містять 3-8 щільних гранул із високою концентрацією катіонів (Ca^{2+} , Mg^{2+} , K^{+}), фосфатів, біоактивних амінів (серотонін, гістамін) і нуклеотидів (АДФ, АТФ, цАМФ та ін.) [87]. На тромбоцит припадає лише одна-три лізосоми, які містять ферменти, що беруть участь у розщепленні білків, вуглеводів і ліпідів.

Згусток крові людини містить лише 5% тромбоцитів, тоді як згусток PRP – близько 95%; отже, концентрація тромбоцитів може зрости до 740% у згустку PRP [88; 89].

Загалом відомо два методи приготування PRP. Метод плазмового шару. Використовують дві фази центрифугування: у першій фазі еритроцити відокремлюються, а потім відбувається друга фаза, на якій концентруються

тромбоцити. PRP створюється з гранул у нижній третині шару плазми. Метод Баффі. У цьому методі цільну кров центрифугують на високій швидкості з подальшим збором лейкоцитів. Утворена оболонка містить високу концентрацію лейкоцитів [90].

Щодо пристроїв, які використовуються, застосовують два різні методи отримання крові для препаратів PRP. У відкритій техніці інструменти, пробірки для збору й піпетки піддаються впливу середовища робочої зони. Навпаки, закрита технологія використовує різні комерційні пристрої для отримання і приготування продукту без впливу навколишнього середовища. Через проблеми зі стерильністю, мінливістю й контролем якості закритому методу зазвичай віддається перевага над відкритим [91]. Загальний термін «збагачена тромбоцитами плазма» можна розділити на 4 підтипи PRP на основі вмісту лейкоцитів і фібрину, хоча основним підтипом, який описано в дерматологічних дослідженнях, є чистий PRP (P-PRP) [92-94].

Лейкоцитарно-тромбоцитарний PRP (L-PRP) характеризується вищою концентрацією лейкоцитів, ніж у цільній крові. L-PRP широко вивчався в щелепно-лицевій хірургії, пародонтології та ортопедії, але не вивчався при дерматологічних хворобах [95].

PRP із низьким умістом лейкоцитів або чистий PRP (P-PRP) є розширенням класичного переливання тромбоцитів і вперше був отриманий за допомогою плазмаферезу з клітинним сепаратором, прикріпленим до пацієнта. P-PRP становить собою концентрат тромбоцитів у фібриновій матриці й уперше був розроблений для щелепно-лицевої хірургії, а також використовується в естетичній дерматології та за різних ортопедичних хвороб [96].

Чистий збагачений тромбоцитами фібрин (P-PRF) становить собою концентрат тромбоцитів у фібриновій матриці й використовується в ротовій і щелепно-лицевій хірургії та при травматичних ушкодженнях.

Збагачений лейкоцитами і тромбоцитами фібрин (L-PRF) містить фібринову матрицю, яка з часом перебудовується з постійною активацією

тромбоцитів і використовується в пародонтичних процедурах, розривах ротаторної манжети й загоєнні ран.

Mishra A. запропонував розділити препарати PRP на вісім категорій на основі кількості лейкоцитів, їх активації або відсутності та концентрації тромбоцитів [97]. Тип 1: збільшення кількості лейкоцитів без активації; Тип 2: збільшення кількості лейкоцитів з активацією; Тип 3: мінімальна кількість або відсутність лейкоцитів без активації; Тип 4: мінімум лейкоцитів або їх відсутність з активацією. Підтип А містить підвищену концентрацію тромбоцитів у п'ять разів або вище базового рівня. Підтип В містить підвищену концентрацію тромбоцитів менш ніж у п'ять разів порівняно з вихідним рівнем. Ця класифікація проста і найкраще відображає характеристики PRP. З огляду на те, що PRP змінюється за вмістом і ефективністю залежно від методу очищення, важливо враховувати, який препарат PRP використовується в кожному дослідженні [98].

Концентрації трансформуючого фактору росту бета-1 (TGF- β 1) і фактору росту ендотелію судин (VEGF) значно відрізняються від системи до системи. Повідомлялося про підвищення концентрації тромбоцитів від менше ніж у 2 рази до 8,5-кратного збільшення порівняно з початковим рівнем; однак звіти свідчать про те, що бажано збільшення в 3-5 разів [99; 100]. Окрім тромбоцитів, фібрину й лейкоцитів, PRP також містить компоненти альфа-гранул, які включають тромбоцитарний фактор росту (PDGF), васкулярний ендотеліальний фактор росту (VEGF), епітеліальний фактор росту, трансформуючий фактор росту бета (TGF- β), інсуліноподібний фактор росту (IGF), серотонін, дофамін, гістамін, аденозин і кальцій. Фактори росту пропонують різноманітні функції, включаючи сприяння мітогенезу й диференціювання стовбурових клітин, фіброblastів, кератиноцитів та ендотеліальних клітин. Вони індукують клітинну проліферацію, хемотаксис і ангиогенез, таким чином сприяючи клітинній диференціації, проліферації та регенерації [101; 102].

Активація PRP стосується двох основних процесів: дегрануляції та вивільнення факторів росту з тромбоцитів. Цей процес перетворює рідку

плазму на твердий згусток або мембрану [103]. Методи екзогенної активації PRP використовувалися для *in vivo* і клінічних досліджень. PRP зазвичай активується додаванням хлориду кальцію і/або тромбіну, заморожуванням і відтаванням чи впливом колагену [104]. У систематичному огляді та мета-аналізі повідомлялося, що активований PRP ефективніший для полегшення болю й покращення функціональності в пацієнтів із ОА колінного суглоба порівняно з неактивованим PRP [105]. Крім того, Gentile повідомив, що неактивований PRP був кориснішим для росту волосся, ніж активований PRP. Коли PRP вводять у м'які тканини, активація перед уведенням не завжди потрібна, оскільки природний колаген типу I діє як активатор [106].

Терапевтичний механізм дії PRP відбувається через компоненти, які містять PDGF, VEGF, TGF- β 1, TGF- β 2, IGF, фібробласти, фібрин і лейкоцити. PRP часто використовується через його імуномодулюючі або супресивні властивості, які можуть бути корисними при таких станах як осередкова алопеція й вітиліго, за яких запалення відіграє важливу роль у патогенезі захворювання. PRP має протизапальні, ангіогенні й регенеративні властивості, які можуть бути корисними проти широкого спектра хвороб, зокрема вітиліго, мелазми [107]. Як хірургічний допоміжний засіб або допоміжний засіб при загоєнні ран препарати PRP посилюють процес утворення фібринової пробки. У мелазмі TGF- β 1 має інгібуючу дію на тирозиназу – фермент, який обмежує швидкість у меланогенезі, що є доповненням до ранозагоювальних і ангіогенних ефектів інших факторів росту. Вважають, що протизапальний ефект при псоріазі пояснюється інгібуванням NF- κ B фактора росту тромбоцитів. При андрогенній алопеції активація шляху MAPK/ERK викликає проліферацію і диференціювання фолікулів. Часто PRP працює за допомогою комбінації цих механізмів [108].

Додаткова проблема з оцінкою досліджень PRP полягає в тому, що часто PRP застосовують у поєднанні з іншими методами лікування (ексімерний лазер, CO₂-лазер і NB-UVB, використання транексамової кислоти, мікронідлінг тощо), що робить ці дослідження надзвичайно складними для порівняння. Слід

зазначити, що при дослідженні використання PRP вкрай рідко мали місце побічні ефекти: біль у місці ін'єкції або еритема, гематоми; при внутрішньосуглобовому введенні спостерігався легкий синовіт, який спонтанно зникав [15].

Хоча ефективність PRP часто була непереконливою, а серйозні побічні ефекти трапляються ще рідше. Побічні ефекти, якщо вони наявні, залежать від механізму застосування PRP, хоча внутрішньосухожильна або інтракапсулярна ін'єкція в ортопедичних умовах асоціюється із синціями [109]. За наявності симптомів, пов'язаних з ін'єкціями PRP, вони швидко зникали і не повторювались. Внутрішньосуглобове введення PRP показало, що в 75% пацієнтів у групі PRP через тиждень вимагало його повторного застосування [110].

PRP можна вважати потенційно ефективною і безпечною альтернативою для дерматологічних хвороб, які важко піддаються лікуванню, таких як алопеція, проте мінливі результати й недоступність обмежують його використання [16].

Отже, використання PRP у лікуванні різноманітних хвороб є актуальним і поширеним, показує позитивні результати й мінімальні побічні ефекти, що зумовлює можливість його застосування в комплексному лікуванні атрофічних ринітів.

1.4. Терапевтичні ефекти кверцетину, можливості застосування

Кверцетин (3,3',4',5,7-пентагідроксифлавонон; QCN) – це полігідроксифлавоноїд, який зазвичай міститься у фруктах і овочах (наприклад, яблука, ягоди, цибуля, насіння, горіхи, квіти, кора, капуста, чай і листя) і має антипроліферативну й протизапальну дію [33].

У хімічній структурі кверцетину наявні катехолові й гідроксильні групи, які забезпечують активний водень для інактивації надлишку вільних радикалів. Ця властивість наділяє кверцетин потужною антиоксидантною здатністю [402]. Кверцетин, як сильний поглинач АФК, продемонстрував потужну захисну дію

на клітини. Він може суттєво знизити цитотоксичність опосередкованого кератиноцитами УФ-опромінення, зменшити внутрішньоклітинне утворення АФК і пригнічувати опосередковане АФК ушкодження клітинної мембрани й мітохондрій [34; 35]. Установлено, що кверцетин скасовує індуковану ізопротеренолом гіпертрофію міокарда і збільшує H_2O_2 у мишей, що супроводжувалося покращенням мітохондріальної активності та сприянням клітинному окисно-відновному гомеостазу [36; 37; 111]. Кверцетин може зменшити окисне ушкодження, спричинене надмірним умістом заліза, шляхом хелатування із залізом [112]. Крім того, він може пригнічувати окисне ушкодження, викликане ліпопротеїнами низької щільності, і покращувати перебіг атеросклерозу [113]. Протизапальний ефект кверцетину зумовлений його інгібуванням факторів запалення й сигнальних шляхів запалення. Цікаво, що кверцетин пригнічує експресію IL-6 і IL10 у клітинах RAW 264.1 [114]. Кілька досліджень повідомляють про потужну протизапальну дію кверцетину через його модуляцію сигнальних шляхів запалення. Наприклад, кверцетин полегшує розвиток простатиту шляхом інгібування сигнальних шляхів ядерного фактора NF- κ B і мітоген-активованої протеїнкінази на тваринній моделі [115]. Крім того, дієтичний кверцетин збільшив експресію сигнального шляху AMPK α 1/SIRT1 і змінив частку макрофагів для послаблення опосередкованого макрофагами запалення [116]. У нещодавньому дослідженні кверцетин пригнічував опосередкований ліпополісахаридом нефрит завдяки регулюванню шляху SIRT1/NF- κ B [117; 118].

QCN має терапевтичний потенціал при перешкоджанні гліколізу, остеопорозі, синтезі макромолекул, серцево-судинних хворобах, легневих розладах, запобіганні старінню, різних видах раку й загоєнні ран. Застосування QCN для загоєння ран важливе через його здатність поглинати вільні радикали і зменшувати запалення. Крім того, він посилює вироблення колагену й захищає тканини від окисного ушкодження [119]. Він також може пригнічувати виділення й вивільнення гістаміну та експресію прозапальних цитокінів у опасистих клітинах, таким чином перешкоджаючи набряку шкіри [120].

Нещодавно дослідження виявили, що QCN покращує пропорцію антиоксидантів у ранах діабетичних щурів і активізує фазу проліферації, що сприяє швидкому загоєнню ран порівняно з контрольною групою [121]. Крім того, в іншому дослідженні Ahmed et al. показали, що QCN має гіпоглікемічний і гіполіпідемічний потенціал у щурів, індукованих діабетом. Це дослідження також показало значне поліпшення загоєння ран у діабетичних щурів із застосуванням кверцетину [122; 123].

Хоча ліпофільні молекули можуть проникати шляхом швидкого руйнування шару рогового шару (SC), погана розчинність QCN у воді ускладнює проникнення крізь шкіру людини. Однак різні фізичні й хімічні характеристики, такі як молекулярний розмір, лікарська форма і розчинність у воді, відіграють вирішальну роль у визначенні поглинання і проникнення препарату крізь шкірний бар'єр [124]. Антиоксидантні властивості QCN зумовлюють ефективне поглинання вільних радикалів, які пов'язані з розвитком запалення, і покращують стан захворювання. Однак ефективність QCN для місцевих антиоксидантів обмежена його мінімальною проникністю для шкіри на додаток до відкладення на шкірі.

Крім того, ефект QCN значно обмежений через погану гідрофільність. Різні дослідники намагалися покращити розчинність QCN за допомогою додавання етанолу. Загалом, вища концентрація етанолу не рекомендована для місцевого застосування через подразнення шкіри. Отже, для ефективної доставки QCN необхідний відповідний носій [125], і перед підтвердженням помірного вивільнення й оптимальної активності QCN було запропоновано включення QCN у колагенову матрицю.

QCN продемонстрував кілька дій у молекулярних і тваринних моделях, варіюючи від збереження клітин від ультрафіолетового опромінення до сприяння відновлювальній дії при загоєнні ран [126]. QCN також може мати активність проти старіння завдяки своїм протизапальним властивостям. Як інгібітор перекисного окислення ліпідів, QCN захищає шкіру від зневоднення. Завдяки стійкості до дії MMP, QCN може перешкоджати руйнуванню колагену

шкіри під час запального зворотного зв'язку у відповідь на зовнішні фактори старіння [127]. Широкий спектр біологічних дій, пов'язаних із QCN, включаючи відкладення колагену, антиоксидантну і протизапальну активність, ангіогенез і збільшення фібробластів, вважається корисним для лікування ран. Місцеве застосування QCN у концентрації 0,3% значно прискорює закриття рани, збільшує регенерацію епітеліального шару і послаблює окислювальний стрес [33; 38]. Крім того, він сприяє захисту кератиноцитів від екзогенних окислювачів, поглинанню вільних радикалів, пригнічує виснаження ендогенних антиоксидантів і після впливу ультрафіолету перешкоджає перекисному окисленню ліпідів. Цей препарат потужніший, ніж інші флавоноїди, у перешкоджанні активності NF- κ B і випромінюванню різних прозапальних цитокінів [39]. У контексті загоєння ран NF- κ B посилює запальну відповідь, сприяючи експресії різних прозапальних цитокінів (TNF- α , IL- β) і хемокінів. Ці молекули ініціюють процес відновлення тканин шляхом рекрутування імунних клітин у місці ушкодження. Крім того, він також відіграє вирішальну роль у диференціації та проліферації клітин під час проліферативної стадії загоєння ран. Повідомлялося, що він сприяє міграції фібробластів і розвитку й утворенню нових кровоносних судин, які дуже важливі для регенерації тканин [128; 129]. Крім того, доставка цієї сполуки також сприяє регуляції концентрацій VEGF, TGF- β 1, IL-10, α -SMA, CD31, GAP-43 і PCNA. Було також показано повільну модуляцію TNF- α , яка виявила передбачувану здатність QCN загоювати травми [130].

Антиоксидантний і вільний радикальний потенціал QCN і його ефективна протизапальна активність, навіть низькими дозами, підкреслюють потенційне використання цього флавоноїду для лікування ран. Із загоєнням ран пов'язаний складний фізіологічний механізм балансування. Застосування QCN під час загоєння ран корисне для придушення неконтрольованого запалення. Запалення гальмує процес регенерації шкіри і може трансформувати стан рани з гострого в хронічний. Для загоєння ран застосовували різні традиційні підходи QCN. Традиційні місцеві препарати, такі як гелі, мазі, емульсії та креми, є основними

стратегіями для виготовлення QCN. Крім того, ранові пов'язки і трансплантати шкіри використовували для лікування ран [131; 132]. У дослідженні ранозагоювальної ефективності QCN при пролежнях через місцеве застосування встановлено, що QCN прискорює закриття рани. Крім того, в моделі ушкодження ішемія-реперфузія (I/R) терапія QCN помітно прискорила закриття рани і знизила фільтрацію імунних клітин і синтез прозапальних цитокінів [40].

Отже, позитивні терапевтичні ефекти кверцетину визнано вагомими, що може обумовити його використання в комплексному лікуванні пацієнтів із атрофічним ринітом.

1.5. Терапевтичні та хірургічні аспекти лікування атрофічного риніту

Лікування атрофічного риніту має чотири основні підходи: зменшення носової порожнини різними речовинами й імплантатами; сприяння регенерації нормальної СО за допомогою класичної операції або модифікованої операції Юнга; змащування СО носа або покращення васкуляризації носової порожнини. При вивченні літератури виявлено спроби застосувати інші підходи до лікування, зокрема зрошення і промивання носа, глюкозо-гліцеринові назальні краплі, рідкий парафін, естрадіол у арахісовій олії, антибіотикотерапія, уведення заліза, цинку, білка, вітамінних добавок, судинорозширювальні засоби, протези, вакцини, екстракт плаценти або ацетилхолін із пілокарпіном чи без нього. Однак ці методи мають різну ефективність [70]. У клініці промивання носа назальним спреєм стало найпоширенішим методом лікування симптомів атрофічного риніту, оскільки він зволожує слизову оболонку носа і запобігає утворенню кірок [133-135]. Було виявлено, що лужне спринцювання носа лише забезпечило суб'єктивне покращення на рівні 2,8/10 після 12 тижнів лікування [136].

Із перерахованих вище методів модифікована процедура Янга виявилася ефективним і тривалим лікуванням атрофічного риніту. Однак ротове дихання, яке виникає внаслідок цього, може викликати значний дискомфорт у пацієнта

[135]. Було показано, що лубриканти й добавки мають лише обмежений і короткочасний ефект. Тому було досліджено альтернативні методи сприяння регенерації СО носа або васкуляризації [137].

Деякі автори рекомендували застосування місцевого гентаміцину й системного (внутрішньовенного) аміноглікозиду (тобраміцину) протягом двох тижнів для лікування пацієнтів, інфікованих клебсієлою. Сприятливі результати також були досягнуті в пацієнтів, які отримували рифампіцин (600 мг один раз за добу протягом 12 тижнів). Ципрофлоксацин (500-750 мг двічі за день протягом 1-3 місяців) також був ефективним для полегшення симптомів утворення кірок і нюхових змін у пацієнтів, інфікованих *K. Ozaenae* [138-140].

Жодне з досліджень не встановило ідеального протоколу лікування цієї хвороби. Різні відповіді на різні схеми лікування зумовлені її багатофакторною природою [141].

Хірургічні процедури складаються з багатьох аспектів. По-перше, велике значення має пошук найбільш придатного матеріалу для імплантації. Ідеальний матеріал, який використовується для відновлення об'єму носової порожнини, має добре переноситися і мати низький ризик відторгнення, екструзії та інфекції [142]. Численні різні наповнювачі й імплантати, що не розсмоктуються, раніше використовували в обох цих утворах: аутологічний реберний/переділковий/конхальний хрящ, ацелюлярний трансплантат дерми, пластипорові пластини і β -трикальцій фосфат, тефлонові імплантати. Хрящовий трансплантат має перевагу в тому, що він є аутологічним матеріалом із відмінною толерантністю й інтеграцією, але передбачає нову травму СО шляхом видалення септального хряща і збільшує захворюваність на місці донора при реберних чи конхальних трансплантатах. Хрящові імплантати також мають тенденцію з часом розсмоктуватися. Безклітинний трансплантат дерми демонструє довготривале відновлення об'єму, його легко використовувати завдяки легкому формуванню, але має місце незручність початкової усадки, яку слід очікувати під час процедури. Було описано випадки незначного впливу протягом перших двох тижнів після імплантації зі

спонтанним загоєнням. Імплантація пластипорових пластинок із мікропорами дає добрі результати і може проводитися під місцевою анестезією, але описаний випадок пізнього відторгнення через 18 місяців після операції. Усі ці методи використовують клапоті СО з ризиком некрозу клапотя і передбачають нові травми СО [143]. Щоб уникнути цього, було також описано використання розсмоктувальних наповнювачів: ін'єкції гліцеринового гелю, гіалуронової кислоти і гідроксиапатиту, які показали добрі результати щодо симптомів без подальших ускладнень у малих серіях. Резорбційні наповнювачі можуть бути цікавими в першій лінії лікування для пацієнтів, які спочатку не бажають хірургічного лікування, але вони забезпечують лише тимчасове збільшення об'єму, а їхні переваги починають зменшуватися через 3 місяці. Техніка введення наповнювача також обмежена максимальним об'ємом, який можна ввести в кожне місце, ризиком розриву СО, витоку наповнювача й відходів, залежно від характеристик СО. GlassBONE™ – добре відома синтетична біоактивна кераміка, що складається з природних елементів, подібних до складу кісткової тканини. У формі скляних гранул стимулює остеогенез і регенерацію кісток. Біологічну сумісність і добру переносимість кераміки, імплантованої під слизову оболонку носових пазух, було раніше показано в доклінічних і клінічних дослідженнях. Біоактивне скло також широко використовується для облітерації соскоподібного відростка в хірургії хронічного отиту з дуже доброю переносимістю шкіри і внутрішнього вуха [144].

У наведених дослідженнях імплантат за допомогою назального ендоскопічного доступу встановлювали в переділку, дно чи бічну стінку носа, що було можливим лише за наявності залишкової носової раковини. Розрізи СО і клаптів переділки в пацієнтів із атрофічним ринітом можуть бути складними, якщо пацієнти раніше перенесли септопластику або ендоскопічну операцію на носі [145; 146]. Недоліком трансмукозного підходу вважають створення нової травми СО носа, а отже, посилення запальних явищ. Ексклюзивні ендоназальні доступи також можуть спричинити утворення кірки, некроз клаптя, екструзію

імплантата, інфекцію, синехію, закупорку слізної системи, післяопераційний набряк, розрив рани й оголення імплантата. Аби уникнути цього, було описано альтернативний підхід медіалізації міжсинозальної стінки, однак із ризиком обструкції носослізної протоки й післяопераційної епіфори. Описано вестибулярно-сублабіальний доступ для зменшення розміру носових порожнин при атрофічному риніті [147]. Бертран та ін. використовували лабіальний вестибулярний підхід для встановлення триозитного імплантата з фібриновим клеєм у дев'яти пацієнтів, без випадків відторгнення [148]. Bastier та ін. імплантували керамічні імплантати з бета-трикальційфосфату під слизово-окісну площину бічної стінки носа 14 пацієнтам, із доброю переносимістю й довгостроковими результатами і лише в одному випадку експозиції імплантата [149]. Має місце вестибулярна підслизово-окісна біокерамічна імплантація GlassBONE™. Перевага цього підходу – уникнення розрізу СО носа, що знижує вищезазначені ризики. Доступ є виключно вестибулярним і має перевагу в тому, що він можливий, коли більше не залишилося залишків раковини. З огляду на його представлення у формі скляних гранул, GlassBONE™ дозволяє добре моделювати новостворений об'єм СО, а для фіксації імплантата не потрібно накладати шви [150-151].

Отже, встановлено, що методи лікування пацієнтів із атрофічним ринітом мають суттєві особливості й певні позитивні та негативні аспекти, подекуди спричиняючи додаткову травматизацію. Слід зазначити, що результативність лікування залежить від багатфакторності атрофічного риніту, що зумовлює необхідність пошуку новітніх методів комплексного лікування таких пацієнтів.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежуваних груп пацієнтів

У даній роботі представлено ретроспективне вивчення з подальшим аналізом 156 амбулаторних карт пацієнтів, які звернулися в ЛОР-кабінет у період із січня 2017 по січень 2020 із ознаками ХАР. Дані анамнезу, скарги, результати об'єктивного обстеження й лабораторні дані було згруповано і систематизовано. Отримані дані дали можливість визначити найбільш характерні, патогномонічні щодо даного захворювання, суб'єктивні й об'єктивні клінічні складові в пацієнтів з атрофічною формою риніту.

Звертали увагу на питання диференціувальної діагностики з іншими формами ринітів і риносинуситів, які мають подібну клінічну симптоматику, що супроводжується утрудненням носового дихання, наявністю слизових виділень, кірочок у переддвер'ї носа і виникненням епізодичних носових кровотеч.

Отримані дані дали змогу встановити особливості клінічного перебігу захворювання, частоту виникнення рецидивів, лягли в основу розробки нової тактики лікування пацієнтів із хронічним атрофічним ринітом (ХАР).

В ході ретроспективного дослідження при вивченні амбулаторних карт пацієнтів з АР, ми враховували особливості ведення медичної документації лікарями поліклінічного відділення різних медичних закладів. В разі, коли дані анамнезу або скарг пацієнта, представлені в амбулаторній карті, не давали змоги дати чітке уявлення про характер клінічного перебігу захворювання, із пацієнтом налагоджували телефонний контакт. Це давало можливість уточнити клінічні складові анамнезу та скарг, зібрати відсутні дані, з'ясувати, чи не виникало у хворого після проведеного курсу лікування рецидивів, чи не було звернень з приводу АР до інших лікувальних закладів.

Зважаючи на забезпеченість ЛОР-кабінетів відеоендоскопічним обладнанням з фотодокументуванням зони клінічного спостереження, проводилась візуалізація *locus morbi*, їх порівняння в динаміці на всіх етапах спостереження.

Представлені в дисертаційній роботі матеріали отримано під час рандомізованого порівняльного дослідження й лікування 98 пацієнтів із ХАР у період із червня 2020 по червень 2023 року на базі ЛОР-поліклініки "Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради" і приватної клініки Безега і К°. Пацієнти перебували під динамічним наглядом протягом 2 місяців, що дозволило оцінити ефективність проведеного лікування в ранній і віддалений періоди клінічного дослідження.

Слід зазначити, що окремі пацієнти з ХАР ринітом (у дослідженні їх було 26 – 26,53%) спостерігались як при проведенні ретроспективного дослідження, так і в подальшому клініко-лабораторному дослідженні. Усі вони рандомізовано входили до усіх груп дослідження.

Для проведення всіх етапів даного клініко-лабораторного дослідження необхідності в застосуванні умов стаціонару не було: увесь лікувально-діагностичний цикл було виконано в амбулаторних умовах. На всіх етапах дослідження жодних хірургічних та інвазивних діагностичних і лікувальних методик у всіх досліджуваних групах не застосовували.

Питання застосування в даному клініко-лабораторному дослідженні діагностичних і лікувальних технологій проведено відповідно до Уніфікованого клінічного протоколу (УКП) надання медичної допомоги і за узгодженням локальної комісії з біоетики.

Дизайн дослідження представлено в табл. 2.1. За необхідності пацієнти отримували консультації суміжних спеціалістів, однак вагомої супутньої патології, яка б могла суттєво вплинути на результати дослідження або на стан здоров'я пацієнта, нами виявлено не було. Так, на етапі первинного скринінгу критеріями виключення пацієнта з дослідження була наявність супутніх хвороб: цукровий діабет, захворювання гепатобіліарної системи, а також наявність будь-яких хронічних хвороб, не пов'язаних із ринологічною патологією, в стадії загострення.

Дизайн дослідження

КРИТЕРІЙ	ОСОБЛИВОСТІ ДОСЛІДЖУВАНИХ
Критерії включення пацієнта у дослідження	<ol style="list-style-type: none"> 1. Чоловіки та жінки у віці від 18 років. 2. Наявність у пацієнта даних за атрофічний риніт. 3. Бажання пацієнта приймати участь у дослідженні та виконувати рекомендації згідно дизайну дослідження.
Критерії виключення пацієнта з дослідження	<ol style="list-style-type: none"> 1. Пацієнти з поліпозним синуситом II та III ступеню. 2. Пацієнти з гострим бактеріальним риносинуситом. 3. Пацієнти з хронічним бактеріальним синуситом в стадії загострення 4. Пацієнти з ознаками специфічного атрофічного риніту (озена). 5. Наявність супутніх захворювань в стадії загострення. <p>Відмова від подальшого проходження дослідження на будь-якому з його етапів</p>
Критерії не включення пацієнта у дослідження	<ol style="list-style-type: none"> 1. Вік до 18 років. 2. Вагітність та годування груддю.

Залежно від обсягу надання допомоги всіх пацієнтів з АР було поділено на клінічні групи (табл.2.2).

Групи дослідження

Група дослідження	ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ
Контрольна (N=20)	Практично здорові особи без ознак АР і без ринологічних скарг
1 (порівняння) (N=29)	Пацієнти, яким проводилося лікування АР згідно з Уніфікованим клінічним протоколом (УКП) надання медичної допомоги
2 (N=19)	Пацієнти, яким у складі лікування ХАР, крім застосування терапії за УКП, проводились ін'єкції збагаченої тромбоцитами аутоплазми (ЗТА) у тканини носа й аплікації ЗТА в ділянки зони атрофії
3 (N=26)	Пацієнти, яким у складі лікування АР, крім застосування терапії за УКП, проводилося пероральне застосування кверцетину – 3 рази за день по 40 мг (1 табл.) протягом 4 тижнів
4 (N=24)	Пацієнти, яким у складі лікування АР, крім застосування терапії за УКП, проводились ін'єкції ЗТА в тканини носа й аплікації ЗТА ділянки зони атрофії в комбінації з пероральним застосуванням кверцетину – 3 рази за день по 40 мг (1 табл.) протягом 4 тижнів

Для проведення порівняльного аналізу окремих фізіологічних функцій порожнини носа і далі – для визначення ефективності запропонованих методів лікування нами було створено групу контролю. До неї ввійшли 20 практично здорових добровольців із числа студентів і лікарів-інтернів, які не мали ринологічних скарг. Особам цієї групи

хірургічні втручання в порожнині носа, такі як септопластика або FESS, попередньо не проводились. Виконані в процесі скринінгу ендоскопічні обстеження відкинули наявність клінічно значущих порушень внутрішньоносових структур.

Розподіл пацієнтів за групами дослідження схематично представлено на рис.2.1.

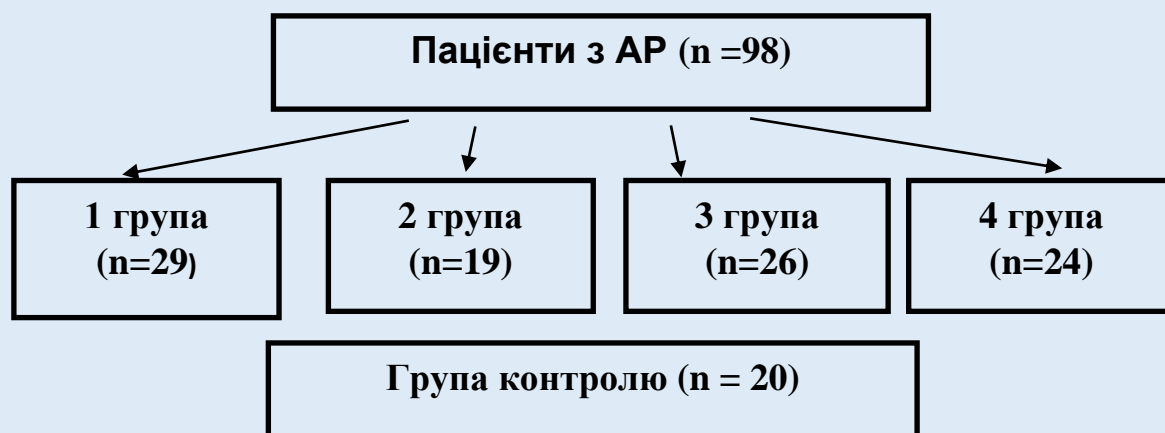


Рис. 2.1. Розподіл пацієнтів за групами дослідження

Розподіл досліджуваних усіх клінічних груп за віком і статтю представлено в табл. 2.2.

Розподіл пацієнтів з АР проводився за рандомізованим принципом, тому загалом кількість осіб чоловічої та жіночої статі, що ввійшли до груп дослідження, була практично однаковою: 51,6% і 48,31% відповідно (Рис.2.2).

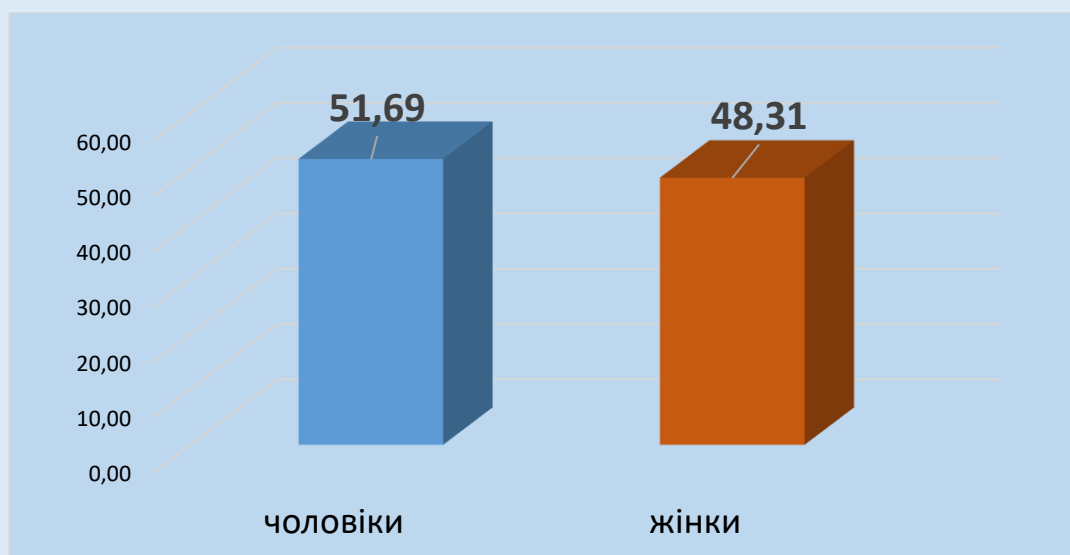


Рис. 2.2. Розподіл пацієнтів досліджуваних груп за статтю

Але в різних вікових групах була певна розбіжність у статевому розподілі. Так, у віковій групі 26-35 років переважали особи чоловічої статі, а у віковій групі 55 років і більше переважали жінки (Рис. 2.2).

Терміни проведення різних видів дослідження в пацієнтів усіх груп представлено в табл. 2.3.

Таблиця 2.3

Терміни проведення клінічних і біохімічних досліджень

№ з/п	Вид дослідження	Терміни проведення дослідження від початку лікування			
		1 доба	18 доба	28 доба	60 доба
1	Збір скарг	•	•	•	•
2	Ендоскопія порожнини носа	•	•	•	•
3	Ринопневмометрія	•	•	•	•
4	Дослідження МЦК	•	•	•	•
5	Біохімічне дослідження	•		•	

У зазначені терміни дослідження (Табл.2.3) у пацієнтів усіх досліджуваних груп, крім об'єктивних досліджуваних методик, проводився збір суб'єктивної складової захворювання – скарг (Табл.2.4). Дані про основні скарги пацієнтів вносили до медичної документації, далі паралельно з об'єктивною інформацією використовували для відображення динаміки лікувального процесу.

Таблиця 2.4

Основні скарги пацієнтів з АР

№ з/п	Вид скарги
1	Утруднення носового дихання
2	Сухість у порожнині носа
3	Дискомфортні явища в ділянці переддвер'я носа
4	Епізодичні носові кровотечі
5	Погіршення нюху (гіпосмія або аносмія)
6	Головний біль

Пацієнтів із ХАР усіх клінічних груп дослідження лікували за уніфікованим клінічним протоколом протягом двох тижнів. Це лікування включало елімінаційну терапію: застосування ізотонічного розчину натрію хлориду 3 рази за день. Змащували зони ураження СО переддвер'я й порожнини носа кунжутною олією (2 рази за день) і препаратом на основі депантенолу, вітаміну Е ацетат, вітаміну А пальмітат, біотин, олія рицинова гідрогенізована, поперечно зшита гіалуринова кислота.

Пацієнтам 2 і 4 клінічних груп протягом 28 днів застосовували введення підслизово й аплікаційно – на зони ураження PRP плазму в терміни дослідження: 1 день, 8 день, 15 і 21 дні дослідження. У досліджуваних 3 і 4 груп, пацієнти яких застосовували в комплексному лікуванні препарат кверцетин щоденно з першого по 28 день клінічного спостереження.

Таблиця 2.5

Етапи проведення дослідження

День дослідж.	Досліджувана група				
	К	1	2	3	4
1	Клініко-лабораторне дослідження	Клініко-лабораторне дослідження	Клініко-лабораторне дослідження	Клініко-лабораторне дослідження	Клініко-лабораторне дослідження
		старт лік. за УКП	старт лік. за УКП + PRP	старт лік. за УКП + кверцетин	старт лік. за УКП, + PRP + кверцетин
18		Клінічне дослідження	Клінічне дослідження	Клінічне дослідження	Клінічне дослідження
28		Клініко-лабораторне дослідження	Клініко-лабораторне дослідження.	Клініко-лабораторне дослідження.	Клініко-лабораторне дослідження.
		Закінч. курсу лікування	Закінч. курсу лікування	Закінч. курсу лікування	Закінч. курсу лікування
60		Клінічне дослідження	Клінічне дослідження	Клінічне дослідження	Клінічне дослідження

Далі, після 28 і до 60 дня дослідження розроблені комплексні методи лікування пацієнтам більше не застосовували, але вони перебували під клінічним спостереженням задля з'ясування віддалених результатів лікування – через 2 місяці від його початку (Табл.2.5). Хоча самі досліджувані могли проводити санацію порожнини носа методом її зрошення ізотонічними розчинами, що розглядається вже не як продовження лікування згідно з протоколом, а як стандартна гігієнічна процедура.

Проведення PRP терапії

Виконання терапії проводили кількома етапами: 1 – забір крові; 2 – центрифугування; 3 – набір сироватки PRP у інсуліновий шприц; 4 – аплікація PRP плазмою зони ураження (Рис. 2.3; 2.4).

Забір крові здійснювався з периферичної вени пацієнта спеціально призначеною для цього системою «Vacutainer» у пробірку, що містить 3,2%

розчин цитрату натрію; протягом найближчих хвилин пробірку з кров'ю (10 мл) установлювали в центрифугу «HETTICH EBA 3S» і протягом 5-8 хв зі швидкістю 3000 об/хв центрифугували, унаслідок чого кров розділялася на шари. Із пробірки за допомогою дозатора забирали шар плазми, найбільш багатий на тромбоцити (до 1 мл).

Зону PRP аспірували в інсуліновий шприц і готували для проведення ін'єкції в зону атрофії переддвер'я й порожнини носа.



Рис.2.3. Етапи приготування PRP концентрату

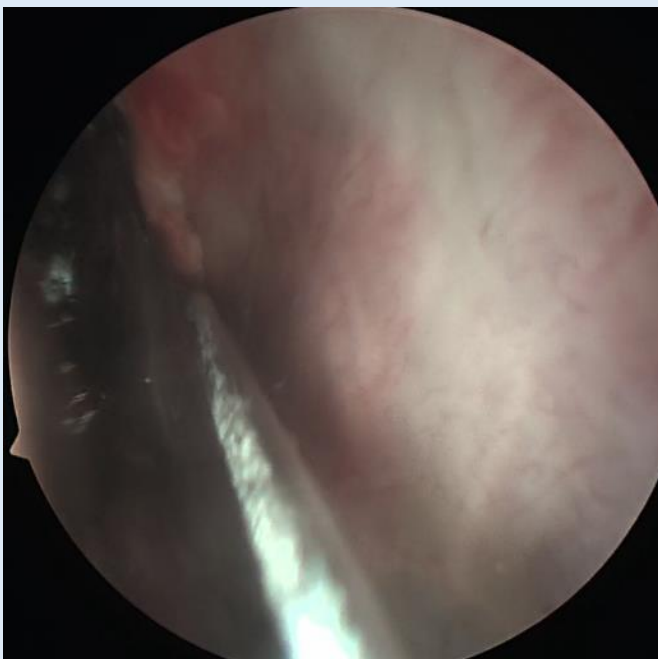


Рис. 2.4. Уведення PRP концентрату під ендоскопічним контролем

Ін'єкцію плазми, збагаченої тромбоцитами, проводили зразу після її набору в шприц. У зоні СО, де планувалась ін'єкція, протягом 2-3 хв проводили аплікаційну анестезію 10% розчином лідокаїну. Для ін'єкції вибирали таку ділянку СО, де шар слизової був достатнім для інфільтрації невеликого об'єму – близько 0,1-0,2 мл PRP.

У зону глибокої атрофії зі стоншенням шару СО ін'єкції не проводили. Намагалися також не ушкоджувати голкою ділянку кровотечної зони переділки носа.



Рис. 2.5. Марлева турунда, просочена PRP концентратом для введення в зону ураження

Уведення тривало до появи білої точки, ін'єкції проводили з інтервалом 2-4 мм одна від одної. Загалом, кількість таких уведень становила 3 – 5, а об'єм уведеної речовини – PRP – близько 0,4 – 0,7 мл.

Після ін'єкції негайно проводили аплікацію ураженої ділянки СО носа на 2 год, причому аплікації застосовували також і в зонах із глибоким ураженням слизової.

2.2. Клініко-лабораторне обстеження досліджуваних пацієнтів

На кожного пацієнта було заведено індивідуальну карту спостережень, в якій відображалися об'єктивний статус пацієнта, стан ділянки уражених зон СО переддвер'я і порожнини носа й інформація, необхідна для подальшого клінічного й лабораторного досліджень.

Клініко-лабораторне обстеження хворих, метою якого був контрольований відбір пацієнтів згідно з дизайном дослідження, охоплювало ретельний збір анамнестичних даних, результатів об'єктивного загальноклінічного й оториноларингологічного обстежень, лабораторних та інструментальних даних.

У разі виникнення питань диференціальної діагностики задля відкидання хвороб, при яких пацієнт не допускається до клінічного дослідження, призначали додаткові лабораторні методи дослідження, консультації суміжних спеціалістів, проводили КТ приносних пазух та ін.

2.3. Ендоскопічне дослідження переддвер'я і порожнини носа

Скринінг пацієнтів для проведення дослідження проводили в умовах ЛОР-кабінетів поліклінічних відділень. Ендоскопічну риноскопію порожнини носа виконували за допомогою ендоскопічної апаратури «Karl Storz» (Germany).

Порожнину носа оглядали в положенні пацієнта сидячи. За необхідності виконували місцеве знеболювання шляхом аплікації р-ну лідокаїну 10%, із попередньою анемізацією СО порожнини носа р-ном ксилометазоліну 0,1%. Огляд проводили ендоскопом із 0° ангуляцією. Для відстеження динаміки лікування проводили фотофіксацію ендориноскопії.

Оглядали переділку носа, оцінювали колір СО порожнини носа, просвіт загального носового ходу. Особливу увагу звертали на структури ОМК і наявні аномалії ВНС. Після кожного дослідження дані вносили в карту спостереження пацієнта. Основні клінічні ендоскопічні складові, на які звертали першочергову

увагу при проведенні обстеження, були ознаки, встановлені в ході ретроспективного дослідження (Табл. 2.6.).

Таблиця 2.6.

Характерні ендоскопічної ознаки у пацієнтів з ХАР

№ з/п	Ендоскопічна ознака:
1	Кірки переддвер'я та порожнини носа
2	Слизові виділення
3	Крововиливи у слизову оболонку
4	Суха, «лакова» слизова оболонка носа
5	Перфорація переділочки носа

2.4. Дослідження мукоциліарної транспортної системи порожнини носа.

Одним з основних компонентів неспецифічного захисту дихальних шляхів є мукоциліарний кліренс (МЦК). МЦК – це рух назального секрету, зумовлений коливальними рухами війок війчастого епітелію СО носа і навколоносових пазух, який переміщує слиз – золь і гель поверхнею СО в бік носоглотки. МЦК є механізмом природного очищення порожнини носа, і його активність відбиває стан захисної системи порожнини носа. Але напрямок руху слизу в переддвер'ї носа відрізняється, він спрямований у бік ніздрів, тому маркери дослідження (сахарин) у цю зону не наносили.

Функцію мукоциліарної транспортної системи СО порожнини носа досліджували за допомогою сахаринового тесту. Шматок сахаринового пилу об'ємом до 1 мм³ наносили на нижню носову раковину, відступивши від її переднього кінця на 1 см. Фіксували час із моменту нанесення маркера на слизову оболонку порожнини носа до виникнення відчуття солодкого присмаку. Під час дослідження пацієнту рекомендували спокійно дихати. Починаючи з 12 хвилини дослідження, очікували повідомлення про наявність виникнення смакової ознаки.

2.5. Риноманометричне дослідження

На всіх етапах даного дослідження пацієнтам проводили об'єктивне оцінювання функції носового дихання – риноманометрію.

Риноманометрія – це метод кількісної оцінки функції носового дихання, за допомогою якого вимірюють внутрішньоносовий тиск і витрату об'єму повітря через ніс [152; 153]. Останніми роками широко застосовують метод комп'ютерної риноманометрії, який дозволяє отримати різні кількісні показники стану носового дихання і його резерву [154].

Нами проводилась активна передня риноманометрія, під час якої пацієнт активно дихав через одну носову порожнину, тоді як різницю риногоанального тиску оцінювали в протилежній порожнині носа.

Цей метод дослідження вимагає дотримання стандартизації методики його проведення. Вимірювання проводять у сидячому положенні досліджуваного, після адаптаційного періоду 20-30 хв. Лікар-дослідник має провести інструктаж і кілька попередніх пробних досліджень, аби досліджуваний мав змогу зорієнтуватися в методології проведення дослідження. Час для проведення повного циклу інсталяції риноманометрії – близько 30 хвилин. Для операційних систем Windows 8 – 10 інсталяція відбувається автоматично.

Вимірювання з обох половин носа виконували окремо: до і після місцевого застосування деконгестантів – судинозвужувальних засобів. Після їх застосування дослідження другої фази проводили через 10-15 хв, після досягнення ефекту дії препарату.

Функціонально і структурно риноманометр становить собою програмно-апаратний комплекс, що складається з вимірювального модуля, маски й відповідного програмного забезпечення. Зовнішній вигляд пристрою для риноманометрії показано на рис. 2.6.



Рис. 2.6. Риноманометричне дослідження із застосуванням риноманометру «Optimus»

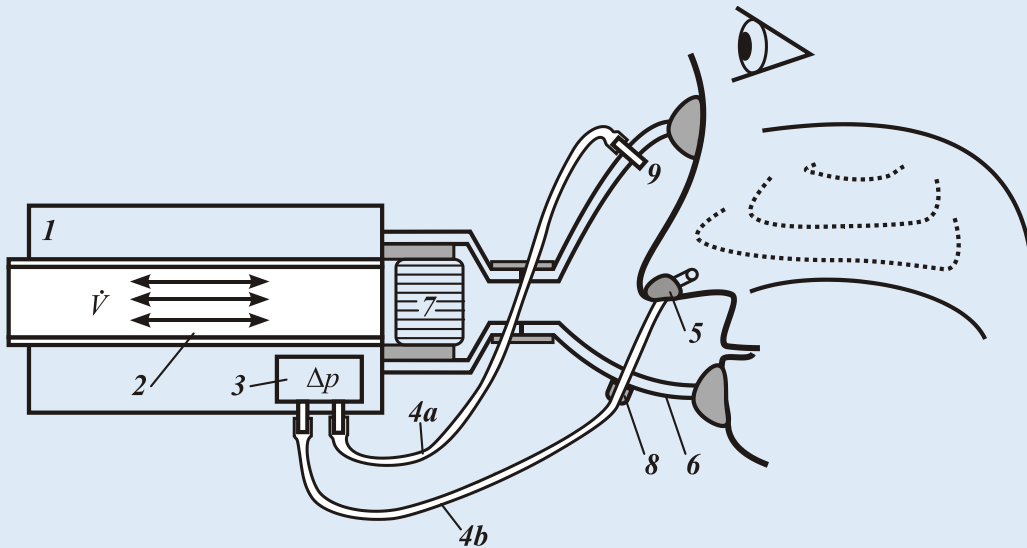


Рис. 2.7. Принципова схема риноманометру «Optimus»

Для функціональної діагностики носового дихання в роботі використовували метод передньої активної риноманометрії при форсованому диханні. Цей метод дозволяє доказово охарактеризувати ступінь порушення

носового дихання шляхом визначення коефіцієнта A аеродинамічного носового опору у вигляді відношення перепаду тиску Δp на носовій порожнині до величини об'ємної витрати Q повітря в різних фазах одного дихального циклу згідно з формулою

$$A = \frac{\Delta p}{Q} \left[\frac{\text{кПа}}{\text{л/с}} \right]$$

(2.1)

Величина аеродинамічного носового опору вимірюється як відношення тиску в кілопаскалях на літр за секунду – [кПа / (л / с)] [155; 156].

