

ISSN 3083-5615 (Online)
УДК 577.27+616



KARAZIN UNIVERSITY
CLASSICS AHEAD OF TIME

**КАРАЗІНСЬКИЙ
ІМУНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ**

**No. 1(15)
Том 8 (2025)
Volume 8 (2025)**

**KARAZIN JOURNAL
OF IMMUNOLOGY**



КАРАЗІНСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КЛАСИКА, ЩО ВИПЕРЕДЖАЄ ЧАС

ТОМ VIII
1(15) | 2025

ISSN 3083-5615 (Online)

УДК 577.27+616

Унікальний префікс DOI
видавництва журналу:
10.26565

Затверджено
розміщення в мережі Інтернет
рішенням Вченої ради
Харківського національного
університету
імені В. Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки
України
(протокол №17 від 30.06.2025 р.)

Свідectво про внесення
суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру
видавців, виготовлювачів
і розповсюджувачів
видавничої продукції
ДК № 3367 від 13.01.2009 р.

Адреса редакції:
майдан Свободи, буд. 4,
м. Харків, 61022, Україна
тел./факс: +38 (057) 702-04-55
e-mail:
apmm.meddep@karazin.ua

Науково-практичне видання

КАРАЗІНСЬКИЙ ІМУНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

<https://ukrmedsci.com/index.php/immun>

Засновник і видавець: Харківський національний університет
імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України
Засновано 2017 року



**МІНІСТЕРСТВО
ОСВІТИ І НАУКИ
УКРАЇНИ**

Приймаються статті
в галузі знань «22 – Охорона здоров'я»
за спеціальностями: «222 – Медицина»,
«224 – Технології медичної діагностики та лікування»,
«228 – Педіатрія», «229 – Громадське здоров'я»



Робота редакційної колегії орієнтована на норми та принципи
International Committee of Medical Journal Editors

Контент доступний за ліцензією Creative Commons «Attribution» 4.0

Research and practice edition

KARAZIN JOURNAL OF IMMUNOLOGY

<https://ukrmedsci.com/index.php/immun>

Founder and publisher: V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine
Established in 2017



Publishing which can theses results
in «22 – Healthcare»
field on the specialties: «222 – Medicine»,
«224 – Technologies of medical diagnosis and treatment»,
«228 – Pediatrics», «229 – Public health»



With a focus of the editorial board on the standards and guidelines of
International Committee of Medical Journal Editors

The content is available under license from Creative Commons "Attribution" 4.0



KARAZIN UNIVERSITY
CLASSICS AHEAD OF TIME

VOLUME VIII
1(15) | 2025

ISSN 3083-5615 (Online)

UDC 577.27+616

DOI unique prefix of the
Journal publishing house:
10.26565

Approved
for distribution in the Internet
by the decision
of the Academic Council
of V. N. Karazin
Kharkiv National University
of the Ministry
of Education and Science
of Ukraine
(record No 17 of 30/06/2025)

Certificate of registration
of publishing industry entity
in the State Register
of Publishers, Manufacturers
and Distributors
of Printed Products
ΔK № 3367, 13/01/2009

Editorial office address:
4 Svobody Sq.,
Kharkiv, 61022, Ukraine
ph/fax: +38 (057) 702-04-55
e-mail:
apmm.meddep@karazin.ua

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ EDITORIAL BOARD

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

Попов Микола Миколайович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

CHIEF EDITOR

Popov Mykola Mykolayovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases Clinical Immunology of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

ЗАСТУПНИК ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

Цівенко Олексій Іванович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри хірургічних хвороб медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

DEPUTY EDITOR

Tsivenko Oleksii Ivanovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Surgical Diseases of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

ВИКОНАВЧИЙ РЕДАКТОР

Матвєєнко Марія Сергіївна – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина» (кандидат медичних наук), доцент, завідувачка кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

EXECUTIVE EDITOR

Matvieienko Mariia Serhiivna – Doctor of Philosophy (PhD) in Health Care in specialty «Medicine», Associate Professor, Head of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

НАУКОВІ РЕДАКТОРИ

Лядова Тетяна Іванівна – доктор медичних наук, професор, декан медичного факультету, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

SCIENCE EDITORS

Liadova Tetiana Ivanivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Dean of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Шевченко Наталя Станіславівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри педіатрії медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Shevchenko Natalia Stanislavivna – Doctor of Medical, Professor, Head of the Department of Pediatrics of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Чернуський В'ячеслав Григорович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Chernusky Viacheslav Hryhorovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Бабаджан Володимир Данилович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Белозьоров Ігор Вікторович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри онкології, радіології та радіаційної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Гладких Федір Володимирович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина» (кандидат медичних наук), старший науковий співробітник групи променевої патології і паліативної медицини Відділу радіології Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Даниленко Георгій Миколайович – доктор медичних наук, професор, директор Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна)

Колесніченко Віра Анатоліївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри хірургічних хвороб медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Кот Юрій Григорович – кандидат біологічних наук, доцент, доцент кафедри біохімії біологічного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Курченко Андрій Ігорович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України (м. Київ, Україна)

Мартиненко Олександр Віталійович – доктор фізико-математичних наук, професор, професор кафедри гігієни та соціальної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Джафферані Мохаммад – доктор медичних наук, професор Центрального Мічиганського університету (Мічиган, Сполучені Штати Америки)

Нартов Павло Вікторович – доктор медичних наук, професор, директор Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна інфекційна лікарня» Міністерства охорони здоров'я України (м. Харків, Україна)

Babadzhan Volodymyr Danylovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Internal Medicine No. 2, Clinical Immunology and Allergology Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Belozorov Igor Viktorovich – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Oncology, Radiology and Radiation Medicine of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy (PhD) in Health Care in specialty «Medicine», Senior Researcher of the Group of Radiation pathology and palliative medicine at the Radiology Department of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Danylenko Heorhii Mykolaiovych – Doctor of Medicine, Full Professor, director of the State Institution «Institute for Children and Adolescents Health Care of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine)

Kolesnichenko Vira Anatoliivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Surgery disease of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Kot Yurii Hryhorovych – Doctor of Philosophy, Associate Professor of the Department of Biochemistry of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Kurchenko Andrii Ihorovich – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of Department of Clinical Immunology and Allergology with Medical Genetics Section of National Medical University named after O.O. Bogomolets of the Ministry of Health of Ukraine (Kyiv, Ukraine)

Martynenko Oleksandr Vitaliiovych – Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Full Professor, Professor of the Department of Hygiene and Social Medicine of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Jafferany Mohammad – Doctor of Medicine, Professor of the Department of Psychiatry and Behavioral Sciences of Central Michigan University College of Medicine (Michigan, United States of America)

Nartov Pavlo Viktorovich – Doctor of Medicine, Full Professor, director of Communal non-profit enterprise Kharkiv Regional Clinical Infectious Diseases Hospital of the Ministry of Health of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Ксав'єр Пастор Дюран – доктор медичних наук, професор, професор кафедри хірургії та хірургічної спеціалізації Університету Барселони (м. Барселона, Іспанія)

Xavier Pastor Duran – Doctor of Medicine, Full Professor, Departamento de Cirugía y Especialidades Médico-quirúrgicas Informàtica Mèdica. Hospital Clínic de Barcelona (Barcelona, Spain)

Проценко Олена Сергіївна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Protsenko Olena Serhiivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of General and Clinical Pathology of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Раймонді Джанфранко – доктор медичних наук, професор, Римський університет Ла Сапієнца (м. Рим, Італія)

Raimondi Gianfranco – Doctor of Medicine, Full Professor, Sapienza University of Rome (Rome, Italy)

Ржепішевська Олена – доктор медичних наук, професор, науковий співробітник кафедри хімії, співробітник кафедри клінічної мікробіології Університету Умео, (м. Умео, Швеція)

Rzhepishevskaya Olena – Doctor of Medicine, Professor, staff scientist at the Department of Chemistry, affiliated research fellow at the Department of Clinical Microbiology, Umeå University, Sweden, (Umea, Sweden)

Сотнікова-Мелешкіна Жанна Владиславівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри гігієни та соціальної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Sotnikova-Meleshkina Zhanna Vladyslavivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Hygiene and Social Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Тихонова Тетяна Михайлівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри внутрішньої медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Tykhonova Tetiana Mykhailivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of Internal Medicine of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Чоп'як Валентина Володимирівна – член-кореспондент Національної академії наук України, доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Міністерства охорони здоров'я України (м. Львів, Україна)

Chopyak Valentyna Volodymyrivna – Corresponding Member of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergy of Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine (Lviv, Ukraine)

Федотова Інга Фридонівна – доктор медичних наук, професор Державної установи «Інститут патології хребта та суглобів імені професора М.І. Ситенка Національної академії медичних наук України» (м. Харків, Україна), кафедра загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Fedotova Inga Frydonivna – Doctor of Medicine, Full Professor, State Institute «Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine» (Kharkiv, Ukraine), Department of the General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Шалімова Анна Сергіївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри гіпертонії та діабетології Медичного університету Гданська (м. Гданськ, Польща)

Shalimova Anna Serhiivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Hypertension and Diabetology of Medical University of Gdansk (Gdansk, Poland)

Шерстюк Сергій Олексійович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри нормальної анатомії та фізіології людини медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Sherstyuk Serhii Oleksiiovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of the Department of Human Anatomy and Physiology of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Фролов Олександр Кирилович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри фізіології, імунології та біохімії з курсом цивільної оборони та медицини Запорізького національного університету Міністерства освіти і науки України (м. Запоріжжя, Україна)

Frolov Oleksandr Kyrylovych – Doctor of Medicine, Full Professor, Professor of the Department of Physiology, Immunology and Biochemistry with the course of Civil Defence of Zaporizhzhia National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Zaporizhzhia, Ukraine)

Чиж Микола Олексійович – кандидат медичних наук, старший дослідник, завідувач відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (м. Харків, Україна)

Chyzh Mykola Oleksiyovych – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher, Head of the Department of Experimental Cryomedicine Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

РЕДАКЦІЙНА РАДА EDITORIAL COUNCIL

Яблучанський Андрій Миколайович – кандидат медичних наук, доцент, Науковий центр охорони здоров'я Університету Оклахоми (м. Норман, Оклахома, Сполучені Штати Америки)

Yabluchanskiy Andriy Mykolaiovych – Doctor of Philosophy, Associate Professor, University of Oklahoma Health Science Center (Norman, Oklahoma, United States of America)

Константиновська Ольга Сергіївна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Konstantynovska Olha Serhiivna – Doctor of Philosophy, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Целуйко Віра Йосипівна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри кардіології, лабораторної та функціональної діагностики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Tseluyko Vira Yosypivna – Doctor of Medicine, Full Professor, Head of Department of Cardiology, Laboratory and Functional Diagnostics of the School of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

Потейко Петро Іванович – кандидат медичних наук, доцент, завідувач кафедри внутрішніх хвороб і сімейної медицини Навчально-наукового медичного інституту Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут» Міністерства освіти і науки України (м. Харків, Україна)

Poteiko Petro Ivanovych – Doctor of Medicine, Associate Professor, Head of the Department of Internal Medicine and Family Medicine, Educational and Research Medical Institute of the National Technical University «Kharkiv Polytechnic Institute» of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Kharkiv, Ukraine)

ЗМІСТ

CONTENTS

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- Боброва О.В., Міхановська Н.Г., Цукор Н.Г.**
Мукормікоз як ускладнення COVID-19:
зв'язок з імунодефіцитними станами,
особливості перебігу та профілактика
- Голуб О.І., Чернуський В.Г., Летьяго Г.В.,
Павлікова К.В., Нікольська О.С.**
Роль імунних порушень у хворих
на вторинний остеоартрит залежно
від стадії дегенерації суглобового хряща
- Голуб О.І., Чернуський В.Г., Летьяго Г.В.,
Павлікова К.В., Нікольська О.С., Маланчук Р.О.**
Значення деяких цитокінів
у патогенезі вторинного остеоартриту
залежно від стадії дегенерації суглобового хряща
- Лядова Т.І., Волобуєва О.В.,
Чернуський В.Г., Попов М.М., Летьяго Г.В.**
Вплив інгаляційних глюкокортикостероїдів
і β 2-агоністів на процес апоптозу лімфоцитів
і аутоімунний компонент у дітей,
хворих на бронхіальну астму
- Павлікова К.В., Лядова Т.І.,
Волобуєва О.В., Чернуський В.Г.**
Імунні та метаболічні порушення
при гострій вірусній інфекції Епштейна–Барр:
клінічне значення та підходи до терапії

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

- Гладких Ф.В.**
Позасуглобові ускладнення ревматоїдного артриту
як наслідок хронічного запалення:
патогенетичні механізми,
клінічне значення та прогностичні ризики
- Грек І.І., Константиновська О.С., Кушнір В.Б.**
Ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ: особливості
імуної відповіді та труднощі менеджменту
- Душик А.О.**
Аспекти патогенезу, діагностики,
лікування алергічного риніту
- Беляєва Л.В., Вовк К.В.,
Шерстюк Л.Л., Власенко О.О.**
Генетичні основи первинних імунодефіцитів.
Комбіновані імунодефіцити (огляд)
- Гладких Ф.В.**
Роль протиревматичних препаратів,
що модифікують перебіг захворювання,
у реалізації стратегії «лікування до цільового
результату» при ревматоїдному артриті
- Дорosh Д.М., Самусенко Д.С.**
Роль інтерлейкіну-33
при запальних захворюваннях порожнини носа

ORIGINAL RESEARCH

- Bobrova O.V., Mikhanovska N.H., Tsukor N.H.**
Mucormycosis as a complication of COVID-19:
connection with immunodeficiency states,
features of the course and prevention
- Golub O.I., Chernusky V.H., Letiaho H.V.,
Pavlikova K.V., Nikolska O.S.**
The role of immune disorders in patients
with secondary osteoarthritis depending
on the stage of articular cartilage degeneration
- Golub O.I., Chernusky V.H., Letiaho H.V.,
Pavlikova K.V., Nikolska O.S., Malanchuk R.O.**
The significance of some cytokines in the
pathogenesis of secondary osteoarthritis depending
on the stage of articular cartilage degeneration
- Liadova T.I., Volobueva O.V.,
Chernusky V.H., Popov M.M., Letiaho H.V.**
The effect of inhaled glucocorticosteroids
and β 2-agonists on the apoptosis process
and autoimmune component
in children with bronchial asthma
- Pavlikova K.V., Liadova T.I.,
Volobueva O.V., Chernusky V.H.**
Immune and metabolic violations
in acute Epstein–Barr virus infection:
clinical significance and approaches to therapy

LITERATURE REVIEW

- Hladkykh F.V.**
Extra-articular complications of rheumatoid arthritis
as a consequence of chronic inflammation:
pathogenetic mechanisms,
clinical significance, and prognostic risks
- Hrek I.I., Konstantynovska O.S., Kushnir V.B.**
Tuberculosis/HIV Co-Infection: features
of the immune response and management challenges
- Dushyk A.O.**
Aspects of the pathogenesis, diagnosis,
and treatment of allergic rhinitis
- Bieliaieva L.V., Vovk K.V.,
Sherstiuk L.L., Vlasenko O.O.**
Genetic basis of primary immunodeficiencies.
Combined immunodeficiencies (review)
- Hladkykh F.V.**
The role of disease-modifying antirheumatic drugs
in the implementation of the
«treat-to-target» strategy
for rheumatoid arthritis
- Dorosh D.M., Samusenko D.S.**
The role of interleukin-33
in inflammatory diseases of the nasal cavity

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-01>

УДК: 616.992:582.281.21]-036-039.71:[616.98:578.834.1SARS-Cov-2]-06



Мукормікоз як ускладнення COVID-19: зв'язок з імунодефіцитними станами, особливості перебігу та профілактика

Боброва О.В.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5953-1071>, e-mail: oxana.v.bobrova@karazin.uaМіхановська Н.Г.^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-7154-1179>, e-mail: n.mikhanovska@karazin.uaЦукор Н.Г.¹, <https://orcid.org/0009-0005-1529-793X>, e-mail: nataliia.tsukor@karazin.ua¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна

Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Лікувально-діагностичний центр «RISHON», Харків, Україна³Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків

Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Mucormycosis as a complication of COVID-19: connection with immunodeficiency states, features of the course and prevention

Bobrova O.V.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5953-1071>, e-mail: oxana.v.bobrova@karazin.uaMikhanovska N.H.^{1,3}, <https://orcid.org/0000-0001-7154-1179>, e-mail: n.mikhanovska@karazin.uaTsukor N.H.¹, <https://orcid.org/0009-0005-1529-793X>, e-mail: nataliia.tsukor@karazin.ua¹V.N. Karazin Kharkiv National University

of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Medical Diagnostic Center «RISHON CLINIC», Kharkiv, Ukraine³State Institution «Institute for Children's and Adolescents' Health
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

мукормікоз, COVID-19, стероїди, цукровий діабет 2-го типу, риноорбітальний церебральний мукормікоз, імунодефіцитні стани.

Для кореспонденції:

Боброва Оксана Вячеславівна

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра гігієни та соціальної медицини; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: oxana.v.bobrova@karazin.ua

© Боброва О.В., Міхановська Н.Г.,
Цукор Н.Г., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Мукормікоз – умовно-патогенна грибкова інфекція, яка зазвичай вражає пацієнтів з ослабленим імунітетом, особливо, пацієнтів із неконтрольованим цукровим діабетом (ЦД). В джерелах літератури є багато досліджень про випадки опортуністичних інфекцій, зокрема мукормікозу при тяжкому перебігу COVID-19. На даний час фактори ризику виникнення мукормікозу при різних захворюваннях та станах описані недостатньо.

Мета роботи – дати оцінку факторів ризику виникнення мукормікозу як ускладнення коронавірусної хвороби, особливостей клініки захворювання та його профілактики.

Матеріали та методи. Нами був проведений систематичний огляд літератури з використанням електронних баз даних PubMed Medline, Національної медичної бібліотеки США (NLM), Cochrane Database of Systematic Reviews, Embase та Google Scholar щодо дослідження 145 випадків діагностованого мукормікозу у пацієнтів з COVID-19.

Результати та їх обговорення. У нашому огляді було зазначено, що мукормікоз був виявлений ймовірно у раніше імунокомпетентних пацієнтів, у яких була діагностована інфекція COVID-19, що може означати існування інших, окрім загальновідомих, механізмів патогенезу походження імуносупресії при мукормікозі. При інфікуванні COVID-19 спостерігається лімфопенія, пригнічення Т-лімфоцитів CD4+ і CD8+, що викликає імунну дисфункцію. Результати нейровізуалізації при церебральному мукормікозі (ЦМ) можуть значно відрізнятися. Найбільш поширеними симптомами ЦМ є орбітальні та неврологічні. Ураження кавернозного синуса як найбільш поширену ознаку візуалізації головного мозку (ГМ), в деяких випадках може нагадувати абсцес ГМ. Гематологічні зловияки новоутворення пов'язані з підвищеним ризиком дисемінованої форми мукормікозу, тоді як трансплантація паренхіматозних органів в анамнезі асоціюється з підвищенням ризику легеневих і шлунково-кишкових проявів мукормікозу.

У систематичному огляді Jeong та ін., 851 пацієнта було виявлено, що цукровий діабет є переважаючою коморбідною патологією серед пацієнтів із COVID-19 та мукормікозом – у 77,1%, тоді як у допандемічний період поширеність ЦД у хворих на мукормікоз становила 40%. Понад 90% пацієнтів отримували стероїди в якості терапії основного захворювання COVID-19 у різних формах введення ще до діагностованого у них мукормікозу. Таке лікування, ймовірно,

збільшує ризик ураження хворих на ЦД цієї опортуністичною інфекцією у випадку коронавірусної хвороби. Стероїди підвищують рівень цукру в крові, що у свою чергу викликає глікозилювання трансферину та феритину, зменшує їх зв'язування із залізом, збільшуючи кількість вільного заліза. Це разом з ацидозом, спричиненим діабетичним кетоацидозом, сприяє проростанню спор мукору, викликаючи мукормікоз. Пригнічення фагоцитарної активності лейкоцитів, що є результатом дії стероїдів, також бере участь у патогенезі цього захворювання. Ендотеліальний тромбоз, посилення GRP-78 (протеїну рецептора глюкози-78), який сприяє грибовій інвазії, білка-гомолога покриття спор грибового ліганду (CoH), що полегшує грибову ангіоінвазію, та активація гелсидину глікопротеїном вірусу SARS CoV-2, призводить до дисрегуляції гомеостазу заліза та його переважання, що є одним із механізмів, які пояснюють підвищену схильність пацієнтів з COVID-19 до мукормікозу.

У дослідженнях повідомлялося про гематологічну дисемінацію в головному мозку з розвитком церебрального абсцесу та гострих інфарктів ГМ при мукормікозі. Іншими ускладненнями були синдром орбітального відділу та/або неврит/інфільтрація зорового нерва. Представлені факти підтверджують вкрай небезпечну, іноді смертельну, природу мукормікозу. Високий рівень летальності від мукормікозу серед хворих на COVID-19 можна частково пояснити як недоліками в доступності протигрибкових препаратів, так і недостатньою насиченістю кваліфікованими медичними ресурсами закладів охорони здоров'я, перш за все, в країнах, що розвиваються, під час другої хвилі пандемії COVID-19, де була зосереджена більшість випадків захворювання.

Висновки. Традиційні фактори ризику, які збільшують ризик захворювання на мукормікоз при COVID-19, включають цукровий діабет, зловживання гематологічними новоутвореннями, трансплантацію стовбурових клітин, трансплантацію органів, переважання залізом, тривале використання антибіотиків широкого спектра дії. ЦД 2-го типу є одним з найбільш поширених захворювань, яке ускладнює та обтяжує перебіг коронавірусної інфекції. Рекомендовано уникати недоцільної та немотивованої терапії глюкокортикостероїдними гормонами у пацієнтів з коронавірусною хворобою, зосереджуючись на постійному моніторингу рівня глюкози крові та інших індикаторів стану здоров'я хворих.

Таким чином, необхідним та доцільним є уточнення факторів ризику виникнення такого небезпечного ускладнення коронавірусної хвороби як мукормікоз.

Для цитування:

Боброва О.В., Міхановська Н.Г., Цукор Н.Г. Мукормікоз як ускладнення COVID-19: зв'язок з імунодефіцитними станами, особливості перебігу та профілактика. *Каразінський імунологічний журнал*. 2025. Т. 8, № 1 (15). С. 8–24. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-01>

Key words:

mucormycosis, COVID-19, steroids, type 2 diabetes, rhino-orbital cerebral mucormycosis, immunodeficiency states.

For correspondence:

Bobrova Oksana Vyacheslavivna
V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Department of hygiene and social medicine;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: oxana.v.bobrova@karazin.ua

© Bobrova O.V., Mikhanovska N.H.,
Tsukor N.H., 2025

ABSTRACT

Background. Mucormycosis is a conditionally-pathogenic mycotic infection that usually strikes patients with weak immunity, especially, patients with an out-of-control diabetes mellitus. In sources literatures are many researches about the cases of opportunism infections, in particular, мукормікозу, at heavy motion of COVID-19. On this time risk of origin of mucormycosis factors at different diseases and states are described not enough.

Purpose – of work is dates estimation of risk of origin of mucormycosis factors as complication of coronavirus disease, features of clinic of disease and to its prophylaxis.

Materials and Methods. By us the systematic review of literature was conducted with the use of electronic databases of PubMed Medline the National medical library of the USA (NLM), Cochrane Database of Systematic Reviews, Embase and Google Scholar in relation to research 145 cases of diagnosed mucormycosis for patients from COVID–19.

Results. It was marked in our review, that mucormycosis was educed in earlier immunocompetency patients that had the diagnosed infection of COVID – 19, that can mean existence other, except well-known, mechanisms of pathogeny of origin of immunosuppression at mucormycosis. At infecting of COVID–19 there is a lymphopenia, oppression of T-cell of CD4 and CD8, that causes immune disfunction. The results of neurovisualisation can vary considerably in cerebral mucormycosis (CM). The most widespread symptoms of CM are orbital and neurological. The defeat of the cavernous sine, as the most common sign of imaging cerebrum, can sometimes resemble a cerebral abscess. Haematological malignant new formations are associated with an increased risk of disseminated form of mucormycosis, where as transplantation of parenchymal organs in anamnesis is associated with an increased risk of pulmonary and gastroenteric manifestations of mucormycosis. A systematic review of 851 patients by Jeong et al. found that diabetes mellitus was the predominant comorbidity among patients with COVID-19 and mucormycosis (77.1%), whereas in the pre-pandemic period, the prevalence of diabetes in patients with mucormycosis was 40%. More than

90% of patients received steroids as a treatment for the underlying disease COVID-19 in various forms of administration, even before they were diagnosed with mucormycosis. Such treatment is likely to increase the risk of diabetics with this opportunistic infection in the event of coronavirus disease. Steroids increase blood sugar levels, which in turn causes glycosylation of transferrin and ferritin, reduces their binding to iron, and increases the amount of free iron. This, together with the acidosis caused by diabetic ketoacidosis, promotes the germination of mucor spores. The suppression of phagocytic activity of leukocytes, which is the result of steroids, is also involved in the pathogenesis of this disease. Endothelial thrombosis, increased GRP 78 (glucose receptor protein 78), which promotes fungal invasion, fungal spore coat homologue protein (CoH), which facilitates fungal angiogenesis, and activation of hepcidin by SARS CoV 2 glycoprotein, leads to dysregulation of iron homeostasis and iron overload, being one of the mechanisms that explain the increased susceptibility of patients with COVID-19 to mucormycosis. Studies have reported haematological dissemination in the brain with the development of cerebral abscess and acute brain infarctions in mucormycosis. Other complications were orbital syndrome and/or neuritis/infiltration of the optic nerve. The presented evidence confirms the extremely dangerous, sometimes fatal nature of mucormycosis. The high mortality rate from mucormycosis among patients with COVID-19 can be partly explained by both the lack of availability of antifungal drugs and the insufficient availability of qualified medical resources in healthcare facilities, primarily in developing countries during the second wave of the COVID-19 pandemic, where most cases of the disease are concentrated.

Conclusions. Traditional risk factors that increase the risk of mucormycosis in COVID-19 include diabetes mellitus, malignant haematological neoplasms, stem cell transplantation, organ transplantation, iron overload, and prolonged use of broad-spectrum antibiotics. Type 2 diabetes mellitus is one of the most common diseases that complicates and aggravates the course of coronavirus infection. It is recommended to avoid inappropriate and unmotivated therapy with glucocorticosteroid hormones in patients with coronavirus disease, focusing on continuous monitoring of blood sugar and other indicators of patients' health status.

Thus, it is necessary and appropriate to clarify the risk factors for the occurrence of such a dangerous complication of coronavirus disease as mucormycosis.

For citation:

Bobrova OV, Mikhanovska NH, Tsukor NH. Mucormycosis as a complication of COVID-19: connection with immunodeficiency states, features of the course and prevention. *Karazin Journal of Immunology*. 2025;8(1(15)):8–24. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-01>

ВСТУП

Мукормікоз – умовно-патогенна грибкова інфекція, яка зазвичай вражає пацієнтів з ослабленим імунітетом, особливо пацієнтів із неконтрольованим цукровим діабетом (ЦД). У джерелах літератури є багато досліджень про випадки опортуністичних інфекцій, зокрема, мукормікозу при тяжкому перебігу коронавірусної інфекції COVID-19 [1–3]. Коронавірусна хвороба 2019 – гостре вірусне захворювання, що спричинене тяжким гострим респіраторним синдромом коронавірус-2 (SARS-CoV-2, бета-коронавірус з одноланцюговою РНК, який належить до родини Coronaviridae). Пандемія коронавірусної хвороби 2019 (COVID-19) тривала з початку 2020 по 2023 рр. З моменту першого виявлення в Ухані у листопаді 2019 року вірусом SARS CoV-2 інфікувалося понад 775 мільйонів людей у світі, спричинивши 7072496 підтверджених смертей станом на 3 листопада 2024 р. [4]. Пандемія COVID-19 є п'ятою за кількістю смертельних випадків пандемією в історії [5]. У травні 2023 р. ВООЗ повідомила про завершення пандемії коронавірусної хвороби, 5 травня 2023 р. голова ВООЗ Тедрос Адханом Гебрейесус оголосив, що COVID-19 більше не є надзвичайною світовою загрозою в галузі охорони здоров'я, хоча небезпека продовжує залишатися серйозною. Ризик спалахів COVID-19, зокрема і мукормікозу, залишається висо-

INTRODUCTION

Mucormycosis is an opportunistic fungal infection that commonly affects immunocompromised patients, especially those with uncontrolled diabetes mellitus (DM). There are many studies in the literature reporting cases of opportunistic infections, including mucormycosis, in severe COVID-19 infection [1–3]. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an acute viral disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2, a single-stranded RNA beta coronavirus belonging to the Coronaviridae family).

The coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic lasted from early 2020 to 2023. Since its first detection in Wuhan in November 2019, SARS CoV-2 has infected more than 775 million people worldwide, causing 7,072,96 confirmed deaths as of 3 November 2024 [4]. The COVID-19 pandemic is the fifth deadliest pandemic in history [5].

As of May 2023, the WHO has declared the end of the coronavirus disease pandemic, on May 5, 2023, WHO Director-General Tedros Adhanom Ghebreyesus announced that COVID-19 is no longer a global health emergency, although the risk remains serious. The risk of COVID-19 outbreaks, including mucormycosis, remains high for various countries around the world, primarily for countries in Southeast Asia [6]. In Ukraine, as of November 8, 2024, 5,557,995 cases of coronavirus

ким для різних країн світу, перш за все для країн Південно-Східної Азії [6]. В Україні на 8 листопада 2024 р. зафіксовано 5557995 випадків інфікування коронавірусною хворобою, з яких кількість летальних випадків складає 112418 [7]. У літературі описано декілька факторів ризику мукомікозу, зокрема це внутрішньовенне вживання наркотиків, зловживання новотворення, цукровий діабет, трансплантація твердого та кісткового мозку, стан перевантаження залізом. Внутрішньовенне вживання наркотиків є вагомим фактором ризику розвитку церебрального мукомікозу (ЦМ) [3, 8, 9]. Повідомляється про 30 випадків ізольованого ЦМ у пацієнтів, з яких 17 були внутрішньовенними споживачами наркотичних засобів [9, 10]. Цукровий діабет є одним з провідних факторів ризику розвитку мукомікозної інфекції. У метааналізі з 929 випадків цього захворювання виявлено, що 36% пацієнтів з мукомікозом хворіли на цукровий діабет 2-го типу [11, 12].

Збудники, які викликають мукомікоз, належать до грибів *Mucorales: Rhizopus, Mucor, Rhizomucor, Cunninghamella* та *Absidia*, що при проведенні мікроскопії виглядають як широкі, нерівномірно розгалужені, з рідкісними перегородками. Дані гриби повсюдно зустрічаються, особливо в ґрунті та гнилій рослинності, регулярно піддаються знешкоженню, не викликаючи жодних інфекцій у людей з нормальним імунітетом. Більшість дослідників вважає, що хворі на ЦД сприйнятливі до мукомікозу через грибкову кеторедуктазну систему, яка дозволяє організмам метаболізувати кетонів тіла. До того ж, гіперглікемія та ацидоз, які часто зустрічаються при ЦД, знижують хемотаксис нейтрофілів і адгезію до гіф грибів, а також порушують інгібування спор і міцелію *Mucorales* альвеолярними макрофагами [13, 14]. Провідний міжнародний науковий заклад (LIFE) з вивчення грибкових захворювань у 2017 році повідомив про поширеність мукомікозу, яка становила приблизно 910000 випадків на рік, 98,9% з них були виявлені в Індії, а передбачувана середня смертність становила близько 38,2% на рік [13]. Більшість випадків мукомікозу було зареєстровано в Індії (49,6%), далі йдуть Іран (15,6%) і Туреччина (9,6%). Дев'ять випадків (7,8%) зареєстровано в США, 8 випадків (6,9%) – в Єгипті, 4 (3,5%) у Нідерландах, 2 (1,7%) в Іспанії, та по одному випадку в Австрії, Мексиці, Франції, Великобританії, Італії [8, 15, 16].

Мета роботи – дати оцінку факторів ризику виникнення мукомікозу як ускладнення коронавірусної хвороби, особливостей клініки захворювання та його профілактики.

infection were recorded, of which the number of deaths is 112,418 [7].

Several risk factors for mucormycosis have been described in the literature, including intravenous drug use, malignancy, diabetes mellitus, solid and bone marrow transplantation, and iron overload. Intravenous drug use is a significant risk factor for the development of cerebral mucormycosis (CM) [3, 8, 9].

Thirty cases of isolated cerebral mucormycosis have been reported in patients, 17 of whom were intravenous drug users [9, 10]. Diabetes mellitus is one of the leading risk factors for the development of mucormycosis infections, and in a meta-analysis of 929 cases of this disease, 36% of patients with mucormycosis had type 2 diabetes mellitus [11, 12]. The causative agents of mucormycosis belong to the fungi of the order *Mucorales: Rhizopus, Mucor, Rhizomucor, Cunninghamella* and *Absidia*, which appear as broad, irregularly branched, sparsely septate fungi under microscopy. These fungi are ubiquitous, especially in soil and decaying vegetation, and are routinely cleared without causing any infections in immunocompetent individuals. Most investigators believe that patients with diabetes are susceptible to mucormycosis because of the fungal ketoreductase system, which allows organisms to metabolize ketone bodies. In addition, hyperglycemia and acidosis, which are common in diabetes, reduce neutrophil chemotaxis and adhesion to fungal hyphae, and impair the inhibition of *Mucorales* spores and mycelium by alveolar macrophages [13, 14]. The leading international scientific institution (LIFE) on fungal diseases reported in 2017 the prevalence of mucormycosis was approximately 910,000 cases per year, 98.9% of which were found in India, and the estimated average mortality was about 38.2% per year [13]. The majority of cases of mucormycosis were reported in India (49.6%), followed by Iran (15.6%) and Turkey (9.6%). Nine cases (7.8%) were reported in the United States, 8 cases (6.9%) in Egypt, 4 (3.5%) in the Netherlands, 2 (1.7%) in Spain, and one case each in Austria, Mexico, France, the United Kingdom, and Italy [8, 15, 16].

Objective – the aim of the work is to assess the risk factors for mucormycosis as a complication of coronavirus disease, the clinical features of the disease and its prevention.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Для виконання поставленого завдання було проведено аналітичний огляд публікацій в електронних базах даних медичних і біологічних публікацій англійською мовою PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Cochrane Database of Systematic Reviews (<https://www.cochranelibrary.com/>), Embase та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>). На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: «COVID-19», «Coronavirus disease-2019», «SARS-CoV-2» та «Mucormycosis», «Mucor», «Зиго-

To accomplish the task, an analytical review of publications in electronic databases of medical and biological publications in English was conducted in the electronic databases PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Cochrane Database of Systematic Reviews (<https://www.cochranelibrary.com/>), Embase and Google Scholar (<https://scholar.google.com/>). At the first stage, a search for literary sources was conducted using the keywords: «COVID-19», «Coronavirus disease-2019», «SARS-CoV-2» and «Mucormycosis», «Mucor», «Zygo-

мікоз». У ході дослідження використовувався бібліографосемантичний метод дослідження згідно з протоколом PRISMA «Preferred Reporting Elements for Systematic Reviews and Meta-Analyses». Відповідно до цього протоколу, виявлені літературні джерела послідовно аналізувалися за назвою, ключовими словами, анотацією та повним текстом статей.

Пошуки літератури проходили за період з серпня 2017 р. по листопад 2024 року.

На другому етапі вивчались резюме статей та виключалися публікації, які не відповідали критеріям дослідження.

На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень.

Критерії включення були встановлені таким чином:

- усі повідомлення про випадки та серії випадків з діагнозом «мукормікоз» були включені за допомогою наведених вище критеріїв пошуку;

- пацієнти, які мали підтверджений діагноз COVID-19, із встановленим діагнозом мукормікоз, які отримували глюкокортикоїдну терапію.

Критерії виключення були встановлені такими:

- виключено статті з літературою не англійською мовою.

До нашого огляду було включено 36 статей із даними щодо дослідження 145 пацієнтів з коронавірусною хворобою, в яких був діагностований мукормікоз, з яких 37 (25,5%) померли.

Середня тривалість між встановленням діагнозу COVID-19 і мукормікозом становила 15 діб (від 2 до 90 діб).

Середній вік пацієнтів – 54,9 р. (коливався від 14 до 88 років), серед них 77,4% – чоловіки, 22,6% – жінки.

«Zygomycosis». The study used the bibliographic-semantic research method according to the PRISMA protocol «Preferred Reporting Elements for Systematic Reviews and Meta-Analyses». In accordance with this protocol, the identified literary sources were sequentially analyzed by title, keywords, abstract and full text of the articles.

Literature searches were conducted from August 2017 to November 2024.

In the second stage, abstracts of articles were examined and publications that did not meet the study criteria were excluded.

In the third stage, full texts of selected articles were examined for compliance with the inclusion criteria in the literature list and relevance of the studies.

The inclusion criteria were set as follows:

- all case reports and case series with a diagnosis of «mucormycosis» were included using the search criteria above;

- patients had a confirmed diagnosis of COVID-19 before and patients with a diagnosis of mucormycosis who were receiving glucocorticoid therapy.

The exclusion criteria were set as follows:

- articles with literature in a language other than English were excluded.

Our review included 36 articles with data from a study of 145 patients with COVID-19 disease who were diagnosed with mucormycosis. Of these, 37 (25.5%) died.

The median duration between diagnosis of COVID-19 and mucormycosis was 15 days (range 2 to 90 days).

The median age of patients was 54.9 years (range 14 to 88 years), with 77.4% men and 22.6% women.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Виникла необхідність проведення досліджень для підтвердження ролі вірусу SARS-CoV-2 у спричиненні імунної дисфункції, яка призводить до такого загрозливого ускладнення як мукормікоз.

Необхідно оцінити поширеність факторів ризику, пов'язаних із мукормікозом, таких як цукровий діабет, трансплантація органів, злоякісні новоутворення та ін., вивчити актуальні фактори ризику, щоб відповідним чином знизити кількість випадків даної небезпечної грибкової інфекції серед пацієнтів з COVID-19. Враховуючи вищезазначене, був проведений систематичний огляд літератури для вивчення особливостей клініки, факторів ризику, ускладнень у пацієнтів з COVID-19 з діагностованим мукормікозом.

Цукровий діабет, переважно 2-го типу, інсуліно-незалежний, був найпоширенішим супутнім захворюванням (77,1%) у даних хворих, друге місце належало гіпертонічній хворобі (29,5%), третє – захворюванням нирок (14,3%). Діабетичний кетоацидоз (ДКА) був виявлений у 9,6% пацієнтів [23–25].

55,2% пацієнтів отримували глюкокортикостероїдний гормональний препарат дексаметазон в комплексній схемі лікування COVID-19. Десять пацієнтів (11,5%) отримували препарат на основі рекомбінантного гуманізованого моноклонального антитіла до людського рецептора інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) з підкласу імуноглобулінів – тоцилізумаб. Серед клініч-

RESULTS AND DISCUSSION

There is a need for research to confirm the role of the SARS-CoV-2 virus in causing immune dysfunction, which leads to such a threatening complication as mucormycosis.

It is necessary to assess the prevalence of risk factors associated with mucormycosis, such as diabetes mellitus, organ transplantation, malignancies, etc., to study current risk factors in order to appropriately reduce the number of cases of this dangerous fungal infection among patients with COVID-19. Given the above, a systematic review of the literature was conducted to study the clinical features, risk factors, and complications in patients with COVID-19 diagnosed with mucormycosis.

Diabetes mellitus, mainly type 2, non-insulin-dependent, was the most common comorbidity (77.1%) in these patients, followed by hypertension (29.5%), and kidney disease (14.3%). Diabetic ketoacidosis (DKA) was detected in 9.6% of patients [23–25].

55.2% of patients received the glucocorticosteroid hormonal drug dexamethasone in the complex treatment regimen for COVID-19. Ten patients (11.5%) received the drug based on the recombinant humanized monoclonal antibody to the human interleukin-6 (IL-6) receptor from the immunoglobulin subclass tocilizumab. Among the clinical manifestations, sinusitis was the most common site of mucormycosis in patients with COVID-19 (79.4%), with the maxillary sinuses (47.4%)

них проявів ураження синусових пазух було найпоширенішим місцем мукомікозу у пацієнтів з COVID-19 (79,4%), при чому гайморові пазухи інфікувалися найчастіше (47,4%). Орбіти були другим за поширеністю місцем ураження у 56,7% пацієнтів. Середня тривалість між встановленим діагнозом інфекції COVID-19 і мукомікозом становила 15–16 днів (діапазон 2–90 днів). У 14 пацієнтів (14,4%) кавернозний синус був інфільтрований, або закритий, також спостерігався тромбоз кавернозного синусу ГМ. У 12 пацієнтів (12,4%) ураження ГМ було у вигляді абсцесу, інфаркту або набряку.

Понад 90% пацієнтів з інфекцією COVID-19 отримували стероїди.

На основі клінічної картини мукомікоз класифікується шістьма клінічними формами: риноцеребральна, легенева, шкірна, шлунково-кишкова, дисемінована та інші рідкісні форми [26–29].

Риноорбітально-церебральний мукомікоз (РОЦМ, англ. ROCM) є найбільш поширеним проявом захворювання, за ним ідуть шкірний і легеневий мукомікоз. РОЦМ – гостре або хронічне захворювання центральної нервової системи (ЦНС), спричинене грибами *Mucorales*, яке є загрозливим для життя хворих [11, 15, 17]. У більшості випадків РОЦМ зумовлений поширенням інфекції з придаткових пазух, ізольований РОЦМ зустрічається рідко [11, 16, 17].

Мультицентрове проспективне дослідження, яке охоплювало 465 пацієнтів з мукомікозом в Індії, показало, що РОЦМ був найбільш поширеним (67,7%) проявом, суттєво рідше зустрічались легеневі (13,3%), шкірні (10,5%) та ін. [30]. Домінуючим фоном захворювання усіх форм мукомікозу був цукровий діабет 2-го типу, переважно інсулінонезалежний (73,5%) [30].

Слід зазначити, що точних даних щодо захворюваності на РОЦМ (ROCM) не існує, оскільки більшість досліджень щодо його поширеності походять зі звітів про випадки, серії випадків та/або когортних досліджень, але не базуються на популяційному аналізі.

Відповідно, додаткова складність збору зразків і низька чутливість етіологічних тестів сприяють недооцінюванню фактичної поширеності мукомікозу [31–33].

У літературі є повідомлення про випадки опортуністичних інфекцій, таких як кандидоз, аспергільоз та мукомікоз, що пов'язані з інфекцією COVID-19 [3, 21]. Ризик поширення мукомікозу у різних країнах світу серед хворих на COVID-19 наразі відомі недостатньо. У допандемічний період глобальна кількість випадків мукомікозу коливалася від 0,005 до 1,7 на 1 млн населення [13, 14]. Під час другої хвилі пандемії COVID-19 у деяких країнах Південної Азії, зокрема, Індії, спостерігалось значне зростання випадків мукомікозу [3, 22].

Метааналіз W. Jeong виявив, що РОЦМ є найпоширенішою формою у пацієнтів з діабетом [21]. Легенева та дисемінована форми були більш поширеними у пацієнтів із злослихими пухлинами та реципієнтів трансплантованих органів [18, 34–37].

У метааналізі Roden MM. з 929 випадків мукомікозу у 30% описували захворювання ЦНС, з яких лише 16% були обмежені тільки ЦНС-локалізацією [38]. В інших дослідженнях було встановлено, що ізольований церебральний мукомікоз становив до 8% усіх випадків цього захворювання [39].

being the most frequently infected. The orbits were the second most common site in 56.7% of patients. The median duration between the diagnosis of COVID-19 infection and mucormycosis was 15–16 days (range 2–90 days). In 14 patients (14.4%), the cavernous sinus was either infiltrated or occluded. In 12 patients (12.4%) brain damage was observed in the form of abscess, infarction or edema. Of these, 37 (48.7%) patients died. More than 90% of patients with COVID-19 infection received steroids.

Based on the clinical presentation, mucormycosis is classified into six clinical forms: rhinocerebral, pulmonary, cutaneous, gastrointestinal, disseminated, and other rare forms [26–29].

Rhino-orbital-cerebral mucormycosis (ROCM) is the most common manifestation of the disease, followed by cutaneous and pulmonary mucormycosis. ROCM is an acute or chronic disease of the central nervous system (CNS) caused by *Mucorales* fungi, which is life-threatening for patients [11, 15, 17]. In most cases, ROCM is due to the spread of infection from the paranasal sinuses, isolated ROCM is rare [11, 16, 17]. A multicenter prospective study that included 465 patients with mucormycosis in India showed that ROCM was the most common (67.7%) manifestation, with pulmonary (13.3%), cutaneous (10.5%), and others occurring significantly less frequently [30]. The dominant underlying disease of all forms of mucormycosis was type 2 diabetes mellitus, predominantly non-insulin-dependent (73.5%) [30].

It should be noted that accurate data on the incidence of ROCM are lacking, as most studies on its prevalence come from case reports, case series and/or cohort studies, and are not based on population-based analyses.

Accordingly, the additional complexity of specimen collection and the low sensitivity of etiological tests contribute to an underestimation of the actual prevalence of mucormycosis [31–33].

There are reports in the literature of cases of opportunistic infections, such as candidiasis, aspergilloma and mucormycosis, associated with COVID-19 infection [3, 21]. The risk and prevalence of mucormycosis in different countries of the world among patients with COVID-19 are currently not well known. In the pre-pandemic period, the global incidence of mucormycosis ranged from 0.005 to 1.7 per 1,000,000 population [13, 14]. During the second wave of the COVID-19 pandemic, some countries in South Asia, particularly India, experienced a significant increase in mucormycosis cases [3, 22].

A meta-analysis by W. Jeong found that ROCM is the most common form in patients with diabetes [21]. Pulmonary and disseminated forms were more common in patients with malignant tumors and recipients of transplanted organs [18, 34–37].

In a meta-analysis, Roden MM. of 929 cases of mucormycosis, 30% described diseases of the central nervous system (CNS) involvement, of which only 16% were limited to CNS localization [38]. In other studies, it was found that isolated cerebral mucormycosis accounted for up to 8% of all cases of this disease [39].

Based on the data discussed in the literature, there are nonspecific signs and symptoms that greatly compli-

Спиряючись на дані, що обговорюються в літературі, існують неспецифічні ознаки та симптоми, які значною мірою ускладнюють диференційну діагностику мукомікозу. Так, у 13 випадках ізольованого церебрального мукомікозу поширеними були зміна психічного стану (54%) і головний біль (51%) [40]. У сприйнятливих осіб мукомікоз викликається вдиханням спор грибів і, зазвичай, починається з явищ гострого синуситу. Можуть розвинутися такі симптоми, як біль в обличчі, виділення з носа, головний біль, лихоманка, закладеність носа. Інфекція, як правило, агресивна, вражає сусідні анатомічні ділянки, викликаючи некроз піднебіння, носових раковин та інших носових структур [41].

Ураження орбіти може призвести до втрати зору, екзофтальму, орбітального болю, виділень і періорбітального набряку. Також можливим є залучення судинних структур, таких як сонна артерія та кавернозний синус. Лихоманка та кровохаркання розвиваються, коли починається пневмонія з вдиханням грибкових спор, що може викликати інфаркт легень [42–45].

ЦНС може бути залучена до безперервного поширення інфекції в пазухах синусів. Клінічні прояви РОЦМ пов'язані з локалізацією грибкової інвазії, серед яких спостерігається руйнування кісткової тканини придаткових пазух носа на ранній стадії захворювання, синдром верхівки орбіти (ОВС, orbital apex syndrome, OAS) у прогресуючій фазі та синдром венозного синусу (СВС) на пізній стадії. Такі особливості клінічних проявів вказують на потенційну грибкову інфекцію. Передбачається, що РОЦМ починається з навколосинусових пазух, спочатку проявляючись закладеністю носа, головним болем, лихоманкою або болем у пазухах, які важко відрізнити від більш поширених причин синуситу. Можуть бути залучені всі синусові пазухи, викликаючи ризик прогресивного поширення інфекції на сусідні структури, такі як піднебіння, орбіта та тканини мозку, протягом кількох днів або тижнів [10, 16, 26, 42, 45]. Через відсутність чіткої клінічної окресленості на ранній стадії РОЦМ пацієнти часто звертаються до фахівців різних профілів: офтальмологічного, оториноларингологічного, терапевтичного, пульмонологічного, неврологічного та ін. Прогресуючими проявами ускладнення є переважно ретро-бульбарне запалення м'яких тканин і ураження багатьох тканин черепа, включаючи судини, зоровий нерв, окоуховий та блоковий нерви, що призводить до періорбітального болю, екзофтальму, застійних явищ кон'юнктиви, зниження гостроти зору та болісної офтальмоплегії, таких, як ОВС. Виникнення ОВС (OAS) також може вказувати на наявність грибкової інфекції. Деякі дослідники припустили, що коли OAS супроводжує будь-який синусит у пацієнта з діабетом або іншим імунодефіцитним станом, слід підозрювати грибкову етіологію хвороби [45, 46]. Середній рівень HbA1C (глікозильованого гемоглобіну) пацієнтів становив 10,1%. Хронічні захворювання нирок були зареєстровані у 14,3% пацієнтів, у 2,8% мала місце термінальна стадія ниркової недостатності. У 6,7% пацієнтів із захворюваннями серця – кардіоміопатія, 7,6% отримували тривалу імуносупресивну терапію в якості лікування основного захворювання, у 6,7% були злоякісні гематологічні захворювання, у 6,7% хворих в анамнезі були трансплантації органів, серед яких найчастіше була трансплантація нирки [34, 35]. Бронхіальна астма та ожиріння були у 3,8% пацієнтів [41, 46–49].

cate the differential diagnosis of mucormycosis. Thus, in 13 cases of isolated cerebral mucormycosis, a change in mental status (54%) and headache (51%) were common [40]. In susceptible individuals, mucormycosis is caused by inhalation of fungal spores and usually begins with acute sinusitis. Symptoms such as facial pain, nasal discharge, headache, fever, and nasal congestion may develop. The infection, as a rule, is aggressive, affecting the adjacent anatomical areas, causing necrosis of the palate, turbinates, and other nasal structures [41].

Orbital involvement can lead to vision loss, exophthalmos, orbital pain, discharge, and periorbital edema. It is also possible to involve vascular structures such as the carotid artery and cavernous sinus. Fever and hemoptysis develop when pneumonia begins with the inhalation of fungal spores, which can cause pulmonary infarction [42–45].

The central nervous system can be involved in the continuous spread of infection in the sinuses. Clinical manifestations of ROCM are related to the localization of fungal invasion, among which there is destruction of the bone tissue of the paranasal sinuses in the early stage of the disease, orbital apex syndrome (OAS) in the progressive phase, and venous sinus syndrome (VS) in the late stage. These clinical features suggest a potential fungal infection. ROCM is believed to begin in the paranasal sinuses, initially presenting with nasal congestion, headache, fever, or sinus pain that is difficult to distinguish from the more common causes of sinusitis. All paranasal sinuses may be involved, causing the risk of progressive spread of infection to adjacent structures such as the palate, orbit, and brain tissue over days or weeks [10, 16, 26, 42, 45]. Due to the lack of a clear clinical delineation at the early stage of ROCM, patients often turn to specialists of various profiles: ophthalmological, otorhinolaryngological, therapeutic, pulmonological, neurological, etc. Progressive manifestations of the complication are predominantly retrobulbar inflammation of soft tissues and damage to many tissues of the skull, including blood vessels, optic nerve, oculomotor and block nerves, which leads to periorbital pain, exophthalmos, conjunctival congestion, decreased visual acuity and painful ophthalmoplegia, such as OAS. The occurrence of OAS (OAS) can also indicate the presence of a fungal infection. Some investigators have suggested that when OAS accompanies any sinusitis in a patient with diabetes or another immunodeficient condition, a fungal etiology of the disease should be suspected [45, 46].

The average level of HbA1C (glycosylated hemoglobin) of the patients was 10.1%. Chronic kidney diseases were registered in 14.3% of patients, in 2.8% of patients had end-stage renal failure. In 6.7% of patients with heart disease had cardiomyopathy, 7.6% received long-term immunosuppressive therapy as treatment for the underlying disease, in 6.7% of patients had malignant hematological diseases. In 6.7% of patients had a history of organ transplantation, the most common among them being kidney transplantation [34, 35]. Bronchial asthma and obesity were present in 3.8% of patients [41, 46, 47–49].

The late stage of infection is often indicated by intracranial manifestations in the form of sinusitis. On the way of intravascular invasion, fungi first affect the nasal sinus and intraorbital vein with abundant blood supply, and then spread, penetrating the internal carotid artery,

На пізню стадію інфекції часто вказують внутрішньочерепні прояви у вигляді синуситу. На шляху внутрішньосудинної інвазії гриби спочатку вражають пазуху носа та внутрішньочерепну вену з рясним кровопостачанням, а потім поширюються, проникаючи до внутрішньої сонної артерії, яка оточена венозним синусом, утворюючи грибкову емболію. Це може призвести до емболізації в іпсилатеральні середні мозкові артерії після відпадання, викликаючи геміплегію, сенсорні розлади, епілепсію та порушення свідомості [42, 43, 48]. У той же час, наявність грибкової інфекції у венозному синусі часто вражає навколишні черепні нерви III, IV, V і VI пар, що викликає офтальмоплегію та біль в обличчі. При прямому проникненні через кісткову пластинку гриби розповсюджуються навколоносовою пазухою та верхівкою кісткової пластинки орбіти до головного мозку (ГМ), з розвитком неврологічного дефіциту у відповідних пошкоджених ділянках. Трансваскулярний шлях є більш поширеним за транскавернозний, відповідно, синдром венозного синусу може вказувати на те, що грибкова інфекція проникла до ГМ [42, 45, 47, 48]. Через анатомічну близькість необхідно відрізняти OAS від синдрому верхньої орбітальної тріщини (CBOT, SOFS) і синдрому кавернозного синусу (СКС, англ. CSS). OAS характеризується ураженням черепних нервів II, III, IV, VI та V1 пар [17, 26, 39, 48, 50]. Залучення симпатичних волокон і верхньощелепної гілки трійчастого нерву відрізняє СКС від схожих синдромів [48, 50]. Орбітальні симптоми, такі як припухлість очниці, біль, екзофтальм, птоз, були найбільш поширеними симптомами, які дозволяли запідозрити та/або діагностувати мукоормікоз. Зорові скарги, такі, як зниження гостроти або втрата зору, розмитість або диплопія, спостерігалися у 49,3% пацієнтів. Періорбітальний біль або біль в інших ділянках обличчя, головний біль спостерігалися у 46,8% і 19,5% пацієнтів, відповідно. Інші симптоми включали виділення з носа, некроз твердого або м'якого піднебіння [23, 26, 41, 42, 50]. Локалізація у синусових пазухах була найбільш поширеним осередком мукоормікозу у 79,4% пацієнтів з COVID-19, при чому, найчастіше інфікувалися гайморові пазухи (47,4%), потім гратчасті (45,4%) та клиноподібні (25,8%). У 14,4% випадків кавернозний синус був або інфільтрований або закритий. У 12,4% хворих ураження ГМ спостерігалось у вигляді абсцесу, інфаркту або набряку. Ураження орбіт було другою за поширеністю локалізацією – 56,7%, слизова оболонка носа була уражена у 16,5% пацієнтів [1].

Частими симптомами у пацієнта з мезентеріальним мукоормікозом були біль у животі та метеоризм.

Легенева форма мукоормікозу спостерігалась у 11,3% хворих. У хворих на легеневий мукоормікоз спостерігалися кашель (3,9%), кровохаркання (1,3%) і посилення задишки (9,1%) [37, 49]. Дисемінований мукоормікоз був зареєстрований у двох випадках (2,1%), описаний один випадок мукоормікозу шлунка.

Ураження шкіри мало місце у пацієнта, в якого була флюктуційна шишка в пахвовій ділянці. Шкірний мукоормікоз спостерігається при посіві грибкових спор на шкірі та підшкірній клітковині після великої чи незначної травми у сприйнятливої особи [1]. Пероральне проковтування спор може призвести до некротичних виразок, перфорації, перитоніту, інфаркту кишечника, що викликає біль у животі, нудоту та блювання.

which is surrounded by the venous sinus, forming a fungal embolism. This can lead to embolization into the ipsilateral middle cerebral arteries after shedding, causing hemiplegia, sensory disturbances, epilepsy, and impaired consciousness [42, 43, 48]. At the same time, the presence of a fungal infection in the venous sinus often affects the surrounding cranial nerves III, IV, V and VI pairs, causing ophthalmoplegia and facial pain. With direct penetration through the bone plate, the fungi spread through the paranasal sinuses and the apex of the bone plate of the orbit to the brain, with the development of neurological deficits in the corresponding damaged areas. The transvascular slit is more common than the transcavernous, accordingly, venous sinus syndrome may indicate that a fungal infection has penetrated to the brain [42, 45, 47, 48]. OAS must be distinguished from superior orbital fissure syndrome (SOFS) and cavernous sinus syndrome (CSS) due to anatomical proximity. OAS is characterized by damage to cranial nerves II, III, IV, VI and V1 pairs [17, 26, 39, 48, 50]. The involvement of sympathetic fibers and the maxillary branch of the trigeminal nerve distinguishes CCS from similar syndromes [48, 50]. Orbital symptoms, such as orbital swelling, pain, exophthalmos, ptosis, were the most common symptoms to suspect and/or diagnose mucormycosis. Visual complaints such as decreased acuity or loss of vision, blurring or diplopia were observed in 49.3% of patients. Periorbital pain or pain in other areas of the face, headache were observed in 46.8% and 19.5% of patients, respectively. Other symptoms included nasal discharge, necrosis of the hard or soft palate [23, 26, 41, 42, 50]. Localization in the sinuses was the most common site of mucormycosis in 79.4% of patients with COVID-19, with maxillary sinuses (47.4%), followed by ethmoid (45.4%) and sphenoid sinuses (25.8%). In 14.4% of cases, the cavernous sinus was either infiltrated or occluded. In 12.4% of patients, GM involvement was observed in the form of abscess, infarction, or edema. Orbital involvement was the second most common localization – 56.7%, and the nasal mucosa was affected in 16.5% of patients [1].

Abdominal pain and flatulence were common symptoms in a patient with mesenteric mucormycosis.

Pulmonary form of mucormycosis was observed in 11.3% of patients. In patients with pulmonary mucormycosis, cough (3.9%), hemoptysis (1.3%) and increased shortness of breath (9.1%) were observed [37, 49].

Disseminated mucormycosis was reported in two cases (2.1%), and one case of gastric mucormycosis was described.

Cutaneous mucormycosis occurs when fungal spores are inoculated into the skin and subcutaneous tissue after minor or major trauma in a susceptible individual [1]. Oral ingestion of the spores can result in necrotic ulcers, perforation, peritonitis, and intestinal infarction, causing abdominal pain, nausea, and vomiting.

A case of mucormycosis involving the muscles has been described after the patient was diagnosed with compartment syndrome of the leg. Overall, the mortality rate has ranged from 31% to 96%, with the highest in disseminated forms of the disease [9, 16, 48, 51, 52].

The REMAP study demonstrated the effectiveness of the glucocorticosteroid hormone dexamethasone in reducing mortality in severe COVID-19 pneumonia with pulmonary insufficiency and hypoxia, which is the drug of choice [8, 18–20], which led to an increase in its use

Є описання випадку мукормікозу, що вразив м'язи, після того як у пацієнта був діагностований компартмент-синдром ноги. Загалом, рівень смертності коливався від 31 до 96%, з найвищим серед дисемінованих форм хвороби [9, 16, 48, 51, 52].

Дослідження REMAP продемонструвало ефективність застосування глюкокортикостероїдного гормону дексаметазону в зниженні смертності при тяжкому перебігу пневмонії COVID-19 із явищами легеневої недостатності та гіпоксії, який є препаратом вибору [8, 18–20], що зумовило зростання його використання при коронавірусній хворобі. Слід зазначити, що тривале та/або недоцільне застосування стероїдних гормонів у пацієнтів може створювати передумови для виникнення різних опортуністичних інфекцій, зокрема, мукормікозу.

Діагностика

На даний час немає доступних клінічних біомаркерів мукормікозу. Остаточний діагноз захворювання все ще залежить від традиційної діагностичної біопсії, яка є інвазивною і не має чутливості та ідентифікації на видовому рівні [9, 14, 30]. Швидка діагностика РОЦМ (РОЦМ-інфекції) за допомогою агресивної протигрибкової терапії має вирішальне значення для підвищення виживаності та зниження смертності [14, 30]. В останні декілька років для діагностування різних форм мукормікозу спеціалістами-дослідниками було розпочато застосування нової технології метагеномного безклітинного секвенування ДНК наступного покоління – mNGS (метагеномне секвенування наступного покоління, МСНП, *metagenomic next-generation sequencing* – mNGS). Ця технологія використовується для швидкої та точної верифікації етіологічного чинника хвороби протягом 24 годин. Технологія mNGS, за даними досліджень, є ефективною, неінвазивною та швидкою лабораторною процедурою. Порівняно з традиційними діагностичними методами, такими як гістопатологічна та культуральна діагностика, тестування mNGS показало кращу чутливість до виявлення патогенів, завдяки його здатності ідентифікувати більш широкий спектр мікроорганізмів і мікробних профілів, включаючи збудників, які рідко зустрічаються. Слід зазначити, що на цей метод менше впливає застосування антибіотиків [53].

Секвенування нового покоління (англ. – *next generation sequencing* – mNGS) – високопродуктивний метод, який досягається шляхом секвенування клонально ампліфікованих ДНК-матриць у масовому масштабі. Метод має широке застосування та відкриває науковцям нові можливості у вивченні геномів, транскриптомів чи екземів будь-якого організму. Висока продуктивність, швидкість та масштабованість технології NGS дозволяють досліджувати біологічні системи на новому рівні. Армстронг та ін. дослідники виявили 40 зразків плазми пацієнтів групи ризику щодо грибової інфекції, які перенесли гематологічні та/або онкологічні хвороби, трансплантацію стовбурових клітин тощо [54].

Методику mNGS у виявленні патогенів, що викликали гостру спинномозкову інфекцію, використовували для виявлення грибових збудників, порівнюючи зі звичайним клінічним тестуванням. Було виявлено,

in coronavirus disease. It should be noted that prolonged and/or inappropriate use of steroid hormones in patients can create the prerequisites for the occurrence of various opportunistic infections, including mucormycosis.

Diagnostics

Currently, there are no clinical biomarkers available for mucormycosis. The final diagnosis of the disease still depends on the traditional diagnostic biopsy, which is invasive and lacks sensitivity and identification at the species level [9, 14, 30]. Rapid diagnosis of ROCM (ROCM infection) with aggressive antifungal therapy is critical to increase survival and decrease mortality [14, 30]. In the last few years, for the diagnosis of various forms of mucormycosis, research specialists have started using the new technology of metagenomic cell-free DNA sequencing of the next generation – mNGS (*metagenomic next-generation sequencing* – mNGS). This technology is used for fast and accurate verification of the etiological factor of the disease within 24 hours. According to research, mNGS technology is effective, non-invasive and compared to traditional diagnostic methods, such as histopathology and culture, mNGS testing has shown better sensitivity for detecting pathogens, due to its ability to identify a wider range of microorganisms and microbial profiles, including pathogens that are rarely encountered this method is less affected by the use of antibiotics [53].

Next generation sequencing (English – *next generation sequencing* – mNGS) is a high-throughput method that is achieved by sequencing clonally amplified DNA matrices on a mass scale. The method has wide application and opens up new opportunities for scientists in the study of genomes, transcriptomes or exomes of any The high productivity, speed and scalability of NGS technology allow the study of biological systems at a new level. Armstrong et al. researchers identified 40 plasma samples of patients at risk for fungal infection who had undergone hematological and/or oncological diseases, stem cell transplantation, etc. [54].

The mNGS technique in the detection of pathogens causing acute spinal cord infection was used to detect fungal pathogens, compared with conventional clinical testing. mNGS was found to verify fungal pathogens in 7 of 40 patients, of which 66.7% were further confirmed by biopsy [54].

що mNGS верифікував грибові збудники у 7 із 40 пацієнтів, серед яких 66,7% були додатково підтверджені біопсією [54].

Метагеномне безклітинне секвенування ДНК наступного покоління є новою перспективною методологією для діагностики інвазивних грибкових інфекцій, яка підтримує швидке та специфічне виявлення вогнища процесу в різних місцях локалізації інфекції [53]. В епоху стрімкого розвитку генетики та вірусології діагностичні підходи, засновані на mNGS, можуть дати більше інформації щодо різних проявів мукормікозу, включаючи структуру геному, детермінанти вірулентності, росту та метаболізму збудника, патогенності, стійкості до протигрибової терапії, взаємовідносин з хазяїном. Попередні дослідження показали, що mNGS має подібну чутливість до специфічних молекулярно-генетичних аналізів – полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), яка є більш чутливою, ніж звичайні методи діагностики [53].

Особливого значення метод секвенування нового покоління набув у вивченні геному вірусу SARS-CoV-2 та розумінні мутацій, які у ньому відбуваються. Завдяки NGS вчені отримали можливість відстежувати зміни в геномі збудника коронавірусної інфекції COVID-19, що відбуваються постійно протягом пандемії хвороби, призводячи до появи нових варіантів вірусу – Альфа, Каппа, Дельта, Дельта+, Флірт та інших штамів. На відміну від ПЛР-тестів, що встановлюють факт наявності чи відсутності в організмі людини коронавірусу шляхом визначення його генетичного матеріалу, геномне секвенування дозволяє не лише виявити вірус, а й ідентифікувати його конкретний варіант, а також нові (раніше не описані) зміни генів вірусу. Крім того, ця технологія та обладнання дозволяють працювати і з іншими патогенами (гельмінтами, мікроорганізмами та вірусами) на геномному рівні [53, 55].

У жовтні 2021 року цю технологію взяв на озброєння **Центр громадського здоров'я (ЦГЗ)** України для виявлення мутацій у геномі вірусу SARS-CoV-2 та ідентифікації його варіантів, які переважають серед населення нашої країни. У лабораторії ЦГЗ встановлено обладнання для роботи з технологією NGS, розроблене партнером «АЛТ Україна» – компанією Thermo Fisher Scientific [56]. Цільовий підхід до вирішення проблеми часто є більш придатною тарентабельною альтернативою, особливо для діагностичних та конкретних клінічних досліджень. У міру того, як знання про генетику, пов'язану з хворобами, примножуються, потреба у використанні геномного секвенування зростає, та стає більш затребуваною [57].

Нові діагностичні методи, зокрема, матрична лазерна десорбція/тестування часу польоту іонізації (широко відомий, як MALDI-TOF – Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time Of Flight Mass-Spectrometry, Метод матрично-активованої лазерної десорбції/іонізації) тестування сироватки та кріозрізів, також можуть бути використані для діагностики мукормікозу [58].

Результати посівів спинномозкової рідини на поживному середовищі при підозрі на мукормікоз в більшості випадків були негативними, ймовірно, тому, що умови культивування, необхідні для росту грибів Mucorales, в літературі поки чітко не визначені та не застосовуються. Візуалізація широких, стрічкоподібних, пауцисептатних гіф із широким кутом розгалуження підтверджує діагноз мукормікозу [14, 30]. Гістопатологічне дослідження уражених тканин може

Next-generation metagenomic cell-free DNA sequencing is a promising new methodology for the diagnosis of invasive fungal infections, which supports the rapid and specific detection of the site of the process at different sites of infection localization [53]. In the era of rapid development of genetics and virology, diagnostic approaches based on mNGS can provide more information on various manifestations of mucormycosis, including genome structure, determinants of virulence, growth and metabolism of the pathogen, pathogenicity, resistance to antifungal therapy, and interactions with the host. Previous studies have shown that mNGS has a similar sensitivity to specific molecular genetic analyzes – polymerase chain reaction (PCR), which is more sensitive than conventional diagnostic methods [53].

The next-generation sequencing method has gained particular importance in studying the genome of the SARS-CoV-2 virus and understanding the mutations that occur in it. Thanks to NGS, scientists were able to track changes in the genome of the causative agent of the coronavirus infection COVID-19, which occur constantly during the pandemic of the disease, leading to the appearance of new variants of the virus – Alpha, Kappa, Delta, Delta+, Flirt and other strains. Unlike PCR tests, which establish the fact of the presence or absence of coronavirus in the human body by determining its genetic material, genomic sequencing allows not only to detect the virus, but also to identify its specific variant, as well as new (not previously described) changes in the genes of the virus. In addition, this technology and equipment allow working with other pathogens (helminths, microorganisms and viruses) at the genomic level [53, 55].

In October 2021, this technology was adopted by the **Public Health Center (CPH)** of Ukraine to detect mutations in the genome of the SARS-CoV-2 virus and identify its variants that prevail among the population of our country. Equipment for working with NGS technology, developed by the partner of «ALT Ukraine» – the company Thermo Fisher Scientific, has been installed in the laboratory of the Central Research Institute [56]. A targeted approach to problem solving is often a more suitable and cost-effective alternative, especially for diagnostic and specific clinical studies. As knowledge about genetics related to diseases increases, the need to use genomic sequencing increases and becomes more in demand [57].

ПpNew diagnostic methods, in particular, matrix laser desorption/testing of time of flight of ionization (commonly known as MALDI-TOF – Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time Of Flight Mass-Spectrometry, Method of matrix-activated laser desorption/ionization:) testing of serum and cryosections, can also be used to diagnose mucormycosis [58].

The results of cultures of cerebrospinal fluid on a nutrient medium when mucormycosis is suspected were negative in most cases, probably because the cultivation conditions necessary for the growth of Mucorales fungi have not yet been clearly defined and applied in the literature. Visualization of wide, ribbon-like, paucyseptate hyphae with a wide branching angle confirms the diagnosis of mucormycosis [14, 30]. Histopathological examination of the affected tissues can confirm the diagnosis of mucormycosis, however, it requires invasive intervention. The difficulties of laboratory diagnosis emphasize the importance of clinical

підтвердити діагноз мукормікозу, однак, вимагає інвазивного втручання. Труднощі лабораторної діагностики підкреслюють важливість клінічного визначення церебрального мукормікозу (ЦМ) та ретельної диференційної діагностики з іншими хворобами. Крім того, гістопатологічна ідентифікація мукормікозу не надає інформації про рід і вид збудника, а також дані про чутливість до протигрибкових засобів і має обмежену здатність виявляти змішані грибові інфекції. Гістологічний діагноз може бути підтверджений забарвленням гематоксилін-еозином і метанаміном-срібла резектованої тканини ГМ [1, 14, 30]. Для встановлення діагнозу необхідна ендоскопічна оцінка пазух і біопсія уражених пазух й некротичних тканин. Підтвердженням є гістопатологічне дослідження широким асептованим гіф з використанням білих кальцеофлуорів і метанамін-срібла [14, 30]. Молекулярні методи діагностики мукормікозу і дотепер доступні не на усіх рівнях надання медичної допомоги, тому патогістологічне дослідження залишається «золотим стандартом» для діагностики ізольованого ЦМ [14, 30].

Лікування

Для лікування мукормікозу серед пацієнтів з COVID-19 найбільш поширеними препаратами, які використовувалися, були ліпосомальний амфотерин В (85,9%) та посаконазол. Ліпосомальний амфотерин В є препаратом вибору на етапі початку лікування й рекомендований у дозі 5–10 мг/кг на добу. Доза амфотерицину В – 3 мг/кг/день також виявилася однаково ефективною в рандомізованому контрольному дослідженні [59]. Посаконазол та ізавуконазол зазвичай використовуються як поступова терапія після кількох тижнів лікування амфотерицином В або етіотропної терапії [59, 60]. Слід зазначити, що антибактеріальна терапія широкого спектра дії у пацієнтів з мукормікозом в більшості випадків була продовжена, незважаючи на відсутність ознак бактеріальної інфекції майже в 10% випадків, що є не доцільним, поглиблюючи як дисбіоз, так і імунodefіцитний стан пацієнтів. Зі 145 пацієнтів стероїдні гормональні препарати для лікування COVID-19 отримували 91,7% пацієнтів, 55,2% з них був призначений дексаметазон до встановлення діагнозу мукормікозу. Етіотропний препарат ремдесивір та антибактеріальну терапію отримували 21,8% та 17,2% пацієнтів, відповідно. В 11,5% випадків призначався тоцилізумаб в якості препарату для покращення функції дихання [16, 30, 61].

Контроль або усунення факторів, які сприяють розвитку хвороби, протигрибкова терапія та хірургічні втручання є основними аспектами лікування мукормікозу. Об'єм уражених тканин може бути великим, є ризик спотворення пацієнтів при їх хірургічному видаленні, проте, цей метод часто рятує життя. Найбільш поширеними хірургічними методами лікування були гнучка ендоскопічна хірургія пазухи та обробка ран, а орбітальна екзентерація була виконана у 14,1% пацієнтів [62].

Обговорення

У нашому огляді було зазначено, що мукормікоз був виявлений ймовірно у раніше імуноткомпетентних пацієнтів, у яких була діагностована інфекція COVID-19, що може означати існування інших, окрім загальновідомих, механізмів патогенезу походження

definition of cerebral mucormycosis (CM) and careful differential diagnosis with other diseases. In addition, histopathological identification of mucormycosis does not provide information on the genus and species of the pathogen, as well as data on sensitivity to antifungal agents and has a limited ability to detect mixed fungal infections. Histological diagnosis can be confirmed by staining with hematoxylin-eosin and methanamine silver staining of the resected tissue of brain [1, 14, 30]. An endoscopic evaluation of the sinuses and a biopsy of the affected sinuses and necrotic tissue are necessary to establish the diagnosis. Confirmation is histopathological examination of wide aseptical hyphae using white calcofluors and methenamine-silver [14, 30]. Molecular methods for diagnosing mucormycosis are still not available at all levels of medical care, therefore, histopathological examination remains the «gold standard» for the diagnosis of isolated CM [14, 30].

Treatment

Liposomal amphotericin B (85.9%) and posaconazole were the most common drugs used to treat mucormycosis among patients with COVID-19. Liposomal amphotericin B is the drug of choice at the initial stage of treatment and is recommended at a dose of 5–10 mg/kg per day. A dose of amphotericin B of 3 mg/kg/day was also found to be equally effective in a randomized controlled trial [59]. Posaconazole and isavuconazole are usually used as step-down therapy after several weeks of amphotericin B treatment or etiotropic therapy [59, 60].

It should be noted that broad-spectrum antibacterial therapy in patients with mucormycosis in most cases was continued, despite the absence of signs of bacterial infection, in almost 10% of cases, which is not appropriate, deepening both dysbiosis and the immunodeficient state of patients. Of the 145 patients, 91.7% of patients received steroid hormonal drugs for the treatment of COVID-19, 55.2% of them were prescribed dexamethasone before the diagnosis of mucormycosis. Etiotropic drug remdesivir and antibacterial therapy were received by 21.8% and 17.2% of patients, respectively. Tocilizumab was prescribed in 11.5% of cases as a drug to improve respiratory function [16, 30, 61].

Control or elimination of predisposing factors, antifungal therapy, and surgery are the main aspects of treatment for mucormycosis. The volume of affected tissues can be large, there is a risk of disfiguring patients during their surgical removal, but it saves lives. The most common surgical treatments were flexible endoscopic sinus surgery and wound dressing, and orbital exenteration was performed in 14.1% of patients [62].

Discussion

In our review, it was noted that mucormycosis was detected in previously immunocompetent patients who were diagnosed with COVID-19 infection, which may indicate the existence of other, besides the generally known, mechanisms of pathogenesis of the origin of

імуносупресії при мукомікозі. При інфікуванні COVID-19 спостерігається лімфопенія, пригнічення Т-лімфоцитів CD4+ і CD8+, що викликає імунну дисфункцію [1, 8, 16]. Результати нейровізуалізації при церебральному мукомікозі (ЦМ) можуть значно відрізнятися. Найбільш поширеними симптомами ЦМ є орбітальні та неврологічні. Ураження кавернозного синусу, як найбільш поширену ознаку візуалізації в ГМ, у деяких випадках може нагадувати абсцес головного мозку [39–41]. Гематологічні злоякісні новоутворення пов'язані з підвищеним ризиком дисемінованої форми мукомікозу, тоді як трансплантація паренхіматозних органів в анамнезі асоціюється з підвищенням ризику легневих і шлунково-кишкових проявів мукомікозу [34–36, 48]. У систематичному огляді Jeong та ін., 851 пацієнта було виявлено, що ЦД 2-го типу є переважаючим супутнім захворюванням у пацієнтів із COVID-19 та мукомікозом – у 77,1%, тоді як у допандемічний період поширеність ЦД у хворих із мукомікозом становила 40% [21]. Понад 90% пацієнтів отримували стероїди в якості терапії COVID-19 як основного захворювання в різних формах введення, ще до діагностованого у них мукомікозу. Таке лікування, ймовірно, може збільшувати ризик ураження хворих на ЦД цією опортуністичною інфекцією у випадку коронавірусної хвороби. Стероїди підвищують рівень цукру в крові, що у свою чергу викликає глікозильовану трансферину та феритину, зменшує їх зв'язування із залізом, збільшує кількість вільного заліза. Це, разом з ацидозом, спричиненим діабетичним кетоацидозом, сприяє проростанню спор мукоу.

Саме тому слід більш ретельно відноситись до прийняття рішення щодо використання стероїдів у терапії, уникаючи їх невідповідного використання, та зосередитися на суворому контролі рівня цукру в крові у хворих на цукровий діабет.

Пригнічення фагоцитарної активності лейкоцитів, що є результатом дії стероїдів, також бере участь у патогенезі цього захворювання [1, 8, 12, 16]. Ендотеліальний тромбоз, посилення GRP 78 (протеїну рецептора глюкози–78), який сприяє грибовій інвазії, білка-гомолога покриття спор грибкового ліганду (CoH), який полегшує грибову ангиоінвазію, та активація гепсидину глікопротеїном SARS CoV-2, призводить до дисрегуляції гомеостазу заліза та його перевантаженням, що є одним із механізмів, які пояснюють підвищену схильність пацієнтів з COVID-19 до мукомікозу [41, 48, 52].

У дослідженнях повідомлялося про гематологічну дисемінацію в головному мозку з розвитком церебрального абсцесу та гострих інфарктів ГМ при мукомікозі. Іншими ускладненнями були синдром орбітального відділу та/або неврит/інфільтрація зорового нерва [11, 16, 26, 33, 48]. Представлені факти підтверджують вкрай небезпечну, іноді смертельну, природу мукомікозу. Високий рівень летальності від мукомікозу серед хворих на COVID-19 можна частково пояснити недоліками в діагностиці мукомікозу, недостатністю в доступності до ефективних протигрибкових препаратів, та недостатньою насиченістю кваліфікованими медичними ресурсами закладів охорони здоров'я. Такі проблеми більш поширені в країнах, що розвиваються, особливо, під час виникнення другої хвилі пандемії COVID-19, де зосереджена більшість випадків захворювання [1, 15, 16, 30].

immunosuppression in mucormycosis. When infected with COVID-19, there is lymphopenia, suppression of CD4+ and CD8+ T-lymphocytes, which causes immune dysfunction [1, 8, 16]. The results of neuroimaging in cerebral mucormycosis (CM) can vary significantly. The most common symptoms of CM are orbital and neurological. Damage to the cavernous sinus, as the most common imaging feature of brain, in some cases may resemble a brain abscess [39–41]. Hematological malignancies are associated with an increased risk of disseminated mucormycosis, while a history of parenchymal organ transplantation is associated with an increased risk of pulmonary and gastrointestinal manifestations of mucormycosis [34–36, 48]. In a systematic review of 851 patients by Jeong et al., found that type 2 diabetes mellitus was the predominant comorbidity among patients with COVID-19 and mucormycosis, occurring in 77.1% of patients, compared with a pre-pandemic prevalence of 40% in patients with mucormycosis [21]. More than 90% of patients received steroids as therapy for their underlying COVID-19 disease in various forms of administration, even before they were diagnosed with mucormycosis. Such treatment may potentially increase the risk of diabetic patients developing this opportunistic infection in the event of COVID-19 disease. Steroids increase blood sugar levels, which in turn causes glycosylation of transferrin and ferritin, reduces their binding to iron, and increases free iron. This, together with the acidosis caused by diabetic ketoacidosis, promotes the germination of *Mucor* spores.

That is why more care should be taken when making decisions about the use of steroids in therapy, avoiding their indiscriminate use, and focusing on strict control of blood sugar levels in patients with diabetes.

Inhibition of leukocyte phagocytic activity resulting from steroid action is also involved in the pathogenesis of this disease [1, 8, 12, 16]. Endothelial thrombosis, upregulation of GRP 78 (glucose receptor protein-78), which promotes fungal invasion, fungal ligand spore coat homolog protein (CoH), which facilitates fungal angiogenesis, and activation of hepcidin by the SARS CoV-2 glycoprotein, lead to dysregulation of iron homeostasis and iron overload, which are among the mechanisms explaining the increased susceptibility of COVID-19 patients to mucormycosis [41, 48, 52].

Studies have reported hematological dissemination in the brain with the development of cerebral abscess and acute infarctions of brain in mucormycosis. Other complications were orbital compartment syndrome and/or optic neuritis/infiltration [11, 16, 26, 33, 48]. The presented facts confirm the extremely dangerous, sometimes fatal nature of mucormycosis.

The high mortality rate from mucormycosis among COVID-19 patients may be partly explained by shortcomings in the diagnosis of mucormycosis, lack of access to effective antifungal drugs, and insufficient saturation of qualified medical resources in health care facilities. Such problems are more common in developing countries, especially during the second wave of the COVID-19 pandemic, where the majority of cases are concentrated [1, 15, 16, 30].

ВИСНОВКИ

Цукровий діабет 2-го типу є одним з найбільш поширених захворювань, яке ускладнює та обтяжує перебіг коронавірусної інфекції, що тим самим підвищує ризик такого небезпечного ускладнення як мукомікоз.

Існують інші традиційні фактори ризику, які збільшують ризик захворювання на мукомікоз при COVID-19: злаякісні гематологічні новоутворення, трансплантація стовбурових клітин, трансплантація органів, перевантаження залізом, тривале використання антибіотиків широкого спектра дії [8, 15, 16, 19, 30].

Слід уникати недоцільної та немотивованої терапії глюкокортикостероїдними гормонами у пацієнтів з коронавірусною хворобою, зосереджуючись на постійному моніторингу рівня глюкози крові та інших індикаторів стану здоров'я хворих.

CONCLUSIONS

Type 2 diabetes is one of the most common diseases that complicates and aggravates the course of coronavirus infection, thereby increasing the risk of such a dangerous complication as mucormycosis.

There are other traditional risk factors that increase the risk of mucormycosis in COVID-19: hematological malignancies, stem cell transplantation, organ transplantation, iron overload, and prolonged use of broad-spectrum antibiotics [8, 15, 16, 19, 30].

Inappropriate and unmotivated therapy with glucocorticosteroid hormones in patients with coronavirus disease should be avoided, focusing on constant monitoring of blood glucose levels and other indicators of the patients' health status.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Nagalli S., Kikkeri N.S. Mucormycosis in COVID-19: a systematic review of literature. *Le Infezioni in Medicina*. 2021. Vol. 29. № 4. P. 504–512. DOI: <https://doi.org/10.53854/liim-2904-2>
2. Garg D., Muthu V., Sehgal I.S., et al. Coronavirus disease (COVID-19) associated mucormycosis (CAM): case report and systematic review of literature. *Mycopathologia*. 2021. Vol. 186. № 2. P. 289–298. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11046-021-00528-2>
3. Selarka L., Sharma A.K., Rathod G., Saini D., Patel S.S., Sharma V.K., Lin Y.L. Mucormycosis: a dreaded complication of COVID-19. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2021. Vol. 114. № 9. P. 670–671. DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab166>
4. *World Health Organization*. Number of COVID-19 cases reported to WHO. COVID-19 Cases, World. URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>
5. Covid-19 is no longer a global health emergency. *Health*. 2023. URL: <https://www.newscientist.com/article/2372293-covid-19-is-no-longer-a-global-health-emergency-says-who/>
6. *WHO Director-General*. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing – 5 May 2023. 2023. URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing---5-may-2023>
7. *Центр громадського здоров'я*. Центр громадського здоров'я поділився досягненнями України з подолання туберкульозу на конференції в Норвегії. 2024. URL: <https://phc.org.ua/news/centr-gromadskogo-zdorovya-podilivsia-dosyagnenniyami-ukraini-z-podolannya-tuberkulozu-na>
8. EbrahimiChaharom F., Pourafkari L., EbrahimiChaharom A.A., Nader N.D. Effects of corticosteroids on COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. 2022. Vol. 72. 102107 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2021.102107>
9. Krishna V., Morjaria J., Jalandari R., Omar F., Kaul S. Autoptic identification of disseminated mucormycosis in a young male presenting with cerebrovascular event, multi-organ dysfunction and COVID-19 infection. *IDCases*. 2021. Vol. 25. e01172 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01172>
10. Waizel-Haiat S., Guerrero-Paz J.A., Sanchez-Hurtado L., Calleja-Alarcon S., Romero-Gutierrez L. A case of fatal rhino-orbital mucormycosis associated with new onset diabetic ketoacidosis and COVID-19. *Cureus*. 2021. Vol. 13. № 2. e13163 p. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.13163>
11. Nehara H.R., Puri I., Singhal V., Ih S., Bishnoi B.R., Sirohi P. Rhinocerebral mucormycosis in COVID-19 patient with diabetes – a deadly trio: case series from the northwestern part of India. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2021. Vol. 39. № 3. P. 380–383. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2021.05.009>
12. Moorthy A., Gaikwad R., Krishna S., et al. SARS-CoV-2, uncontrolled diabetes and corticosteroids – an unholy trinity in invasive fungal infections of the maxillofacial region? A retrospective, multi-centric analysis. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*. 2021. Vol. 20. № 3. P. 1–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12663-021-01532-1>
13. Baldin C., Ibrahim A.S. Molecular mechanisms of mucormycosis – the bitter and the sweet. *PLOS Pathogens*. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006408>

REFERENCES

1. Nagalli S., Kikkeri N.S. Mucormycosis in COVID-19: a systematic review of literature. *Le Infezioni in Medicina*. 2021;29(4):504–12. DOI: <https://doi.org/10.53854/liim-2904-2>
2. Garg D., Muthu V., Sehgal I.S., et al. Coronavirus disease (COVID-19) associated mucormycosis (CAM): case report and systematic review of literature. *Mycopathologia*. 2021;186(2):289–98. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11046-021-00528-2>
3. Selarka L., Sharma A.K., Rathod G., Saini D., Patel S.S., Sharma V.K., Lin Y.L. Mucormycosis: a dreaded complication of COVID-19. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2021;114(9):670–1. DOI: <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcab166>
4. *World Health Organization*. Number of COVID-19 cases reported to WHO. COVID-19 Cases, World. URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>
5. Covid-19 is no longer a global health emergency. *New Scientist*. *Health*. 2023. URL: <https://www.newscientist.com/article/2372293-covid-19-is-no-longer-a-global-health-emergency-says-who/>
6. *WHO Director-General*. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing – 5 May 2023. 2023. URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing---5-may-2023>
7. *Public Health Center of Ukraine*. The Public Health Center shared Ukraine's achievements in overcoming tuberculosis at a conference in Norway. 2024. (In Ukrainian). URL: <https://phc.org.ua/news/centr-gromadskogo-zdorovya-podilivsia-dosyagnenniyami-ukraini-z-podolannya-tuberkulozu-na>
8. EbrahimiChaharom F., Pourafkari L., EbrahimiChaharom A.A., Nader N.D. Effects of corticosteroids on COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis on clinical outcomes. *Pulmonary Pharmacology and Therapeutics*. 2022;72:102107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pupt.2021.102107>
9. Krishna V., Morjaria J., Jalandari R., Omar F., Kaul S. Autoptic identification of disseminated mucormycosis in a young male presenting with cerebrovascular event, multi-organ dysfunction and COVID-19 infection. *IDCases*. 2021;25:e01172. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2021.e01172>
10. Waizel-Haiat S., Guerrero-Paz J.A., Sanchez-Hurtado L., Calleja-Alarcon S., Romero-Gutierrez L. A case of fatal rhino-orbital mucormycosis associated with new onset diabetic ketoacidosis and COVID-19. *Cureus*. 2021;13(2):e13163. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.13163>
11. Nehara H.R., Puri I., Singhal V., Ih S., Bishnoi B.R., Sirohi P. Rhinocerebral mucormycosis in COVID-19 patient with diabetes – a deadly trio: case series from the northwestern part of India. *Indian Journal of Medical Microbiology*. 2021;39(3):380–3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijmm.2021.05.009>
12. Moorthy A., Gaikwad R., Krishna S., et al. SARS-CoV-2, uncontrolled diabetes and corticosteroids – an unholy trinity in invasive fungal infections of the maxillofacial region? A retrospective, multi-centric analysis. *Journal of Maxillofacial and Oral Surgery*. 2021;20(3):1–8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12663-021-01532-1>
13. Baldin C., Ibrahim A.S. Molecular mechanisms of mucormycosis – the bitter and the sweet. *PLOS Pathogens*. 2017. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006408>

14. Cornely O.A., Alastruey-Izquierdo A., Arenz D., et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infectious Diseases*. 2019. Vol. 19. № 12. P. e405–e421. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30312-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30312-3)
15. Singh A.K., Singh R., Joshi S.R., Misra A. Mucormycosis in COVID-19: a systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes and Metabolic Syndrome*. 2021. Vol. 15. № 4. 102146 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.05.019>
16. Hoenigl M., Seidel D., Carvalho A., et al. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. *The Lancet Microbe*. 2022. Vol. 3. № 7. P. e543–e552. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00237-8](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00237-8)
17. Alekseyev K., Didenko L., Chaudhry B. Rhinocerebral mucormycosis and COVID-19 pneumonia. *Journal of Medical Cases*. 2021. Vol. 12. № 3. P. 85–89. DOI: <https://doi.org/10.14740/jmc3637>
18. Yin T., Li Y., Ying Y., Luo Z. Prevalence of comorbidity in Chinese patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis of risk factors. *BMC Infectious Diseases*. 2021. Vol. 21. 13 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05915-0>
19. Gao Y.D., Ding M., Dong X., Zhang J.J., Azkur K.A., Azkur D., Gan H., Sun Y.L. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. *Acta Allergologica. European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021. Vol. 76. № 2. P. 428–455. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14657>
20. Bahsoun A., Fakih Y., Zareef R., Bitar F., Arabi M. Corticosteroids in COVID-19: pros and cons. *Frontiers in Medicine*. 2023. Vol. 10. 1202504 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1202504>
21. Jeong W., Keighley C., Wolfe R., et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019. Vol. 25. № 1. P. 26–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.07.011>
22. Saldanha M., Reddy R., Vincent M.J. Paranasal mucormycosis in COVID-19 patient. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2021. P. 1–4. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02574-0>
23. Dong N., Jordan A.E., Shen X., Wu X., Guo X., Zhao H., Wang Y., Wang D., Fang Q. Rhino-orbital cerebral mucormycosis in a patient with diabetic ketoacidosis: a case report and literature review. *Frontiers in Neurology*. 2022. Vol. 13. 815902 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.815902>
24. Devnath P., Dhama K., Tareq A.M., et al. Mucormycosis coinfection in the context of global COVID-19 outbreak: a fatal addition to the pandemic spectrum. *International Journal of Surgery*. 2021. Vol. 92. 106031 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2021.106031>
25. Al-Tawfiq J.A., Alhumaid S., Alshukairi A.N., et al. COVID-19 and mucormycosis superinfection: the perfect storm. *Infection*. 2021. Vol. 49. P. 833–853. DOI: <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01670-1>
26. Mekonnen Z.K., Ashraf D.C., Jankowski T., et al. Acute invasive rhino-orbital mucormycosis in a patient with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. 2021. Vol. 37. № 2. P. e40–e80. DOI: <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001889>
27. MonteJunior E.S.D., Santos M.E.L.D., Ribeiro I.B., et al. Rare and fatal gastrointestinal mucormycosis (zygomycosis) in a COVID-19 patient: a case report. *Clinical Endoscopy*. 2020. Vol. 53. № 6. P. 746–749. DOI: <https://doi.org/10.5946/ce.2020.180>
28. Pasero D., Sanna S., Liperi C., et al. A challenging complication following SARS-CoV-2 infection: a case of pulmonary mucormycosis. *Infection*. 2020. Vol. 48. P. 1–6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01561-x>
29. Jain M., Tyagi R., Tyagi R., Jain G. Post-COVID-19 gastrointestinal invasive mucormycosis. *Indian Journal of Surgery*. 2021. P. 1–3. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12262-021-03007-6>
30. Patel A., Kaur H., Xess I., Michael J.S., Savio J., Rudramurthy S., Singh R., Shastri P., Umabala P., Sardana R., Kindo A., Kapoor M.R., Mohan S., Muthu V., Agarwal R., Chakrabarti A. A multicentre observational study on the epidemiology, risk factors, management and outcomes of mucormycosis in India. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020. Vol. 26. № 7. P. 944.e9–944.e15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.021>
31. Prakash H., Chakrabarti A. Epidemiology of mucormycosis in India. *Microorganisms*. 2021;9(3):523. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030523>
32. Muthu V., Agarwal R., Rudramurthy S.M., et al. Multicenter case-control study of COVID-19-associated mucormycosis outbreak, India. *Emerging Infectious Diseases*. 2023. Vol. 29. № 1. P. 8–19. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2901.220926>
33. Gouzien L., Che D., Cassaing S., Lortholary O., Letscher-Bru V., et al. Epidemiology and prognostic factors of mucormycosis in France (2012–2022): a cross-sectional study nested in a prospective surveillance program. *The Lancet Regional Health – Europe*. 2024. Vol. 45. 101010 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101010>
14. Cornely OA, Alastruey-Izquierdo A, Arenz D, et al. Global guideline for the diagnosis and management of mucormycosis: an initiative of the European Confederation of Medical Mycology in cooperation with the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *Lancet Infectious Diseases*. 2019;19(12):e405–21. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30312-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30312-3)
15. Singh AK, Singh R, Joshi SR, Misra A. Mucormycosis in COVID-19: a systematic review of cases reported worldwide and in India. *Diabetes and Metabolic Syndrome*. 2021;15(4):102146. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.05.019>
16. Hoenigl M, Seidel D, Carvalho A, et al. The emergence of COVID-19 associated mucormycosis: a review of cases from 18 countries. *The Lancet Microbe*. 2022;3(7):e543–52. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2666-5247\(21\)00237-8](https://doi.org/10.1016/S2666-5247(21)00237-8)
17. Alekseyev K, Didenko L, Chaudhry B. Rhinocerebral mucormycosis and COVID-19 pneumonia. *Journal of Medical Cases*. 2021;12(3):85–9. DOI: <https://doi.org/10.14740/jmc3637>
18. Yin T, Li Y, Ying Y, Luo Z. Prevalence of comorbidity in Chinese patients with COVID-19: systematic review and meta-analysis of risk factors. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21:13. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05915-0>
19. Gao YD, Ding M, Dong X, Zhang JJ, Azkur KA, Azkur D, Gan HL, Sun YL. Risk factors for severe and critically ill COVID-19 patients: a review. *Acta Allergologica. European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;76(2):428–55. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14657>
20. Bahsoun A, Fakih Y, Zareef R, Bitar F, Arabi M. Corticosteroids in COVID-19: pros and cons. *Frontiers in Medicine*. 2023;10:1202504. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1202504>
21. Jeong W, Keighley C, Wolfe R, et al. The epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis: a systematic review and meta-analysis of case reports. *Clinical Microbiology and Infection*. 2019;25(1):26–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.07.011>
22. Saldanha M, Reddy R, Vincent MJ. Paranasal mucormycosis in COVID-19 patient. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2021;1–4. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02574-0>
23. Dong N, Jordan AE, Shen X, Wu X, Guo X, Zhao H, et al. Rhino-orbital cerebral mucormycosis in a patient with diabetic ketoacidosis: a case report and literature review. *Frontiers in Neurology*. 2022;13:815902. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.815902>
24. Devnath P, Dhama K, Tareq AM, et al. Mucormycosis coinfection in the context of global COVID-19 outbreak: a fatal addition to the pandemic spectrum. *International Journal of Surgery*. 2021;92:106031. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2021.106031>
25. Al-Tawfiq JA, Alhumaid S, Alshukairi AN, et al. COVID-19 and mucormycosis superinfection: the perfect storm. *Infection*. 2021;49:833–53. DOI: <https://doi.org/10.1007/s15010-021-01670-1>
26. Mekonnen ZK, Ashraf DC, Jankowski T, et al. Acute invasive rhino-orbital mucormycosis in a patient with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*. 2021;37(2):e40–80. DOI: <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001889>
27. MonteJunior ESD, Santos MELD, Ribeiro IB, et al. Rare and fatal gastrointestinal mucormycosis (zygomycosis) in a COVID-19 patient: a case report. *Clinical Endoscopy*. 2020;53(6):746–9. DOI: <https://doi.org/10.5946/ce.2020.180>
28. Pasero D, Sanna S, Liperi C, et al. A challenging complication following SARS-CoV-2 infection: a case of pulmonary mucormycosis. *Infection*. 2020;48:1–6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01561-x>
29. Jain M, Tyagi R, Tyagi R, Jain G. Post-COVID-19 gastrointestinal invasive mucormycosis. *Indian Journal of Surgery*. 2021;1–3. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12262-021-03007-6>
30. Patel A, Kaur H, Xess I, et al. A multicentre observational study on the epidemiology, risk factors, management and outcomes of mucormycosis in India. *Clinical Microbiology and Infection*. 2020;26(7):944.e9–15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2019.11.021>
31. Prakash H, Chakrabarti A. Epidemiology of mucormycosis in India. *Microorganisms*. 2021;9(3):523. DOI: <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030523>
32. Muthu V, Agarwal R, Rudramurthy SM, et al. Multicenter case-control study of COVID-19-associated mucormycosis outbreak, India. *Emerging Infectious Diseases*. 2023;29(1):8–19. DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2901.220926>
33. Gouzien L, Che D, Cassaing S, Lortholary O, Letscher-Bru V, et al. Epidemiology and prognostic factors of mucormycosis in France (2012–2022): a cross-sectional study nested in a prospective surveillance program. *The Lancet Regional Health – Europe*. 2024;45:101010. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2024.101010>