Вимірювання виконували за допомогою комп'ютерного риноманометру «Optimus» для тестування носового дихання (свідоцтво про державну реєстрацію №14777/2015 від 12.06.2015 р.), який зображено на рис. 2.8 [155; 157].



Рис. 2.8. Комп'ютерний риноманометр «Optimus» [158; 159]

2.6. Біохімічні дослідження

Активність ферментів, концентрацію сірководню і вміст вільного L-оксипроліну досліджували за допомогою «стандартизованої проби» із СО носа. «Стандартизовану пробу» отримували таким чином: мазок із СО носа брали спеціальною стерильною цервікальною цитологічною щіточкою, далі цю

щіточку разом із біологічним матеріалом переносили в пробірку типу Еппендорф об'ємом 3 мл, в яку заздалегідь було набрано 2 мл 0,2 М Трис-НСІ буферного розчину (рН=7,4); буферний розчин зі щіточкою всередині пробірки ретельно збовтували.

Визначення загальної активності NO-синтази (zNOS). Загальну активність NO-синтази визначали за приростом концентрації стабільного метаболіту оксиду азоту – нітриту, після 30 хв інкубації при $t=37,0^{\circ}\text{C}$ 0,2 мл «стандартизованої проби» в інкубаційному середовищі, що містить 2,5 мл 0,2 М Трис-НСІ буферного розчину (рН=7,4), 0,3 мл 320 мМ водного розчину L-аргініну і 0,1 мл 1 мМ розчину НАДФН₂. Активність zNOS розраховували за формулою: $V(zNOS) = (E2-E1) \cdot 2057/N$; мкмоль/хв на г білка, де E1 – оптична щільність до інкубації, E2 – оптична щільність після інкубації, N – концентрація загального білка [160].

Визначення концентрації нітритів (NO₂⁻). Концентрацію нітритів визначали за утворенням кольорових сполук у реакції нітрит-іонів із реактивом Грісса-Ілосвая. Для цього 0,2 мл «стандартизованої проби» додавали до 2,9 мл 0,2 М Трис-НСІ буферного розчину (рН=7,4), після ретельного збовтування відбирали 0,2 мл і переносили в центрифужні пробірки об'ємом 15 мл та додавали 1,8 мл дистильованої води й 0,2 мл 1% розчину сульфанілової кислоти. Залишали на 1 хв у темному місці за кімнатної температури. Потім додавали 0,2 мл 1% розчину α-нафтиламіну й залишали на 10 хв у темному місці за кімнатної температури. Далі отриману суміш фотометрували на спектрофотометрі в кюветі 5 мм проти дистильованої води при довжині хвилі 530 нм [160].

Визначення активності конститутивних ізоформ (κNOS) та індукцибельної ізоформи (iNOS) NO-синтази. Активність κNOS визначали за приростом концентрації стабільного метаболіту оксиду азоту – нітриту, після 60 хв інкубації при $t=37,0^{\circ}\text{C}$ 0,2 мл «стандартизованої проби» в інкубаційному середовищі, що містить 2,5 мл 0,2 М Трис-НСІ буферного розчину (рН=7,4), 0,3 мл 320 мМ водного розчину L-аргініну, 0,1 мл 1 мМ розчину НАДФН₂ і 0,2 мл

1% розчину аміногуанідину гідрохлориду. Активність κNOS розраховували за формулою: $V(\kappa\text{NOS}) = (E_2 - E_1) \cdot 1028,5 / N$; мкмоль/хв на г білка, де E_1 – оптична щільність до інкубації, E_2 – оптична щільність після інкубації, N – концентрація загального білка. Активність iNOS розраховували за формулою $V(i\text{NOS}) = V(\kappa\text{NOS}) - V(\kappa\text{NOS})$ мкмоль/хв на г білка [160].

Визначення активності аргіназ. Активність аргіназ визначали за приростом концентрації L-орнітину. Для аналізу використовують 0,2 мл «стандартизованої проби». Перші 0,1 мл «стандартизованої проби» використовують для визначання початкового вмісту L-орнітину (до інкубації). Для цього до 0,1 мл «стандартизованої проби» додають 0,5 мл 0,2 М фосфатного буферного розчину (pH=7,0), потім – 1 мл льодоцтової кислоти й 0,1 мл нінгідринового реактиву (2,5 г Нінгідрину розчинені в 100 мл кислотної суміші: 2 частини 60% ортофосфорної кислоти і 3 частини льодоцтової кислоти у співвідношенні 6 до 4 із водою). Після чого розчин необхідно кип'ятити на водяній бані 1 год. Потім додають 1 мл 20% трихлороцтової кислоти. Далі розчин центрифугують при 3000 об/хв 40 хв і вимірюють поглинання 1 мл надосаду при довжині хвилі 515 нм проти дистильованої води.

Інші 0,1 мл «стандартизованої проби» із 0,2 мл, що були відібрані для визначення активності аргіназ, використовують для визначення концентрації L-орнітину після інкубації. Для цього до 0,1 мл «стандартизованої проби» необхідно внести 0,5 мл 0,2 М фосфатного буферного розчину (pH=7,0), 0,2 мл 24 мМ розчину L-аргініну. Пробірки закупорюють та інкубують 20 год при $t=37,0^\circ\text{C}$. Потім додають 1 мл льодоцтової кислоти й 0,1 мл нінгідринового реактиву (2,5 г Нінгідрину розчинені в 100 мл кислотної суміші: 2 частини 60% ортофосфорної кислоти і 3 частини льодоцтової кислоти в співвідношенні 6 до 4 із водою). Після чого розчин необхідно кип'ятити на водяній бані 1 год. Потім додають 1 мл 20% трихлороцтової кислоти. Далі розчин центрифугують при 3000 об/хв 40 хв і вимірюють поглинання 1 мл надосаду при довжині хвилі 515 нм проти дистильованої води. Активність аргіназ розраховують за формулою: $V(\text{аргіназ}) = (C_2 - C_1) / (1,2 \cdot N)$; мкмоль/хв на г білка. Де C_2 – концентрація L-

орнітину після інкубації, C_1 – концентрація L-орнітину до інкубації, а N – концентрація білка [160].

Визначення концентрації загального білка. Для визначення концентрації загального білка використовували 0,1 мл «стандартизованої проби», до якої додавали 5 мл робочого біуретового реактиву (2,25 г сегнетової солі, 0,75 г п'ятиводної сірчаної кислоти міді, 0,25 г калію йодиду, розчинені у 50 мл 0,2 М розчину гідроксиду натрію і 200 мл 0,5 % розчину калію йодиду в 0,2 м розчині гідроксиду натрію). Через 30 хв вимірювали оптичну густину на спектрофотометрі в кюветі з товщиною шару 10 мм при довжині хвилі 540 нм проти контролю (5 мл робочого біуретового реактиву) [160].

Визначення концентрації сірководню (H_2S). Концентрацію сірководню визначали за допомогою специфічної реакції сульфідів із N-N-диметил-парафенілендіаміном за наявності іонів Fe^{3+} і надлишку соляної кислоти з утворенням хромогену червоно-рожевого кольору з максимальним світлопоглинанням на довжині хвилі 667 нм. До 0,2 мл «стандартизованої проби» додавали 0,2 мл реагенту на сульфідний аніон (0,4 г N-N-диметил-парафенілендіаміну і 0,6 г ферум (III) хлорид гексагідрату в 100 мл 6 М соляної кислоти). Далі суміш інкубували при кімнатній температурі 15 хв, після чого додавали до кожної пробірки 5 мл 0,1 М соляної кислоти й центрифугували 10 хв при 3000 об/хв. Надосадову рідину переливали в новий ряд центрифужних пробірок і вимірювали величину абсорбції (A) у кюветі з довжиною оптичного шляху 10 мм на довжині хвилі $\lambda=667$ нм [160].

Визначення вмісту вільного L-оксипроліну. До 0,1 мл «стандартизованої проби» наливали по 0,5 мл охолодженого абсолютного спирту, після чого центрифугували 10 хв при 3000 об/хв. Далі додавали 0,1 мл окиснювача (1 частину 7% хлораміну домішують із 4 частинами 0,2 М ацетат-цитратного буферного розчину із рН 6,0). Після 4,5 хв при кімнатній температурі додавали 0,5 мл ізопропілового спирту, далі витримували 4 хв при кімнатній температурі й додавали 0,5 мл реактиву Ерліха (3 об'єми розчину диметиламінобензальдегіду (пара) в хлорній кислоті з 13 об'ємами пропанолу-

2). Потім додавали 1 мл ізопропилового спирту, поміщали на водяну баню і витримували 30 хв при температурі 60°C. Потім вимірювали оптичну густину на спектрофотометрі на довжині хвилі 540 нм у кюветі 10 мм.

Для всіх спектрофотометричних досліджень використовували спектрофотометр «Ulab 101» [160].

Визначення концентрації вільного малонового діальдегіду (МДА).

Принцип методу базується на реакції вільного малонового діальдегіду з 1-метил-2феніл-індолом у суміші метанолу й ацетонітрилу з утворенням хромогену (карбоціаніновий барвник) помаранчевого кольору з максимальним світлопоглинанням на довжині хвилі 586 нм. До 0,2 мл «стандартизованої проби» додавали 0,65 мл 1 mM розчину 1-метил-2феніліндолу в суміші ацетонітрилу і метанолу (3:1). Для запуску реакції до проби додавали 0,15 мл концентрованої соляної кислоти. Після інкубації при температурі 45 °C 40 хв пробу центрифугували 10 хв при 3000 об/хв. Надосадову рідину переливали в новий ряд центрифужних пробірок і додавали 2,5 мл суміші ацетонітрилу та метанолу. Далі вимірювали величину абсорбції (A) у кюветі з довжиною оптичного шляху 10 мм на довжині хвилі $\lambda=586$ нм проти води [161].

Визначення вмісту окисно-модифікованих білків (ОМБ). Метод базується на спектрофотометричному визначенні карбонільних груп, які утворюються при взаємодії активних форм кисню із залишками амінокислот із використанням 2,4-динітрофенілгідразину (2,4-ДНФГ). До 0,2 мл «стандартизованої проби» додавали 0,5 мл 0,1% розчину 2,4-ДНФГ у 2 М розчині соляної кислоти. Після інкубації протягом 20 хв при кімнатній температурі додавали 1 мл 5% розчину трихлороцтової кислоти. Центрифугували протягом 2 хв при 1500 об/хв. Після цього додавали 1 мл 5% розчин ТХО і зливали надосад, не пошкоджуючи осад. Процедуру повторювали тричі до повного знебарвлення осаду. До осаду додавали 3 мл 2,5% розчину гідроксиду натрію й центрифугували протягом 15 хв при 1500 об/хв. Далі визначали абсорбцію (A) проти контролю – 2 М розчин хлориду натрію при довжині хвилі 405 нм, кювета – 10 мм [161].

Для всіх спектрофотометричних досліджень використовували спектрофотометр «Ulab 101».

2.7. Питання етики проведення клініко-лабораторного дослідження

Безпосередньо перед проведенням дослідження в усіх пацієнтів було отримано інформовану згоду відповідно до вимог Конвенції Ради Європи з медичного регламенту і законів України з медичної сфери. Дозвіл на лабораторне дослідження СО носа затверджено комісією з біоетики Полтавського державного медичного університету, протокол № 191 від 25.02.2021 року.

До початку обстеження й лікування кожен пацієнт із діагнозом ХАР був у доступній формі проінформований про мету й методи дослідження, потенційні позитивні наслідки і можливий фізичний дискомфорт. Інформовану згоду після ознайомлення пацієнти підписували особисто. Пацієнти були проінформовані, що в будь-який час вони можуть вийти з дослідження і це не вплине на їхнє подальше медичне обслуговування.

Публікацію й будь-які форми висвітлення даних клініко-лабораторного дослідження виконували зі збереженням конфіденційності.

2.8. Статистичний аналіз отриманих результатів

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакету програм Microsoft Office Excel і розширення до нього Real Statistics 2021. Спочатку визначали, чи відповідає розподіл ознак гаусовій дисперсії (нормальний розподіл). Потім, за умов нормального розподілу ознак, використовували дисперсійний аналіз ANOVA з подальшим попарним порівнянням груп за допомогою t-критерію Стьюдента. Для уникнення феномена множинних порівнянь застосовували поправку за методом Бонферроні. За умов невідповідності розподілу ознак гаусовій дисперсії (ненормальний розподіл) використовували дисперсійний аналіз за методом Краскела-Уоліса з подальшим попарним порівнянням груп за допомогою U-

критерію Манна-Уїтні. Різницю між групами вважали статистично достовірною при $p < 0,05$. Для порівняння пов'язаних величин (різниця між показниками до і після лікування в кожній досліджуваній групі) використовували метод Вілкоксона. Різницю між показниками до і після лікування вважали статистично достовірною при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3. КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ АТРОФІЧНИМ РИНИТОМ

3.1. Ретроспективний аналіз лікування пацієнтів із ХАР

За результатами вивчення й аналізу даних амбулаторних карт лікування 156 пацієнтів з ознаками ХАР було визначено найбільш характерні клінічні ознаки захворювання, особливості їхнього клінічного перебігу, частоту виникнення ускладнень і загострень. Отримані дані лягли в основу розробки поновленої схеми лікування пацієнтів із ХАР, що включала обов'язково в ролі базової терапії лікування за уніфікованим клінічним протоколом (УКП) із додатковим використанням лікувальних методик – PRP терапії та кверцетину.

ХАР трапляється в людей усіх вікових категорій і не має статевої залежності, хоча певні вікові та статеві особливості, за даними ретроспективного дослідження, наявні (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Розподіл пацієнтів ретроспективного дослідження за віком і статтю

Вік	Усього		чоловіки		жінки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
18-25	17	10,90	7	4,49	10	6,41
26-35	30	19,23	15	9,62	15	9,62
36-45	26	16,67	13	8,33	13	8,33
46-55	51	32,69	18	11,54	33	21,15
56 та >	32	20,51	14	8,97	18	11,54
Усього	156	100	67	42,95	89	57,05

Для кращої ілюстративності частину цих даних представлено на рис. 3.1. Дані дослідження амбулаторних карт пацієнтів із ХАР показують, що ця хвороба охоплює всі вікові категорії. Помітне достовірне превалювання осіб жіночої статі в старших вікових категоріях: 46 – 55 і 56 та > роках. У вікових

групах до 46 років достовірної різниці в захворюваності між чоловіками й жінками не виявлено.

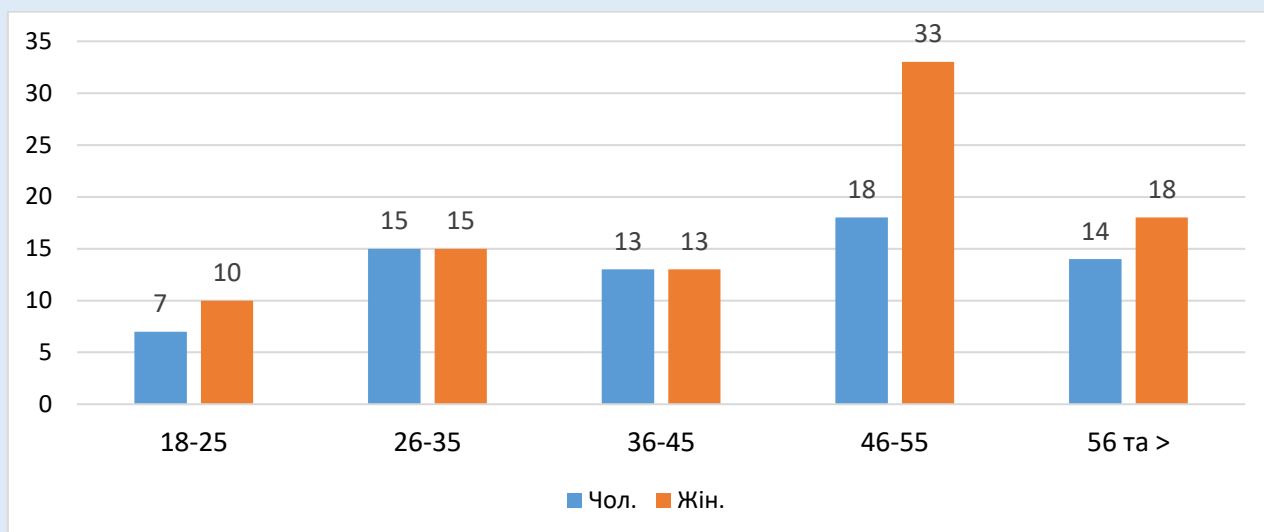


Рис. 3.1. Співвідношення осіб чоловічої та жіночої статі в різних вікових категоріях (ретроспективне дослідження)

Дані скарг пацієнтів указують на основні причини їх звернень у ЛОР-кабінет поліклініки. Найбільш частою скаргою, характерною для переважної більшості пацієнтів, було відчуття дискомфорту в переддвер'ї та порожнині носа, яке зазвичай посилювалося при форсованому диханні. Сухість у носі також можна віднести до дискомфортних явищ, але нерідко пацієнти ці поняття розділяли, тому ми віднесли їх до різних видів суб'єктивних ознак ХАР.

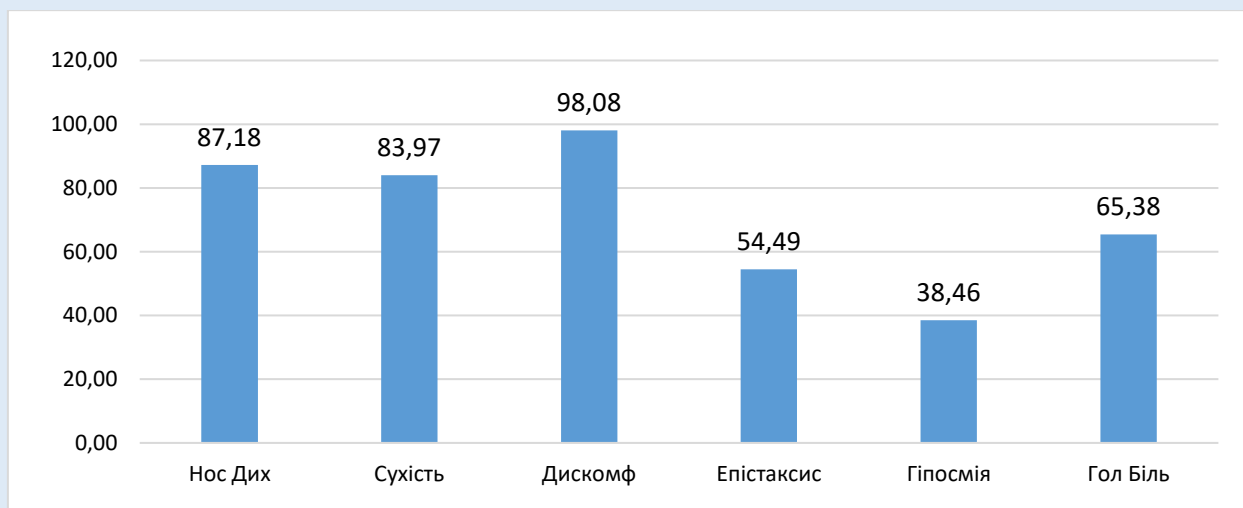


Рис. 3.2. Характерні скарги пацієнтів із ХАР (ретроспективне дослідження)

Утруднення носового дихання було в переважній більшості пацієнтів (87,18%), причому ця скарга мала не постійний, а періодичний характер (Рис.3.2). При відшаруванні кірок носове дихання на певний час стабілізувалося, але згодом ця скарга відновлювалася. У всіх випадках пацієнтам з утрудненням носового дихання проводили ендоскопічну ревізію остіомеатальних комплексів і носоглотки. 26 пацієнтам (16,67%), зважаючи на больовий синдром і повторюваність захворювання протягом коротких проміжків часу, призначали КТ навколоносових пазух.

18 пацієнтам (11,54%) було призначено консультацію алерголога, що свідчить про складності диференціувальної діагностики за перебігу ХАР, коли до патологічного процесу залучаються носові раковини.

Носова кровотеча (епістаксис) виникала в більшості пацієнтів (58,97%) періодично, при травматичному відриванні кірочок. Іноді це було при грубому очищенні носа шляхом сякання, зняття кірочок гігієнічними паличками, а інколи навіть на ЛОР-огляді, у разі необережного користування ендоскопом.

У випадках наявності гіпосмії або аносмії проводили ендоскопію ділянки regio olfactoria для диференціувальної діагностики респіраторної та есенціальної або функціональної природи захворювання.

Найбільш частою ендоскопічною ознакою ХАР (Рис. 3.3) була наявність кірочок у переддвер'ї та порожнині носа, із їх розповсюдженням на нижні та середні носові раковини. У більшості випадків при знятті кірочок зі слизової оболонки виникала невелика геморагія, інколи – лише петехіальні крововиливи. В'язкий слиз найчастіше оточував кірочки, при їх знятті покривав уражену ділянку слизової оболонки. Колір слизу – від жовтуватого до темно-сірого, ступінь розповсюдженості – від переддвер'я носа до покриття майже всієї поверхні СО.

Крововиливи – характерні ознаки атрофічного процесу – мали вигляд невеличких червоно-коричневих плям у товщі слизової оболонки. Лакова слизова – ознака хронічного атрофічного процесу, блідо-рожева сухувата слизова, легко ранима при торканні. Перфорація – як типове ускладнення ХАР, що виникає за довготривалого перебігу захворювання. Найчастішою її локалізацією є ділянка переддвер'я носа в зоні Кіссельбаха. Загалом було виявлено 11 пацієнтів (7,05%), які мали це ускладнення. У жодному випадку це не була ятрогенна патологія, що нерідко виникає як наслідок проведеного хірургічного втручання – септопластики.



Рис.3.3. Характерні ендоскопічні ознаки в пацієнтів із ХАР (ретроспективне дослідження)

Зіставлення основних суб'єктивних і об'єктивних ознак захворювання в осіб чоловічої та жіночої статі не виявило достовірних розбіжностей у частоті їх виявлення (Рис. 3.4).

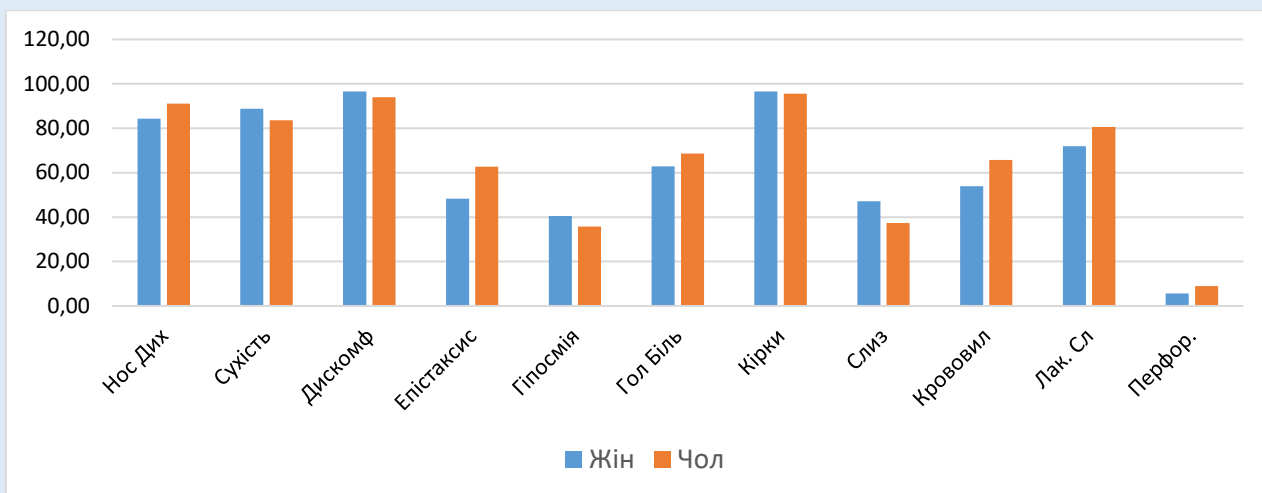


Рис. 3.4. Співвідношення основних суб'єктивних і об'єктивних ознак у осіб жіночої та чоловічої статі

Рецидиви ХАР (Рис. 3.5), що проявлялися повторним епізодом захворювання протягом 1-3 місяців і вимагали повторного проведення лікувального курсу, виникли в 59 пацієнтів (37,82%). Причому протягом усього терміну дослідження вони виникали багаторазово .

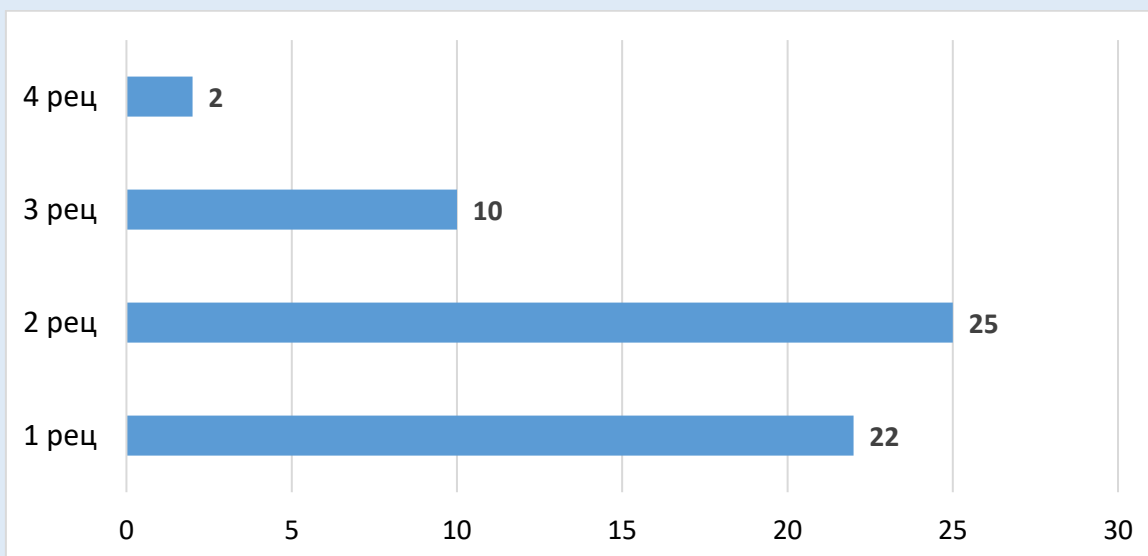


Рис.3.5. Кількість пацієнтів із рецидивами ХАР (ретроспективне дослідження)

Слід зазначити, що міжрецидивний період у більшості пацієнтів із ХАР супроводжувався певною клінічною симптоматикою з погіршенням якості життя. Але в людей із ХАР виникає адаптація до певних клінічних проявів захворювання, тому до лікаря вони звертаються лише за його маніфестації.

Дані ретроспективного дослідження дали змогу визначити основні клінічні суб'єктивні й об'єктивні ознаки ХАР, частоту виникнення рецидивів захворювання й ускладнення (перфорація переділки носа).

Отримані дані стали підґрунтям для розробки поновленого клінічного протоколу лікування пацієнтів із ХАР.

Отже, підсумками нашого ретроспективного дослідження були:

- визначення кількісних клінічних суб'єктивних і об'єктивних показників симптомів ХАР;
- визначення схильності до рецидивування в ранній період після проведеної терапії за УКП.

Аналіз даних ретроспективного дослідження дав змогу визначитися з клінічною симптоматикою ХАР, яка б слугувала маркером захворювання. Причому для ХАР характерна наявність цілого симптомокомплексу, що в переважній більшості випадків при виникненні загострення проявляється всіма симптомами одночасно.

Але навіть у фазі стійкої ремісії певна кількість скарг і поодинокі ендоскопічні ознаки в пацієнтів із ХАР усе ж наявні. Проте ці скарги мають транзиторний характер і завдяки адаптивним механізмам респіраторного тракту суттєво не впливають на якість життя.

3.2. Загальні результати клінічного обстеження

Клінічні дослідження базуються на даних обстеження 98 пацієнтів, хворих на ХАР, серед яких жінок було 46 (46,93%), чоловіків – 52 (53,06%) (Табл.3.1). Вік обстежених пацієнтів коливався від 18 до 82 років. Достовірної різниці в характері перебігу захворювання залежно від віку і статі ми в нашому клінічному дослідженні не виявили. Тяжкі варіанти перебігу ХАР, атипіві прояви захворювання траплялися в усіх вікових категоріях пацієнтів.

Розподіл пацієнтів за віком і статтю

Вік	Усього		Чоловіки		Жінки	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
18-25	17	17,35	9	9,18	8	8,16
26-35	30	30,61	21	21,43	9	9,18
36-45	14	14,29	9	9,18	5	5,10
46-55	24	24,49	11	11,22	13	13,27
Старше 56	13	13,27	2	2,04	11	11,22
Усього	98	100	52	53,06	46	46,94

Визначено достовірну вікову різницю: у групі 26-35 років превалювали особи чоловічої статі: 21,43% до 9,18% (Рис.3.6). У вікових групах 46-55 і 56 та > превалювали особи жіночої статі, що відповідає даному показнику в осіб ретроспективного дослідження.

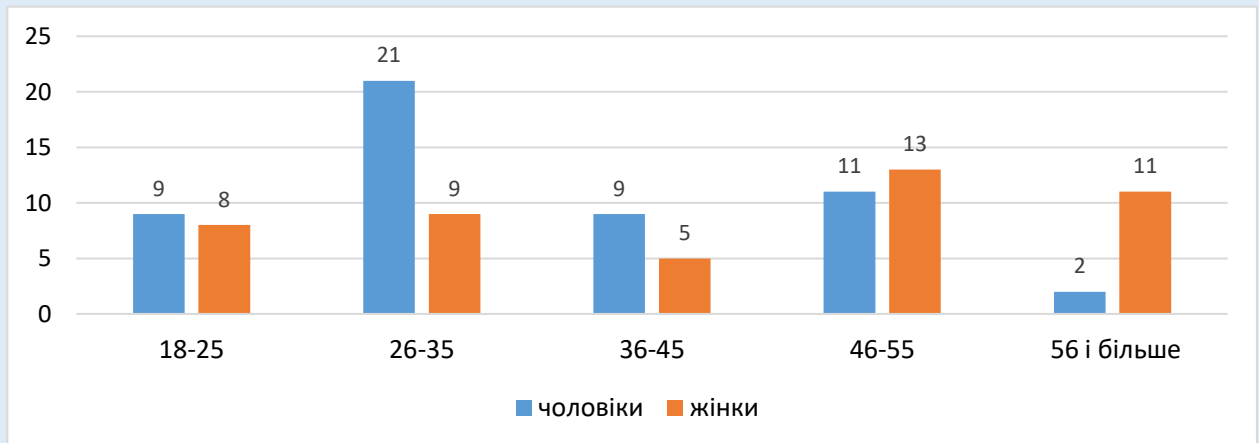


Рис. 3.6. Розподіл пацієнтів за віковими групами і статтю

Слід зазначити, що достовірної різниці між клінічними проявами ХАР у пацієнтів чоловічої та жіночої статі не виявлено, як при первинному обстеженні, так і в процесі лікування – на всіх його етапах. Достовірної різниці

також не виявлено при проведенні функціональних досліджень щодо визначення стану МЦК і проведенні риноманометрії.

3.3. Динаміка змін суб'єктивних клінічних показників у пацієнтів із ХАР

Таблиця 3.3

Результати визначення найбільш характерних суб'єктивних ознак (скарг) пацієнтів досліджуваних груп

Група досл.	День дослідж.	Суб'єктивні ознаки (% від групи дослідження)					
		Утруднення нос. дих.	Сухість у носі	Назальний дискомфорт.	Епістаксис	Гіпосмія	Гол. біль
1	1	86,21	75,86	100,00	41,38	48,28	55,17
	18	31,03	41,38	93,10	0,00	31,03	3,45
	28	10,34	82,76	72,41	0,00	6,90	0,00
	60	89,66	68,97	93,10	3,45	31,03	3,45
2	1	89,47	100,00	94,74	57,89	26,32	57,89
	18	10,53	94,74	52,63	0,00	21,05	5,26
	28	0,00	100,00	36,84	0,00	10,53	0,00
	60	84,21	73,68	68,42	5,26	10,53	0,00
3	1	88,46	96,15	100,00	65,38	34,62	69,23
	18	11,54	92,31	61,54	0,00	26,92	7,69
	28	0,00	76,92	46,15	0,00	23,08	0,00
	60	73,08	69,23	73,08	0,00	23,08	0,00
4	1	83,33	95,83	100,00	41,67	29,17	70,83
	18	12,50	70,83	87,50	0,00	12,50	4,17
	28	8,33	33,33	91,67	0,00	12,50	0,00
	60	29,17	25,00	58,33	0,00	8,33	0,00

Розглянемо динаміку клінічної симптоматики в пацієнтів 1 групи дослідження (група порівняння): терапія за стандартним протоколом надання

медичної допомоги (Рис.3.1). До початку лікування домінуючими симптомами в переважній більшості досліджуваних були такі: утруднення носового дихання (86,21%), сухість порожнини носа (75,86%) і назальний дискомфорт, що відчували всі пацієнти 1 групи дослідження (100%).

У разі утруднення носового дихання, особливо стабільного характеру, ендоскопічне обстеження проводили ретельніше, із застосуванням назальних деконгестантів і ревізії остіомеатальних комплексів і носоглотки, щоб відкинути девіацію переділки носа і явища риносинуситу чи новоутворень порожнини носа й носоглотки.

Періодичні носові кровотечі, що мали місцеву природу і зазвичай не були пов'язані з підвищенням артеріального тиску чи вживанням антикоагулянтів і дезагрегантів, траплялися в 41,38% пацієнтів. Гіпосмія або в окремих випадках і аносмія були в 48,28%. Головний біль, який у пацієнтів із ХАР зазвичай мав періодичний характер, був характерним для всіх груп дослідження за наявності твердих кірок у переддвер'ї й порожнині носа і траплявся в 55,17% досліджуваних.

Динаміка всіх суб'єктивних показників змінювалася різною мірою. Найстабільнішим був симптом назального дискомфорту, який у пацієнтів 1 клінічної групи практично не змінювався і був у понад 90% досліджуваних. Сухість порожнини носа також мала переважна кількість досліджуваних: найвищі рівні виявлено на початку лікування і на 28 день дослідження.

У переважній більшості пацієнтів симптом сухості порожнини носа на фоні елімінаційної терапії, рекомендованої уніфікованим клінічним протоколом, практично зник, і на 60 день дослідження траплявся лише в поодиноких випадках – 3,45%. Показник гіпосмії також зазнав суттєвих змін: із початкового показника – 48,28% він знизився до 6,9%, але згодом, на 60 добу дослідження (за відсутності системного лікування), він повернувся і склав 31,03%. Слід зазначити, що в пацієнтів, у яких була повна відсутність нюху – аносмія, його відновлення не спостерігалось у жодного пацієнта досліджуваних

груп. При цьому ознак озени (специфічного атрофічного риніту) у цих пацієнтів не виявлено.

Однієї з найбільш позитивних суб'єктивних змін зазнали пацієнти, що мали систематичний головний біль. Так, на початку лікування цей симптом був характерним майже половині пацієнтів 1 групи – 55,17%. А протягом наступних етапів клінічного спостереження траплявся лише епізодично.

Динаміка клінічної симптоматики в пацієнтів 2 і 3 груп дослідження достовірно не відрізнялася. На 60 добу дослідження утримували «лідерство» три клінічні ознаки: утруднення носового дихання, сухість порожнини носа й назальний дискомфорт. Хоча на проміжних етапах дослідження – 18 і 28 доба – ці показники достовірно зменшувались.

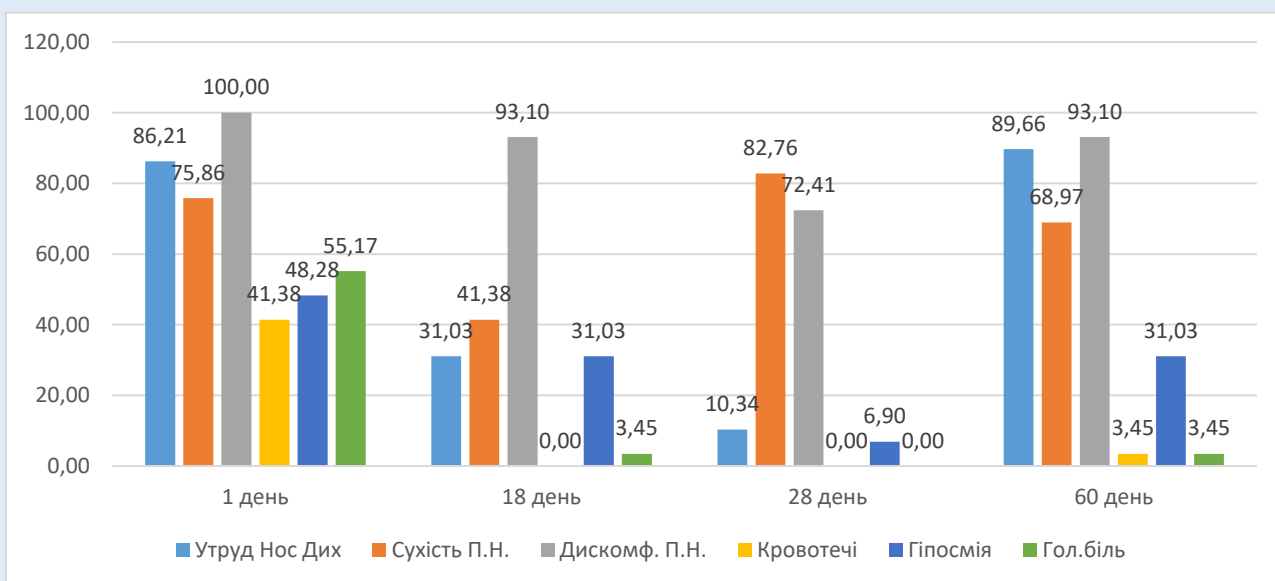


Рис.3.3. Динаміка клінічної симптоматики в пацієнтів 1 групи

Найбільш характерними змінами протягом усього періоду дослідження було достовірне зменшення скарг на сухість порожнини носа й головний біль. Так, на початку лікування ці показники виявлено приблизно в половині пацієнтів, а на 60 добу – лише в поодиноких випадках.

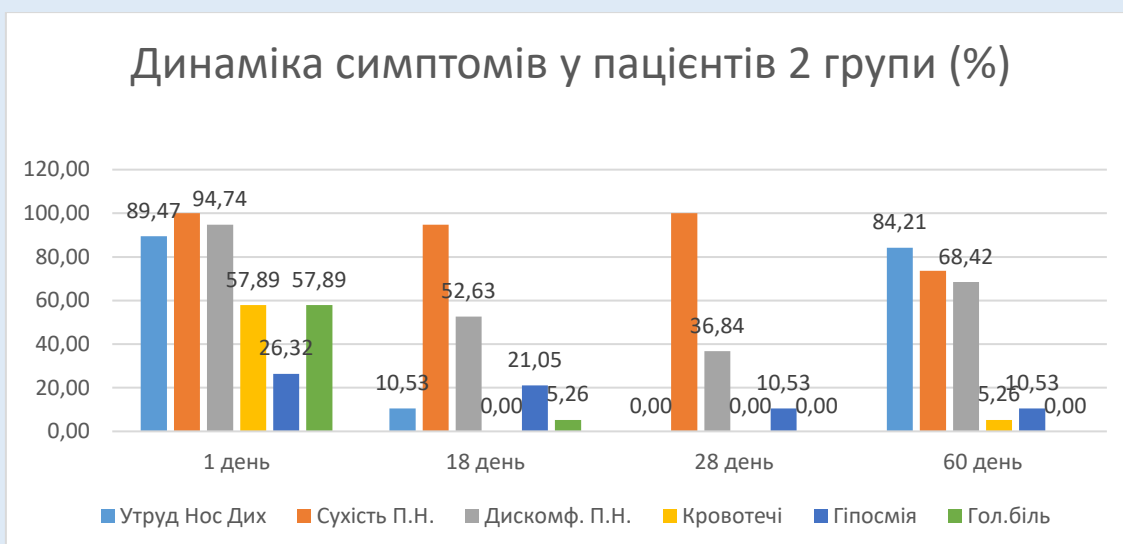


Рис. 3.4. Динаміка клінічної симптоматики в пацієнтів 2 групи

Скарги на носові кровотечі теж зазнали достовірних змін: у пацієнтів усіх груп уже на 18 і 28 добу спостереження вони практично не траплялися. І ця позитивна ознака зберіглася до завершення клінічного дослідження – 60 доби.

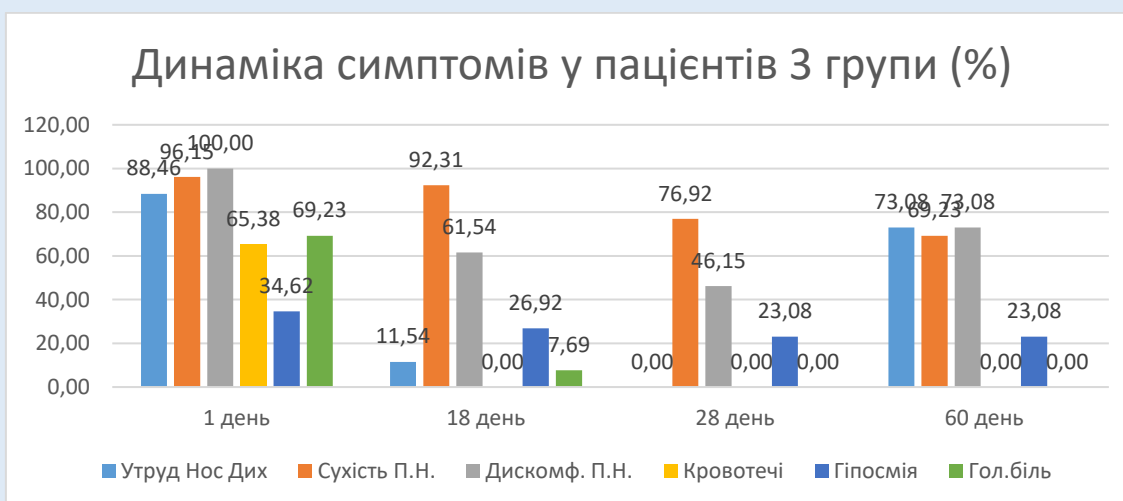


Рис.3.5. Динаміка клінічної симптоматики в пацієнтів 3 групи

Динаміка клінічної симптоматики в пацієнтів 4 групи достовірно відрізнялась від такої в пацієнтів 1 – 3 груп дослідження. Єдиний клінічний симптом, динаміка якого була притаманна пацієнтам усіх клінічних груп, – це назальний дискомфорт. Хоча й він у пацієнтів 4 групи на 60 добу дослідження достовірно відрізнявся від його рівня на день початку лікування: від 95,83% до 58,33% відповідно.

Але найбільш значущою розбіжністю між суб'єктивними показниками пацієнтів 4 групи було достовірне зменшення скарг на утруднення носового дихання й сухість порожнини носа: із 83,33% до 29,17% і з 95,83% до 25,0% відповідно.

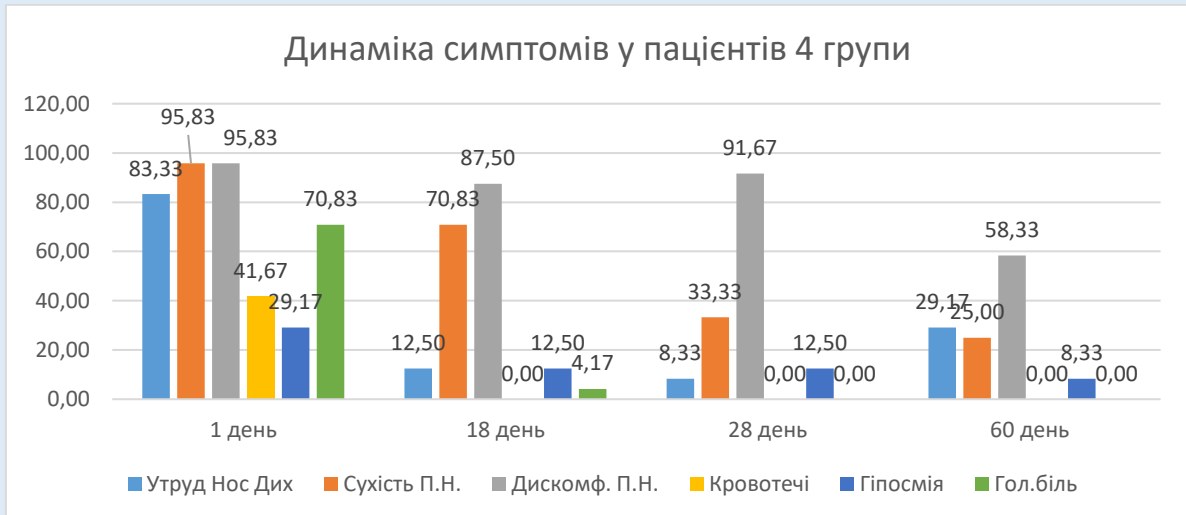


Рис. 3.6. Динаміка проявів основних назальних симптомів у пацієнтів 4 клінічної групи

Отже, за результатами аналізу дослідження клінічної симптоматики можна зробити висновок, що лікування ХАР у пацієнтів усіх досліджуваних груп мало достовірну клінічну ефективність. Достовірною ознакою високої клінічної ефективності в пацієнтів 4 групи дослідження, де на фоні традиційної терапії ХАР за протоколом додатково застосовували PRP терапію і кверцетин, стало те, що показники клінічного здоров'я в групі в цілому виглядали достовірно краще, ніж у пацієнтів 1, 2 і 3 клінічних груп.

3.4. Динаміка змін об'єктивних клінічних показників у пацієнтів із ХАР

Протягом усього періоду клінічного дослідження на фоні проведення терапії відповідно до визначеного дизайну всім пацієнтам із ХАР проводили інструментальні ендоскопічні дослідження із застосуванням ригідних ендоскопів. Усі ці дані систематизовано і внесено до табл. 3.2.

Таблиця 3.3

Результати визначення найбільш характерних об'єктивних ознак пацієнтів досліджуваних груп

Група досл.	День дослідж.	Об'єктивні дані (ендоскопічна картина) (у % до групи дослідження)				
		Кірки порожнини носа	В'язкий слиз	Крововиливи	Лакова слизова	Перфорація П.Н.
1	1	100,00	17,24	41,38	68,97	3,45
	18	24,14	89,66	17,24	48,28	3,45
	28	3,45	68,97	13,79	6,90	3,45
	60	51,72	62,07	0,00	51,72	3,45
2	1	94,74	15,79	73,68	94,74	0,00
	18	15,79	94,74	5,26	15,79	0,00
	28	0,00	84,21	5,26	5,26	0,00
	60	57,89	89,47	5,26	31,58	0,00
3	1	96,15	46,15	57,69	69,23	3,85
	18	3,85	88,46	26,92	30,77	3,85
	28	0,00	76,92	0,00	19,23	3,85
	60	57,69	73,08	3,85	19,23	3,85
4	1	95,83	41,67	66,67	62,50	0,00
	18	4,17	100,00	33,33	20,83	0,00
	28	0,00	91,67	4,17	8,33	0,00
	60	20,83	62,50	0,00	4,17	0,00

Як показано в таблиці, під час інструментального дослідження першочергово визначали 5 клінічних показників: 1 – наявність кірок у переддвер'ї та порожнині носа; 2 – в'язкий слиз, що покриває уражену ділянку СО носа; 3 – крововиливи в слизову оболонку; 4 – симптом «лакової» СО; 5 – наявність перфорацій переділки носа в зоні ураження.