34. Meshram H.S., Kute V.B., Chauhan S., Desai S. Mucormycosis in post-COVID-19 renal transplant patients: a lethal complication in follow-up. *Transplant Infectious Disease*. 2021. e13663 p. DOI: <https://doi.org/10.1111/tid.13663>
35. Arana C., Cuevas Ramírez R.E., et al. Mucormycosis associated with COVID-19 in two kidney transplant patients. *Transplant Infectious Disease*. 2021. e13652 p. DOI: <https://doi.org/10.1111/tid.13652>
36. Khatri A., Chang K.M., Berlinut I., Wallach F. Mucormycosis after coronavirus disease 2019 infection in a heart transplant recipient – case report and review of literature. *Journal of Medical Mycology*. 2021. Vol. 31. № 2. 101125 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2021.101125>
37. Muthu V., Agarwal R., Dhooria S., et al. Has the mortality from pulmonary mucormycosis changed over time? A systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021. Vol. 27. № 4. P. 538–549. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.035>
38. Roden M.M., Zaoutis T.E., Buchanan W.L., Knudsen T.A., Sarkisova T.A., Schaefele R.L., Sein M., Sein T., Chiou C.C., Chu J.H., Kontoyannis D.P., Walsh T.J. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clinical Infectious Diseases*. 2005. Vol. 41. P. 634–653. DOI: <https://doi.org/10.1086/432579>
39. Salehi M., Mahmoudi S., Reza Hosseini O., Hashemi S.J., Ahmadi K., Aala F., Khajavirad N., Alijani N. The epidemiological, clinical, mycological, and pathological features of rhino-cerebral mucormycosis: a systematic review. *Iranian Journal of Pathology*. 2022. Vol. 17. P. 112–121. DOI: <https://doi.org/10.30699/IJP.2022.538690.2721>
40. Chen C.H., Chen J.N., Du H.G., Guo D.L. Isolated cerebral mucormycosis that looks like stroke and brain abscess: a case report and review of the literature. *World Journal of Clinical Cases*. 2023. Vol. 11. № 7. P. 1560–1568. DOI: <https://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v11.i7.1560>
41. Bayram N., Ozsaygılı C., Sav H., et al. Susceptibility of severe COVID-19 patients to rhino-orbital mucormycosis fungal infection in different clinical manifestations. *Journal of Ophthalmology*. 2021. Vol. 65. № 4. P. 515–525. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10384-021-00845-5>
42. Mehta S., Pandey A. Rhino-orbital mucormycosis associated with COVID-19. *Cureus*. 2020. Vol. 12. № 9. e10726 p. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.10726>
43. Maini A., Tomar G., Khanna D., Kini Y., Mehta H., Bhagyasree V. Sino-orbital mucormycosis in a COVID-19 patient: a case report. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2021. Vol. 82. 105957 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.105957>
44. Veisi A., Bagheri A., Eshaghi M., et al. Rhino-orbital mucormycosis during steroid therapy in COVID-19 patients: a case report. *European Journal of Ophthalmology*. 2022. P. 11206721211009450. DOI: <https://doi.org/10.1177/11206721211009450>
45. Werthman-Ehrenreich A. Mucormycosis with orbital compartment syndrome in a patient with COVID-19. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2021. Vol. 42. P. 264.e5–264.e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.09.032>
46. Dong N., Jordan A.E., Shen X., Wu X., Guo X., Zhao H., Wang Y., Wang D., Fang Q. Rhino-orbital cerebral mucormycosis in a patient with diabetic ketoacidosis: a case report and literature review. *Frontiers in Neurology*. 2022. Vol. 13. P. 815902. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.815902>
47. Sterne J.A.C., Diaz J., Villar J., et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19: a structured summary of a study protocol for a prospective meta-analysis of randomized trials. *Trials*. 2020. Vol. 21. № 1. 734 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04641-3>
48. Karimi-Galougahi M., Arastou S., Haseli S. Fulminant mucormycosis complicating coronavirus disease 2019 (COVID-19). *International Forum of Allergy and Rhinology*. 2021. Vol. 11. № 6. P. 1029–1030. DOI: <https://doi.org/10.1002/alar.22785>
49. Revannavar S.M., Supriya P.S., Samaga L., Vineeth V.K. COVID-19 triggering mucormycosis in a susceptible patient: a new phenomenon in the developing world? *BMJ Case Reports*. 2021. Vol. 14. № 4. P. e241663. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-241663>
50. Rao R., Shetty A.P., Nagesh C.P. Orbital infarction syndrome secondary to rhino-orbital mucormycosis in a case of COVID-19: clinico-radiological features. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2021. Vol. 69. № 6. P. 1627–1630. DOI: https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1053_21
51. Kyuno D., Kubo T., Tsujiwaki M., Sugita S., Hosaka M., Ito H., Harada K., Takasawa A., Kubota Y., Takasawa K., Ono Y., Magara K., Narimatsu E., Hasegawa T., Osanai M. COVID-19-associated disseminated mucormycosis: an autopsy case report. *World Journal of Clinical Cases*. 2022. Vol. 10. № 28. P. 10358–10365. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i28.10358>
52. Bhatt K., Agolli A., Patel M.H., et al. High mortality co-infections of COVID-19 patients: mucormycosis and other fungal infections. *Discoveries (Craiova, Romania)*. 2021. Vol. 9. DOI: <https://doi.org/10.15190/d.2021.5>
34. Meshram HS, Kute VB, Chauhan S, Desai S. Mucormycosis in post-COVID-19 renal transplant patients: a lethal complication in follow-up. *Transplant Infectious Disease*. 2021:e13663. DOI: <https://doi.org/10.1111/tid.13663>
35. Arana C, Cuevas Ramirez RE, et al. Mucormycosis associated with COVID-19 in two kidney transplant patients. *Transplant Infectious Disease*. 2021:e13652. DOI: <https://doi.org/10.1111/tid.13652>
36. Khatri A, Chang KM, Berlinut I, Wallach F. Mucormycosis after coronavirus disease 2019 infection in a heart transplant recipient – case report and review of literature. *Journal of Medical Mycology*. 2021;31(2):101125. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mycmed.2021.101125>
37. Muthu V, Agarwal R, Dhooria S, et al. Has the mortality from pulmonary mucormycosis changed over time? A systematic review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*. 2021;27(4):538–49. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.035>
38. Roden MM, Zaoutis TE, Buchanan WL, Knudsen TA, Sarkisova TA, Schaefele RL, et al. Epidemiology and outcome of zygomycosis: a review of 929 reported cases. *Clinical Infectious Diseases*. 2005;41:634–53. DOI: <https://doi.org/10.1086/432579>
39. Salehi M, Mahmoudi S, Reza Hosseini O, Hashemi SJ, Ahmadi K, Aala F, et al. The epidemiological, clinical, mycological, and pathological features of rhino-cerebral mucormycosis: a systematic review. *Iranian Journal of Pathology*. 2022;17:112–21. DOI: <https://doi.org/10.30699/IJP.2022.538690.2721>
40. Chen CH, Chen JN, Du HG, Guo DL. Isolated cerebral mucormycosis that looks like stroke and brain abscess: a case report and review of the literature. *World Journal of Clinical Cases*. 2023;11(7):1560–8. DOI: <https://dx.doi.org/10.12998/wjcc.v11.i7.1560>
41. Bayram N, Ozsaygılı C, Sav H, et al. Susceptibility of severe COVID-19 patients to rhino-orbital mucormycosis fungal infection in different clinical manifestations. *Japanese Journal of Ophthalmology*. 2021;65(4):515–25. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10384-021-00845-5>
42. Mehta S, Pandey A. Rhino-orbital mucormycosis associated with COVID-19. *Cureus*. 2020;12(9):e10726. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.10726>
43. Maini A, Tomar G, Khanna D, Kini Y, Mehta H, Bhagyasree V. Sino-orbital mucormycosis in a COVID-19 patient: a case report. *International Journal of Surgery Case Reports*. 2021;82:105957. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijscr.2021.105957>
44. Veisi A, Bagheri A, Eshaghi M, et al. Rhino-orbital mucormycosis during steroid therapy in COVID-19 patients: a case report. *European Journal of Ophthalmology*. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1177/11206721211009450>
45. Werthman-Ehrenreich A. Mucormycosis with orbital compartment syndrome in a patient with COVID-19. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2021;42:264.e5–264.e8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2020.09.032>
46. Dong N, Jordan AE, Shen X, Wu X, Guo X, Zhao H, et al. Rhino-orbital cerebral mucormycosis in a patient with diabetic ketoacidosis: a case report and literature review. *Frontiers in Neurology*. 2022;13:815902. DOI: <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.815902>
47. Sterne JAC, Diaz J, Villar J, et al. Corticosteroid therapy for critically ill patients with COVID-19: a structured summary of a study protocol for a prospective meta-analysis of randomized trials. *Trials*. 2020;21(1):734. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04641-3>
48. Karimi-Galougahi M, Arastou S, Haseli S. Fulminant mucormycosis complicating coronavirus disease 2019 (COVID-19). *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2021;11(6):1029–30. DOI: <https://doi.org/10.1002/alar.22785>
49. Revannavar SM, Supriya PS, Samaga L, Vineeth VK. COVID-19 triggering mucormycosis in a susceptible patient: a new phenomenon in the developing world? *BMJ Case Reports*. 2021;14(4):e241663. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-241663>
50. Rao R, Shetty AP, Nagesh CP. Orbital infarction syndrome secondary to rhino-orbital mucormycosis in a case of COVID-19: clinico-radiological features. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2021;69(6):1627–30. DOI: https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1053_21
51. Kyuno D, Kubo T, Tsujiwaki M, Sugita S, Hosaka M, Ito H, Harada K, Takasawa A, Kubota Y, Takasawa K, Ono Y, Magara K, Narimatsu E, Hasegawa T, Osanai M. COVID-19-associated disseminated mucormycosis: an autopsy case report. *World Journal of Clinical Cases*. 2022;10(28):10358–65. DOI: <https://doi.org/10.12998/wjcc.v10.i28.10358>
52. Bhatt K, Agolli A, Patel MH, Garimella R, Devi M, Garcia E, Amin M, Dominguez C, Guerra Del Castillo S, Garcia-Diaz J. High mortality co-infections of COVID-19 patients: mucormycosis and other fungal infections. *Discoveries (Craiova, Romania)*. 2021;9. DOI: <https://doi.org/10.15190/d.2021.5>

53. Wang C., Hu J., Gu Y., Wang X., Chen Y., Yuan W. Application of next-generation metagenomic sequencing in the diagnosis and treatment of acute spinal infections. *Heliyon*. 2023. Vol. 9. № 3. P. e13951. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13951>
54. Armstrong A.E., Rossoff J., Hollemon D., Hong D.K., Muller W.J., Chaudhury S. Cell-free DNA next-generation sequencing successfully detects infectious pathogens in pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplant patients at risk for invasive fungal disease. *Pediatric Blood and Cancer*. 2019. Vol. 66. P. e27734. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.27734>
55. Colson P., Chaudet H., Delerice J., Pontarotti P., Levasseur A., Fantini J., La Scola B., Devaux C., Raoult D. Role of SARS-CoV-2 mutations in the evolution of the COVID-19 pandemic. *Journal of Infection*. 2024. Vol. 88. № 5. P. 106150. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106150>
56. Nychyk S.A., Mandryga M.S., Bezymennyi M.V., Hudz N.V., Molozhanova A.V., Tarasov O.A. Whole-genome sequencing of some Ukrainian isolates of SARS-CoV-2 virus and analysis of its genetic variability. *Agricultural Science and Practice*. 2024. Vol. 10. № 3. P. 3–15. DOI: <https://doi.org/10.15407/agrisp10.03.003>
57. Gerashchenko G.V., Hryshchenko N.V., Melnichuk N.S., Marchyshak T.V., Chernushyn S.Y., Demchysheva I.V., Chernenko L.M., Kuzin I.V., Tkachuk Z.Y., Kashuba V.I., Tukalo M.A. Genetic characteristics of SARS-CoV-2 virus variants observed upon three waves of the COVID-19 pandemic in Ukraine between February 2021 – January 2022. *Heliyon*. 2024. Vol. 10. № 4. P. e25618. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e25618>
58. Mellmann A., Cloud J., Maier T., Keckevoet U., Ramminger I., Iwen P., Dunn J., Hall G., Wilson D., Lasala P., Kostrzewa M., Harmsen D. Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry in comparison to 16S rRNA gene sequencing for species identification of nonfermenting bacteria. *Journal of Clinical Microbiology*. 2008. Vol. 46. № 6. P. 1946–1954. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.00157-08>
59. Alabdullah M.N., Yousfan A. Is low dose of liposomal amphotericin B effective in management of acute invasive fungal rhinosinusitis? Our conclusions from Al-Mowassat University Hospital, Syria: a prospective observational study. *BMC Infectious Diseases*. 2023. Vol. 23. 196 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08177-0>
60. Akinosoglou K., Rigopoulos E.A., Papageorgiou D., Schinas G., Polyzou E., Dimopoulou E., Gogos C., Dimopoulos G. Amphotericin B in the era of new antifungals: where will it stand? *Journal of Fungi*. 2024. Vol. 10. № 4. P. 278. DOI: <https://doi.org/10.3390/jof10040278>
61. Hirai J., Mori N., Sakanashi D., Ohashi W., Shibata Y., Asai N., Kato H., Hagihara M., Mikamo H. Real-world experience of the comparative effectiveness and safety of combination therapy with remdesivir and monoclonal antibodies versus remdesivir alone for patients with mild-to-moderate COVID-19 and immunosuppression: a retrospective single-center study in Aichi, Japan. *Viruses*. 2023. Vol. 15. № 9. P. 1952. DOI: <https://doi.org/10.3390/v15091952>
62. Steinbrink J.M., Miceli M.H. Mucormycosis. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2021. Vol. 35. № 2. P. 435–452. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.009>
63. Raut A., Nguyen T.H. Rising incidence of mucormycosis in patients with COVID-19: another challenge for India amidst the second wave? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021. Vol. 9. № 8. e77 p. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00265-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00265-4)
53. Wang C., Hu J., Gu Y., Wang X., Chen Y., Yuan W. Application of next-generation metagenomic sequencing in the diagnosis and treatment of acute spinal infections. *Heliyon*. 2023;9(3):e13951. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13951>
54. Armstrong AE, Rossoff J, Hollemon D, Hong DK, Muller WJ, Chaudhury S. Cell-free DNA next-generation sequencing successfully detects infectious pathogens in pediatric oncology and hematopoietic stem cell transplant patients at risk for invasive fungal disease. *Pediatric Blood and Cancer*. 2019;66:e27734. DOI: <https://doi.org/10.1002/pbc.27734>
55. Colson P, Chaudet H, Delerice J, Pontarotti P, Levasseur A, Fantini J, La Scola B, Devaux C, Raoult D. Role of SARS-CoV-2 mutations in the evolution of the COVID-19 pandemic. *Journal of Infection*. 2024;88(5):106150. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2024.106150>
56. Nychyk SA, Mandryga MS, Bezymennyi MV, Hudz NV, Molozhanova AV, Tarasov OA. Whole-genome sequencing of some Ukrainian isolates of SARS-CoV-2 virus and analysis of its genetic variability. *Agricultural Science and Practice*. 2024;10(3):3–15. DOI: <https://doi.org/10.15407/agrisp10.03.003>
57. Gerashchenko GV, Hryshchenko NV, Melnichuk NS, Marchyshak TV, Chernushyn SY, Demchysheva IV, Chernenko LM, Kuzin IV, Tkachuk ZY, Kashuba VI, Tukalo MA. Genetic characteristics of SARS-CoV-2 virus variants observed upon three waves of the COVID-19 pandemic in Ukraine between February 2021 – January 2022. *Heliyon*. 2024;10(4):e25618. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e25618>
58. Mellmann A, Cloud J, Maier T, Keckevoet U, Ramminger I, Iwen P, Dunn J, Hall G, Wilson D, Lasala P, Kostrzewa M, Harmsen D. Evaluation of matrix-assisted laser desorption ionization-time-of-flight mass spectrometry in comparison to 16S rRNA gene sequencing for species identification of nonfermenting bacteria. *Journal of Clinical Microbiology*. 2008;46(6):1946–54. DOI: <https://doi.org/10.1128/JCM.00157-08>
59. Alabdullah MN, Yousfan A. Is low dose of liposomal amphotericin B effective in management of acute invasive fungal rhinosinusitis? Our conclusions from Al-Mowassat University Hospital, Syria: a prospective observational study. *BMC Infectious Diseases*. 2023;23:196. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08177-0>
60. Akinosoglou K, Rigopoulos EA, Papageorgiou D, Schinas G, Polyzou E, Dimopoulou E, Gogos C, Dimopoulos G. Amphotericin B in the era of new antifungals: where will it stand? *Journal of Fungi*. 2024;10(4):278. DOI: <https://doi.org/10.3390/jof10040278>
61. Hirai J, Mori N, Sakanashi D, Ohashi W, Shibata Y, Asai N, Kato H, Hagihara M, Mikamo H. Real-world experience of the comparative effectiveness and safety of combination therapy with remdesivir and monoclonal antibodies versus remdesivir alone for patients with mild-to-moderate COVID-19 and immunosuppression: a retrospective single-center study in Aichi, Japan. *Viruses*. 2023;15(9):1952. DOI: <https://doi.org/10.3390/v15091952>
62. Steinbrink JM, Miceli MH. Mucormycosis. *Infectious Disease Clinics of North America*. 2021;35(2):435–52. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2021.03.009>
63. Raut A, Nguyen TH. Rising incidence of mucormycosis in patients with COVID-19: another challenge for India amidst the second wave? *The Lancet Respiratory Medicine*. 2021;9(8):e77. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00265-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00265-4)

Перспективи подальших досліджень

Дані огляду літератури є підґрунтям для проведення подальших поглиблених експериментальних та клінічних досліджень вчених і лікарів різних країн світу для підтвердження ролі вірусу SARS-CoV-2 у якості тригерного фактора, що спричиняє імунні дисфункції та виникнення такого небезпечного ускладнення, як мукормікоз.

Prospects for further research

The data of the literature review serve as the basis for conducting further in-depth experimental and clinical studies by scientists and doctors from different countries of the world to confirm the role of the SARS-CoV-2 virus as a trigger factor that causes immune dysfunctions and the occurrence of such a dangerous complication as mucormycosis.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Conflict of interest

The authors of the manuscript consciously declare the absence of any actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, or other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject of the provided materials or who sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Funding information

Робота виконана без фінансової підтримки.

This work was carried out without financial support.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Боброва Оксана Вячеславівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; лікар-інфекціоніст Лікувально-діагностичного центру «Рішон»; вул. Піщана, буд. 11, м. Харків, Україна, 61058;
е-mail: oxana.v.bobrova@karazin.ua
моб.: +38 (050) 946-10-88

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, написання статті, редагування статті.

Міхановська Наталія Геннадіївна – доктор медичних наук, професор, завідувачка кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; провідний науковий співробітник відділення психіатрії Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України»; просп. Ювілейний, буд. 52А, м. Харків, Україна, 61018;
е-mail: n.mikhanovska@karazin.ua
моб.: +38 (066) 151-30-88

Внесок автора: підбір літературних джерел, узагальнення та редагування тексту статті.

Цукор Наталія Григорівна – асистент кафедри гігієни та соціальної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
е-mail: nataliia.tsukor@karazin.ua
моб.: +38 (066) 364-72-73

Внесок автора: підбір літературних джерел, участь у написанні тексту статті.

Bobrova Oksana Vyacheslavivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor Department of hygiene and social medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; infectious disease doctor Medical Diagnostic Center «RISHON CLINIC»; 11 Peschanaya Str., Kharkiv, Ukraine, 61058;
е-mail: oxana.v.bobrova@karazin.ua
tel.: +38 (050) 946-10-88

Author's contribution: research concept and design, data collection, writing an article, article editing.

Mikhanovska Nataliia Hennadiivna – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Department of hygiene and social medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; Leading Researcher of Department of Psychiatry State Institution «Institute for Children's and Adolescents' Health of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 52A Juvileiny Ave., Kharkiv, Ukraine, 61018;
е-mail: n.mikhanovska@karazin.ua,
tel.: +38 (066) 151-30-88.

Author's contribution: selection of literary sources, generalization of the text of the article.

Tsukor Nataliia Hryhorivna – Assistant of department of hygiene and social medicine, of the V.N. Karazin Kharkiv National University of Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
е-mail: nataliia.tsukor@karazin.ua
tel.: +38 (066) 364-72-73

Author's contribution: selection of literary sources, participation in writing the text of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
16.01.2025

Отримано після рецензування
Received after review
01.03.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
07.06.2025

Опубліковано
Published
30.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-02>
УДК: 616.72-018.3-002-003.8:612.017

Роль імунних порушень у хворих на вторинний остеоартрит залежно від стадії дегенерації суглобового хряща

Голуб О.І., <https://orcid.org/0009-0000-6239-7902>, e-mail: o.golub.med@gmail.com
Чернуський В.Г., <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>, e-mail: chernusky@karazin.ua
Летяго Г.В., <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>, e-mail: letyago@karazin.ua
Павлікова К.В., <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>, e-mail: k.pavlikova@karazin.ua
Нікольська О.С., <https://orcid.org/0009-0007-4113-2201>, e-mail: olha.nikolska@student.karazin.ua

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

The role of immune disorders in patients with secondary osteoarthritis depending on the stage of articular cartilage degeneration

Golub O.I., <https://orcid.org/0009-0000-6239-7902>, e-mail: o.golub.med@gmail.com
Chernusky V.H., <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>, e-mail: chernusky@karazin.ua
Letyago H.V., <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>, e-mail: letyago@karazin.ua
Pavlikova K.V., <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>, e-mail: k.pavlikova@karazin.ua
Nikolska O.S., <https://orcid.org/0009-0007-4113-2201>, e-mail: olha.nikolska@student.karazin.ua

V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

вторинний остеоартрит, імуноглобуліни, циркулюючі імунні комплекси, комплемент, фагоцитарна активність лейкоцитів.

Для кореспонденції:

Чернуський В'ячеслав Григорович
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: chernusky@karazin.ua

© Голуб О.І., Чернуський В.Г.,
Летяго Г.В., Павлікова К.В.,
Нікольська О.С., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. На сьогодні патогенетичні механізми хронічного запалення при вторинному остеоартриті, його рецидивуючий перебіг з розвитком дегенеративних процесів в суглобовому хрящі залишаються не до кінця вивченими.

Мета роботи – визначити роль імунних порушень у хворих на вторинний остеоартрит в залежності від стадії дегенерації суглобового хряща.

Матеріали та методи. Обстежено 117 хворих віком 19–45 років. Виділено 4 групи залежно від стадії ураження суглобового хряща: 1-ша група (< 10%); 2-га (10–25%); 3-тя (25–50%); 4-та (> 50%). Визначали рівні IgM, IgA, IgG в сироватці крові методом ІФА та концентрацію загального комплементу та компонентів комплементу C₁, C_{4a}, C₂, C_{3a}, C_{5a}, рівень ЦІК методом диференційної преципітації у 3-, 4,5-, 6%-му розчині поліетиленгліколю. Фагоцитарну активність лейкоцитів (фагоцитарне число та індекс) оцінювали за здатністю поглинати бактерії *S.aureus* (штам 209). Метаболічну активність фагоцитів вивчали у спонтанному та стимульованому суспензією зимозану НСТ-тесті.

Результати та їх обговорення. При I та II стадіях дегенерації суглобового хряща визначалося підвищення в 1,1–2,2 разу IgM, IgA на тлі зниження в 1,1 разу IgG, тоді як в групах із вираженою дегенерацією суглобового хряща діагностувалося зниження IgA, IgM в 1,3–2,3 разу та IgG у 1,4–1,5 разу. Визначалася активація системи комплементу. Рівень ЦІК був значно вищим при 3-й та 4-й стадіях. На усіх стадіях руйнування суглобового хряща спостерігається зниження фагоцитарної активності лейкоцитів крові.

Висновки. У хворих на вторинний остеоартрит має місце коливання рівнів IgA, IgM та IgG залежно від стадії дегенерації суглобового хряща; активація системи комплементу та підвищення ЦІК на тлі недостатнього імунного захисту у вигляді зменшеної поглинальної здатності клітин бактерії *S.aureus*, що вказує на підвищене навантаження екзогенних та ендогенних антигенів та активації проліферативних процесів у суглобовому хрящі та синовіальній оболонці.

Для цитування:

Голуб О.І., Чернуський В.Г., Летяго Г.В., Павлікова К.В., Нікольська О.С. Роль імунних порушень у хворих на вторинний остеоартрит залежно від стадії дегенерації суглобового хряща. *Каразінський імунологічний журнал*. 2025. Т. 8, № 1 (15). С. 25–34. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-02>

Key words:

secondary osteoarthritis, immunoglobulins, circulating immune complexes, complement, phagocytic activity of leukocytes.

For correspondence:

Chernusky Viacheslav Hryhorovych
V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: chernusky@karazin.ua

© Golub O.I., Chernusky V.H.,
Letiaho H.V., Pavlikova K.V.,
Nikolska O.S., 2025

ABSTRACT

Background. The pathogenetic mechanisms of chronic inflammation in secondary osteoarthritis, its recurrent course with the development of degenerative processes in articular cartilage, remain incompletely understood.

Purpose – to determine the role of immune disorders in patients with secondary osteoarthritis depending on the stage of articular cartilage degeneration.

Materials and Methods. 117 patients aged 19 to 45 years were examined. 4 groups were distinguished depending on the volume (stage) of articular cartilage damage: 1 (< 10%); 2 (10–25%) 3 (25–50%); 4 (> 50%). The levels of IgM, IgA, IgG in blood serum were determined by ELISA and the concentration of total complement and complement components C₁, C_{4a}, C₂, C_{3a}, C_{5a}, the level of CIC was determined by the method of differential precipitation in 3, 4.5, 6% polyethylene glycol solution. The phagocytic activity of leukocytes (phagocytic number and index) was assessed by the ability to absorb *S.aureus* bacteria (strain 209). The metabolic activity of phagocytes was studied in the spontaneous and zymosan-stimulated NST test.

Results. At stages 1 and 2 of articular cartilage degeneration, an increase of 1.1–2.2 times in IgM and IgA was determined against the background of a decrease of 1.1 times in IgG, while in groups with severe articular cartilage degeneration, a decrease of IgA, IgM by 1.3–2.3 times and IgG by 1.4–1.5 times was diagnosed. Activation of the complement system was determined. The level of CIC was significantly higher at stages 3 and 4. At all stages of articular cartilage destruction, a decrease in the phagocytic activity of blood leukocytes was observed.

Conclusions. In patients with secondary osteoarthritis, there is a fluctuation in the levels of IgA, IgM and IgG depending on the stage of articular cartilage degeneration; activation of the complement system and an increase in CIC against the background of insufficient immune protection in the form of a reduced absorption capacity of *S.aureus* bacteria cells, which indicates an increased load of exogenous and endogenous antigens and activation of proliferative processes in the articular cartilage and synovial membrane.

For citation:

Golub OI, Chernusky VH, Letiaho HV, Pavlikova KV, Nikolska OS. The role of immune disorders in patients with secondary osteoarthritis depending on the stage of articular cartilage degeneration. *Karazin Journal of Immunology*. 2025;8(1(15)):25–34. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-02>

ВСТУП

Вторинний остеоартрит (ВОА) займає провідне місце в структурі дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів і складає 54,7–69,7% [1–3]. Однією із причин розвитку ВОА є поліетіологічний стресор, що індукує хронічний запальний процес у суглобовому хрящі та синовіальній оболонці. Його особливістю є субклінічний перебіг і раннє ураження матрикса суглобового хряща [2–4]. У результаті визначених порушень, продукти деградації проникають у великій кількості до синовіальної рідини і сприяють запуску низки імунологічних реакцій, результатом яких є ще більше ушкодження суглобового хряща і синовіальної оболонки. На тлі цих процесів у подальшому приєднуються аутоімунний компонент та апоптоз клітинно-тканинних структур суглобового хряща, розвиток фіброзу з подальшим порушенням функціональної активності суглоба.

У патогенезі ВОА імунологічні порушення відіграють ключову роль у розвитку як первинних, так і вторинних запальних процесів у суглобовій порожнині. Імунокомпетентні клітини як у плазмі крові, так і в синовіальній рідині, беруть участь у формуванні запальних та дегенеративно-дистрофічних змін всіх компонентів суглоба, які прогресують на фоні розвитку гіпогаммоглобулінемії та неспроможності макрофагального ланцюга до інактивації та елімінації індукуючого антигену, що визначає показник завершеності та незавершеності фагоцитозу [5, 6]. Ефекти завер-

INTRODUCTION

Secondary osteoarthritis (sOA) occupies a leading place in the structure of degenerative-dystrophic diseases of the joints and accounts for 54.7–69.7% [1–3]. One of the causes of the development of sOA is a polyetiological stressor inducing a chronic inflammatory process in the articular cartilage and synovial membrane, the feature of which is a subclinical course, early damage to the matrix of the articular cartilage and cell membranes [2–4]. As a result of certain disorders, degradation products penetrate into the synovial fluid in large quantities and contribute to the launch of a number of immunological reactions, the result of which is even greater damage to the articular cartilage and synovial membrane. Against the background of these processes, an autoimmune component and apoptosis of cellular and tissue structures subsequently join, fibrosis develops with subsequent disruption of the functional activity of the joint.

In the pathogenesis of sOA, immunological processes play a key role in the development of both primary and secondary inflammatory processes in the joint cavity. Immunocompetent cells in both blood plasma and synovial fluid participate in the formation of inflammatory and degenerative-dystrophic changes in all components of the joint, which progress against the background of the development of a secondary immunodeficiency state due to nonspecific factors, primarily the failure of the macrophage chain in relation to the inducing antigen, which determines the indicator of completion and

шеного фагоцитозу супроводжуються інактивацією та елімінацією патогену та закінчуються індукованою стадією в результаті активації лізосомальних ферментів макрофагів. У випадку незавершеного фагоцитозу в інактивації патогену вмикається кооперація імунокомпетентних клітин, які компенсують зниження фагоцитарної функції макрофагів. При цьому сенсibilізуючими продуктами розпаду клітинно-тканинних структур суглобового хряща та синовіальної оболонки є «імунні» макрофаги, що продукують ефektorні молекули неферментативної природи (флогогени), під дією яких активується метаболізм арахідонових кислот за циклооксигеназним шляхом, продукти простагландинів та за ліпооксигеназним шляхом лейкотрієнів при одночасному зниженні синтезу інтерферонів альфа і гамма [7].

Виявлення імунологічної недостатності або гіперактивності гуморальних ланцюгів імунітету у хворих на ВОА дасть можливість уточнити патогенетичні механізми їх розвитку та розробити методи цілеспрямованої терапії.

Мета роботи – вивчити роль імунних порушень у хворих на вторинний остеоартрит залежно від стадії дегенерації суглобового хряща.

incompleteness of phagocytosis [5, 6]. The effects of completed phagocytosis are accompanied by inactivation and elimination of the pathogen and end with an induced stage as a result of activation of lysosomal enzymes of macrophages. In the case of incomplete phagocytosis, cooperation of immunocompetent cells is included in the inactivation of the pathogen, which compensate for the decrease in the phagocytic function of macrophages. At the same time, the sensitizing products of the breakdown of cellular and tissue structures of articular cartilage and synovial membrane are «immune» macrophages, which produce effector molecules of a non-enzymatic nature (phlogogens), under the influence of which the metabolism of arachidonic acids is activated via the cyclooxygenase pathway, the products of prostaglandins and via the lipoxygenase pathway of leukotrienes, while simultaneously reducing the synthesis of interferons alpha and gamma [7].

The identification of immunological insufficiency or hyperactivity of humoral chains of immunity, as well as the possible combination of these conditions in patients with OA, will make it possible to clarify the pathogenetic mechanisms of their development and develop methods of targeted therapy.

Objective – to study the features of humoral and nonspecific immunity in patients with secondary osteoarthritis depending on the stage of articular cartilage degeneration.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Проведено дослідження 117 хворих віком 19–45 років, які перебували на лікуванні у Artz Clinic (м. Харків) з приводу вторинного остеоартиту колінного суглоба як в періоді загострення, так і в ремісії. Діагноз встановлювали згідно з Міжнародною класифікацією хвороби 10-го перегляду (МКХ-10) – M18.1. Контрольну групу склали 25 здорових добровольців. Для визначення стадії ураження суглобового хряща від об'єму дегенеративних змін, використовували класифікацію Міжнародного товариства з вивчення остеоартиту (OARSI). Виділено 4 стадії: 1-ша – < 10%; 2-га – 10–25%; 3-тя – 25–50%; 4-та – > 50% на підставі рентгенологічних та УЗД досліджень.

Усім хворим в періоді загострення проводили імунологічні дослідження сироватки крові. Визначали рівні Ig A, Ig M, Ig G у сироватці крові методом ІФА на імуоферментному аналізаторі RT-2100C (Rayto Electronic Inc.) з використанням наборів реагентів фірми DRG Instruments CtmbH USA, користуючись інструкцією виробника. Концентрацію компонентів комплементу (C_{3ar} , C_1 , C_4 , C_2 , C_{3a} , C_{5a}) у сироватці крові визначали методом ІФА з використанням наборів тест-систем фірми Bio Source Europe (Бельгія) [8]. Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) загальних та низьких, середніх, і високих розмірів у сироватці крові визначали за допомогою методу диференційної преципітації у 3-, 4,5-, 6%-му розчині поліетиленгліколя [9]. Фагоцитарну активність лейкоцитів оцінювали за їх здатністю поглинати бактерії *S.aureus* (штам 209). Активність клітин оцінювали за двома показниками: фагоцитарний індекс (ФІ) – кількість активних фагоцитів на 100 лейкоцитів через 30 хвилин інкубації у відсотках; фагоцитарне число (ФЧ) – середня кількість мікроорганізмів *S.aureus* (штам 209),

A study was conducted in 117 patients aged 19 to 45 years who were treated at Artz Clinic in Kharkiv for secondary osteoarthritis of the knee joint both during the period of exacerbation and remission. The diagnosis was established according to the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10) – M18.1. The control group consisted of 25 healthy volunteers. To determine the stage of articular cartilage damage from the volume of degenerative changes, the classification of the Osteoarthritis Study Society International (OARSI) was used. 4 stages were distinguished: 1 – < 10%; 2 – 10–25%; 3 – 25–50%; 4 – > 50% based on X-ray and ultrasound examinations.

All patients during the period of exacerbation underwent immunological studies of blood serum. Serum Ig A, Ig M, and Ig G levels were determined by ELISA on an RT-2100C enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) analyzer (Rayto Electronic Inc.) using DRG Instruments CtmbH USA reagent kits, following the manufacturer's instructions. Serum complement component concentrations (C_{total} , C_1 , C_4 , C_2 , C_{3a} , C_{5a}) were determined by ELISA using Bio Source Europe (Belgium) test system kits [8]. Serum circulating immune complexes (CICs) of total, low, medium, and high sizes were determined by differential precipitation in 3-, 4.5-, and 6% polyethylene glycol solutions [9]. Leukocyte phagocytic activity was assessed by their ability to engulf *S.aureus* bacteria (strain 209). Cell activity was assessed by two indicators: phagocytic index (PI) – the number of active phagocytes per 100 leukocytes after 30 minutes of incubation in percent; phagocytic number (PN) – the average number of *S.aureus* microorganisms (strain 209) intracellularly in one active phagocyte after 30 minutes of incubation in %. The oxygen-dependent

що знаходяться внутрішньоклітинно в одному активному фагоциті, через 30 хвилин інкубації у відсотках. Кисневозалежну метаболічну активність фагоцитів вивчали у спонтанному та індукованому суспензією зимозану НСТ-тесті відповідно до рекомендації. Індекс стимуляції вираховували як різницю між величинами індукованого та спонтанного НСТ-тесту та оцінювали як функціональний резерв (ФР) фагоцитуючих клітин [9].

Кров для імунологічних досліджень брали вранці, наступного дня після надходження хворого до стаціонару, через 12–18 годин після їжі. Забір проводили з ліктьової вени селіконірованою голкою, в об'ємі 10 мл у стерильну пробірку типу «Епендорф».

Статистичну обробку отриманих результатів проводили із використанням IBM SPSS Statistics 22 із визначенням абсолютної та відносної величини та її похибки ($M \pm m$, абс.од.). Достовірність отриманих результатів визначали за критерієм Стюдента.

Методики обстеження та лікувально-діагностичні заходи, використані в представленому клінічному випадку, були схвалені комісією з питань біомедичної етики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (Протокол № 3/3 від 13.12.2023 р.) та проведені з письмовою згодою і відповідно до принципів біоетики з дотриманням прав людини (Гельсінська декларація «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальна декларація про біоетику та права людини (ЮНЕСКО)» та відповідно до чинного в Україні законодавства.

metabolic activity of phagocytes was studied in the spontaneous and zymosan-induced NST test according to the recommendation. The stimulation index was calculated as the difference between the values of the induced and spontaneous NST test and was estimated as the functional reserve (FR) of phagocytic cells [9].

Blood for immunological studies was taken in the morning, the next day after the patient was admitted to the hospital, 12–18 hours after a meal. The collection was carried out from the ulnar vein with a siliconized needle, in a volume of 10 ml into a sterile Eppendorf tube.

Statistical processing of the obtained results was carried out using IBM SPSS Statistics 22 with the determination of the absolute and relative value and its error ($M \pm m$, abs. units). The reliability of the obtained results was determined by the Student's criterion.

The study methods and all diagnostic and treatment measures used in the presented clinical case were approved by the Biomedical Ethics Commission of the V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Protocol No. 3/3 dated December 13, 2023) and conducted in accordance with the written consent and the ethical principles with respect for human rights (following the «Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects» and the «Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO)»).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Проведене дослідження показало дисбаланс в регуляції імунологічних процесів при ВОА, що проявлявся змінами у концентраціях Ig M, Ig G, Ig A в сироватці крові (табл. 1).

The study showed an imbalance in the regulation of immunological processes in OA, which was manifested by changes in the concentrations of Ig M, Ig G, Ig A in the blood serum (Table 1).

Таблиця 1. Показники гуморального імунітету

хворих на вторинний остеоартрит у періоді загострення залежно від стадії дегенерації суглобового хряща, ($M \pm m$)

Table 1. Indicators of humoral immunity

in patients with secondary osteoarthritis during the exacerbation period depending on the stage of articular cartilage degeneration, ($M \pm m$)

Стадія дегенерації суглобового хряща Volume stage of articular cartilage degeneration	Кількість хворих Number patients	Імуноглобуліни в сироватці крові (г/л) Immunoglobulins in blood serum (g/l)		
		Ig A	Ig M	Ig G
Стадія 1 / Stage 1, (<10%)	23	4,7±0,18*α°	2,1±0,19α	12,8±1,23
Стадія 2 / Stage 2, (10–25%)	36	2,5±0,15*°	1,7±0,12°	11,6±1,12
Стадія 3 / Stage 3, (25–50%)	34	1,6±0,12°	1,1±0,10*	10,4±1,6
Стадія 4 / Stage 4, (> 50%)	24	0,9±0,11*α°	0,8±1,13*α	9,5±1,19
Здорові донори / Healthy donors	25	2,1±0,19	1,9±0,16	14,2±1,13

Примітки:

- * – відмінності достовірності порівняно зі здоровими донорами ($p < 0,05$);
- α – відмінності достовірні між показниками 1-ї стадії з 4-ю стадією ($p < 0,05$);
- ° – відмінності достовірні між показниками 2-ї стадії з 4-ю стадією ($p < 0,05$);

Notes:

- * – reliability differences compared to healthy donors ($p < 0.05$);
- α – significant differences between indicators in groups 1 and 2 stage with stage 4 ($p < 0.05$);
- ° – significant differences between the indicators of stage 2 and stage 4 ($p < 0.05$).

Виявлено, що на першій стадії дегенеративного процесу в суглобовому хрящі рівні Ig M та Ig A перевищували норму ($p < 0,05$) на тлі зниження Ig G.

It was found that at the 1st stage of the degenerative process in the articular cartilage, the levels of Ig M and Ig A exceeded the norm ($p < 0.05$) against the background of

На другій стадії визначалися зворотні зміни у вигляді зменшення концентрацій в сироватці крові Ig G, Ig M, Ig A ($p < 0,05$). Виявлено, що для деструктивного процесу, в який залучалося більше 25% суглобового хряща, притаманно зниження порівняно із групою контролю в сироватці крові не тільки рівня IgG, але й Ig M ($p < 0,05$) та Ig A ($p < 0,05$). Така динаміка змін у сироваткових імуноглобулінах вказує на розвиток гіпогаммаглобулінемії, що сприяє підтримці хронічного запалення, зниженню інтенсивності процесів опсонізації антигенів, у результаті чого погіршується їх інактивація та елімінація фагоцитами та поступовим порушенням метаболічних процесів у синовіальному середовищі суглобів і прогресування деструкції хряща.

У хворих на вторинний остеоартрит має місце активація системи комплементу (табл. 2)

a decrease in Ig G. At the second stage, reverse changes were determined in the form of a decrease in the serum concentrations of Ig G, Ig M, Ig A ($p < 0.05$). It was found that for the destructive process, in which more than 25% of the articular cartilage was involved, a decrease in the serum level of not only IgG, but also Ig M ($p < 0.05$) and Ig A ($p < 0.05$) was characteristic compared to the control group. Such dynamics of changes in serum immunoglobulins indicates the development of hypogammaglobulinemia, which contributes to the maintenance of chronic inflammation, a decrease in the intensity of antigen opsonization processes, resulting in a deterioration of their inactivation and elimination by phagocytes and a gradual disruption of metabolic processes in the synovial environment of the joints and the progression of cartilage destruction.

In patients with secondary osteoarthritis, the complement system is activated (Table 2).

Таблиця 2. Показники системи комплементу

у хворих на вторинний остеоартрит у періоді загострення залежно від стадії дегенерації суглобового хряща, (M±m)

Table 2. Indicators of the complement system

in patients with secondary osteoarthritis during the exacerbation period depending on the stage of articular cartilage degeneration, (M±m)

Стадія дегенерації суглобового хряща Volume stage of articular cartilage degeneration	Кількість хворих Number patients	Показники системи комплементу Indicators of the complement system					
		C _{3ar} , мг/дл C _{3ar} , mg/dl	C ₁ , мг/дл C ₁ , mg/dl	C ₄ , мг/дл C ₄ , mg/dl	C ₂ , мг/дл C ₂ , mg/dl	C _{3a} , нг/мл C _{3a} , ng/dl	C _{5a} , нг/мл C _{5a} , ng/dl
Стадія 1 / Stage 1, (<10%)	23	76,5±3,6 ^α	81,5±3,7 ^α	74,3±3,6 ^α	72,3±3,4 ^α	73,5±2,9 ^α	69,8±3,5 ^α
Стадія 2 / Stage 2, (10–25%)	36	112,3±3,8	139,6±3,4	97,6±2,9*	98,2±3,3*	102,3±3,4	113,4±2,9
Стадія 3 / Stage 3, (25–50%)	34	134,7±4,2	153,4±4,3*	149,6±4,2*	136,7±4,4*	156,8±4,2*	149,7±3,2*
Стадія 4 / Stage 4, (> 50%)	24	156,8±4,5 ^α	176,8±3,9 ^{α*}	159,8±4,6 ^{α*}	149,8±3,6 ^{α*}	179,6±3,9 ^{α*}	169,8±4,8 ^{α*}
Здорові донори / Healthy donors	25	71,4±3,6	73,2±2,3	68,7±2,7	62,6±2,4	65,3±2,6	63,6±2,3

Примітки:

* – відмінності достовірності порівняно зі здоровими донорами ($p < 0,05$);

α – відмінності достовірні між показниками 1-ї стадії з 4-ю стадією ($p < 0,05$).

Notes:

* – reliability differences compared to healthy donors ($p < 0.05$);

α – significant differences between indicators in groups 1 and 2 stage with stage 4 ($p < 0.05$).

Активациі комплементу представлено C_{3ar}, C₁, C₂ та C₄. Показано, що рівень зазначених компонентів комплементу порівняно із здоровими донорами поступово підвищується і залежить від обсягу руйнування суглобового хряща – чим більша стадія, тим вища концентрація досліджуваних показників ($p < 0,05$), причому ці значення перевищують норму при 4-й стадії у 2,5 разу і є важливою діагностичною ознакою під час оцінки тяжкості перебігу патологічного процесу. Причому зростання C₁, який сприяє розщепленню C₂ та C₄ в реакції активації комплементу, призводить до підвищення клітинної проникності, переключенню реакції гіперчутливості уповільненого типу на реакцію гіперчутливості негайного типу. Активация C₄ компонента комплементу сприяє посиленню нейтралізації вірусів, стимуляції вивільненню біологічно активних речовин (гістаміну, серотоніну, брадікініну) ефекторними клітинами, обтяжуючі деструктивно-дегенеративні процеси в суглобовому хрящі та синовіальній оболонці.

В обстежених хворих з 3-ю та 4-ю стадією дегенерації суглобового хряща має місце підвищення C_{3a}, C_{5a} компонентів комплементу, рівні яких також прогресивно зростають залежно від стадії деградації суглобового хряща і є найвищими при 4-й стадії. Їх ефекти реалізуються у вигляді збільшення про-

Complement activation is represented by C_{3total}, C₁, C₂ and C₄. It has been shown that the level of these complement components, compared with healthy donors, gradually increases and depends on the extent of destruction of articular cartilage – the higher the stage, the higher the concentration of the studied indicators ($p < 0.05$), and these values exceed the norm at the 4th stage by 2.5 times and are an important diagnostic sign in assessing the severity of the pathological process. Moreover, the increase in C₁, which contributes to the cleavage of C₂ and C₄ in the complement activation reaction, leads to an increase in cellular permeability, switching from a delayed-type hypersensitivity reaction to an immediate-type hypersensitivity reaction. Activation of the C₄ component of complement contributes to the enhancement of the neutralization of viruses, stimulation of the release of biologically active substances (histamine, serotonin, bradykinin) by effector cells, aggravating destructive-degenerative processes in the articular cartilage and synovial membrane.