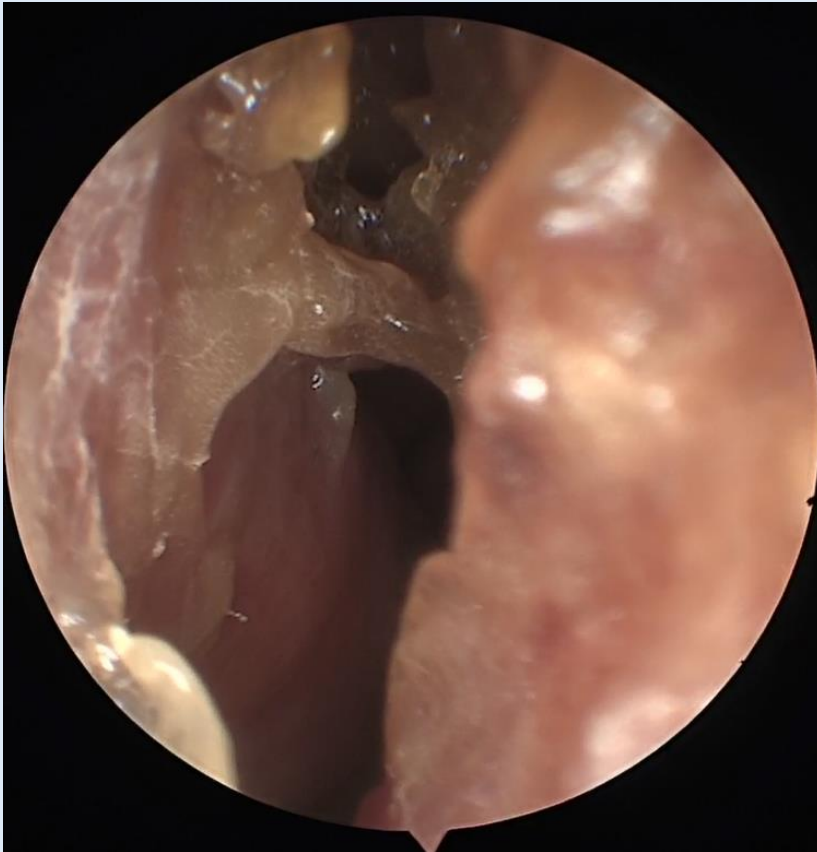


Рис. 3.6. Кірки в переддвер'ї носа (ендоскопічна картина до початку лікування)

Зазвичай кірки покривали передні відділи переділки носа і розповсюджувалися на протилежні – бічні ділянки порожнини носа, зокрема на нижню й рідше – середню носові раковини (Рис.3.6).

Визначити ступінь набрякових явищ носових раковин, наявність гіперемії, ціанозу чи інших кольорових показників слизової порожнини носа загалом і носових раковин зокрема було досить важко. Це пов'язано з тим, що

на початкових етапах дослідження слизова оболонка погано візуалізувалася внаслідок наявності кірок або в'язкого слизу. На наступних етапах дослідження колір слизової можна було добре визначити, але можливості його порівнювати не було.

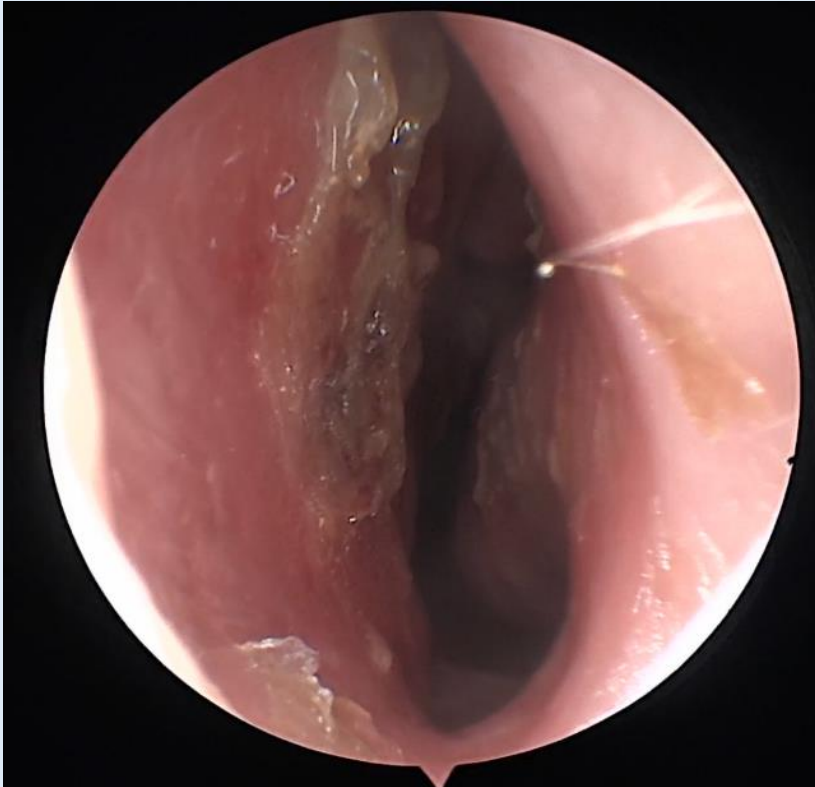


Рис. 3.7. Залишки кірок у переддвер'ї носа
(ендоскопічна картина на 18 добу лікування)

Динаміку основних об'єктивних ознак АР, виявлену в процесі обстеження в пацієнтів 1 групи дослідження, показано на рис. 3.8. Привертає увагу те, що до початку лікування в переважній більшості пацієнтів виявляється наявність кірочок у порожнині й переддвер'ї носа – 96,55%. Згодом, на 18 і 28 добу дослідження, кількість пацієнтів із кірочками в носі достовірно зменшується і становить 24,14 і 3,45% відповідно. Але після завершення лікування, на 60 добу дослідження, у багатьох пацієнтів кірочки знову відновилися, кількість таких пацієнтів склала 51,72%.

Необхідно зазначити, що показник наявності в'язкого слизу достовірно збільшився: його максимум припав на 18 добу – 89,66%, на 28 добу – 68,98% і на 60 день – 62,07%. І цей показник значно більший, ніж показник первинного обстеження, який склав лише 17,24%.

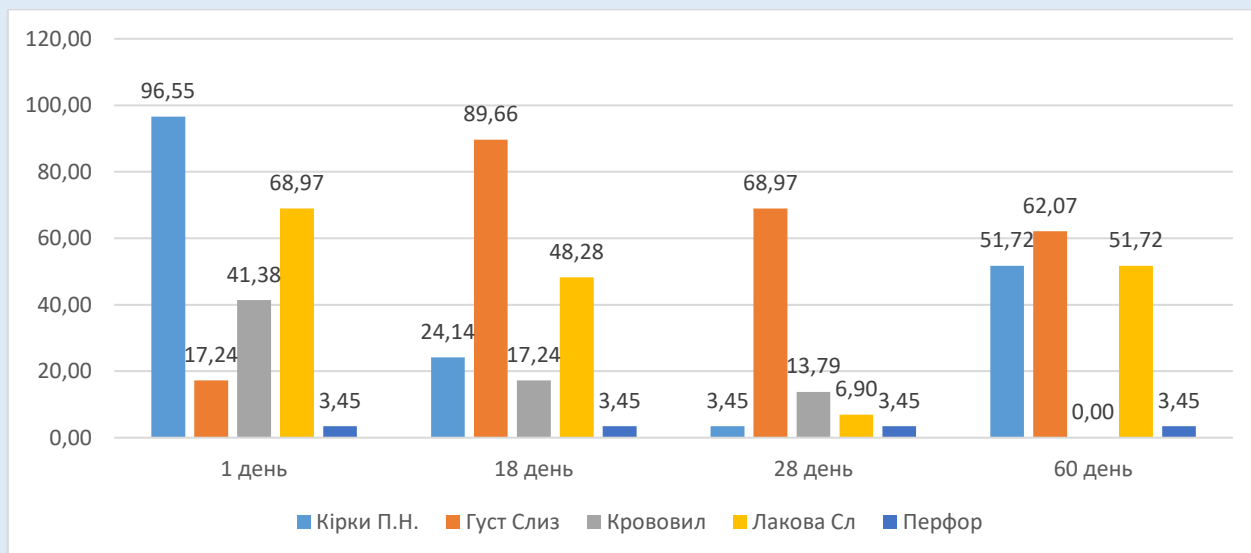


Рис. 3.8. Об'єктивні ознаки АР у пацієнтів 1 групи дослідження

Зростання показника наявності в'язкого слизу, на нашу думку, відбувається за рахунок зменшення кількості кірок, включення відновних механізмів поновлення слизової, а ці процеси супроводжуються ексудацією, що і проявляється збільшенням маси слизу. Не відкидаємо також можливість подразнювальної дії ізотонічного розчину NaCl на ушкоджену слизову оболонку.

Динаміка наявності крововиливів у слизову оболонку характеризується їх поступовим зменшенням аж до повної відсутності на 60 добу в пацієнтів 1 групи.

Щодо перфорацій переділки носа (рис. 3.9), що є проявом атрофічного процесу, а не ятрогенної септопластики, то їхня кількість була незначною. Вплив на наявність кірок, геморагій був позитивним: у всіх пацієнтів із перфорацією переділки носа зникали наявні кірочки і мікрогеморагії по краю перфоративного отвору. В окремих випадках після проведеного лікування

пацієнтам пропонували проведення відновного хірургічного лікування: пластики перфоративного отвору.

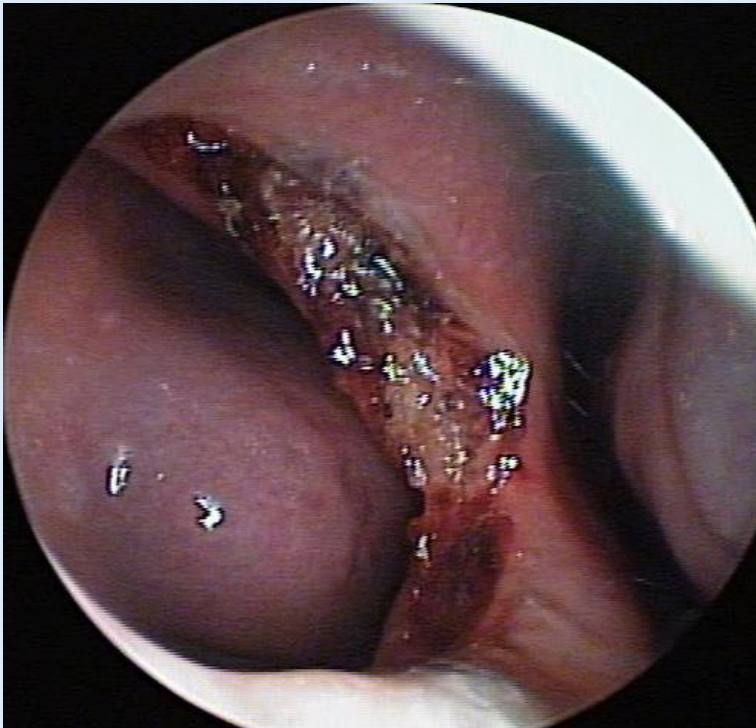


Рис. 3.9. 1 група. Перфорація переділки носа (28 день лікування)

У пацієнтів 1,2 і 3 груп динаміка ендоскопічних змін на фоні АР була відносно однотипною: відбувалися синхронні зміни наявності кірочок – їх динамічне зменшення зі збільшенням маси в'язкого слизу в ділянках попереднього розташування кірочок. Характерна для атрофічного процесу «лакова» слизова оболонка повною мірою не зникала, але її площа й ареал поширення на СО переважно переділки носа суттєво зменшувалися. Хоча на 60 добу дослідження в пацієнтів 1, 2 і 3 груп він відновлювався і складав 51,78%, 31,58% і 19,23% відповідно.

У пацієнтів 4 групи дослідження динаміка об'єктивних ендоскопічних показників мала свої особливості (Рис.3.10). У першу чергу вони стосуються кірочок у переддвер'ї та порожнині носа (Рис.3.7) у віддалені терміни дослідження – на 60 добу: кількість таких пацієнтів становила 20,83% проти 95,83% напередодні початку лікування.

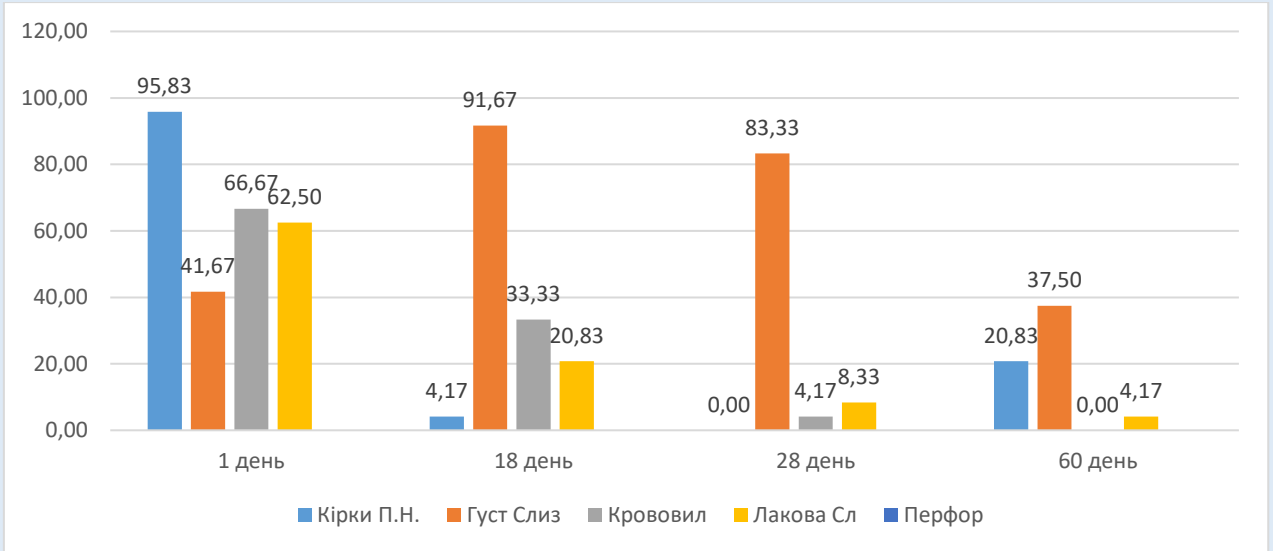


Рис.3.10. Динаміка показників риноскопії в пацієнтів 4 групи

Показник наявності в'язкого слизу також відповідав загальній динаміці цього ендоскопічного прояву в інших клінічних групах, але на 60 день дослідження його рівень достовірно зменшився і склав 37,5%.

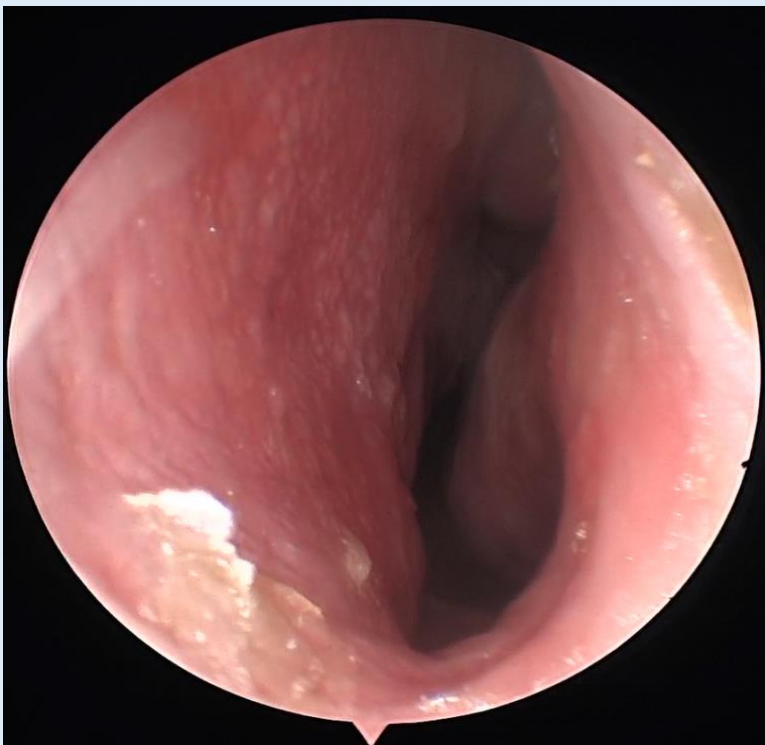


Рис. 3.11. Кірки відсутні (ендоскопічна картина на 60 добу клінічного спостереження)

Отже, підсумовуючи отримані дані ендоскопічного спостереження за лікувальним процесом у пацієнтів із ХАР робимо висновок, що традиційна терапія за УКП, що включає зрошення носа ізотонічним розчином і кунжутною олією в поєднанні з PRP терапією і застосуванням кверцетину, має певні клінічні переваги. Вони позначаються насамперед на підвищенні рівня відновлення слизової від кірочок – до 20,83%, зменшенні кількості пацієнтів із наявністю типової ознаки атрофії СО порожнини носа – від 62,5% до 4,17%. Ці дані можуть бути свідченням вищої клінічної ефективності застосування PRP терапії в поєднанні з кверцетином.

3.5. Визначення стану мукоциліарної транспортної системи (МЦК) у пацієнтів із ХАР

Дослідження МЦК виконували в стандартних умовах особам контрольної групи й усім пацієнтам досліджуваних груп відповідно до дизайну дослідження.

Таблиця 3.4

Порівняння МЦК між групами дослідження (M ± SD)

Термін дослідження	Групи дослідження			
	1 група (n=29)	2 група (n=19)	3 група (n=26)	4 група (n=24)
1 день	25,1 ± 6,2	26,2 ± 7,5	25,6 ± 6,7	26,5 ± 6,9
18 день	21,2 ± 7,2	21,5 ± 7,2	20,9 ± 7,7	21,4 ± 8,3
28 день	20,2 ± 7,8	19,8 ± 7,9	20,6 ± 8,1	20,0 ± 8,5
60 день	23,6 ± 5,3	23,1 ± 6,6	22,6 ± 6,1	19,9 ± 6,7*

Примітка: * - достовірність різниці між показниками 1 і 4 груп, p<0,05.

Показники МЦК у пацієнтів із ХАР порівнювали з показником групи контролю (Рис.3.12). Діаграма характеризує достатньо велику розбіжність у

показнику МЦК навіть у практично здорових осіб без ознак хронічних захворювань порожнини носа і навколоносових пазух, без наявності патологічних змін переділки носа. Звісно, патологічні стани порожнини носа можуть суттєво вплинути на стан МЦК носа.

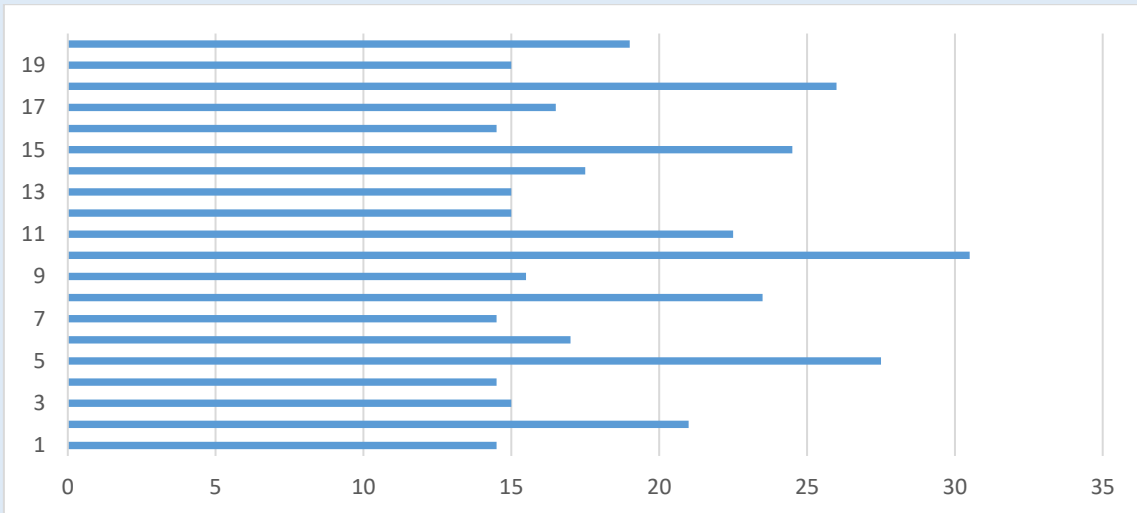


Рис. 3. 12. МЦК контрольної групи

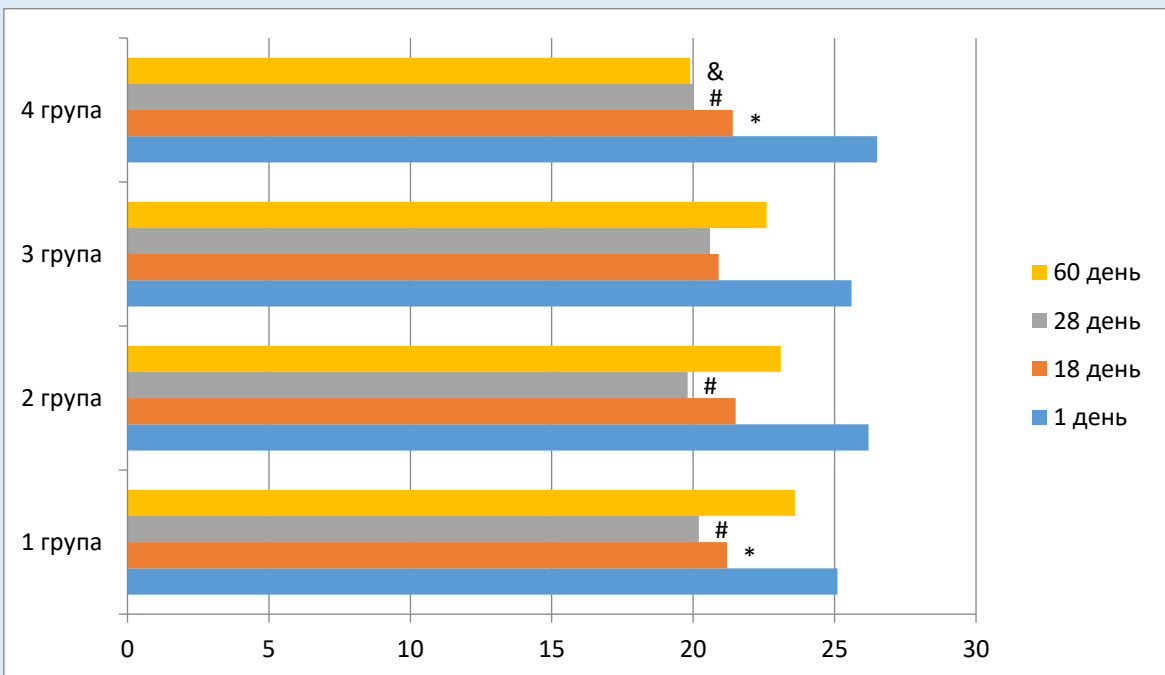


Рис.3.13. Порівняльна характеристика МЦК у пацієнтів досліджуваних груп

Примітка: * – достовірність різниці між показниками 1 і 18 дня, $p < 0,05$;

– достовірність різниці між показниками 1 і 28 дня, $p < 0,05$;

& – достовірність різниці між показниками 1 і 60 дня, $p < 0,05$.

Спостерігається вірогідне підвищення рівня МЦК у пацієнтів із

атрофічним ринітом у перший день дослідження в порівнянні з особами контрольної групи (Рис. 3.14).

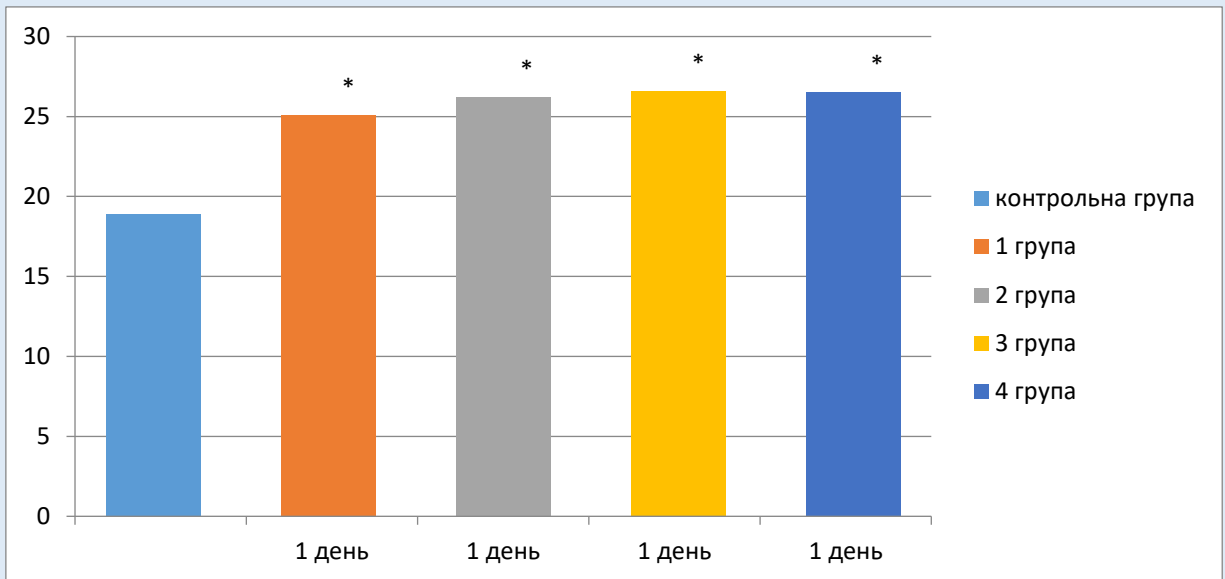


Рис.3.14. Порівняння рівнів МЦК контрольної групи й дослідних груп на перший день дослідження

Примітка: * – достовірність різниці між контрольною групою і 1, 2, 3, 4 групами дослідження, $p < 0,001$.

На 60 день дослідження спостерігається підвищення рівнів МЦК, що достовірно відрізняються від осіб контрольної групи, у першій, другій і третій групах дослідження ($p < 0,01$) (Рис. 3.15).

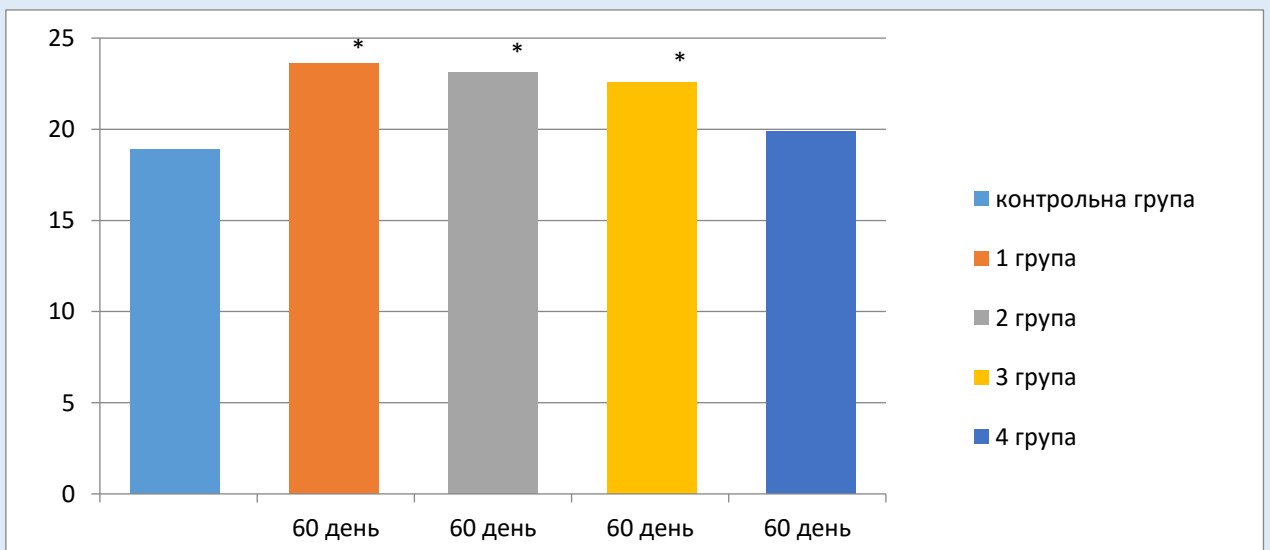


Рис. 3.15. Порівняння рівнів МЦК контрольної групи і дослідних груп на 60 день дослідження

Примітка: * – достовірність різниці між контрольною групою і 1, 2, 3 групами дослідження, $p < 0,01$.

Показник МЦК четвертої групи на 60 день дослідження знизився і не мав вірогідної різниці з рівнем МЦК осіб контрольної групи.

На 18 і 28 день дослідження вірогідних розбіжностей між показниками МЦК контрольної групи і групами дослідження не спостерігалось.

Отже, результати дослідження МЦК у пацієнтів досліджуваних груп свідчать про вищу клінічну ефективність поєданого застосування PRP терапії та кверцетину, про що свідчить показник стану МЦК при дослідженні у віддалений період, що достовірно не відрізнявся від показника контрольної групи.

3.6. Визначення стану дихальної функції носа за даними риноманометрії в пацієнтів із ХАР

Таблиця 3.5

Порівняння показників риноманометрії в групах дослідження і групі контролю (M ± SD)

Термін дослідження	Групи дослідження					
	показники	контрольна група (n=20)	1 група (n=29)	2 група (n=19)	3 група (n=26)	4 група (n=24)
1 день	R150 Pa	0,195 ± 0,06	0,296 ± 0,22	0,289 ± 0,25	0,296 ± 0,27	0,288 ± 0,24
	R150 w Pa	0,168 ± 0,05	0,271 ± 0,25	0,266 ± 0,23	0,262 ± 0,23	0,260 ± 0,21
18 день	R150 Pa		0,258 ± 0,17	0,256 ± 0,19	0,261 ± 0,18	0,235 ± 0,13
	R150 w Pa		0,223 ± 0,16	0,229 ± 0,16	0,234 ± 0,15	0,211 ± 0,11
28 день	R150 Pa		0,223 ± 0,07	0,233 ± 0,15	0,226 ± 0,13	0,229 ± 0,12
	R150 w Pa		0,197 ± 0,05	0,218 ± 0,14	0,210 ± 0,12	0,209 ± 0,10
60 день	R150 Pa		0,213 ± 0,05	0,237 ± 0,15	0,218 ± 0,11	0,205 ± 0,12
	R150 w Pa		0,191 ± 0,03	0,219 ± 0,14	0,203 ± 0,09	0,177 ± 0,09*

Примітка: R150 Pa – базальний показник вимірювання опору в обох половинах носа на вдиху при фіксованому значенні диференціального тиску 150 Па, (Па/см³/с); R 150 w Pa – показник вимірювання опору в обох половинах носа **на вдиху** при фіксованому значенні диференціального тиску 150 Па після проведення анемізації, (Па/см³/с); * - достовірність різниці між показниками 1 та 4 груп, p<0,05.

Спостерігається вірогідна різниця між показником риноманометрії, що виміряний при перепаді тиску 150 Па після проведення анемізації між першою та четвертою дослідними групами на 60 день спостереження.

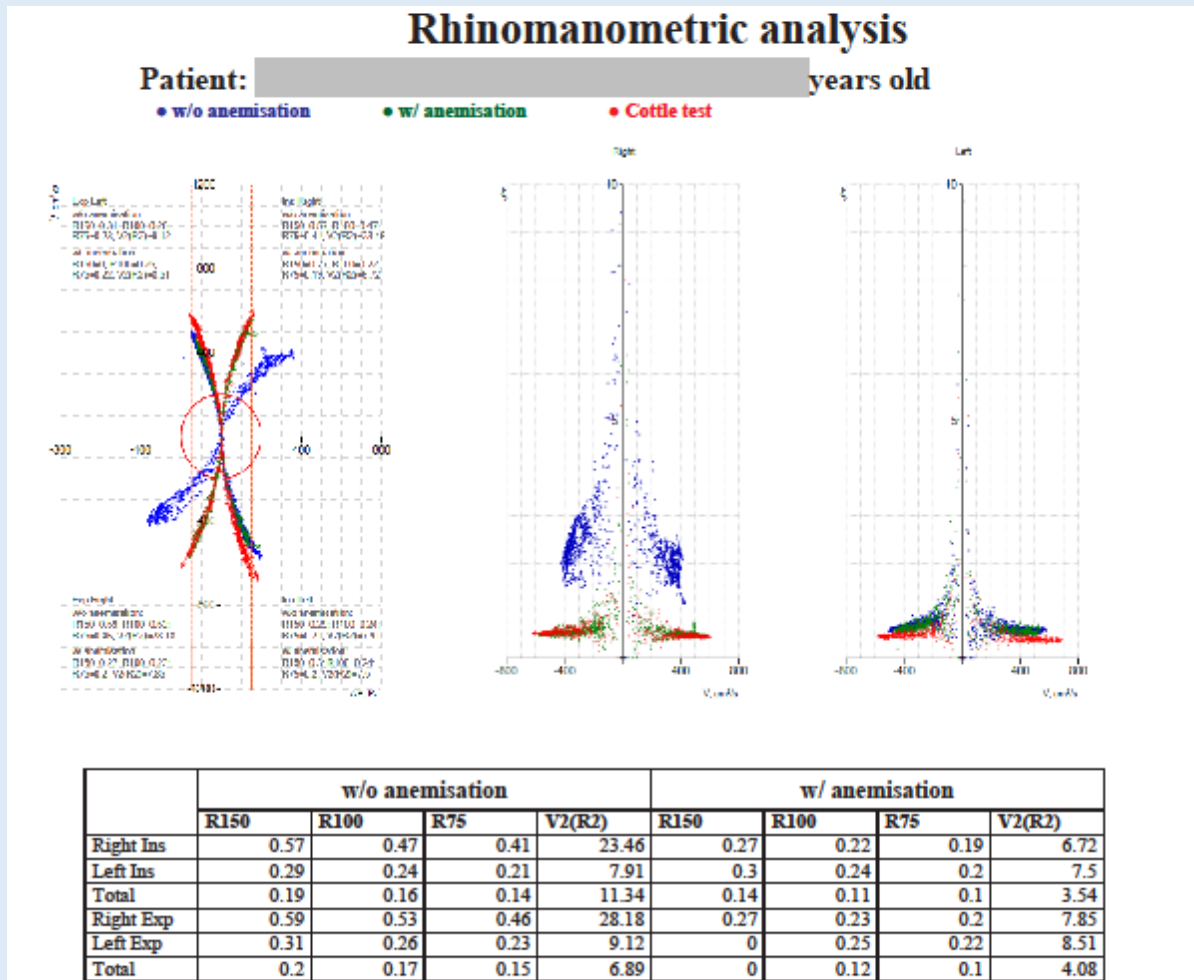


Рис. 3.16. Нормальна картина дихання за даними риноманометрії

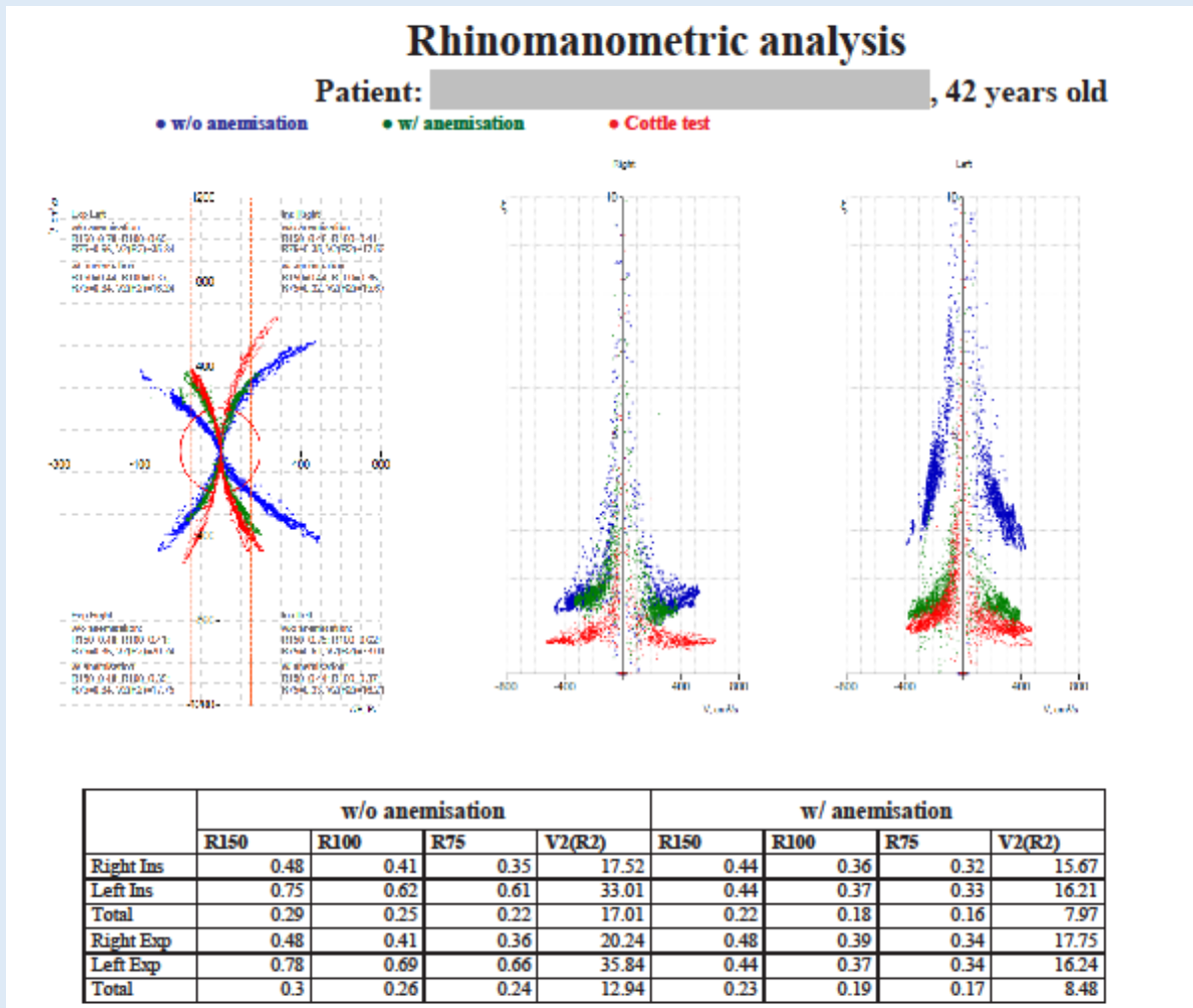


Рис. 3.17. Погіршення назальної вентиляції за даними риноманометрії

Слід зазначити, що суб'єктивні скарги на порушення стану носового дихання часто не збігалися з об'єктивною інформацією, отриманою за даними риноманометрії. У певної частки досліджуваних анемізація порожнини носа жодним чином не покращувала показник носового дихання, хоча просвіт загального носового ходу був цілком достатнім для адекватного дихання (при емпіричному розрахунку). А причина цих невідповідностей у реальному стані носового дихання і даних риноманометрії полягає в особливостях аеродинаміки порожнини носа на фоні хронічного процесу, що відбувається в найбільш важливій ділянці переддвер'я і порожнини носа – ділянці носового клапана.

Проведене клінічне дослідження може бути свідченням того, що клінічним маркером ефективності лікування пацієнтів із ХАР у першу чергу є

динаміка основних симптомів захворювання й ендоскопічних ознак зони локалізації патологічного процесу.

Матеріали даного розділу опубліковано в статтях і тезах:

1. Безшапочний СБ, Бондаренко РВ. Вплив кверцетину на ушкодження слизової оболонки носа за умов хронічного атрофічного риніту. *Оториноларингологія*. 2023;5(6):45-51. *(Особистий внесок здобувача: збір матеріалу у пацієнтів, аналіз отриманих результатів, статистична обробка результатів, написання розділів результатів та дискусії)*.
2. Безшапочний СБ, Бондаренко РВ. Вплив поєднання плазми збагаченої тромбоцитами та кверцетину на ушкодження слизової оболонки носа за умов хронічного атрофічного риніту. *Оториноларингологія*. 2023;6(6):54-60. *(Особистий внесок здобувача: збір матеріалу у пацієнтів, аналіз отриманих результатів, статистична обробка результатів, написання розділів результатів та дискусії)*.
3. Безшапочний СБ, Бондаренко РВ. Динаміка змін об'єктивних клінічних показників та стану мукоциліарної транспортної системи у пацієнтів з атрофічним ринітом. *Перспективи та інновації науки*. 2024;4(38):1142-1153. doi: 10.52058/2786-4952-2024-4(38)-1142-1153. *(Особистий внесок здобувача: збір матеріалу у пацієнтів, аналіз отриманих результатів, статистична обробка результатів, написання розділів результатів та дискусії)*.

РОЗДІЛ 4. БІОХІМІЧНІ ЗМІНИ СО НОСА ЗА УМОВ ХАР

4.1. Зміни у функціонуванні ферментів циклу оксиду азоту СО носа за умов ХАР

Загальна активність NO-синтаз у СО порожнини носа за умов розвитку ХАР знижується на 51,32% порівняно з групою порівняння (Рис. 4.1). Розвиток ХАР супроводжується зниженням загальної аргіназної активності в СО носа на 71,05%. Отже, ХАР супроводжується зниженням інтенсивності метаболізації L-аргініну і NO-синтазним, і аргіназними шляхами.

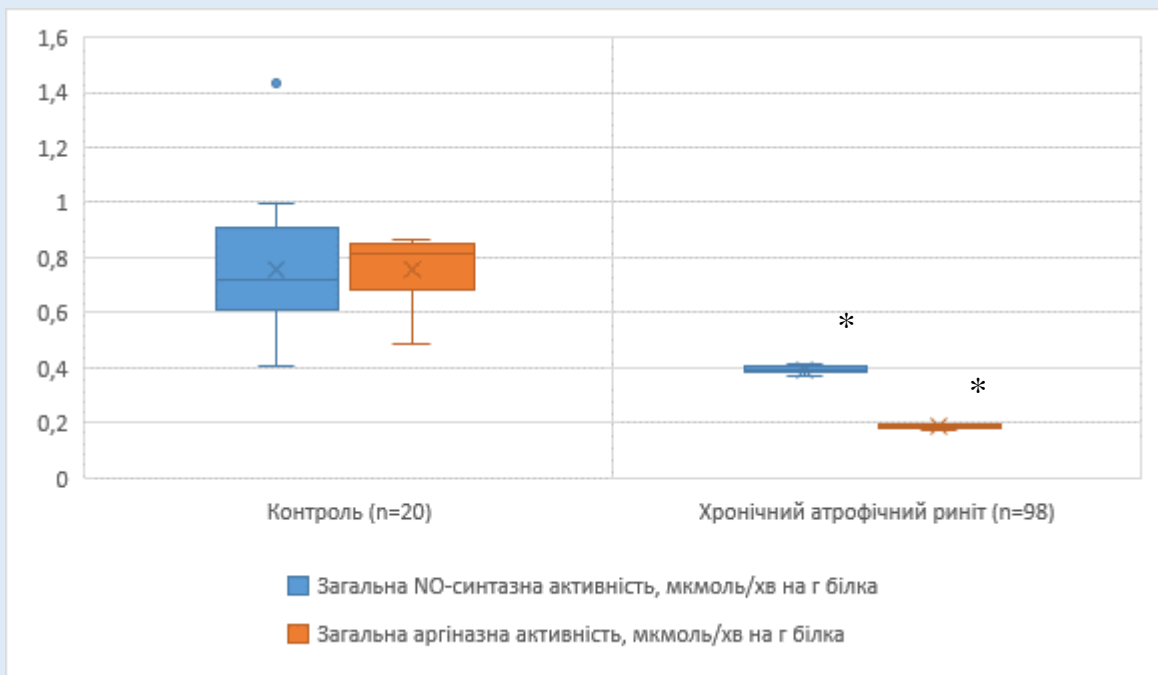


Рис. 4.1. Загальна NO-синтазна й аргіназна активності в СО порожнини носа за умов ХАР

Примітка: * - різниця статистично достовірна з групою порівняння ($p < 0,05$).

Аналізуючи активності різних ізоформ NO-синтази в СО порожнини носа, варто зазначити, що розвиток ХАР змінює продукування оксиду азоту в СО носа переважно за рахунок змін активності індукцибельної ізоформи NO-синтази, що підтверджується зниженням її активності на 59,09% відносно пацієнтів групи порівняння (Рис. 4.2).

Падіння швидкості продукування оксиду азоту може загрожувати розвитком його дефіциту в СО носа за умов ХАР. За цих умов підвищення активності конститутивних ізоформ NO-синтази на 8,42% відносно пацієнтів групи порівняння можна розглядати як компенсаторне явище.

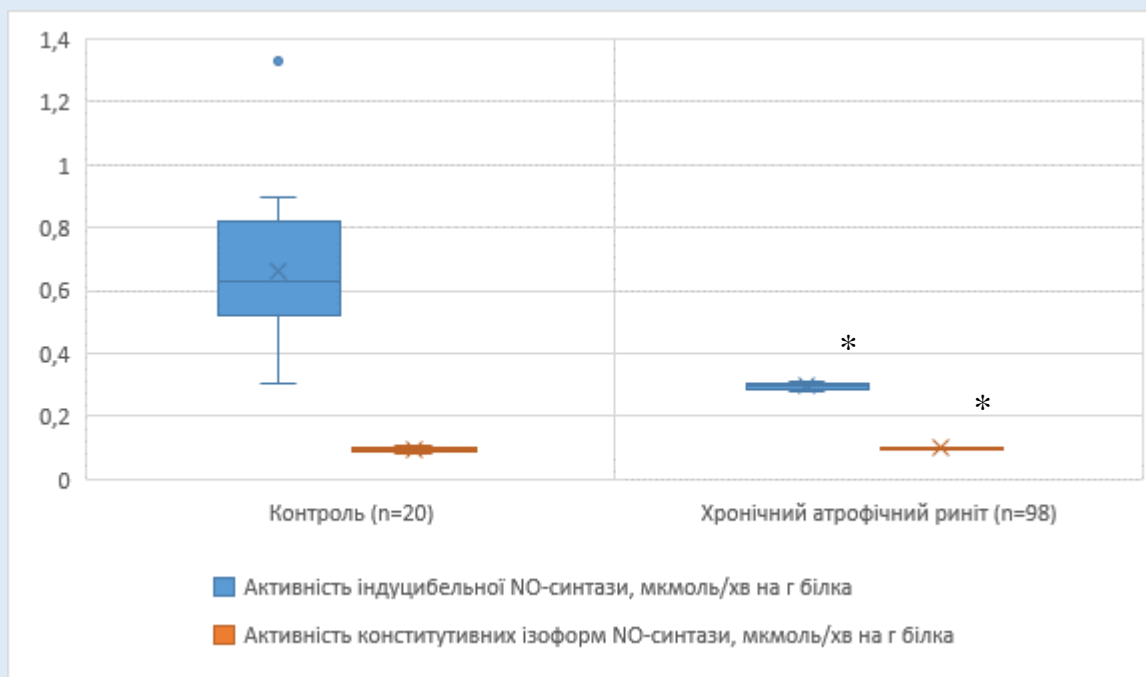


Рис. 4.2. Активність ізоформ NO-синтази в СО порожнини носа за умов ХАР

Примітка: * – різниця статистично достовірна відносно пацієнтів групи порівняння ($p < 0,05$).

За умов розвитку ХАР в СО порожнини носа, окрім дефіциту продукування оксиду азоту внаслідок зниження активності індукцйбельної ізоформи NO-синтази, на фоні компенсаторного підвищення активності конститутивних ізоформ NO-синтази спостерігається також зниження концентрації нітритів – субстрату для активації резервного (нітрат-нітритредуктазного) механізму утворення оксиду азоту (Рис. 4.3). Концентрація нітритів за умов ХАР знижується на 46,85% відносно пацієнтів групи порівняння.

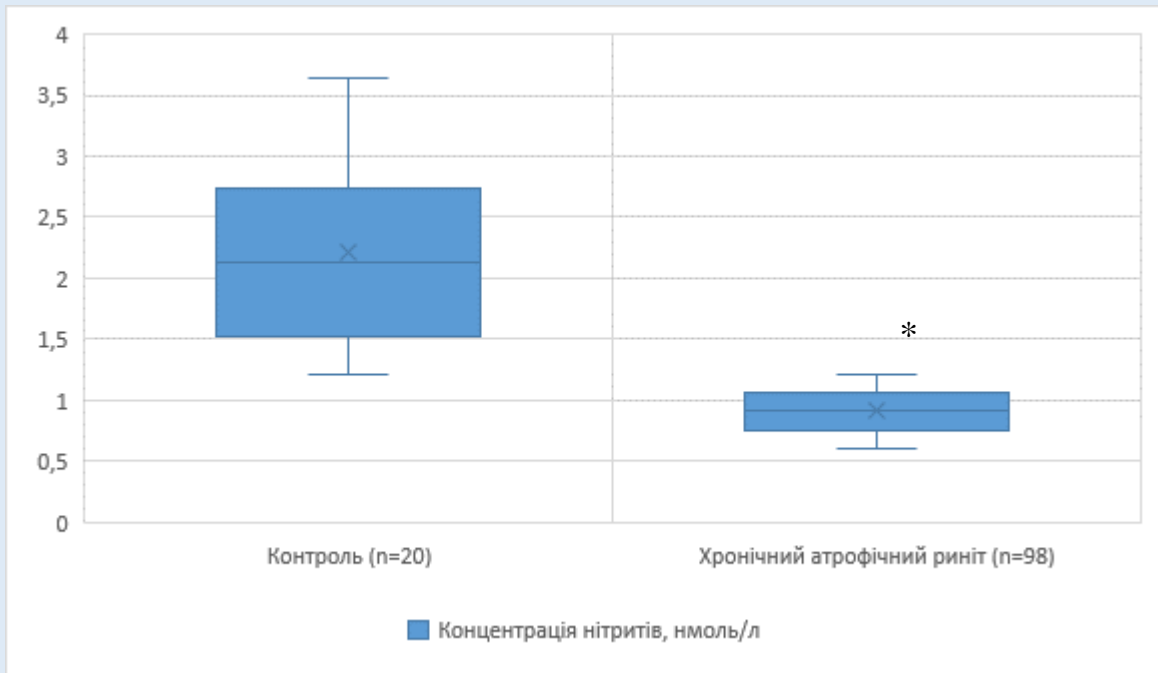


Рис. 4.3. Концентрація нітритів в СО порожнини носа за умов ХАР

Примітка: * - різниця статистично достовірна з групою порівняння ($p < 0,05$).

4.2. Уміст маркерів оксидативного ушкодження СО за умов ХАР

Розвиток ХАР супроводжується зростанням концентрації в слизовій болонці порожнини носа вторинного маркеру перекисного окиснення ліпідів – МДА (Рис. 4.4). Концентрація МДА зростає за умов ХАР в 4,57 рази порівняно з показниками пацієнтів групи порівняння.

Уміст окисно-модифікованих білків у СО порожнини носа за умов розвитку ХАР зростає в 3,48 рази відносно показників пацієнтів групи порівняння (Рис. 4.5).

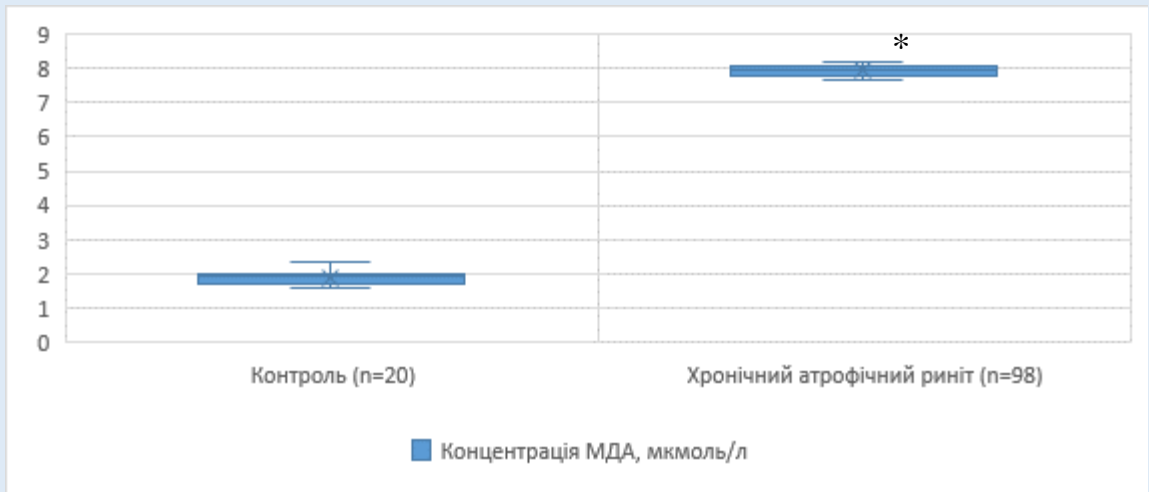


Рис. 4.4. Концентрація вільного МДА в СО порожнини носа за умов ХАР
Примітка: * - різниця статистично достовірна відносно пацієнтів групи порівняння ($p < 0,05$)

Зростання вмісту ОМБ і МДА в СО носа за умов ХАР свідчить про розвиток оксидативного стресу, який супроводжується ушкодженням ліпідних мембран і білкових структур.

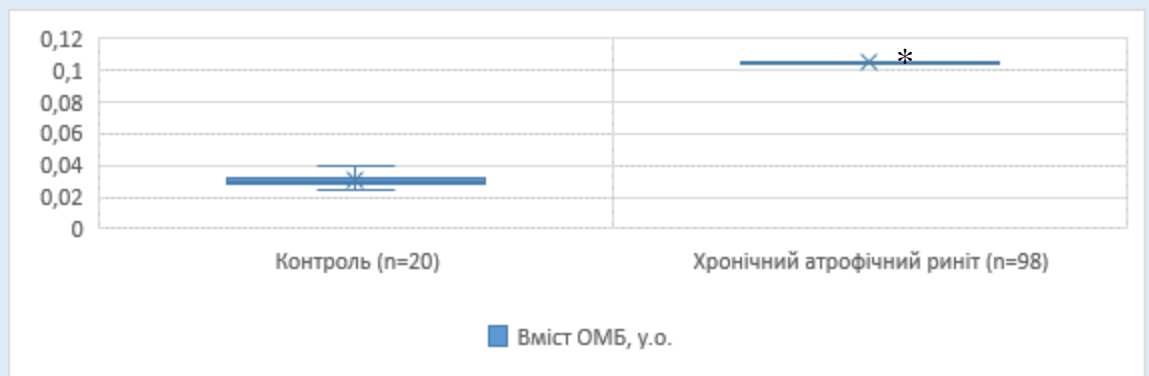


Рис. 4.5. Уміст ОМБ у СО порожнини носа за умов ХАР
Примітка: * - різниця статистично достовірна відносно пацієнтів групи порівняння ($p < 0,05$).

4.3. Інтенсивність колагенолізу СО носа за умов ХАР

Розвиток ХАР призводить до накопичення продукту деградації колагенових волокон (L-оксипроліну) у СО порожнини носа, про що свідчить

зростання концентрації L-оксипроліну на 116,0% відносно пацієнтів групи порівняння (Рис. 4.6).

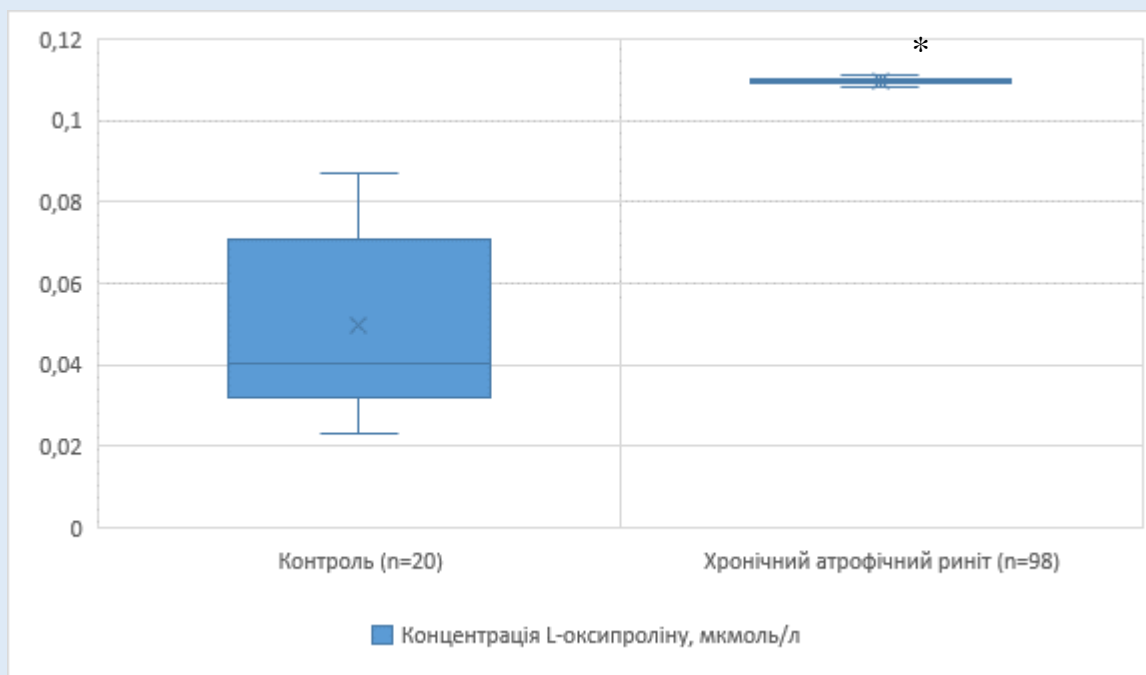


Рис. 4.6. Концентрація вільного L-оксипроліну в СО порожнини носа за умов ХАР

Примітка: * - різниця статистично достовірна відносно пацієнтів групи порівняння ($p < 0,05$).

Отже, в умовах ХАР в СО порожнини носа зростає інтенсивність колагенолізу, що загрожує цілісності сполучної тканини базальної мембрани епітелію.

4.4. Концентрація сірководню (H_2S) СО носа за умов ХАР

У СО порожнини носа за умов розвитку ХАР спостерігається зростання концентрації H_2S на 85,71% відносно показників пацієнтів групи порівняння (Рис. 4.7).

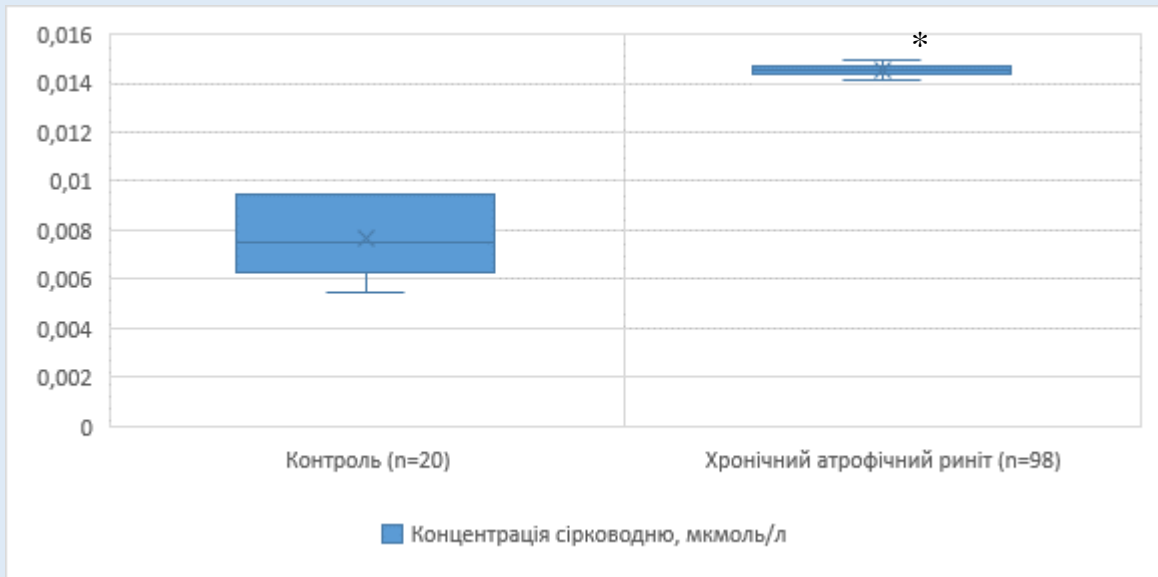


Рис. 4.7. Концентрація H_2S у СО порожнини носа за умов ХАР

Примітка: * - різниця статистично достовірна відносно пацієнтів групи порівняння ($p < 0,05$).

Підвищення концентрації сірководню в СО порожнини носа може пояснити скарги хворих із хронічним атрофічним ринітом на неприємний запах, оскільки сірководень подразнює нюхові рецептори.

4.5. Порівняння біохімічних показників СО носа пацієнтів із ХАР до початку лікування

Для оцінки правильності й ефективності розподілу пацієнтів, хворих на ХАР, по підгрупах, які будуть отримувати різні терапевтичні впливи, було проведено статистичний аналіз біохімічних змін у СО носа до проведення лікування ХАР.

Статистичний аналіз загальної активності NO-синтаз у СО порожнини носа в підгрупах хворих на ХАР показав відсутність статистично достовірних розбіжностей між підгрупами (табл. 4.1). Статистично достовірних розбіжностей у показниках активності індукцйбельної ізоформи NO-синтази між підгрупами хворих на ХАР не виявлено. Активність конститутивних ізоформ NO-синтази не має статистично значущих розбіжностей між підгрупами до

лікування. Отже, підгрупи хворих на ХАР показують однакову динаміку щодо змін продукування оксиду азоту в СО порожнини носа.

Таблиця 4.1

Активність NO-синтаз у СО порожнини носа у хворих на ХАР у підгрупах до лікування ($M \pm m$)

Біохімічний показник	Групи			
	стандартного лікування, n=29	стандартного лікування і застосування кверцетину, n=26	стандартного лікування і застосування PRP терапії, n=19	стандартного лікування і застосування поєднання кверцетину й PRP терапії, n=24
Загальна активність NO-синтаз, мкмоль/хв на г білка	0,37 ± 0,02	0,36 ± 0,02	0,35 ± 0,02	0,39 ± 0,01
Активність індуцибельної NO-синтази, мкмоль/хв на г білка	0,26 ± 0,02	0,26 ± 0,02	0,25 ± 0,02	0,29 ± 0,01
Активність конститутивних NO-синтаз, мкмоль/хв на г білка	0,103 ± 0,001	0,103 ± 0,001	0,103 ± 0,001	0,103 ± 0,001

Статистичний аналіз показав відсутність статистично значущих розбіжностей між підгрупами хворих на ХАР до лікування за активністю аргіназ у СО порожнини носа (табл. 4.2). Отже, аргіназний шлях метаболізму L-аргініну в СО носа хворих на ХАР є однаково зниженим у всіх підгрупах до лікування.

Таблиця 4.2

Активність аргіназ і концентрація нітритів у СО порожнини носа у хворих на ХАР у підгрупах до лікування ($M \pm m$)

Біохімічний показник	Групи			
	стандартного лікування, n=29	стандартного лікування і застосування кверцетину, n=26	стандартного лікування і застосування PRP терапії, n=19	стандартного лікування і застосування поєднання кверцетину й PRP терапії, n=24
Активність аргіназ, мкмоль/хв на г білка	0,22 ± 0,005	0,22 ± 0,005	0,22 ± 0,006	0,22 ± 0,005
Концентрація нітритів, нмоль/л	1,20 ± 0,08	1,10 ± 0,07	1,15 ± 0,09	1,25 ± 0,08

Концентрація нітритів у СО порожнини носа хворих на ХАР не має статистично значущих розбіжностей у підгрупах до лікування.

Концентрація МДА в СО порожнини носа хворих на ХАР не має статистично значущих розбіжностей у підгрупах до лікування (табл. 4.3). Статистичний аналіз умісту окисно-модифікованих білків у СО порожнини носа показав відсутність статистично значущих розбіжностей між підгрупами хворих на ХАР до лікування. Отже, в усіх підгрупах спостерігається однаковий рівень інтенсивності перекисного окиснення ліпідів і ушкодження білкових структур СО порожнини носа.

Таблиця 4.3

Концентрація МДА і вміст ОМБ у СО порожнини носа у хворих на ХАР у підгрупах до лікування ($M \pm m$)

Біохімічний показник	Групи			
	стандартного лікування, n=29	стандартного лікування і застосування кверцетину, n=26	стандартного лікування і застосування PRP терапії, n=19	стандартного лікування і застосування поєднання кверцетину й PRP терапії, n=24
Концентрація МДА, мкмоль/л	8,64 ± 0,15	8,67 ± 0,17	8,60 ± 0,19	8,64 ± 0,14
Уміст ОМБ, у.о.	0,108 ± 0,001	0,108 ± 0,001	0,107 ± 0,001	0,109 ± 0,001

Концентрація вільного L-оксипроліну в СО порожнини носа хворих на ХАР не має статистично значущих розбіжностей у підгрупах до лікування (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Концентрація H_2S і L-оксипроліну в СО порожнини носа у хворих на ХАР у підгрупах до лікування ($M \pm m$)

Біохімічний показник	Групи			
	стандартного лікування, n=29	стандартного лікування і застосування кверцетину, n=26	стандартного лікування і застосування PRP терапії, n=19	стандартного лікування і застосування поєднання кверцетину й PRP терапії, n=24
Концентрація H_2S , мкмоль/л	0,014 ± 0,0001	0,014 ± 0,0002	0,014 ± 0,0002	0,014 ± 0,0002
Уміст L-оксипроліну, мкмоль/л	0,108 ± 0,001	0,107 ± 0,001	0,108 ± 0,001	0,106 ± 0,001

Статистичний аналіз умісту сікродню в СО порожнини носа показав відсутність статистично значущих розбіжностей між підгрупами хворих на ХАР до лікування. Отже, в усіх підгрупах спостерігається однаковий рівень інтенсивності колагенолізу.

Відсутність статистично значущих розбіжностей у всіх досліджуваних біохімічних параметрах між підгрупами хворих на ХАР свідчить про рівнозначність підгруп до лікування відносно функціонального стану слизової порожнини носа і про ефективність рандомізації.

Матеріали даного розділу опубліковано в статтях і тезах:

1. Bondarenko RV, Bezshapochnyy SB, Bezega MI, Loburets VV, Kostenko VO, Akimov OYe, Bilous AM. Influence of pallet rich plasma, quercetin and their combination on activity of nitric oxide cycle enzymes in nasal mucosa of patients with atrophic rhinitis. *Pol Merkur Lekarski*. 2024;52(1):17-22. doi: 10.36740/Merkur202401103.
2. Бондаренко РВ, Безшапочний СБ. Вплив плазми, збагаченої тромбоцитами, на ушкодження слизової оболонки носа за умов хронічного атрофічного риніту. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2023;23(4);65-69. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.65>.
3. Безшапочний СБ, Бондаренко РВ. Вплив кверцетину на ушкодження слизової оболонки носа за умов хронічного атрофічного риніту. *Оториноларингологія*. 2023;5(6):45-51.
4. Безшапочний СБ, Бондаренко РВ. Вплив поєднання плазми збагаченої тромбоцитами та кверцетину на ушкодження слизової оболонки носа за умов хронічного атрофічного риніту. *Оториноларингологія*. 2023;6(6):54-60.
5. Бондаренко РВ. Актуальність та огляд проблеми у пацієнтів з атрофією слизової оболонки носа. *У: Медична наука – 2021: Матеріали*

- Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених; 2021 Груд 3; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2021. с. 25-26.
6. Бондаренко РВ, Безшапочний СБ. Зміни активності ферментів циклу оксиду азоту за умов атрофічного риніту. У: Медична наука – 2022: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених; 2022 Груд 2; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2022. с. 22-23.
 7. Бондаренко РВ, Безшапочний СБ. Вплив терапії хронічного атрофічного риніту при використанні стандартного методу лікування в поєднанні з кверцетином на активність ферментів циклу оксиду азоту у слизовій оболонки носа. У: Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології: Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України, присвяченій 30-річчю з дня заснування Національної академії медичних наук України; 2023 Жовт 1-3; Львів. Львів; 2023. с. 18-19.
 8. Бондаренко РВ, Безшапочний СБ. Вплив застосування комбінації плазми збагаченої тромбоцитами та кверцетину у комплексній терапії хронічного атрофічного риніту на оксидативне ушкодження слизової оболонки носа. У: Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція: Матеріали VI науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю; 2023 Листоп 16; Харків. Харків; 2023. с. 112-113.
 9. Бондаренко РВ, Безшапочний СБ. Вплив застосування плазми збагаченої тромбоцитами у комплексній терапії хронічного атрофічного риніту на активність ферментів циклу оксиду азоту у слизовій оболонки носа. У: Медична наука – 2023: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених; 2023 Груд 1; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2022. с. 47-48.

РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ КВЕРЦЕТИНУ І PRP ТЕРАПІЇ НА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ СО НОСА ЗА УМОВ ХАР

5.1. Вплив лікування за УКП на біохімічні показники СО носа

5.1.1. Вплив стандартного лікування ХАР на активність ферментів циклу оксиду азоту в СО порожнини носа. Загальна активність NO-синтаз у СО порожнини носа після лікування ХАР стандартним методом підвищується на 278,38% порівняно з показниками до лікування (Рис. 5.1). Загальна активність аргіназ у СО носа після застосування стандартної терапії ХАР підвищується на 222,73% порівняно з показниками до лікування.

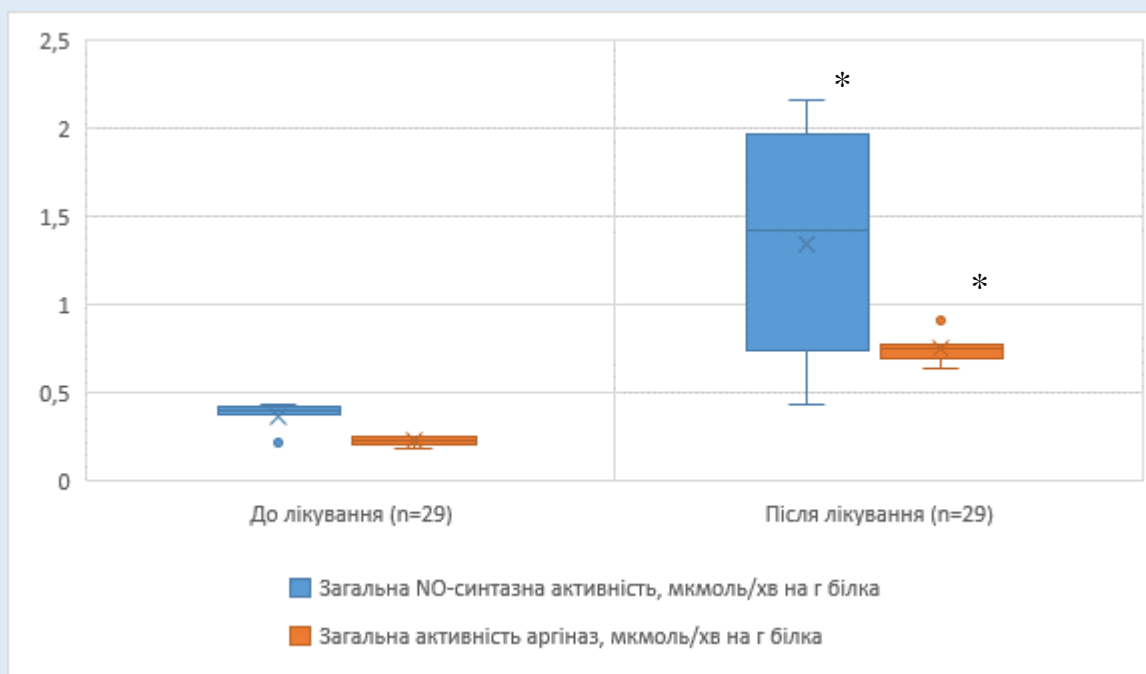


Рис. 5.1. Вплив стандартної терапії ХАР на загальну NO-синтазну й аргіназну активності в СО порожнини носа

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Аналізуючи активності різних ізоформ NO-синтази в СО порожнини носа, варто зазначити, що розвиток лікування ХАР із застосуванням стандартної терапії змінює продукування оксиду азоту в СО носа переважно за рахунок змін активності індучибельної ізоформи NO-синтази, що

підтверджується зростанням її активності на 400,0% порівняно з результатами до лікування (Рис. 5.2).

Активність конститутивних ізоформ NO-синтази у СО носа за умов стандартного лікування ХАР статистично значуще не змінюється порівняно з показниками до лікування.

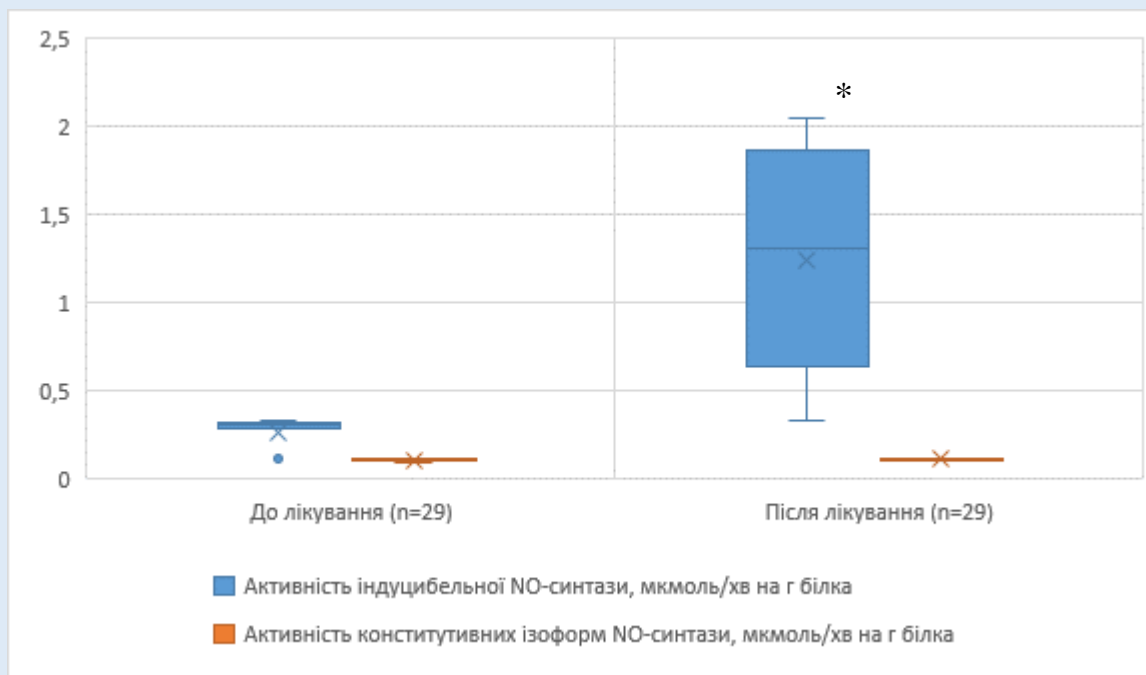


Рис. 5.2. Вплив стандартної терапії ХАР на активність ізоформ NO-синтази в СО порожнини носа

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Застосування стандартної терапії ХАР викликає підвищення концентрації нітритів у СО порожнини носа на 208,33% порівняно з результатами до лікування (Рис. 5.3). Отже, стандартна терапія ХАР відновлює продукування оксиду азоту й концентрацію його метаболітів у СО носа.

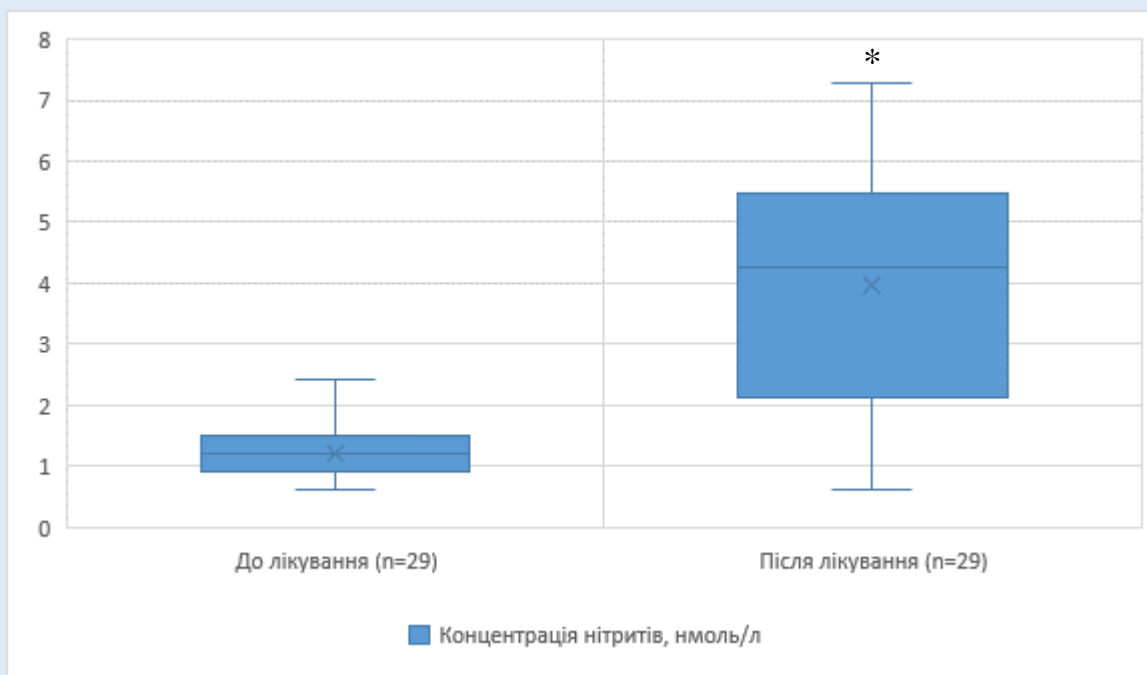


Рис. 5.3. Концентрація нітритів у СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

5.1.2. Уміст маркерів оксидативного ушкодження в СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР. Лікування ХАР із застосуванням стандартної терапії супроводжується зниженням концентрації МДА на 28,08% порівняно з показниками до лікування (Рис. 5.4).

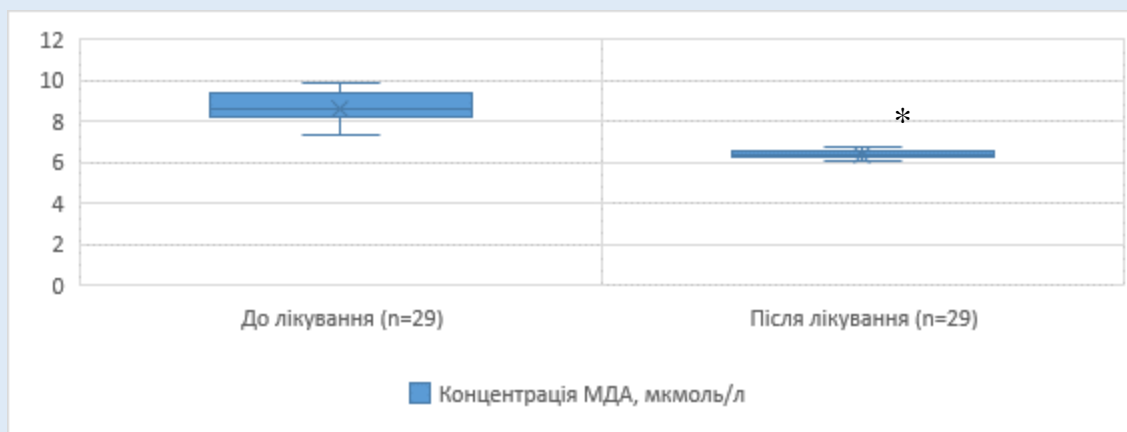


Рис. 5.4. Концентрація вільного МДА в СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Уміст окисно-модифікованих білків у СО порожнини носа за умов лікування ХАР із застосуванням стандартної терапії знижується на 23,15% порівняно з показниками до лікування (Рис. 5.5).

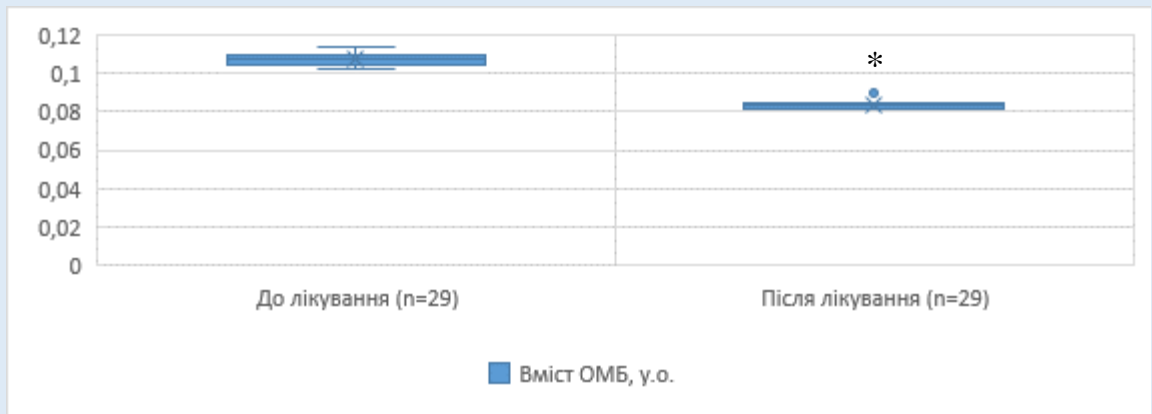


Рис. 5.5. Уміст ОМБ у СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

5.1.3. *Інтенсивність колагенолізу в СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР.* Лікування ХАР із застосуванням стандартної терапії викликає зниження концентрації L-оксипроліну в СО порожнини носа на 25,93% порівняно з показниками до лікування (Рис. 5.6).



Рис. 5.6. Концентрація вільного L-оксипроліну в СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

5.1.4. Концентрація сірководню (H_2S) у СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР. У СО порожнини носа за умов лікування ХАР стандартними засобами спостерігається зниження концентрації H_2S на 35,71% порівняно з показниками до лікування (Рис. 5.7).

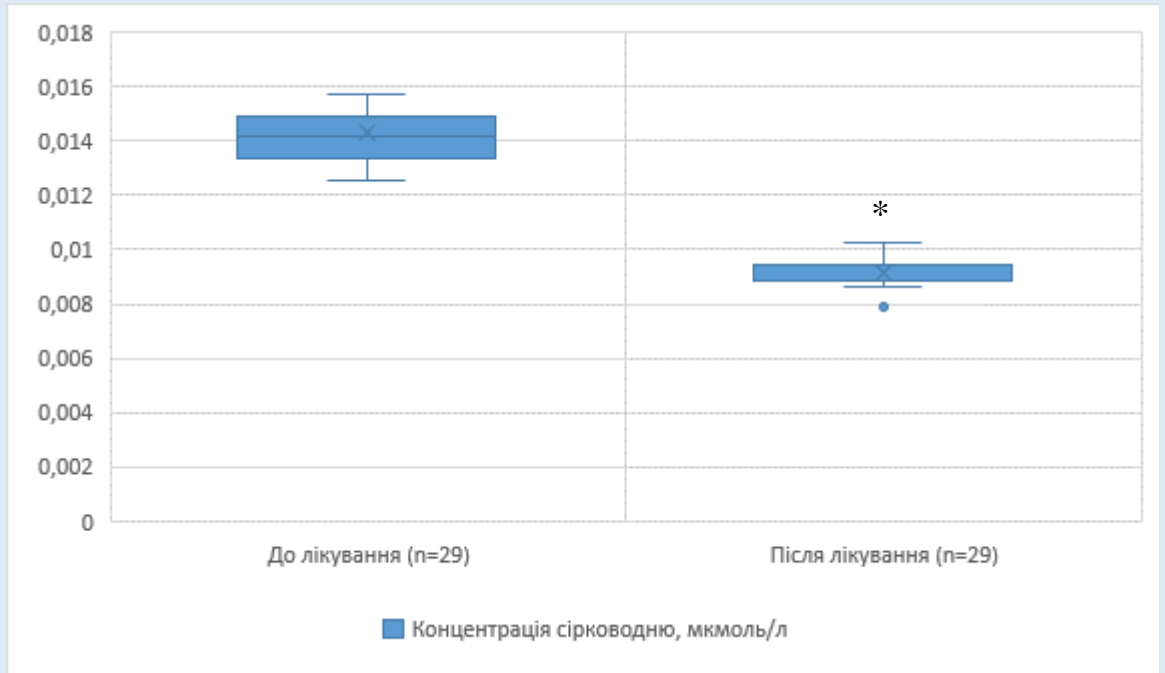


Рис. 5.7. Концентрація H_2S у СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

5.2. Вплив кверцетину на біохімічні показники СО носа за умов ХАР

5.2.1. Вплив лікування ХАР із додаванням кверцетину на активність ферментів циклу оксиду азоту в СО порожнини носа. Загальна активність NO-синтаз у СО порожнини носа за умов додавання до стандартної терапії ХАР кверцетину підвищується на 108,33% порівняно з показниками до лікування (Рис. 5.8). Активність аргіназ у СО носа при додаванні до стандартної терапії

ХАР кверцетину підвищується на 250,0% порівняно з результатами до лікування.

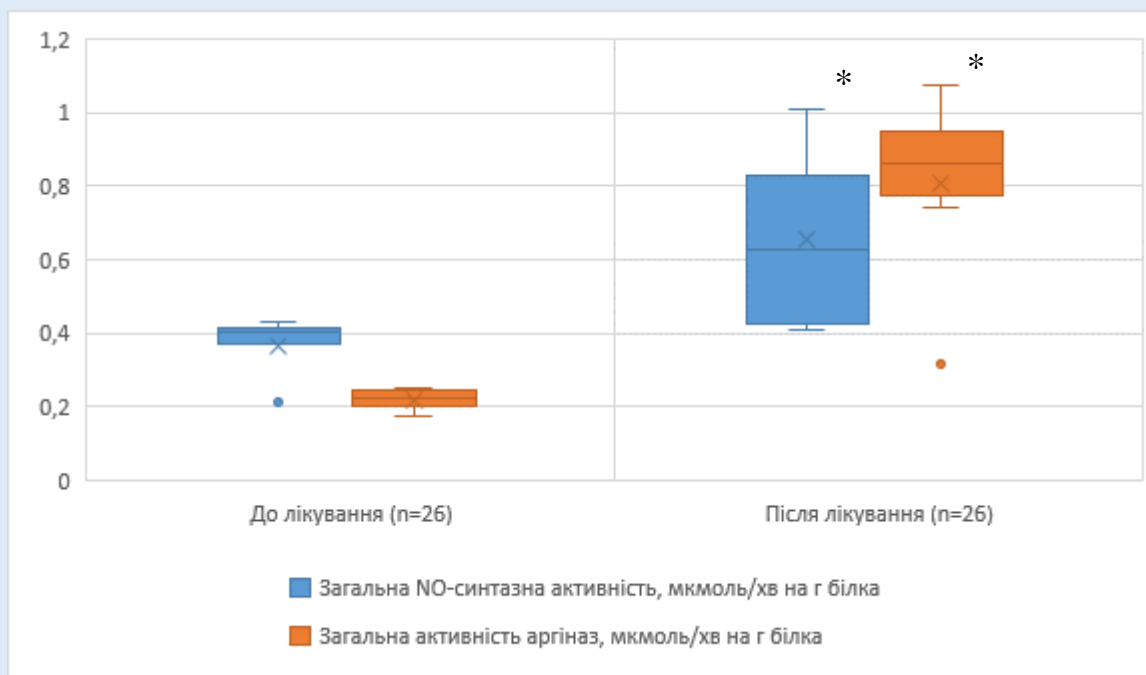


Рис. 5.8. Вплив терапії ХАР із додаванням кверцетину на загальну NO-синтазну й аргіназну активності в СО порожнини носа

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

За результатами аналізу змін активностей різних ізоформ NO-синтази в СО порожнини носа при лікуванні ХАР було встановлено, що зміни продукування оксиду азоту в СО носа переважно зумовлюються змінами активності індукцибельної ізоформи NO-синтази, що підтверджується підвищенням її активності на 146,15% порівняно з показниками до лікування (Рис. 5.9).

Активність конститутивних ізоформ NO-синтази в СО носа за умов стандартного лікування ХАР з додаванням до протоколу лікування кверцетину статистично значуще не змінюється порівняно з показниками до лікування.

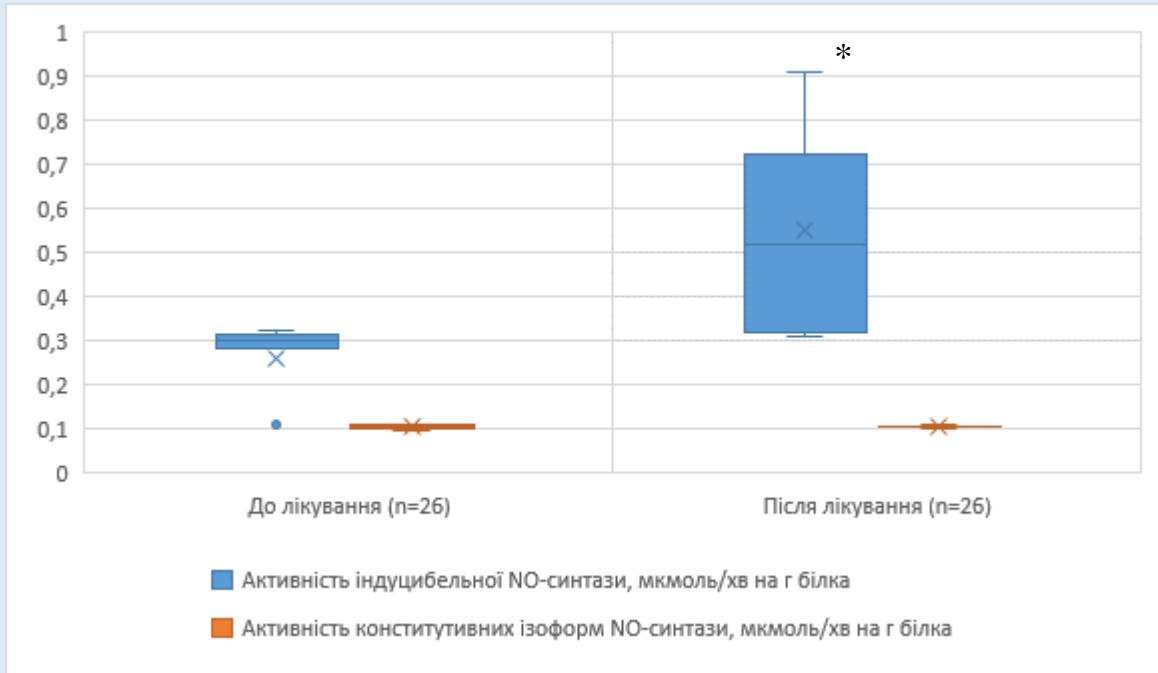


Рис. 5.9. Вплив стандартної терапії ХАР із додаванням кверцетину на активність ізоформ NO-синтази в СО порожнини носа

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Концентрація нітритів у СО носа за умов лікування ХАР стандартною терапією з додаванням кверцетину підвищується на 77,27% порівняно з показниками до лікування (Рис. 5.10).

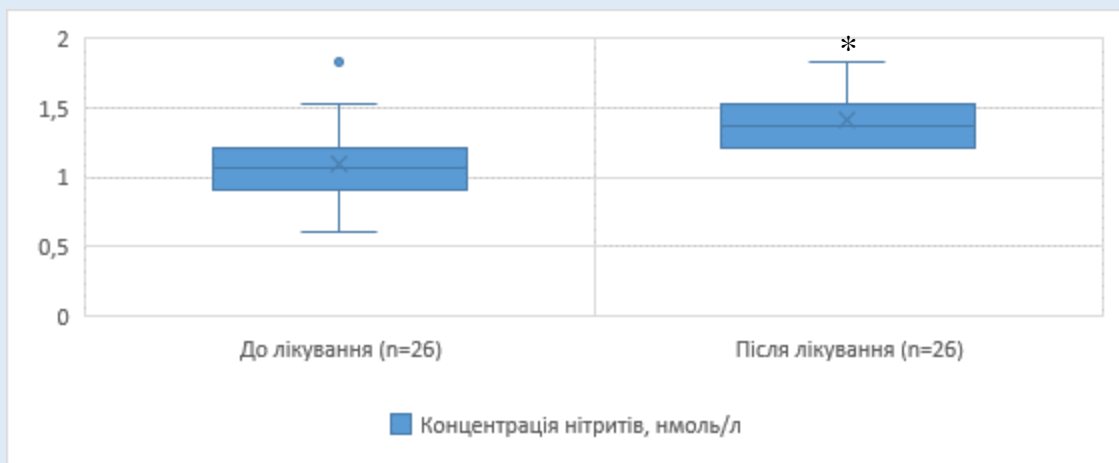


Рис. 5.10. Вплив стандартної терапії ХАР з додаванням кверцетину на концентрацію нітритів в СО порожнини носа

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

5.2.2. Уміст маркерів окисативного ушкодження в СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР з додаванням кверцетину. Уміст МДА в слизовій болонці порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР з додаванням кверцетину знижується на 54,56% порівняно з результатами до лікування (Рис. 5.11).



Рис. 5.11. Вплив стандартної терапії ХАР з додаванням кверцетину на концентрацію вільного МДА в СО порожнини носа

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Уміст окисно-модифікованих білків у СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР з додаванням кверцетину знижується на 38,89% порівняно з результатами до лікування (Рис. 5.12).

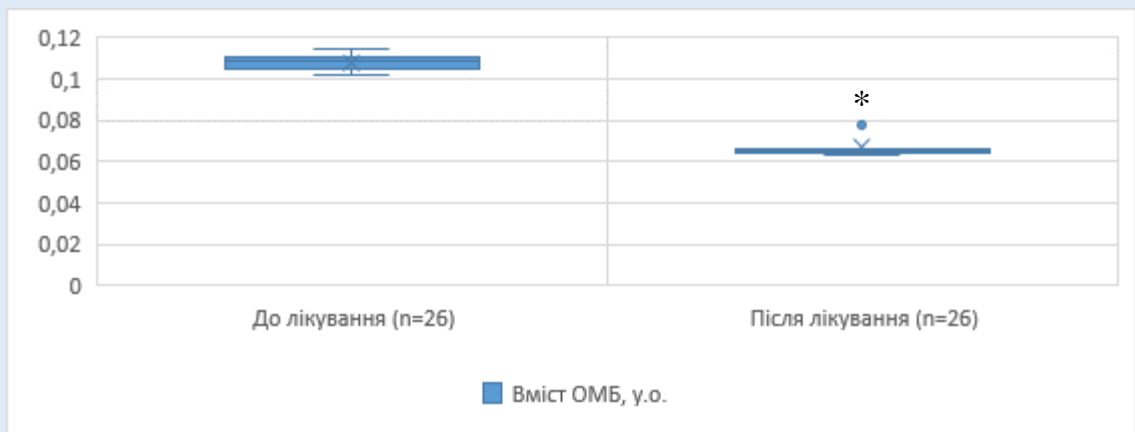


Рис. 5.12. Вплив стандартної терапії ХАР з додаванням кверцетину на вміст ОМБ у СО порожнини носа

Примітка: * - різниця статистично достовірна відносно пацієнтів групи порівняння ($p < 0,05$).