In the examined patients with 3 and 4 stages of articular cartilage degeneration, there is an increase in C_{3a}, C_{5a} complement components, the levels of which also progressively increase depending on the stage of articular cartilage degradation and are highest at stage 4. Their effects are realized in the form of an in-

никненості кровоносних судин, стимуляції вивільнення гістаміну, що призводить до мікроциркуляторних порушень, які в широкому обсязі визначаються у пацієнтів із ОА [5]. Також додатковими ефектами є міграція лейкоцитів з кісткового мозку, пригнічення активації В-лімфоцитів, стимуляція екзоцитозу лізосомальних екзосом із фагоцитуючих клітин, посилення хемотаксису, агрегація нейтрофілів, які сприяють тривалому синовіту і подальшому руйнуванню суглобового хряща.

Враховуючи, що в анамнезі у пацієнтів із вОА визначається висока частота супутніх патологій ротоглотки [10], а саме хронічний тонзиліт, фарингіти, гайморити, отити, етіологічним фактором яких визначають грампозитивні та грамнегативні мікроорганізми та їх асоціації, то ця мікрофлора набуває стійкості до компонентів комплементу за рахунок особливостей структури мурінової оболонки мікробних клітин, які здатні застосовувати механізми резистентності до системи комплементу, що призводить до виділення біологічно-активних сполучень з численними прозапальними властивостями, із здатністю до модулювання імунологічних порушень та поглиблення хронічного запалення.

Через активацію системи комплементу певне значення відводиться для ЦІК (табл. 3), які можуть утворюватися місцево в клітинно-тканинних структурах суглобового хряща або синовіальній оболонці і їх рівень залежить від шляхів надходження в структуру суглоба та місцем утворення антигенів, а інтенсивність відкладення – від проникненості кровоносних судин.

crease in the permeability of blood vessels, stimulation of the release of histamine, which leads to microcirculatory disorders, which are widely determined in patients with OA [5]. Also additional effects are migration of leukocytes from the bone marrow, inhibition of B-lymphocyte activation, stimulation of exocytosis of lysosomal exosomes from phagocytic cells, increased chemotaxis, aggregation of neutrophils, which contribute to prolonged synovitis and subsequent destruction of articular cartilage.

Considering that the history of patients with sOA determines a high frequency of concomitant pathologies of the oropharynx [10], namely chronic tonsillitis, pharyngitis, sinusitis, otitis, the etiological factor of which is determined by gram-positive and gram-negative microorganisms and their associations, this microflora acquires resistance to complement components due to the peculiarities of the structure of the murine shell of microbial cells, which are able to apply mechanisms of resistance to the complement system, which leads to the release of biologically active compounds with numerous pro-inflammatory properties with the ability to modulate immunological changes and aggravate chronic inflammation.

Due to the activation of the complement system, a certain importance is assigned to CIC (Table 3), which can be formed locally in the cell-tissue structures of the articular cartilage or synovial membrane and their level depends on the routes of entry into the joint structures and the place of formation of antigens, and the intensity of deposition – on the permeability of blood vessels.

Таблиця 3. Визначення динаміки циркулюючих імунних комплексів

у хворих на вторинний остеоартрит у періоді загострення залежно від стадії дегенерації суглобового хряща, (М±м)

Table 3. Determination of the dynamics of circulating immune complexes

in patients with secondary osteoarthritis during the exacerbation period depending on the stage of articular cartilage degeneration, (M±m)

Стадія дегенерації суглобового хряща Volume stage of articular cartilage degeneration	Кількість хворих Number patients	Циркулюючі імунні комплекси, г/л Circulating immune complexes, g/l			
		Низькомолекулярні Low molecular weight	Середньомолекулярні Medium molecular weight	Високомолекулярні High molecular weight	Загальні General
Стадія 1 / Stage 1, (< 10%)	23	1,2±0,5*α^	1,9±0,6^	3,9±1,2	7,0±1,3*
Стадія 2 / Stage 2, (10–25%)	36	1,6±0,3*□	2,7±0,8*□	2,4±0,9	6,7±1,8*
Стадія 3 / Stage 3, (25–50%)	34	2,2±0,8^	4,3±1,6^	1,8±0,6	8,3±2,3*
Стадія 4 / Stage 4, (> 50%)	24	3,9±1,4*α□	6,5±2,3*α□	1,6±0,4	12,0±3,2*
Здорові донори / Healthy donors	25	0,51±0,02	1,16±0,05	1,85±0,07	3,49±0,56

Примітки:

- * – відмінності достовірності порівняно зі здоровими донорами (p < 0,05);
- α – відмінності достовірні між показниками 4 стадії з 1 стадією (p < 0,05);
- ^ – відмінності достовірні між показниками 3 стадії з 1 стадією (p < 0,05);
- – відмінності достовірні між показниками 4 стадії з 2 стадією (p < 0,05).

Notes:

- * – reliability differences compared to healthy donors (p < 0.05);
- α – significant differences between indicators in groups 1 with stage 4 (p < 0.05);
- ^ – significant differences between the indicators of stage 3 and stage 1 (p < 0.05);
- – significant differences between the indicators of stage 4 and stage 2 (p < 0.05).

В утворенні ЦІК бере участь широке коло екзогенних та ендогенних антигенів. Властивості ЦІК визначаються їх складом, а саме співвідношенням молекул антигену (АГ) та антитіла (АТ), класом або підкласом АТ [5]. Від кількості і співвідношення молекул АГ та АТ залежить величина ЦІК та їх структура. Так, високомолекулярні ЦІК, що утворюються за надмірної кількості АТ, швидко видаляються із кровотоку

A wide range of exogenous and endogenous antigens participate in the formation of CIC. The properties of CIC are determined by their composition, namely the ratio of antigen (Ag) and antibody (Ab) molecules, class or subclass of Ab [5]. The size of CIC and their structure depend on the number and ratio of AG and Ab molecules. Thus, high-molecular CIC, formed with an excessive amount of Ab, are quickly removed from the bloodstream

макрофагальною системою. Середньомолекулярні ЦІК утворені одновалентним АГ, циркулюють довгий час, фіксуються на клітинно-тканинних структурах, і можуть мати слабку ушкоджуючу активність. Негативний вплив на клітинні структури суглобового хряща мають розчинні низькомолекулярні ЦІК, утворені в незначній кількості АГ, з константною седиментацією, яка дещо перевищує 19s, що відповідає молекулярній масі 900000–1000000 Дальтон. Топографія відкладення ЦІК визначається станом проникності кровоносних судин синовіальної оболонки, із подальшим їх накопиченням.

В ході нашого дослідження показано, що у разі прогресування вОА визначається наростання рівнів усіх типів ЦІК: низькомолекулярних, середньомолекулярних, високомолекулярних та загальних порівняно як з групою контролю ($p < 0,05$), так із початковими етапами розвитку деструкції хрящової тканини ($p < 0,05$). Визначено, що найбільший приріст відбувся серед низькомолекулярних ЦІК, рівень яких при 4-й стадії деструкції хрящової тканини більший ніж у 2,5 разу порівняно із пацієнтами, у яких має місце перша стадія. Рівень середньомолекулярних ЦІК зріс відповідно у 2 рази, а високомолекулярних – у 1,5 разу. Ці показники вказують на те, що зростає пошкоджуюча активність низькомолекулярних ЦІК при цьому захворюванні, із закладенням умов для аутоімунних процесів [5, 10].

by the macrophage system. Medium-molecular CIC are formed by monovalent AG, circulate for a long time, are fixed on cell-tissue structures, and may have weak damaging activity. Soluble low molecular weight CIC, formed in a small amount of Ag, with a sedimentation constant slightly exceeding 19s, which corresponds to a molecular weight of 900.000–1.000.000 Dalton, have a negative effect on the cellular structures of articular cartilage. The topography of CIC deposition is determined by the state of permeability of the blood vessels of the synovial membrane, with their subsequent accumulation.

Our study showed that with the progression of OA, the levels of all types of CIC increase: low-molecular, medium-molecular, high-molecular and total, compared with both the control group ($p < 0.05$) and the initial stages of cartilage tissue destruction ($p < 0.05$). It was determined that the greatest increase occurred among low-molecular CIC, the level of which at the 4th stage of cartilage tissue destruction is more than 2.5 times higher compared with patients with stage 1. The level of medium-molecular CIC increased by 2 times, respectively, and high-molecular CIC by 1.5 times. These indicators indicate the increasing damaging activity of low-molecular CIC in this disease with the creation of conditions for autoimmune processes [5, 10].

Таблиця 4. Показники фагоцитарної ланки імунітету

хворих на вторинний остеоартрит у періоді загострення залежно від стадії дегенерації суглобового хряща, ($M \pm m$)

Table 4. Indicators of the phagocytic link of immunity

in patients with secondary osteoarthritis during the exacerbation period depending on the stage of articular cartilage degeneration, ($M \pm m$)

Стадія дегенерації суглобового хряща Volume stage of articular cartilage degeneration	Кількість хворих Number patients	Показники фагоцитарної ланки імунітету Indicators of the phagocytic link of immunity				
		ФЧ / PN, %	ФІ / PI	НСТ сп. NST spontaneous, %	НСТ ст. NST stimulated, %	Індекс НСТ ст./сп. NST index spontaneous / stimulated
Стадія 1 / Stage 1, (<10%)	23	47,4 $\pm$ 2,8	2,9 $\pm$ 1,2 ^α	5,7 $\pm$ 1,4 ^α	13,4 $\pm$ 2,5 ^α	2,3 $\pm$ 0,4
Стадія 2 / Stage 2, (10–25%)	36	29,7 $\pm$ 2,3	2,2 $\pm$ 0,8	4,5 $\pm$ 1,2*	8,9 $\pm$ 2,3*	1,9 $\pm$ 0,3
Стадія 3 / Stage 3, (25–50%)	34	32,6 $\pm$ 2,6	1,7 $\pm$ 0,6*	3,6 $\pm$ 0,9*	6,5 $\pm$ 2,1*	1,8 $\pm$ 0,2
Стадія 4 / Stage 4, (> 50%)	24	28,3 $\pm$ 2,2	1,4 $\pm$ 0,3* ^α	2,9 $\pm$ 0,6* ^α	4,8 $\pm$ 1,9* ^α	1,6 $\pm$ 0,1
Здорові донори Healthy donors	25	71,2 $\pm$ 2,3	3,8 $\pm$ 0,5	8,2 $\pm$ 0,7	20,1 $\pm$ 1,3	2,4 $\pm$ 0,3

Примітки:

* – відмінності достовірності порівняно зі здоровими донорами ($p < 0,05$);

α – відмінності достовірні між показниками 1 стадії з 4 стадією ($p < 0,05$).

Notes:

* – reliability differences compared to healthy donors ($p < 0.05$);

α – significant differences between indicators in groups 1 and 2 stage with stage 4 ($p < 0.05$).

Аутоімунний компонент запалення також може формуватися за умов зниження фагоцитарної активності та переробки і елімінації антигенів макрофагами. Результати дослідження показали, що у пацієнтів із вОА спостерігається зниження як ФЧ, так і ФІ. Інтенсивність цих зсувів залежить від стадії дегенерації суглобового хряща. Так, при 4-й стадії визначалися ці показники на найнижчому рівні в порівнянні із 1-ю стадією ($p < 0,05$), так і з групою контролю ($p < 0,05$). Спонтанна та стимульована (НСТ_{сп.}, НСТ_{ст.} відповідно) змінювалися аналогічно до ФЧ та ФІ, що вказувало на знижену поглинальну здатність клітин [5, 6]. Оцінка моноцитарно-макрофагальної системи показала, що при вОА має місце недостатній

The autoimmune component of inflammation can also be formed under conditions of reduced phagocytic activity and processing and elimination of antigens by macrophages. The results of the work showed that in patients with sOA there is a decrease in both PN and PI. The intensity of these shifts depends on the stage of articular cartilage degradation. Thus, at stage 4 these indicators were determined at the lowest level in comparison with stage 1 ($p < 0.05$) and with the control group ($p < 0.05$). Spontaneous and stimulated (NST_{sp}, NST_{st}, respectively) changed similarly to PN and PI, which indicated a reduced absorption capacity of cells [5, 6]. Assessment of the monocyte-macrophage system showed that in sOA there is insufficient immune pro-

імунний захист у вигляді зменшеної поглинальної здатності клітин на тлі підвищеного навантаження антигенами (ФЧ, ФІ). Це також підтверджується зниженням значення індексу стимуляції ($HCT_{ст/сп}$) при наростанні деструктивних процесів у суглобах і загальном зниженні фагоцитарної активності можна розглядати як активацію проліферативних процесів у суглобовому хрящі та синовіальній оболонці при вОА.

tection in the form of a reduced absorption capacity of cells against the background of an increased antigen load (PN, PI). This is also confirmed by a decrease in the stimulation index ($NST_{st/sp}$) with an increase in destructive processes in the joints, and in general, a decrease in phagocytic activity can be considered as an activation of proliferative processes in the articular cartilage and synovial membrane in sOA.

ВИСНОВКИ

У хворих на вОА має місце гіпогаммаглобулінемія, зниження фагоцитарної ланки імунітету, на тлі якої прогресує хронічне мляве запалення в суглобовому хрящі та синовіальній оболонці.

У хворих на вОА визначається підвищена активація C_{3a} та C_{5a} компонентів системи комплементу, рівень яких зростає залежно від стадії дегенерації суглобового хряща.

Показано підвищення в сироватці крові усіх ЦІК, особливо низькомолекулярних, на всіх стадіях дегенерації суглобового хряща, що посилюють аутоімунний компонент захворювання.

Оцінка моноцитарно-макрофагальної системи (ФЧ, ФІ, $HCT_{сп}$, $HCT_{ст}$) показала, що при вОА має місце недостатній імунний захист у вигляді зменшеної поглинальної здатності клітин, що сприяє порушенням переробки, елімінації екзогенних та ендогенних антигенів та активації проліферативних процесів у суглобовому хрящі та синовіальній оболонці.

CONCLUSIONS

In patients with OA, hypogammaglobulinemia is present, a decrease in the phagocytic component of immunity, against the background of which chronic sluggish inflammation in the articular cartilage and synovial membrane progresses.

In patients with OA, increased activation of C_{3a} and C_{5a} components of the complement system is determined, the level of which increases depending on the stage of articular cartilage degeneration.

An increase in the serum of all CICs, especially low molecular weight ones, has been shown at all stages of articular cartilage degeneration, which enhance the autoimmune component of the disease.

Assessment of the monocyte-macrophage system (PF , FI , NST_{sp} , NST_{st}) showed that in vOA there is insufficient immune protection in the form of reduced cell absorption capacity, which contributes to impaired processing, elimination of exogenous and endogenous antigens and activation of proliferative processes in the articular cartilage and synovial membrane.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Abramoff B.A., Caldera F.E. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options. *Medical Clinics*. 2020. № 104. P. 293–311. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.10.007>
2. Cope P.J., Ourradi K., Li Y., Sharif M. Models of osteoarthritis: the good, the bad and the promising. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019. № 27. P. 230–239. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.09.016>
3. Diamond L.E., Grant T., Uhlrich S.D. Osteoarthritis year in review 2023: biomechanics. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2024. № 32(2). P. 138–147. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2023.11.015>
4. Krakowski P., Rejniak A., Sobczyk J., Karpiński R. Cartilage integrity: a review of mechanical and frictional properties and repair approaches in osteoarthritis. *Healthcare*. 2024. № 12(16). 1648 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare12161648>
5. Лебеть І.С., Шевченко Н.С., Матвієнко О.В., Неліна І.М., Кашкалда Д.А., Лєтєго Г.В. Механізми формування остеоартрозу в підлітків. *Український ревматологічний журнал*. 2007. № 4. С. 3–6.
6. Haraden C.A., Huebner J.L., Hsueh M.F., Li Y.J., Kraus V.B. Synovial fluid biomarkers associated with osteoarthritis severity reflect macrophage and neutrophil related inflammation. *Arthritis Research & Therapy*. 2019. № 21(1). 146 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1923-x>
7. Tsuno H., Tanaka N., Naito M., Ohashi S., Iwasawa M., Kadoguchi T., Mitomi H., Matsui T., Furukawa H., Fukui N. Analysis of proteins released from osteoarthritic cartilage by compressive loading. *Scientific Reports*. 2023. № 13(1). 18292 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45472-x>
8. Пастер Е.У., Овод Е.В., Позур В.К. *Иммунология: практикум*. Київ: Вища школа, 1989. С. 330–336.
9. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. *Иммунологические исследования в клинике*. Київ: Здоров'я, 1978. 159 с.
10. Голуб О.І., Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Чернуський В.Г., Попов М.М., Лєтєго Г.В., Павлікова К.В. Роль патогенної та умовнопатогенної мікрофлори, що локалізується в ротоглотці в етіопатогенезі вторинного остеоартрозу. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2023. № 12. С. 22–28. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-03>
1. Abramoff BA, Caldera FE. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options. *Medical Clinics*. 2020;104:293–311. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.10.007>
2. Cope PJ, Ourradi K, Li Y, Sharif M. Models of osteoarthritis: the good, the bad and the promising. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019;27:230–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.09.016>
3. Diamond LE, Grant T, Uhlrich SD. Osteoarthritis year in review 2023: biomechanics. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2024;32(2):138–47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2023.11.015>
4. Krakowski P, Rejniak A, Sobczyk J, Karpiński R. Cartilage integrity: a review of mechanical and frictional properties and repair approaches in osteoarthritis. *Healthcare*. 2024;12(16):1648. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare12161648>
5. Lebetis IS, Shevchenko NS, Matvienko OV, Neline IM, Kashkald DA, Letyaho GV. Mechanisms of osteoarthritis formation in adolescents. *Ukrainian Rheumatology Journal*. 2007;(4):3–6. (In Ukrainian).
6. Haraden CA, Huebner JL, Hsueh MF, Li YJ, Kraus VB. Synovial fluid biomarkers associated with osteoarthritis severity reflect macrophage and neutrophil related inflammation. *Arthritis Research & Therapy*. 2019;21(1):146. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1923-x>
7. Tsuno H, Tanaka N, Naito M, Ohashi S, Iwasawa M, Kadoguchi T, et al. Analysis of proteins released from osteoarthritic cartilage by compressive loading. *Scientific Reports*. 2023;13(1):18292. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45472-x>
8. Paster EU, Ovod EV, Pozur VK. *Immunology: practicum*. Kyiv: Vyshcha shkola; 1989. p. 330–6. (In Ukrainian).
9. Chernushenko EF, Kogosova LS. *Immunological studies in clinical practice*. Kyiv: Zdorov'ya; 1978. 159 p. (In Ukrainian).
10. Holub OI, Liadova TI, Volobueva OV, Chernuskyi VG, Popov MM, Letyaho GV, Pavlikova KV. The role of pathogenic and opportunistic microflora localized in the oropharynx in the etiopathogenesis of secondary osteoarthritis. *Current Issues in Modern Medicine*. 2023;(12):22–8. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-03>

Перспективи подальших досліджень

Виявлені імунологічні порушення гуморальної та неспецифічної ланки імунітету при різних стадіях дегенерації суглобового хряща нададуть можливість уточнити патогенетичні механізми їх розвитку та розробити підходи імуномодулюючої терапії у хворих на вторинний остеоартрит.

Prospects for further research

The identified immunological disorders of humoral and non-specific immunity at different stages of articular cartilage degeneration will make it possible to clarify the pathogenetic mechanisms of their development and develop approaches to immunomodulatory therapy in patients with secondary osteoarthritis.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведене дослідження.

Conflict of interest

The authors of the manuscript consciously certify the absence of actual or potential conflicts of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the provided materials or who sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Робота виконувалася без фінансування.
Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, медичного факультету, кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування», номер державної реєстрації: 0123U105022, фундаментальна термін виконання: 2023–2028 рр., керівник – завідувачка кафедри, кандидат медичних наук, доцент О.В. Волобуєва.

Funding information

The work was carried out without funding.
The article is a fragment of the planned research work of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology «Study of the role of immune, autoimmune and metabolic disorders in the pathogenesis and consequences of the infectious process caused by bacteria, viruses, viral – bacterial associations in the acute, protracted and chronic course of the disease and improvement of treatment tactics», state registration number: 0123U105022, fundamental, implementation period: 2023–2028, head – Head of the Department, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor O.V. Volobueva.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Голуб Олексій Ігорович – аспірант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: o.golub.med@gmail.com

моб.: +38 (063) 499-21-20

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Чернуський В'ячеслав Григорович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: chernusky@karazin.ua

моб.: +38 (095) 146-36-17

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Летяго Ганна Володимирівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: letyago@karazin.ua

моб.: +38 (099) 778-37-23

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, участь у проведенні експериментальних досліджень, написання тексту статті, формулювання висновків.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Golub Oleksiy Ihorovich – Postgraduate student of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: e-mail: o.golub.med@gmail.com

моб.: +38 (063) 499-21-20

Author's contribution: research concept and design; collection and/or assembly of data; data analysis and interpretation; writing the article; critical revision of the article; final approval of the article.

Chernusky Viacheslav Hryhorovich – Doctors of Medical Sciences, Professor, Full Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: chernusky@karazin.ua

моб.: +38 (095) 146-36-17

Author's contribution: research concept and design; collection and/or assembly of data; data analysis and interpretation; writing the article; critical revision of the article; final approval of the article.

Letiaho Hanna Volodymyrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of Department of Pediatrics of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: letyago@karazin.ua

моб.: +38 (099) 778-37-23

Author's contribution: selection of literary sources according to the topic of the work, participation in conducting experimental research, writing the text of the article, formulating conclusions.

Павлікова Ксенія В'ячеславівна – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: k.pavlikova@karazin.ua
моб.: +38 (050) 873-37-08

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, участь у проведенні експериментальних досліджень, написання тексту статті, формулювання висновків.

Нікольська Ольга Сергіївна – студентка 2-го курсу медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: olanikolska2005@gmail.com
моб.: +38 (093) 512-79-78

Внесок автора: проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка.

Pavlikova Ksenia Viacheslavivna – Doctor of Philosophy in Health Care in Specialty «Medicine», Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: k.pavlikova@karazin.ua
моб.: +38 (050) 873-37-08

Author's contribution: selection of literary sources according to the topic of the work, participation in conducting experimental research, writing the text of the article, formulating conclusions.

Nikolska Olha Serhiivna – Student of School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: olanikolska2005@gmail.com
моб.: +38 (093) 512-79-78

Author's contribution: collection and/or assembly of data; data analysis and interpretation.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
24.12.2024

Отримано після рецензування
Received after review
02.02.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
07.06.2025

Опубліковано
Published
30.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-03>
УДК: 616.72-018.3-002-003.8:577.112



Значення деяких цитокінів у патогенезі вторинного остеоартриту залежно від стадії дегенерації суглобового хряща

Голуб О.І., <https://orcid.org/0009-0000-6239-7902>, e-mail: o.golub.med@gmail.com
Чернуський В.Г., <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>, e-mail: chernusky@karazin.ua
Летяго Г.В., <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>, e-mail: letyago@karazin.ua
Павлікова К.В., <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>, e-mail: k.pavlikova@karazin.ua
Нікольська О.С., <https://orcid.org/0009-0007-4113-2201>, e-mail: olha.nikolska@student.karazin.ua
Маланчук Р.О., <https://orcid.org/0009-0005-6515-2309>, e-mail: r.malanchuk@karazin.ua

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

The significance of some cytokines in the pathogenesis of secondary osteoarthritis depending on the stage of articular cartilage degeneration

Golub O.I., <https://orcid.org/0009-0000-6239-7902>, e-mail: o.golub.med@gmail.com
Chernusky V.H., <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>, e-mail: chernusky@karazin.ua
Letyago H.V., <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>, e-mail: letyago@karazin.ua
Pavlikova K.V., <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>, e-mail: k.pavlikova@karazin.ua
Nikolska O.S., <https://orcid.org/0009-0007-4113-2201>, e-mail: olha.nikolska@student.karazin.ua
Malanchuk R.O., <https://orcid.org/0009-0005-6515-2309>, e-mail: r.malanchuk@karazin.ua

V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

вторинний остеоартрит, деструкція, цитокіни, аутоантитіла ефektorні клітини.

Для кореспонденції:

Чернуський В'ячеслав Григорович
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: chernusky@karazin.ua

© Голуб О.І., Чернуський В.Г.,
Летяго Г.В., Павлікова К.В.,
Нікольська О.С., Маланчук Р.О., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Сучасні теорії розвитку вторинного остеоартриту підкреслюють роль різних цитокінів у його патогенезі (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП- α). Однак на сьогодні практично не показані зміни цитокінів у сироватці крові та синовіальній рідині на різних стадіях деструкції суглобового хряща, а також не визначена роль антицитокінових антитіл при вторинному остеоартриті.

Мета роботи – визначити рівень та динаміку сироваткових та синовіальних цитокінів при вторинному остеоартриті залежно від стадії дегенерації суглобового хряща.

Матеріали та методи. Дослідження проведено у 117 хворих віком 19–45 років, які поділялися на 4 групи залежно від стадії ураження суглобового хряща: стадія 1 – (< 10%); стадія 2 – (10–25%); стадія 3 – (25–50%); стадія 4 – (> 50%). Визначали рівень цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-13, ІЛ-18, ФНО- α , ІЛ-33) у сироватці крові та синовіальній рідині методом ІФА. Рівень аутоантитіл до вказаних цитокінів визначали в сироватці крові із застосуванням нефелометричної реакції Уан'є з кількісним визначенням антитіл у модифікації Н.М. Клемпарської.

Результати та їх обговорення. У роботі показана підвищена активність цитокінів прозапальної групи (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-12, ФНП- α) із найбільшим їх рівнем на початку розвитку вторинного остеоартриту, із зниженням при прогресуванні. Активність протизапальних цитокінів також зростала на початку розвитку цієї патології зі зниженням до 4 стадії дегенерації. Показано підвищення ($p < 0,01$) рівня усіх аутоантитіл у групах хворих на різних стадіях дегенерації суглобового хряща порівняно із контролем.

Висновки. У хворих на вторинний остеоартрит має місце зростання рівня прозапальних і протизапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-18, ФНП- α) на ранніх стадіях (1-ї та 2-ї стадії дегенерації суглобового хряща) та їх зниження на пізніх 3-й та 4-й стадіях дегенерації суглобового хряща. Підвищений рівень аутоантитіл до цитокінів ефektorних клітин не приводить до їх повної інактивації, що очевидно є підґрунтям до переходу хронічного млявого запалення в субклінічний перебіг.

Для цитування:

Голуб О.І., Чернуський В.Г., Летяго Г.В., Павлікова К.В., Нікольська О.С., Маланчук Р.О. Значення деяких цитокінів у патогенезі вторинного остеоартриту залежно від стадії дегенерації суглобового хряща. *Каразінський імунологічний журнал*. 2025. Т. 8, № 1 (15). С. 35–48. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-03>

Key words:

secondary osteoarthritis, destruction, cytokines, autoantibodies, effector cells.

For correspondence:

Chernusky Viacheslav Hryhorovych
V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: chernusky@karazin.ua

© Golub O.I., Chernusky V.H.,
Letiaho H.V., Pavlikova K.V.,
Nikolska O.S., Malanchuk R.O., 2025

ABSTRACT

Background. Modern theories of the development of secondary osteoarthritis emphasize the role of various cytokines in its pathogenesis (IL-1 β , IL-6, TNF- α). However, to date, changes in cytokines in blood serum and synovial fluid at different stages of articular cartilage destruction have not been shown, and the role of anti-cytokine antibodies in secondary osteoarthritis has not been determined.

Purpose – to determine the level and dynamics of serum and synovial cytokines in secondary osteoarthritis depending on the stage of articular cartilage degeneration.

Materials and Methods. The study was conducted in 117 patients aged 19 to 45 years, who were divided into 4 groups depending on the stage of articular cartilage damage: stage 1 (< 10%); stage 2 (10–25%); stage 3 (25–50%); stage 4 (> 50%). The level of cytokines (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-12, IL-13, IL-18, TNF- α , IL-33) in blood serum and synovial fluid was determined by ELISA. The level of autoantibodies to the indicated cytokines was determined in blood serum using the nephelometric Wainier reaction with quantitative determination of antibodies in the modification of N.M. Klemnarska.

Results. The work shows increased activity of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α) with their highest level at the beginning of the development of secondary osteoarthritis, with a decrease during progression. The activity of anti-inflammatory cytokines also increased at the beginning of the development of this pathology with a decrease until the 4th stage of degradation. An increase ($p < 0.01$) in the level of all autoantibodies in groups of patients at different stages of articular cartilage degeneration compared to controls was shown.

Conclusions. In patients with secondary osteoarthritis, there is an increase in the level of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, TNF- α) in the early stages (from stages 1 to 2 of articular cartilage degradation) and their decrease in the late stages 3 and 4 of articular cartilage degeneration. The increased level of autoantibodies to cytokines of effector cells does not lead to their complete inactivation, which is obviously the basis for the transition of chronic sluggish inflammation to a subclinical course.

For citation:

Golub OI, Chernusky VH, Letiaho HV, Pavlikova KV, Nikolska OS, Malanchuk RO. The significance of some cytokines in the pathogenesis of secondary osteoarthritis depending on the stage of articular cartilage degeneration. *Karazin Journal of Immunology*. 2025;8(1(15)):35–48. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-03>

ВСТУП

Згідно з сучасними даними в основі вторинного остеоартриту (ВОА) лежить хронічне запалення клітинно-тканинних структур суглобового хряща та синовіальної оболонки, в патогенезі якого важлива роль відводиться імунним порушенням та цитокіновому дисбалансу [1–3]. За сучасними даними цитокіни мають виражену біологічну активність, беруть активну участь у регуляції процесів гемопоезу, запалення, диференціювання та росту імункомпетентних клітин, репаративних процесів у тканинах, зокрема і у клітинно-тканинних структурах суглобового хряща та синовіальної оболонки.

Цитокіни – поліпептиди з молекулярною масою, що не перевищує 30 кД. Їх продуцентами є лімфоцити, макрофаги, гранулоцити, ретикулярні клітини, фібробласти, ендотеліальні клітини та інші типи клітин, продукція антитіл та переключення їх синтезу з одного класу на інший. Цитокінам притаманні плейотропність (здатність одного і того ж цитокіну викликати різні біологічні ефекти у різних типів клітин-

INTRODUCTION

According to current data, the basis of secondary osteoarthritis (sOA) is chronic inflammation of the cellular and tissue structures of articular cartilage and synovial membrane, in the pathogenesis of which an important role is played by immune disorders and cytokine imbalance [1–3]. According to current data, cytokines have pronounced biological activity, take an active part in the regulation of hematopoiesis, inflammation, differentiation and growth of immunocompetent cells, reparative processes in tissues, including in the cellular and tissue structures of articular cartilage and synovial membrane.

Cytokines are polypeptides with a molecular weight not exceeding 30 kD. Their producers are lymphocytes, macrophages, granulocytes, reticular cells, fibroblasts, endothelial cells and other cell types. Cytokines are characterized by pleiotropic properties (the ability of the same cytokine to cause different biological effects in different types of target cells), synergism and antagonism in action, cascade of effects and redundancy.

мішеній), синергізм та антагонізм у дії, каскадність ефектів та надмірність.

Синергізм цитокінів проявляється у посиленні ефектів окремих цитокінів, а антагонізм – у пригніченні або нейтралізації ефектів інших цитокінів. Також на дію одного цитокіну на клітину-мішень, викликає вироблення нових цитокінів тощо. Під надмірністю розуміють здатність різних клітин та однієї взятої клітини продукувати цитокіни з подібними біологічними ефектами. Потрібно відмітити, що у фізіологічно нормативних значеннях цитокінова мережа неспецифічна і може впливати на будь-які клітини, що містять відповідні рецептори та знаходяться в адекватній фізіологічній активності [4, 5].

Вторинний ОА характеризується хронічним запальним процесом у суглобі та альтерацією гіалінового хряща, з розпадом якого продукти деградації колагену та протеогліканів, потрапляючи в синовіальну рідину, виступають як специфічні антигени, а з іншого стимулюють ефекторні клітини по продукції цитокінів. Завдяки антигенспецифічності вони можуть набувати деструктивної дії, посилюючи аутоімунний компонент і апоптоз клітинно-тканинних структур синовіальної оболонки та суглобового хряща [5]. Запалення при ВОА розвивається поступово і стадійно, а імунологічні процеси носять аутоімунний характер за типом реакцій уповільненого типу, при якому на перший план виступають ірраціональні прояви здійснюють за допомогою цитокінів ефекторних клітин не тільки як регуляторної ланки імунітету, але і як патогенетичного фактора, який справляє деструктивну дію на клітинно-тканинні структури синовіальної оболонки та суглобового хряща. За впливом на суглобові та навколосуглобові тканини цитокіни поділяються на три групи – деструктивні (прозапальні IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-12, IL-18), регуляторні (проти-запальні IL-4, IL-10, IL-13, IFN- β) та анаболічні (чинники росту ІФР, EGF, IGF, TGF β) [5–7, 10]. Ми наводимо основні біологічні ефекти досліджуваних у роботі цитокінів у хворих на ВОА.

IL-1 β – його продукція здійснюється макрофагами синовіоцитами, хондроцитами та остеокластами. Стимулює вихід нейтрофілів з кісткового мозку, зростання та диференціювання лімфоцитів, бере участь в індукції синтезу багатьох цитокінів, хемокінів, матричних металопротеаз та ферментів, що сприяють руйнуванню хряща та кісткової тканини. IL-1 β відповідальний за прогресування ОА, його мішенями можуть бути синовіальні клітини, а також хондроцити та остецити, з чим пов'язана здатність руйнувати хрящові та кісткові тканини при їх залученні в запальний процес, підсилюючи експресію адгезивних молекул на ендотелії венул здатністю міграції прозапальних клітин та лімфоцитів у суглоб та синовіальну рідину. IL-1 β пригнічує синтез колагену та протеогліканів, сприяє продукції активатора плазміногену, стимулює синтез та вивільнення ейкозаноїдів простагландинів (PGE) та лейкотрієнів. IL-1 β стимулює продукцію активних форм кисню, здатних пошкоджувати суглобовий хрящ, посилює процес апоптозу хондроцитів.

IL-4 – продукується Т-хелперами 2-го типу і, подібно до IL-10, здатний інгібувати продукцію таких Th1-цитокінів, IL1, 2, 6, ФНП- α , ФН γ , макрофагальну активність NF- κ B, надавати проліферативний та активісний ефект на В-клітини, стимулює продукцію IgE.

Cytokine synergism is manifested in the enhancement of the effects of individual cytokines, and antagonism is manifested in the suppression or neutralization of the effects of other cytokines. Also, the effect of one cytokine on a target cell causes the production of new cytokines, etc. Redundancy is understood as the ability of different cells and one taken cell to produce cytokines with similar biological effects. It should be noted that in physiologically normative values, the cytokine network is nonspecific and can affect any cells that contain the corresponding receptors and are in adequate physiological activity [4, 5].

Secondary OA is characterized by a chronic inflammatory process in the joint and alteration of hyaline cartilage, with the disintegration of which the degradation products of collagen and proteoglycans entering the synovial fluid act as specific antigens, and on the other hand stimulate effector cells to produce cytokines. Due to antigen specificity, they can acquire a destructive effect, enhancing the autoimmune component and apoptosis of cell-tissue structures of the synovial membrane and articular cartilage [5]. Inflammation in sOA develops gradually and in stages, and immunological processes are autoimmune in nature by the type of delayed-type reactions in which irrational manifestations come to the fore, carried out with the help of cytokines of effector cells not only as a regulatory link of immunity, but also as a pathogenetic factor, exerting a destructive effect on the cell-tissue structures of the synovial membrane and articular cartilage. According to their effect on articular and periarticular tissues, cytokines are divided into three groups – destructive (pro-inflammatory IL-1 β , TNF α , IL-6, IL-12, IL-18), regulatory (anti-inflammatory IL-4, IL-10, IL-13, IFN β) and anabolic [5, 6, 7]. We present the main biological effects of the cytokines studied in the work in patients with OA. IL-1 β – its production is carried out by macrophages, synoviocytes, chondrocytes and osteoclasts. Stimulates the release of neutrophils from the bone marrow, the growth and differentiation of lymphocytes, participates in the induction of the synthesis of many cytokines, chemokines, matrix metalloproteases and enzymes that contribute to the destruction of cartilage and bone tissue. IL-1 β is responsible for the progression of OA, its targets can be synovial cells, as well as chondrocytes and osteocytes, which is associated with the ability to destroy cartilage and bone tissue when they are involved in the inflammatory process, enhancing the expression of adhesive molecules on the endothelium of venules, the ability to migrate pro-inflammatory cells and lymphocytes into the joint and synovial fluid. IL-1 β inhibits the synthesis of collagen and proteoglycans, promotes the production of plasminogen activator, stimulates the synthesis and release of eicosanoids prostaglandins (PGE) and leukotrienes. IL-1 β stimulates the production of reactive oxygen species that can damage articular cartilage, and enhances the process of chondrocyte apoptosis.

IL-4 – produced by T-helper cells of the 2nd type and, like IL-10, is able to inhibit the production of such Th1 cytokines, IL1, 2, 6, TNF- α , IFN γ , macrophage activity NF- κ B, have a proliferative and activating effect on B-cells, stimulates the production of IgE. IL-4 induces the expression of major histocompatibility complex class II molecules on macrophages and dendritic cells, participating in the maturation and activation of the latter and is able to inhibit the proliferation of synoviocytes.

IL-4 індукуює експресію молекул головного комплексу гістосумісності II класу на макрофагах, дендритних клітинах, беручи участь у дозріванні та активації останніх та здатний пригнічувати проліферацію синовіоцитів.

IL-6 – синтезується лімфоцитами, моноцитами, нейтрофілами, еозинофілами, В-клітинами, фібробластами, тучними клітинами, ендотеліальними клітинами, синовіальними фібробластами та макрофагами. IL-6 здатний активувати продукцію острофазових білків, антитіл В-клітин, хемокинів ендотеліальними клітинами, експресію молекул адгезії, викликати проліферацію синовіальних фібробластів та активувати остеокласти. IL-6 може брати участь у розвитку навколосуглобового остеопорозу та суглобової деструкції через вплив на диференціювання остеокластів, збільшення активності протеолітичного ферменту агреканаз та прискорення деградації протеоглікану. Виступаючи у синергизмі з IL-1 β та TNF α , IL-6 викликає зміни у субхондральній зоні. IL-6 здатний зменшувати втрати протеогліканів у період загострення у пацієнтів з ОА. Цей ефект зумовлений здатністю впливати на формування остеокластів, сприяючи тим самим кістковій резорбції.

IL-10 – продукується макрофагами, CD $^{+}$ ₅ В-клітинами, CD $^{+}$ ₄ Т-клітинами та моноцитами. IL-10 здатний пригнічувати експресію IL-1, 6, 8, ФНП- α і матриксних металопротеаз, пригнічує активність Th1-клітин; сприяє реалізації гуморальних імунних реакцій і виступає як супресорний цитокін щодо запальних процесів та адаптивних імунних реакцій клітинного типу; знижує синтез хондроцитів прозапальних цитокінів та інших медіаторів запалення (PGE2 тощо), інгібуючи апоптоз хондроцитів. Він має потужний протизапальний, імуномодуючий, імуносупресивний ефект. Важлива роль IL-10 полягає в інгібуванні надлишкового синтезу прозапальних цитокінів – IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, ФНП- α , γ -ІНФ активованими макрофагами і Th1 типу і синтез продуктованих ними цитокінів, тобто викликає зміни імунної відповіді з Th1 на Th2. IL-13 – продукується в основному гладкими та активованими Т-лімфоцитами. Поряд з IL-4 та IL-10 він бере участь у розвитку Th2-імунної відповіді; є модулятором активності моноцитів і В-клітин, при цьому він не надає прямого впливу на Т-клітини, але інгібує ефект на прозапальні цитокіни, що стимулюють початок запального процесу в суглобах у хворих на ОА.

IL-18 відіграє одну з ключових ролей у реалізації імунної відповіді за Th1-типом. Основними продуцентами IL-18 є макрофаги, лімфоцити, дендритні клітини, остеобласти; стимулює проліферацію Т-клітин, FasL-опосередковану цитотоксичну активність НК-клітин, продукцію Th1-клітинами IL-12 та ІНФ- γ , ГМКСФ, знижує продукцію IL-10 Th2-клітинами; у синовіальній оболонці суглоба та синовіальній рідині індукуює продукцію ФНП- α , ГМКСФ, ІНФ- γ та синтез прозапальних цитокінів та хемокинів.

ФНП- α – продукується макрофагами синовіальної тканини, його максимальна концентрація досягається в періоді загострення ОА за рахунок. Основним патогенетичними ефектами при ОА є збільшення продукції молекул адгезії, металопротеїназ, колагеназ, хемокинів та простагландинів. Клітинні структури тканин хряща, синовіальної оболонки, зв'язок та сухожилків мають на своїй зовнішній мембрані рецептори до ФНП- α . Зв'язування ФНП- α з відповідними рецеп-

IL-6 – synthesized by lymphocytes, monocytes, neutrophils, eosinophils, B-cells, fibroblasts, mast cells, endothelial cells, synovial fibroblasts and macrophages. IL-6 is able to activate the production of acute phase proteins, B-cell antibodies, chemokines by endothelial cells, the expression of adhesion molecules, induce the proliferation of synovial fibroblasts and activate osteoclasts. IL-6 may participate in the development of periarthral osteoporosis and joint destruction through its effect on osteoclast differentiation, increased activity of the proteolytic enzyme aggrecanase and accelerated proteoglycan degradation. Acting in synergy with IL-1 β and TNF α , IL-6 causes changes in the subchondral zone. IL-6 is able to reduce proteoglycan loss during exacerbations in OA patients. This effect is due to its ability to influence osteoclast formation, thereby promoting bone resorption. IL-10 – produced by macrophages, CD $^{+}$ ₅ B cells, CD $^{+}$ ₄ T cells and monocytes. IL-10 is able to suppress the expression of IL-1, 6, 8, TNF- α and matrix metalloproteases, suppresses the activity of Th1 cells; promotes the implementation of humoral immune reactions and acts as a suppressor cytokine in relation to inflammatory processes and adaptive immune reactions of the cell type; reduces the synthesis of chondrocytes of pro-inflammatory cytokines and other inflammatory mediators (PGE2, etc.), inhibiting chondrocyte apoptosis. It has a powerful anti-inflammatory, immunomodulatory, immunosuppressive effect. An important role of IL-10 is to inhibit the excessive synthesis of pro-inflammatory cytokines – IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , INF- γ by activated macrophages and Th1 type and the synthesis of cytokines produced by them, i.e. causes a change in the immune response from Th1 to Th2. IL-13 – is produced mainly by smooth and activated T-lymphocytes. Along with IL-4 and IL-10, it participates in the development of the Th2 immune response; it is a modulator of the activity of monocytes and B-cells, while it does not have a direct effect on T-cells, but inhibits the effect on pro-inflammatory cytokines that stimulate the onset of the inflammatory process in the joints in patients with OA. IL-18 plays one of the key roles in the implementation of the Th1-type immune response. The main producers of IL-18 are macrophages, lymphocytes, dendritic cells, osteoblasts; stimulates T-cell proliferation, FasL-mediated cytotoxic activity of NK cells, production of IL-12 and INF γ , GM-CSF by Th1 cells, reduces production of IL-10 by Th2 cells; in the synovial membrane of the joint and synovial fluid induces the production of TNF- α , GM-CSF, INF γ and the synthesis of pro-inflammatory cytokines and chemokines. TNF- α is produced by macrophages of the synovial tissue, its maximum concentration is reached during the period of exacerbation of OA due to. The main pathogenetic effects in OA are an increase in the production of adhesion molecules, metalloproteinases, collagenases, chemokines and prostaglandins. Cellular structures of cartilage, synovial membrane, ligaments and tendons have receptors for TNF- α on their outer membrane. Binding of TNF- α to the corresponding receptors leads to an increase in the volume of joint tissues and their death. TNF- α destroys the intercellular matrix of cartilage by activating caspases, namely -3 and -8, and inhibits the synthesis of its molecules. IL-33 – is released into the extracellular space when cells are damaged and is part of the immune response, which is implemented by reducing the forma-

торами призводить до збільшення об'єму тканин суглоба та їх загибелі. ФНП- α руйнує міжклітинний матрикс хряща шляхом активації каспаз, а саме -3 та -8, і пригнічує синтез його молекул.

IL-33 – вивільняється у позаклітинний простір при пошкодженні клітин, та є частиною імунної відповіді, яка реалізується через зменшення утворення макрофагів шляхом збільшення регуляторних Т-лімфоцитів. Не має прозапальної активності, стимулює продукцію Th2 – IL-4, IL-5, IL-13, вибірково активує продукцію Ig. При порушенні авідності та афінності антитіл підвищується і рівень IL-33 як в сироватці крові, так і в синовіальній рідині.

У численних роботах ретельно описуються питання впливу різних цитокінів на перебіг вОА, проте, на сьогодні у сучасній літературі не висвітлено питання щодо залежності рівня цитокінів від ступеня обсягу дегенерації суглобового хряща у пацієнтів з ОА.

Мета роботи – визначити рівень та динаміку сироваткових та синовіальних цитокінів у хворих на вторинний остеоартрит залежно від стадії дегенерації суглобового хряща.

tion of macrophages by increasing regulatory T-lymphocytes. It does not have pro-inflammatory activity, stimulates the production of Th2 – IL-4, IL-5, IL-13, selectively activates Ig production. When the avidity and affinity of antibodies are impaired, the level of IL-33 increases both in the blood serum and in the synovial fluid.

The works carefully describe the issues of the influence of various cytokines on the course of sOA, however, to date, the modern literature has not addressed the issue of the dependence of the level of cytokines on the degree of articular cartilage degeneration in patients with OA.

Objective – to study the level and dynamics of serum and synovial cytokines in patients with secondary osteoarthritis depending on the stage of articular cartilage degeneration.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Проведено дослідження у 117 хворих віком 19–45 років, які перебували на стаціонарному лікуванні у Artz Clinic (м. Харків) з приводу вторинного ОА колінного суглоба. Діагноз встановлювали згідно з Міжнародною класифікацією хвороби 10-го перегляду (МКХ-10) – M18.1. Контрольну групу склали 25 здорових добровольців. Міжнародним товариством з вивчення остеоартриту (OARSI) запропоновано нову класифікацію, яка дозволяє виділити 4 стадії ураження суглобового хряща від об'єму (%) дегенеративних змін: стадія 1 – (< 10%); стадія 2 – (10–25%); стадія 3 – (25–50%); стадія 4 – (> 50%).

Усім хворим проведено визначення рівня цитокінів (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-12, IL-13, IL-18, ФНО- α , IL-33) у сироватці крові та синовіальній рідині методом ІФА на імуноферментному аналізаторі RT-2100C (Rayto Electronic Inc., KHP) з використанням тест-систем Ridascreen (Німеччина). Рівень аутоантитіл до цитокінів у сироватці крові досліджували із застосуванням нефелометричної реакції Уан'є з кількісним визначенням антитіл у модифікації Н.М. Клемпарської, за такою процедурою: з ліктьової вени забирали кров натще в обсязі 10 мл у стерильну пробірку типу «Еппендорф», що містила 250 ОД розчину гепарину. Кров центрифугували, плазму відокремлювали в іншу пробірку. До мітки додавали фізіологічний розчин, і після збовтування додавали 2,5 мл розведеного антигену (цитокіну) у дозі по 0,1 мл. У подальшому суміш струшували і готували послідовні розведення цитокінів від 1:30 до 1:15360 (10 пробірок). У кювети ФЕК-М наливали по 1,7 мл плазми та фізіологічний розчин (контроль). Нуль встановлювали на воді. Потім брали 0,1 мл з 10 пробірки, додавали в дослідну і контрольну кювети, колориметрували, знову додавали 0,1 мл з 9 пробірки із фіксацією отриманих даних з ФЕК-М та інші. За результатами будували криву, де наявність «плато» або «піків» свідчить про присутність аутоантитіл у досліджуваній сироватці. Для кількісного визначення аутоантитіл до цитокінів використовували математичний аналіз отриманих

A study was conducted in 117 patients aged 19 to 45 years who were inpatients at Artz Clinic (Kharkiv) for secondary OA of the knee joint. The diagnosis was established according to the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10) – M18.1. The control group consisted of 25 healthy volunteers. The Osteoarthritis Study Society International (OARSI) proposed a new classification that allows us to distinguish 4 stages of articular cartilage damage based on the volume (%) of degenerative changes: stage 1 – (<10%); stage 2 – (10–25%); stage 3 – (25–50%); stage 4 – (> 50%).