5.2.3. *Інтенсивність колагенлізу в СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР з додаванням кверцетину.* Уміст L-оксипроліну в СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР з додаванням кверцетину знижується на 46,73% порівняно з результатами до лікування (Рис. 5.13).



Рис. 5.13. Вплив стандартної терапії ХАР з додаванням кверцетину на концентрацію вільного L-оксипроліну в СО порожнини носа

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

5.2.4. *Концентрація сірководню (H_2S) у СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР з додаванням кверцетину.* Концентрація H_2S у СО порожнини носа за умов лікування ХАР за стандартними протоколами з додаванням кверцетину знижується на 50,0% порівняно з показниками до лікування (Рис. 5.14).



Рис. 5.14. Концентрація H_2S у СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР з додаванням кверцетину

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

5.3. Вплив PRP терапії на біохімічні процеси СО носа за умов ХАР

5.3.1. Вплив стандартного лікування ХАР з додаванням PRP терапії на активність ферментів циклу оксиду азоту в СО порожнини носа. Загальна активність NO-синтаз у СО порожнини носа за умов додавання до стандартної терапії ХАР PRP підвищується на 211,43% порівняно з показниками до лікування (Рис. 5.15). Активність аргіназ у СО носа при додаванні до стандартної терапії ХАР ін'єкцій PRP підвищується на 540,91% порівняно з результатами до лікування.

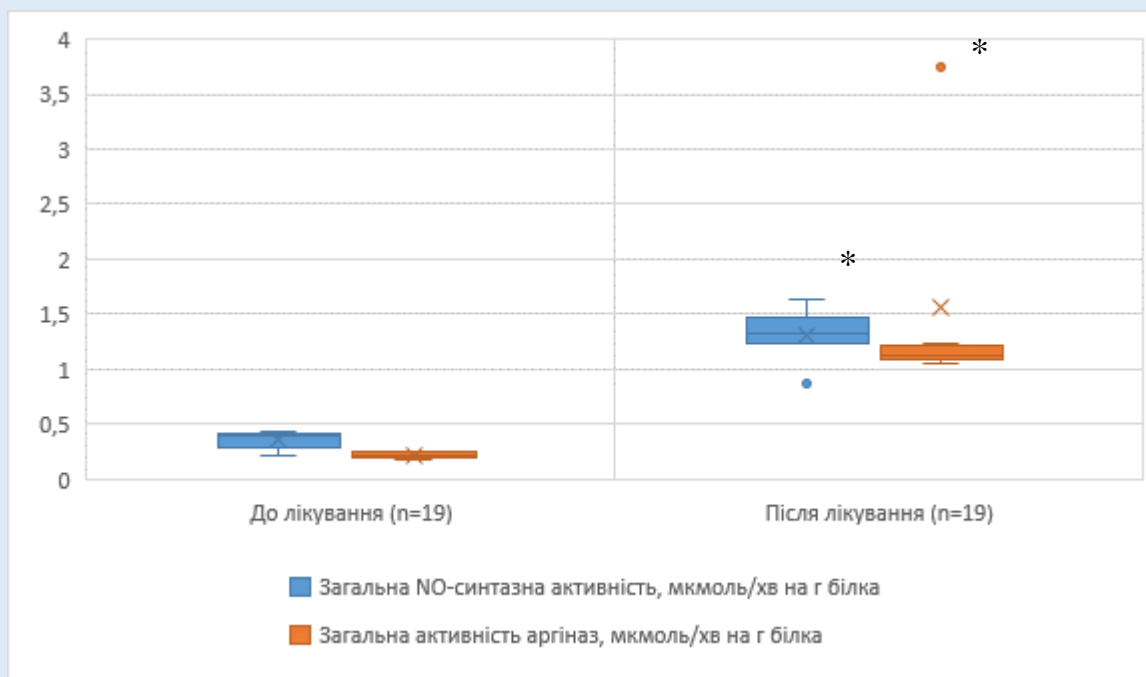


Рис. 5.15. Вплив стандартної терапії ХАР з додаванням PRP терапії на загальну NO-синтазну й аргіназну активності в СО порожнини носа

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Активність індукцибельної ізоформи NO-синтази зростає на 292,0% порівняно з показниками до лікування (Рис. 5.16). Активність конститутивних

ізоформ NO-синтази статистично значуще не змінюється порівняно з показниками до лікування.

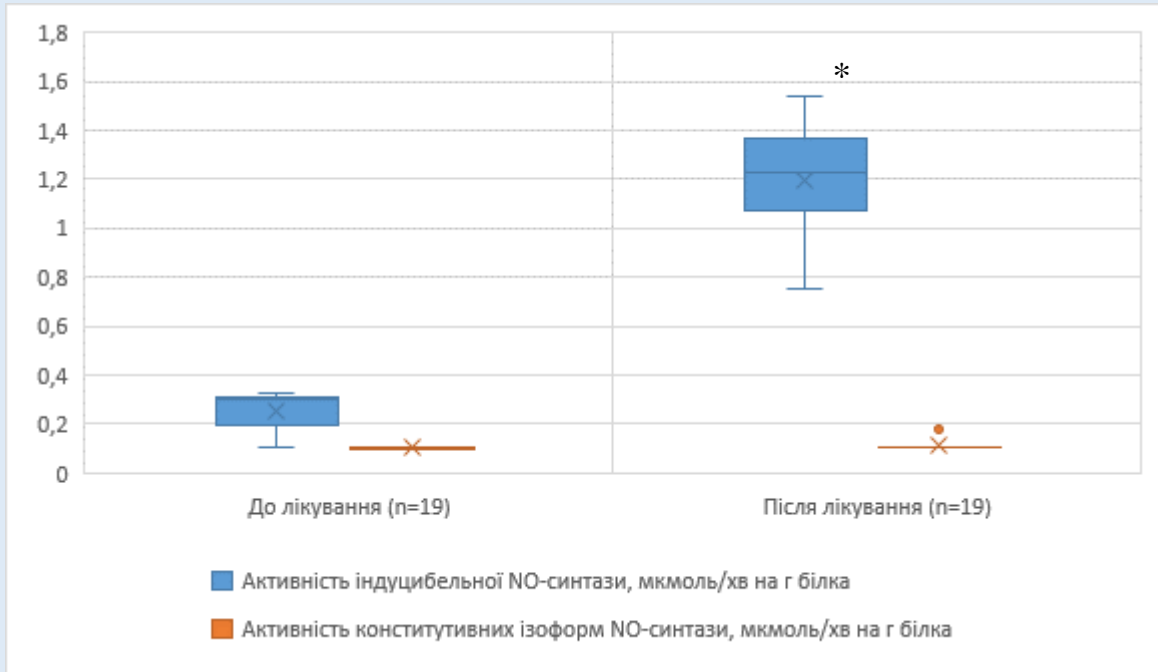


Рис. 5.16. Активність ізоформ NO-синтази в СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР з додаванням PRP терапії

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Концентрація нітритів у СО носа за умов лікування ХАР стандартною терапією з додаванням ін'єкцій PRP підвищується на 180,87% порівняно з показниками до лікування (Рис. 5.17).



Рис. 5.17. Вплив стандартної терапії ХАР з додаванням PRP терапії на концентрацію нітритів у СО порожнини носа

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

5.3.2. Уміст маркерів оксидативного ушкодження в СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР з додаванням PRP терапії. Уміст МДА в слизовій болонці порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР з додаванням ін'єкцій PRP знижується на 42,67% порівняно з результатами до лікування (Рис. 5.18).

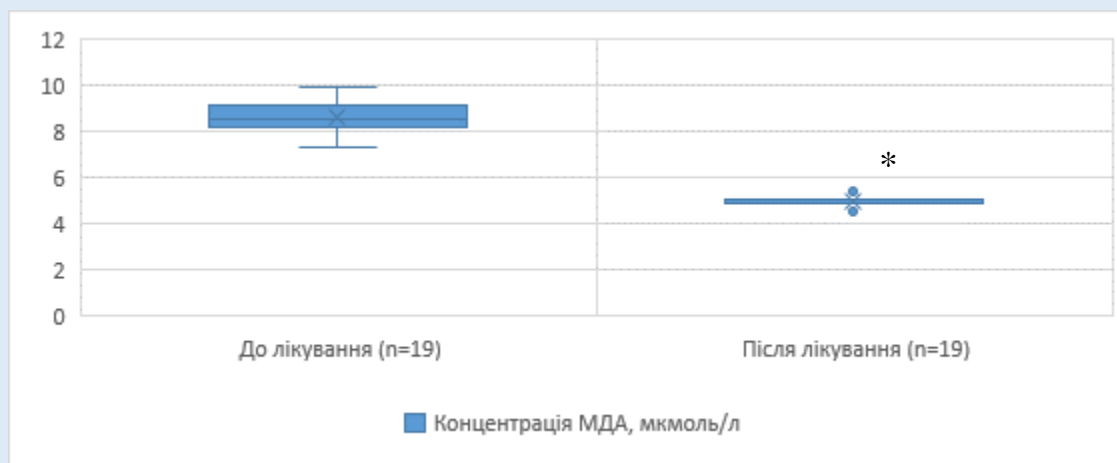


Рис. 5.18. Концентрація вільного МДА в СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР з додаванням PRP терапії

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Уміст окисно-модифікованих білків у СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР з додаванням ін'єкцій PRP знижується на 39,25% порівняно з результатами до лікування (Рис. 5.19).

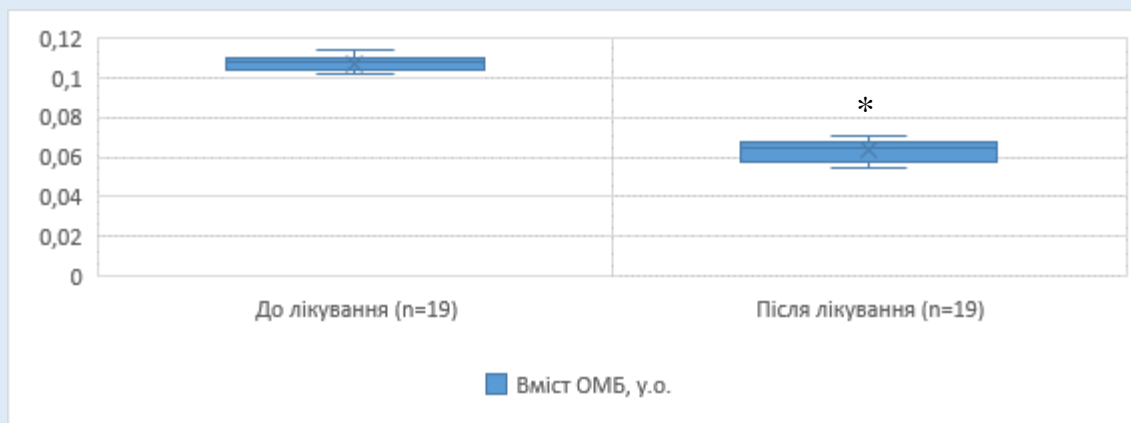


Рис. 5.19. Вплив стандартної терапії ХАР з додаванням PRP терапії на вміст ОМБ у СО порожнини носа

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

5.3.3. *Інтенсивність колагенолізу в СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР з додаванням PRP терапії та кверцетину.* Уміст L-оксипроліну в СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР з додаванням ін'єкцій PRP знижується на 37,96% порівняно з результатами до лікування (Рис. 5.20).

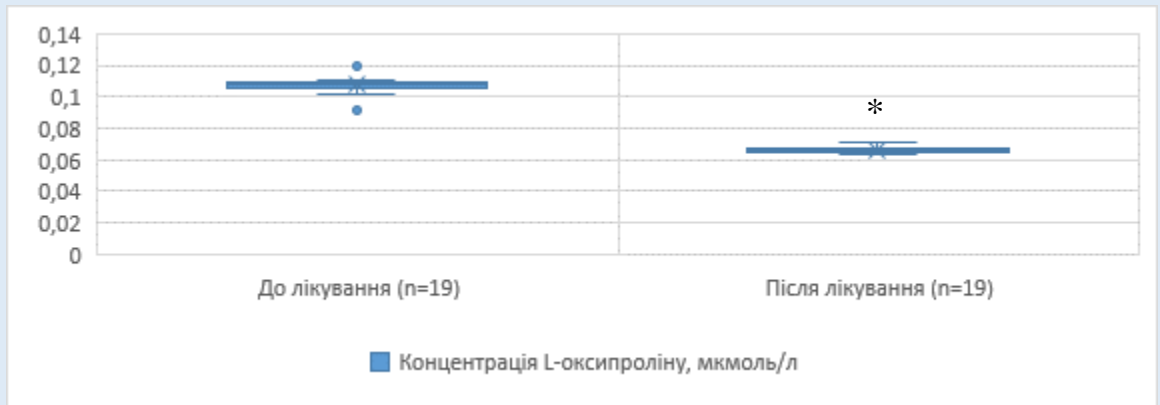


Рис. 5.20. Концентрація вільного L-оксипроліну в СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР з додаванням PRP терапії

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

5.3.4. *Концентрація сірководню (H_2S) у СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР з додаванням PRP терапії.* Концентрація H_2S у СО порожнини носа за умов лікування ХАР за стандартними протоколами з додаванням ін'єкцій PRP знижується на 78,57% порівняно з показниками до лікування (Рис. 5.21).



Рис. 5.21. Вплив стандартної терапії ХАР з додаванням PRP терапії на концентрацію H_2S в СО порожнини носа

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

5.4. Вплив PRP терапії та кверцетину на біохімічні показники СО носа за умов ХАР

5.4.1. Вплив стандартного лікування ХАР з додаванням PRP терапії та кверцетину на активність ферментів циклу оксиду азоту в СО порожнини носа. Загальна активність NO-синтаз у СО порожнини носа за умов додавання до стандартної терапії ХАР кверцетину й ін'єкцій PRP підвищується на 146,15% порівняно з показниками до лікування (Рис. 5.22). Активність аргіназ у СО носа при додаванні до стандартної терапії ХАР кверцетину й ін'єкцій PRP підвищується на 536,36% порівняно з результатами до лікування.

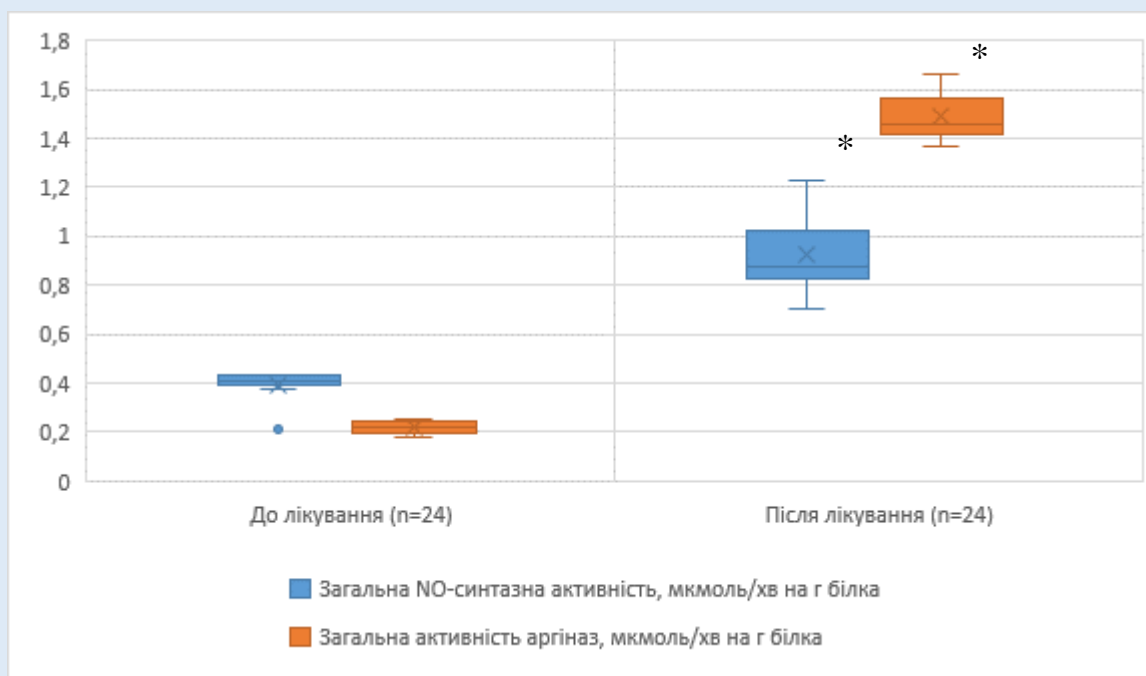


Рис. 5.22. Вплив стандартної терапії ХАР з додаванням PRP терапії та кверцетину на загальну NO-синтазну й аргіназну активності в СО порожнини носа

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

За результатами аналізу змін активностей різних ізоформ NO-синтази в СО порожнини носа при лікуванні ХАР з додаванням до стандартної терапії кверцетину й ін'єкцій PRP було встановлено, що зміни продукування оксиду азоту в СО носа переважно зумовлюються змінами активності індукцйбельної ізоформи NO-синтази, що підтверджується зростанням її активності на 196,55% порівняно з показниками до лікування (Рис. 5.23).

Активність конститутивних ізоформ NO-синтази в СО носа за умов стандартного лікування ХАР з додаванням до протоколу лікування кверцетину й ін'єкцій PRP статистично значуще не змінюється порівняно з показниками до лікування.

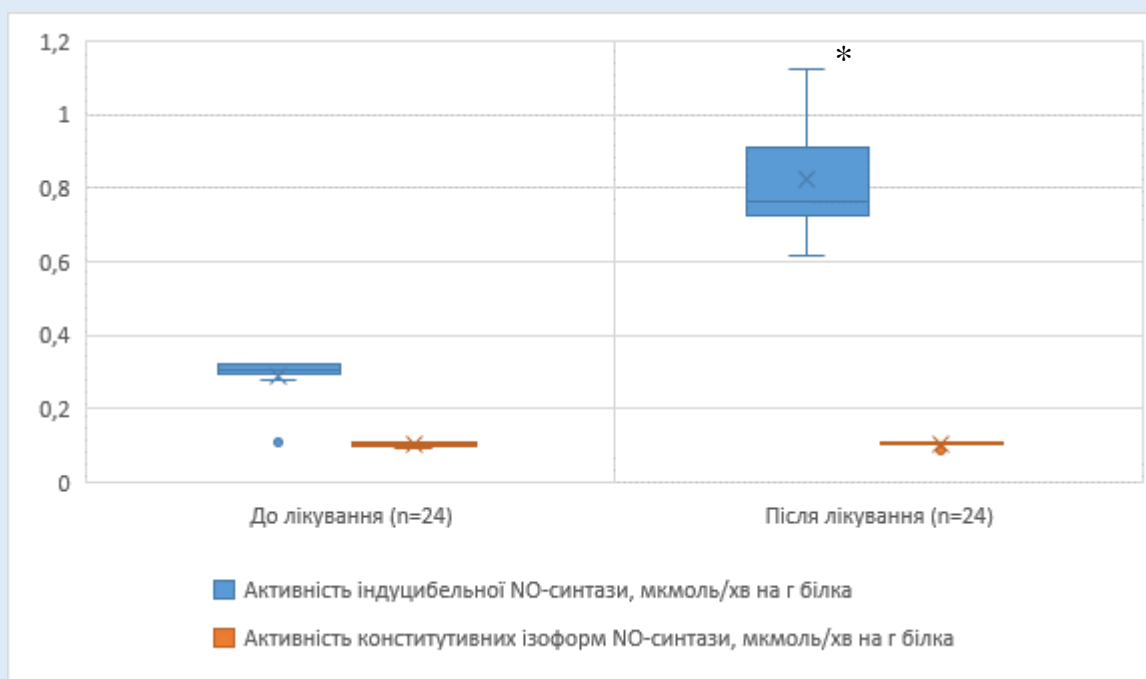


Рис. 5.23. Активність ізоформ NO-синтази в СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР з додаванням PRP терапії та кверцетину

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Концентрація нітритів у СО носа за умов лікування ХАР стандартною терапією з додаванням кверцетину й ін'єкцій PRP статистично значуще не змінюється порівняно з показниками до лікування (Рис. 5.24).



Рис. 5.24. Вплив стандартної терапії ХАР з додаванням PRP терапії та кверцетину на концентрацію нітритів у СО порожнини носа

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

5.4.2. Уміст маркерів оксидативного ушкодження в СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР з додаванням PRP терапії та кверцетину. Уміст МДА в слизовій болонці порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР з додаванням кверцетину й ін'єкцій PRP знижується на 57,75% порівняно з результатами до лікування (Рис. 5.25).

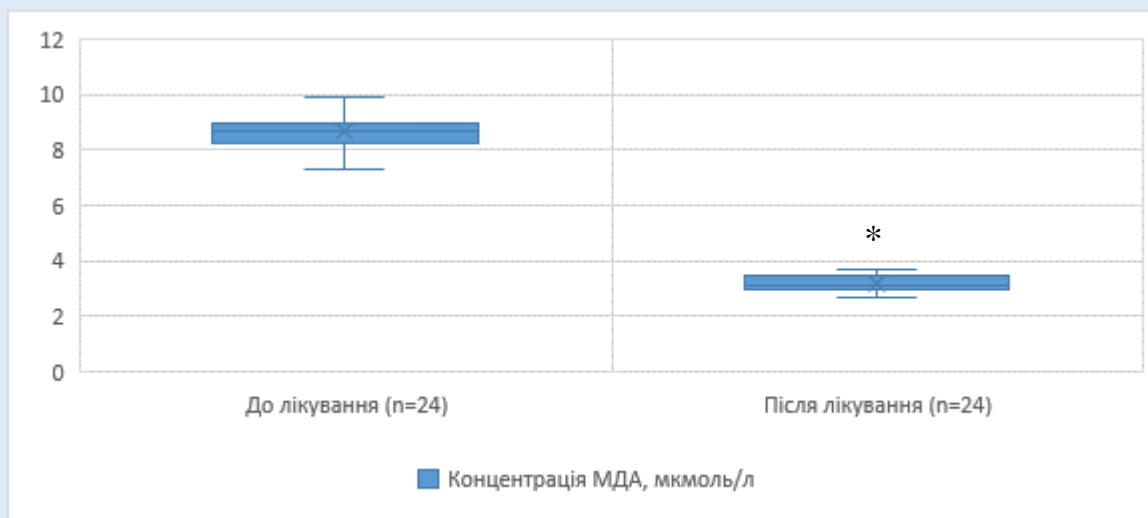


Рис. 5.25. Концентрація вільного МДА в СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР з додаванням PRP терапії та кверцетину

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Уміст окисно-модифікованих білків у СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР з додаванням кверцетину й ін'єкцій PRP знижується на 55,05% порівняно з результатами до лікування (Рис. 5.26).

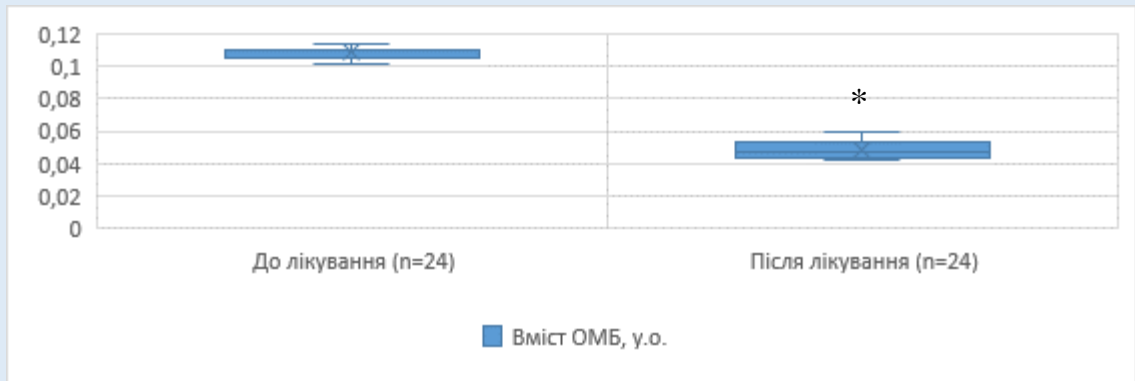


Рис. 5.26. Вплив стандартної терапії ХАР з додаванням PRP терапії та кверцетину на вміст ОМБ у СО порожнини носа

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

5.4.3. *Інтенсивність колагенлізу в СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР з додаванням PRP терапії та кверцетину.* Уміст L-оксипроліну в СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР з додаванням кверцетину й ін'єкцій PRP знижується на 52,83% порівняно з результатами до лікування (Рис. 4.27).

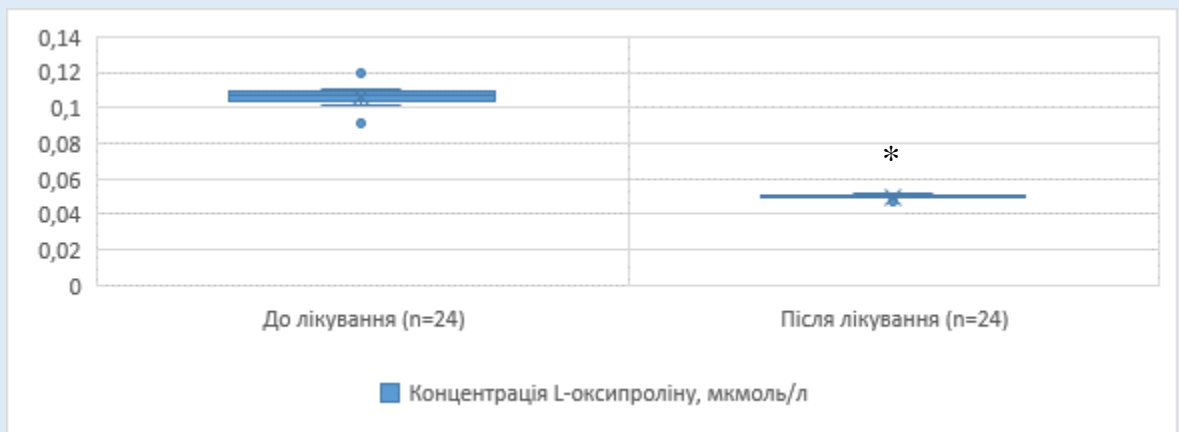


Рис. 5.27. Концентрація вільного L-оксипроліну в СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР з додаванням PRP терапії та кверцетину

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

5.4.4. Концентрація сірководню (H_2S) у СО порожнини носа за умов стандартної терапії ХАР з додаванням PRP терапії та кверцетину. Концентрація H_2S у СО порожнини носа за умов лікування ХАР за стандартними протоколами з додаванням кверцетину й ін'єкцій PRP знижується на 64,29% порівняно з показниками до лікування (Рис. 5.28).

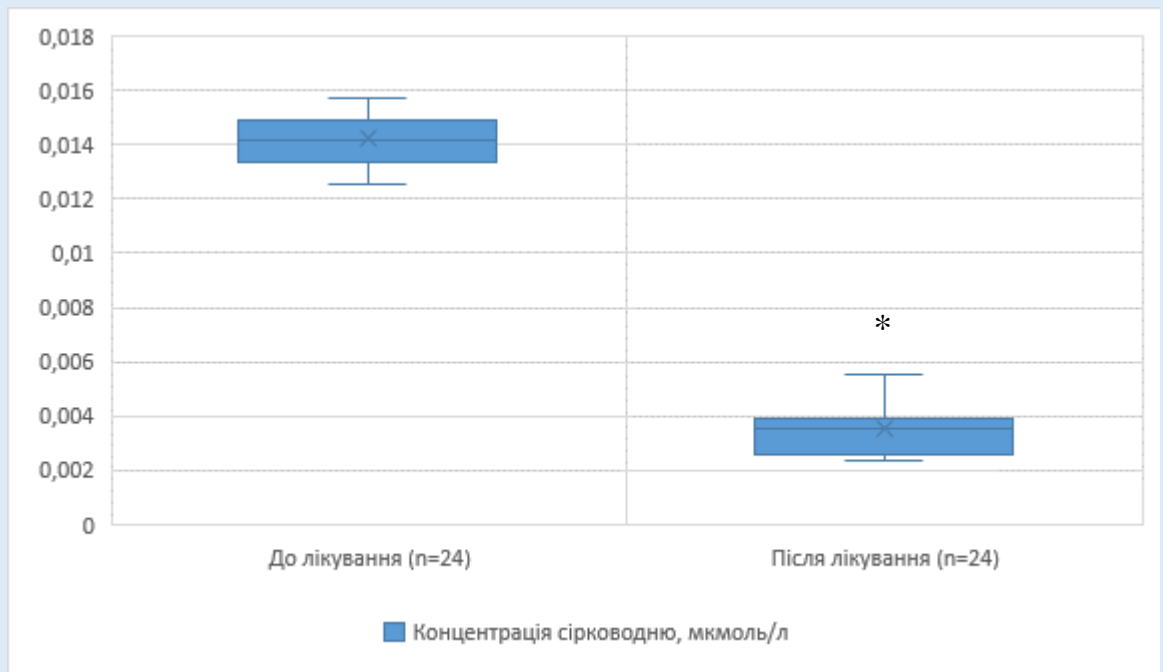


Рис. 5.28. Вплив стандартної терапії ХАР з додаванням PRP терапії та кверцетину на концентрацію H_2S у СО порожнини носа

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$).

Матеріали даного розділу опубліковано в статтях і тезах:

1. Bondarenko RV, Bezshapochnyy SB, Bezega MI, Loburets VV, Kostenko VO, Akimov OY, Bilous AM. Influence of pallet rich plasma, quercetin and their combination on activity of nitric oxide cycle enzymes in nasal mucosa of patients with atrophic rhinitis. *Pol Merkur Lekarski*. 2024;52(1):17-22. doi: 10.36740/Merkur202401103.
2. Бондаренко РВ, Безшапочний СБ. Вплив плазми, збагаченої тромбоцитами, на ушкодження слизової оболонки носа за умов хронічного атрофічного риніту. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2023;23(4):65-69. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.65>.
3. Безшапочний СБ, Бондаренко РВ. Вплив кверцетину на ушкодження слизової оболонки носа за умов хронічного атрофічного риніту. *Оториноларингологія*. 2023;5(6):45-51.
4. Безшапочний СБ, Бондаренко РВ. Вплив поєднання плазми збагаченої тромбоцитами та кверцетину на ушкодження слизової оболонки носа за умов хронічного атрофічного риніту. *Оториноларингологія*. 2023;6(6):54-60.
5. Бондаренко РВ. Актуальність та огляд проблеми у пацієнтів з атрофією слизової оболонки носа. У: *Медична наука – 2021: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених; 2021 Груд 3; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2021. с. 25-26.*
6. Бондаренко РВ, Безшапочний СБ. Зміни активності ферментів циклу оксиду азоту за умов атрофічного риніту. У: *Медична наука – 2022: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених; 2022 Груд 2; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2022. с. 22-23.*
7. Бондаренко РВ, Безшапочний СБ. Вплив терапії хронічного атрофічного риніту при використанні стандартного методу лікування в поєднанні з кверцетином на активність ферментів циклу оксиду азоту у слизової оболонки носа. У: *Сучасні технології діагностики та лікування в*

оториноларингології: Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України, присвяченій 30-річчю з дня заснування Національної академії медичних наук України; 2023 Жовт 1-3; Львів. Львів; 2023. с. 18-19.

8. Бондаренко РВ, Безшапочний СБ. Вплив застосування комбінації плазми збагаченої тромбоцитами та кверцетину у комплексній терапії хронічного атрофічного риніту на оксидативне ушкодження слизової оболонки носа. У: Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція: Матеріали VI науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю; 2023 Листоп 16; Харків. Харків; 2023. с. 112-113.
9. Бондаренко РВ, Безшапочний СБ. Вплив застосування плазми збагаченої тромбоцитами у комплексній терапії хронічного атрофічного риніту на активність ферментів циклу оксиду азоту у слизовій оболонки носа. У: Медична наука – 2023: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених; 2023 Груд 1; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2022. с. 47-48.

РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ КВЕРЦЕТИНУ І PRP ТЕРАПІЇ

6.1. Вплив кверцетину і PRP терапії ХАР на функціонування ферментів циклу оксиду азоту в СО

Загальна активність NO-синтаз у СО порожнини носа за умов додавання кверцетину до стандартного протоколу лікування ХАР знижується на 46,43% порівняно з групою стандартної терапії (Рис. 6.1). Додавання ін'єкцій PRP до стандартного протоколу лікування ХАР статистично значуще не змінює загальну активність NO-синтаз порівняно з групою стандартної терапії.

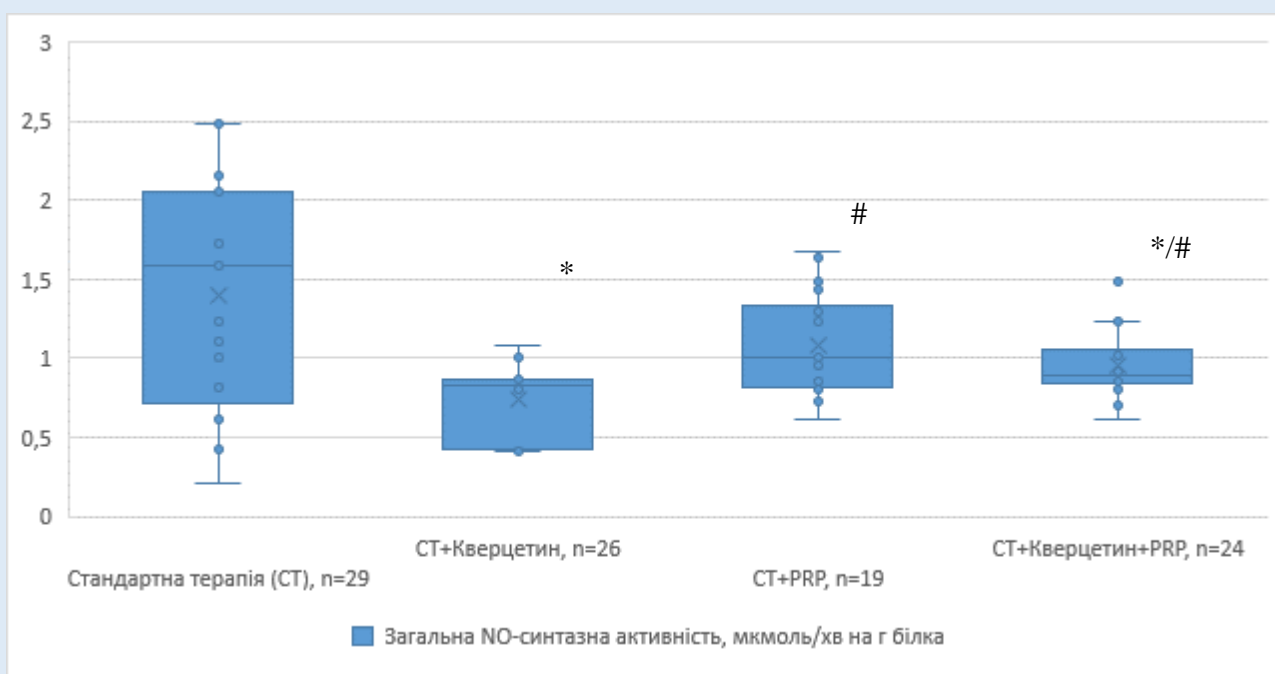


Рис. 6.1. Загальна NO-синтазна активність у СО порожнини носа за умов лікування ХАР

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з терапією за УКП ($p < 0,05$); # - різниця статистично достовірна при порівнянні з терапією за УКП з додаванням кверцетину ($p < 0,05$); ^ - різниця статистично достовірна при порівнянні з терапією за УКП з додаванням ін'єкцій PRP ($p < 0,05$).

Застосування PRP терапії до лікування ХАР за УКП підвищує загальну активність NO-синтаз на 45,33% порівняно з групою де застосовували кверцетин. Загальна активність NO-синтаз у СО порожнини носа за умов

додавання кверцетину й ін'єкцій PRP до стандартного протоколу лікування ХАР знижується на 31,43% порівняно з групою стандартної терапії. Додавання ін'єкцій PRP разом із кверцетином до стандартного протоколу лікування ХАР статистично значуще не змінює загальну активність NO-синтаз порівняно з групою PRP терапії, проте підвищує загальну активність NO-синтаз на 28,0% порівняно з групою додавання кверцетину.

Додавання кверцетину до стандартного протоколу лікування ХАР статистично значуще не змінює активність аргіназ у СО носа порівняно з групою стандартної терапії (Рис. 6.2).

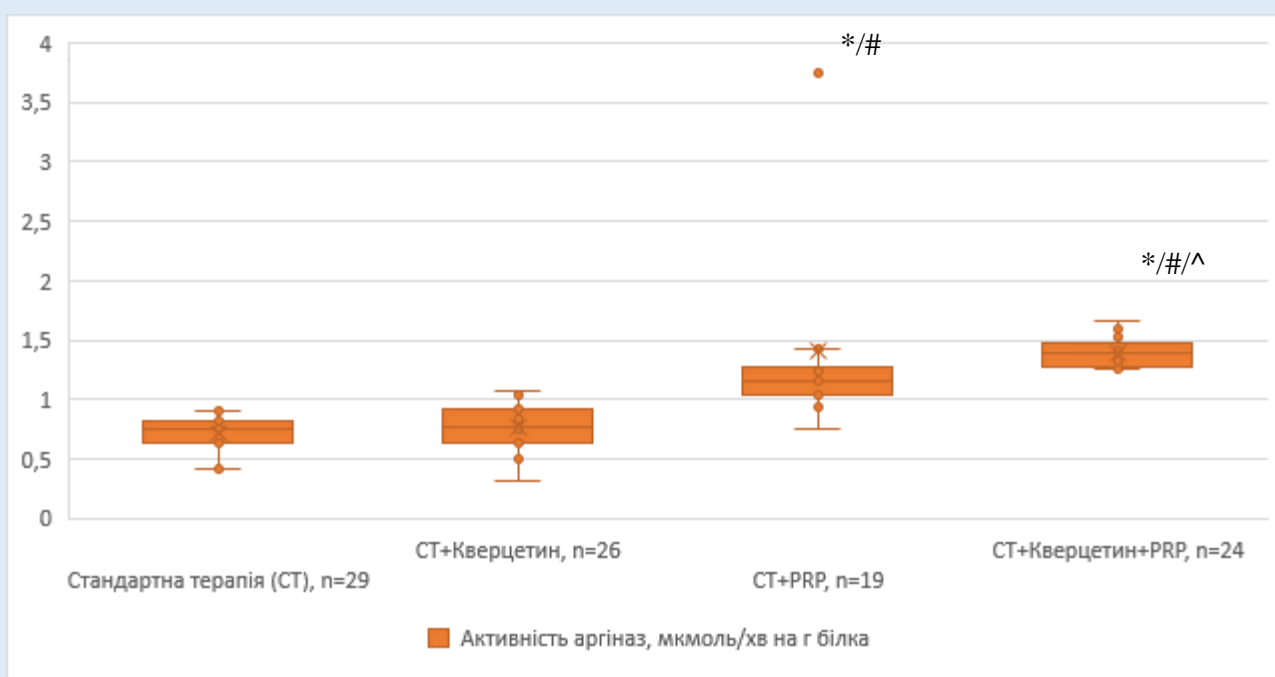


Рис. 6.2. Активність аргіназ у СО порожнини носа за умов лікування ХАР

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з терапією за УКП ($p < 0,05$); # - різниця статистично достовірна при порівнянні з терапією за УКП з додаванням кверцетину ($p < 0,05$); ^ - різниця статистично достовірна при порівнянні з терапією за УКП з додаванням ін'єкцій PRP ($p < 0,05$).

Додавання ін'єкцій PRP до стандартного протоколу лікування ХАР підвищує активність аргіназ у СО носа на 98,59% порівняно з групою стандартної терапії, а при порівнянні з групою додавання кверцетину активність аргіназ зростає на 83,12%. Додавання ін'єкцій PRP і кверцетину до стандартного протоколу лікування ХАР підвищує активність аргіназ у СО носа

на 97,18% порівняно з групою стандартної терапії, а при порівнянні з групою додавання кверцетину активність аргіназ зростає на 81,82%.

Порівняння середніх величин активності аргінази в СО носа між групами додавання ін'єкцій PRP до стандартного протоколу лікування ХАР і групою додавання ін'єкцій PRP у поєднанні з кверцетином свідчить про зниження в групі додавання ін'єкцій PRP у поєднанні з кверцетином активності аргіназ на 0,71% порівняно з групою додавання ін'єкцій PRP до стандартного протоколу лікування ХАР. Такі зміни можуть бути зумовлені наявністю в групі додавання ін'єкцій PRP до стандартного протоколу лікування ХАР аутлаєру (анг. outlier), який завищує середнє арифметичне в цій групі, що показано на рис. 6.2. При порівнянні медіанних значень між зазначеними групами виявляється підвищення активності аргіназ у СО носа в групі поєднання кверцетину й ін'єкцій PRP (Медіана = 1,39) порівняно з групою додавання ін'єкцій PRP до стандартного протоколу лікування ХАР (Медіана = 1,15) на 20,87%.

Додавання кверцетину до стандартного протоколу лікування ХАР викликає зниження активності індукцибельної ізоформи NO-синтази на 50,77% порівняно з показниками групи стандартного лікування (Рис. 6.3). Додавання до стандартного протоколу лікування ХАР ін'єкцій PRP не викликає статистично значущих змін активності індукцибельної ізоформи NO-синтази порівняно з показниками групи стандартного лікування, проте підвищує її активність на 53,13% порівняно з групою додавання кверцетину.

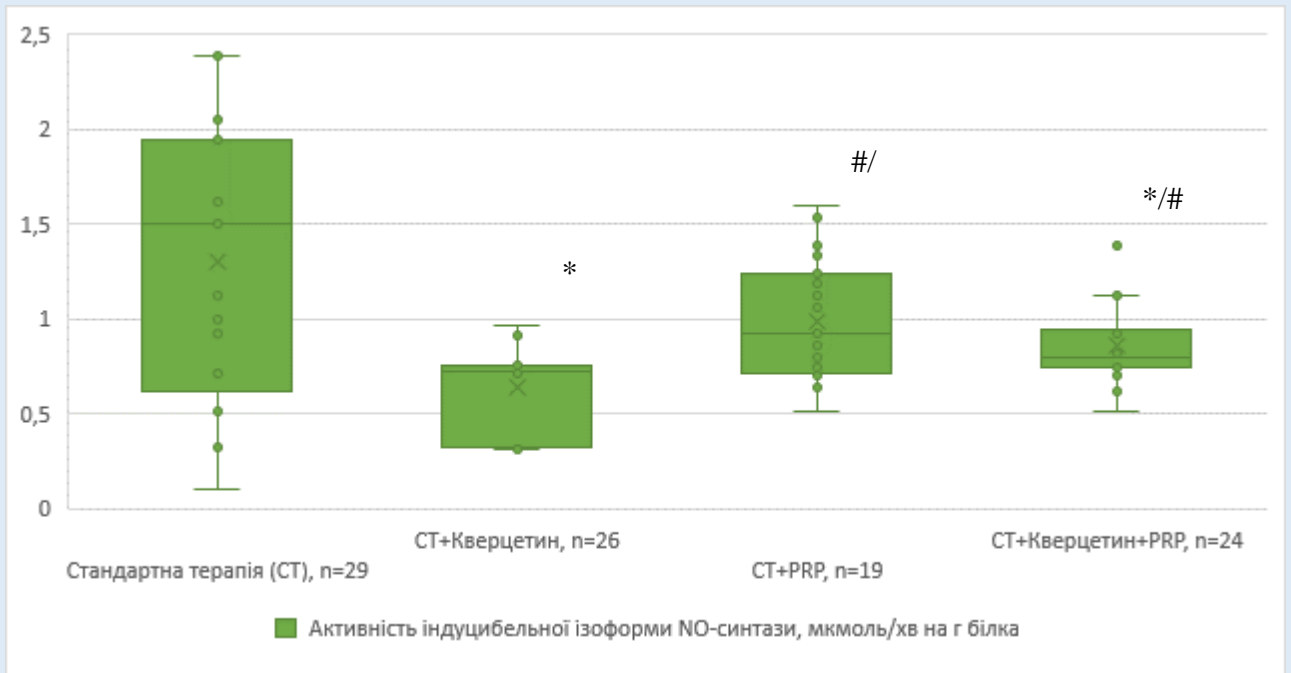


Рис. 6.3. Активність індукцйбельної ізоформи NO-синтази в СО порожнини носа за умов лікування ХАР

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з терапією за УКП ($p < 0,05$); # - різниця статистично достовірна при порівнянні з терапією за УКП з додаванням кверцетину ($p < 0,05$); ^ - різниця статистично достовірна при порівнянні з терапією за УКП з додаванням ін'єкцій PRP ($p < 0,05$).

Поєднане застосування кверцетину й ін'єкцій PRP у комплексі з терапією за УКП ХАР знижує активність індукцйбельної ізоформи NO-синтази на 33,85% порівняно з показниками групи стандартного лікування, проте статистично значуще не змінює активність індукцйбельної ізоформи NO-синтази порівняно з показниками групи додавання ін'єкцій PRP. При порівнянні результатів групи поєданого застосування кверцетину й ін'єкцій PRP у комплексі з терапією за УКП ХАР з результатами групи додавання кверцетину до стандартної терапії виявлено підвищення активності індукцйбельної ізоформи NO-синтази в групі поєданого застосування кверцетину й ін'єкцій PRP на 34,38% порівняно з групою додавання кверцетину до стандартної терапії.

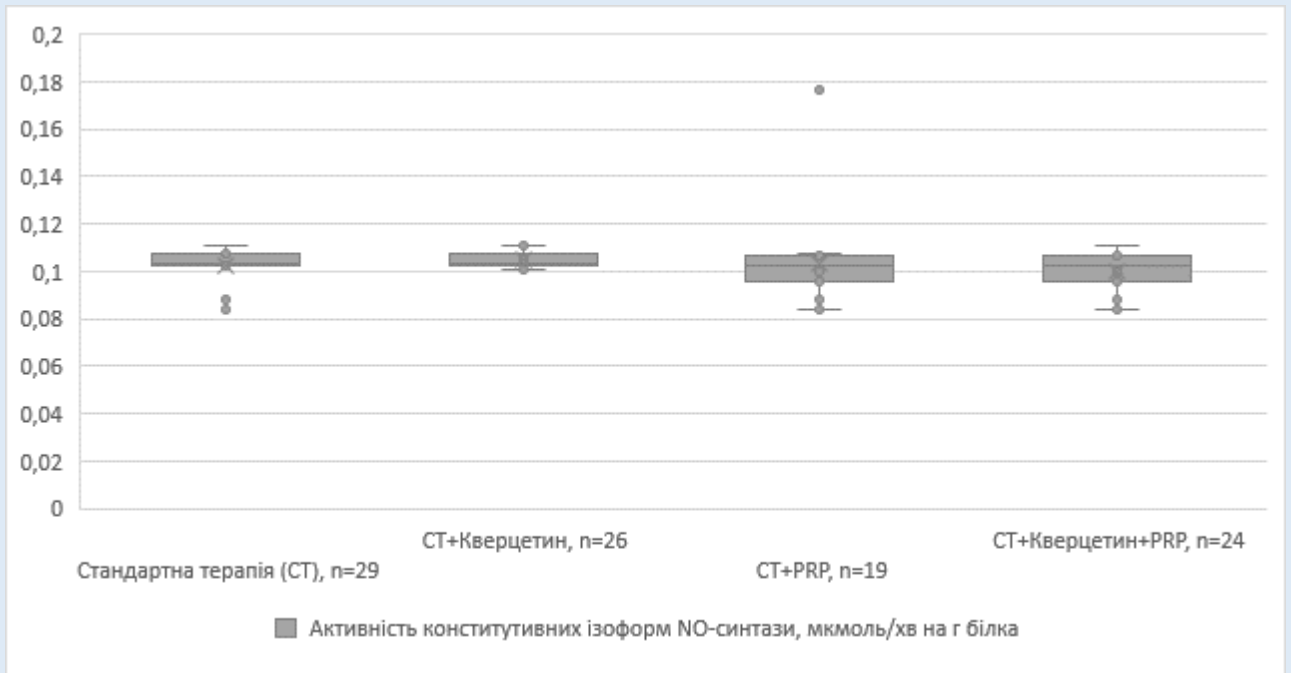


Рис. 6.4. Активність конститутивних ізоформ NO-синтази в СО порожнини носа за умов лікування ХАР

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з терапією за УКП ($p < 0,05$); # - різниця статистично достовірна при порівнянні з терапією за УКП з додаванням кверцетину ($p < 0,05$); ^ - різниця статистично достовірна при порівнянні з терапією за УКП з додаванням ін'єкцій PRP ($p < 0,05$).

Додавання кверцетину, ін'єкцій PRP та їх поєднане застосування в комплексі з терапією за УКП ХАР не викликає статистично значущих змін активності конститутивних ізоформ NO-синтази в СО порожнини носа порівняно з групою стандартної терапії (Рис. 6.4). Статистично значущих розбіжностей в активності конститутивних ізоформ NO-синтази в СО порожнини носа між групами додавання кверцетину, додавання ін'єкцій PRP та їх поєданого застосування не виявлено.

За умов додавання кверцетину до стандартних протоколів лікування ХАР знижується концентрація нітритів у СО порожнини носа на 47,30% порівняно з результатами групи стандартного лікування (Рис. 6.5).

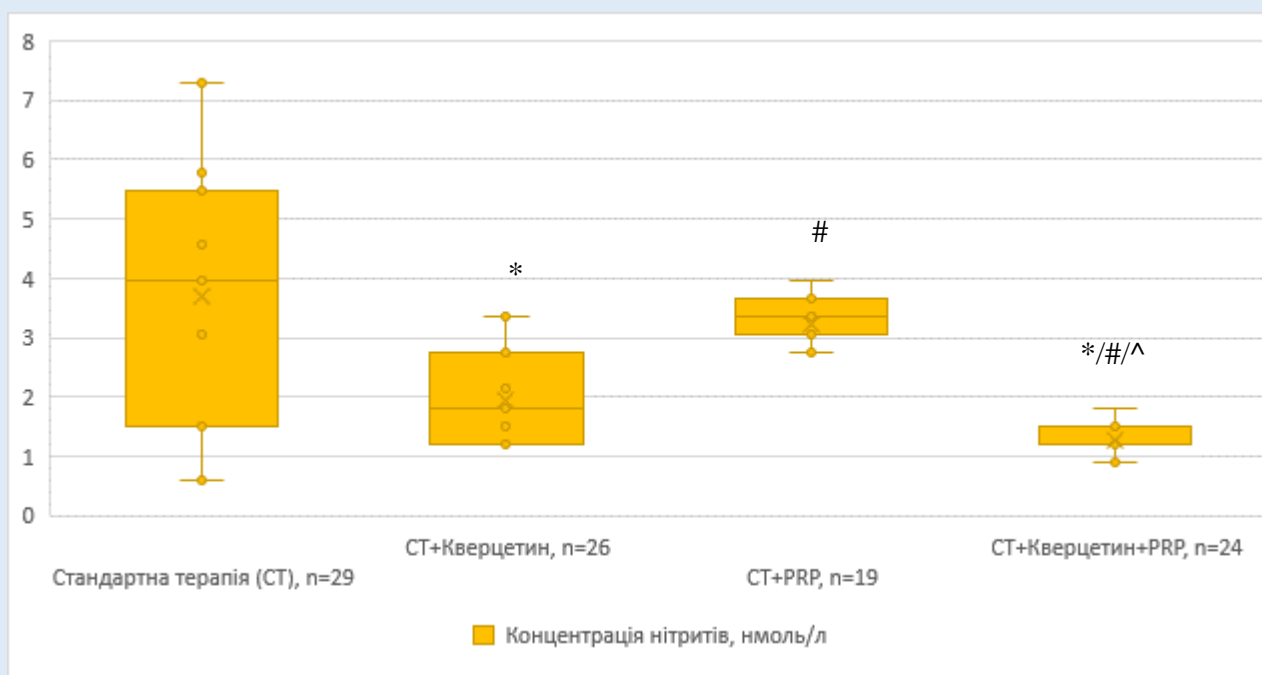


Рис. 6.5. Концентрація нітритів у СО порожнини носа за умов лікування ХАР

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з терапією за УКП ($p < 0,05$); # - різниця статистично достовірна при порівнянні з терапією за УКП з додаванням кверцетину ($p < 0,05$); ^ - різниця статистично достовірна при порівнянні з терапією за УКП з додаванням ін'єкцій PRP ($p < 0,05$).

Додавання ін'єкцій PRP до стандартних протоколів лікування ХАР не викликає статистично значущих змін концентрації нітритів у СО порожнини носа порівняно з результатами групи стандартного лікування, проте підвищує концентрацію нітритів на 65,64% порівняно з групою додавання кверцетину. Поєднане додавання ін'єкцій PRP і кверцетину до стандартних протоколів лікування ХАР викликає зниження концентрації нітритів у СО носа на 65,68% порівняно з показниками стандартної терапії, знижує концентрацію нітритів на 34,87% порівняно з показниками групи додавання кверцетину і знижує концентрацію нітритів на 60,68% порівняно з показниками групи додавання ін'єкцій PRP.

6.2. Уміст маркерів оксидативного ушкодження СО носа за умов ХАР

Додавання кверцетину до стандартного протоколу лікування ХАР знижує концентрацію МДА в СО порожнини носа на 37,36% порівняно з показниками стандартної терапії (Рис. 6.6).

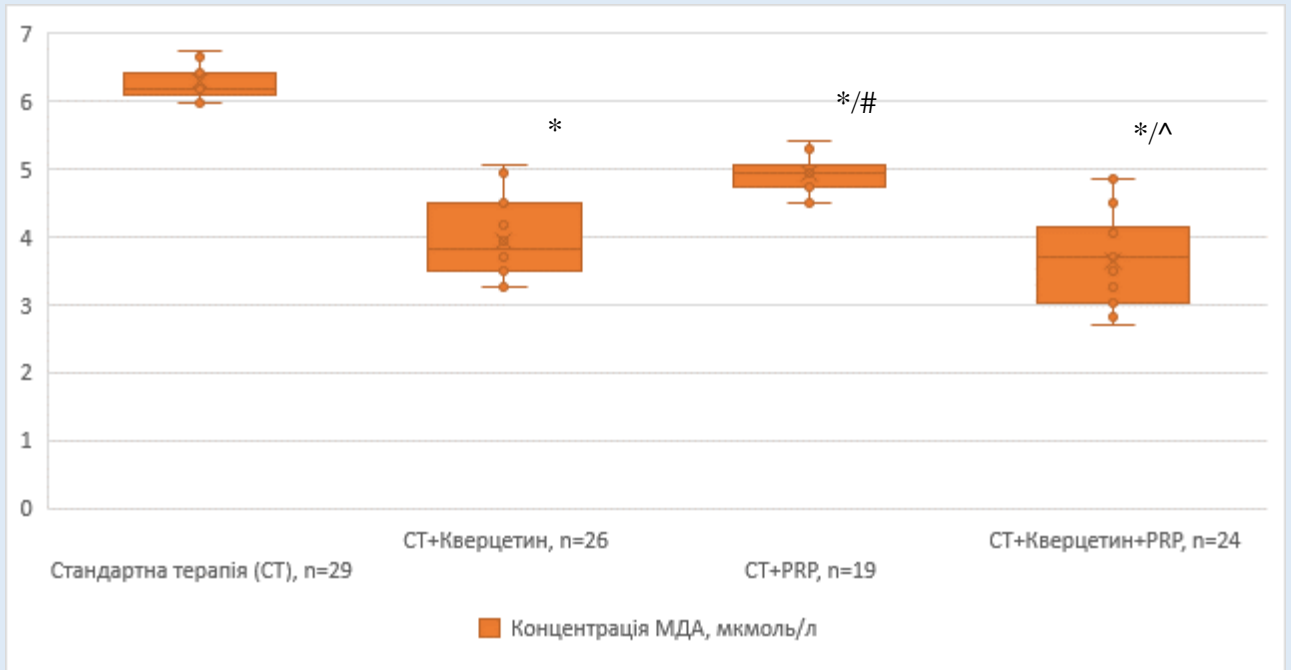


Рис. 6.6. Концентрація вільного МДА в СО порожнини носа за умов лікування ХАР

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з терапією за УКП ($p < 0,05$); # - різниця статистично достовірна при порівнянні з терапією за УКП з додаванням кверцетину ($p < 0,05$); - різниця статистично достовірна при порівнянні з терапією за УКП з додаванням ін'єкцій PRP ($p < 0,05$).

Додавання ін'єкцій PRP до стандартного протоколу лікування ХАР викликає зниження концентрації МДА в СО порожнини носа на 21,75% порівняно з показниками стандартної терапії, проте підвищує концентрацію МДА на 25,13% порівняно з показниками групи додавання кверцетину. Поєднання ін'єкцій PRP і кверцетину в комплексі з терапією за УКП ХАР знижує концентрацію МДА в СО порожнини носа на 42,06% порівняно з показниками стандартної терапії, статистично значуще не змінює концентрацію

МДА порівняно з показниками групи додавання кверцетину, проте знижує концентрацію МДА порівняно з показниками групи ін'єкцій PRP на 25,96%.

Додавання кверцетину до стандартного протоколу лікування ХАР викликає зниження вмісту ОМБ у СО порожнини носа на 20,48% порівняно з показниками стандартної терапії (Рис. 6.7).

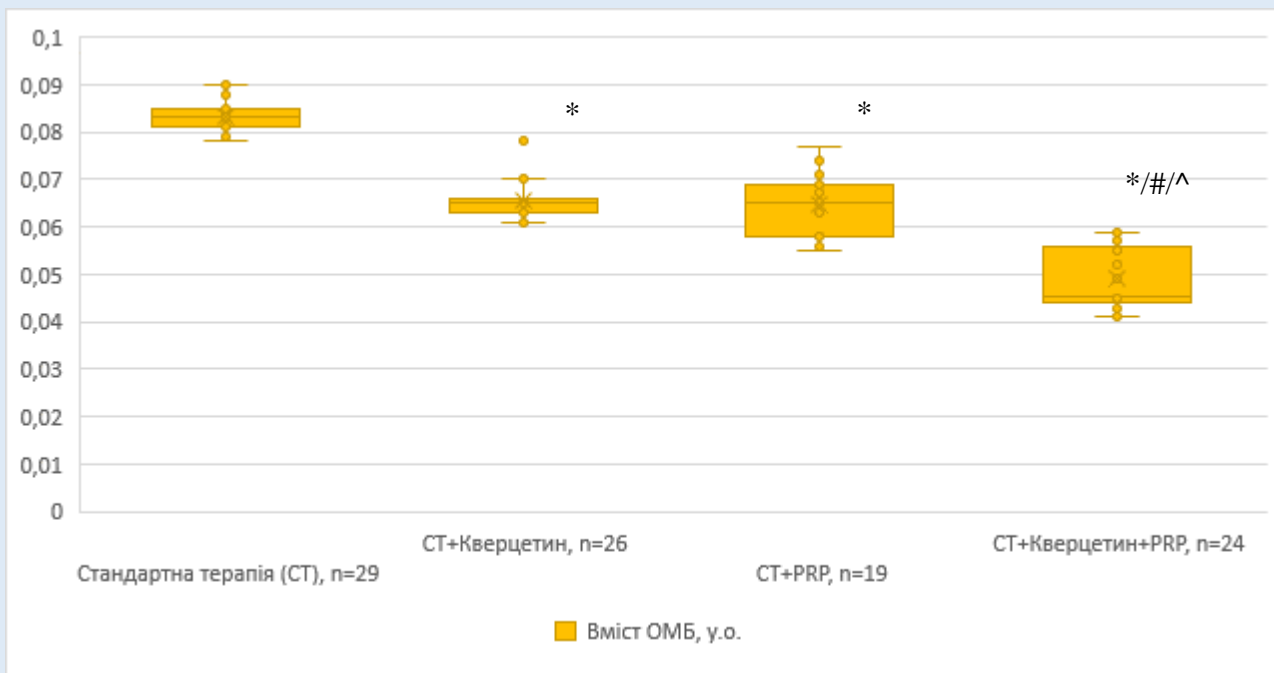


Рис. 6.7. Уміст ОМБ у СО порожнини носа за умов лікування ХАР

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні зі стандартною терапією ($p < 0,05$); # - різниця статистично достовірна при порівнянні з терапією за УКП з додаванням кверцетину ($p < 0,05$); ^ - різниця статистично достовірна при порівнянні з терапією за УКП з додаванням ін'єкцій PRP ($p < 0,05$).

Додавання ін'єкцій PRP до стандартного протоколу лікування ХАР викликає зниження вмісту ОМБ у СО порожнини носа на 21,69% порівняно з показниками стандартної терапії, проте статистично значуще не впливає на вміст ОМБ порівняно з показниками групи додавання кверцетину. Поєднання ін'єкцій PRP і кверцетину в комплексі з терапією за УКП ХАР знижує вміст ОМБ у СО порожнини носа на 40,96% порівняно з показниками стандартної терапії, знижує вміст ОМБ порівняно з показниками групи додавання

кверцетину на 25,76%, а також знижує вміст ОМБ порівняно з показниками групи ін'єкцій PRP на 24,62%.

6.3. Інтенсивність колагенлізу СО носа за умов ХАР

Додавання кверцетину до стандартного протоколу лікування ХАР викликає зниження концентрації L-оксипроліну в СО порожнини носа на 28,75% порівняно з показниками стандартної терапії (Рис. 6.8).

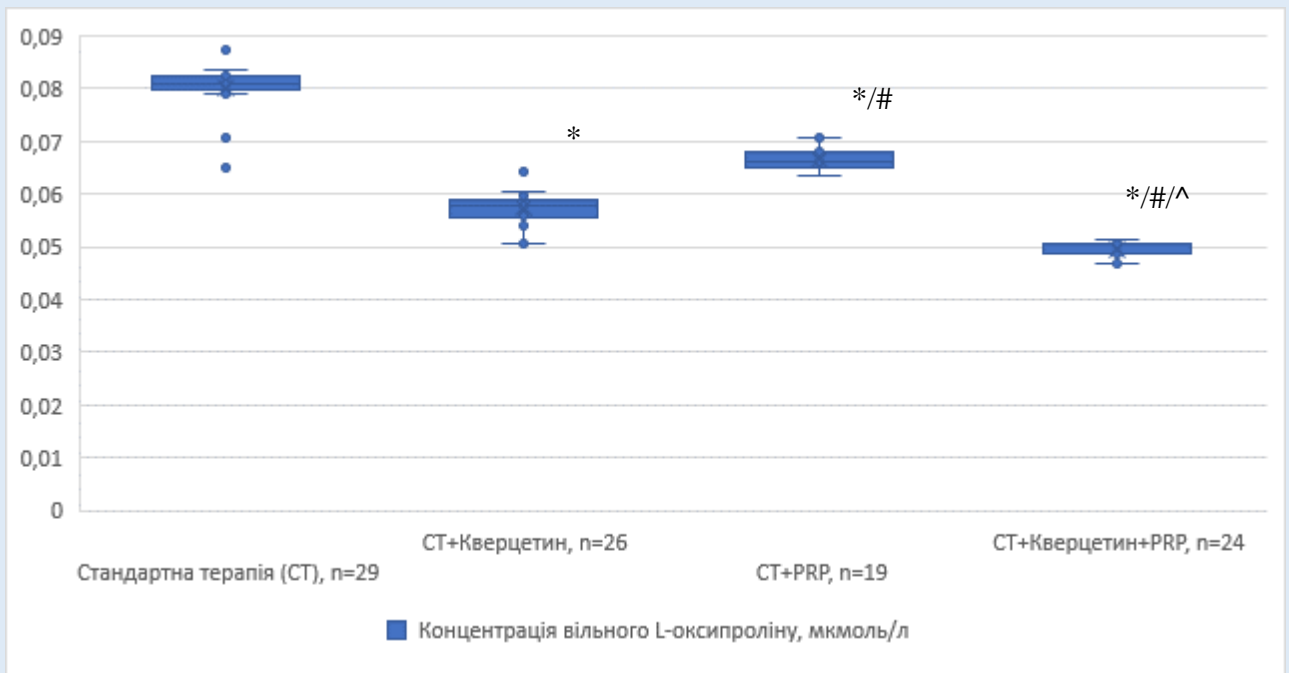


Рис. 6.8. Концентрація вільного L-оксипроліну в СО порожнини носа за умов лікування ХАР

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з терапією за УКП ($p < 0,05$); # - різниця статистично достовірна при порівнянні з терапією за УКП з додаванням кверцетину ($p < 0,05$); ^ - різниця статистично достовірна при порівнянні з терапією за УКП з додаванням ін'єкцій PRP ($p < 0,05$).

Додавання ін'єкцій PRP до стандартного протоколу лікування ХАР знижує концентрацію L-оксипроліну в СО порожнини носа на 16,25% порівняно з показниками стандартної терапії, проте підвищує концентрацію L-оксипроліну на 17,54% порівняно з показниками групи додавання кверцетину.

Поєднання ін'єкцій PRP і кверцетину в комплексі з терапією за УКП ХАР сприяє зниженню концентрації L-оксипроліну в СО порожнини носа на 37,50% порівняно з показниками стандартної терапії, знижує концентрацію L-оксипроліну на 12,28% порівняно з показниками групи додавання кверцетину, а також знижує концентрацію L-оксипроліну порівняно з показниками групи ін'єкцій PRP на 25,37%.

6.4. Концентрація сірководню (H_2S) у СО за умов ХАР

Додавання кверцетину до стандартного протоколу лікування ХАР сприяє зниженню концентрації H_2S у СО порожнини носа на 15,91% порівняно з показниками стандартної терапії (Рис. 6.8).

Додавання ін'єкцій PRP до стандартного протоколу лікування ХАР знижує концентрацію H_2S у СО порожнини носа на 71,59% порівняно з показниками стандартної терапії, а також знижує концентрацію H_2S на 66,22% порівняно з показниками групи додавання кверцетину.

Поєднання ін'єкцій PRP і кверцетину в комплексі з терапією за УКП ХАР викликає зниження концентрації H_2S у СО порожнини носа на 38,64% порівняно з показниками стандартної терапії, за цих же умов концентрація H_2S знижується на 27,03% порівняно з показниками групи додавання кверцетину. Концентрація H_2S у СО порожнини носа за умов поєднаного додавання ін'єкцій PRP і кверцетину в комплексі з терапією за УКП ХАР підвищується на 116,0% порівняно з показниками групи з PRP терапією.

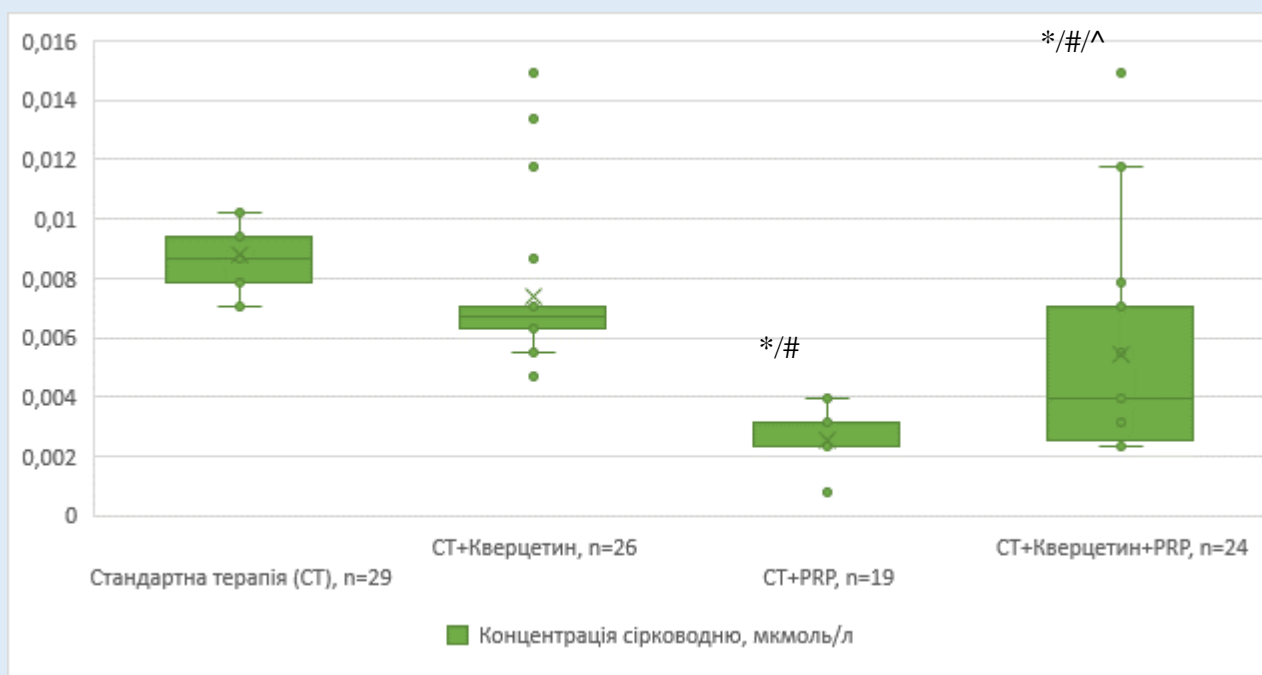


Рис. 6.9. Концентрація H₂S у СО порожнини носа за умов лікування ХАР

Примітка: * - різниця статистично достовірна при порівнянні з терапією за УКП ($p < 0,05$); # - різниця статистично достовірна при порівнянні з терапією за УКП з додаванням кверцетину ($p < 0,05$); ^ - різниця статистично достовірна при порівнянні з терапією за УКП з додаванням ін'єкцій PRP ($p < 0,05$).

Матеріали даного розділу опубліковано в статтях і тезах:

1. Bondarenko RV, Bezshapochnyy SB, Bezega MI, Loburets VV, Kostenko VO, Akimov OY, Bilous AM. Influence of pallet rich plasma, quercetin and their combination on activity of nitric oxide cycle enzymes in nasal mucosa of patients with atrophic rhinitis. Pol Merkur Lekarski. 2024;52(1):17-22. doi: 10.36740/Merkur202401103.
2. Бондаренко РВ, Безшапочний СБ. Вплив плазми, збагаченої тромбоцитами, на ушкодження слизової оболонки носа за умов хронічного атрофічного риніту. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2023;23(4):65-69. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.23.4.65>.

3. Безшапочний СБ, Бондаренко РВ. Вплив кверцетину на ушкодження слизової оболонки носа за умов хронічного атрофічного риніту. *Оториноларингологія*. 2023;5(6):45-51.
4. Безшапочний СБ, Бондаренко РВ. Вплив поєднання плазми збагаченої тромбоцитами та кверцетину на ушкодження слизової оболонки носа за умов хронічного атрофічного риніту. *Оториноларингологія*. 2023;6(6):54-60.
5. Бондаренко РВ. Актуальність та огляд проблеми у пацієнтів з атрофією слизової оболонки носа. У: *Медична наука – 2021: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених; 2021 Груд 3; Полтава*. Полтава: ПДМУ; 2021. с. 25-26.
6. Бондаренко РВ, Безшапочний СБ. Зміни активності ферментів циклу оксиду азоту за умов атрофічного риніту. У: *Медична наука – 2022: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених; 2022 Груд 2; Полтава*. Полтава: ПДМУ; 2022. с. 22-23.
7. Бондаренко РВ, Безшапочний СБ. Вплив терапії хронічного атрофічного риніту при використанні стандартного методу лікування в поєднанні з кверцетином на активність ферментів циклу оксиду азоту у слизовій оболонки носа. У: *Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології: Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України, присвяченій 30-річчю з дня заснування Національної академії медичних наук України; 2023 Жовт 1-3; Львів*. Львів; 2023. с. 18-19.
8. Бондаренко РВ, Безшапочний СБ. Вплив застосування комбінації плазми збагаченої тромбоцитами та кверцетину у комплексній терапії хронічного атрофічного риніту на оксидативне ушкодження слизової оболонки носа. У: *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція: Матеріали VI науково-практичної інтернет-конференції з міжнародною участю; 2023 Листоп 16; Харків*. Харків; 2023. с. 112-113.
9. Бондаренко РВ, Безшапочний СБ. Вплив застосування плазми збагаченої тромбоцитами у комплексній терапії хронічного атрофічного риніту на

активність ферментів циклу оксиду азоту у слизовій оболонки носа. У: Медична наука – 2023: Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених; 2023 Груд 1; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2022. с. 47-48.

РОЗДІЛ 7. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

7.1. Аналіз результатів клінічного дослідження пацієнтів із ХАР

У загальній структурі патології ЛОР-органів ХАР не має тенденції до зменшення. Актуальність дослідження ХАР пов'язана насамперед із тим, що досі залишаються не вирішеними питання щодо виникнення й розвитку цього патологічного процесу. Ця хвороба викликає стійкий негативний вплив на основні функції порожнини носа, призводить до значного погіршення якості життя пацієнтів. Захворювання характеризується прогресуючою втратою функції СО носа, зумовленою поступовим руйнуванням циліарного мукозального епітелію з атрофією серозно-слизових залоз і втратою захисних функцій [7-10].

Натепер немає загальноприйнятої концепції патогенезу захворювання, унаслідок чого не відпрацьовано методичні підходи до лікування хворих, а відомі способи в переважній більшості залишаються апріорними, симптоматичними і малоефективними [7; 8].

Проведене дослідження складалося з двох етапів. Перше, ретроспективне, полягало у вивченні амбулаторних карт пацієнтів із ХАР для визначення основних клінічних складових захворювання, характеру його перебігу за використання в лікуванні уніфікованого клінічного протоколу. Друге, проспективне – клініко-лабораторне дослідження пацієнтів із ХАР, яке з урахуванням аналізу попереднього етапу дало змогу визначитися з основними складовими перебігу захворювання і дослідити ефективність лікування з упровадженням додаткових лікувальних методик: PRP терапії та кверцетину.

Дослідження дало можливість визначити характерні клінічні ознаки ХАР, що складаються із сукупності суб'єктивних і об'єктивних симптомів. До характерних скарг ми віднесли симптоми, що трапляються у відповідному відсотку випадків: утруднення носового дихання (87,17%), сухість у носі – 83,97%, відчуття дискомфорту (98,08%), носові кровотечі (54,49%), гіпосмія (або аносмія) – 38,46% і головний біль (65,38%). Клінічно значимими були

риноскопичні ознаки: кірки в носі (96,15%), в'язкий слиз (42,95%), підслизові крововиливи (58,97%), «лакова» слизова оболонка (75,64%) і перфорація переділки носа (7,05%). Суб'єктивні й об'єктивні ознаки виявлялися в сукупності та склали єдиний симптомокомплекс, що і був клінічним проявом ХАР. Кількісна сукупність проявів ХАР була основою для визначення ступеня клінічної маніфестації захворювання. Вплив лікувальних заходів на основні клінічні складові патологічного процесу визначався у зміні кількісного показника захворювання.

Захворювання характеризувалося високим рівнем рецидивування – у 33,97% пацієнтів воно виникало протягом 1 місяця після проведеного 2-тижневого курсу лікування за уніфікованим клінічним протоколом. Причому схильність до рецидивів та їхня частота не залежали від віку і статі пацієнта.

Динаміка клінічних суб'єктивних і об'єктивних (ендоскопічних) ознак змінювалася залежно від обсягу терапії. Окремі симптоми усували при проведенні перших лікувальних дій, інші характеризувалися стабільністю. За практично повного клінічного одужання певна мікросимптоматика залишалася, стабільними були також окремі ендоскопічні ознаки, які візуалізувались навіть у стадії стійкої ремісії.

Найбільшою стабільністю характеризувався симптом назального дискомфорту, який у пацієнтів 1 клінічної групи практично не змінювався і траплявся в понад 90% досліджуваних.

У переважної більшості пацієнтів симптом сухості порожнини носа на фоні елімінаційної терапії, рекомендованої уніфікованим клінічним протоколом, практично зник, і на 60 день дослідження виявлявся лише в поодиноких випадках – 3,45%. Показник гіпосмії змінювався: із початкового показника 48,28% він знизився до 6,9%, але згодом, на 60 добу дослідження (за відсутності системного лікування), він повернувся і склав 31,03%. Слід зазначити, що в пацієнтів, у яких була повна відсутність нюху – аносмія, його відновлення не спостерігалось у жодного пацієнта досліджуваних груп.

Однієї з найбільш позитивних суб'єктивних змін зазнали пацієнти, які мали систематичний головний біль. Так, на початку лікування цей симптом був характерним майже половині пацієнтів 1 групи – 55,17%. А протягом подальших етапів клінічного спостереження траплявся лише епізодично.

Динаміка клінічної симптоматики в пацієнтів 2 і 3 груп дослідження достовірно не відрізнялась. На 60 добу дослідження утримували «лідерство» три клінічні ознаки: утруднення носового дихання, сухість порожнини носа і назальний дискомфорт. Хоча на проміжних етапах дослідження – 18 і 28 доба – ці показники достовірно зменшувались.

Показники МЦК у пацієнтів із ХАР порівнювали з показником групи контролю. Виявлено досить велику розбіжність у показнику МЦК навіть у практично здорових осіб без ознак хронічних захворювань порожнини носа й навколоносових пазух, без наявності патологічних змін переділки носа. Звісно, патологічні стани порожнини носа можуть суттєво вплинути на стан МЦК носа.

На 60 день дослідження спостерігається підвищення рівнів МЦК, що достовірно відрізняються від осіб контрольної групи, у першій, другій і третій групах дослідження ($p < 0,01$).

Показник МЦК четвертої групи на 60 день дослідження знизився і не мав вірогідної різниці з рівнем МЦК осіб контрольної групи. На 18 і 28 день дослідження вірогідних розбіжностей між показниками МЦК контрольної групи і групами дослідження не спостерігали.

Отже, результати дослідження МЦК у пацієнтів досліджуваних груп свідчать про вищу клінічну ефективність застосування PRP терапії в поєднанні з кверцетином, зокрема показник стану МЦК при дослідженні у віддалений період, що достовірно не відрізнявся від показника контрольної групи ($p > 0,05$).

Скарги на порушення носового дихання часто не збігалися з об'єктивною інформацією, отриманою за даними риноманометрії. У певної частини досліджуваних анемізація порожнини носа жодним чином не покращувала показник носового дихання, хоча просвіт загального носового ходу був цілком достатнім для адекватного дихання (при емпіричному розрахунку). А причина

цих невідповідностей у реальному стані носового дихання й даних риноманометрії полягає в особливостях аеродинаміки порожнини носа на фоні хронічного процесу, що відбувається в найбільш важливій ділянці переддвер'я і порожнини носа – ділянці носового клапана.

Проведене клінічне дослідження може бути свідченням того, що клінічним маркером ефективності лікування пацієнтів із ХАР у першу чергу є динаміка основних симптомів захворювання й ендоскопічних ознак зони локалізації патологічного процесу.

7.2. Біохімічні зміни СО носа за умов ХАР

Розвиток ХАР супроводжується зниженням активності обох шляхів метаболізації L-аргініну в СО порожнини носа, про що свідчить зниження загальної NO-синтазної й аргіназної активностей. Зниження загальної NO-синтазної активності в СО порожнини носа за умов ХАР пов'язане зі зниженням активності індукцибельної ізоформи NO-синтази й супроводжується компенсаторним зростанням активності конститутивних ізоформ NO-синтази.

Зниження загальної NO-синтазної активності може призвести до дефіциту оксиду азоту в СО порожнини носа. Назальний оксид азоту (nNO) є досить чутливим маркером для багатьох патологічних процесів у порожнині носа: алергічного риніту (уміст nNO зростає), хронічного риносинуситу (уміст nNO знижується) і гострого риносинуситу (уміст nNO зростає) [162-164]. За умов інфікування вірусом SARS-CoV-2 уміст nNO також значно знижується [165]. За фізіологічних умов у здорових людей виявлено незначні коливання концентрації nNO залежно від фази дихання (вдих/видих) [166]. Дослідження Kawasumi T. та ін. показують, що за умов алергічного риніту вміст nNO підвищується за рахунок зростання активності індукцибельної ізоформи NO-синтази [167]. Цей же фермент відповідає за зниження вмісту nNO в умовах хронічного риносинуситу [167]. У нашому дослідженні було встановлено, що активність індукцибельної ізоформи NO-синтази за умов ХАР знижується, тому ймовірно зниження вмісту nNO за цих умов.

Зниження активності індукцибельної ізоформи NO-синтази також може впливати на процеси регенерації, оскільки передача клітинного сигналу через NO/судинний фактор росту ендотелію (VEGF) буде зменшуватись, що знизить швидкість росту і ремоделювання судин у СО порожнини носа [168; 169]. Тому ймовірно також зменшення VEGF-сигналізації в СО носа за умов атрофічного риніту. Фізіологічна атрофія СО носа спостерігається з віком [170; 171]. За даними літератури, стимуляція VEGF-сигналізації може інгібувати розвиток вікових змін, що проявляються атрофією, або патологічної атрофії [172; 173].

Окрім впливу на регенерацію тканин через NO/VEGF шлях, індукцибельна ізоформа NO-синтази має також захисну функцію, яка полягає в антибактеріальному впливі такого метаболіту оксиду азоту як пероксинітрит (ONOO^-), що утворюється при взаємодії оксиду азоту із супероксидним аніон-радикалом [174; 175]. Варто зазначити, що деякі бактерії мають певну резистентність до дії пероксинітриту, а за умов його надмірного продукування макрофагами деякі мікроорганізми можуть навіть набувати резистентності до антибіотиків [176; 177]. Проте, за результатами нашого дослідження, активність індукцибельної ізоформи NO-синтази – основного продуцента оксиду азоту, необхідного для синтезу пероксинітриту, знижена, тому ймовірно дефіцит утворення пероксинітриту й послаблення антибактеріального захисту СО носа. Це може пояснити зміну назального мікробіому, що, за даними наукової літератури, спостерігається за умов ХАР [178].

Аргінази – це ферменти-конкуренти з NO-синтазами за субстрат. Аргінази розщеплюють L-аргінін із утворенням L-орнітину, який своєю чергою метаболізується за участі орнітиндекарбоксилази (ОДК) з утворенням поліаміну путресцину, із якого далі утворюються спермідин і спермін. Поліаміни є потужними стимуляторами продовження клітинного циклу й відіграють важливу роль у відновленні тканин після ушкодження [179; 180]. Зниження активності аргіназ за умов розвитку ХАР зменшить кількість субстрату для ОДК, а далі – для утворення сперміну і спермідину, що знизить інтенсивність поділу клітин епітелію порожнини носа.

Таким чином за умов ХАР створюються умови, за яких швидкість регенерації епітелію знижується внаслідок дефіциту активності аргіназ, а швидкість регенерації судин знижується через дефіцит nNO внаслідок зниження активності індукцибельної NO-синтази.

Також в умовах розвитку ХАР у СО порожнини носа зростає вміст маркерів ушкодження білкових (ОМБ) і ліпідних (МДА) структур, що свідчить про розвиток оксидативного стресу. Механізми розвитку оксидативного стресу в СО порожнини носа добре висвітлено на моделях алергічних ринітів, проте в сучасній науковій літературі наведено обмежену кількість даних щодо розвитку оксидативного стресу за умов ХАР [181-183]. Розвиток оксидативного стресу за умов ХАР може бути пов'язаний із недостатнім продукуванням двох ключових регуляторів редоксного балансу: оксиду азоту і поліамінів. Оксид азоту у фізіологічних концентраціях здатен знижувати продукування активних форм кисню (АФК) за рахунок регуляторного впливу на функціонування мітохондріальних комплексів [184; 185]. Проте варто зазначити, що за умов надмірної концентрації оксиду азоту в клітині можливе збільшене утворення АФК від мітохондрій та інших джерел [186]. Поліаміни також здатні запобігати розвитку оксидативного стресу [187-189]. Отже, в умовах зменшеного продукування оксиду азоту і поліамінів у СО порожнини носа, що спостерігається при розвитку ХАР, оксидативний стрес стає наслідком дизрегуляції клітинного метаболізму.

Підвищення концентрації вільного L-оксипроліну в СО порожнини носа за умов розвитку ХАР свідчить про посилений розпад колагенових волокон СО (колагеноліз). Колагеноліз може бути наслідком активації власних протеолітичних ферментів організму – матриксних металопротеїназ (ММП). Іншим можливим механізмом зростання інтенсивності колагенолізу в СО порожнини носа можуть бути бактеріальні протеолітичні ферменти. Роль змін складу бактеріальної біоплівки за умов ринітів різної етіології широко висвітлено в науковій літературі [190-192]. У літературних джерелах також наведено дані щодо активації власних протеолітичних ферментів організму за

умов ринітів різної етіології, особливу роль при цьому відводять активації ММП-12 і ММП-9 [193-196]. Причинами зростання активності ММП-12 і ММП-9 може бути недостатнє продукування поліамінів за умов розвитку ХАР у СО носа. Хоча, за даними Ну С. та ін., путресцин стимулює ангиогенез і активність ММП-9, у літературі наведено дані про здатність сперміну знижувати активність ММП-9 [197; 198]. Взаємодія між оксидом азоту і ММП комплексна. У фізіологічних концентраціях оксид азоту здатен знижувати активність ММП і сприяти синтезу колагену [199; 200]. Також надмірне продукування оксиду азоту може безпосередньо інактивувати ММП-9 [200]. Недостатнє продукування оксиду азоту призводить до посилення експресії ММП-2 і ММП-9 [201; 202]. Отже, посилення колагенолізу в СО носа за умов ХАР може бути наслідком зниження продукування оксиду азоту й поліамінів. Патогенез описаних вище змін схематично зображено на рис. 7.1.

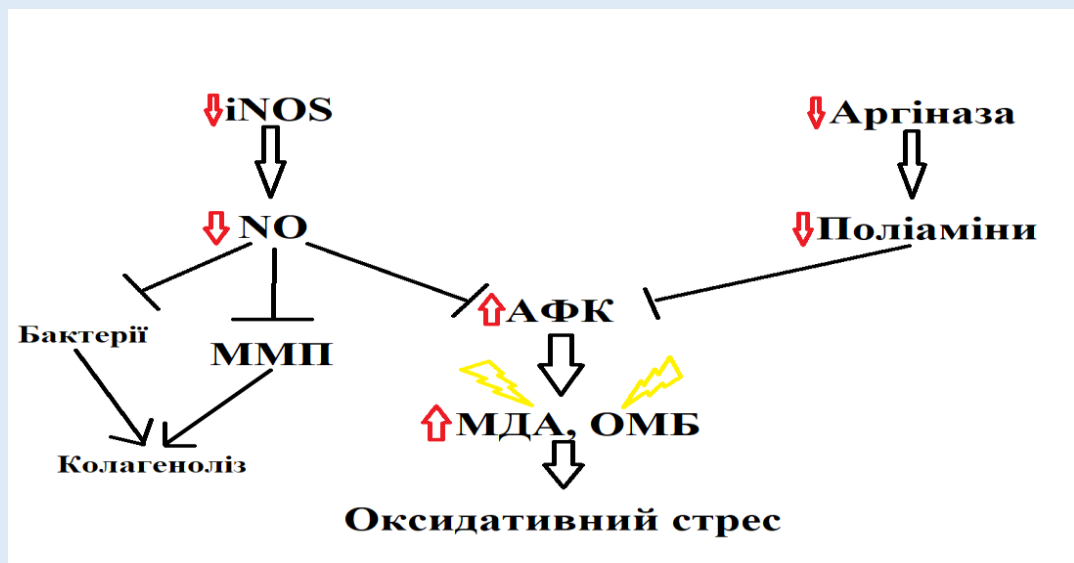


Рис. 7.1. Патогенетична схема розвитку біохімічних змін у СО носа за умов ХАР. iNOS – індукцибельна ізоформа NO-синтази

Підсумовуючи, патогенез ХАР можна описати таким чином (Рис. 7.1):

1. Зниження активності ферментів циклу оксиду азоту призводить до зниження концентрації NO і поліамінів у СО порожнини носа.
2. Відсутність достатньої концентрації NO і поліамінів призводить до послаблення їхнього інгібуючого впливу на продукування АФК у СО носа.

3. Збільшене продукування АФК призводить до розвитку оксидативного стресу в СО носа, що підтверджується зростанням концентрації МДА і вмісту ОМБ.

4. Послаблення інгібуючого впливу NO на бактерії біоплівки СО носа і зниження регуляції активності власних ММП організму призводить до посилення інтенсивності колагенолізу.

Підвищена концентрація H_2S , що спостерігається за умов розвитку ХАР у нашому дослідженні, може бути наслідком зміни мікробної біоплівки СО носа в бік переважання сульфід-продукуючих бактерій [203; 204]. За відсутності змін мікробної біоплівки СО носа, що спостерігається за умов алергічного риніту, концентрація H_2S має тенденцію до зниження [205].

7.3. Механізми впливу кверцетину на біохімічні показники СО носа за умов ХАР

Кверцетин (назва за номенклатурою IUPAC – 3,3',4',5,7-Pentahydroxyflavone) – це речовина з класу поліфенолів, що має потужні антиоксидантні властивості завдяки наявності в структурі кверцетину фенольних груп, які можуть виступати акцепторами для електронів, за рахунок чого і реалізується пряма антиоксидантна дія [206; 207]. Наявність у структурі кверцетину трьох ароматичних кілець робить його потужнішим акцептором для вільних радикалів на основі кисню (супероксидного аніон-радикалу, гідроксильного радикалу), ніж будь-яка хімічна сполука, яка має лише одне ароматичне кільце (відповідно й одну фенольну групу) [208; 209].

Окрім здатності безпосередньо взаємодіяти з вільними радикалами й активними формами кисню (АФК), кверцетин, як і інші полі феноли, може впливати на активність ендогенних антиоксидантних систем організму шляхом активації чи інгібіції певних транскрипційних факторів. Потужним транскрипційним фактором, що зумовлює збільшення продукування АФК клітинами організму, є ядерний фактор каппа-підсилювач легких ланцюгів активованих В-клітин (NF- κ B) [210; 211]. Одним із механізмів зростання

продукування АФК за умов активації транскрипційного фактора NF-κB може бути індукція активності НАДФН-оксидази фагоцитів (К.Ф. 1.6.3.1, NOX), класичної оксидоредуктази, яка використовує відновлений НАДФН у ролі донора електронів для утворення супероксидного аніон-радикалу [212; 213]. Також активація транскрипційного фактора NF-κB може порушувати функціонування мітохондрій, що, з одного боку, супроводжуватиметься зменшенням продукування АТФ клітинами, а з іншого боку, призведе до посилення утворення АФК у мітохондріях СО порожнини носа [214; 215]. Класичним шляхом активації транскрипційного фактора NF-κB є вплив бактеріального ліпополісахариду на Toll-подібний рецептор 4 типу (TLR-4) [216; 217]. Інфікування *Pasteurella multocida* часто стає якщо не причиною розвитку ХАР, то може виступати як обтяжливий фактор його перебігу [218; 219]. Тому активація транскрипційного фактора NF-κB за умов ХАР цілком імовірна. Кверцетин має здатність інгібувати активацію транскрипційного фактора NF-κB, що може знизити продукування АФК у СО порожнини носа за умов ХАР [220; 221].

Окрім впливу на активацію транскрипційного фактора NF-κB, кверцетин та інші поліфеноли можуть впливати на активацію інших сигнальних шляхів, що викликають збільшення утворення АФК. Одним із таких сигнальних шляхів є активація перетворювача сигналу й активатора транскрипції 3 (STAT3) [222; 223]. Кверцетин, за даними наукової літератури, має здатність інгібувати активацію STAT3, що також посилює антиоксидантний потенціал кверцетину [224; 225].

Іншим механізмом опосередкованого транскрипційними факторами антиоксидантного впливу кверцетину є стимуляція ядерного фактора 2, спорідненого з еритроїдним фактором 2 (Nrf2) [226; 227]. Активація Nrf2 стимулює експресію більшості антиоксидантних ферментів клітини: супероксиддисмутази (СОД), каталази, ферментів глутатіонового циклу тощо [228; 229].

Саме наявністю прямих і опосередкованих транскрипційними факторами клітин антиоксидантних властивостей можна пояснити здатність кверцетину знижувати інтенсивність процесів перекисного окиснення й оксидативної модифікації протеїнів у СО носа за умов його додавання до стандартної терапії ХАР.

Кверцетин має прямий інгібуючий вплив на активність ММП-9, що було доведено в дослідженнях *in vitro* [230]. Окрім цього, кверцетин здатен впливати на експресію генів ММП-9 і ММП-13 [231; 232]. Вплив кверцетину на експресію генів ММП здебільшого пов'язаний із його здатністю інгібувати активацію транскрипційного фактора NF-κB, під прямим транскрипційним контролем якого знаходяться ММП-9 і ММП-13 [233; 234].

Отже, зниження концентрації вільного L-оксипроліну в СО порожнини носа після додавання до стандартної терапії кверцетину до рівнів, нижчих за показники групи стандартної терапії ХАР, пов'язане із властивостями кверцетину безпосередньо й опосередковано через транскрипційні фактори впливати на активність матриксних протеїназ. Таким чином кверцетин посилює ефективність стандартної терапії ХАР за рахунок впливу на інтенсивність колагенолізу в СО носа.

Зростання активності індукцибельної NO-синтази під впливом лікування ХАР із додаванням кверцетину до стандартної терапії ймовірно є наслідком впливу елементів стандартної терапії. Про це свідчить зниження активності індукцибельної NO-синтази в цій групі після лікування порівняно з групою стандартної терапії. Також дані наукової літератури свідчать про здатність кверцетину знижувати активність індукцибельної NO-синтази за рахунок впливу на активацію транскрипційного фактора NF-κB [235; 236].

Зростання активності аргіназ під впливом лікування ХАР із додаванням кверцетину до стандартної терапії також є наслідком впливу елементів стандартної терапії. Про це свідчить відсутність статистично значущої різниці між показниками групи додавання кверцетину після лікування з групою стандартної терапії після лікування.

Зниження концентрації H_2S у групі додавання кверцетину до стандартної терапії ХАР після лікування до рівнів нижчих, ніж у групі стандартної терапії, може бути пов'язане з антибактеріальними властивостями кверцетину як поліфенолу [237; 238]. Вплив кверцетину на патогенез ХАР показано на рис. 7.2.



Рис. 7.2. Патогенетична схема впливу кверцетину на біохімічні зміни в СО носа за умов ХАР. iNOS – індукційна ізоформа NO-синтази. У лікуванні – Кверцетин.

Додавання кверцетину до стандартної терапії ХАР посилює її ефективність завдяки посиленню антиоксидантного захисту і зниженню інтенсивності колагенолізу, проте не впливає на ферменти циклу оксиду азоту.

7.4. Механізми впливу PRP терапії на біохімічні показники СО носа за умов ХАР

Додавання ін'єкцій PRP до стандартної терапії ХАР не викликає статистично значущих змін у загальній активності NO-синтаз і активності індукційної NO-синтази порівняно з результатами групи стандартної терапії

після лікування, що свідчить про відсутність специфічного стимулюючого впливу ін'єкцій PRP на активність NO-синтаз.