All patients underwent determination of cytokine levels (IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-12, IL-13, IL-18, TNF- α , IL-33) in blood serum and synovial fluid by ELISA on an RT-2100C enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) (Rayto Electronic Inc., China) using Ridascreen test systems (Germany). The level of autoantibodies to cytokines in blood serum was investigated using the Wanier nephelometric reaction with quantitative determination of antibodies in the modification of N.M. Klemparskaya, according to the following procedure: fasting blood was taken from the cubital vein in a volume of 10 ml into a sterile Eppendorf tube containing 250 U of heparin solution. The blood was centrifuged, and the plasma was separated into another tube. Saline solution was added to the label, and after shaking, 2.5 ml of diluted antigen (cytokine) was added in a dose of 0.1 ml. The mixture was then shaken and serial dilutions of cytokines from 1:30 to 1:15360 (10 tubes) were prepared. 1.7 ml of plasma and saline (control) were poured into the FEC-M cuvette. Zero was set to water. Then 0.1 ml was taken from the 10th tube, added to the test and control cuvettes, colorimetrically measured, 0.1 ml was added again from the 9th tube with fixation of the data obtained with FEC-M, etc. According to the results, a curve was constructed, where the presence of a «plateau» or «peaks» indicates the presence of autoantibodies in the serum under study. For quantitative determination of autoantibodies to cytokines, mathematical analysis

за колориметрії результатів за спеціальною розрахунковою формулою [8, 9].

of the results obtained by colorimetry was used according to a special calculation formula [8, 9].

$$Q = 1 - \left[\frac{(x_2 - x_1)(x_3 - x_2) + (y_2 - y_1)(y_3 - y_2)}{\sqrt{(x_2 - x_1)^2 + (y_3 - y_2)^2} \sqrt{(x_3 - x_2)^2 + (y_3 - y_2)^2}} \right]$$

де x_1 та y_1 – відповідно абсциса та ордината точки P_1 , x_2 та y_2 – абсциса та ордината точки P_2 , x_3 та y_3 – абсциса та ордината точки P_3 .

Статистичну обробку отриманих результатів проводили із використанням IBM SPSS Statistics 22 із визначенням абсолютної величини та її похибки ($M \pm m$, абс.од.). Достовірність отриманих результатів визначали за критерієм Стюдента.

Пацієнти були інформовані щодо цілей дослідження та надали свою поінформовану згоду. Дослідження проведено з урахуванням основних положень і відповідно етичним та морально-правовим вимогам Статусу Української асоціації з біоетики та нормам GCP і GLP, принципам Гельсінської декларації прав людини, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицини.

Методики обстеження та лікувально-діагностичні заходи, використані в представленому клінічному випадку, були схвалені комісією з питань біомедицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (Протокол № 3/3 від 13.12.2023 р.) та проведені з письмовою згодою і відповідно до принципів біоетики з дотриманням прав людини (Гельсінська декларація «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальна декларація про біоетику та права людини (ЮНЕСКО) та відповідно до чинного в Україні законодавства.

where x_1 and y_1 are the abscissa and ordinate of point P_1 , x_2 and y_2 are the abscissa and ordinate of point P_2 , x_3 and y_3 are the abscissa and ordinate of point P_3 , respectively.

Statistical processing of the obtained results was carried out using IBM SPSS Statistics 22 with determination of the absolute value and its error ($M \pm m$, abs. units). The reliability of the obtained results was determined by the Student's criterion.

The study methods and all diagnostic and treatment measures used in the presented clinical case were approved by the Biomedical Ethics Commission of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Protocol No. 3/3 dated December 13, 2023) and conducted in accordance with the written consent and the ethical principles with respect for human rights (following the «Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects» and the «Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO)»).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Аналіз отриманих даних (табл. 1) показав, що для початкової стадії розвитку дегенерації суглобового хряща характерне підвищення активності цитокінів прозапальної групи (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-12, ФНП- α), яка проявлялася найбільшим їх рівнем на початку розвитку ВОА, з прогресивним зниженням при розвитку деструктивного процесу, але рівні прозапальних цитокінів все одно не досягали значень групи контролю.

Рівень ІЛ-1 β у сироватці крові пацієнтів із ВОА при першій стадії дегенерації суглобового хряща зростає у 8,5 рази ($p < 0,01$) порівняно із групою контролю. При подальшому прогресуванні патологічного процесу мало місце прогресивне зниження ІЛ-1 β , але його значення на 4-й стадії дегенерації суглобового хряща все одно були вищими, ніж в групі контролю у 2,5 рази ($p < 0,01$).

При оцінці значення іншого прозапального цитокіну ІЛ-6 із групою порівняння видно, що на початкових етапах розвитку ВОА, його рівень перевищував контроль майже у 7 разів ($p < 0,01$) і мав односпрямовану тенденцію із ІЛ-1 β , із подальшим прогресивним зниженням при поглибленні процесів деструкції ($p < 0,01$) більше, ніж 50% (4-та стадія). Рівень ІЛ-6 на 4-й стадії дегенерації суглобового хряща був більшим за контроль у 2 рази ($p < 0,01$).

Активність ІЛ-12 на першій стадії дегенерації суглобового хряща зростала з меншою інтенсивністю, ніж

Analysis of the obtained data (Table 1) showed that the initial stage of articular cartilage degradation is characterized by activation of the activity of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-12, TNF- α), which was manifested by their highest level at the beginning of sOA development, with a progressive decrease during progression, but the levels of pro-inflammatory cytokines still did not reach the values of the control group.

The level of IL-1 β in the serum of patients with sOA at the first stage of articular cartilage degradation increased by 8.5 times ($p < 0.01$) compared to the control group. With further progression of the pathological process, there was a progressive decrease in IL-1 β , but its values at the 4th stage of articular cartilage degradation were still higher than in the control group by 2.5 times ($p < 0.01$).

Comparing the values of another pro-inflammatory cytokine IL-6 with the comparison group, it is seen that at the initial stages of sOA development its level exceeded the control by almost 7 times ($p < 0.01$) and had a unidirectional trend with IL-1 β , with a further progressive decrease with deepening of the destruction processes ($p < 0.01$) by more than 50% (stage 4). The level of IL-6 at the 4th stage of articular cartilage degradation was 2 times higher than the control ($p < 0.01$).

The activity of IL-12 at the first stage of articular cartilage degradation increased with less intensity than

ІЛ-1 та ІЛ-6, але була вищою порівняно із нормою у 5,5 разу ($p < 0,01$). Подальше прогресування вОА на 4-ї стадії дегенерації показало перевищення значення ІЛ-12 від групи контролю у 2,5 разу ($p < 0,01$).

IL-1 and IL-6, but was higher compared to the norm by 5.5 times ($p < 0.01$). Further progression of sOA at the 4th stage of degradation showed an excess of IL-12 values from the control group by 2.5 times ($p < 0.01$).

Таблиця 1. Рівень цитокінів у сироватці крові хворих на вОА в періоді загострення залежно від стадії дегенерації суглобового хряща, ($M \pm m$), пг/мл

Table 1. Serum cytokine levels in patients with sOA during the exacerbation period depending on the stage of articular cartilage degeneration, ($M \pm m$), pg/ml

Стадія об'єму дегенерації суглобового хряща Volume stage of articular cartilage degeneration	Кількість хворих Number of patients	Цитокіни / Cytokines										
		ІЛ-1β IL-1β	ІЛ-4 IL-4	ІЛ-6 IL-6	ІЛ-10 IL-10	ІЛ-12 IL-12	ІЛ-13 IL-13	ІЛ-18 IL-18	ФНО-α FTN-α	ІЛ-33 IL-33	ІЛ-1β IL-1β ІЛ-10 IL-10	ІЛ-6 IL-6 ІЛ-10 IL-10
Стадія 1 / Stage 1 ($<10\%$)	23	297,5 ^а ±10,4	98,7 ^а ±6,3	287,9 ^а ±9,6	7,4 ^а ±1,8	185,4 ^а ±7,3	112,3 ^а ±5,7	276,4 ^а ±12,4	374,8 ^а ±11,8	3,5 ^а ±1,2	40,2 ^а ±4,2	38,9 ^а ±3,7
Стадія 2 / Stage 2 (10–25%)	36	198,7 ^а ±8,6	86,5 ^а ±5,2	213,7 ^а ±8,7	6,2 ^а ±1,6	169,8 ^а ±6,9	96,7 ^а ±4,5	72,6±9,8	286,5 ^а ±9,6	4,7 ^а ±1,4	30,2 ^а ±3,8	34,4 ^а ±3,5
Стадія 3 / Stage 3 (25–50%)	34	115,4 ^а ±6,7	67,9 ^а ±4,8	128,6 ^а ±5,4	4,9 ^а ±1,4	119,3 ^а ±5,6	72,4±4,2	103,5±6,9	197,6 ^а ±8,9	7,3 ^а ±1,9	23,5±3,2	26,2±2,9
Стадія 4 / Stage 4 ($> 50\%$)	24	80,9 ^а ±5,3	46,4 ^а ±3,9	91,2 ^а ±4,8	3,6 ^а ±1,3	81,5 ^а ±4,5	54,6 ^а ±3,9	87,3±4,3	142,1 ^а ±7,5	8,6 ^а ±2,1	22,4±2,8	25,3±2,3
Здорові донори Healthy donors	25	34,9±3,6	27,2±2,5	41,3±3,7	2,4±0,13	31,7±3,8	40,2±2,8	68,2±2,6	24,2±2,3	1,6±0,12	14,5±1,7	17,2±2,1

Примітки:

* – достовірні відмінності показників на різних стадіях деструктивного процесу від групи здорових донорів ($p < 0,01$);

α – достовірні відмінності показників між 1-ю та 4-ю стадією деструктивного процесу в суглобовому хрящі ($p < 0,01$);

Δ – достовірні відмінності показників групи з 4-ю стадією з групою контролю ($p < 0,01$).

Note:

* – significant differences in indicators at different stages of the destructive process from the group of healthy donors ($p < 0.01$);

α – significant differences in indicators between the 1st and 4th stages of the destructive process in the articular cartilage ($p < 0.01$);

Δ – significant differences in indicators of the 4th stage group with the control group ($p < 0.01$).

Динаміка рівня ІЛ-18 відповідала загальній тенденції групи прозапальних цитокінів, проте вона мала свої відмінності. На початковому етапі розвитку вОА його концентрація зростала лише у 2 рази ($p < 0,01$) і поступово знижувалася до таких значень, при яких відмінність між концентраціями ІЛ-18 на 3-й та 4-й стадії дегенерації суглобового хряща достовірно не відрізнялася від групи контролю.

Рівень ФНП- α був найвищим серед усіх цитокінів на першій стадії дегенерації суглобового хряща. Він перевищував значення групи контролю у 15,5 разу. В подальшому мала місце динаміка аналогічна іншим цитокінам, але його рівень у 5,5 разу був вищим за контроль при 4-й стадії дегенерації.

Активність протизапальних цитокінів також зростала на початку розвитку вОА, але ця тенденція була значно меншою порівняно із прозапальними цитокінами. Так, рівень ІЛ-4 при першій стадії дегенерації суглобового хряща збільшувався у 3,63 разу ($p < 0,01$), а ІЛ-10 у 3,08 разу ($p < 0,01$), ІЛ-13 у 2,79 разу ($p < 0,01$) порівняно із контролем, а при 4 стадії дегенерації – у 1,7, 1,5 та 1,3 разу відповідно. Певна відмінність визначалася із динамікою значень ІЛ-33 залежно від стадії деструктивного процесу. Рівень цього цитокіну прогресивно зростав залежно від стадій і перевищував контроль на 4-й стадії деструктивного процесу у 8 разів ($p < 0,01$).

Співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів ІЛ-1 β /ІЛ-10 та ІЛ-6/ІЛ-10 на 1-й стадії деструктивного процесу було вищим за групу контролю у 2,5 разу ($p < 0,01$) за рахунок великих значень прозапальних цитокінів, але по мірі інтенсифікації деструктивних процесів у суглобовому хрящі

The dynamics of the IL-18 level corresponded to the general trend of the group of pro-inflammatory cytokines, but it had its own differences. At the initial stage of the development of sOA, its concentration increased only 2 times ($p < 0.01$) and gradually decreased to such values, at which the difference between the concentrations of IL-18 at stages 3 and 4 of articular cartilage degradation did not differ significantly from the control group.

The level of TNF- α was the highest among all cytokines at the first stage of articular cartilage degradation. It exceeded the value of the control group by 15.5 times. Subsequently, the dynamics were similar to other cytokines, but its level was 5.5 times higher than the control at stage 4 of degradation.

The activity of anti-inflammatory cytokines also increased at the beginning of the development of sOA, but this trend was much smaller compared to pro-inflammatory cytokines. Thus, the level of IL-4 at the first stage of articular cartilage degradation increased by 3.63 times ($p < 0.01$), and IL-10 by 3.08 times ($p < 0.01$), IL-13 by 2.79 times ($p < 0.01$) compared to the control, and at the 4th stage of degradation – by 1.7, 1.5 and 1.3 times, respectively. A certain difference was determined with the dynamics of IL-33 values depending on the stage of the destructive process. The level of this cytokine progressively increased depending on the stages and exceeded the control at the 4th stage of the destructive process by 8 times ($p < 0.01$).

The ratio of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines IL-1 β /IL-10 and IL-6/IL-10 at stage 1 of the destructive process was 2.5 times higher than in the control group ($p < 0.01$) due to the high values of pro-inflammatory cytokines, but as the destructive processes

до 4-ї стадії значення прозапальних цитокінів ІЛ-1 β та ІЛ-6 знижувалися, що призводило до відповідного зниження їх співвідношень, практично до рівня групи контролю.

Визначення вмісту цитокінів у сироватці дозволяє оцінити системну реакцію організму у даного контингенту хворих [6, 11]. У той же час визначення спектра цитокінів в осередку патологічного процесу в клітинно-тканинних структурах хряща та синовіальної рідини, на наш погляд, є найбільш перспективним, особливо, якщо враховувати, що за своїм біохімічним складом синовіальна рідина подібна до плазми крові. У зв'язку з цим ми вирішили провести дослідження рівня цитокінів у синовіальній рідині у хворих на ВОА залежно від стадії дегенерації суглобового хряща (табл. 2).

in the articular cartilage intensified to stage 4, the values of pro-inflammatory cytokines IL-1 β and IL-6 decreased, which led to a corresponding decrease in their ratios, almost to the level of the control group.

Determination of cytokine content in serum allows to assess the systemic reaction of the organism in this contingent of patients [6, 11]. At the same time, determination of the spectrum of cytokines in the focus of the pathological process in the cellular and tissue structures of cartilage and synovial fluid, in our opinion, is the most promising. Especially, considering that in its biochemical composition synovial fluid is similar to blood plasma. In this regard, we decided to conduct a study of the level of cytokines in synovial fluid in patients with OA depending on the stage of articular cartilage degeneration (Table 2).

Таблиця 2. Рівень цитокінів у синовіальній рідині при вторинному ОА у періоді загострення залежно від стадії дегенерації суглобового хряща, (M $\pm$ m), пг/мл

Table 2. Cytokine levels in the synovial fluid of patients with secondary OA during the exacerbation period depending on the stage of articular cartilage degeneration, (M $\pm$ m), pg/ml

Стадія дегенерації суглобового хряща Volume stage of articular cartilage degeneration	Кількість хворих Number of patients	Цитокіни / Cytokines										
		ІЛ-1 β IL-1 β	ІЛ-4 IL-4	ІЛ-6 IL-6	ІЛ-10 IL-10	ІЛ-12 IL-12	ІЛ-13 IL-13	ІЛ-18 IL-18	ФНО- α FTN- α	ІЛ-33 IL-33	ІЛ-1 β ІЛ-10 IL-1 β IL-10	ІЛ-6 ІЛ-10 IL-6 IL-10
Стадія 1 / Stage 1 (<10%)	23	198,6 $\pm$ 8,7	38,4 $\pm$ 3,8	232,4 $\pm$ 10,8	9,5 $\pm$ 2,7	96,8 $\pm$ 3,4	85,3 $\pm$ 4,6	35,4 $\pm$ 2,5	247,6 $\pm$ 9,4	1,9 $\pm$ 0,4	20,9 $\pm$ 1,8	24,4 $\pm$ 3,6
Стадія 2 / Stage 2 (10–25%)	36	163,8 $\pm$ 6,9	29,5 $\pm$ 4,3	196,9 $\pm$ 11,2	6,9 $\pm$ 2,1	89,5 $\pm$ 4,3	74,8 $\pm$ 3,8	63,2 $\pm$ 3,6	169,7 $\pm$ 6,9	2,3 $\pm$ 0,6	23,6 $\pm$ 2,3	28,5 $\pm$ 3,8
Стадія 3 / Stage 3 (25–50%)	34	113,4 $\pm$ 5,8	16,7 $\pm$ 3,2	124,5 $\pm$ 9,3	3,7 $\pm$ 1,2	62,6 $\pm$ 5,2	52,4 $\pm$ 2,6	94,5 $\pm$ 4,7	98,9 $\pm$ 5,3	3,9 $\pm$ 0,9	27,0 $\pm$ 2,6	29,2 $\pm$ 2,4
Стадія 4 / Stage 4 (> 50%)	24	76,7 $\pm$ 4,3	5,3 $\pm$ 2,4	89,8 $\pm$ 5,6	1,8 $\pm$ 0,6	43,2 $\pm$ 2,8	36,1 $\pm$ 3,2	128,3 $\pm$ 8,4	73,5 $\pm$ 4,8	5,8 $\pm$ 1,3	42,6 $\pm$ 3,7	49,8 $\pm$ 4,3
Здорові донори Healthy donors	25	16,2 $\pm$ 3,4	4,1 $\pm$ 0,9	6,3 $\pm$ 1,2	1,6 $\pm$ 0,3	14,8 $\pm$ 3,5	18,6 $\pm$ 2,8	10,7 $\pm$ 3,6	35,3 $\pm$ 4,6	0,9 $\pm$ 0,08	10,1 $\pm$ 2,3	3,9 $\pm$ 1,4

Примітки:

- * – достовірні відмінності показників на різних стадіях деструктивного процесу від групи здорових донорів ($p < 0,001$);
- α – достовірні відмінності показників між 1-ю та 4-ю стадією деструктивного процесу в суглобовому хрящі ($p < 0,01$);
- # – достовірні відмінності показників групи з 4-ю стадією з групою контролю ($p < 0,05$).

Note:

- * – significant differences in indicators at different stages of the destructive process from the group of healthy donors ($p < 0.001$);
- α – significant differences in indicators between the 1st and 4th stages of the destructive process in the articular cartilage ($p < 0.01$);
- # – significant differences in indicators of the 4th stage group with the control group ($p < 0.05$).

Виходячи з отриманих даних щодо рівнів прозапальних та протизапальних цитокінів у синовіальній рідині видно, що їх динаміка схожа до змін у сироватці крові, тому ми зробили порівняльну графічну картину змін цитокінів, що вивчалися, в сироватці крові та синовіальній рідині (рис. 1).

З рис. 1 видно, що ІЛ-1 β прогресивно знижувався як у крові, так і в синовіальній рідині, причому вже на третій стадії деструктивного процесу відбулося зрівняння до значень цього інтерлейкіну у синовіальній рідині. Прозапальний цитокін ІЛ-6 у сироватці крові досягав значень у синовіальній рідині вже на 2 стадії деструктивного процесу в суглобовому хрящі. Зміни ІЛ-12 та ФНП- α як у синовіальній рідині, так і в сироватці крові відбувалися паралельно один одному. Тільки значення ІЛ-18 у сироватці крові не відповідали його змінам у синовіальній рідині – і йшли в протилежному один одному напрямі.

Протизапальні цитокіни (ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13) також мали свої послідовності у крові та синовіальній рідині (рис. 2).

Based on the obtained data on the levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines in the synovial fluid, it is clear that their dynamics are similar to changes in blood serum, so we made a comparative graphic picture of changes in the cytokines studied in blood serum and synovial fluid (Fig. 1).

Fig. 1 shows that IL-1 β progressively decreased both in the blood and in the synovial fluid, and already at the third stage of the destructive process, it was equalized to the values of this interleukin in the synovial fluid. The pro-inflammatory cytokine IL-6 in the blood serum reached the values in the synovial fluid already at the 2nd stage of the destructive process in the articular cartilage. Changes in IL-12 and TNF- α in both the synovial fluid and blood serum occurred in parallel with each other. Only the values of IL-18 in the blood serum did not correspond to its changes in the synovial fluid – and went in the opposite direction to each other.

Anti-inflammatory cytokines (IL-4, IL-10, IL-13) also had their own sequences in the blood and synovial fluid (Fig. 2).

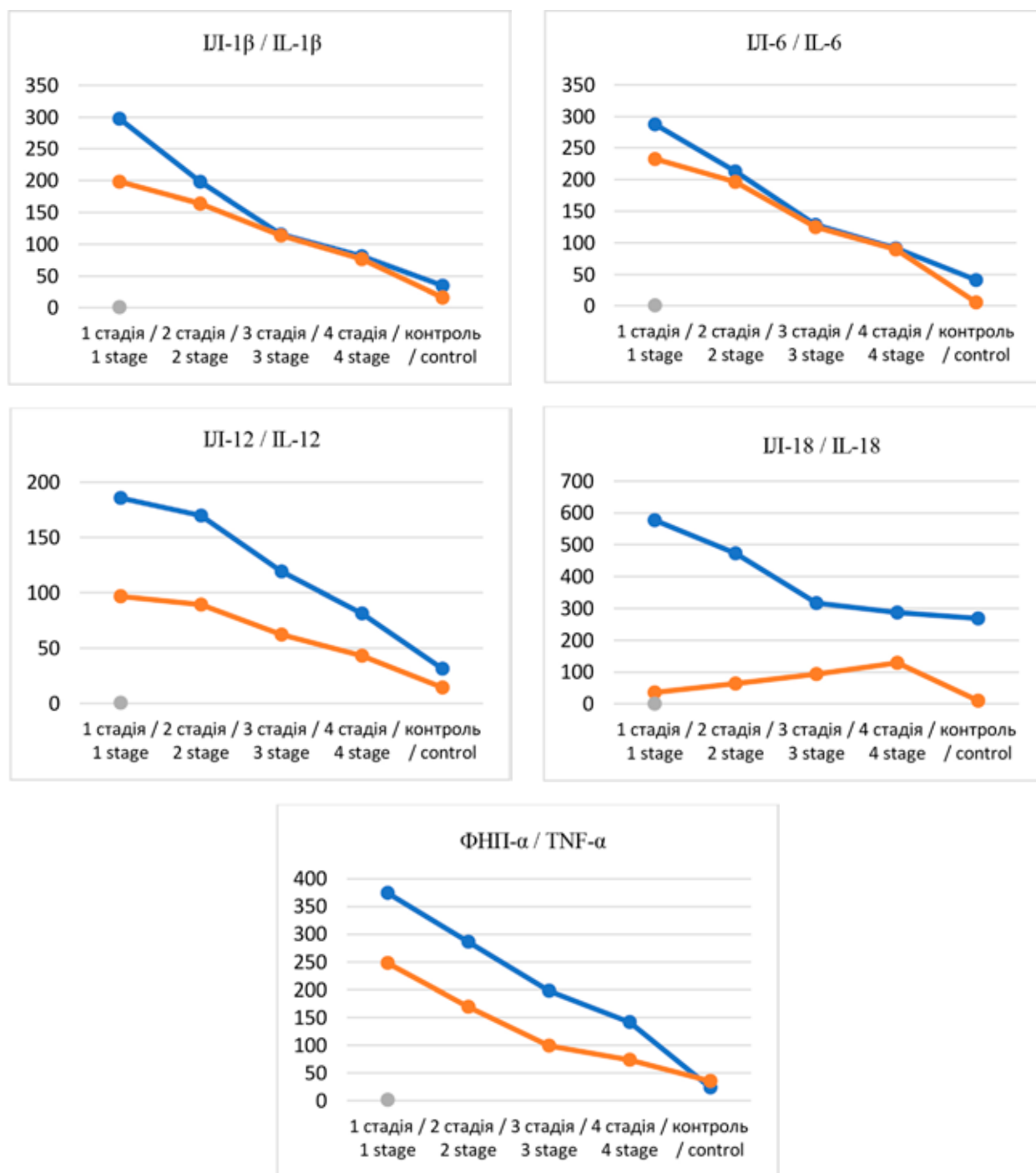


Рис. 1. Динаміка показників прозапальних цитокінів в сироватці крові та синовіальній рідині залежно від стадії деструктивного процесу у суглобовому хрящі (пг/мг):
 помаранчева лінія – вміст у синовіальній рідині, синя лінія – рівень у сироватці крові

Fig. 1. Dynamics of pro-inflammatory cytokines in blood serum and synovial fluid depending on the stage of the destructive process in articular cartilage (pg/mg):
 orange line – content in synovial fluid, blue line – level in blood serum

Показано, що рівні ІЛ-4 та ІЛ-13 у крові та синовіальній рідині змінювалися паралельно залежно від стадії деструктивного процесу в суглобовому хрящі. Певні особливості мав ІЛ-10, значення якого в сироватці крові при другій стадії деструктивного процесу в суглобовому хрящі досягали його рівня в синовіальній рідині, а вже при 3-й та 4-й стадії деструктивного процесу були суттєво нижчими, ніж у синовіальній рідині, що, очевидно, є певною особливістю перебігу ВОА на більш пізніх стадіях патологічного процесу.

It was shown that IL-4 and IL-13 in the blood and synovial fluid changed in parallel depending on the stage of the destructive process in the articular cartilage. IL-10 had certain features, the values of which in the blood serum at the second stage of the destructive process in the articular cartilage reached its level in the synovial fluid, and already at the 3rd and 4th stages of the destructive process were significantly lower than in the synovial fluid, which, obviously, is a certain feature of the course of sOA at later stages of the pathological process.

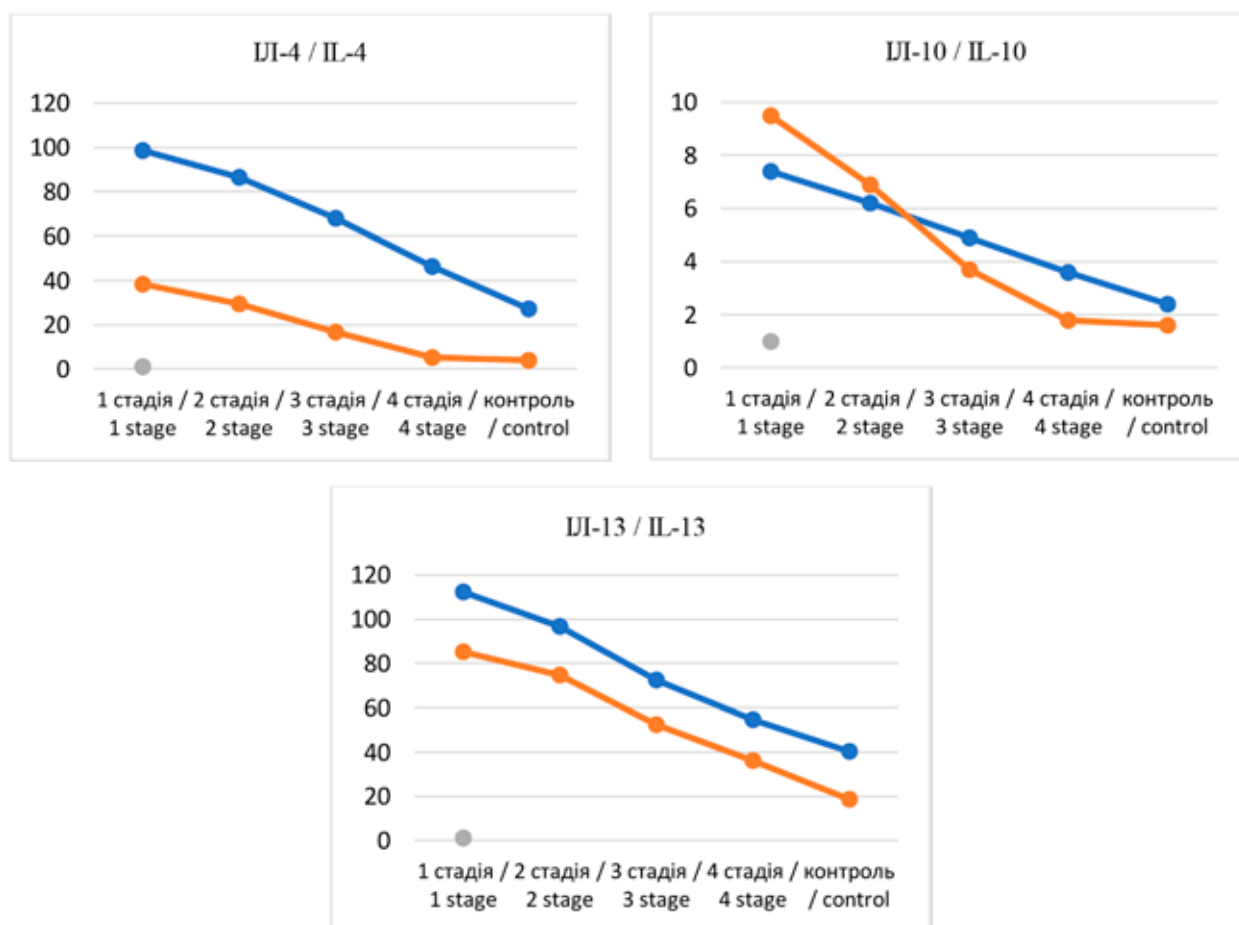


Рис. 2. Динаміка показників протизапальних цитокінів у сироватці крові та синовіальній рідині залежно від стадії деструктивного процесу в суглобовому хрящі (пг/мг):
 помаранчева лінія – вміст у синовіальній рідині, синя лінія – рівень у сироватці крові
Fig. 2. Dynamics of anti-inflammatory cytokines in blood serum and synovial fluid depending on the stage of the destructive process in articular cartilage (pg/mg):
 orange line – content in synovial fluid, blue line – level in blood serum

Тривалий вплив прозапальних цитокінів на клітинно-тканинні структури суглобового хряща на тлі зниженої активності протизапальних цитокінів призводить до їх деструкції, апоптозу та до вироблення аутоантитіл на так звані «секвестранти», що зумовлює прогресування хронічного запалення на аутоімунній основі [12]. На більш пізніх етапах розвитку ВОА долучаються проліферативні процеси, які інтенсифікуються на тлі подальшого зниження рівнів прозапальних та протизапальних цитокінів [13]. Проліферативна реакція фагоцитарних елементів має перебіг на тлі аутоімунного контролю клітинно-тканинних структур суглобового хряща, і спрямована на його усунення через утворення волокнистих структур сполучної тканини з їх подальшим фіброзуванням та розвитком фіброзної тканини в суглобі з порушенням його функціональної активності [14].

Обґрунтовуючи імунопатологічну роль цитокінів ефекторних клітин у патогенезі ВОА [12] ми враховували, що їх підвищений рівень також має підпадати під імунологічний контроль організму. З урахуванням цього нами проведено серію імунологічних досліджень щодо кількісного визначення антицитокінових аутоантитіл у крові хворих на ВОА (табл. 3).

Prolonged exposure to proinflammatory cytokines on the cellular and tissue structures of articular cartilage against the background of reduced activity of anti-inflammatory cytokines leads to their destruction, apoptosis and the production of autoantibodies to the so-called «sequestrants», which causes the progression of chronic inflammation on an autoimmune basis [12]. At later stages of the development of sOA, proliferative processes are involved, which intensify against the background of a further decrease in the levels of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines [13]. The proliferative reaction of phagocytic elements occurs against the background of autoimmune control of the cellular and tissue structures of articular cartilage and is aimed at its elimination through the formation of fibrous connective tissue structures with their subsequent fibrosis and the development of fibrous tissue in the joint with a violation of its functional activity [14].

Substantiating the immunopathological role of cytokines of effector cells in the pathogenesis of sOA [12], we took into account that their increased level should also fall under the immunological control of the organism. Taking this into account, we conducted a series of immunological studies on the quantitative determination of anticytokine autoantibodies in the blood of patients with sOA (Table 3).

Таблиця 3. Дані кількісного визначення аутоантитіл до цитокінів у крові хворих на вторинний ОА в періоді загострення залежно від стадії дегенерації суглобового хряща ($X \pm Sx$), ум. од.

Table 3. Quantitative data on autoantibodies to cytokines in the blood of patients with secondary OA during the exacerbation period depending on the stage of articular cartilage degeneration ($X \pm Sx$), conventional units

Стадія дегенерації суглобового хряща Volume stage of articular cartilage degeneration	Кількість хворих Number of patients	Рівень аутоантитіл в крові до цитокінів ефektorних клітин The level of autoantibodies in the blood to cytokines of effector cells								
		ІЛ-1 β IL-1 β	ІЛ-4 IL-4	ІЛ-6 IL-6	ІЛ-10 IL-10	ІЛ-12 IL-12	ІЛ-13 IL-13	ІЛ-18 IL-18	ФНО- α FTN- α	ІЛ-33 IL-33
Стадія 1 / Stage 1 (<10%)	23	0,16 $\pm$ 0,03 ^{а*}	0,12 $\pm$ 0,02 ^{а*}	0,15 $\pm$ 0,04 ^{а*}	0,16 $\pm$ 0,05 ^{а*}	0,13 $\pm$ 0,02 [*]	0,15 $\pm$ 0,03 ^{а*}	0,18 $\pm$ 0,04 ^{а*}	0,22 $\pm$ 0,05 ^{а*}	0,12 $\pm$ 0,03 ^{а*}
Стадія 2 / Stage 2 (10–25%)	36	0,23 $\pm$ 0,04 [*]	0,19 $\pm$ 0,05 [*]	0,24 $\pm$ 0,06 [*]	0,18 $\pm$ 0,07 [*]	0,15 $\pm$ 0,03 [*]	0,18 $\pm$ 0,02 [*]	0,20 $\pm$ 0,05 [*]	0,24 $\pm$ 0,06 [*]	0,17 $\pm$ 0,04 [*]
Стадія 3 / Stage 3 (25–50%)	34	0,34 $\pm$ 0,05 ^{##}	0,26 $\pm$ 0,06 ^{##}	0,33 $\pm$ 0,08 [*]	0,20 $\pm$ 0,04 [*]	0,27 $\pm$ 0,05 [*]	0,25 $\pm$ 0,03 [*]	0,28 $\pm$ 0,02 [*]	0,39 $\pm$ 0,07 [*]	0,31 $\pm$ 0,06 ^{##}
Стадія 4 / Stage 4 (> 50%)	24	0,42 $\pm$ 0,07 ^{а##}	0,30 $\pm$ 0,08 ^{а##}	0,44 $\pm$ 0,09 ^{а##}	0,23 $\pm$ 0,06 ^{а##}	0,35 $\pm$ 0,07 ^{а##}	0,31 $\pm$ 0,06 ^{а##}	0,42 $\pm$ 0,08 ^{а##}	0,48 $\pm$ 0,09 ^{а##}	0,45 $\pm$ 0,08 ^{а##}
Здорові донори Healthy donors	25	0,05 $\pm$ 0,02	0,04 $\pm$ 0,01	0,06 $\pm$ 0,03	0,02 $\pm$ 0,01	0,03 $\pm$ 0,01	0,04 $\pm$ 0,02	0,06 $\pm$ 0,02	0,07 $\pm$ 0,03	0,02 $\pm$ 0,01

Примітки:

- * – достовірні відмінності показників на різних стадіях деструктивного процесу від групи здорових донорів ($p < 0,01$);
- α – достовірні відмінності показників між 1-ю та 4-ю стадією деструктивного процесу в суглобовому хрящі ($p < 0,05$);
- # – достовірні відмінності показників групи з 4-ю стадією з групою контролю ($p < 0,05$).

Note:

- * – significant differences in indicators at different stages of the destructive process from the group of healthy donors ($p < 0.01$);
- α – significant differences in indicators between the 1st and 4th stages of the destructive process in the articular cartilage ($p < 0.05$);
- # – significant differences in indicators of the 4th stage group with the control group ($p < 0.05$).

Отримані дані показали достовірне ($p < 0,01$) підвищення рівня усіх аутоантитіл у групах хворих на різних стадіях дегенерації суглобового хряща порівняно із контролем. Рівень аутоантитіл до прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-18, ФНП- α) прогресивно зростав від 1-ї до 4-ї стадії дегенерації суглобового хряща і в середньому вже на першій стадії дегенерації суглобового хряща зростав більше, ніж у 2–3 рази порівняно із контролем ($p < 0,05$), а на 4-й стадії аутоантитіла перевищували контроль у 7–8 разів ($p < 0,05$). Протизапальні цитокіни також зазнали вплив з боку аутоантитіл у вигляді суттєвого зростання їх рівня зі збільшенням стадії деструктивного процесу. Мінімальний рівень зростання аутоантитіл до ІЛ-4 та ІЛ-13 був у 3 рази, проте аутоантитіла до ІЛ-10 вже при першій стадії деструктивного процесу зростали у 8 разів порівняно із контролем ($p < 0,05$). На 4-й стадії деструктивного процесу рівень аутоантитіл до ІЛ-4 та ІЛ-13 зростав у 4–5 разів ($p < 0,05$), тоді як до ІЛ-10 підвищувався у 11 разів ($p < 0,05$), що очевидно вказує на порушення регуляторної функції ІЛ-10 та підвищеного рівня його контролю з боку імунної системи.

Отримані дані свідчать, що з боку гуморальної системи імунітету виявляється здатність до нівелювання прозапальних та протизапальних цитокінів ефektorних клітин, що узгоджується з даними попередніх досліджень [13, 14]. Напружене аутолітоутворення проти цитокінів ефektorних клітин не приводить до їх повної інактивації, що може сприяти переходу хронічного млявого запалення в субклінічний перебіг захворювання.

The obtained data showed a significant ($p < 0.01$) increase in the level of all autoantibodies in groups of patients at different stages of articular cartilage degeneration compared to the control [13, 14]. The level of autoantibodies to pro-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, TNF- α) progressively increased from 1 to 4 stages of articular cartilage degradation and on average already at the first stage of articular cartilage degradation increased by more than 2–3 times compared to the control ($p < 0.05$), and at stage 4 autoantibodies exceeded the control by 7–8 times ($p < 0.05$). Anti-inflammatory cytokines were also affected by the side of autoantibodies, in the form of a significant increase in their level with an increase in the stage of the destructive process. The minimum level of increase in autoantibodies to IL-4 and IL-13 was 3 times, but autoantibodies to IL-10 already at the first stage of the destructive process increased 8 times compared to the control ($p < 0.05$). At the 4th stage of the destructive process, the level of autoantibodies to IL-4 and IL-13 increased 4–5 times ($p < 0.05$), while to IL-10 increased 11 times ($p < 0.05$), which obviously indicates a violation of the regulatory function of IL-10 and an increased level of its control by the immune system. The obtained data indicate that the humoral immune system has the ability to neutralize pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines of effector cells. Intense autoantibody formation against cytokines of effector cells does not lead to their complete inactivation, which may contribute to the transition of chronic sluggish inflammation into a subclinical course of the disease.

ВИСНОВКИ

CONCLUSIONS

У хворих на вторинний ОА має місце підвищення рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-12, ІЛ-18, ФНП- α у сироватці крові та синовіальній рідині

In patients with secondary OA, there is a shift in the level of proinflammatory cytokines IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, FNP- α in blood syrovacy and synovial range by 1 and

на 1-й та 2-й стадії дегенерації суглобового хряща та їх зниження на 3-й та 4-й стадіях дегенерації суглобового хряща.

Прозапальні цитокіни ІЛ-4, ІЛ-10, ІЛ-13 у хворих на вторинний ОА не нівелюють каскад прозапальних цитокінів, що визначає прогресування хронічного з млявим перебігом запального процесу в суглобовому хрящі.

Аутоімунний контроль цитокінів ефektorних клітин, який наростає від 1-ї до 4-ї стадії дегенерації суглобового хряща, не приводить до їх повної інактивації, що може сприяти переходу хронічного млявого запалення в субклінічний перебіг захворювання.

2 stages of degeneration of the subglobular cartilage and their decrease at the 3rd and 4th stages of degeneration of the subglobular cartilage.

Pro-inflammatory cytokines IL-4, IL-10, IL-13 in patients with secondary OA do not negate the cascade of pro-inflammatory cytokines, which means the progression of a chronic inflammatory process in the subglobular cartilage.

Autoimmune control of cytokines in effector cells, which increases from stages 1 to 4 of degeneration of the subglobular cartilage, should not be carried out until they are completely inactivated, which may prevent the transition of chronic inflammation. in subclinical transition from illness.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Abramoff B.A., Caldera F.E. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options. *Medical Clinics*. 2020. № 104. P. 293–311. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.10.007>
2. Cope P.J., Ourradi K., Li Y., Sharif M. Models of osteoarthritis: the good, the bad and the promising. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019. № 27. P. 230–239. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.09.016>
3. Diamond L.E., Grant T., Uhlrich S.D. Osteoarthritis year in review 2023: biomechanics. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2024. № 32(2). P. 138–147. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2023.11.015>
4. Krakowski P., Rejniak A., Sobczyk J., Karpiński R. Cartilage integrity: a review of mechanical and frictional properties and repair approaches in osteoarthritis. *Healthcare*. 2024. № 12(16). 1648 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare12161648>
5. Лебець І.С., Шевченко Н.С., Матвієнко О.В., Неліна І.М., Кашкалда Д.А., Лetyaho Г.В. Механізми формування остеоартрозу в підлітків. *Український ревматологічний журнал*. 2007. № 4. С. 3–6.
6. Haraden C.A., Huebner J.L., Hsueh M.F., Li Y.J., Kraus V.B. Synovial fluid biomarkers associated with osteoarthritis severity reflect macrophage and neutrophil related inflammation. *Arthritis Research & Therapy*. 2019. № 21(1). 146 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1923-x>
7. Tsuno H., Tanaka N., Naito M., Ohashi S., Iwasawa M., Kadoguchi T., Mitomi H., Matsui T., Furukawa H., Fukui N. Analysis of proteins released from osteoarthritic cartilage by compressive loading. *Scientific Reports*. 2023. № 13(1). 18292 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45472-x>
8. Пастер Е.У., Овод Е.В., Позур В.К. *Иммунология: практикум*. Київ: Вища школа, 1989. С. 330–336.
9. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. *Иммунологические исследования в клинике*. Київ: Здоров'я, 1978. 159 с.
10. Голуб О.І., Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Чернуський В.Г., Попов М.М., Лetyaho Г.В., Павлікова К.В. Роль патогенної та умовнопатогенної мікрофлори, що локалізується в ротоглотці в етіопатогенезі вторинного остеоартрозу. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2023. № 12. С. 22–28. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-03>

1. Abramoff BA, Caldera FE. Osteoarthritis: pathology, diagnosis, and treatment options. *Medical Clinics*. 2020;104:293–311. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2019.10.007>
2. Cope PJ, Ourradi K, Li Y, Sharif M. Models of osteoarthritis: the good, the bad and the promising. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2019;27:230–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2018.09.016>
3. Diamond LE, Grant T, Uhlrich SD. Osteoarthritis year in review 2023: biomechanics. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2024;32(2):138–47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2023.11.015>
4. Krakowski P, Rejniak A, Sobczyk J, Karpiński R. Cartilage integrity: a review of mechanical and frictional properties and repair approaches in osteoarthritis. *Healthcare*. 2024;12(16):1648. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare12161648>
5. Lebetz IS, Shevchenko NS, Matvienko OV, Nelina IM, Kashkald DA, Letyaho GV. Mechanisms of osteoarthritis formation in adolescents. *Ukrainian Rheumatology Journal*. 2007;(4):3–6. (In Ukrainian).
6. Haraden CA, Huebner JL, Hsueh MF, Li YJ, Kraus VB. Synovial fluid biomarkers associated with osteoarthritis severity reflect macrophage and neutrophil related inflammation. *Arthritis Research & Therapy*. 2019;21(1):146. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-019-1923-x>
7. Tsuno H, Tanaka N, Naito M, Ohashi S, Iwasawa M, Kadoguchi T, et al. Analysis of proteins released from osteoarthritic cartilage by compressive loading. *Scientific Reports*. 2023;13(1):18292. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-023-45472-x>
8. Paster EU, Ovod EV, Pozur VK. *Immunology: practicum*. Kyiv: Vyshcha shkola; 1989. p. 330–6. (In Ukrainian).
9. Chernushenko EF, Kogosova LS. *Immunological studies in clinical practice*. Kyiv: Zdorov'ya; 1978. 159 p. (In Ukrainian).
10. Holub OI, Liadova TI, Volobueva OV, Chernuskyi VG, Popov MM, Letyaho GV, Pavlikova KV. The role of pathogenic and opportunistic microflora localized in the oropharynx in the etiopathogenesis of secondary osteoarthritis. *Current Issues in Modern Medicine*. 2023;(12):22–8. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-03>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

З метою інгібіції ранньої фази апоптозу клітинно-тканинних структур суглобового хряща показано додаткове включення до базисної терапії антиоксидантної та імуномодуючої терапії у даного контингенту хворих, що є перспективою подальших досліджень.

By inhibiting the early phase of apoptosis of the tissue structures of the subglobular cartilage, additional inclusion before the basic therapy of antioxidant and immunomodulatory therapy in this contingent of patients is indicated, with the prospect of further investigation.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

The authors of the manuscript consciously certify the absence of actual or potential conflicts of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the provided materials or who sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Робота виконувалася без фінансування.

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, медичного факультету, кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування», номер державної реєстрації: 0123U105022, фундаментальна, термін виконання: 2023–2028 рр., керівник – завідувачка кафедри, кандидат медичних наук, доцент О.В. Волобуєва.

The work was carried out without funding.

The article is a fragment of the planned research work of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology «Study of the role of immune, autoimmune and metabolic disorders in the pathogenesis and consequences of the infectious process caused by bacteria, viruses, viral – bacterial associations in the acute, protracted and chronic course of the disease and improvement of treatment tactics», state registration number: 0123U105022, fundamental, implementation period: 2023–2028, head – Head of the Department, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor O.V. Volobueva.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Голуб Олексій Ігорович – аспірант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: o.golub.med@gmail.com

моб.: +38 (063) 499-21-20

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Чернуський В'ячеслав Григорович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: chernusky@karazin.ua

моб.: +38 (095) 146-36-17

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Летяго Ганна Володимирівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: letyago@karazin.ua

моб.: +38 (099) 778-37-23

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, участь у проведенні експериментальних досліджень, написання тексту статті, формулювання висновків.

Павлікова Ксенія В'ячеславівна – доктор філософії, доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: k.pavlikova@karazin.ua

моб.: +38 (050) 873-37-08

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, участь у проведенні експериментальних досліджень, написання тексту статті, формулювання висновків.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Golub Olesiy Ihorovich – Postgraduate student of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: e-mail: o.golub.med@gmail.com

моб.: +38 (063) 499-21-20

Author's contribution: research concept and design; collection and/or assembly of data; data analysis and interpretation; writing the article; critical revision of the article; final approval of the article.

Chernusky Viacheslav Hryhorovich – Doctors of Medical Sciences, Full Professor, Professor of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: chernusky@karazin.ua

моб.: +38 (095) 146-36-17

Author's contribution: research concept and design; collection and/or assembly of data; data analysis and interpretation; writing the article; critical revision of the article; final approval of the article.