Зростання активності аргіназ у СО порожнини носа за умов додавання ін'єкцій PRP до стандартної терапії ХАР може бути зумовлене наявністю в складі плазми, збагаченої тромбоцитами, певної концентрації аргінази-1 [239]. Здатність ін'єкцій PRP спрямовувати поляризацію макрофагів по М2-фенотипу забезпечує активацію експресії ендогенної (для СО порожнини носа) аргінази, а також сприяє перерозподілу L-аргініну до аргіназ [240; 241].

Отже, додавання ін'єкцій PRP до стандартної терапії ХАР посилює її ефективність за рахунок екзогенного надходження аргінази-1, що посилює синтез поліамінів у СО порожнини носа.

Ін'єкції PRP можуть впливати на активацію транскрипційного фактора NF-κB, що зумовлює зниження продукування АФК і як наслідок – зменшення проявів оксидативного стресу в групі додавання ін'єкцій PRP до стандартної терапії ХАР [242-244]. Також ін'єкції PRP мають здатність інгібувати транскрипційний фактор STAT3, що, окрім зниження продукування АФК, сприяє зменшенню загибелі клітин СО порожнини носа шляхом апоптозу [245; 246]. Також ін'єкції PRP стимулюють активацію транскрипційного фактора Nrf2, що посилює антиоксидантний захист СО порожнини носа завдяки збільшенню експресії антиоксидантних генів [247; 248].

За рахунок опосередкованих транскрипційними факторами клітин антиоксидантних властивостей ін'єкцій PRP можна пояснити зниження інтенсивності процесів перекисного окиснення й оксидативної модифікації протеїнів у СО носа за умов додавання ін'єкцій PRP до стандартної терапії ХАР. Отже, додавання ін'єкцій PRP до стандартної терапії ХАР посилює ефективність стандартної терапії внаслідок активації ендогенних антиоксидантів.

Вплив ін'єкцій PRP на активність ММП не є однозначним. З одного боку, у науковій літературі наведено дані про здатність ін'єкцій PRP підвищувати активність ММП-9 за умов реепітелізації рогівки [249]. З іншого боку, інші дані

вказують на здатність ін'єкцій PRP знижувати активність і експресію MMP-9 у діабетичній рані, чим сприяють її швидшій епітелізації [250]. Проте більше досліджень указують саме на здатність ін'єкцій PRP знижувати інтенсивність колагенлізу, що також відображено в результатах нашого дослідження [251; 252]. Також ін'єкції PRP мають здатність стимулювати проліферацію й метаболічну активність фібробластів тканин, що прискорює епітелізацію й регенерацію [253; 254].

Отже, зниження концентрації вільного L-оксипроліну в СО порожнини носа після додавання до стандартної терапії ін'єкцій PRP до рівнів, нижчих за показники групи стандартної терапії ХАР, пов'язане із властивостями ін'єкцій PRP опосередковано через транскрипційні фактори впливати на активність матриксних протеїназ. Таким чином ін'єкції PRP посилюють ефективність стандартної терапії ХАР унаслідок впливу на інтенсивність колагенлізу в СО носа.

Зниження концентрації H_2S у СО порожнини носа в групі додавання ін'єкцій PRP до стандартної терапії ХАР після лікування до рівнів нижчих за ті, що спостерігаються в групі стандартної терапії після лікування, може бути пов'язане з антибактеріальними властивостями ін'єкцій PRP [255; 256].

Вплив ін'єкцій PRP на патогенез ХАР показано на рис. 7.3.

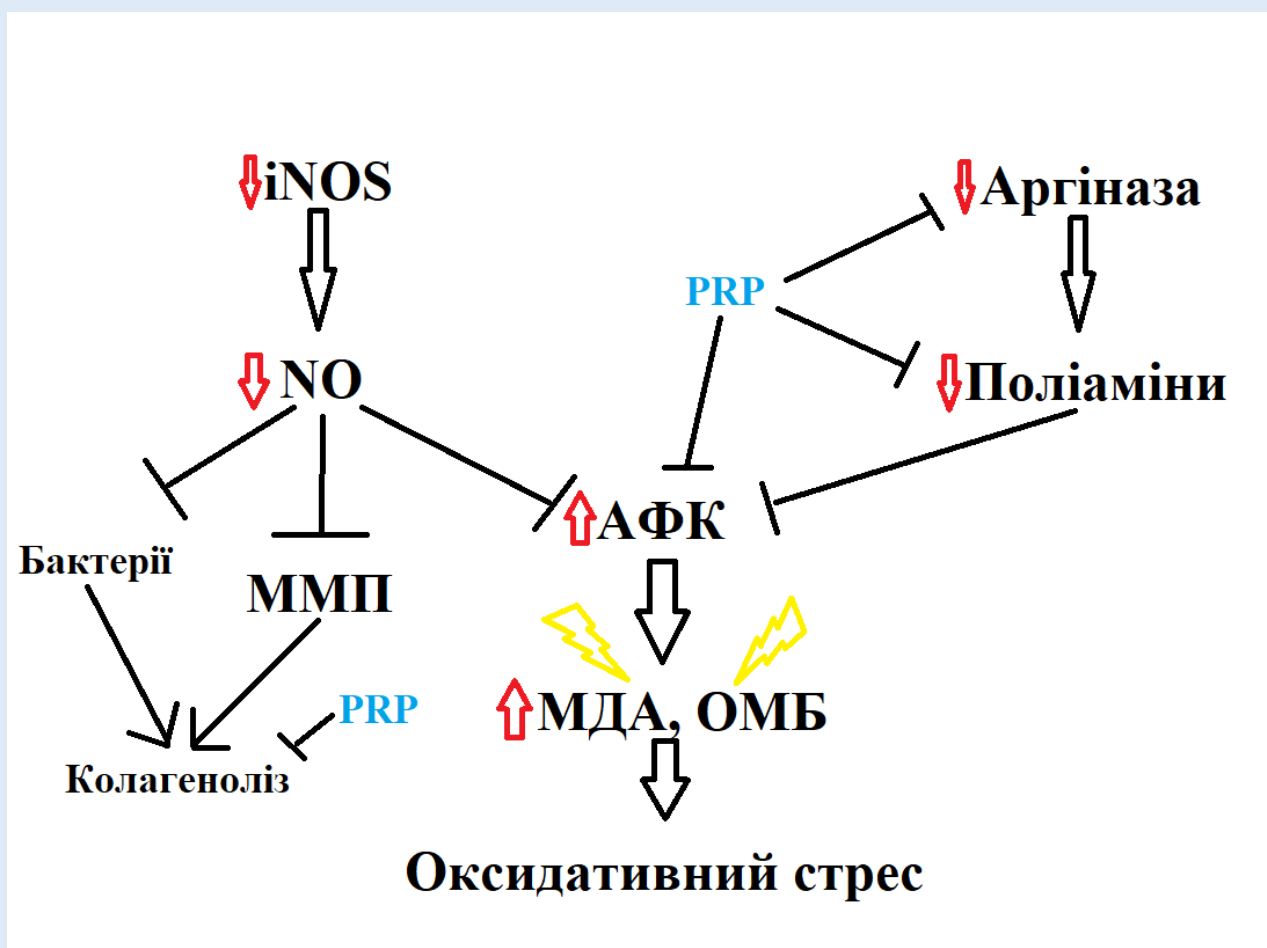


Рис. 7.3. Патогенетична схема впливу ін'єкцій PRP на біохімічні зміни в СО носа за умов ХАР. iNOS – індукцибельна ізоформа NO-синтази; PRP терапія.

Отже, додавання ін'єкцій PRP до стандартної терапії ХАР посилює її ефективність унаслідок посилення антиоксидантного захисту, зниження інтенсивності колагенолізу й додаткового екзогенного надходження аргінази-1, проте не впливає на ферменти, які продукують оксид азоту.

Найкращі результати щодо біохімічних змін СО порожнини носа за умов лікування ХАР спостерігали в групі поєднаного додавання кверцетину й ін'єкцій PRP до стандартної терапії, що зумовлено синергізмом їхнього впливу на транскрипційні фактори, які призводять до розвитку оксидативного стресу (NF-κB, STAT3, Nrf2). Синергізм кверцетину й ін'єкцій PRP також спостерігається щодо інтенсивності колагенолізу в СО порожнини носа. Зростання активності аргіназ у групі поєднаного додавання кверцетину й

ін'єкцій PRP до стандартної терапії ХАР є наслідком застосування саме ін'єкцій PRP, що ймовірно зумовлено екзогенним надходженням аргінази-1 із PRP.

Відсутність вираженого впливу будь-якого із запропонованих нами додатка до стандартної терапії ХАР на активність конститутивних ізоформ NO-синтази варто розглядати як позитивне явище, оскільки надмірна активність цих ізоформ може супроводжуватись їх роз'єднанням із субстратом і переходом на синтез супероксидного аніон-радикалу замість оксиду азоту [257; 258]. Також надмірна активність індукцйбельної ізоформи NO-синтази може призводити до розвитку нітрозативного стресу [259; 260].

Групи з додаванням кверцетину до стандартної терапії ХАР найбільш захищені від можливих проявів нітрозативного стресу завдяки його здатності поглинати активні форми азоту [261; 262]. А групи з додаванням ін'єкцій PRP до стандартної терапії ХАР мають найвищий регенераторний потенціал за рахунок екзогенного надходження аргінази-1.

Тому саме поєднане додавання кверцетину й ін'єкцій PRP до стандартної терапії ХАР вважаємо найперспективнішим методом підвищення ефективності стандартної терапії.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування й нове вирішення актуального наукового питання сучасної оториноларингології – підвищення ефективності лікування пацієнтів із хронічним атрофічним ринітом шляхом доповнення лікування хронічного атрофічного риніту за уніфікованим клінічним протоколом застосуванням PRP терапії і препарату кверцетин.

1. Ретроспективний аналіз архівного матеріалу амбулаторних карт пацієнтів із ХАР дозволив визначити характерні для цієї хвороби клінічні ознаки. Суб'єктивні – утруднення носового дихання (86,87%), відчуття сухості й дискомфорт у носі (94,8%), носові кровотечі (51,58%), головний біль (63,28%); об'єктивні: кірки порожнини носа (95,82%), субмукозні крововиливи (59,86%), стоншена «лакова» слизова оболонка (73,86%) і перфорації переділки носа (7,05%). Ці ознаки слугують клінічними показниками захворювання.
2. Лікування за УКП і протоколом із застосуванням PRP терапії та кверцетину сприяє зменшенню клінічних ознак ХАР, що відповідає позитивній картині відновлення рівня МЦК у всіх групах дослідження з $25,85 \pm 7,4$ хв до $21,21 \pm 5,32$ хв на 18 добу ($p < 0,05$) і до $20,16 \pm 5,02$ на 28 добу ($p < 0,05$).
3. У віддалений період спостереження – на 60 добу дослідження, у пацієнтів 1, 2 і 3 груп простежується тенденція до повернення клінічних показників захворювання до стану первинного обстеження, що відповідає негативній динаміці МЦК до рівня $23,08 \pm 6,3$ хв, що не має достовірних розбіжностей із показником до лікування – $25,85 \pm 7,4$ хв ($p > 0,05$), але відрізняється від рівня норми – $18,95 \pm 5,16$ хв ($p < 0,05$) у пацієнтів цих груп дослідження.
4. При ХАР у СО знижуються активність індукцйбельної ізоформи NO-синтази на 59,09% ($p < 0,001$) і концентрація нітритів на 46,85% ($p < 0,01$)

порівняно з показниками норми, що є свідченням зниження стійкості СО до інфекційних агентів.

5. Перебіг ХАР супроводжується зниженням репаративної здатності СО порожнини носа внаслідок розвитку оксидативного стресу і зниження продукування стимуляторів регенерації, про що свідчить зниження активності аргіназ на 71,05% ($p < 0,001$), зростання концентрації МДА в 4,57 рази ($p < 0,01$) і окисно-модифікованих білків у 3,48 рази ($p < 0,01$) порівняно з показниками норми.
6. У пацієнтів із ХАР, які застосували кверцетин, відбувається достовірне зниження концентрації МДА на 37,36% ($p < 0,001$) і ОМБ на 20,48% ($p < 0,01$), що сприяє посиленню стійкості СО носа до оксидативного ушкодження. На фоні PRP терапії спостерігається зниження концентрації МДА на 21,75% ($p < 0,05$), ОМБ на 21,69% ($p < 0,05$) і підвищення активності аргіназ на 98,59% ($p < 0,001$), що посилює здатність СО носа до регенерації. Лікування ХАР із поєднаним застосуванням PRP терапії та кверцетину сприяє зниженню концентрації МДА в СО носа на 42,06% ($p < 0,001$) і знижує вміст ОМБ на 40,96% ($p < 0,001$) порівняно з показниками групи порівняння, на 25,76% ($p < 0,01$) із показниками групи застосування кверцетину, а також на 24,62% ($p < 0,01$) порівняно з показниками групи PRP терапії, що свідчить про найбільше посилення стійкості СО до оксидативного ушкодження.
7. Лікування ХАР із застосуванням PRP терапії та кверцетину сприяє ранньому одужанню, зменшенню клінічних проявів захворювання на 60 добу спостереження, при цьому показники МЦК залишаються на рівні групи контролю – $19,9 \pm 6,7$ хв і $18,95 \pm 5,16$ хв відповідно ($p > 0,05$); дані риноманометрії вказують на зменшення назальної обструкції на 60 добу: $0,29 \pm 0,06$ Па/см³/с, w/an. $0,26 \pm 0,05$ Па/см³/с і $0,205 \pm 0,04$ Па/см³/с, w/an. $0,179 \pm 0,029$ Па/см³/с відповідно ($p < 0,005$); цей показник достовірно не відрізнявся від групи контролю: $0,195 \pm 0,048$ Па/см³/с, w/an. $0,168 \pm 0,027$

Па/см³/с ($p > 0,05$), що є свідченням більш високої клінічної ефективності поєднаного застосування PRP терапії та кверцетину.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

На основі аналізу отриманих результатів клінічних і лабораторних досліджень ми можемо запропонувати відповідні практичні рекомендації.

1. При обстеженні пацієнтів із ХАР необхідно проводити комплексні клінічні дослідження, що включають ендоскопію порожнини носа, задля виявлення ступеня розповсюдженості атрофічного процесу з метою забезпечення адекватного обсягу лікування.
2. Для лікування хворих на ХАР найбільш ефективним є застосування способу, що передбачає лікування за уніфікованим клінічним протоколом в комбінації з PRP терапією і використанням кверцетину.
3. Пацієнти з ХАР мають перебувати під динамічним наглядом лікаря-оториноларинголога, аби в разі виникнення рецидиву своєчасно розпочати повторний курс лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Журавльов АС, Аврунин ОГ, Калашник ЮМ. Особливості носового дихання при хронічному вазомоторному риніті. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2013(5):80.
2. Насретдинова МТ, Шадиев АЭ. Комплексный метод лечения больных хроническим атрофическим ринитом. Журнал стоматологии и краниофациальных исследований. 2021;3:84-87.
3. Юрочко Ф, Копанська Д. Передній сухий риніт у дітей: епідеміологія і лікування назальним спреєм кунжутної олії. Клінічна педіатрія. 2021;16(7):474-478.
4. Dimitri-Pinheiro S, Soares R, Barata P. The Microbiome of the Nose –Friend or Foe? Allergy Rhinol. 2020;11:2152656720911605. doi: 10.1177/2152656720911605.
5. Hardy BL, Dickey SW, Plaut RD, Riggins DP, Stibitz S, Otto M, et al. *Corynebacterium pseudodiphtheriticum* Exploits *Staphylococcus aureus* Virulence Components in a Novel Polymicrobial Defense Strategy. mBio. 2019;10:e02491-18. doi: 10.1128/mBio.02491-18.
6. Lee ML, Chakravarty PD, Ellul D. Posterior nasal neurectomy for intractable rhinitis: A systematic review of the literature. Clin Otolaryngol. 2023;48(2):95-107. doi: 10.1111/coa.13991.
7. Васильєв ВМ. Озена – хронічний атрофічний риніт. Комплексне лікування хворих. Світ медицини та біології. 2011;3(30):48-51.
8. Дерябіна ОГ, Шувалова НС, Ковальчук МВ, Мінін ЮВ, Дерябін ОМ, Кордюм ВА. Вплив трансплантації ксеногенних мезенхімальних стовбурових клітин на протікання атрофічного риніту у мишей. Фактори експериментальної еволюції організмів. 2021;(4):42-45.
9. Bunnag C, Jareoncharsri P, Tansuriyawong P, Bhothisuwan W, Chantarakul N. Characteristics of atrophic rhinitis in Thai patients at the Siriraj Hospital. Rhinology. 1999;37:125-130.

10. Sayed RH, Abou-Elhamd KE, Abdel-Kader M, Saleem TH. Study of surfactant level in cases of primary atrophic rhinitis. *J Laryngol Otol.* 2000 Apr;114(4):254-9. doi: 10.1258/0022215001905508.
11. Пухлік СМ. Роль фітотерапії у лікуванні гострого риносинуситу [Інтернет]. *Педіатрія. Тематичний номер.* 2022;3(64)-4(65) [оновлено 2022 Листоп 25; цитовано 2024 Бер 24]. Доступно: <https://health-ua.com/article/70711-rol-fitoterap-ulkuvann-gostrogo-rinosinusitu>
12. Деєва ЮВ. Вплив назального спрею «флу-ацил рино» на перебіг запального процесу та відновлення пацієнтів після FESS. *Оториноларингологія.* 2021;6(4):43-51.
13. Пухлик СМ, Суворкина АА Назальная гиперреактивность (обзор литературы). *Оториноларингологія.* 2020;3(3):72-82.
14. Журавльов АС, Шапошникова ВІ, Шушляпіна НО, Дьоміна ЄВ. Оптимізація лікування хворих на хронічний атрофічний риніт. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб.* 2011;(3-с):32.
15. Ragab SEM, Nassar SO, Morad HA, Hegab DS. Platelet-rich plasma in alopecia areata: intradermal injection versus topical application with transepidermal delivery via either fractional carbon dioxide laser or microneedling. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2020 Dec;29(4):169-173.
16. Alam M, Hughart R, Champlain A, Geisler A, Paghdal K, Whiting D, Hammel JA, Maisel A, Rapcan MJ, West DP, Poon E. Effect of Platelet-Rich Plasma Injection for Rejuvenation of Photoaged Facial Skin: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol.* 2018 Dec 1;154(12):1447-1452. doi: 10.1001/jamadermatol.2018.3977.
17. Popovich VI, Wilczyńska T, Koshel IV. Modern Approaches to Pathophysiology of Allergic Rhinitis. *Otolaryngology. Eastern Europe.* 2019;2(2):199-212.
18. Weihrauch T, Limberg MM, Gray N, Schmelz M, Raap U. Neurotrophins: Neuroimmune Interactions in Human Atopic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6105. doi: 10.3390/ijms24076105.

- 19.Зайков СВ. Медикаментозно-індукований риніт: клініка, діагностика, лікування. Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2021;2(131):1-7.
- 20.Varghese M, Glaum MC, Lockey RF. Drug-induced rhinitis. Clin. Exp. Allergy. 2009;40:381-384. doi: 10.1111/j.1365-2222.2009.03450.x
- 21.Pang JC, Vasudev M, Du AT, Nottoli MM, Dang K, Kuan EC. Intranasal Anticholinergics for Treatment of Chronic Rhinitis: Systematic Review and Meta-Analysis. Laryngoscope. 2023;133(4):722-731. doi: 10.1002/lary.30306.
- 22.Gelardi M, Fiore V, Giancaspro R, Di Canio FM, Fiorentino C, Patruno S, Ruzza A, Cassano M. General classification of rhinopathies: the need for standardization according to etiology and nasal cytology. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2023 Nov;280(11):4751-4758. doi: 10.1007/s00405-023-08117-3.
- 23.Woehlk C, Ramu S, Sverrild A, Nieto-Fontarigo JJ, Vázquez-Mera S, Cerps S, et al. Allergen Immunotherapy Enhances Airway Epithelial Antiviral Immunity in Patients with Allergic Asthma (VITAL Study): A Double-Blind Randomized Controlled Trial. Am J Respir Crit Care Med. 2023;207(9):1161-1170. doi: 10.1164/rccm.202209-1708OC.
- 24.GeloSitin® Nasenpflege zur Behandlung der trockenen Nasenschleimhaut [Internet]. [citation 2024 Apr 11]. Available on: <https://www.gelositin.de/>
- 25.Sonnemann U, Scherner O, Werkhäuser N. Treatment of rhinitis sicca anterior with ectoine containing nasal spray. J Allergy (Cairo). 2014;2014:273219. doi: 10.1155/2014/273219.
- 26.Jiang C, Shi R, Sun Y. Study of inferior turbinate reconstruction with Medpor for the treatment of empty nose syndrome. Laryngoscope. 2013 May;123(5):1106-11. doi: 10.1002/lary.23908.
- 27.Пухлик СМ. Анализ эффективности и безопасности применения препарата мометазона фуроат / азеластин – интраназальный спрей у больных аллергическим ринитом. Журнал вушних, носових і горлових хвороб. 2016;3:84-91.

28. Rosso C, Morrey ME, Schär MO, Grezda K. The role of platelet-rich plasma in shoulder pathologies: a critical review of the literature. *EFORT Open Rev.* 2023;8(4):213-222. doi: 10.1530/EOR-22-0104.
29. Kinoshita H, Orita S, Inage K, Fujimoto K, Shiga Y, Abe K, et al. Freeze-Dried Platelet-Rich Plasma Induces Osteoblast Proliferation via Platelet-Derived Growth Factor Receptor-Mediated Signal Transduction. *Asian Spine J.* 2020;14:1-8. doi: 10.31616/asj.2019.0048.
30. Nakamura S, Sugimoto N, Eto K. Ex vivo generation of platelet products from human iPS cells. *Inflamm. Regen.* 2020;40:30. doi: 10.1186/s41232-020-00139-2.
31. Qian J, Wang X, Su G, Shu X, Huang Z, Jiang H, et al. Platelet-rich plasma-derived exosomes attenuate intervertebral disc degeneration by promoting NLRP3 autophagic degradation in macrophages. *Int. Immunopharmacol.* 2022;110:108962. doi: 10.1016/j.intimp.2022.108962.
32. Liva GA, Karatzanis AD, Prokopakis EP. Review of Rhinitis: Classification, Types, Pathophysiology. *J Clin Med.* 2021 Jul 19;10(14):3183. doi: 10.3390/jcm10143183.
33. Raina N, Rani R, Thakur VK, Gupta M. New Insights in Topical Drug Delivery for Skin Disorders: From a Nanotechnological Perspective. *ACS Omega.* 2023 May 19;8(22):19145-19167. doi: 10.1021/acsomega.2c08016.
34. Zhu X, Li N, Wang Y, Ding L, Chen H, Yu Y, Shi X. Protective effects of quercetin on UVB irradiation-induced cytotoxicity through ROS clearance in keratinocyte cells. *Oncol Rep.* 2017 Jan;37(1):209-218. doi: 10.3892/or.2016.5217.
35. Wang D, He X, Wang D, Peng P, Xu X, Gao B, et al. Quercetin Suppresses Apoptosis and Attenuates Intervertebral Disc Degeneration via the SIRT1-Autophagy Pathway. *Front Cell Dev Biol.* 2020 Dec 10;8:613006. doi: 10.3389/fcell.2020.613006.
36. de Lacerda Alexandre JV, Viana YIP, David CEB, Cunha PLO, Albuquerque AC, Varela ALN, et al. Quercetin treatment increases H₂O₂ removal by restoration of endogenous antioxidant activity and blocks isoproterenol-induced cardiac

- hypertrophy. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2021 Feb;394(2):217-226. doi: 10.1007/s00210-020-01953-8.
37. Grewal AK, Singh TG, Sharma D, Sharma V, Singh M, Rahman MH, et al. Mechanistic insights and perspectives involved in neuroprotective action of quercetin. *Biomed Pharmacother.* 2021 Aug;140:111729. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111729.
38. Pinheiro RGR, Granja A, Loureiro JA, Pereira MC, Pinheiro M, Neves AR, Reis S. RVG29-Functionalized Lipid Nanoparticles for Quercetin Brain Delivery and Alzheimer's Disease. *Pharm Res.* 2020 Jul 13;37(7):139. doi: 10.1007/s11095-020-02865-1.
39. Park YR, Sultan MT, Park HJ, Lee JM, Ju HW, Lee OJ, et al. NF- κ B signaling is key in the wound healing processes of silk fibroin. *Acta Biomater.* 2018 Feb;67:183-195. doi: 10.1016/j.actbio.2017.12.006.
40. Li MT, Ke J, Guo SF, Wu Y, Bian YF, Shan LL et al. The Protective Effect of Quercetin on Endothelial Cells Injured by Hypoxia and Reoxygenation. *Front Pharmacol.* 2021 Oct 20;12:732874. doi: 10.3389/fphar.2021.732874.
41. Papadopoulos NG, Guibas GV. Rhinitis Subtypes, Endotypes, and Definitions. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016 May;36(2):215-33. doi: 10.1016/j.iac.2015.12.001.
42. Liva GA, Karatzanis AD, Prokopakis EP. Review of Rhinitis: Classification, Types, Pathophysiology. *J Clin Med.* 2021;10(14):3183. doi: 10.3390/jcm10143183.
43. Hellings PW, Fokkens WJ, Akdis C, Bachert C, Cingi C, Dietz de Loos D. Uncontrolled allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis: Where do we stand today? *Allergy.* 2013;68:1-7. doi: 10.1111/all.12040.
44. Bousquet JJ, Schünemann HJ, Togias A, Erhola M, Hellings PW, Zuberbier T, et al. Next-generation ARIA care pathways of rhinitis and asthma: A model for multimorbid chronic diseases. *Clin. Transl. Allergy.* 2019;9:44. doi: 10.1186/s13601-019-0279-2.

45. Scadding G, Bousquet J, Bachert C, Fokkens WJ, Hellings PW, Prokopakis EP, et al. Rhinology future trends: 2017 EUFOREA debate on allergic rhinitis. *Rhinology*. 2019;57:49-56. doi: 10.4193/Rhin18.076.
46. 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;58(29):1-464. doi: 10.4193/Rhin20.401.
47. Vardouniotis A, Doulaptsi M, Aoi N, Karatzanis A, Kawauchi H, Prokopakis E. Local Allergic Rhinitis Revisited. *Curr. Allergy Asthma Resp*. 2020;20:22. doi: 10.1007/s11882-020-00925-5.
48. Cottin S, Doyen V, Pilette C. Upper airway disease diagnosis as a predictive biomarker of therapeutic response to biologics in severe asthma. *Front Med (Lausanne)*. 2023;10:1129300. doi: 10.3389/fmed.2023.1129300.
49. Izmailovich M, Semenova Y, Abdushukurova G, Mukhamejanova A, Dyussupova A, Faizova R, et al. Molecular Aspects of Allergen-Specific Immunotherapy in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis. *Cells*. 2023;12(3):383. doi: 10.3390/cells12030383.
50. Campo P, Eguiluz-Gracia I, Bogas G, Salas M, Seron CP, Perez N, et al. Local allergic rhinitis: Implications for management. *Clin. Exp. Allergy*. 2019;49:6-16. doi: 10.1111/cea.13192.
51. Wang C, Yu L, Chu X, Wang K, Li J, Lai Y, et al. Short-term postoperative efficacy of steroid-eluting stents for eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A randomized clinical trial. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2023;13(5):899-909. doi: 10.1002/alr.23085.
52. Zhang R, Zhang L, Li P, Pang K, Liu H, Tian L. Epithelial Barrier in the Nasal Mucosa, Related Risk Factors and Diseases. *Int Arch Allergy Immunol*. 2023;184(5):1-21. doi: 10.1159/000528969.
53. Baroody FM. Nonallergic Rhinitis: Mechanism of Action. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(2):279-87. doi: 10.1016/j.iac.2015.12.005.
54. Mullol J, de Cuvillo A, Lockey RF. Rhinitis Phenotypes. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract*. 2020;8:1492-1503. doi: 10.1016/j.jaip.2020.02.004.

55. Meng Y, Wang C, Zhang L. Diagnosis and treatment of non-allergic rhinitis: focus on immunologic mechanisms. *Expert Rev Clin Immunol*. 2021;17(1):51-62. doi: 10.1080/1744666X.2020.1858804.
56. Shin SH, Ye MK, Lee DW, Geum SY. Immunopathologic Role of Fungi in Chronic Rhinosinusitis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(3):2366. doi: 10.3390/ijms24032366.
57. Khoueir N, Khalaf MG, Assily R, Rassi S, Hamad WA. Intranasal antihistamines in the treatment of idiopathic non-allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology*. 2023 Aug 1;61(4):290-296. doi: 10.4193/Rhin21.380.
58. Papadopoulos NG, Guibas GV. Rhinitis Subtypes, Endotypes, and Definitions. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016 May;36(2):215-33. doi: 10.1016/j.iac.2015.12.001.
59. Segboer C, Gevorgyan A, Avdeeva K, Chusakul S, Kanjanaumporn J, Aeumjaturapat S, et al. Intranasal corticosteroids for non-allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Nov 2;2019(11):CD010592. doi: 10.1002/14651858.CD010592.pub2.
60. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, Agache I, Akdis C, Bachert C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2017;72:1657-1665. doi: 10.1111/all.13200.
61. Georgalas C, Jovancevic L. Gustatory rhinitis. *Curr. Opin. Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2012;20:9-14. doi: 10.1097/MOO.0b013e32834dfb52.
62. Waibel KH, Chang C. Prevalence and food avoidance behaviors for gustatory rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008 Mar;100(3):200-5. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60443-7.
63. Stevens WW, Grammer LC. Occupational Rhinitis: An Update. *Curr. Allergy Asthma Rep*. 2015;15:387. doi: 10.1007/s11882-014-0487-8.
64. Dutt SN, Kameswaran M. The aetiology and management of atrophic rhinitis. *J. Laryngol. Otol*. 2005;119:843-852. doi: 10.1258/002221505774783377.
65. Damm M. Idiopathic rhinitis. *Laryngorhinootologie*. 2006;85:361-377. doi: 10.1055/s-2005-921113.

66. Maspero J, Adir Y, Al-Ahmad M, Celis-Preciado CA, Colodenco FD, Giavina-Bianchi P et al. Type 2 inflammation in asthma and other airway diseases. *ERJ Open Res.* 2022;8(3):00576-2021. doi: 10.1183/23120541.00576-2021.
67. Wakabayashi M, Pawankar R, Narazaki H, Ueda T, Itabashi T. Coronavirus disease 2019 and asthma, allergic rhinitis: molecular mechanisms and host-environmental interactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021;21(1):1-7. doi: 10.1097/ACI.0000000000000699.
68. Sen'kevich OA, Sidorenko SV, Ditrikh OA. Comparative efficacy of various treatment regimens for children 2-5 years old with symptoms of acute viral rhinosinusitis. *Vestn Otorinolaringol.* 2021;86(1):46-50. doi: 10.17116/otorino20218601146.
69. Riechelmann H, Giotakis A, Kral F; European Rhinologic Society and the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. Akute Rhinosinusitis bei Erwachsenen--EPOS 2012 Teil II [Acute rhinosinusitis in adults--EPOS 2012 Part II]. *Laryngorhinootologie.* 2013 Nov;92(11):763-76. doi: 10.1055/s-0033-1355415.
70. Mishra A, Kawatra R, Gola M. Interventions for atrophic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Feb 15;(2):CD008280. doi: 10.1002/14651858.CD008280.pub2.
71. Baptist AP, Nyenhuis S. Rhinitis in the elderly. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(2):343-57. doi.org/10.1016/j.iac.2015.12.010.
72. Dutt SN, Kameswaran M. The aetiology and management of atrophic rhinitis. *J. Laryngol. Otol.* 2005;119:843-852. doi: 10.1258/002221505774783377.
73. Amreliwala MS, Jain SKT, Raizada RM, Sinha V, Chaturvedi VN. Atrophic rhinitis: an inherited condition. *Indian J Clin Pract.* 1993;4:43-46.
74. Medina L, Benazzo M, Bertino G, Montecucco CM, Danesino C, Martinetti M, et al. Clinical, genetic and immunologic analysis of a family affected by ozena. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol.* 2003;260:390-394. doi: 10.1007/s00405-002-0571-x.
75. Moore EJ, Kern EB. Atrophic rhinitis: a review of 242 cases. *Am J Rhinol.* 2001 Nov-Dec;15(6):355-61.

76. Bist SS, Bisht M, Purohit JP. Primary atrophic rhinitis: a clinical profile, microbiological and radiological study. *ISRN Otolaryngol*. 2012 Nov 19;2012:404075. doi: 10.5402/2012/404075.
77. Huart C, Eloy P, Collet S, Rombaux P. Chemosensory function assessed with psychophysical testing and event-related potentials in patients with atrophic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269(1):135-141.
78. Jwad AA, Albualih WA, Mahdi AK. Surgical interventions for inferior turbinate hypertrophy. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2022;28(2):e78-e82. doi: 10.47750/jptcp.2022.861.
79. Balai E, Gupta KK, Jolly K, Darr A. Posterior nasal nerve neurectomy for the treatment of rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2023;55(3):101-114. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.268.
80. Lin MY, Lin CS, Hu S, Chung WH. Progress in the Use of Platelet-rich Plasma in Aesthetic and Medical Dermatology. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2020 Aug;13(8):28-35.
81. Cruciani M, Masiello F, Pati I, Marano G, Pupella S, De Angelis V. Platelet-rich plasma for the treatment of alopecia: a systematic review and meta-analysis. *Blood Transfus*. 2023 Jan;21(1):24-36. doi: 10.2450/2021.0216-21.
82. Mumtaz M, Chandio TH, Shahzad MK, Hanif N, Anwar S, Rafique S. Comparing the Efficacy of Platelet-rich Plasma (PRP) versus Tranexamic Acid (4mg/mL) as Intradermal Treatments of Melasma. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021 May;31(5):502-505. doi: 10.29271/jcpsp.2021.05.502.
83. Kahl W, Pototschnig H, Paasch U. Can Platelet-Rich Plasma Reduce the Burden of Inflammatory Skin Diseases Such as Psoriasis and Atopic Dermatitis? *Cureus*. 2021 Oct 4;13(10):e18472. doi: 10.7759/cureus.18472.
84. Xu J, Xie G, Yang W, Wang W, Zuo Z, Wang W. Platelet-Rich Plasma Attenuates Intervertebral Disc Degeneration via Delivering Mir-141-3p-Containing Exosomes. *Cell Cycle*. 2021;20:1487-1499. doi: 10.1080/15384101.2021.1949839.

85. Bhujel B, Shin HE, Choi DJ, Han I. Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes and Intervertebral Disc Regeneration: Review. *Int. J. Mol. Sci.* 2022;23:7306. doi: 10.3390/ijms23137306.
86. Nurden AT. Platelets, Inflammation and Tissue Regeneration. *Thromb. Haemost.* 2011;105(1):S13-S33. doi: 10.1160/THS10-11-0720.
87. Flaumenhaft R, Sharda A. Platelet Secretion. In: Michelson AD, editor. *Platelets*. Academic Press; Cambridge, MA, USA: 2019. pp. 349-370.
88. Narang I, Mittal N, Mishra N. A comparative evaluation of the blood clot, platelet-rich plasma, and platelet-rich fibrin in regeneration of necrotic immature permanent teeth: A clinical study. *Contemp Clin Dent.* 2015;6:63-68.
89. Ríos-Osorio N, Caviedes-Bucheli J, Jimenez-Peña O, Orozco-Agudelo M, Mosquera-Guevara L, Jiménez-Castellanos FA, et al. Comparative outcomes of platelet concentrates and blood clot scaffolds for regenerative endodontic procedures: A systematic review of randomized controlled clinical trials. *J Clin Exp Dent.* 2023;15(3):e239-e249. doi: 10.4317/jced.60150.
90. Dhurat R, Sukesh M. Principles and methods of preparation of platelet-rich plasma: a review and author's perspective. *J Cutan Aesthet Surg.* 2014;7(4):189-97. doi: 10.4103/0974-2077.150734.
91. Tao SC, Guo SC, Zhang CQ. Platelet-derived Extracellular Vesicles: An Emerging Therapeutic Approach. *Int. J. Biol. Sci.* 2017;13:828-834. doi: 10.7150/ijbs.19776.
92. Dohan Ehrenfest DM, Andia I, Zumstein MA, Zhang CQ, Pinto NR, Bielecki T. Classification of platelet concentrates (Platelet-Rich Plasma-PRP, Platelet-Rich Fibrin-PRF) for topical and infiltrative use in orthopedic and sports medicine: current consensus, clinical implications and perspectives. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2014 May 8;4(1):3-9.
93. Pixley JN, Cook MK, Singh R, Larrondo J, McMichael AJ. A comprehensive review of platelet-rich plasma for the treatment of dermatologic disorders. *J Dermatolog Treat.* 2023;34(1):2142035. doi: 10.1080/09546634.2022.2142035.

94. Dohan Ehrenfest DM, Rasmusson L, Albrektsson T. Classification of platelet concentrates: from pure platelet-rich plasma (P-PRP) to leucocyte- and platelet-rich fibrin (L-PRF). *Trends Biotechnol.* 2009 Mar;27(3):158-67. doi: 10.1016/j.tibtech.2008.11.009.
95. Liu X, Li Y, Shen L, Yan M. Leukocyte and Platelet-Rich Plasma (L-PRP) in Tendon Models: A Systematic Review and Meta-Analysis of in vivo/in vitro Studies. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2022 Dec 15;2022:5289145. doi: 10.1155/2022/5289145.
96. Mercuri SR, Vollono L, Paolino G. The Usefulness of Platelet-Rich Plasma (PRP) for the Treatment of Vitiligo: State of the Art and Review. *Drug Des Devel Ther.* 2020 May 7;14:1749-1755. doi: 10.2147/DDDT.S239912.
97. Mishra A, Harmon K, Woodall J, Vieira A. Sports Medicine Applications of Platelet Rich Plasma. *Curr. Pharm. Biotechnol.* 2012;13:1185-1195. doi: 10.2174/138920112800624283.
98. Everts P, Onishi K, Jayaram P, Lana JF, Mautner K. Platelet-Rich Plasma: New Performance Understandings and Therapeutic Considerations in 2020. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:7794. doi: 10.3390/ijms21207794.
99. Kushida S, Kakudo N, Morimoto N, Hara T, Ogawa T, Mitsui T, et al. Platelet and growth factor concentrations in activated platelet-rich plasma: A comparison of seven commercial separation systems. *J. Artif. Organs.* 2014;17:186-192. doi: 10.1007/s10047-014-0761-5.
100. Ganguly P, Fiz N, Beitia M, Owston HE, Delgado D, Jones E, et al. Effect of Combined Intraosseous and Intraarticular Infiltrations of Autologous Platelet-Rich Plasma on Subchondral Bone Marrow Mesenchymal Stromal Cells from Patients with Hip Osteoarthritis. *J. Clin. Med.* 2022;11:3891. doi: 10.3390/jcm11133891.
101. Sasaki GH. A Preliminary Clinical Trial Comparing Split Treatments to the Face and Hand With Autologous Fat Grafting and Platelet-Rich Plasma (PRP): A 3D, IRB-Approved Study. *Aesthet Surg J.* 2019 May 16;39(6):675-686. doi: 10.1093/asj/sjy254.

102. Kawabata S, Akeda K, Yamada J, Takegami N, Fujiwara T, Fujita N, et al. Advances in Platelet-Rich Plasma Treatment for Spinal Diseases: A Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(8):7677. doi: 10.3390/ijms24087677.
103. Cavallo C, Roffi A, Grigolo B, Mariani E, Pratelli L, Merli G, et al. Platelet-Rich Plasma: The Choice of Activation Method Affects the Release of Bioactive Molecules. *BioMed Res. Int.* 2016;2016:6591717. doi: 10.1155/2016/6591717.
104. Akeda K, Yamada J, Linn ET, Sudo A, Masuda K. Platelet-rich plasma in the management of chronic low back pain: A critical review. *J. Pain Res.* 2019;12:753-767. doi: 10.2147/JPR.S153085.
105. Simental-Mendía M, Ortega-Mata D, Tamez-Mata Y, Olivo CAA, Vilchez-Cavazos F. Comparison of the clinical effectiveness of activated and non-activated platelet-rich plasma in the treatment of knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Rheumatol.* 2023;42:1397-1408. doi: 10.1007/s10067-022-06463-x.
106. Gentile P, Calabrese C, De Angelis B, Dionisi L, Pizzicannella J, Kothari A, et al. Impact of the Different Preparation Methods to Obtain Autologous Non-Activated Platelet-Rich Plasma (A-PRP) and Activated Platelet-Rich Plasma (Aa-Prp) in Plastic Surgery: Wound Healing and Hair Regrowth Evaluation. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21:431. doi: 10.3390/ijms21020431.
107. Vañó-Galván S, Saceda-Corralo D, Blume-Peytavi U, Cucchiá J, Dlova NC, Gavazzoni Dias MFR, et al. Frequency of the Types of Alopecia at Twenty-Two Specialist Hair Clinics: A Multicenter Study. *Skin Appendage Disord.* 2019 Aug;5(5):309-315. doi: 10.1159/000496708.
108. Poullos E, Mykoniatis I, Pyrgidis N, Zilotis F, Kapoteli P, Kotsiris D, et al. Platelet-Rich Plasma (PRP) Improves Erectile Function: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Sex Med.* 2021 May;18(5):926-935. doi: 10.1016/j.jsxm.2021.03.008.
109. Hegde P, Relhan V, Sahoo B, Garg VK. A randomized, placebo and active controlled, split scalp study to evaluate the efficacy of platelet-rich plasma in

- patchy alopecia areata of the scalp. *Dermatol Ther.* 2020 Nov;33(6):e14388. doi: 10.1111/dth.14388.
110. Elksniņš-Finogejevs A, Vidal L, Peredistijs A. Intra-articular platelet-rich plasma vs corticosteroids in the treatment of moderate knee osteoarthritis: a single-center prospective randomized controlled study with a 1-year follow up. *J Orthop Surg Res.* 2020 Jul 10;15(1):257. doi: 10.1186/s13018-020-01753-z.
111. Qi W, Qi W, Xiong D, Long M. Quercetin: Its Antioxidant Mechanism, Antibacterial Properties and Potential Application in Prevention and Control of Toxipathy. *Molecules.* 2022;27:6545. doi: 10.3390/molecules27196545.
112. Horniblow RD, Henesy D, Iqbal TH, Tselepis C. Modulation of iron transport, metabolism and reactive oxygen status by quercetin-iron complexes in vitro. *Mol Nutr Food Res.* 2017 Mar;61(3). doi: 10.1002/mnfr.201600692.
113. Jiang YH, Jiang LY, Wang YC, Ma DF, Li X. Quercetin Attenuates Atherosclerosis via Modulating Oxidized LDL-Induced Endothelial Cellular Senescence. *Front Pharmacol.* 2020 Apr 28;11:512. doi: 10.3389/fphar.2020.00512.
114. Saiki P, Nakajima Y, Van Griensven LJLD, Miyazaki K. Real-time monitoring of IL-6 and IL-10 reporter expression for anti-inflammation activity in live RAW 264.7 cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2018 Nov 2;505(3):885-890. doi: 10.1016/j.bbrc.2018.09.173.
115. Meng LQ, Yang FY, Wang MS, Shi BK, Chen DX, Chen D, Zhou Q, He QB, Ma LX, Cheng WL, Xing NZ. Quercetin protects against chronic prostatitis in rat model through NF- κ B and MAPK signaling pathways. *Prostate.* 2018 Aug;78(11):790-800. doi: 10.1002/pros.23536.
116. Dong J, Zhang X, Zhang L, Bian HX, Xu N, Bao B, Liu J. Quercetin reduces obesity-associated ATM infiltration and inflammation in mice: a mechanism including AMPK α 1/SIRT1. *J Lipid Res.* 2014 Mar;55(3):363-74. doi: 10.1194/jlr.M038786.
117. Lu S, Zhou S, Chen J, Zheng J, Ren J, Qi P, Zhu Z, Li Z. Quercetin Nanoparticle Ameliorates Lipopolysaccharide-Triggered Renal Inflammatory

- Impairment by Regulation of Sirt1/NF-KB Pathway. *J Biomed Nanotechnol.* 2021 Feb 28;17(2):230-241. doi: 10.1166/jbn.2021.3031.
118. Yu X, Li Y, Mu X. Effect of Quercetin on PC12 Alzheimer's Disease Cell Model Induced by A β 25-35 and Its Mechanism Based on Sirtuin1/Nrf2/HO-1 Pathway. *Biomed Res Int.* 2020 Apr 27;2020:8210578. doi: 10.1155/2020/8210578.
119. Qi M, Zhou Q, Zeng W, Wu L, Zhao S, Chen W, Luo C, Shen M, Zhang J, Tang CE. Growth factors in the pathogenesis of diabetic foot ulcers. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2018 Jan 1;23(2):310-317. doi: 10.2741/4593.
120. Fu J, Huang J, Lin M, Xie T, You T. Quercetin Promotes Diabetic Wound Healing via Switching Macrophages From M1 to M2 Polarization. *J Surg Res.* 2020 Feb;246:213-223. doi: 10.1016/j.jss.2019.09.011.
121. Kant V, Sharma M, Jangir BL, Kumar V. Acceleration of wound healing by quercetin in diabetic rats requires mitigation of oxidative stress and stimulation of the proliferative phase. *Biotech Histochem.* 2022 Aug;97(6):461-472. doi: 10.1080/10520295.2022.2032829.
122. Ahmad M, Sultana M, Raina R, Pankaj NK, Verma PK, Prawez S. Hypoglycemic, Hypolipidemic, and Wound Healing Potential of Quercetin in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Pharmacogn Mag.* 2017 Oct;13(Suppl 3):S633-S639. doi: 10.4103/pm.pm_108_17.
123. Zhang L, Ma J, Yang F, Li S, Ma W, Chang X, et al. Neuroprotective Effects of Quercetin on Ischemic Stroke: A Literature Review. *Front. Pharmacol.* 2022;13:854249. doi: 10.3389/fphar.2022.854249.
124. Vicentini FT, Simi TR, Del Ciampo JO, Wolga NO, Pitol DL, Iyomasa MM, et al. Quercetin in w/o microemulsion: in vitro and in vivo skin penetration and efficacy against UVB-induced skin damages evaluated in vivo. *Eur J Pharm Biopharm.* 2008 Aug;69(3):948-57. doi: 10.1016/j.ejpb.2008.01.012.
125. Liu D, Hu H, Lin Z, Chen D, Zhu Y, Hou S, et al. Quercetin deformable liposome: preparation and efficacy against ultraviolet B induced skin damages in

- vitro and in vivo. *J Photochem Photobiol B*. 2013 Oct 5;127:8-17. doi: 10.1016/j.jphotobiol.2013.07.014.
126. Hara M, Verkman AS. Glycerol replacement corrects defective skin hydration, elasticity, and barrier function in aquaporin-3-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Jun 10;100(12):7360-5. doi: 10.1073/pnas.1230416100.
127. Lee HN, Shin SA, Choo GS, Kim HJ, Park YS, Kim BS, et al. Anti-inflammatory effect of quercetin and galangin in LPS-stimulated RAW264.7 macrophages and DNCB-induced atopic dermatitis animal models. *Int J Mol Med*. 2018 Feb;41(2):888-898. doi: 10.3892/ijmm.2017.3296.
128. Ambrozova N, Ulrichova J, Galandakova A. Models for the study of skin wound healing. The role of Nrf2 and NF- κ B. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2017 Mar;161(1):1-13. doi: 10.5507/bp.2016.063.
129. Han X, Xu T, Fang Q, Zhang H, Yue L, Hu G, et al. Quercetin hinders microglial activation to alleviate neurotoxicity via the interplay between NLRP3 inflammasome and mitophagy. *Redox Biol*. 2021;44:102010. doi: 10.1016/j.redox.2021.102010.
130. Majtan J, Bohova J, Garcia-Villalba R, Tomas-Barberan FA, Madakova Z, Majtan T, et al. Fir honeydew honey flavonoids inhibit TNF- α -induced MMP-9 expression in human keratinocytes: a new action of honey in wound healing. *Arch Dermatol Res*. 2013 Sep;305(7):619-27. doi: 10.1007/s00403-013-1385-y.
131. Monika P, Chandraprabha MN, Rangarajan A, Waiker PV, Chidambara Murthy KN. Challenges in Healing Wound: Role of Complementary and Alternative Medicine. *Front Nutr*. 2022 Jan 20;8:791899. doi: 10.3389/fnut.2021.791899.
132. Choudhary A, Kant V, Jangir BL, Joshi VG. Quercetin loaded chitosan tripolyphosphate nanoparticles accelerated cutaneous wound healing in Wistar rats. *Eur J Pharmacol*. 2020 Aug 5;880:173172. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173172.
133. Khoueir N, Khalaf MG, Assily R, Rassi S, Hamad WA. Intranasal antihistamines in the treatment of idiopathic non-allergic rhinitis: a systematic

- review and meta-analysis. *Rhinology*. 2023 Aug 1;61(4):290-296. doi: 10.4193/Rhin21.380.
134. Pang JC, Vasudev M, Du AT, Nottoli MM, Dang K, Kuan EC. Intranasal Anticholinergics for Treatment of Chronic Rhinitis: Systematic Review and Meta-Analysis. *Laryngoscope*. 2023 Apr;133(4):722-731. doi: 10.1002/lary. 30306.
135. Takashima M, Stolovitzky JP, Ow RA, Silvers SL, Bikhazi NB, Johnson CD. Temperature-controlled radiofrequency neurolysis for treatment of chronic rhinitis: 12-month outcomes after treatment in a randomized controlled trial. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2023 Feb;13(2):107-115. doi: 10.1002/alr.23047.
136. Jaswal A, Jana AK, Sikder B, Nandi TK, Sadhukhan SK, Das A. Novel treatment of atrophic rhinitis: early results. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2008 Oct;265(10):1211-7. doi: 10.1007/s00405-008-0629-5.
137. Testa D, Marcuccio G, Panin G, Bianco A, Tafuri D, Thyriou FZ, et al. Nasal mucosa healing after endoscopic sinus surgery in chronic rhinosinusitis of elderly patients: role of topic alpha-tocopherol acetate. *Aging Clin Exp Res*. 2017 Feb;29(Suppl 1):191-195. doi: 10.1007/s40520-016-0647-x.
138. Abdel-Naby Awad OG, Hasan MM. Topical Mitomycin-C can help as an adjunct to alkaline nasal wash and rifampicin in primary atrophic rhinitis. *Am J Otolaryngol*. 2019 Mar-Apr;40(2):137-142. doi: 10.1016/j.amjoto.2019.01.007.
139. Chan D, Ooi E, Khalid O. A systematic review and meta-analysis of the role of doxycycline in chronic rhinosinusitis. *J Laryngol Otol*. 2023 May;137(5):474-483. doi: 10.1017/S0022215122001803.
140. Desai V, Sampieri G, Namavarian A, Lee JM. Cryoablation for the treatment of chronic rhinitis: a systematic review. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023 Apr 29;52(1):37. doi: 10.1186/s40463-023-00645-6.
141. Surda P, Fokkens WJ. Novel, Alternative, and Controversial Therapies of Rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016 May;36(2):401-23. doi: 10.1016/j.iac.2015.12.014.

142. Talmadge J, Nayak JV, Yao W, Citardi MJ. Management of Postsurgical Empty Nose Syndrome. *Facial Plast Surg Clin North Am*. 2019 Nov;27(4):465-475. doi: 10.1016/j.fsc.2019.07.005.
143. Marshak T, Yun WK, Hazout C, Sacks R, Harvey RJ. A systematic review of the evidence base for vidian neurectomy in managing rhinitis. *J Laryngol Otol*. 2016 Jul;130 Suppl 4:S7-S28. doi: 10.1017/S0022215116008008.
144. Grifoll-Romero L, Pascual S, Aragunde H, Biarnés X, Planas A. Chitin Deacetylases: Structures, Specificities, and Biotech Applications. *Polymers (Basel)*. 2018 Mar 22;10(4):352. doi: 10.3390/polym10040352.
145. Rusetsky YY, Meytel IY, Gromov KS, Spiranskaya OA, Osipova IA. Nasal septum perforation non-surgical treatment and preparation for plastic closure: literature review and own experience. *Vestn Otorinolaringol*. 2021;86(5):114-118. doi: 10.17116/otorino202186051114.
146. Pesold VV, Wendler O, Morgenthaler L, Gröhn F, Mueller SK. Analysis of CRSsNP Proteome Using a Highly Multiplexed Approach in Nasal Mucus. *Am J Rhinol Allergy*. 2023 May;37(3):348-359. doi: 10.1177/19458924221136651.
147. Borchard NA, Dholakia SS, Yan CH, Zarabanda D, Thamboo A, Nayak JV. Use of intranasal submucosal fillers as a transient implant to alter upper airway aerodynamics: implications for the assessment of empty nose syndrome. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019 Jun;9(6):681-687. doi: 10.1002/alr.22299.
148. Bertrand B, Doyen A, Eloy P. Triosite implants and fibrin glue in the treatment of atrophic rhinitis: technique and results. *Laryngoscope*. 1996 May;106(5 Pt 1):652-7. doi: 10.1097/00005537-199605000-00026.
149. Bastier P-L, Fierens S, Champel S, Ribadeau-Dumas A, de Gabory L. β -Tricalcium phosphate implants in the surgical treatment of empty nose syndrome. *Otolaryngol Neck Surg*. 2016. Sep;155(3):514-517.
150. Hassan CH, Malheiro E, Béquignon E, Coste A, Bartier S. Sublabial bioactive glass implantation for the management of primary atrophic rhinitis and empty nose syndrome: Operative technique. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2021 Dec 8;7(1):6-11. doi: 10.1002/lio2.713.

151. Hassan CH, Malheiro E, Béquignon E, Coste A, Bartier S. Sublabial bioactive glass implantation for the management of primary atrophic rhinitis and empty nose syndrome: Operative technique. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2021;7(1):6-11. doi: 10.1002/lio2.713.
152. Гарюк ОГ. Риноманометрия. Сообщение 2: Современное состояние вопроса. *Ринологія.* 2013; 3:32-45.
153. Calmet H, Inthavong K, Owen H, Dosimont D, Lehmkuhl O, Houzeaux G, et al. Computational modelling of nasal respiratory flow. *Comput Methods Biomech Biomed Engin.* 2021 Mar;24(4):440-458. doi: 10.1080/10255842.2020.1833865.
154. Гарюк ГИ, Гарюк ОГ, Светличный АЕ. Интеграция риноманометрического исследования в учебный процесс на аэродинамическом симуляторе полости носа человека. *Проблеми безперервної медичної освіти та науки.* 2018;3(30):43-7.
155. Гарюк ГИ, Гарюк ОГ, Светличный АЕ. Функциональные результаты септопластики, проведенной с учётом оценки аэродинамических характеристик и анатомических особенностей полости носа. *Scientific Journal ScienceRise: Medical Science.* 2018;5(25):13-23. doi: 10.15587/2519-4798.2018.139615.
156. Avrunin OG, Nosova YV, Paliy VG, Shushlyapina NO, Kalimoldayev M, Komada P, et al. Study of the air flow mode in the nasal cavity during a forced breath. In: *Proceedings of the Photonics Applications in Astronomy, Communications, Industry, and High Energy Physics Experiments 2017, Wilga, Poland, 28 May–6 June 2017; 2017.* p. 104453.
157. Гарюк ОГ, Нечипоренко АС, Чмовж ВВ. Особенности разделения носового дыхательного цикла на шесть фаз. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб.* 2013;6:59-62.
158. Гарюк ГІ, Гарюк ОГ, Світличний ОЄ. Значення локалізації патологічного носового опору повітряному потоку при виборі способу лікування. В: *Матеріали традиційної щорічної конференції з міжнародною участю Сучасні*

- досягнення в оториноларингології; 2018 Жовт 1-2; Львів. Спец. випуск Журналу вушних, носових і горлових хвороб. 2018; 5-с:17-8.
159. Гарюк ГИ, Гарюк ОГ, Светличный АЕ. Качество жизни пациентов, перенесших вмешательства на носовой перегородке, по объективным и субъективным показателям. Ринологія. 2017;3-4:65-70.
160. Akimov OYe, Mykytenko AO, Kostenko VO. Nitric oxide cycle activity in rat biceps femoris muscle under conditions of bacterial lipopolysaccharide influence, experimental metabolic syndrome and their combination. *Ukrainian Biochemical Journal*. 2023;95(4):24-34. doi: 10.15407/ubj95.04.024.
161. Mykytenko AO, Matsytska YK, Akimov OY. Influence of lipopolysaccharide and the general adaptation syndrome on the development of oxidative-nitrosative stress in the lacrimal glands of rats. *Fiziologichnyi Zhurnal*. 2023;69(2):71-77. doi: 10.15407/fz69.02.071.
162. Mrkić Kobal I, Turkalj M, Plavec D. Nasal Nitric Oxide in Children: A Review of Current Outreach in Pediatric Respiratory Medicine. *Children (Basel)*. 2023;10(10):1671. doi: 10.3390/children10101671.
163. Galiniak S, Biesiadecki M, Aebischer D, Rachel M. Nasal nitric oxide in upper airways in children with asthma and allergic rhinitis. *Adv Med Sci*. 2020;65(1):127-133. doi: 10.1016/j.advms.2019.11.005.
164. Tang B, Tu J, Zhang M, Zhang Z, Yu J, Shen L, et al. Diagnostic value and underlying mechanism of nasal nitric oxide in eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Mol Immunol*. 2023;159:1-14. doi: 10.1016/j.molimm.2023.05.004.
165. Tamminen PJ, Kerimov DM, Viskari H, Aittoniemi J, Syrjänen J, Lehtimäki L. Nasal nitric oxide is decreased in acute mild COVID-19 and related to viral load. *J Breath Res*. 2022;16(4). doi: 10.1088/1752-7163/ac7d6a.
166. Yu S, Wang D, Guo Y, Shen S, Wang J. Numerical study on the distribution of nitric oxide concentration in the nasal cavity of healthy people during breathing. *Nitric Oxide*. 2023;130:12-21. doi: 10.1016/j.niox.2022.11.002.

167. Kawasumi T, Takeno S, Ishikawa C, Takahara D, Taruya T, Takemoto K, et al. The Functional Diversity of Nitric Oxide Synthase Isoforms in Human Nose and Paranasal Sinuses: Contrasting Pathophysiological Aspects in Nasal Allergy and Chronic Rhinosinusitis. *Int J Mol Sci.* 2021;22(14):7561. doi: 10.3390/ijms22147561.
168. Cumbul A, Bulut F. The importance of vascular epithelial growth factor (VEGF) and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in rhinitis medicamentosa pathogenesis: An experimental rat model study. *Histol Histopathol.* 2022;37(3):261-267. doi: 10.14670/HH-18-399.
169. Sun Y, Zhao Z, Zhang H, Li J, Chen J, Luan X, et al. The interaction of lead exposure and CCM3 defect plays an important role in regulating angiogenesis through eNOS/NO pathway. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2020 Oct;79:103407. doi: 10.1016/j.etap.2020.103407.
170. Oliva AD, Gupta R, Issa K, Abi Hachem R, Jang DW, Wellford SA, et al. Aging-related olfactory loss is associated with olfactory stem cell transcriptional alterations in humans. *J Clin Invest.* 2022;132(4):e155506. doi: 10.1172/JCI155506.
171. Fitzek M, Patel PK, Solomon PD, Lin B, Hummel T, Schwob JE, et al. Integrated age-related immunohistological changes occur in human olfactory epithelium and olfactory bulb. *J Comp Neurol.* 2022;530(12):2154-2175. doi: 10.1002/cne.25325.
172. Grunewald M, Kumar S, Sharife H, Volinsky E, Gileles-Hillel A, Licht T, et al. Counteracting age-related VEGF signaling insufficiency promotes healthy aging and extends life span. *Science.* 2021;373(6554):eabc8479. doi: 10.1126/science.abc8479.
173. Yin J, Yi J, Yang C, Xu B, Lin J, Hu H, et al. Chronic atrophic gastritis and intestinal metaplasia induced by high-salt and N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine intake in rats. *Exp Ther Med.* 2021;21(4):315. doi: 10.3892/etm.2021.9746.

174. Yue T, Huang B, Xia L, Tian J, Liu Q, Zhang W. In situ generation of peroxynitrite (ONOO-) for enhanced antibacterial photodynamic therapy. *J Mater Chem B*. 2023;11(15):3406-3412. doi: 10.1039/d3tb00058c.
175. Anushree G, Aravind P, Vinod D, Hemalatha N, Girisha ST, Devaraju KS. Peroxynitrite-induced conformational changes in DNA that lead to cell death: UV, CD spectral, molecular dynamics simulation and FACS analysis. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. 2021;40(1):1-15. doi: 10.1080/15257770.2020.1809673.
176. Borisov VB, Forte E. Bioenergetics and Reactive Nitrogen Species in Bacteria. *Int J Mol Sci*. 2022;23(13):7321. doi: 10.3390/ijms23137321.
177. Beam JE, Wagner NJ, Shook JC, Bahnson ESM, Fowler VG Jr, Rowe SE, et al. Macrophage-Produced Peroxynitrite Induces Antibiotic Tolerance and Supersedes Intrinsic Mechanisms of Persister Formation. *Infect Immun*. 2021;89(10):e0028621. doi: 10.1128/IAI.00286-21.
178. Sarkar S, Magne F, Venugopal G, Purkait S, Mutha NVR, Maiti R, et al. Altered Nasal Microbiome in Atrophic Rhinitis: A Novel Theory of Etiopathogenesis and Therapy. *Microorganisms*. 2022;10(11):2092. doi: 10.3390/microorganisms10112092.
179. Neborak EV, Kaldybayeva AB, Bey L, Malmakova AY, Tveritina AS, Hilal A, et al. Anticancer Cytotoxic Activity of Bispidine Derivatives Associated with the Increasing Catabolism of Polyamines. *Molecules*. 2022;27(12):3872. doi: 10.3390/molecules27123872.
180. Ceci R, Duranti G, Giuliani S, Rossi MN, Dimauro I, Sabatini S, et al. The Impact of Spermidine on C2C12 Myoblasts Proliferation, Redox Status and Polyamines Metabolism under H₂O₂ Exposure. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19):10986. doi: 10.3390/ijms231910986.
181. Han M, Lee D, Lee SH, Kim TH. Oxidative Stress and Antioxidant Pathway in Allergic Rhinitis. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(8):1266. doi: 10.3390/antiox10081266.

182. Cordiano R, Di Gioacchino M, Mangifesta R, Panzera C, Gangemi S, Minciullo PL. Malondialdehyde as a Potential Oxidative Stress Marker for Allergy-Oriented Diseases: An Update. *Molecules*. 2023;28(16):59-79. doi: 10.3390/molecules28165979.
183. Wei Choo CY, Yeh KW, Huang JL, Su KW, Tsai MH, Hua MC, et al. Oxidative stress is associated with atopic indices in relation to childhood rhinitis and asthma. *J Microbiol Immunol Infect*. 2021;54(3):466-473. doi: 10.1016/j.jmii.2020.01.009.
184. Pappas G, Wilkinson ML, Gow AJ. Nitric oxide regulation of cellular metabolism: Adaptive tuning of cellular energy. *Nitric Oxide*. 2023;131:8-17. doi: 10.1016/j.niox.2022.11.006.
185. Soares JPM, Gonçalves DA, de Sousa RX, Mouro MG, Higa EMS, Sperandio LP, et al. Disruption of Redox Homeostasis by Alterations in Nitric Oxide Synthase Activity and Tetrahydrobiopterin along with Melanoma Progression. *Int J Mol Sci*. 2022;23(11):5979. doi: 10.3390/ijms23115979.
186. Mijatović S, Savić-Radojević A, Plješa-Ercegovac M, Simić T, Nicoletti F, Maksimović-Ivanić D. The Double-Faced Role of Nitric Oxide and Reactive Oxygen Species in Solid Tumors. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(5):374. doi: 10.3390/antiox9050374.
187. Li R, Wu X, Zhu Z, Lv Y, Zheng Y, Lu H, et al. Polyamines protect boar sperm from oxidative stress in vitro. *J Anim Sci*. 2022 Apr 1;100(4):skac069. doi: 10.1093/jas/skac069.
188. Saroy K, Garg N. Relative effectiveness of arbuscular mycorrhiza and polyamines in modulating ROS generation and ascorbate-glutathione cycle in *Cajanus cajan* under nickel stress. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021;28(35):48872-48889. doi: 10.1007/s11356-021-13878-7.
189. Vrijisen S, Houdou M, Cascalho A, Eggermont J, Vangheluwe P. Polyamines in Parkinson's Disease: Balancing Between Neurotoxicity and Neuroprotection. *Annu Rev Biochem*. 2023 Jun 20;92:435-464. doi: 10.1146/annurev-biochem-071322-021330.

190. Eschenbacher W, Straesser M, Knoedler A, Li RC, Borish L. Biologics for the Treatment of Allergic Rhinitis, Chronic Rhinosinusitis, and Nasal Polyposis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020;40(4):539-547. doi: 10.1016/j.iac.2020.06.001.
191. Cho DY, Hunter RC, Ramakrishnan VR. The Microbiome and Chronic Rhinosinusitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020;40(2):251-263. doi: 10.1016/j.iac.2019.12.009.
192. Alyousef M, Alroqi A, AlAmari N. Atrophic Rhinitis Secondary to an Infection of Unusual Bacteria: A Case Report and Literature Review. *Ear Nose Throat J.* 2022 Sep 16: 1455613221115048. doi: 10.1177/01455613221115048.
193. Renke J, Wasilewska E, Kędzińska-Mieszkowska S, Zorena K, Barańska S, Wenta T, et al. Tumor Suppressors-HTRA Proteases and Interleukin-12-in Pediatric Asthma and Allergic Rhinitis Patients. *Medicina (Kaunas).* 2020 Jun 17;56(6):298. doi: 10.3390/medicina56060298.
194. Zhou Y, Xu M, Gong W, Kang X, Guo R, Wen J, et al. Circulating MMP-12 as Potential Biomarker in Evaluating Disease Severity and Efficacy of Sublingual Immunotherapy in Allergic Rhinitis. *Mediators Inflamm.* 2022 Jun 12;2022:3378035. doi: 10.1155/2022/3378035.
195. Lygeros S, Danielides G, Kyriakopoulos GC, Grafanaki K, Tsapardoni F, Stathopoulos C, et al. Evaluation of MMP-12 expression in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Rhinology.* 2022;60(1):39-46. doi: 10.4193/Rhin21.320.
196. Lygeros S, Danielides G, Kyriakopoulos GC, Tsapardoni F, Grafanaki K, Stathopoulos C, et al. Expression profiles of MMP-9 and EMMPRIN in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2023;43(6):400-408. doi: 10.14639/0392-100X-N2197.
197. Hu C, Ji F, Lv R, Zhou H, Hou G, Xu T. Putrescine promotes MMP9-induced angiogenesis in skeletal muscle through hydrogen peroxide/METTTL3 pathway. *Free Radic Biol Med.* 2024 Feb 20;212:433-447. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2023.12.041.

198. Shao XT, Hu J, Zhang XY, Zhao BB, Li SW, Gao P, et al. Effect of exogenous spermine pretreatment on alleviating renal fibrosis in diabetic nephropathy mice and its related mechanism. *Zhongguo Ying Yong Sheng Li Xue Za Zhi*. 2020 May;36(3):207-210. doi: 10.12047/j.cjap.5973.2020.046.
199. Bian Y, Xiang Z, Wang Y, Ren Q, Chen G, Xiang B, et al. Immunomodulatory roles of metalloproteinases in rheumatoid arthritis. *Front Pharmacol*. 2023 Nov 15;14:1285455. doi: 10.3389/fphar.2023.1285455.
200. Jiang H, Ji P, Shang X, Zhou Y. Connection between Osteoarthritis and Nitric Oxide: From Pathophysiology to Therapeutic Target. *Molecules*. 2023;28(4):1683. doi: 10.3390/molecules28041683.
201. Poasakate A, Manesai P, Rattanakanokchai S, Bunbupha S, Tong-Un T, Pakdeechote P. Genistein Prevents Nitric Oxide Deficiency-Induced Cardiac Dysfunction and Remodeling in Rats. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(2):237. doi: 10.3390/antiox10020237.
202. Gualdoni GS, Barril C, Jacobo PV, Pacheco Rodríguez LN, Cebral E. Involvement of metalloproteinase and nitric oxide synthase/nitric oxide mechanisms in early decidual angiogenesis-vascularization of normal and experimental pathological mouse placenta related to maternal alcohol exposure. *Front Cell Dev Biol*. 2023 Aug 16;11:1207671. doi: 10.3389/fcell.2023.1207671.
203. Villanueva-Millan MJ, Leite G, Wang J, Morales W, Parodi G, Pimentel ML, et al. Methanogens and Hydrogen Sulfide Producing Bacteria Guide Distinct Gut Microbe Profiles and Irritable Bowel Syndrome Subtypes. *Am J Gastroenterol*. 2022;117(12):2055-2066. doi: 10.14309/ajg.0000000000001997.
204. Dilek N, Papapetropoulos A, Toliver-Kinsky T, Szabo C. Hydrogen sulfide: An endogenous regulator of the immune system. *Pharmacol Res*. 2020;161:105119. doi: 10.1016/j.phrs.2020.105119.
205. Li L, Liu Y, Wang Q, Wang Z, Cui L, Xu Y, et al. Levels of nasal exhaled hydrogen sulfide in the general population and allergic rhinitis patients. *J Clin Lab Anal*. 2021;35(3):e23678. doi: 10.1002/jcla.23678.

206. Platzer M, Kiese S, Tybussek T, Herfellner T, Schneider F, Schweiggert-Weisz U, et al. Radical Scavenging Mechanisms of Phenolic Compounds: A Quantitative Structure-Property Relationship (QSPR) Study. *Front Nutr.* 2022 Apr 4;9:882458. doi: 10.3389/fnut.2022.882458.
207. Cañas S, Rebollo-Hernanz M, Bermúdez-Gómez P, Rodríguez-Rodríguez P, Braojos C, Gil-Ramírez A, et al. Radical Scavenging and Cellular Antioxidant Activity of the Cocoa Shell Phenolic Compounds after Simulated Digestion. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(5):1007. doi: 10.3390/antiox12051007.
208. Chiorcea-Paquim AM. Electrochemistry of Flavonoids: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(21):15667. doi: 10.3390/ijms242115667.
209. Adnan M, Rasul A, Shah MA, Hussain G, Asrar M, Riaz A, et al. Radioprotective Role of Natural Polyphenols: From Sources to Mechanisms. *Anticancer Agents Med Chem.* 2022;22(1):30-39. doi: 10.2174/1871520621666210419095829.
210. Tang J, Xu L, Zeng Y, Gong F. Effect of gut microbiota on LPS-induced acute lung injury by regulating the TLR4/NF- κ B signaling pathway. *Int Immunopharmacol.* 2021;91:107272. doi: 10.1016/j.intimp.2020.107272.
211. Huang W, Man Y, Gao C, Zhou L, Gu J, Xu H, et al. Short-Chain Fatty Acids Ameliorate Diabetic Nephropathy via GPR43-Mediated Inhibition of Oxidative Stress and NF- κ B Signaling. *Oxid Med Cell Longev.* 2020 Aug 1;2020:4074832. doi: 10.1155/2020/4074832.
212. Xu H, Zeng Q, Zou K, Huang H, Chen J, Wang P, et al. Glucocorticoid-induced activation of NOX/ROS/NF- κ B signaling in MSCs contributes to the development of GONFH. *Apoptosis.* 2023;28(9-10):1332-1345. doi: 10.1007/s10495-023-01860-2.
213. Pérez-Cremades D, Bueno-Betí C, García-Giménez JL, Ibañez-Cabellos JS, Pallardó FV, Hermenegildo C, et al. Extracellular histones trigger oxidative stress-dependent induction of the NF- κ B/CAM pathway via TLR4 in endothelial cells. *J Physiol Biochem.* 2023;79(2):251-260. doi: 10.1007/s13105-022-00935-z.

214. Song S, Wen F, Gu S, Gu P, Huang W, Ruan S, et al. Network Pharmacology Study and Experimental Validation of Yiqi Huayu Decoction Inducing Ferroptosis in Gastric Cancer. *Front Oncol.* 2022 Feb 14;12:820059. doi: 10.3389/fonc.2022.820059.
215. Aranda-Rivera AK, Cruz-Gregorio A, Aparicio-Trejo OE, Pedraza-Chaverri J. Mitochondrial Redox Signaling and Oxidative Stress in Kidney Diseases. *Biomolecules.* 2021;11(8):1144. doi: 10.3390/biom11081144.
216. Ghaiad HR, Ali SO, Al-Mokaddem AK, Abdelmonem M. Regulation of PKC/TLR-4/NF- κ B signaling by sulbutiamine improves diabetic nephropathy in rats. *Chem Biol Interact.* 2023;381:110544. doi: 10.1016/j.cbi.2023.110544.
217. Chen Y, Wu J, Zhu J, Yang G, Tian J, Zhao Y, et al. Artesunate Provides Neuroprotection against Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury via the TLR-4/NF- κ B Pathway in Rats. *Biol Pharm Bull.* 2021;44(3):350-356. doi: 10.1248/bpb.b20-00604.
218. Wu MC, Lo YT, Wu HC, Wang HY, Chu CY. Cross-protection of recombinant *Pasteurella multocida* toxin proteins against atrophic rhinitis in mice. *Res Vet Sci.* 2021;137:138-143. doi: 10.1016/j.rvsc.2021.05.002.
219. Siddaramappa S. Comparative genomics of the *Pasteurella multocida* toxin. *Genome.* 2021;64(7):679-692. doi: 10.1139/gen-2020-0176.
220. Sul OJ, Ra SW. Quercetin Prevents LPS-Induced Oxidative Stress and Inflammation by Modulating NOX2/ROS/NF- κ B in Lung Epithelial Cells. *Molecules.* 2021;26(22):6949. doi: 10.3390/molecules26226949.
221. Wang T, Lv L, Feng H, Gu W. Unlocking the Potential: Quercetin and Its Natural Derivatives as Promising Therapeutics for Sepsis. *Biomedicines.* 2024;12(2):444. doi: 10.3390/biomedicines12020444.
222. Xiao S, Zhang Y, Liu Z, Li A, Tong W, Xiong X, et al. Alpinetin inhibits neuroinflammation and neuronal apoptosis via targeting the JAK2/STAT3 signaling pathway in spinal cord injury. *CNS Neurosci Ther.* 2023;29(4):1094-1108. doi: 10.1111/cns.14085.

223. Hu C, Wu Z, Huang Z, Hao X, Wang S, Deng J, et al. Nox2 impairs VEGF-A-induced angiogenesis in placenta via mitochondrial ROS-STAT3 pathway. *Redox Biol.* 2021;45:102051. doi: 10.1016/j.redox.2021.102051.
224. Wang D, Ali F, Liu H, Cheng Y, Wu M, Saleem MZ, et al. Quercetin inhibits angiotensin II-induced vascular smooth muscle cell proliferation and activation of JAK2/STAT3 pathway: A target based networking pharmacology approach. *Front Pharmacol.* 2022;13:1002363. doi: 10.3389/fphar.2022.1002363.
225. Song S, Wen F, Gu S, Gu P, Huang W, Ruan S, et al. Network Pharmacology Study and Experimental Validation of Yiqi Huayu Decoction Inducing Ferroptosis in Gastric Cancer. *Front Oncol.* 2022 Feb 14;12:820059. doi: 10.3389/fonc.2022.820059.
226. Wei Z, Jing Z, Pinfang K, Chao S, Shaohuan Q. Quercetin Inhibits Pyroptosis in Diabetic Cardiomyopathy through the Nrf2 Pathway. *J Diabetes Res.* 2022 Dec 31;2022:9723632. doi: 10.1155/2022/9723632.
227. Feng Q, Yang Y, Qiao Y, Zheng Y, Yu X, Liu F, et al. Quercetin Ameliorates Diabetic Kidney Injury by Inhibiting Ferroptosis via Activating Nrf2/HO-1 Signaling Pathway. *Am J Chin Med.* 2023;51(4):997-1018. doi: 10.1142/S0192415X23500465.
228. Chen L, Chen S, Yang XF, Min JW. Antioxidants attenuate mitochondrial oxidative damage through the Nrf2 pathway: A promising therapeutic strategy for stroke. *J Neurosci Res.* 2023;101(8):1275-1288. doi: 10.1002/jnr.25194.
229. Wang L, He C. Nrf2-mediated anti-inflammatory polarization of macrophages as therapeutic targets for osteoarthritis. *Front Immunol.* 2022 Aug 12;13:967193. doi: 10.3389/fimmu.2022.967193.
230. Huynh CB, Nagaarudkumaran N, Kalyaanamoorthy S, Ngo W. In Silico and In Vitro Approach for Validating the Inhibition of Matrix Metalloproteinase-9 by Quercetin. *Eye Contact Lens.* 2023;49(5):193-198. doi: 10.1097/ICL.0000000000000982.
231. Hsieh HL, Yu MC, Cheng LC, Chu MY, Huang TH, Yeh TS, et al. Quercetin exerts anti-inflammatory effects via inhibiting tumor necrosis factor- α -induced

- matrix metalloproteinase-9 expression in normal human gastric epithelial cells. *World J Gastroenterol.* 2022;28(11):1139-1158. doi: 10.3748/wjg.v28.i11.1139.
232. Permatasari DA, Karliana D, Iskandarsyah I, Arsianti A, Bahtiar A. Quercetin prevent proteoglycan destruction by inhibits matrix metalloproteinase-9, matrix metalloproteinase-13, a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs-5 expressions on osteoarthritis model rats. *J Adv Pharm Technol Res.* 2019;10(1):2-8. doi: 10.4103/japtr.JAPTR_331_18.
233. Al-Sadi R, Engers J, Haque M, King S, Al-Omari D, Ma TY. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) induced disruption of intestinal epithelial tight junction barrier is mediated by NF- κ B activation. *PLoS One.* 2021;16(4):e0249544. doi: 10.1371/journal.pone.0249544.
234. Lu J, Zhang H, Pan J, Hu Z, Liu L, Liu Y, et al. Fargesin ameliorates osteoarthritis via macrophage reprogramming by downregulating MAPK and NF- κ B pathways. *Arthritis Res Ther.* 2021;23(1):142. doi: 10.1186/s13075-021-02512-z.
235. Tsai CF, Chen GW, Chen YC, Shen CK, Lu DY, Yang LY, et al. Regulatory Effects of Quercetin on M1/M2 Macrophage Polarization and Oxidative/Antioxidative Balance. *Nutrients.* 2021;14(1):67. doi: 10.3390/nu14010067.
236. Adeoluwa OA, Olayinka JN, Adeoluwa GO, Akinluyi ET, Adeniyi FR, Fafure A, et al. Quercetin abrogates lipopolysaccharide-induced depressive-like symptoms by inhibiting neuroinflammation via microglial NLRP3/NF κ B/iNOS signaling pathway. *Behav Brain Res.* 2023 Jul 26;450:114503. doi: 10.1016/j.bbr.2023.114503.
237. Nguyen TLA, Bhattacharya D. Antimicrobial Activity of Quercetin: An Approach to Its Mechanistic Principle. *Molecules.* 2022;27(8):2494. doi: 10.3390/molecules27082494.
238. Cebrián R, Li Q, Peñalver P, Belmonte-Reche E, Andrés-Bilbao M, Lucas R, et al. Chemically Tuning Resveratrol for the Effective Killing of Gram-Positive Pathogens. *J Nat Prod.* 2022;85(6):1459-1473. doi: 10.1021/acs.jnatprod.1c01107.

239. Dregalla RC, Herrera JA, Donner EJ. Soluble factors differ in platelets derived from separate niches: a pilot study comparing the secretome of peripheral blood and bone marrow platelets. *Cytotherapy*. 2021;23(8):677-682. doi: 10.1016/j.jcyt.2021.01.004.
240. Uchiyama R, Toyoda E, Maehara M, Wasai S, Omura H, Watanabe M, et al. Effect of Platelet-Rich Plasma on M1/M2 Macrophage Polarization. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5):2336. doi: 10.3390/ijms22052336.
241. Park G, Qian W, Zhang MJ, Chen YH, Ma LW, Zeng N, et al. Platelet-rich plasma regulating the repair of ultraviolet B-induced acute tissue inflammation: adjusting macrophage polarization through the activin receptor-follistatin system. *Bioengineered*. 2021 Dec;12(1):3125-3136. doi: 10.1080/21655979.2021.1944026.
242. Padilla S, Sánchez M, Vaquerizo V, Malanga GA, Fiz N, Azofra J, et al. Platelet-Rich Plasma Applications for Achilles Tendon Repair: A Bridge between Biology and Surgery. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):824. doi: 10.3390/ijms22020824.
243. Li M, Han H, Chen L, Li H. Platelet-rich plasma contributes to chondroprotection by repairing mitochondrial function via AMPK/NF- κ B signaling in osteoarthritic chondrocytes. *Tissue Cell*. 2022;77:101830. doi: 10.1016/j.tice.2022.101830.
244. Zhao H, Zhu W, Mao W, Shen C. Platelet-rich plasma inhibits Adriamycin-induced inflammation via blocking the NF- κ B pathway in articular chondrocytes. *Mol Med*. 2021 Jun 25;27(1):66. doi: 10.1186/s10020-021-00314-2.
245. Cao W, Meng X, Cao F, Wang J, Yang M. Exosomes derived from platelet-rich plasma promote diabetic wound healing via the JAK2/STAT3 pathway. *iScience*. 2023;26(11):108236. doi: 10.1016/j.isci.2023.108236.
246. Wei X, Jin XH, Meng XW, Hua J, Ji FH, Wang LN, Yang JP. Platelet-rich plasma improves chronic inflammatory pain by inhibiting PKM2-mediated aerobic glycolysis in astrocytes. *Ann Transl Med*. 2020;8(21):1456. doi: 10.21037/atm-20-6502.

247. Zhang P, Li D, Yang Z, Xue P, Liu X. Nrf2/HO-1 pathway is involved the anti-inflammatory action of intrauterine infusion of platelet-rich plasma against lipopolysaccharides in endometritis. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2022; 44(1):119-128. doi: 10.1080/08923973.2021.2012483.
248. Xu J, Xie G, Yang W, Wang W, Zuo Z, Wang W. Platelet-rich plasma attenuates intervertebral disc degeneration via delivering miR-141-3p-containing exosomes. *Cell Cycle.* 2021;20(15):1487-1499. doi: 10.1080/15384101.2021.1949839.
249. Piso DYT, Barreto MYP, Bonilla MDPS, Rincón AC, Páez OLA, Rengifo CA, et al. Effects of platelet-rich plasma on corneal re-epithelization and metalloproteinase expression in the cornea of sheep with experimentally-induced infectious keratoconjunctivitis. *Vet World.* 2023 Apr;16(4):799-810. doi: 10.14202/vetworld.2023.799-810.
250. Bakadia BM, Qaed Ahmed AA, Lamboni L, Shi Z, Mutu Mukole B, Zheng R, et al. Engineering homologous platelet-rich plasma, platelet-rich plasma-derived exosomes, and mesenchymal stem cell-derived exosomes-based dual-crosslinked hydrogels as bioactive diabetic wound dressings. *Bioact Mater.* 2023 May 17;28:74-94. doi: 10.1016/j.bioactmat.2023.05.002.
251. Karakaş DÖ, Dandin Ö, Müftüoğlu T, Tihan D, Bal AS, Yıldırım Ş. Effect of platelet-rich plasma on postoperative peritoneal inflammation and adhesions. *Arch Med Sci.* 2020;17(5):1408-1413. doi: 10.5114/aoms.2020.94538.
252. Arora V, Sharma M, Bishnoi S, Mahipal V, Sandhu AS, Khanna R, et al. Clinical and Biochemical Correlation of Intra-articular Platelet-Rich Plasma and Corticosteroid Using Serum Matrix Metalloproteinase 3 (MMP-3) Levels in Osteoarthritis of Knee. *Cureus.* 2023 May 29;15(5):e39625. doi: 10.7759/cureus.39625.
253. Guo SC, Tao SC, Yin WJ, Qi X, Yuan T, Zhang CQ. Exosomes derived from platelet-rich plasma promote the re-epithelization of chronic cutaneous wounds via activation of YAP in a diabetic rat model. *Theranostics.* 2017;7(1):81-96. doi: 10.7150/thno.16803.

254. Scopelliti F, Caterina C, Valentina D, Gianfranco C, Concetta M, Andrea C. Platelet lysate converts M (IFN γ +LPS) macrophages in CD206+ TGF- β + arginase+ M2-like macrophages that affect fibroblast activity and T lymphocyte migration. *J Tissue Eng Regen Med.* 2021;15(9):788-797. doi: 10.1002/term.3229.
255. Tang R, Wang S, Yang J, Wu T, Fei J. Application of platelet-rich plasma in traumatic bone infections. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19(7):867-875. doi: 10.1080/14787210.2021.1858801.
256. Attili AR, Iacoucci C, Serri E, Cuteri V, Cantalamessa A, Linardi M, et al. Antibacterial Properties of Canine Platelet-Rich Plasma and Other Non-Transfusional Hemo-Components: An in vitro Study. *Front Vet Sci.* 2021 Oct 4;8:746809. doi: 10.3389/fvets.2021.746809.
257. Park L, Hochrainer K, Hattori Y, Ahn SJ, Anfray A, Wang G, et al. Tau induces PSD95-neuronal NOS uncoupling and neurovascular dysfunction independent of neurodegeneration. *Nat Neurosci.* 2020;23(9):1079-1089. doi: 10.1038/s41593-020-0686-7.
258. Channon KM. Tetrahydrobiopterin and Nitric Oxide Synthase Recouplers. *Handb Exp Pharmacol.* 2021;264:339-352. doi: 10.1007/164_2020_390.
259. Pérez-Torres I, Manzano-Pech L, Rubio-Ruíz ME, Soto ME, Guarner-Lans V. Nitrosative Stress and Its Association with Cardiometabolic Disorders. *Molecules.* 2020;25(11): 2555. doi: 10.3390/molecules25112555.
260. Yin YL, Chen Y, Ren F, Wang L, Zhu ML, Lu JX, et al. Nitrosative stress induced by homocysteine thiolactone drives vascular cognitive impairments via GTP cyclohydrolase 1 S-nitrosylation in vivo. *Redox Biol.* 2022;58:102540. doi: 10.1016/j.redox.2022.102540.
261. Oyovwi MO, Ben-Azu B, Tesi EP, Oyeleke AA, Uruaka CI, Rotu RA, et al. Repeated endosulfan exposure induces changes in neurochemicals, decreases ATPase transmembrane ionic-pumps, and increased oxidative/nitrosative stress in the brains of rats: Reversal by quercetin. *Pestic Biochem Physiol.* 2021;175:104833. doi: 10.1016/j.pestbp.2021.104833.

262. Nakhaee S, Farrokhfall K, Miri-Moghaddam E, Foadoddini M, Askari M, Mehrpour O. The effects of quercetin on seizure, inflammation parameters and oxidative stress in acute on chronic tramadol intoxication. *BMC Pharmacol Toxicol.* 2021;22(1):59. doi: 10.1186/s40360-021-00532-8.

ДОДАТОК А

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковано основні наукові результати дисертації

1. Bondarenko RV, Bezshapochnyy SB, Bezega MI, Loburets VV, Kostenko VO, Akimov OYe, Bilous AM. Influence of pallet rich plasma, quercetin and their combination on activity of nitric oxide cycle enzymes in nasal mucosa of patients with atrophic rhinitis. *Polski Mercuriusz Lekarski POLISH MEDICAL JOURNAL* ISSN 1426-9686, Volume lii, issue 1, jan-feb, 2024/*Pol Merkur Lek.*2024;52(1):17-22. doi: 10.36740/Merkur202401103 **Scopus** (*Особистий внесок здобувача: збір матеріалу в пацієнтів, аналіз отриманих результатів, статистична обробка результатів, написання розділів результатів і дискусії, відповідь рецензентам*).
2. Безега МІ, Безшапочний СБ, Лобурець ВВ, Лобурець А.В, Бондаренко РВ, Бондаренко ВВ, Джіров ОР. Проблеми етіопатогенезу слизової оболонки носа при атрофічному риніті. *Вісник проблем біології і медицини.* 2022; 1(2): 7–17. (*Особистий внесок здобувача: збір матеріалу в пацієнтів, аналіз отриманих результатів, статистична обробка результатів, написання розділів результатів і дискусії*).
3. Бондаренко РВ, Безшапочний СБ. Вплив плазми збагаченої тромбоцитами на ушкодження слизової оболонки носа за умово ХАР. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2023; 4(23): 65–69. (*Особистий внесок здобувача: збір матеріалу в пацієнтів, аналіз отриманих результатів, статистична обробка результатів, написання розділів результатів і дискусії*).
4. Безшапочний СБ, Бондаренко РВ. Вплив кверцетину на ушкодження слизової оболонки носа за умов ХАР. *Оториноларингологія.*2023; 5(6): 45-51. (*Особистий внесок здобувача: збір матеріалу в пацієнтів, аналіз отриманих результатів, статистична обробка результатів, написання розділів результатів і дискусії*).
5. Безшапочний СБ, Бондаренко РВ. Вплив поєднання плазми збагаченої тромбоцитами та кверцетину на ушкодження слизової оболонки носа за

умов ХАР. Оториноларингологія. 2023; 6(6): 54-60 (*Особистий внесок здобувача: збір матеріалу в пацієнтів, аналіз отриманих результатів, статистична обробка результатів, написання розділів результатів і дискусії*).

6. Безшапочний СБ, Бондаренко РВ. Динаміка змін об'єктивних клінічних показників та стану мукоциліарної транспортної системи у пацієнтів з атрофічним ринітом. Перспективи та інновації науки. 2024; 4(38): 1142-1153 (*Особистий внесок здобувача: збір матеріалу в пацієнтів, аналіз отриманих результатів, статистична обробка результатів, написання розділів результатів і дискусії*).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Бондаренко РВ. Актуальність та огляд проблеми у пацієнтів з атрофією слизової оболонки носа. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука - 2021»; 2021 гру 3; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2021; с. 25-26.
2. Бондаренко РВ, Безшапочний СБ. Зміни активності ферментів циклу оксиду азоту за умов атрофічного риніту. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука – 2022»; 2022 гру 2; Полтава. Полтава: ПДМУ; 2022; с. 22-23.
3. Бондаренко РВ, Безшапочний СБ. Вплив терапії ХАР при використанні стандартного методу лікування в поєднанні з кверцетином на активність ферментів циклу оксиду азоту у слизовій оболонці носа. Матеріали науково-практичної конференції оториноларингологів України «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології», присвяченої 30-річчю з дня заснування Національної академії медичних наук України; 2023 жовт 1-3; Україна. Львів; 2023; с. 18-19.
4. Бондаренко РВ, Безшапочний СБ. Вплив застосування комбінації плазми збагаченої тромбоцитами та кверцетину у комплексній терапії ХАР на

оксидативне ушкодження слизової оболонки носа. Матеріали VI науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція»; 2023 лист 16; Харків; 2023; с. 112-113.

5. Бондаренко РВ, Безшапочний СБ. Вплив застосування плазми збагаченої тромбоцитами у комплексній терапії ХАР на активність ферментів циклу оксиду азоту у слизовій оболонці носа. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених «Медична наука - 2023»; 2023 грудня 1; Полтава. Полтава: ПДМУ;2022; с. 47-48.

ДОДАТОК Б

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука -2021» (м. Полтава, 3 грудня 2021 р.).
2. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука -2022» (м. Полтава, 2 грудня 2022 р.).
3. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених «Медична наука-2023» (м. Полтава, 1 грудня 2023 р.).
4. Всеукраїнська науково-практична конференція молодих учених з міжнародною участю «Досягнення експериментальної та клінічної медицини» пам'яті професора Олександра Васильовича Катрушова (м. Полтава, 19 травня 2023 р.).
5. Конференція Полтавського обласного товариства лікарів-оториноларингологів «Особливості надання допомоги пацієнтам отоларингологічного профілю у військовий час» (м. Полтава, 9 червня 2023 р.).
6. Науково-практична конференція оториноларингологів України «Сучасні технології діагностики та лікування в оториноларингології», присвячена 30-річчю з дня заснування Національної академії медичних наук України (м. Львів, 1-3 жовтня 2023 р.).
7. VI науково-практична internet-конференція з міжнародною участю «Механізм розвитку патологічних процесів і хвороб та їх фармакологічна корекція» (м. Харків, 16 листопада 2023 р.).
8. Науково-практична конференція «Особливості надання оториноларингологічної допомоги в умовах воєнного стану» (м. Полтава, 24 листопада 2023 р.).

ДОДАТОК В

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Івано-Франківського національного
медичного університету,
к. мед. н., доц. Т.З. Кобрин



» _____ 2024 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: дослідження етіопатогенезу слизової оболонки порожнини носа при атрофічному риніті.

2. Заклад–розробник, його поштова адреса, П.І.П. авторів: Полтавський державний медичний університет, кафедра оториноларингології з офтальмологією, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко, 23; Бондаренко Р.В., Безшапочний С.Б.

3. Джерело інформації: стаття – Проблеми етіопатогенезу слизової оболонки носа при атрофічному риніті. (Огляд літератури) / Р.В. Бондаренко, С.Б. Безшапочний, М.І. Безега та ін. // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – вип. 2 Т.1, (164). – С. 7–17.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра оториноларингології з курсом хірургії голови та шиї Івано-Франківського національного медичного університету.

5. Термін впровадження: березень - квітень 2024 року.

6. Форма впровадження: в навчальний процес – матеріали лекцій та практичних занять при поглибленому вивченні етіопатогенеза слизової оболонки порожнини носа при атрофічному риніті.

Відповідальний за впровадження:

Завідувачка кафедри оториноларингології
з курсом хірургії голови та шиї
Івано-Франківського національного
медичного університету,
д. мед. н., проф.

Кошель І.В.

ДОДАТОК Г

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор закладу вищої освіти
з науково-педагогічної роботи

Тернопільського національного

медичного університету

імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,

проф. А.Г. Шульгай

_____ 2024 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Назва пропозиції для впровадження: дослідження етіопатогенезу слизової оболонки порожнини носа при атрофічному риніті.

2. Заклад-розробник, його поштова адреса, П.І.П. авторів: Полтавський державний медичний університет, кафедра оториноларингології з офтальмологією, 36011, м. Полтава, вул. Шевченко, 23; Бондаренко Р.В., Безшапочний С.Б.

3. Джерело інформації: стаття – Проблеми етіопатогенезу слизової оболонки носа при атрофічному риніті. (Огляд літератури) / Р.В. Бондаренко, С.Б. Безшапочний, М.І. Безега та ін. // Вісник проблем біології і медицини. – 2022. – вип. 2 Т.1, (164). – С. 7–17.

4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра отоларингології, офтальмології та нейрохірургії Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

5. Термін впровадження: березень - квітень 2024 року.

6. Форма впровадження: в навчальний процес – матеріали лекцій та практичних занять при поглибленому вивченні етіопатогенезу слизової оболонки порожнини носа при атрофічному риніті.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри отоларингології,
офтальмології та нейрохірургії
Тернопільського національного
медичного університету
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України,
д-р мед. наук, професор

О.І. Яшан