Letiaho Hanna Volodymyrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Pediatrics of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: letyago@karazin.ua

моб.: +38 (099) 778-37-23

Author's contribution: selection of literary sources according to the topic of the work, participation in conducting experimental research, writing the text of the article, formulating conclusions.

Pavlikova Ksenia Viacheslavivna – Doctor of Philosophy in Medicine, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

е-mail: k.pavlikova@karazin.ua

моб.: +38 (050) 873-37-08

Author's contribution: selection of literary sources according to the topic of the work, participation in conducting experimental research, writing the text of the article, formulating conclusions.

Нікольська Ольга Сергіївна – студентка 2-го курсу медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: olanikolska2005@gmail.com
моб.: +38 (093) 512-79-78

Внесок автора: проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка.

Маланчук Роман Олександрович – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: r.malanchuk@karazin.ua
моб.: +38 (067) 676-50-56

Внесок автора: проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка.

Nikolska Olha Serhiivna – Student of the School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: olanikolska2005@gmail.com

моб.: +38 (093) 512-79-78

Author's contribution: collection and/or assembly of data; data analysis and interpretation.

Malanchuk Roman Oleksandrovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: r.malanchuk@karazin.ua

tel.: +38 (067) 676-50-56

Author's contribution: collection and/or assembly of data; data analysis and interpretation.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
21.04.2025

Отримано після рецензування
Received after review
25.05.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
07.06.2025

Опубліковано
Published
30.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-04>

УДК: 616.248-085.357:577.175.5]-053.2:[576.32/36+612.017



Вплив інгаляційних глюкокортикостероїдів і β 2-агоністів на процес апоптозу лімфоцитів і аутоімунний компонент у дітей, хворих на бронхіальну астму

Лядова Т.І., <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.uaВолобуєва О.В., <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>, e-mail: o.volobyeva@karazin.uaЧернуський В.Г., <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>, e-mail: chernusky@karazin.uaПопов М.М., <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>, e-mail: mykola.m.popov@karazin.uaЛетяго Г.В., <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>, e-mail: letyago@karazin.ua*Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна*

The effect of inhaled glucocorticosteroids and β 2-agonists on the apoptosis process and autoimmune component in children with bronchial asthma

Liadova T.I., <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.uaVolobueva O.V., <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>, e-mail: o.volobyeva@karazin.uaChernusky V.H., <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>, e-mail: chernusky@karazin.uaPopov M.M., <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>, e-mail: mykola.m.popov@karazin.uaLetiaho H.V., <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>, e-mail: letyago@karazin.ua*V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine*

Ключові слова:

бронхіальна астма, діти, глюкокортикостероїди, пролонговані β 2-агоністи, бронхолегеневі антигени, апоптоз.

Для кореспонденції:

*Чернуський В'ячеслав Григорович
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: chernusky@karazin.ua**© Лядова Т.І., Волобуєва О.В.,
Чернуський В.Г., Попов М.М.,
Летяго Г.В., 2025*

РЕЗЮМЕ

Актуальність. На даний час захворюваність на бронхіальну астму є однією з основних проблем охорони здоров'я у всіх країнах світу. Залишаються не вивченими питання щодо впливу сучасних терапевтичних комплексів на імунокомпетентні клітини та клітинно-тканинні структури бронхолегеневої системи, викликаючи їх апоптоз та посилюючи аутоімунний компонент захворювання.**Мета роботи** – вивчити вплив інгаляційних глюкокортикостероїдів та пролонгованих β 2-агоністів на процес апоптозу лімфоцитів та аутоімунний компонент у дітей, хворих на бронхіальну астму.**Матеріали та методи.** Обстежено 76 дітей віком 5–14 років у періоді ремісії бронхіальної астми. Оцінювали вплив інгаляційних глюкокортикостероїдів та пролонгованих β 2-агоністів на процес апоптозу лімфоцитів та аутоімунний компонент захворювання дослідження імуноглобулінів IgM, IgA, IgG, загальний IgE, загальний С, ЦІК низьких, середніх і високих розмірів) та клітинної ланки імунітету CD+3, CD+4, CD+16, CD+19, також CD95, FASL (CD178), білка Annexin V (Vas- α). Отримані результати статистично оброблялися.**Результати та їх обговорення.** Після проведеного курсу терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами і пролонгованими β 2-агоністами, визначалося зниження загальної фракції комплементу (C_{3ag}), ЦІК і співвідношення ЦІК/С, нормалізація IgA, а фракції IgM і IgG залишалися зниженими, IgE підвищений. Знижені CD+3 Т-лімфоцити, підвищення CD+16 клітин та дисбаланс маркерів CD4/CD8 за рахунок різкого зниження маркерів CD+8 супресорів/кілерів. На цьому фоні відзначається різке підвищення мононуклеарів, що несуть на клітинній мембрані один з маркерів апоптозу CD95, FASL (CD178), білка Annexin V (Vas- α), а також наростання рівня аутоантитіл до бронхолегеневих антигенів від легкого до тяжкого перебігу бронхіальної астми.**Висновки.** Терапія інгаляційними глюкокортикостероїдами та пролонгованими β 2-агоністами є хімічно агресивною, активує процес апоптозу імунокомпетентних клітин та підвищує аутоімунний компонент, впливає на тяжкість перебігу бронхіальної астми у дітей.

Для цитування:

Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Чернуський В.Г., Попов М.М., Летяго Г.В. Вплив інгаляційних глюкокортикостероїдів і β 2-агоністів на процес апоптозу лімфоцитів і аутоімунний компонент у дітей, хворих на бронхіальну астму. *Каразінський імунологічний журнал*. 2025. Т. 8, № 1 (15). С. 49–59
DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-04>

Key words:

bronchial asthma, children, glucocorticosteroids, prolonged β 2-agonists, bronchial antigens, apoptosis.

For correspondence:

Chernusky Viacheslav Hryhorovych
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Infectious
Diseases and Clinical Immunology;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: chernusky@karazin.ua

© Liadova T.I., Volobueva O.V.,
Chernusky V.H., Popov M.M.,
Letiaho H.V., 2025

ABSTRACT

Background. Currently, bronchial asthma is one of the main health problems in all parts of the world. They are deprived of untreated nutrition due to the infusion of daily therapeutic complexes on the immunocompetent cells and tissue structures of the broncho-legal system, causing their apoptosis and therefore the autoimmune component of illness.

Purpose – to study the infusion of inhaled glucocorticosteroids and long-acting β 2-agonists on the process of apoptosis of lymphocytes and the autoimmune component in children with bronchial asthma.

Materials and Methods. 76 children with bronchial asthma from 5 to 14 years of age in remission were treated. The infusion of inhaled glucocorticosteroids and long-acting β 2-agonists on the process of apoptosis of lymphocytes and the autoimmune component of illness was assessed to monitor the immunoglobulins IgM, IgA, IgG, and others. IgE, gallbladder C, CIC of low, medium and high sizes) and cell immune system CD+3, CD+4, CD+16, CD+19, also CD95, FASL (CD178), Annexin V protein (Vac- α). The results were statistically summarized.

Results. After a course of therapy with inhaled glucocorticosteroids and long-acting β 2-agonists, there was a decrease in the complement fraction, the CIC and the CIC/C ratio, normalization of IgA, and the IgM and IgG fractions showed a decrease in IgE elevations. A decrease in CD+3 T-lymphocytes, an increase in CD+16 cells and an imbalance of CD4/CD8 markers due to a sharp decrease in CD+8 suppressor/killer markers. Against this background, there is a sharp movement of mononuclear cells that carry on the cell membrane one of the markers of apoptosis CD95, FASL (CD178), Annexin V protein (Vac- α), as well as an increase in the level of autoantibodies to bronchial antigens from mild to severe asthma.

Conclusions. Therapy with inhaled glucocorticosteroids and long-acting β 2-agonists is chemically aggressive, activates the process of apoptosis of immunocompetent cells and promotes the autoimmune component, increases severity overcoming asthma in children.

For citation:

Liadova TI, Volobueva OV, Chernusky VH, Popov MM, Letiaho HV. The effect of inhaled glucocorticosteroids and β 2-agonists on the apoptosis process and autoimmune component in children with bronchial asthma. *Karazin Journal of Immunology*. 2025;8(1(15)):49–59. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-04>

ВСТУП

Бронхіальна астма (БА) у дітей є хронічним запальним процесом бронхолегеневої системи і при всьому різноманітті поліетіологічного фактора в основі патогенезу одне з провідних значень відводиться апоптозу та аутоімунному процесу в клітинно-тканинних структурах бронхолегеневого апарату [1–3]. На сьогодні багато дослідників відзначають, що розвиток аутоімунних процесів, зокрема і бронхолегеневої системи, є результатом порушення регуляції процесів оновлення та руйнування клітинних структур – апоптоз [4, 5].

Апоптоз, або запрограмована смерть клітини, є процесом, за допомогою якого внутрішні або зовнішні фактори, активуючи генетичну програму, призводять до загибелі клітини та її ефективного видалення з тканини. Процес апоптозу клітин – це біологічно специфічний тип загибелі клітини, що характеризується активацією нелізосомальних ендонуклеаз, які розщеплюють ядерну ДНК на найдрібніші фрагменти. Морфологічно апоптоз проявляється загибеллю клітин, що супроводжується формуванням округлих, оточених мембраною тілець («апоптичні тільця»), які відразу

INTRODUCTION

Bronchial asthma (BA) in children is a chronic inflammatory process of the bronchopulmonary system and, despite the diversity of polyetiological factors underlying the pathogenesis, one of the leading roles is assigned to apoptosis and the autoimmune process in the cellular and tissue structures of the bronchopulmonary apparatus [1–3]. Currently, a number of researchers note that the development of autoimmune processes, including the bronchopulmonary system, is the result of a violation of the regulation of the processes of renewal and destruction of cellular structures – apoptosis [4, 5].

Apoptosis, or programmed cell death, is a process by which internal or external factors, activating a genetic program, lead to cell death and its effective removal from the tissue. The process of cell apoptosis is a biologically specific type of cell death, characterized by the activation of non-lysosomal endogenous endonucleases that cleave nuclear DNA into the smallest fragments. Morphologically, apoptosis is manifested by cell death, accompanied by the formation of rounded, membrane-enclosed bodies («apoptotic bodies»), which are imme-

фагоцитуються оточуючими клітинами. Це процес, за допомогою якого видаляються небажані та дефектні клітини організму. Апоптоз відіграє велику роль у морфогенезі, та є механізмом постійного контролю розмірів органа та їх антигенного складу. Зниження інтенсивності процесів апоптозу призводить до пухлинних процесів, а збільшення – до посилення загибелі клітин, що тягне за собою підвищення ендокринних та вироблення на них специфічних аутоантитіл. Апоптоз у дітей бере участь у таких фізіологічних та патологічних процесах:

- запрограмованому руйнуванню клітин під час ембріогенезу (включаючи імплантацію, органогенезу);
- здійснення контакту імунокомпетентних систем з клітинно-тканинними антигенами різних органів та систем;
- видалення деяких клітин при надмірній проліферації клітинних систем в організмі дитини;
- загибелі клітин імунної системи дитини, як В, так і Т-лімфоцитів, після виснаження запасів цитокінів, а також загибелі аутореактивних Т-клітин при розвитку в тимусі;
- патологічної атрофії гормонозалежних органів, наприклад, виснаження лімфоцитів у тимусі під час терапії глюкокортикостероїдами та цитостатиками;
- патологічної атрофії паренхіматозних органів після обтурації вивідних проток, що спостерігається у підшлунковій та слинній залозах, нирках;
- загибелі клітин, викликаних дією цитотоксичних Т-клітин, наприклад, при відторгненні трансплантату, колагенозі, аутоімунному тиреоїдиті;
- пошкодження клітин при деяких вірусних захворюваннях, наприклад, при вірусному гепатиті, коли фрагменти апоптичних клітин виявляються у печінці як тіลці Каунсильмана;
- загибель клітин через дію різних факторів, що ушкоджують, але діють у невеликих дозах, наприклад за високої температури, іонізуючому випромінюванні, застосуванні протипухлинних препаратів.

Таким чином, апоптоз можна розглядати як з позиції захисту організму дитини від змінених або пошкоджених клітин, які можуть бути потенційно небезпечними для організму, так і з позиції фактора, що пошкоджує, при підвищеній його активності [6, 7]. Тому останнім часом активно вивчаються фактори, що інгібують і активують процеси апоптозу. Інгібітори включають фактори росту, матрикс клітин, статеві гормони, деякі вірусні білки, гени: bcl-2, bcl-x4, Mcl-1, bcl-W, аденовірусний E1B, 19K, Епштейн–Барр-вірусний BHRF1. До активаторів належать гени bax, bad, активатори системи мембранних рецепторів сімейства TNF, Fas/Apo-1/CD95, TNFR1, TRAIL з передаванням сигналу через білкового посередника FADD і активацію системи каспаз. Посилюють препарати глюкокортикостероїди, цитостатики, β 2-агоністи довгої дії, деякі віруси, вільні радикали, іонізуюча радіація. Ген p53 здійснює контроль за цілісністю геному клітин під час мітозу. У разі порушення геному клітина переходить на апоптоз [6, 8, 9]. Порушення генів p53 або надлишок bcl-2 призводить до зміни клітин та порушення регуляторного процесу клітинного оновлення, що відбувається при захворюваннях, які мають перебіг з аутоімунним компонентом, зокрема й при БА у дітей. Вивчення факторів, що регулюють апоптоз, має важливе значення у розробці лікарських препаратів, які сприяли б нормалізації

diately phagocytosed by surrounding cells. This is a process by which unwanted and defective cells of the body are removed. Apoptosis plays a major role in morphogenesis and is a mechanism for constant control of the size of the organ and their antigenic composition. A decrease in the intensity of apoptosis processes leads to tumor processes, and an increase leads to increased cell death, which entails an increase in endoallergens and the production of specific autoantibodies to them. Apoptosis in children is involved in the following physiological and pathological processes:

- programmed cell destruction during embryogenesis (including implantation, organogenesis);
- contact of immunocompetent systems with cell and tissue antigens of various organs and systems;
- removal of some cells during excessive proliferation of cell systems in the child's body;
- death of cells of the child's immune system, both B and T lymphocytes, after depletion of cytokine reserves, as well as the death of autoreactive T cells during development in the thymus;
- pathological atrophy of hormone-dependent organs, for example, depletion of lymphocytes in the thymus during therapy with glucocorticosteroids and cytostatics;
- pathological atrophy of parenchymal organs after obstruction of the excretory ducts, which is observed in the pancreas and salivary glands, kidneys;
- cell death caused by the action of cytotoxic T cells, for example, in transplant rejection, collagenosis, autoimmune thyroiditis;
- cell damage in some viral diseases, for example, in viral hepatitis, when fragments of apoptotic cells are detected in the liver as Councilman bodies;
- cell death under the influence of various damaging factors, but acting in small doses, for example, at high temperature, ionizing radiation, the use of antitumor drugs.

Thus, apoptosis can be considered both from the position of protecting the child's body from altered or damaged cells that can be potentially dangerous for the body, and from the position of a damaging factor, with its increased activity [6, 7]. Therefore, recently, factors that inhibit and activate apoptosis processes have been actively studied. Inhibitors include growth factors, cell matrix, sex hormones, some viral proteins, genes: bcl-2, bcl-x4, Mcl-1, bcl-W, adenoviral E1B, 19K, Epstein-Barr viral BHRF1. Activators include the bax, bad, bad genes of the TNF family membrane receptor system activation, Fas/Apo-1/CD95, TNFR1, TRAIL with signal transmission through the protein mediator FADD and activation. Caspase systems. Glucocorticosteroids, cytostatics, β 2-agonists of prolonged action are potentiated, some viruses, free radicals, ionizing radiation. The P53 gene controls the integrity of the cell genome during mitosis. When the cell genome is disrupted, it undergoes apoptosis [6, 8, 9]. Disruption of the p53 genes or excess bcl-2 leads to cell changes and disruption of the regulatory process of cell renewal, which occurs in diseases with an autoimmune component, including asthma in children. The study of factors that regulate apoptosis is important in the development of drugs that would contribute to the normalization and balancing of regulatory functions of cellular systems, including the bronchopulmonary system.

та збалансуванню регуляторних функцій клітинних систем, зокрема й у бронхолегеневій системі.

Мета роботи – вивчити вплив інгаляційних глюкокортикостероїдів та пролонгованих β_2 -агоністів на процес апоптозу лімфоцитів та аутоімунний компонент у дітей, хворих на бронхіальну астму.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведено комплексні клініко-імунологічні дослідження 76 дітей віком 5–14 років, хворих на БА в періоді ремісії, та 25 здорових дітей віком 7–14 років. Діагноз БА встановлювали згідно з критеріями рекомендаціями GINA (2023) та Наказом Міністерства охорони здоров'я України № 2856.

Легкий персистуючий перебіг бронхіальної астми відзначено у 29 (38,2%), середньотяжкий персистуючий – у 24 (31,5%), тяжкий персистуючий – у 23 (30,3%) дітей. Усі групи дітей були репрезентативними, рандомізованими за віком, статтю та ступенем тяжкості перебігу захворювання.

Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 2856, у пульмонологічному відділенні Державної установи «Дитяча дорожня клінічна лікарня» (м. Харків), всім дітям проводилася базисна терапія, яка назначалася у дозах згідно зі ступенями тяжкості перебігу БА та з урахуванням віку хворих дітей. Імунологічні дослідження проводились до призначення базисної терапії та через 3 місяці після початку її проведення.

Курс інгаляційними глюкокортикостероїдами в низьких дозах (100–200 мкг/добу) призначався при легкій персистуючій БА (2-й ступінь). Діти з середньотяжким перебігом бронхіальної астми (3-й ступінь) отримували терапію інгаляційними глюкокортикостероїдами (флутиказону пропіонату) в середньотерапевтичних дозах (200–500 мкг/добу) і β_2 -агоністами пролонгованої дії – сальметерол (серевент) у дозі 50–102 мкг препарату (12–24 мкг) 2 рази на добу. Дітям з тяжким ХА (4-й ступінь) проводили у високих дозах (800–1000 мкг/добу) та β_2 -агоністами пролонгованої дії (серевент – 50–100 мкг/добу) або форадил – 1–2 дози препарату (12–24 мкг) 2 рази на добу.

У роботі використовували імунологічні методи. Усім хворим при надходженні до стаціонару в періоді загострення проводили імунологічні дослідження рівнів IgM, IgA, IgG, IgE у сироватці крові методом ІФА на імуноферментному аналізаторі RT-2100c (Rayto Electronic Instrument Gt КНР) з використанням наборів реагентів фірми DRG Instruments Gmвн США), користуючись інструкцією виробника. Визначили концентрацію загального С у сироватці крові методом ІФА з використанням наборів тест-систем фірми «Bio Source Europe» (Бельгія). Рівень ЦІК низьких, середніх і високих розмірів в сироватці крові визначали за допомогою методу диференційної преципітації у 3-, 4,5-, 6%-му розчині поліетиленгліколю [10]. Фенотиповий склад лімфоцитів периферичної крові визначали на проточному цитометрі FACS Calibur (Beston Diskinson, США) із залученням моноклональних антитіл до CD+3, CD+4, CD+8, CD+16, CD+19 та програмного забезпечення Multi SET. Ліпополісахаридні антигени із гомологічних клітинно-тканинних структур трахеї, бронхів та легеневої тканини одержували за методом В.Д. Яковенко із співавт. (1984).

Objective – is to study the effect of inhaled glucocorticosteroids and prolonged β_2 -agonists on the apoptosis process and the autoimmune component in children with bronchial asthma.

MATERIALS AND METHODS

A comprehensive clinical and immunological study was conducted in 76 children aged 5 to 14 years, patients with asthma in remission and 25 healthy children aged 7 to 14 years. The diagnosis of asthma was established according to the criteria recommended by GINA (2023) and the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 2856.

There were 29 (38.2%) children with mild persistent asthma, 24 (31.5%) with moderate persistent asthma, and 23 (30.3%) with severe persistent asthma. All groups of children were representative, randomized by age, gender, and severity of the disease.

All children underwent basic therapy in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 2856 in the pulmonology department of the State Institution «Children's Road Clinical Hospital» (Kharkiv), which was prescribed in doses according to the severity of the course of asthma and taking into account the age of the sick children. Immunological studies were conducted before the appointment of basic therapy and 3 months after the start of its implementation.

A course of inhaled glucocorticosteroids in low doses (100–200 mcg/day) was prescribed for mild persistent asthma (stage 2). Children with moderate bronchial asthma (stage 3) received therapy with inhaled glucocorticosteroids (fluticasone propionate) in medium therapeutic doses (200–500 μ g/day) and long-acting β_2 -agonists – salmeterol (Serevent) in a dose of 50–102 μ g of the drug (12–24 μ g) 2 times a day. Children with severe HA (stage 4) were treated with high doses (800–1000 μ g/day) and long-acting β_2 -agonists (Serevent – 50–100 μ g/day) or Foradil – 1–2 doses of the drug (12–24 μ g) 2 times a day.

Immunological methods were used in the work. All patients, upon admission to the hospital during the exacerbation period, underwent immunological studies of the level of IgM, IgA, IgG, IgE in the blood serum by ELISA on the RT-2100c enzyme-linked immunosorbent analyzer (Rayto Electronic Instrument Gt, PRC) using reagent kits from DRG Instruments Gm (USA), following the manufacturer's instructions. The concentration of total C in the blood serum was determined by ELISA using test kits from Bio Source Europe (Belgium). The level of low, medium, and high CIC in the blood serum was determined using the differential precipitation method in 3-, 4.5-, 6% polyethylene glycol solution [10]. The pheno-typic composition of peripheral blood lymphocytes was determined on a FACS Calibur flow cytometer (Beston Diskinson, USA) using monoclonal antibodies to CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 and Multi SET software. Lipopolysaccharide antigens from homologous cellular and tissue structures of the trachea, bronchi and lung tissue were obtained by the method of V.D. Yakovenko et al. (1984).

According to this method, to obtain lipopolysaccharide antigens from the membranes of cellular and tissue structures of the bronchopulmonary system,

Згідно з даною методикою, для отримання ліпополісахаридних антигенів з мембран клітинно-тканинних структур бронхолегеневої системи використовували секційний матеріал від випадково загинлих дітей з I(0) групою крові через 2–4 години від моменту загибелі.

Отримані за пропонуванням методом бронхолегеневі антигени мають такий хімічний склад (розрахунок вмісту в 1 мл), мг:

- сухий залишок – 13,61;
- нелеткі солі – 3,60;
- пептиди – 0,40;
- редуруючий моноцукор – 0,20;
- амінокислоти – сліди;
- солі жирних кислот – сліди;
- нуклеотиди – сліди;
- ліпополісахариди – 9,40;
- аміноазот – 0,012.

Середня молекулярна вага – 5000 ум. од.

Основу біологічно активного початку антигенів складають ліпополісахариди, представлені в мембранах клітин і тканинах трахеї, бронхів, легень.

Рівень аутоантитіл до ліпополісахаридних антигенів бронхолегеневої системи у сироватці крові визначали нефелометричною реакцією Уаньє у модифікації Н.М. Клемпарської [10].

Клітинний рецептор смерті CD95 (він APO-1 і FAS). Лігандом для FAS є FASL (APO-1, він CD178). Розчинний мембранний маркер апоптозу FAS ліганду FASL (CD178), який провокує клітини, що несуть на своїй поверхні FAS-рецептор до апоптозу ферменту, що характеризує ранні стадії ефекторного апоптозу, що перетворює IL-1 β , Caspase-1 ICE (Vac- α), в сироватці крові визначали за допомогою ензимозв'язуючого імуносорбентного аналізу (*enzyme-linked immunosorbent assay* – ELISA) з використанням комерційних наборів на автоматичному імуноферментному аналізаторі Coda (Bio-Rad Laboratories, USA).

Оцінка вірогідності різниць середніх величин у групах (P) проводилася за допомогою критерію Стюдента (t). Відмінності вважалися статистично значущими за $p < 0,05$.

Методики обстеження та лікувально-діагностичні заходи, використані в представленому клінічному випадку, були схвалені комісією з питань біомедицини етики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (Протокол № 3/3 від 13.12.2023 р.) та проведені за письмової згоди батьків дитини і відповідно до принципів біоетики з дотриманням прав людини (Гельсінська декларація «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальна декларація про біоетику та права людини (ЮНЕСКО) та відповідно до чинного в Україні законодавства).

section material from accidentally deceased children with blood group I(0) was used 2–4 hours after death. The bronchopulmonary antigens obtained by the proposed method have the following chemical composition (calculation of content in 1 ml), mg:

- dry residue – 13.61;
- nonvolatile salts – 3.60;
- peptides – 0.40;
- reducing monosaccharide – 0.20;
- amino acids – traces;
- fatty acid salts – traces;
- nucleotides – traces;
- lipopolysaccharides – 9.40;
- amino nitrogen – 0.012.

Average molecular weight – 5000 standard units.

The basis of the biologically active principle of antigens is lipopolysaccharides, present in the membranes of cells and tissues of the trachea, bronchi, and lungs.

The level of autoantibodies to lipopolysaccharide antigens of the bronchopulmonary system in serum was determined by the nephelometric reaction of Ounier in the modification of N.M. Klemnarskaya [10].

Cell death receptor CD95 (it is APO-1 and FAS). The ligand for FAS is FASL (APO-1, it is CD178). The soluble membrane marker of apoptosis FAS ligand FASL (CD178), which provokes cells carrying the FAS receptor on their surface to apoptosis, the enzyme characterizing the early stages of effector apoptosis, which converts IL-1 β , Caspase-1 ICE (Vac- α), was determined in serum by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) using commercial kits on an automatic Coda immunoassay analyzer (Bio-Rad Laboratories, USA).

The assessment of the probability of differences in mean values in groups (P) was carried out using the Student (t) test. The difference was considered statistically significant at $p < 0.05$.

The study methods and all diagnostic and treatment measures used in the presented clinical case were approved by the Biomedical Ethics Commission of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Protocol No. 3/3 dated December 13, 2023) and conducted in accordance with the written consent of the child's parents and the ethical principles with respect for human rights (following the «Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects» and the «Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO)»).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

В ході проведення клініко-імунологічних досліджень дітей, хворих на БА, до проведення терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами та β 2-агоністами, рекомендованої GINA (2023) (табл. 1), відзначено підвищення вмісту загальної фракції системи комплементу (Сзаг) та ЦІК, що корелює з тяжкістю перебігу захворювання.

When conducting clinical and immunological studies of children with asthma before therapy with inhaled glucocorticosteroids and β 2-agonists recommended by GINA (2023) Table 1, an increase in the content of the total complement system fraction (Cgf) and CIC correlated with the severity of the disease.

Таблиця 1. Дані імунограми у дітей, хворих на бронхіальну астму, в періоді ремісії до і після проведеної терапії (M±m)
Table 1. Data on immunograms in children with bronchial asthma during the period of remission before and after therapy (M±m)

Показники Indicators	Здорові діти Healthy children	Імунологічні показники до та після проведеної терапії Immunological indicators before and after therapy	Тяжкість перебігу БА / Severity of asthma		
			легкий (II ступінь) mild (II degree)	середньої тяжкості (III ступінь) moderate severity (III degree)	тяжкий (IV ступінь) severe (IV degree)
			n=25	n=29	n=22
C _{зар} [*] , мг/дл C _{total} [*] , mg/dl	55,4±3,2	До / Before	58,9±2,45	70,3±4,18*	81,5±4,16*
		Після / After	67,8±1,22**	69,8±2,42*	76,4±2,31*
ЦІК, ум. од. CIC, standard unit	30,2±2,3	До / Before	149,8±8,16*	180,4±11,2*	236,9±5,94*
		Після / After	112,4±7,82**	129,6±8,47**	118,4±10,55**
IgM (r/n; g/l)	1,52±0,04	До / Before	1,28±0,36	1,24±0,26	1,14±0,23
		Після / After	1,30±0,24	1,20±0,16	1,12±0,18**
IgA (r/n; g/l)	1,2±0,06	До / Before	1,16±0,32	1,74±0,38	2,46±0,21*
		Після / After	1,24±0,08	1,36±0,18	1,22±0,13#
IgG (r/n; g/l)	13,18±0,38	До / Before	10,4±1,36	9,2±1,50*	6,5±1,11*
		Після / After	10,8±1,16	7,9±1,14*	7,6±1,20*
IgE, U/ml	53,34±3,19	До / Before	90,6±2,14*	219,1±16,3*	246,5±13,98*
		Після / After	81,2±7,44*	150,2±11,8**	170,2±10,44**
CD+19, %	18,15±1,2	До / Before	17,8±1,12	16,5±1,26	15,6±1,17
		Після / After	18,1±1,16	17,8±1,14	16,5±1,23
CD+3, %	61,42±1,8	До / Before	58,4±4,23	56,2±3,17	54,1±2,89*
		Після / After	40,6±3,68	38,7±4,20	26,5±3,15#
CD+4, %	30,15±1,6	До / Before	32,5±2,95	33,4±3,46	35,2±3,28
		Після / After	30,2±1,84	32,6±2,75	31,8±2,52
CD+16, %	11,9±0,34	До / Before	12,5±1,2	17,3±1,3	24,3±1,8*
		Після / After	16,4±1,5	20,2±1,7	28,7±2,5*
CD+8, %	26,18±1,3	До / Before	23,6±2,1	21,8±2,12	19,0±1,10
		Після / After	22,0±1,92	19,3±1,36*	16,2±1,18*
CD4/CD8 (ум.од.; standard unit)	1,15±0,1	До / Before	1,4±0,22*	1,5±0,23*	1,9±0,25*
		Після / After	1,4±0,21*	1,7±0,27*	2,0±0,28*
CD95, %	5,8±0,73	До / Before	14,2±1,86*	21,3±2,23*	32,4±3,87*
		Після / After	29,69±1,73*	44,5±3,68**	68,6±3,12**
Caspase-1/ICE (кг/мл; kg/ml)	9,8±0,87	До / Before	12,2±3,2	18,4±4,3*	23,9±5,7*
		Після / After	24,9±2,6**	39,7±3,5**	49,4±6,3**
Annexin V, (кг/мл; kg/ml)	6,5±0,46	До / Before	8,7±2,8	17,6±3,8*	23,5±4,9
		Після / After	19,2±3,1**	41,4±3,6**	47,9±5,7**

Примітки:

- * – достовірні відмінності показників від нормативних показників (p<0,05);
– достовірні відмінності показників до та після проведеної терапії (p<0,05).

Notes:

- * – significant differences in indicators from normative indicators (p<0.05);
– significant differences in indicators before and after the therapy (p<0.05).

При цьому встановлено закономірне зниження вмісту в сироватці крові фракцій IgM та IgG, різке підвищення IgE та незначне – IgA при легкому та середньотяжкому персистуючому перебігу БА. У дітей, хворих на БА, до проведення терапії інгаляційними глюкокортикостероїдами та β2-агоністами має місце зниження маркерів β-лімфоцитів – CD+19; CD+3; CD+4; CD+8; підвищення CD+16 клітин (NK) клітин, мононуклеарів, що несуть на клітинній мембрані один із маркерів апоптозу, FASL (CD178) білка Annexin V (Vac-α) і достовірне підвищення рівня аутоантитіл до ліпополісахаридних антигенів трахеї, бронхів і легеневої тканини від легкого до тяжкого персистуючого перебігу (табл. 2). Це вказує на активацію процесу апоптозу та аутоімунного компонента в клітинно-тканинних структурах бронхолегеневої системи у дітей, хворих на БА.

At the same time, a regular decrease in the content of IgM and IgG fractions in the blood serum was found, a sharp increase in IgE and a slight increase in IgA in mild and moderate persistent asthma exacerbation. In children with asthma before therapy with inhaled glucocorticosteroids and β2-agonists, there is a decrease in β-lymphocyte markers – CD19; CD3; CD4; CD8; increase in CD16 (NK) cells, mononuclear cells carrying one of the apoptosis markers, FASL (CD178) Annexin V (Vac-α) protein on the cell membrane and a significant increase in the level of autoantibodies to lipopolysaccharide antigens of the trachea, bronchi and lung tissue from mild to severe persistent course (Table 2). This indicates the activation of the apoptosis process and the autoimmune component in the cellular and tissue structures of the bronchopulmonary system in children with asthma.

Таблиця 2. Дані кількісного визначення аутоантитіл до бронхолегеневих антигенів у дітей, хворих на бронхіальну астму, в періоді ремісії до і після проведеної терапії, ($M \pm m$) ум. од.

Table 2. Quantitative data on autoantibodies to bronchopulmonary antigens in children with bronchial asthma in the remission period before and after therapy, ($M \pm m$) conventional units.

Тканинні антигени Tissue antigens	Імунологічні показники до та після проведеної терапії Immunological indicators before and after therapy	Тяжкість перебігу БА / Severity of asthma			Здорові діти Healthy children
		легкий (II ступінь) mild (II degree)	середньої тяжкості (III ступінь) moderate severity (III degree)	тяжкий (IV ступінь) severe (IV degree)	
		n=25	n=29	n=22	
Антиген трахеї Tracheal antigen	До / Before	0,061±0,011*	0,076±0,017*	0,098±0,020*	0,030±0,005
	Після / After	0,132±0,014* α	0,158±0,016* α	0,196±0,023* α	
Антиген бронхів Bronchial antigen	До / Before	0,84±0,019*	0,117±0,019*	0,146±0,026*	0,028±0,003
	Після / After	0,181±0,021	0,244±0,023* α	0,295±0,031* α	
Антиген легеневої тканини Lung tissue antigen	До / Before	0,112±0,023*	0,142±0,032*	0,182±0,036*	0,043±0,006
	Після / After	0,267±0,028* α	0,295±0,034* α	0,365±0,042* α	

Примітки:

* – достовірні відмінності показників від групи здорових дітей ($p < 0,05$);

α – достовірні відмінності показників до та після проведеної терапії ($p < 0,05$).

Notes:

* – significant differences in indicators from the group of healthy children ($p < 0.05$).

α – significant differences in indicators before and after the therapy ($p < 0.05$).

Як видно з даних імунограм дітей, хворих на БА, (див. табл. 1), після проведеної терапії, рекомендованої GINA (2023), має місце зниження загальної фракції системи комплементу (C3aг) і ЦІК, співвідношення ЦІК/С, нормалізація фракції IgA, а фракції IgM і IgG залишалися зниженими, відзначається зниження IgE при усіх ступенях тяжкості перебігу БА. Привертає увагу зниження CD+3 Т-лімфоцитів і зростання дисбалансу CD4/CD8 за рахунок різкого зниження маркерів CD+8 Т-супресорів/кілерів. Підвищення CD+16 клітин, різке збільшення мононуклеарів, що несуть на клітинній мембрані один з маркерів апоптозу – CD95, FASL (CD178), білка Annexin V (Vac- α), свідчить про порушення регуляторних процесів оновлення та руйнування клітинно-тканинних структур бронхолегеневої системи. Це знаходить своє підтвердження у зростанні титрів аутоантитіл до клітинно-тканинних структур трахеї, бронхів і легеневої тканини в залежності від тяжкості перебігу захворювання (див. табл. 2).

Таким чином, проведена терапія БА у дітей не тільки не сприяє зняттю аутоімунного компонента в клітинно-тканинних структурах бронхолегеневої системи, але і призводить до порушення у взаємодії в системі імунокомпетентних клітин за їх здатністю реагувати зі своїми клітинно-тканинними антигенами бронхолегеневих структур.

As can be seen from the presented immunogram data of children (Table 1) with asthma after the therapy recommended by GINA (2023), there is a decrease in the total complement system fraction (Ctotal) and CIC, the CIC/C ratio, normalization of the IgA fraction, while the IgM and IgG fractions remained reduced, a decrease in IgE is noted at all degrees of severity of asthma. Attention is drawn to the decrease in CD3 T-lymphocyte markers and the increase in the imbalance of CD4/CD8 markers due to a sharp decrease in CD8 T-suppressor/killer markers. An increase in CD16 (NK), a sharp increase in mononuclear cells carrying one of the apoptosis markers on the cell membrane – CD95, FASL (CD178), Annexin V protein (Vac- α), indicates a violation of the regulatory processes of renewal and destruction of cellular and tissue structures of the bronchopulmonary system. This is confirmed by the increase in titers of autoantibodies to cellular and tissue structures of the trachea, bronchi and lung tissue depending on the severity of the disease (table 2).

Thus, the conducted therapy of asthma in children not only does not contribute to the removal of the auto-immune component in the cellular and tissue structures of the bronchopulmonary system, but also leads to a violation of the interaction in the system of immuno-competent cells in their ability to react with their cellular and tissue antigens of the bronchopulmonary structures.

Thus, when inhaled, fluticasone propionate at a dose of 200 μ g 2 times a day causes pronounced eosinophilic apoptosis. The experiment showed that only 0.3 nmol of fluticasone propionate is required to cause a 50% effect of eosinophil apoptosis. The combination of fluticasone propionate with salmeterol at a dose of 50 mcg increases the apoptotic effect of T-lymphocytes and the activity of glucocorticosteroids by 3 times and activates the processes of apoptosis of bronchopulmonary structures and T-lymphocytes, which are important factors in both the regulation and initiation of chronic inflammation of the bronchopulmonary apparatus in asthma in children.

ОБГОВОРЕННЯ

Відповідно до Міжнародного консенсусу та GINA (2023) щодо проблеми БА, та наказом Міністерства охорони здоров'я України № 2856, змінився погляд на терапевтичні підходи до її лікування. Якщо в минулому в лікуванні БА першочергова увага приділялася проведенню бронходилатуючої терапії, то на даний час після зняття нападу ядухи першочерговим завданням є протизапальна терапія, яка попереджає розвиток обструкції бронхів та їх гіперреактивність [3]. Потужну протизапальну дію мають глюкокортикоїди, які інгібують синтез цитокінів, міграцію та активацію клітин, що беруть участь у розвитку запалення. Глюкокортикоїди мають пермисивний ефект на дію катехоламінів, що виявляється не тільки на рівні імунокомпетентних клітин, але й має протизапальний ефект на бронхолегеневі структури, підвищуючи стійкість опасистих клітин до дегрануляції та стабілізації лізосомальних мембран макрофагів, нейтрофілів [4, 5].

Широке застосування глюкокортикоїдів, поряд з безперечним протизапальним ефектом, виявляє і негативний вплив на організм дитини. Останнє необхідно враховувати ще й тому, що лікування інгаляційними глюкокортикоїдами, що рекомендується консенсусом і GINA (2023), розглядається як найбільш показане хворим з тяжким перебігом бронхіальної астми, резистентним до інших методів терапії. Для підтримки ремісії у дітей з тяжким перебігом БА глюкокортикоїди застосовуються не тільки інгаляційно, а й перорально посхемно протягом тривалого часу, це призводить до розвитку гормонозалежності, що в умовах формування дитячого організму негативно впливає на весь баланс взаємозв'язків [6].

Глюкокортикоїди здатні негативно впливати на різні субпопуляції Т-лімфоцитів. Причому вже після одноразового їх введення через 3–4 години розвивається істотна лімфопенія, а семидобовий прийом цих препаратів дітьми, хворими на БА, призводить до зниження субпопуляції CD8 (супресори-кілери) при збереженні CD4 (хелперів-індукторів).

Враховуючи особливу значимість CD4 у регуляції імунного гомеостазу, можна вважати, що застосування глюкокортикоїдів веде до порушення регуляторного феномену імунної відповіді, а збереження CD4 (хелперів-індукторів) може сприяти підвищенню їх цитотоксичної дії на клітини-мішені. Останнє веде до формування імунопатологічного статусу, що на тлі бронхіальної астми призводить до його обтяження за рахунок активації аутоімунних реакцій, спрямованих на структуру бронхолегеневої тканини.

Дослідженнями останніх років показано, що глюкокортикостероїди мають високу здатність викликати апоптоз (загибель клітин) еозинофілів, що відіграють важливу роль у розвитку запалення дихальних шляхів [7, 8]. Так при інгаляційному застосуванні флутиказону пропіонату в дозі 200 мкг 2 рази на добу викликається виражений еозинофільний апоптоз. В експерименті показано, що потрібно лише 0,3 нмоль флутиказону пропіонату, щоб викликати 50% ефект апоптозу еозинофілів. Комбінація флутиказону пропіонату із сальметеролом у дозі 50 мкг збільшує апоптичний ефект Т-лімфоцитів активність глюкокортикостероїдів у 3 рази і активує процеси апоптозу бронхолегеневих структур та Т-лімфоцитів, які є важ-

DISCUSSION

In accordance with the International Consensus and GINA (2023) on the problem of asthma and the Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 2856, the view on therapeutic approaches to its treatment has changed. If in the past, bronchodilator therapy was the primary focus in the treatment of asthma, now, after the asthma attack is relieved, the primary task is anti-inflammatory therapy, which prevents the development of bronchial obstruction and their hyperreactivity [3]. Glucocorticoids have a powerful pro-inflammatory effect, which inhibit the synthesis of cytokines, migration and activation of cells involved in the development of inflammation. Glucocorticoids have a permissive effect on the action of catecholamines, which is manifested not only at the level of immunocompetent cells, but also has an anti-inflammatory effect on bronchopulmonary structures, increasing the resistance of mast cells to degranulation and stabilization of lysosomal membranes of macrophages, neutrophils, neutrophils [4, 5].

The widespread use of glucocorticoids, along with the undeniable anti-inflammatory effect, also has a negative effect on the child's body. The latter must be taken into account also because treatment with inhaled glucocorticoids, recommended by consensus and GINA (2023), is considered the most indicated for patients with severe bronchial asthma, resistant to other methods of therapy. To maintain remission in children with severe asthma, glucocorticoids are used not only by inhalation, but also orally, schemed for a long time, which leads to the development of hormone dependence, which in the conditions of the formation of the child's body negatively affects the entire balance of relationships [6].

Glucocorticoids can negatively affect various subpopulations of T-lymphocytes. Moreover, after a single administration, significant lymphopenia develops after 3–4 hours, and seven-day administration of these drugs by children with asthma leads to a decrease in the CD8 subpopulation (suppressor-killers) while maintaining CD4 (helper-inducers).

Considering the special importance of CD4 in the regulation of immune homeostasis, it can be assumed that the use of glucocorticoids leads to a violation of the regulatory phenomenon of the immune response, and the preservation of CD4 (helper-inducers) can contribute to an increase in their cytotoxic effect on target cells. The latter leads to the formation of an immunopathological status, which, against the background of bronchial asthma, leads to its aggravation due to the activation of autoimmune reactions directed at the structure of the bronchopulmonary tissue.

Recent studies have shown that glucocorticosteroids have a high ability to cause apoptosis (cell death) of eosinophils, which play an important role in the development of airway inflammation [7, 8]. Thus, inhalation of fluticasone propionate at a dose of 200 µg 2 times a day causes pronounced eosinophilic apoptosis. The experiment showed that only 0.3 nmol of fluticasone propionate is required to cause a 50% effect of eosinophil apoptosis. The combination of fluticasone propionate with salmeterol at a dose of 50 µg increases the apoptotic effect of T-lymphocytes, the activity of glucocorticosteroids by 3 times and activates the processes of apoptosis of bronchopulmonary structures and T-lymphocytes, which are important factors in both the

ливими факторами як регуляції, так і ініціації хронічного запалення бронхолегеневого апарату при БА у дітей.

Апоптоз – це запрограмований вид загибелі клітини, що характеризується функціонально-незворотним припиненням її життєдіяльності; морфологічно – втратою мікрворсинок та міжклітинних контактів, конденсацією хроматину та цитоплазми, зменшенням об'єму клітини (зморщуванням), утворенням бульбашок з плазматичних мембран, фрагментацією клітини та утворенням апоптотичних тілець; біохімічним гідролізом білків цитоплазми та міжнуклеосомним розпадом ДНК; генетично-структурно-функціональною перебудовою генетичного апарату і завершується її поглинанням макрофагами та (або) іншими клітинами. Таким чином, застосування глюкокортикоїдів потребує суворого обґрунтування як щодо використання доз, так і тривалості їх застосування з урахуванням побічної дії та необхідності подальшої відміни даних препаратів [9].

Відповідно до рекомендацій GINA (2023) для зняття синдрому бронхіальної обструкції застосовуються інгаляційні β_2 -агоністи короткої дії (сальбутамол (вентолін), фенотерол (беротек), тербуталіну сульфат, савентол та ін.) не частіше 3–4 рази на день. Вони ефективно усувають напади БА. Їх використання забезпечує тимчасове поліпшення стану, але водночас призводить до постійного збільшення потреби у цих препаратах. Внаслідок цього формується «порочне коло», коли рецидивні напади ядухи вимагають застосування дедалі більших доз препаратів, що виснажує пристосувальні механізми на рівні тканини та органа, призводячи до відповідної фармакозалежності. При середньотяжкому та тяжкому ступені перебігу БА згідно з рекомендаціями GINA (2023) використовують β_2 -агоністи тривалої дії (сальметерол, формотерол), особливо у разі частих нічних нападів ядухи, інгібуючи ранню і пізню фази алергічної реакції та неспецифічну гіперчутливість.

Застосування глюкокортикостероїдної терапії та її комбінація з β_2 -агоністами пролонгованої дії призводить до активації процесів апоптозу у дітей із середньотяжким та тяжким перебігом бронхіальної астми. Дані фармакологічні препарати є хімічно агресивними по відношенню до імунокомпонентних клітин, що беруть участь у регуляції та реалізації патогенезу бронхіальної астми, що призводить до посилення аутоімунного компонента та обтяження перебігу захворювання.

У зв'язку з цим необхідний пошук нових підходів до терапії з нівелювання імунопатологічних процесів при БА у дітей.

regulation and initiation of chronic inflammation of the bronchopulmonary apparatus in asthma in children.

Apoptosis is a programmed type of cell death characterized by: functionally – irreversible cessation of its vital activity; morphologically – loss of microvilli and intercellular contacts, condensation of chromatin and cytoplasm, reduction of cell volume (shrinkage), formation of bubbles from plasma membranes, cell fragmentation and formation of apoptotic bodies; biochemical hydrolysis of cytoplasmic proteins and internucleosomal DNA decay; genetic-structural-functional reorganization of the genetic apparatus and ending with its absorption by macrophages and (or) other cells. Thus, the use of glucocorticoids requires strict justification both in terms of the use of doses and the duration of their use, taking into account side effects and the need for further withdrawal of these drugs [9].

According to the GINA (2023) recommendations, short-acting inhaled β_2 -agonists (salbutamol (ventolin), fenoterol (berotek), terbutaline sulfate, saventol, etc.) are used to relieve bronchial obstruction syndrome no more than 3–4 times a day. They effectively eliminate asthma attacks. Their use provides temporary improvement in the condition, but at the same time leads to a constant increase in the need for these drugs. As a result, a «vicious circle» is formed, when recurrent asthma attacks require the use of increasingly larger doses of drugs, which exhausts adaptive mechanisms at the tissue and organ levels, leading to corresponding pharmacodependence. In moderate and severe asthma, according to the GINA (2023) recommendations, long-acting β_2 -agonists (salmeterol, formoterol) are used, especially in frequent nocturnal asthma attacks, inhibiting the early and late phases of the allergic reaction and nonspecific hypersensitivity.

The use of glucocorticosteroid therapy and its combination with long-acting β_2 -agonists leads to the activation of apoptosis processes in children with moderate and severe bronchial asthma. These pharmacological drugs are chemically aggressive towards immune component cells involved in the regulation and implementation of the pathogenesis of bronchial asthma, which leads to an increase in the autoimmune component and aggravation of the severity of the disease. In this regard, it is necessary to search for new approaches to therapy to level immunopathological processes in asthma in children.

ВИСНОВКИ

Бронхіальна астма у дітей має перебіг з процесами активації апоптозу лімфоцитів периферичної крові та ефektorних клітин, що підвищують аутоімунний компонент патогенезу захворювання.

Процес активації апоптозу лімфоцитів периферичної крові та ефektorних клітин при БА у дітей підтверджується підвищенням моноклеарів, що несуть на клітинній мембрані один з маркерів апоптозу CD95, ліганду FASL (CD178) та білка Annexin V (Vac- α).

CONCLUSIONS

Bronchial asthma in children occurs with the processes of activation of apoptosis of cellular and tissue structures of the bronchopulmonary system and effector cells, which increase the autoimmune component of the pathogenesis of the disease.

The process of activation of apoptosis of bronchopulmonary structures and effector cells in asthma in children is confirmed by an increase in mononuclear cells carrying on the cell membrane one of the apoptosis markers CD95, FASL ligand (CD178) and Annexin V protein (Vac- α).

Проведений курс інгаляційної терапії середніми та високими дозами інгаляційних глюкокортикостероїдів та β_2 -агоністів (фіксована комбінація: флутиказон (сальметерол) найбільше підвищує маркери апоптозу CD95, ліганду FASL (CD178) та білка Annexin V (Vac- α) на лімфоцитах, що сприяє тяжкості перебігу бронхіальної астми у дітей.

Застосування протокольно середніх та високих доз інгаляційних глюкокортикостероїдів та β_2 -агоністів у дітей з середньотяжким та тяжким перебігом БА підвищує рівень аутоантіл до бронхолегеневих антигенів, посилюючи аутоімунний компонент захворювання.

A course of inhalation therapy with medium and high doses of inhaled glucocorticosteroids and β_2 -agonists (fixed combination: fluticasone (salmeterol) most significantly increases the apoptosis markers CD95, FASL ligand (CD178) and Annexin V protein (Vac- α), which contributes to the severity of bronchial asthma in children.

The use of protocol medium and high doses of inhaled glucocorticosteroids and β_2 -agonists in children with moderate and severe asthma increases the level of autoantibodies to bronchopulmonary antigens, strengthening the autoimmune component of the disease.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Волосовець А.П., Бобот Ю.К., Кривопустов С.П., Мозырская Е.В., Кривопустова М.В., Прохорова М.П., Купкина А.В. Бронхіальна астма в дітей України: медико-екологічні паралелі захворюваності та поширеності. *Медичні перспективи*. 2020. Т. 25, №3. С. 184–191. DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214861>
2. Male D., Peeples R.S., Male V. *Immunology*. 9th ed. Elsevier, 2020. 432 p.
3. *Global Initiative for Asthma*. Global strategy for asthma management and prevention. 2023. URL: www.ginasthma.org
4. Honkoop P. Astma. *TvPO*. 2021. № 16(6). P. 41–43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12503-021-0905-z>
5. Patel S.J., Teach S.J. Asthma. *Pediatrics in Review*. 2019. Т. 40, № 11. P. 549–567. DOI: <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0282>
6. Лядова Т., Волобуєва О., Чурнуський В., Попов М., Лєтяго Г., Павлікова К. Визначення активності Т-лімфоцитів, активованих бронхолегеневими антигенами, та їх імунодіагностичне значення у дітей, хворих на бронхіальну астму. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2023. № 11. С. 21–28. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-03>
7. Фещенко Ю.І., Курик Л.М., Криlach О.І., Турчина І.П., Канарський О.А. Спонтанний апоптоз лімфоцитів у хворих на бронхіальну астму із коморбідною патологією органів травлення. *Астма та алергія*. 2024. № 3. С. 22–33. DOI: <https://doi.org/10.31655/2307-3373-2024-3-22-33>
8. Хиць А.Р. Бронхіальна астма у дітей: раціональне призначення глюкокортикоїдів. *Український медичний часопис*. 2019. URL: <https://umj.com.ua/uk/novyna-164033-bronhialna-astma-u-ditej-ratsionalne-priznachennya-glyukokortikoidiv>
9. Ільїнська І.Ф. Апоптоз, апоцитоз та їх роль в імунній відповіді. *Лабораторна діагностика*. 2002. № 3. С. 66–72.
10. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. *Иммунологические исследования в клинике*. Київ: Здоров'я, 1978. 159 с.

REFERENCES

1. Volosovets A.P., Bolbot Y.K., Kryvopustov S.P., Mozyrska Y.V., Kryvopustova M.V., Prokhorova M.P., Kupkina A.V. Bronchial asthma in children of Ukraine: medical and environmental parallels of morbidity and prevalence. *Medical Perspectives*. 2020;25(3):184–91. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26641/2307-0404.2020.3.214861>
2. Male D., Peeples R.S., Male V. *Immunology*. 9th ed. Elsevier; 2020. 432 p.
3. *Global Initiative for Asthma*. Global strategy for asthma management and prevention. 2023. URL: www.ginasthma.org
4. Honkoop P. Astma. *TvPO*. 2021;16(6):41–3. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12503-021-0905-z>
5. Patel S.J., Teach S.J. Asthma. *Pediatrics in Review*. 2019;40(11):549–567. DOI: <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0282>
6. Lyadova T., Volobueva O., Churnuskiy V., Popov M., Letyaho G., Pavlikova K. Determination of T-lymphocyte activity activated by bronchopulmonary antigens and their immunodiagnostic significance in children with bronchial asthma. *Current Issues in Modern Medicine*. 2023;(11):21–8. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-03>
7. Feschenko Y.I., Kuryk L.M., Krylach O.I., Turchyna I.P., Kanarskyi O.A. Spontaneous lymphocyte apoptosis in patients with bronchial asthma and comorbid digestive system pathology. *Asthma and Allergy*. 2024;(3):22–33. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.31655/2307-3373-2024-3-22-33>
8. Khytz A.R. Bronchial asthma in children: rational prescription of glucocorticoids. *Ukrainian Medical Journal*. 2019. (In Ukrainian). URL: <https://umj.com.ua/uk/novyna-164033-bronhialna-astma-u-ditej-ratsionalne-priznachennya-glyukokortikoidiv>
9. Ilyinska I.F. Apoptosis, apocytosis and their role in immune response. *Laboratory Diagnostics*. 2002;(3):66–72. (In Ukrainian).
10. Chernushenko E.F., Kogosova L.S. *Immunological Studies in the Clinic*. Kyiv: Zdorovya; 1978. 159 p. (In Ukrainian).

Перспективи подальших досліджень

Дослідження є перспективними, оскільки воно розширює можливість поглибленої імунодіагностики патогенезу та розробки нових підходів до терапії бронхіальної астми у дітей.

Prospects for further research

The research is promising because it expands the possibility of in-depth immunodiagnostics of pathogenesis and the development of new approaches to the treatment of bronchial asthma in children.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Conflict of interest

The authors of the manuscript consciously certify the absence of actual or potential conflicts of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the provided materials or who sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Робота виконувалася без фінансування.
Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, медичного факультету, кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями

Funding information

The work was carried out without funding.
The article is a fragment of the planned research work of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology «Study of the role of immune, autoimmune and metabolic disorders in the pathogenesis and consequences of the infectious process caused by bacteria, viruses, viral – bacterial associations in

при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування», номер державної реєстрації: 0123U105022, фундаментальна, термін виконання: 2023–2028 рр., керівник – завідувачка кафедри, кандидат медичних наук, доцент О.В. Волобуєва.

the acute, protracted and chronic course of the disease and improvement of treatment tactics», state registration number: 0123U105022, fundamental, implementation period: 2023–2028, head – Head of the Department, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor O.V. Volobueva.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Лядова Тетяна Іванівна – доктор медичних наук, професор, декан медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: t.lyadova@karazin.ua

моб.: +38 (050) 692-56-41

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Волобуєва Ольга Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: o.volobueva@karazin.ua

моб.: +38 (099) 048-31-18

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Чернуський В'ячеслав Григорович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: chernusky@karazin.ua

моб.: +38 (095) 146-36-17

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Попов Микола Миколайович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua

моб.: +38 (067) 869-68-57

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Летяго Ганна Володимирівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: letyago@karazin.ua

моб.: +38 (099) 778-37-23

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, участь у проведенні експериментальних досліджень, написання тексту статті, формулювання висновків.

Liadova Tetiana Ivanivna – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Dean of the School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: t.lyadova@karazin.ua

mob.: +38 (050) 692-56-41

Author's contribution: research concept and design; collection and/or assembly of data; data analysis and interpretation; writing the article; critical revision of the article; final approval of the article.

Volobueva Olga Viktorivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: e-mail: o.volobueva@karazin.ua

mob.: +38 (099) 048-31-18

Author's contribution: research concept and design; collection and/or assembly of data; data analysis and interpretation; writing the article; critical revision of the article; final approval of the article.

Chernusky Viacheslav Hryhorovych – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: chernusky@karazin.ua

mob.: +38 (095) 146-36-17

Author's contribution: research concept and design; collection and/or assembly of data; data analysis and interpretation; writing the article; critical revision of the article; final approval of the article.

Popov Mykola Mykolaiovych – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Professor of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua

mob.: +38 (067) 869-68-57

Author's contribution: research concept and design; collection and/or assembly of data; data analysis and interpretation; writing the article; critical revision of the article; final approval of the article.

Letiaho Hanna Volodymyrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Associate Professor of Department of Pediatrics of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: letyago@karazin.ua

mob.: +38 (099) 778-37-23

Author's contribution: selection of literary sources according to the topic of the work, participation in conducting experimental research, writing the text of the article, formulating conclusions.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
19.03.2025

Отримано після рецензування
Received after review
19.05.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
07.06.2025

Опубліковано
Published
30.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-05>
УДК: 616.98:578.825.13(036.11-092.19-008.9-085)



Імунні та метаболічні порушення при гострій вірусній інфекції Епштейна–Барр: клінічне значення та підходи до терапії

Павлікова К.В., <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>, e-mail: k.pavlikova@karazin.ua
Лядова Т.І., <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua
Волобуєва О.В., <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>, e-mail: o.volobyeva@karazin.ua
Чернуський В.Г., <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>, e-mail: chernusky@karazin.ua

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

Immune and metabolic violations in acute Epstein–Barr virus infection: clinical significance and approaches to therapy

Pavlikova K.V., <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>, e-mail: k.pavlikova@karazin.ua
Liadova T.I., <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua
Volobueva O.V., <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>, e-mail: o.volobyeva@karazin.ua
Chernusky V.H., <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>, e-mail: chernusky@karazin.ua

V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

інфекційний мононуклеоз, вірус
Епштейна–Барр (ВЕБ), рибонуклеї-
нова кислота, клітинний імунітет.

Для кореспонденції:

Павлікова Ксенія В'ячеславівна
Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти
і науки України, кафедра інфекційних
хвороб та клінічної імунології;
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків,
Україна, 61022;
e-mail: k.pavlikova@karazin.ua

© Павлікова К.В., Лядова Т.І.,
Волобуєва О.В., Чернуський В.Г., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Гостра вірусна інфекція, викликана вірусом Епштейна–Барр, супроводжується комплексними імунними та метаболічними порушеннями, які істотно впливають на клінічний перебіг захворювання та прогноз для пацієнтів. Збої у функціонуванні імунної системи, зокрема дисбаланс клітинних субпопуляцій та зміни метаболічних процесів, призводять до затяжного, ускладненого перебігу інфекції, що вимагає впровадження ефективних патогенетичних методів лікування. Використання рибонуклеїнової кислоти в комплексній терапії сприяє нормалізації імунної відповіді, відновленню клітинного та гуморального імунітету, а також покращенню метаболічного гомеостазу, що підвищує ефективність лікування гострої інфекції Епштейна–Барр.

Мета роботи – оцінити клінічну ефективність комплексної терапії із застосуванням рибонуклеїнової кислоти у поєднанні з валацикловіром у пацієнтів з інфекційним мононуклеозом, а також вивчити динаміку змін імунологічних показників у порівнянні з традиційною базисною терапією.

Матеріали та методи. У дослідженні було проаналізовано дані 110 пацієнтів з діагнозом гострої інфекції Епштейна–Барр. Всі пацієнти були розподілені на три групи залежно від тяжкості перебігу: легкий, середньотяжкий та тяжкий. Проводився аналіз імунних показників (Т-, В-, НК-клітини, цитокіни), а також оцінка метаболічного профілю (малоновий діальдегід, супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза).

Результати та їх обговорення. Проведене дослідження показало, що комбінована терапія із застосуванням рибонуклеїнової кислоти сприяє значному покращенню клінічного стану пацієнтів з інфекційним мононуклеозом. Хворі, які отримували цей препарат у складі комплексного лікування, мали швидше зникнення симптомів захворювання – зменшення лімфаденопатії, лихоманки, болю в горлі, а також відновлення функції печінки і селезінки. Імунологічні показники свідчили про більш ефективне відновлення імунної відповіді, з нормалізацією співвідношення субпопуляцій лімфоцитів і балансом Th1/Th2, що свідчить про корекцію клітинних і гуморальних порушень. Отримані дані підтверджують, що гостра інфекція вірусом Епштейна–Барр викликає складні імунні дисфункції, що проявляються підвищенням цитотоксичної активності та імунорегуляторним дисбалансом. Використання рибонуклеїнової кислоти в комплексній терапії допомагає відновити нормальний імунний гомеостаз, посилюючи захисні реакції організму і сприяючи швидкій регенерації тканин.

Висновки. Дисбаланс у роботі імунної системи, включно з порушеннями в субпопуляціях лімфоцитів та збоєм метаболічних процесів, потребує застосування ефективних патогенетичних підходів до лікування. Використання імуномодуючих

чих препаратів, таких як рибонуклеїнова кислота, у складі комплексної терапії дозволяє нормалізувати імунну відповідь, покращити метаболічний гомеостаз та прискорити клінічне одужання пацієнтів.

Для цитування:

Павлікова К.В., Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Чернуський В.Г. Імунні та метаболічні порушення при гострій вірусній інфекції Епштейна–Барр: клінічне значення та підходи до терапії. *Каразінський імунологічний журнал*. 2025. Т. 8, № 1 (15). С. 60–71. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-05>

Key words:

infectious mononucleosis, Epstein–Barr virus (EBV), ribonucleic acid, cellular immunity.

For correspondence:

Pavlikova Ksenia Vyacheslavivna
V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: k.pavlikova@karazin.ua

© *Pavlikova K.V., Liadova T.I.,
Volobuieva O.V., Chernusky V.H., 2025*

ABSTRACT

Background. Acute viral infection caused by Epstein–Barr virus is accompanied by complex immune and metabolic violations that significantly affect the clinical course of the disease and the prognosis for patients. Malfunctions in the immune system functioning, in particular the imbalance of cell subpopulations and changes in metabolic processes lead to a prolonged, complicated course of the infection, which requires the implementation of effective pathogenetic treatment methods. The use of ribonucleic acid in complex therapy contributes to the normalization of the immune response, the restoration of cellular and humoral immunity as well as the improvement of metabolic homeostasis, which increases the effectiveness of acute Epstein–Barr infection treatment.

Purpose – to assess the clinical efficacy of complex therapy using ribonucleic acid in combination with valacyclovir in patients with infectious mononucleosis and to study the dynamics of changes in immunological parameters compared to traditional basic therapy.

Materials and methods. The data from 110 patients diagnosed with acute Epstein–Barr infection were analyzed in the study. All patients were divided into three groups depending on the severity of the course: mild, moderate and severe. The analysis of immune parameters (T-, B-, NK-cells, cytokines) was performed as well as assessment of the metabolic profile (malondialdehyde, superoxide dismutase, glutathione peroxidase).

Results. The study showed that combined therapy with ribonucleic acid significantly improves the clinical state of the patients with infectious mononucleosis. Patients who received this drug as part of a complex treatment had a faster disappearance of the disease symptoms – decrease of lymphadenopathy, fever, sore throat as well as restoration of liver and spleen function. Immunological indicators proved a more effective restoration of the immune response with the ratio of lymphocyte subpopulations and the Th1/Th2 balance normalization, indicating the correction of cellular and humoral disorders. The obtained data confirm that acute Epstein–Barr virus infection causes complex immune dysfunctions, manifested by increased cytotoxic activity and immunoregulatory imbalance. The use of ribonucleic acid in complex therapy helps restore normal immune homeostasis enhancing the body's defensive reactions and promoting faster tissue regeneration.

Conclusions. Imbalance in the immune system functioning including disorders in lymphocyte subpopulations and metabolic processes disruption requires the use of effective pathogenetic approaches to treatment. The use of immunomodulatory drugs such as ribonucleic acid as part of complex therapy allows normalizing the immune response, improving metabolic homeostasis and accelerating the patients clinical recovery.

For citation:

Pavlikova KV, Liadova TI, Volobuieva OV, Chernusky VH. Immune and metabolic violations in acute Epstein–Barr virus infection: clinical significance and approaches to therapy. *Karazin Journal of Immunology*. 2025;8(1(15)):60–71. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-05>

ВСТУП

Інфекційний мононуклеоз (ІМ), спричинений вірусом Епштейна–Барр (EBV), залишається однією з актуальних проблем сучасної клінічної інфектології серед дитячого та дорослого населення [1]. Патогенез ІМ пов'язаний із вірусною інфекцією лімфоїдної тканини, що супроводжується системними проявами, такими як лімфаденопатія, гепатоспленомегалія, лихоманка, ангіна та зміни в периферичній крові [2]. Попри здебільшого сприятливий перебіг захворюван-

INTRODUCTION

Infectious mononucleosis (IM), caused by the Epstein–Barr virus, remains one of the current problems of modern clinical infectious diseases among children and adults [1]. The pathogenesis of IM is associated with viral infection of lymphoid tissue accompanied by systemic manifestations such as lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, fever, sore throat, and changes in peripheral blood [2]. Despite mostly favorable course of the disease some patients experience severe or

ня, у частини хворих відзначається тяжкий або затяжний перебіг, що потребує вдосконалення підходів до лікування [3]. На сьогодні стандартна терапія ІМ носить переважно симптоматичний характер і спрямована на зменшення клінічних проявів, підтримку імунної системи та профілактику ускладнень. Зважаючи на вірусну природу захворювання, зростає інтерес до засобів, що здатні модулювати імунну відповідь організму [4]. Однією з перспективних речовин у цьому контексті є рибонуклеїнова кислота (РНК), що має імуномодулюючі, репаративні та противірусні властивості. Препарати на основі РНК широко вивчаються у терапії різних вірусних інфекцій, демонструючи позитивний вплив на перебіг захворювання та процеси одужання [5]. У цьому контексті метою даного дослідження є оцінка ефективності РНК як елемента комплексної терапії хворих на інфекційний мононуклеоз. Вивчення клінічних результатів застосування РНК дозволить обґрунтувати доцільність її включення до лікувальних схем та підвищити ефективність терапії даної патології [6]. Враховуючи імунопатогенетичні механізми розвитку інфекційного мононуклеозу, актуальним є пошук та впровадження у клінічну практику засобів, які б не лише полегшували перебіг захворювання, а й сприяли нормалізації імунної відповіді, зменшенню вираженості вірусного навантаження, прискоренню одужання та профілактиці ускладнень [7]. Саме тому РНК як біологічно активна речовина, що бере участь у регуляції клітинного імунітету, виявляє значний потенціал у лікуванні вірусних інфекцій, зокрема EBV-індукованих. Завдяки своїй здатності стимулювати продукцію ендогенних інтерферонів, активізувати фагоцитоз, підвищувати функціональну активність Т-лімфоцитів і NK-клітин, РНК може сприяти більш ефективній елімінації вірусу, покращенню перебігу інфекційного процесу та зниженню ймовірності переходу захворювання у хронічну форму [8]. Крім того, вона здатна позитивно впливати на процеси репарації тканин, зменшувати вираженість загальної інтоксикації та полегшувати відновлення функцій уражених органів, таких як печінка і селезінка [9]. Результати дослідження дозволять не лише розширити наявні знання щодо можливостей використання РНК у лікуванні EBV-інфекцій, але й сприятимуть формуванню більш ефективної стратегії ведення хворих на ІМ [10]. Таким чином, проведене дослідження є не лише науково обґрунтованим, але й має високу клінічну значущість, оскільки спрямоване на покращення якості медичної допомоги пацієнтам з інфекційним мононуклеозом та запобігання розвитку його ускладнень і рецидивів.

Мета роботи – визначити клінічну доцільність та терапевтичну ефективність застосування рибонуклеїнової кислоти в складі комплексного лікування пацієнтів з інфекційним мононуклеозом, з урахуванням впливу на динаміку основних клініко-лабораторних показників, перебіг захворювання та частоту розвитку його ускладнень.

prolonged course, which requires improved treatment approaches [3]. To date, standard therapy for IM is mainly symptomatic and aimed at reducing clinical manifestations, supporting the immune system and preventing complications. In view of the viral nature of the disease there is a growing interest in agents that can modulate the body's immune response [4]. One of the promising substances in this context is ribonucleic acid (RNA), which has immunomodulatory, reparative, and antiviral properties. RNA-based drugs are widely studied in the treatment of various viral infections, demonstrating a positive effect on the course of the disease and recovery processes [5]. In this context, the aim of this study is to assess the effectiveness of ribonucleic acid as an element of complex therapy for patients with infectious mononucleosis. Studying the clinical results of the use of RNA will allow us to substantiate the feasibility of its inclusion in treatment regimens and increase the effectiveness of therapy for this pathology [6]. Considering the immunopathogenetic mechanisms of infectious mononucleosis development, the search for and implementation of therapeutic agents that not only alleviate the course of the disease but also normalize the immune response, reduce viral load, accelerate recovery, and prevent complications is highly relevant [7]. In this context, ribonucleic acid (RNA), as a biologically active substance involved in the regulation of cellular immunity, demonstrates significant potential in the treatment of viral infections, particularly those induced by Epstein-Barr virus (EBV). Due to its ability to stimulate the production of endogenous interferons, activate phagocytosis, and enhance the functional activity of T-lymphocytes and NK cells, RNA may contribute to more effective viral elimination, improvement of the infectious process, and a lower risk of the disease transitioning into a chronic form [8]. Moreover, RNA has a positive effect on tissue repair processes, reduces the severity of general intoxication, and facilitates the restoration of function in affected organs such as the liver and spleen [9]. The results of the study will not only expand current knowledge about the potential use of RNA in the treatment of EBV infections but also contribute to the development of a more effective management strategy for patients with infectious mononucleosis [10]. Thus, the conducted study is not only scientifically substantiated but also of high clinical significance, as it aims to improve the quality of medical care for patients with infectious mononucleosis and to prevent the development of complications and relapses.

Objective – to determine the clinical feasibility and therapeutic efficacy of the ribonucleic acid use as part of the complex treatment of patients with infectious mononucleosis, taking into account the impact on the dynamics of the main clinical and laboratory indicators, the course of the disease and the frequency of complications.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У дослідженні було проаналізовано дані 110 пацієнтів з діагнозом гострої EBV-інфекції. Всі пацієнти були розподілені на три групи залежно від тяжкості перебігу: легкий, середньотяжкий та тяжкий. Прово-

MATERIALS AND METHODS

The data from 110 patients diagnosed with acute EBV infection study were analyzed in the study. All patients were divided into three groups depending on the severity of the course: mild, moderate, and severe.

дівся аналіз імунних показників (Т-, В-, NK-клітини, цитокіни), а також оцінка метаболічного профілю (малоновий діальдегід, супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза). Фенотип лімфоцитів крові визначали за допомогою проточної лазерної цитометрії на апараті FACS-Calibur (США) з використанням моноклональних антитіл (МАТ) (С.В. Дамбаєва, 2002; Л.М. Ханунова, 1999). Для ідентифікації на клітинах CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD25+, CD8+CD28+, CD8+CD28– використовували відповідні антитіла помічені FITC. Для ідентифікації в цитоплазмі Т-лімфоцитів ІНФγ (Th1 клітини), ІЛ-4 (Th2-клітини) ТФРβ1 (Th3-клітини) використовували моноклональні антитіла ІНФγ – PC-5, ІЛ-4 – PE, ТФРβ – FITC (eBioscience, Beckman Coulter, R&D System). Усі стадії підготовки проб для лазерної цитофлуориметрії проводили у відповідності з протоколами виробника.

Методики обстеження та лікувально-діагностичні заходи, використані в представленому клінічному випадку, були схвалені комісією з питань біомедичної етики Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України (Протокол № 3/3 від 13.12.2023 р.) та проведені з письмовою згодою і відповідно до принципів біоетики з дотриманням прав людини (Гельсінська декларація «Етичні принципи медичних досліджень за участю людей» та «Загальна декларація про біоетику та права людини (ЮНЕСКО) та відповідно до чинного в Україні законодавства.

The analysis of immune parameters (T-, B-, NK-cells, cytokines) as well as metabolic profile assessment (malondialdehyde, superoxide dismutase, glutathione peroxidase) were performed. The phenotype of blood lymphocytes was determined by flow laser cytometry on FACS-Calibur apparatus (USA) using monoclonal antibodies (MCA). (С.В. Дамбаєва, 2002; Л.М. Ханунова, 1999). For identification on CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD25+, CD8+CD28+, CD8+CD28– cells appropriate antibodies marked by FITC were used. For identification in the cytoplasm of T-lymphocytes ІНФγ (Th1 cells), ІЛ-4 (Th2-cells) ТФРβ1 (Th3-cells) monoclonal antibodies ІНФγ – PC-5, ІЛ-4 – PE, ТФРβ – FITC were used (eBioscience, Beckman Coulter, R&D System). All stages of sample preparation for laser cytofluorimetry were performed in accordance with the manufacturer's protocols. Patients were informed about the aims of the study and provided their consent. The study was conducted taking into account main provisions and in accordance with the ethical and moral and legal requirements of the Status of the Ukrainian Association for Bioethics and GCP i GLP norms, principles of the Helsinki Declaration of Human Rights, Council of Europe Conventions on Human Rights and Biomedicine. The study methods and all diagnostic and treatment measures used in the presented clinical case were approved by the Biomedical Ethics Commission of the V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine (Protocol No. 3/3 dated December 13, 2023) and conducted in accordance with the written consent and the ethical principles with respect for human rights (following the «Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects» and the «Universal Declaration on Bioethics and Human Rights (UNESCO)»)

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведене дослідження субпопуляційного складу основних лімфоцитів фенотиповими маркерами CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD25+, CD8+CD28+, CD8+CD28–, Th1 (ІНФγ+), Th2 (ІЛ-4+) виявив гетерогенність вмісту цих імункомпетентних клітин у періоді розпаду захворювання. При аналізі субпопуляційного складу лімфоцитів у групі хворих на ІМ виявлено певні якісні відмінності порівняно з показниками контрольної групи. В періоді розпаду ІМ в периферичній крові хворих на фоні підвищеного вмісту лейкоцитів спостерігалось вірогідне підвищення 106 відносної кількості лімфоцитів порівняно з даними контрольної групи хворих. Так, у хворих на ІМ відзначено збільшення вмісту [CD3+ – 87,21±3,34%; CD4+ – 47,16±1,07%; CD8+ – 44,16±3,78%; CD16+ – 16,61±0,6; CD20+ – 18,91±0,9%; CD8+CD28+ – 17,6±1,1%; CD25+ – 21,4±1,92%], ($p>0,05$), а вміст Th2-клітин мав тенденцію до зниження: 10,4±1,78 проти 12,4±1,43 ($p>0,05$), відповідно.

При оцінці субпопуляційного складу лімфоцитів у хворих на ІМ у періоді розпаду хвороби спостерігалася проліферація Т-клітин (рис. 1).

У майже 80% пацієнтів із інфекційним мононуклеозом було зафіксовано підвищення рівня Т-лімфоцитів, переважно за рахунок збільшення кількості CD8+ та CD3+ клітин. У 65% хворих спостерігалось

RESULTS AND DISCUSSION

A study of the subpopulation composition of primary lymphocytes using phenotypic markers CD3+, CD4+, CD8+, CD16+, CD20+, CD25+, CD8+CD28+, CD8+CD28–, was conducted Th1 (ІНФγ+), Th2 (ІЛ-4+) revealed heterogeneity in the content of these immunocompetent cells during the peak of the disease.

When analyzing the subpopulation composition of lymphocytes in the group of patients with IM certain qualitative differences were found compared to the indicators of the control group. During the peak of IM a significant increase of 106 relative number of lymphocytes was observed in the peripheral blood of patients on the background of an increased leukocyte content compared to the data of the control group of patients. Thus inpatients with IM an increase of content was noted [CD3+ – 87,21±3,34%; CD4+ – 47,16±1,07%; CD8+ – 44,16±3,78%; CD16+ – 16,61±0,6; CD20+ – 18,91±0,9%; CD8+CD28+ – 17,6±1,1%; CD25+ – 21,4±1,92%], ($p > 0,05$), the content of Th2-cells had a downward trend: 10,4±1,78 against 12,4±1,43 ($p>0,05$), respectively.

When assessing the subpopulation composition of lymphocytes in patients with IM during the peak of the disease, T-cell proliferation was observed (fig. 1).

Almost 80% of patients with infectious mononucleosis have increased T-lymphocyte levels, mainly due to an increase in the number of CD8+ and CD3+ cells.

зростання вмісту CD4+ лімфоцитів, а у 50% – підвищення кількості NK-клітин, що свідчить про активацію клітин з цитотоксичною активністю у відповідь на інфікування вірусом Епштейна–Барр вже на момент госпіталізації.

An increase in the content of CD4+ lymphocytes was observed in 65% of patients and an increase in the number of NK-cells – in 50% which indicates the activation of cells with cytotoxic activity in response to infection with the Epstein–Barr virus just at the time of hospitalization.

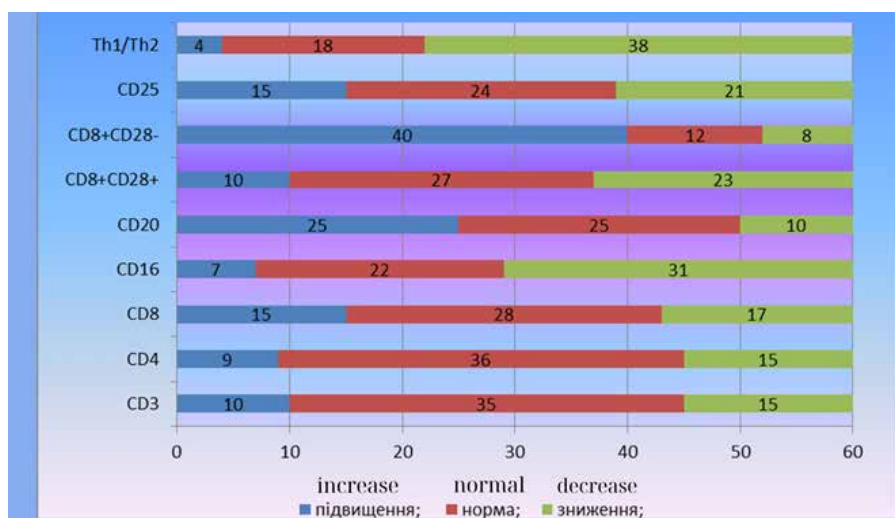


Рис. 1. Показники субпопуляційного складу лімфоцитів у хворих на ІМ у періоді розпапу хвороби

Fig. 1. Subpopulation Composition of Lymphocytes in Patients with Infectious Mononucleosis During the Acute Phase of the Disease

Підвищений рівень В-лімфоцитів (CD20+) виявлено у 42% хворих, ще у 42% цей показник залишався в межах референтних значень. Це може свідчити про проліферативну активність В-клітин, які згодом повинні диференціюватися у плазматичні клітини та розпочати продукцію антиген-специфічних антитіл. Водночас, зважаючи на афінність вірусу Епштейна–Барр до В-клітин, зростання їхньої кількості може сприяти формуванню додаткового «резервуара» для вірусу.

У 16% пацієнтів відзначалося зниження рівня CD20+, що, ймовірно, пов'язано з переходом частини В-клітин у стадію плазматичних клітин або ж із апоптозом інфікованих клітин і їх подальшою елімінацією.

Отже, аналіз фенотипового складу лімфоцитів периферичної крові продемонстрував зростання кількості зрілих Т-лімфоцитів (CD3+), цитотоксичних Т-супресорів (CD8+), а також клітин, які експресують активаційний маркер CD25+ (рецептор до інтерлейкіну-2). Виявлений дисбаланс у співвідношенні Th1/Th2 ($p < 0,001$), що проявлявся переважанням Th1-субпопуляції серед Т-хелперних клітин, свідчить про те, що ефективна протівірусна імунна відповідь формується шляхом зміщення Т-хелперної активності у бік Th1-профілю.

Крім того, збільшення частки CD25+-лімфоцитів у гострій фазі інфекційного мононуклеозу, ймовірно, відображає активацію імунної відповіді та наявність значної кількості клітин, здатних реагувати на інтерлейкін-2, що є важливим чинником проліферації та функціональної активності Т-лімфоцитів.

В періоді реконвалесценції вірогідне зменшення відзначалося тільки стосовно відносного вмісту лімфоцитів з $57,67 \pm 2,81$ до $45,65 \pm 2,32\%$ та $5,74 \pm 0,65$ до $3,6 \pm 0,38 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$), показників CD3+ – $87,21 \pm 3,34$ до $79,21 \pm 2,2\%$ ($p < 0,05$). Інші кластери лімфоцитів мали тенденцію до зниження вмісту порівняно з аналогічними у розпалі ІМ ($p > 0,05$) та

An increased level of B-lymphocytes (CD20+) was detected in 42% of patients and in another 42% this indicator remained within the reference values. This may indicate the proliferative activity of B-cells which should subsequently differentiate into plasma cells and begin the production of antigen-specific antibodies. At the same time, considering the affinity of the Epstein–Barr virus for B-cells, an increase in their number may contribute to the formation of an additional «reservoir» for the virus.

A decrease in CD20+ levels was observed in 16% of patients, which is probably due to the transition of the part of B-cells to the plasma cell stage or to apoptosis of infected cells and their subsequent elimination.

Thus, analysis of the phenotypic composition of peripheral blood lymphocytes demonstrated an increase in the number of mature T-lymphocytes (CD3+), cytotoxic T-suppressors (CD8+) as well as cells expressing the activation marker CD25+ (interleukin-2 receptor). The identified imbalance in the Th1/Th2 ratio ($p < 0.001$), manifested by the predominance of the Th1-subpopulation among T-helper cells, indicates that an effective antiviral immune response is formed by shifting T-helper activity towards Th1-profile.

Besides, the increase in the proportion of CD25+ lymphocytes in the acute phase of infectious mononucleosis probably reflects the activation of the immune response and the presence of a significant number of cells capable of responding to interleukin-2, which is an important factor in the proliferation and functional activity of T-lymphocytes.

During the re-convalescence period a significant decrease was noted only in the relative content of lymphocytes from $57,67 \pm 2,81$ to $45,65 \pm 2,32\%$ and $5,74 \pm 0,65$ to $3,6 \pm 0,38 \times 10^9/\text{l}$ ($p < 0,05$), indicators CD3+ – $87,21 \pm 3,34$ to $79,21 \pm 2,29\%$ ($p < 0,05$). Other lymphocyte clusters had a tendency to decrease in content compared to similar ones at the peak of IM

не відрізнялися вірогідністю порівняно з даними періоду реконвалесценції ($p > 0,05$) (рис. 2).

($p > 0,05$) and did not differ in probability compared to the data of the re-convalescence period ($p > 0,05$) (fig. 2).

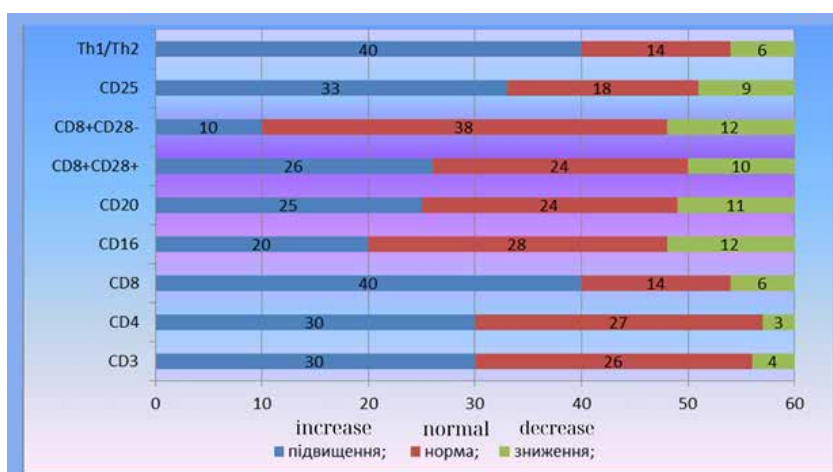


Рис. 2. Показники субпопуляційного складу лімфоцитів у хворих на ІМ у періоді реконвалесценції
Fig. 2. Subpopulation Composition of Lymphocytes in Patients with Infectious Mononucleosis During the Convalescent Phase

У досліджуваному періоді були зафіксовані статистично вірогідні відмінності порівняно з контрольною групою за низкою імунологічних показників. Зокрема, відносна кількість лімфоцитів у пацієнтів становила $45,65 \pm 2,32\%$ проти $30,1 \pm 1,75\%$ у контролі, а абсолютне число – $3,6 \pm 0,38 \times 10^9/\text{л}$ проти $2,55 \pm 0,18 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,05$). Вміст CD3+ клітин був підвищеним і становив $79,21 \pm 2,29\%$ проти $65,85 \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$), CD8+ – $36,6 \pm 2,7\%$ проти $29,4 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$), CD20+ – $16,11 \pm 0,6\%$ у порівнянні з $13,5 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$), а рівень CD25+ клітин досягав $19,41 \pm 0,86\%$ на відміну від $16,0 \pm 0,65\%$ у контрольній групі ($p < 0,05$).

Виявлені в ході дослідження імунологічні зміни та відмінності в показниках імунограми у пацієнтів з інфекційним мононуклеозом стали підґрунтям для подальшого вивчення їхньої прогностичної значущості та оцінки ефективності застосовуваної терапії. Плануючи цю серію досліджень, ми виходили з положення, що одним із ключових чинників успішного лікування хворих на ІМ є проведення імунокоригуючої терапії.

У зв'язку з цим, як імуномодулятор, було обрано препарат нуклекс (рибонуклеїнова кислота), терапевтичну ефективність якого ми дослідили у складі комплексного лікування. Препарат має виражену протівірусну активність, зумовлену його здатністю змінювати конформацію вірусних поверхневих антигенів і рецепторів, тим самим порушуючи механізми прикріплення вірусу до клітини-мішені.

Крім того, РНК стимулює міграцію стовбурових клітин у кістковому мозку, сприяє нормалізації процесів їхнього диференціювання, а також відновлює якісний і кількісний склад клітин як кісткового мозку, так і периферичної крові. Вона чинить позитивний вплив на стан клітинної ланки імунітету, зокрема шляхом активації T- і B-лімфоцитів, посилення фагоцитарної активності макрофагів, а також підвищення загальної неспецифічної резистентності організму.

Фармакотерапевтична дія препарату зумовлена низкою біохімічних і клітинних механізмів. Зокрема, він активує клітинний метаболізм, сприяє посиленню синтезу ендogenous нуклеїнових кислот, білків та специфічних ферментів, а також стимулює мітотичну активність клітин кісткового мозку. Завдяки цьому

During the study period statistically significant differences were recorded compared to the control group in a number of immunological parameters. In particular, the relative number of lymphocytes in patients was $45.65 \pm 2.32\%$ versus $30.1 \pm 1.75\%$ in control, and the absolute number was $3.6 \pm 0.38 \times 10^9/\text{l}$ vs $2.55 \pm 0.18 \times 10^9/\text{l}$ ($p < 0,05$). The content of CD3+ cells was increased up to $79,21 \pm 2,29\%$ vs $65,85 \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$), CD8+ $36,6 \pm 2,7\%$ versus $29,4 \pm 1,9\%$ ($p < 0,05$), CD20+ $16,11 \pm 0,6\%$ in comparison with $13,5 \pm 0,5\%$ ($p < 0,05$), and the level of CD25+ cells reached $19,41 \pm 0,86\%$ unlike $16,0 \pm 0,65\%$ in control group ($p < 0,05$).

The immunological changes and differences in immunogram parameters in patients with infectious mononucleosis identified during the study became the basis for further study of their prognostic significance and assessment of the effectiveness of the therapy used. When planning this series of studies we assumed that one of the key factors in the successful treatment of patients with IM is immunocorrective therapy.

In this regard, the drug Nuclex (ribonucleic acid) was chosen as an immunomodulator, the therapeutic efficacy of which we investigated as part of a complex treatment. The drug has pronounced antiviral activity, which is due to its ability to change the conformation of viral surface antigens and receptors, thereby disrupting mechanisms of virus attachment to the target cell.

Besides, ribonucleic acid stimulates the migration of stem cells in the bone marrow, helps normalize their differentiation processes and restores the qualitative and quantitative composition of cells in both the bone marrow and peripheral blood. It has a positive effect on the state of the cellular link of immunity, in particular by activating T- and B-lymphocytes, enhancing the phagocytic activity of macrophages and increasing the overall nonspecific resistance of the body.

The pharmacotherapeutic effect of the drug is due to a number of biochemical and cellular mechanisms. In particular, it activates cellular metabolism, promotes the synthesis of endogenous nucleic acids, proteins and specific enzymes and stimulates the mitotic activity of bone marrow cells. This accelerates the repair and regeneration processes and improves the energy

прискорюються процеси репарації та регенерації, а енергетичне забезпечення клітин покращується за рахунок активації синтезу макроергічних сполук, зокрема аденозинтрифосфату (АТФ).

Препарат також виявляє протизапальні властивості, які реалізуються через модуляцію активності аденозинового рецептора типу Ade1, нормалізацію функціонування NO-синтезної системи, зменшення інтенсивності окисних процесів у клітинних мембранах, стабілізацію мембранної структури та покращення балансу окисно-відновних реакцій у тканинах.

Для оцінки клінічної ефективності комбінованого підходу до лікування інфекційного мононуклеозу було сформовано дві клінічні групи пацієнтів із характерною симптоматикою захворювання. До першої групи увійшли 20 хворих, яким у межах комплексної терапії призначали препарат Нуклекс у дозі 250 мг – по 2 капсули тричі на добу протягом 14 днів, а також Валацикловір у дозі 1000 мг (по 2 таблетки 500 мг) тричі на добу впродовж аналогічного періоду.

Друга група включала 20 пацієнтів з інфекційним мононуклеозом, які отримували лише стандартну базисну протівірусну терапію без додаткового імуномодуляторного компонента. Порівняльну оцінку клінічної динаміки у зазначених групах наведено в таблиці 1.

supply of cells by activating the synthesis of macroergic compounds, in particular adenosine triphosphate (ATP).

The drug also exhibits anti-inflammatory properties which are realized through modulation of the activity of type Ade1 adenosine receptor, normalization of the functioning of the NO-synthetase system, reduction of oxidative processes intensity in cell membranes, stabilization of the membrane structure and improvement of redox reactions balance in tissues.

To assess the clinical effectiveness of the combined approach to the treatment of infectious mononucleosis two clinical groups of patients with specific symptoms of the disease were formed. The first group included 20 patients who were prescribed the drug Nuclex at a dose of 250 mg – 2 capsules three times a day for 14 days as part of complex therapy as well as Valacyclovir at a dose of 1000 mg (2 tablets of 500 mg) three times a day for the same period.

The second group included 20 patients with infectious mononucleosis who received only standard basic antiviral therapy without additional immunomodulatory component. A comparative assessment of clinical dynamics in the indicated groups is presented in table 1.

Таблиця 1. Характеристика та тривалість клінічних симптомів у хворих на ІМ під час використання різних схем терапії (M±m), дні

Table 1. Characteristics and Duration of Clinical Symptoms in Patients with Infectious Mononucleosis Using Different Treatment Regimens (M±m), days

Клінічні симптоми / Clinical symptoms	1-ша група / 1st group	2-ра група / 2nd group
	n=20	n=20
Лихоманка / Fever	12,2±0,3 ¹	16,4±0,7
Лімфаденопатія / Lymphadenopathy	16,3±2,1 ¹	18,7±1,5
Загальна слабкість / General weakness	10,6±0,5 ¹	14,7±1,6
Збільшення мигдаликів / Enlarged tonsils	15,5±1,4	16,6±1,3
Білі у горлі / Sore throat	10,1±0,41	14,4±0,7
Головний біль / Headache	7,4±0,6	8,2±0,5
Гепатомегалія / Hepatomegaly	14,8±0,8 ¹	18,5±1,3
Спленомегалія / Splenomegaly	13,5±1,4 ¹	16,6±1,3
Порушення сну / Sleep disturbance	9,3±0,4	10,5±0,5
Нудота / Nausea	5,7±0,6	6,2±0,4

Примітка:

1 – вірогідна різниця з показниками хворих, які отримували базисну терапію (p<0,05).

Note:

1 – statistically significant difference compared to patients receiving basic therapy (p<0.05).

Аналіз клінічних даних, наведених у таблиці 1, засвідчив, що серед пацієнтів з інфекційним мононуклеозом найтривалішим клінічним проявом був синдром лімфаденопатії, який характеризувався збільшенням передньо- та задньошийних лімфатичних вузлів. У групі пацієнтів, які отримували лише базисну терапію, його середня тривалість становила 18,7±0,5 днів, тоді як у групі з комбінованим лікуванням – 16,3±2,1 доби (p<0,05). Крім того, тривалість лихоманки у хворих на базисній терапії була достовірно вищою – 16,4±0,7 днів порівняно з 12,2±0,3 днів у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію (p<0,05). Подібна тенденція спостерігалась і щодо тривалості болю в горлі: 14,4±0,7 днів у контрольній групі проти 10,1±0,4 днів у групі комбінованого лікування (p<0,05). Гепатомегалія та спленомегалія також

Analysis of the clinical data presented in the table 1 showed that among patients with infectious mononucleosis the most persistent clinical manifestation was lymphadenopathy syndrome characterized by an increase in the anterior and posterior cervical lymph nodes. In the group of patients who received only basic therapy, its average duration was 18.7±0.5 days, while in the group with combined treatment – 16.3±2.1 days (p < 0.05). Besides, the duration of fever in patients on basic therapy was significantly higher – 16.4±0.7 days compared to 12.2±0.3 days in patients receiving combination therapy (p < 0.05). A similar tendency was observed concerning the duration of sore throat: 14.4±0.7 days in the control group versus 10.1±0.4 days in the combined treatment group (p < 0.05). Hepatomegaly and splenomegaly also persisted longer in

зберігалися довше у хворих з базисною терапією – $18,5 \pm 1,3$ та $16,6 \pm 1,3$ діб відповідно, у той час як у групі комбінованої терапії ці показники становили $14,8 \pm 0,8$ та $13,5 \pm 1,4$ діб ($p < 0,05$). Астеновегетативний синдром, що проявлявся загальною слабкістю, тривав $14,7 \pm 1,6$ діб у пацієнтів, які отримували лише стандартне лікування, порівняно з $10,6 \pm 0,5$ діб у групі комбінованої терапії ($p < 0,05$). Водночас, відмінності у тривалості таких проявів, як ураження дихальних шляхів (фарингіт, тонзиліт) та інші клінічні симптоми, не досягали статистичної значущості ($p > 0,05$).

У хворих на ІМ після проведеної терапії відбувалася позитивна динаміка в даних імунограми з тенденцією до нормалізації окремих показників (табл. 2).

patients with basic therapy 18.5 ± 1.3 and 16.6 ± 1.3 days, respectively, while in the combined therapy group these indicators were 14.8 ± 0.8 and 13.5 ± 1.4 days ($p < 0.05$). Asthenovegetative syndrome manifested by general weakness lasted 14.7 ± 1.6 days in patients receiving only standard treatment compared with 10.6 ± 0.5 days in the combined therapy group ($p < 0.05$). At the same time, differences in the duration of manifestations such as respiratory tract infections (pharyngitis, tonsillitis) and other clinical symptoms did not reach statistical significance ($p > 0.05$).

In patients with IM there was a positive dynamics in the immunogram data after the therapy with a tendency towards normalization of individual indicators (table. 2).

Таблиця 2. Динаміка основних субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові хворих на ІМ залежно від проведеної терапії (М $\pm$ м)

Table 2. Dynamics of Major Peripheral Blood Lymphocyte Subpopulations in Patients with Infectious Mononucleosis Depending on the Type of Therapy (M $\pm$ m)

Показник Indicator	ІМ, період розпалу IM, peak period	Базисна терапія Basic therapy	Комбінована терапія Combined therapy	Контроль Control
	n=40	n=20	n=20	n=20
Лейкоцити, (10^9 /л) / Leukocytes, (10^9 /l)	$12,7 \pm 0,82$	$7,35 \pm 0,34$ ^{1,3}	$5,38 \pm 0,2$ ^{1,2}	$5,37 \pm 0,18$
Лімфоцити, (%) / Lymphocytes, (%)	$57,67 \pm 2,81$	$38,65 \pm 2,34$ ^{1,3}	$33,39 \pm 1,3$ ¹	$30,1 \pm 1,75$
Лімфоцити, (10^9 /л) / Lymphocytes, (10^9 /l)	$5,74 \pm 0,65$	$3,6 \pm 0,38$ ¹	$2,8 \pm 0,2$ ¹	$2,55 \pm 0,18$
CD3+-кл, %	$87,21 \pm 3,34$	$69,2 \pm 3,21$ ¹	$70,51 \pm 2,3$ ¹	$65,85 \pm 3,5$
CD4+-кл, %	$47,16 \pm 1,07$	$44,1 \pm 1,05$ ¹	$42,28 \pm 1,1$ ^{1,2}	$42,0 \pm 1,31$
CD8+-кл, %	$44,16 \pm 3,78$	$41,8 \pm 2,23$ ^{1,3}	$31,4 \pm 2,11$ ²	$29,4 \pm 1,9$
CD16+-кл, %	$16,61 \pm 0,6$	$16,83 \pm 0,6$ ³	$13,95 \pm 0,5$ ^{1,2}	$14,52 \pm 0,44$
CD20+-кл, %	$18,91 \pm 0,9$	$17,67 \pm 0,8$ ³	$14,2 \pm 0,3$ ^{1,2}	$13,5 \pm 0,5$
CD25+-кл, %	$21,40 \pm 0,92$	$17,41 \pm 0,63$ ¹	$15,4 \pm 0,68$	$15,1 \pm 0,65$
Th1 (ІНФ γ), %	$15,2 \pm 0,94$	$12,3 \pm 1,2$ ¹	$12,7 \pm 0,6$ ¹	$11,1 \pm 1,1$
Th2 (ІЛ-4+), %	$10,4 \pm 1,78$	$14,6 \pm 1,35$ ¹	$13,5 \pm 1,13$ ¹	$12,4 \pm 1,43$
Th1/Th2	$1,46 \pm 0,06$	$0,84 \pm 0,05$	$0,94 \pm 0,06$ ²	$0,89 \pm 0,09$

Примітки:

- 1 – вірогідна різниця з показниками до лікування ($p < 0,05$);
- 2 – вірогідна різниця з показниками хворих, які отримували базисну терапію ($p < 0,05$);
- 3 – вірогідна різниця з показниками контрольної групи ($p < 0,05$).

Notes:

- 1 – statistically significant difference compared to pre-treatment values ($p < 0.05$);
- 2 – statistically significant difference compared to patients receiving basic therapy ($p < 0.05$);
- 3 – statistically significant difference compared to the control group ($p < 0.05$).

Під час вивчення динаміки основних субпопуляцій лімфоцитів периферичної крові у пацієнтів з інфекційним мононуклеозом, які отримували комбіновану терапію, було встановлено достовірне зниження абсолютної кількості лейкоцитів ($p < 0,05$), а також статистично значиме зменшення рівнів CD4+, CD8+, CD16+, CD20+ лімфоцитів і співвідношення Th1/Th2 ($p < 0,05$) порівняно з аналогічними показниками у групі пацієнтів, що проходили лише базисне лікування.

Варто зазначити, що у групі хворих, які отримували тільки базисну терапію, темпи нормалізації імунограми були значно нижчими, ніж у пацієнтів, яким призначалася комбінована схема лікування.

Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що у хворих на ІМ відбуваються зміни як у клітинній, так і в гуморальній ланках імунної системи, а також спостерігається полінаправлений характер імунної відповіді. Поступове посилення імунних зрушень вказує на розвиток вторинного клітинного імунного дисба-

When studying the dynamics of the main subpopulations of peripheral blood lymphocytes in patients with infectious mononucleosis who received combined therapy, a significant decrease in the absolute number of leukocytes ($p < 0.05$) as well as a statistically significant decrease in the levels of CD4+, CD8+, CD16+, CD20+ lymphocytes were determined and Th1/Th2 ($p < 0.05$) ratio compared with similar indicators in the group of patients who received only basic treatment.

It should be mentioned that in the group of patients who received only basic therapy, the rates of normalization of the immunogram were significantly lower than in patients who were prescribed a combined treatment regimen.

Analysis of the results obtained indicates that in patients with IM changes occur in both the cellular and humoral components of the immune system and a multi-directional nature of the immune response is also observed. Gradual strengthening of immune shifts indicates the

лансу, активацію гуморальної ланки та зсув імунорегуляторної рівноваги в бік переважання Th2-клітин.

У гострій фазі інфекційного мононуклеозу достовірно фіксувалися порушення з боку клітинної ланки імунітету, що проявлялися збільшенням кількості імунокомпетентних клітин з кілерною активністю – зокрема, зрілих Т-лімфоцитів (CD3+), цитотоксичних Т-супресорів (CD8+), CD25+–клітин, які експресують рецептори до інтерлейкіну-2, а також значним підвищенням співвідношення Th1/Th2.

Застосування комбінованої терапії, що включала імуномодулюючий засіб на основі РНК, сприяло більш вираженій позитивній динаміці імунологічних показників у порівнянні з базисною терапією. Це проявлялося зростанням проліферативної активності і кращим відновленням імунної функції.

ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження свідчать про позитивний вплив РНК у складі комплексної терапії інфекційного мононуклеозу. Зокрема, у пацієнтів, які отримували РНК, спостерігалось більш швидке зменшення основних клінічних симптомів – лихоманки, лімфоаденопатії, ангіни, а також швидша нормалізація показників периферичної крові. Це підтверджує імуномодулюючий і протівірусний потенціал препарату [11]. Значення цих результатів полягає у розширенні можливостей лікування EBV-інфекції, яка зазвичай має лише симптоматичну терапію. Включення РНК може покращити перебіг хвороби та зменшити ризик ускладнень, особливо у випадках затяжного або атипового перебігу. Наші дані загалом узгоджуються з результатами Іванченко О.В. (2020), яка відзначала покращення імунного статусу при використанні РНК-препаратів у хворих з герпесвірусною інфекцією [12]. Аналогічні результати наведені Климівим С.М. (2019), де застосування РНК зменшувало тривалість вірусного тонзиліту [13]. Разом з тим, Zhang і співавт. (2021) підкреслюють, що ефективність таких засобів залежить від імунологічного стану пацієнта [13], що може пояснити індивідуальні відмінності у відповіді на лікування в нашому дослідженні. Серед можливих факторів впливу варто зазначити обмежену вибірку, переважання середньотяжких форм ІМ, а також відсутність вірусологічного моніторингу (EBV-DNA). Попри це, результати дозволяють припустити, що РНК може знижувати вірусне навантаження та сприяти швидшому відновленню. Отже, РНК заслуговує на подальше вивчення як допоміжний засіб у терапії ІМ, особливо у випадках із ризиком ускладнень або затяжного перебігу [14].

ВИСНОВКИ

З метою ефективної корекції імунних порушень у пацієнтів з інфекційним мононуклеозом, зумовленим вірусом Епштейна–Барр, обґрунтованим і доцільним є включення до складу комплексного лікування імуномодулюючого засобу Нуклекс (рибонуклеїнова кислота) в дозі 250 мг – по 2 капсули тричі на добу протягом 14 днів. Одночасно рекомендовано призначення протівірусного препарату Валацикловір у дозуванні 1000 мг (2 таблетки по 500 мг) триразово на добу впродовж аналогічного курсу. Запропонована

development of secondary cellular immune imbalance, activation of the humoral link and shift in the immunoregulatory balance toward the predominance of Th2-cells.

In the acute phase of infectious mononucleosis disturbances in the cellular immune system were reliably recorded, manifested by an increase in the number of immunocompetent cells with killer activity – in particular, mature T-lymphocytes (CD3+), cytotoxic T-suppressors (CD8+), CD25+ cells that express receptors for interleukin-2 as well as significant increase in the Th1/Th2 ratio.

The use of combined therapy which included an immunomodulatory agent based on ribonucleic acid, contributed to a more pronounced positive dynamics of immunological indicators compared to basic therapy. This was manifested by an increase in proliferative activity and better restoration of immune function.

DISCUSSION

The results of the study demonstrate the positive impact of RNA as part of the comprehensive therapy for infectious mononucleosis. Specifically, patients who received RNA showed a more rapid reduction of key clinical symptoms – such as fever, lymphadenopathy, and tonsillitis – as well as faster normalization of peripheral blood parameters. This confirms the immunomodulatory and antiviral potential of the substance.

The significance of these findings lies in expanding the treatment options for EBV infection, which is typically managed with only symptomatic therapy. The inclusion of RNA may improve the course of the disease and reduce the risk of complications, especially in cases with prolonged or atypical presentations. Our data are generally consistent with the findings of Ivanchenko O.V. (2020), who reported improvement in immune status following the use of RNA-based medications in patients with herpesvirus infections [11]. Similar results were presented by Klymov S.M. (2019), where the application of RNA reduced the duration of viral tonsillitis [12]. At the same time, Zhang et al. (2021) emphasized that the effectiveness of such agents depends on the patient's immunological condition [13], which may explain individual differences in treatment responses observed in our study. Among potential influencing factors, it is important to note the limited sample size, the predominance of moderate forms of infectious mononucleosis, and the absence of virological monitoring (EBV-DNA). Nevertheless, the findings suggest that RNA may reduce viral load and promote faster recovery. Thus, RNA merits further investigation as an adjunctive agent in the treatment of infectious mononucleosis, particularly in cases at risk for complications or with prolonged disease progression [14].

CONCLUSIONS

In order to correct effectively immune disorders in patients with infectious mononucleosis caused by the Epstein–Barr virus, it is reasonable and advisable to include the immunomodulatory agent Nuclex (ribonucleic acid) in dose of 250 mg – 2 capsules three times a day for 14 days. At the same time, it is recommended to prescribe the antiviral drug Valacyclovir at a dosage of 1000 mg (2 tablets of 500 mg) three times a day for a similar course. The proposed therapeutic regimen is based on a modern approach to the pathogenetic

терапевтична схема базується на сучасному підході до патогенетичного лікування інфекційного мононуклеозу і спрямована не лише на пригнічення вірусної реплікації, а й на відновлення імунної рівноваги. Рибонуклеїнова кислота як активний компонент Нуклексу чинить комплексну дію: стимулює міграцію та диференціювання стовбурових клітин у кістковому мозку, підвищує функціональну активність Т- та В-лімфоцитів, нормалізує фагоцитоз і підтримує баланс між Th1- і Th2-клітинами. Застосування даної комбінації препаратів сприяє зниженню тривалості клінічних симптомів, більш швидкому відновленню показників імунограми, зменшенню ризику ускладнень і формуванню стійкої імунної відповіді. Таким чином, комплексна терапія з використанням Нуклексу та Валацикловіру є патогенетично обґрунтованою, клінічно доцільною і рекомендованою для широкого впровадження у лікувальну практику.

treatment of infectious mononucleosis and is aimed not only at suppressing viral replication, but also at restoring immune balance. Ribonucleic acid as the active component of Nuclex has a complex effect: it stimulates the migration and differentiation of stem cells in the bone marrow, increases the functional activity of T- and B-lymphocytes, normalizes phagocytosis and maintains the balance between Th1- and Th2-cells. The use of this combination of drugs helps the reduction of clinical symptoms duration, faster restoration of immunogram indicators, reduction of complications risk and formation of stable immune response. Thus, complex therapy using Nuclex and Valacyclovir is pathogenetically justified, clinically appropriate and recommended for widespread implementation in medical practice.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України. URL: <https://phc.org.ua/>
2. Харченко Ю.П., Зарецька А.В., Юрченко І.В., Буйко О.О., Ільїна-Стогнієнко В.Ю. Атипично тяжкий перебіг інфекційного мононуклеозу міст етіології. *Вісник морської медицини*. 2021. № 4 (93). С. 117–123. DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5837851>
3. Клепова А.А., Яреско А.В., Меркулова Н.Ф. Вірус Епштейна-Барра як фактор ризику розвитку аутоімунних захворювань (огляд літератури). *The 7th International scientific and practical conference «Scientific research: modern challenges and future prospects»* (17–19 лютого 2025, Мюнхен, Німеччина). Munich: MDPC Publishing, 2025. С. 75.
4. Пікуль К.В., Ільченко В.І., Прилуцький К.Ю., Сосновська Н.М., Бондаренко Л.А., Богданович Т.С. Особливості перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей. *Мир медицини і біології*. 2011. Т. 7, № 4. С. 137–142.
5. Лядова Т.І., Павлікова К.В., Нартів П.В., Касьян Н.В., Козлов О.П. Ефективність рибонуклеїнової кислоти у комплексній терапії хворих на інфекційний мононуклеоз, спричинений вірусом Епштейна-Барра. *Міжнародний медичний журнал*. 2022. № 1 (28). С. 83–88.
6. Климов С.М. Ефективність РНК-препаратів при герпесвірусних тонзилітах. *Український медичний вісник*. 2019. № 2. С. 28–33.
7. Zhang Y., Zhou S., Zhang X., Wang Y. Immune-based therapy in Epstein-Barr virus infection: perspectives and challenges. *Journal of Clinical Virology*. 2021. Vol. 139.
8. Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Павлікова К.В., Сорокіна О.Г., Гололобова О.В., Козлов О.П. Дослідження динаміки показників імунної відповіді у хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна-Барра. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2019. № 38. С. 39–48. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2019-38-05>
9. Сорокіна О., Попов М., Лядова Т., Огнівенко О., Савво О. Особливості перебігу хронічної Епштейна-Барр вірусної інфекції. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2021. Т. 85, № 4. С. 9–13. DOI: <https://doi.org/10.35339/ekm.2019.85.04.02>
10. Wang J., Fan Y., Hong L., Hu Z., Li Y. Deep learning for RNA structure prediction. *Current Opinion in Structural Biology*. 2025. Vol. 91. Article ID: 102991.
11. Іванченко О.В. Імуномодулятори у комплексному лікуванні вірусних інфекцій. *Інфекційні хвороби*. 2020. № 3. С. 45–50.
12. Климов С.М. Ефективність РНК-препаратів при герпесвірусних тонзилітах. *Український медичний вісник*. 2019. № 2. С. 28–33.
13. Meloni D.F., Faré P.B., Milani G.P., Lava S.A., Bianchetti M.G., Renzi S., Camozzi P. Hemolytic anemia linked to Epstein-Barr virus infectious mononucleosis: a systematic review of the literature. *Journal of Clinical Medicine*. 2025. Vol. 14, № 4. Article ID: 1283.
14. Liadova T.I., Pavlikova K.V. The research of dynamics of immune responsibility indicators in patients with Epstein-Barr virus (EBV) infections. *4th International Conference on Medicine and Natural Sciences (EUSER)*, 26–27 April 2019, Amsterdam. 2019. P. 10–13.
1. Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine. (In Ukrainian). URL: <https://phc.org.ua/>
2. Kharchenko YP, Zaretska AV, Yurchenko IV, Buiko OO, Ilyina-Stognienko VY. Atypical severe course of infectious mononucleosis of mixed etiology. *Visnyk morskoyi medytyny*. 2021;(4):117–23. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.5281/zenodo.5837851>
3. Klepova AA, Yaresko AV, Merkulova NF. Epstein-Barr virus as a risk factor for autoimmune diseases (literature review). *The 7th International scientific and practical conference «Scientific research: modern challenges and future prospects»*; 2025 Feb 17–19; Munich, Germany. Munich: MDPC Publishing; 2025. p. 75. (In Ukrainian).
4. Pikul KV, Ilchenko VI, Prylutskyi KY, Sosnovska NM, Bondarenko LA, Bohdanovych TS. Clinical features of infectious mononucleosis in children. *Myr medytyny i biolohii*. 2011;7(4):137–42. (In Ukrainian).
5. Liadova TI, Pavlikova KV, Nartov PV, Kasian NV, Kozlov OP. The effectiveness of ribonucleic acid in the complex therapy of patients with infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. *Mizhnarodnyy medychnyy zhurnal*. 2022;(1):83–8. (In Ukrainian).
6. Klymov SM. The effectiveness of RNA-based drugs in herpesvirus tonsillitis. *Ukrayinskyi medychnyy visnyk*. 2019;(2):28–33. (In Ukrainian).
7. Zhang Y, Zhou S, Zhang X, Wang Y. Immune-based therapy in Epstein-Barr virus infection: perspectives and challenges. *Journal of Clinical Virology*. 2021;139:105292.
8. Liadova TI, Volobueva OV, Pavlikova KV, Sorokina OG, Hololobova OV, Kozlov OP. Study of the dynamics of immune response indicators in patients with infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus. *Visnyk Kharkivs'koho natsional'noho universytetu imeni VN Karazina. Seriya «Medytyna»*. 2019;(38):39–48. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2019-38-05>
9. Sorokina O, Popov M, Liadova T, Ohnivenko O, Savvo O. Features of the course of chronic Epstein-Barr virus infection. *Experimental and Clinical Medicine*. 2021;85(4):9–13. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.35339/ekm.2019.85.04.02>
10. Wang J, Fan Y, Hong L, Hu Z, Li Y. Deep learning for RNA structure prediction. *Current Opinion in Structural Biology*. 2025;91:102991.
11. Ivanchenko OV. Immunomodulators in the complex treatment of viral infections. *Infections Diseases*. 2020;(3):45–50. (In Ukrainian).
12. Klymov SM. The effectiveness of RNA-based drugs in herpesvirus tonsillitis. *Ukrayinskyi medychnyy visnyk*. 2019;(2):28–33. (In Ukrainian).
13. Meloni DF, Faré PB, Milani GP, Lava SA, Bianchetti MG, Renzi S, Camozzi P. Hemolytic anemia linked to Epstein-Barr virus infectious mononucleosis: a systematic review of the literature. *Journal of Clinical Medicine*. 2025;14(4):1283.
14. Liadova TI, Pavlikova KV. The research of dynamics of immune responsibility indicators in patients with Epstein-Barr virus (EBV) infections. *4th International Conference on Medicine and Natural Sciences (EUSER)*; 2019 Apr 26–27; Amsterdam. 2019. p. 10–13.

Перспективи подальших досліджень

Виявлена динаміка імунних та метаболічних порушень при гострій інфекції вірусу Епштейна–Барр свідчить про важливість застосування комплексної терапії з імуномодуляторами, зокрема рибонуклеїнової кислоти, для відновлення імунного балансу і покращення клінічного перебігу. Перспективи подальших досліджень полягають у глибшому вивченні молекулярних механізмів цих порушень, розробці індивідуалізованих підходів до лікування.

Prospects for further research

The revealed dynamics of immune and metabolic disorders in acute Epstein–Barr virus infection indicates the importance of using complex therapy with immunomodulators, in particular ribonucleic acid, to restore immune balance and improve the clinical course. Prospects for further research lie in a deeper study of the molecular mechanisms of these disorders and the development of individualized approaches to treatment.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Conflict of interest

The authors of the manuscript consciously certify the absence of actual or potential conflicts of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the provided materials or who sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Робота виконувалася без фінансування.
Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, медичного факультету, кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології «Імунні та метаболічні порушення при гострій вірусній інфекції Епштейна–Барр: клінічне значення та підходи до терапії», керівник – завідувачка кафедри, кандидат медичних наук, доцент О.В. Волобуєва.

Funding information

The work was carried out without funding.
The article is a fragment of the planned research work of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Faculty of Medicine, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology «Immune and metabolic disorders in acute Epstein–Barr virus infection: clinical significance and approaches to therapy», head – Head of the Department, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor O.V. Volobueva.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Павлікова Ксенія В'ячеславівна – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: k.pavlikova@karazin.ua
mob.: +38 (050) 873-37-08

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Лядова Тетяна Іванівна – доктор медичних наук, професор, декан медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: t.lyadova@karazin.ua
mob.: +38 (050) 692-56-41

Внесок автора: формулювання мети роботи, проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка, написання тексту статті, остаточне затвердження статті.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Pavlikova Kseniia Vyacheslavivna – Doctor of Philosophy in Health Care in Specialty «Medicine», Associate Professor of the Department of infectious diseases and clinical immunology of the Medical Faculty of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: k.pavlikova@karazin.ua
mob.: +38 (050) 873-37-08

Author's contribution: research concept and design, data collection, data analysis and interpretation, writing the text of the article, editing of the article, final approval of the article.

Liadova Tetiana Ivanivna – Doctor of Medical Sciences, Full Professor, Dean of the School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: t.lyadova@karazin.ua
mob.: +38 (050) 692-56-41

Author's contribution: formulation of the aim of the work, conducting experimental research, analysis of the received data and their statistical processing, writing the text of the article, final approval of the article.

Волобуєва Ольга Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: o.volobyeva@karazin.ua

моб.: +38 (099) 048-31-18

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, аналіз та інтерпретація даних, написання статті, редагування статті, остаточне затвердження статті.

Чернуський В'ячеслав Григорович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

е-mail: chernusky@karazin.ua

моб.: +38 (095) 146-36-17

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, написання тексту статті, формулювання висновків.

Volobueva Olga Viktorivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: o.volobyeva@karazin.ua

моб.: +38 (099) 048-31-18

Author's contribution: research concept and design; data analysis and interpretation, writing of the text of the article, editing of the article, final approval of the article.

Chernusky Viacheslav Hryhorovych – Doctor of Medical Sciences, Full Professor of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: chernusky@karazin.ua

моб.: +38 (095) 146-36-17

Author's contribution: selection of literary sources on the topic of the work, writing the text of the article, formulation of conclusions.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
21.02.2025

Отримано після рецензування
Received after review
03.03.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
07.06.2025

Опубліковано
Published
30.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-06>
УДК: 616.72-002.772+632.938



Позасуглобові ускладнення ревматоїдного артриту як наслідок хронічного запалення: патогенетичні механізми, клінічне значення та прогностичні ризики

Гладких Ф. В.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

Extra-articular complications of rheumatoid arthritis as a consequence of chronic inflammation: pathogenetic mechanisms, clinical significance, and prognostic risks

Hladkykh F.V.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

¹V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

ревматоїдний артрит, позасуглобові ускладнення, системне запалення, цитокіни, коморбідність, прогноз.

Для кореспонденції:

Гладких Федір Володимирович
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України», відділ променевої патології та паліативної медицини;
вул. Григорія Сковороди, буд. 82,
м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

© Гладких Ф.В., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Ревматоїдний артрит (РА) є не лише хронічним запальним захворюванням суглобів, а й системною патологією, що супроводжується численними позасуглобовими ускладненнями. Їх частота, тяжкість і прогностичне значення зумовлюють зростаючий інтерес до вивчення механізмів формування та клінічних наслідків таких уражень, зокрема в аспекті системного запалення як спільної патогенетичної основи.

Мета роботи – узагальнити сучасні уявлення про позасуглобові ускладнення ревматоїдного артриту як наслідок хронічного системного запалення.

Матеріали та методи. У межах систематичного огляду було проаналізовано 88 публікацій з наукових баз PubMed, Cochrane Library, Elsevier Clinical Key та ін., які висвітлюють сучасні дані щодо позасуглобових проявів РА, патофізіологічних механізмів, що лежать в їх основі, та актуальні підходи до лікування. Було застосовано критичний контент-аналіз джерел із дотриманням принципів доказової медицини.

Результати та їх обговорення. Хронічне запалення при РА визначає широкий спектр системних уражень. Встановлено суттєве підвищення ризику лімфом, інтерстиціального захворювання легень (ІЗЛ), остеопорозу, серцево-судинних ускладнень та когнітивного дефіциту. Зокрема, ризик серцево-судинної смерті зростає на 50–60%, а приблизно 60–80% осіб із РА мають ознаки легеневого ураження різного ступеня, серед яких ІЗЛ, з клінічної точки зору, посідає провідне місце. У 2–3 рази підвищується частота остеопоротичних переломів. Виявлено чіткий зв'язок між активністю запалення, рівнем цитокінів (TNF- α , IL-6, IL-1 β) та глибокими ураженнями тканин-мішеней. Біологічна терапія демонструє потенціал одночасного контролю суглобових проявів і зниження системного ризику. Особливо вагомим є вплив запалення на центральну нервову систему – спостерігається зниження когнітивних функцій навіть у молодих пацієнтів із РА.

Висновки. Позасуглобові ускладнення є невід'ємною складовою клінічного фенотипу РА і визначають тяжкість перебігу хвороби. Їх своєчасне виявлення та адресний вплив на патогенетичні механізми дозволяють суттєво поліпшити прогноз і якість життя пацієнтів.

Для цитування:

Гладких Ф.В. Позасуглобові ускладнення ревматоїдного артриту як наслідок хронічного запалення: патогенетичні механізми, клінічне значення та прогностичні ризики. *Каразінський імунологічний журнал*. 2025. Т. 8, № 1(15). С. 72–97. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-06>

Key words:

rheumatoid arthritis, extra-articular complications, systemic inflammation, cytokines, comorbidity, prognosis.

For correspondence:

Hladkykh Fedir Volodymyrovych
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine;
82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

© Hladkykh F.V., 2025

ABSTRACT

Background. Rheumatoid arthritis (RA) is not only a chronic inflammatory joint disease but also a systemic disorder accompanied by numerous extra-articular complications. The frequency, severity, and prognostic significance of these manifestations have generated growing interest in studying their underlying mechanisms and clinical consequences, particularly in the context of systemic inflammation as a common pathogenic foundation.

Purpose – to summarize current knowledge on extra-articular complications of rheumatoid arthritis as consequences of chronic systemic inflammation.

Materials and Methods. As part of a systematic review, 88 publications from scientific databases including PubMed, Cochrane Library, and Elsevier Clinical Key were analyzed. The review focused on contemporary data regarding extra-articular manifestations of RA, their underlying pathophysiological mechanisms, and current therapeutic approaches. A critical content analysis of the sources was conducted in accordance with the principles of evidence-based medicine.

Results. Chronic inflammation in RA contributes to a wide range of systemic manifestations. A significantly increased risk of lymphomas, interstitial lung disease (ILD), osteoporosis, cardiovascular complications, and cognitive impairment has been established. Specifically, the risk of cardiovascular mortality increases by 50–60%, and approximately 60–80% of RA patients exhibit signs of pulmonary involvement of varying severity, with ILD being the most clinically significant. The incidence of osteoporotic fractures increases by 2–3 times. A clear association has been identified between inflammatory activity, cytokine levels (TNF- α , IL-6, IL-1 β), and profound damage to target tissues. Biological therapies demonstrate the potential to control both articular symptoms and systemic risk. Of particular concern is the impact of inflammation on the central nervous system, as even young RA patients may experience cognitive decline.

Conclusions. Extra-articular complications are an integral part of the clinical phenotype of RA and significantly influence disease severity. Timely identification of these manifestations and targeted intervention in the underlying pathogenic mechanisms can substantially improve patient prognosis and quality of life.

For citation:

Hladkykh FV. Extra-articular complications of rheumatoid arthritis as a consequence of chronic inflammation: pathogenetic mechanisms, clinical significance, and prognostic risks. *Karazin Journal of Immunology*. 2025;8(1(15)):72–97. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-06>

ВСТУП

Ревматоїдний артрит (РА) – це системне, хронічне, аутоімунне запальне захворювання, яке характеризується прогресуючим перебігом і має здатність уражати не лише суглобовий апарат, але й численні позасуглобові органи й системи. На відміну від початкових уявлень про РА як про локалізовану артропатію, сучасна наукова концепція визначає це захворювання як багатофакторну імуноопосередковану патологію, яка реалізується через складну взаємодію генетичних, епігенетичних, імунних та зовнішніх чинників [1, 2]. Клінічний спектр РА значно ширший за суглобові прояви та охоплює численні системні ускладнення, які суттєво впливають на прогноз, тривалість та якість життя пацієнтів.

Класичною ознакою РА є симетричне ураження дрібних суглобів кистей і стоп, що супроводжується болем, припухлістю, локальною гіперемією та типовою ранковою скутістю, тривалість якої перевищує 30 хв. З часом хронічний запальний процес призводить до гіперплазії синовіальної оболонки, формування паннусу, ерозії хряща й субхондральної кістки, що зумовлює деформації суглобів, утворення ревматоїдних вузликів і прогресивне обмеження функціональної здатності кінцівок [3]. У пізніх стадіях можливе формування фіброзно-деструктивних змін і анкілозів, що значно обмежують рухливість та призводять до інвалідизації.

INTRODUCTION

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic, chronic, autoimmune inflammatory disease characterized by a progressive course and the ability to affect not only the joints but also numerous extra-articular organs and systems. Contrary to the earlier view of RA as a localized arthropathy, the current scientific concept defines it as a multifactorial immune-mediated disorder resulting from a complex interplay of genetic, epigenetic, immune, and environmental factors [1, 2]. The clinical spectrum of RA extends well beyond joint manifestations and includes various systemic complications that significantly impact prognosis, life expectancy, and patients' quality of life.

A classic hallmark of RA is symmetrical involvement of the small joints of the hands and feet, accompanied by pain, swelling, local hyperemia, and characteristic morning stiffness lasting longer than 30 minutes. Over time, the chronic inflammatory process leads to synovial membrane hyperplasia, pannus formation, cartilage and subchondral bone erosion, resulting in joint deformities, the formation of rheumatoid nodules, and progressive functional limitations of the limbs [3]. In later stages, fibrotic-destructive changes and ankylosis may develop, significantly restricting mobility and leading to disability.

However, the pathophysiology of RA extends far beyond the musculoskeletal system. This systemic

Проте патофізіологія РА значно виходить за межі опорно-рухового апарату. Це системне захворювання часто супроводжується розвитком численних позасуглобових ускладнень, які зумовлені як прямим ураженням тканин і органів, так і вторинними ефектами системного запалення. До найпоширеніших ускладнень належать вторинний амілоїдоз, зумовлений тривалою активацією фази гострої відповіді; кардіоваскулярні порушення, серед яких домінують прискорений атерогенез, серцева недостатність, перикардит, ішемічна хвороба серця; інтерстиціальні ураження легень; васкуліти; а також нейропатії, нефропатії та ураження шкіри [1]. Крім того, важливим є високий ризик розвитку лімфопроліферативних захворювань, зокрема неходжкінських лімфом, асоційованих із тривалим запаленням та активацією імунної системи.

Особливої уваги потребують психосоціальні аспекти РА: висока поширеність тривожних і депресивних розладів, хронічна втома та погіршення когнітивних функцій. Ці прояви значною мірою зумовлені не лише біологічним впливом запалення на центральну нервову систему, а й психоемоційним навантаженням, пов'язаним із хронічним болем та функціональними обмеженнями. Все це формує багатовекторний тягар хвороби, який виходить за рамки суто клінічних оцінок.

Епідеміологічно РА демонструє відносно стабільну поширеність у глобальному масштабі – на рівні 0,5–1,0% у популяції Європи [4]. Хвороба має яскраво виражений гендерний дисбаланс – жінки хворіють приблизно вдвічі частіше, що пов'язано з комплексом ендокринних, генетичних та імунологічних чинників. Хоча найчастіше захворювання маніфестує після 50 років, його дебют можливий у будь-якому віці, включаючи підлітковий і молодий дорослий періоди [4].

Імунопатогенетичні механізми розвитку РА становлять складну взаємодію між клітинами вродженого та адаптивного імунітету. Ключовими є В-лімфоцити, Т-хелпери (особливо CD4⁺ Th1 та Th17), макрофаги, фібробластоподібні синовіоцити та остеокласти. У відповідь на тригери, що активують імунну відповідь, ці клітини формують стійке запальне мікрооточення в синовії, яке підтримується за рахунок цитокінів – інтерлейкіну-1 (IL-1), інтерлейкіну-6 (IL-6) та фактора некрозу пухлини альфа (tumor necrosis factor-alpha – TNF- α), хемокінів, активних форми кисню (АФК – супероксид-аніон ($O_2^{\cdot-}$), перекис водню (H_2O_2), гідроксильний радикал ($\cdot OH$) тощо) та матриксних металопротеїназ (matrix metalloproteinases – MMPs) [2, 5].

Постійна взаємодія між клітинними та молекулярними компонентами призводить не лише до деструкції суглобів, але й сприяє формуванню позасуглобових уражень, які є наслідком системного запального каскаду. Особливу роль у цьому відіграють прозапальні цитокіни, які, потрапляючи в системний кровотік, впливають на віддалені органи-мішені, спричиняючи функціональні та морфологічні зміни. Так, IL-6 та TNF- α мають центральне значення в патогенезі вторинного амілоїдозу, стимулюючи гепатоцити до продукції сироваткового амілоїдного білка А, що відкладається у тканинах.

Водночас надмірна активність остеокластів, індукована лігандом рецептора активатора ядерного

disease is often associated with the development of numerous extra-articular complications, caused both by direct tissue and organ involvement and by secondary effects of systemic inflammation. The most common complications include secondary amyloidosis due to prolonged acute-phase response activation; cardiovascular disorders such as accelerated atherogenesis, heart failure, pericarditis, and ischemic heart disease; interstitial lung disease; vasculitis; as well as neuropathies, nephropathies, and skin involvement [1]. In addition, there is a markedly increased risk of lymphoproliferative disorders, particularly non-Hodgkin lymphomas, associated with chronic inflammation and immune system activation.

Psychosocial aspects of RA also warrant particular attention: a high prevalence of anxiety and depressive disorders, chronic fatigue, and cognitive impairment. These manifestations are largely due not only to the biological impact of inflammation on the central nervous system but also to the emotional burden of chronic pain and functional limitations. All of these factors contribute to a multifaceted disease burden that goes beyond purely clinical assessments.

From an epidemiological standpoint, RA maintains a relatively stable global prevalence-about 0.5–1.0% in the European population [4]. The disease displays a pronounced gender imbalance – women are affected approximately twice as often, a disparity attributed to a combination of endocrine, genetic, and immunological factors. Although RA most frequently manifests after the age of 50, its onset can occur at any age, including adolescence and early adulthood [4].

The immunopathogenetic mechanisms of RA involve a complex interaction between innate and adaptive immune cells. Key players include B lymphocytes, T-helper cells (especially CD4⁺ Th1 and Th17), macrophages, fibroblast-like synoviocytes, and osteoclasts. In response to immune-activating triggers, these cells create a sustained inflammatory microenvironment in the synovium, maintained by cytokines-interleukin-1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor-alpha (TNF- α), chemokines, reactive oxygen species (ROS-superoxide anion ($O_2^{\cdot-}$), hydrogen peroxide (H_2O_2), hydroxyl radical ($\cdot OH$), etc.), and matrix metalloproteinases (MMPs) [2, 5].

The ongoing interaction between cellular and molecular components leads not only to joint destruction but also promotes the development of extra-articular manifestations, which arise as a result of the systemic inflammatory cascade. Pro-inflammatory cytokines play a crucial role in this process: entering systemic circulation, they affect distant target organs, causing functional and morphological changes. IL-6 and TNF- α , for example, are central to the pathogenesis of secondary amyloidosis by stimulating hepatocytes to produce serum amyloid A protein, which accumulates in tissues.

Excessive osteoclast activity, induced by the receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand (RANKL), contributes to the development of osteoporosis, while endothelial activation and vascular inflammation underlie the formation of rheumatoid vasculitis and accelerated atherosclerosis. Lung and heart involvement also have inflammatory origins and result from the same cytokines that drive joint destruction.

Given all of the above, it becomes evident that the extra-articular complications of RA are not isolated

фактора κВ (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand – RANKL), сприяє розвитку остеопору, а активація ендотелію та судинного запалення лежить в основі розвитку ревматоїдного васкуліту та прискореного атеросклерозу. Ураження легень і серця також мають запальне походження й формуються внаслідок дії тих самих цитокінів, що відіграють провідну роль у суглобовій деструкції.

З огляду на вищеписане, стає очевидним, що позасуглобові ускладнення при РА не є ізольованими проявами, а логічним продовженням системного запального процесу, керованого однаковими імунітопатогенетичними механізмами. Вони суттєво впливають на прогноз, ступінь інвалідизації, ризик передчасної смерті та якість життя пацієнтів. Розуміння цих процесів є критичним для побудови ефективної стратегії лікування, профілактики ускладнень та оцінки прогностичних ризиків у пацієнтів із РА.

Мета роботи – узагальнити сучасні уявлення про позасуглобові ускладнення ревматоїдного артриту як наслідок хронічного системного запалення.

phenomena but rather a logical extension of the systemic inflammatory process, governed by the same immunopathogenetic mechanisms. These complications significantly affect prognosis, disability level, risk of premature death, and overall quality of life. Understanding these processes is critical for developing effective treatment strategies, preventing complications, and assessing prognostic risks in patients with RA.

Objective – to summarize current concepts of extra-articular complications of rheumatoid arthritis as a consequence of chronic systemic inflammation.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

З метою проведення комплексного огляду літератури, присвяченої позасуглобовим ускладненням РА, патогенетичним механізмам їх розвитку, клінічному значенню та прогностичним ризикам, було здійснено систематичний підбір наукових публікацій. Пошукову стратегію реалізовано з використанням платформ PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>) та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>). У межах цих джерел було відібрано публікації, в яких висвітлювались актуальні відомості про позасуглобові прояви РА, їх зв'язок із хронічним системним запаленням, а також патогенетичні ланки, що зумовлюють їх формування, з урахуванням сучасних досягнень імунології та ревматології.

Пошуковий процес складався з трьох етапів.

На першому етапі здійснювався пошук літературних джерел за ключовими словами: *rheumatoid arthritis, extra-articular manifestations, systemic inflammation, pathogenesis, immunopathology, autoimmune complications, cardiovascular risk, interstitial lung disease, amyloidosis, lymphoma, RA comorbidities, prognosis*. Для україномовних джерел використовували відповідні: «ревматоїдний артрит», «позасуглобові прояви», «патогенез», «системне запалення», «лімфома», «амілоїдоз», «інтерстиціальне ураження легень», «серцево-судинний ризик».

На другому етапі здійснювалось вивчення анотацій та резюме статей з метою попереднього відбору. Виключались публікації, які не відповідали тематиці дослідження, мали обмежений опис методів, або не відповідали базовим принципам доказової медицини.

На третьому етапі проводився критичний аналіз повних текстів відібраних публікацій. Оцінювалась їх відповідність критеріям включення, а також релевантність результатів для теми огляду. До фінального списку включались ті джерела, які демонстрували

To conduct a comprehensive literature review dedicated to the extra-articular complications of rheumatoid arthritis (RA), the pathogenic mechanisms underlying their development, their clinical significance, and associated prognostic risks, a systematic selection of scientific publications was carried out. The search strategy was implemented using the platforms PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>), and Google Scholar (<https://scholar.google.com/>). Within these databases, publications were selected that provided up-to-date information on extra-articular manifestations of RA, their association with chronic systemic inflammation, and the pathogenic mechanisms driving their development, with consideration of current advances in immunology and rheumatology.

The search process consisted of three stages.

At the first stage, literature was searched using the following keywords: *rheumatoid arthritis, extra-articular manifestations, systemic inflammation, pathogenesis, immunopathology, autoimmune complications, cardiovascular risk, interstitial lung disease, amyloidosis, lymphoma, RA comorbidities, prognosis*. For Ukrainian-language sources, equivalent terms were used: «ревматоїдний артрит», «позасуглобові прояви», «патогенез», «системне запалення», «лімфома», «амілоїдоз», «інтерстиціальне ураження легень», «серцево-судинний ризик».

At the second stage, abstracts and summaries of the articles were reviewed for preliminary selection. Publications that did not match the research topic, had limited methodological description, or did not adhere to basic principles of evidence-based medicine were excluded.

At the third stage, a critical analysis of the full texts of the selected publications was conducted. Their compliance with inclusion criteria was assessed, as well as the relevance of their findings to the topic of the review. The final list included sources demonstrating high

високу методологічну якість, містили достовірні клінічні або експериментальні дані, а також відповідали цілям дослідження.

Критеріями включення публікацій до вибірки, яка підлягала контент-аналізу, були такі:

1) висвітлення сучасних відомостей щодо позасуглобових ускладнень РА, з особливим акцентом на патогенетичні механізми їх формування в умовах хронічного системного запалення;

2) відповідність досліджень ключовим принципам доказової медицини, включаючи чітко описану методологію, наявність статистичної обґрунтованості результатів і публікацію в рецензованих наукових журналах;

3) відкритий доступ до повного тексту статті, що дозволяє здійснити повноцінний аналіз змісту та забезпечити прозорість висновків.

Загалом для аналізу було відібрано близько 88 наукових джерел, включаючи клінічні дослідження, метааналізи, систематичні огляди, експериментальні роботи та міжнародні клінічні рекомендації, опубліковані переважно впродовж останніх 10 років, що відображає актуальний стан знань у галузі ревматології та імунопатології.

methodological quality, containing reliable clinical or experimental data, and aligned with the research objectives.

The inclusion criteria for publications selected for content analysis were as follows:

1) presentation of current information on the extra-articular complications of RA, with a particular emphasis on the pathogenic mechanisms underlying their development in the context of chronic systemic inflammation;

2) compliance with key principles of evidence-based medicine, including clearly described methodology, statistically substantiated results, and publication in peer-reviewed scientific journals;

3) open access to the full text of the article, enabling thorough content analysis and ensuring the transparency of conclusions.

In total, approximately 88 scientific sources were selected for analysis, including clinical studies, meta-analyses, systematic reviews, experimental research, and international clinical guidelines, published primarily over the past 10 years, reflecting the current state of knowledge in the fields of rheumatology and immunopathology.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

РА є найбільш поширеним хронічним аутоімунним запальним захворюванням суглобів, яке характеризується системним ураженням сполучної тканини з переважною локалізацією патологічного процесу в синовіальній оболонці. За даними епідеміологічних досліджень, РА вражає приблизно 24,5 млн осіб у всьому світі [6, 7], а щорічна захворюваність становить від 25 до 50 нових випадків на 100 тис. населення [8]. Це захворювання має суттєвий вплив не лише на якість життя пацієнтів, а й на загальний рівень смертності, зокрема через розвиток системних ускладнень, включаючи серцево-судинні захворювання, остеопороз та злоякісні новоутворення. Особливу увагу в сучасних дослідженнях привертає зв'язок між хронічним запаленням при РА та ризиком розвитку онкологічної патології.

Вплив РА на структуру онкологічної захворюваності

Хронічне імунзапальне середовище, характерне для перебігу РА, розглядається як значущий фактор канцерогенезу. Зокрема, встановлено, що пацієнти з РА мають у середньому приблизно вдвічі вищий ризик розвитку лімфопроліферативних захворювань, зокрема неходжкінської лімфоми, порівняно із загальною популяцією [9].

Патогенетичний механізм підвищеного онкогенного ризику при РА є багатофакторним і включає постійну антигенну стимуляцію імунної системи, активацію В-лімфоцитів, утворення ектопічної лімфоїдної тканини в уражених суглобах та системний дисбаланс цитокінів, зокрема надмірну продукцію TNF- α , IL-6 та IL-1 β [10]. Крім того, значну роль відіграє генетична схильність, зокрема наявність алелів гена головного комплексу гістосумісності класу II DRB1 (human leukocyte antigen – DR beta 1 – HLA-DRB1) із так званим «спільним епітопом», які пов'язуються з більш тяжким перебігом захворювання та вищим ризиком розвитку злоякісних ускладнень.

Rheumatoid arthritis (RA) is the most common chronic autoimmune inflammatory joint disease, characterized by systemic involvement of connective tissue with a predominant localization of the pathological process in the synovial membrane. According to epidemiological studies, RA affects approximately 24.5 million people worldwide [6, 7], with an annual incidence ranging from 25 to 50 new cases per 100,000 population [8]. This disease significantly impacts not only patients' quality of life but also overall mortality, particularly due to the development of systemic complications, including cardiovascular diseases, osteoporosis, and malignancies. Recent research has placed increasing emphasis on the association between chronic inflammation in RA and the risk of developing cancer.

The impact of RA on the structure of oncological morbidity

Chronic immuno-inflammatory conditions characteristic of RA are considered a significant factor in carcinogenesis. Specifically, it has been established that patients with RA have, on average, approximately twice the risk of developing lymphoproliferative disorders, particularly non-Hodgkin lymphoma, compared to the general population [9].

The pathogenesis behind the increased oncogenic risk in RA is multifactorial. It involves persistent antigenic stimulation of the immune system, B-cell activation, formation of ectopic lymphoid tissue in affected joints, and systemic cytokine imbalance—most notably the overproduction of TNF- α , IL-6, and IL-1 β [10]. Genetic predisposition also plays a critical role, especially the presence of HLA class II DRB1 alleles (human leukocyte antigen – DR beta 1 – HLA-DRB1) carrying the so-called «shared epitope», which are associated with more severe disease progression and a higher risk of malignancies.

Another crucial aspect is the treatment of RA, which includes immunosuppressive agents such as disease-

Інший важливий аспект стосується терапії РА, що включає імуносупресивні засоби, зокрема хворобомодифікуючі антиревматичні препарати (disease-modifying antirheumatic drugs – DMARDs) та біологічні агенти, які спрямовані на контроль запального процесу шляхом модуляції імунної відповіді. Хоча ці препарати суттєво покращують прогноз захворювання, деякі з них, особливо у випадках тривалого застосування або у пацієнтів із високою активністю РА, можуть асоціюватися з підвищеним ризиком розвитку лімфоми [11]. Слід зазначити, що саме пацієнти з недостатньо контрольованим перебігом захворювання, в яких зберігається висока активність запалення, мають найвищий рівень ризику виникнення лімфопроліферативних ускладнень [12].

Таким чином, сучасне уявлення про зв'язок між РА та розвитком лімфом базується на поєднанні трьох ключових чинників: постійної імунної активації, генетичної схильності та впливу терапевтичних агентів. У зв'язку з цим надзвичайно важливим є регулярний моніторинг активності хвороби, ретельна оцінка ризиків при виборі стратегії лікування, а також проведення онкоскрінінгу серед пацієнтів із високим ризиком.

Результати епідеміологічних та когортних досліджень свідчать про те, що пацієнти з РА мають змінений онкологічний профіль у порівнянні із загальною популяцією. Зокрема, у цієї категорії хворих спостерігається підвищений ризик розвитку лімфом, раку легенів та раку шкіри, тоді як ризик виникнення колоректального раку та раку грудної залози, навпаки, може бути дещо зниженим [13, 14]. Така неоднозначна асоціація між РА та різними онкологічними нозологіями вказує на складну ймовірнісну природу взаємодії імунозапальних процесів, лікувальних стратегій та індивідуальних особливостей пацієнтів.

У цьому контексті проведений нами аналіз ґрунтувався на великомасштабній базі електронних медичних записів, що надало змогу здійснити всебічне систематичне дослідження ролі як патофізіологічних механізмів самого РА, так і наслідків фармакотерапії у формуванні онкологічних ризиків. Використання цього високодостовірного джерела даних забезпечило репрезентативність вибірки та дало змогу простежити довготривалі тенденції, що підсилює обґрунтованість отриманих результатів.

Узагальнюючи результати аналізу, можна зазначити, що наші висновки підтверджують раніше встановлену тенденцію до зростання частоти лімфопроліферативних захворювань серед пацієнтів з РА [12]. Водночас, значущим і клінічно важливим є виявлене підвищення ризику розвитку раку легенів та злоякісних новоутворень шкіри. Ці знахідки мають особливу вагу, з огляду на той факт, що саме ці типи раку демонструють чутливість до хронічного запального середовища, а також можуть бути опосередковано зумовлені факторами навколишнього середовища, такими як тютюнопаління чи ультрафіолетове опромінення, що часто поєднуються із клінічним перебігом РА.

Особливу увагу заслуговує спостереження щодо змін ризику розвитку раку грудної залози в динаміці часу. Було встановлено, що протягом першого року після встановлення діагнозу РА, ймовірність виявлення цього типу злоякісного новоутворення зростає – ризик є на 8% вищим порівняно із середньопопуляційним рівнем. Водночас, при довготривалому спостереженні, яке охоплювало період до 4000 днів, від-

modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and biological agents that aim to control inflammation by modulating immune responses. While these therapies significantly improve disease outcomes, some-particularly when used long-term or in patients with high RA activity-may be associated with an increased risk of lymphoma [11]. It is noteworthy that the highest risk of lymphoproliferative complications is observed in patients with poorly controlled disease activity, where chronic inflammation persists [12].

Thus, the current understanding of the link between RA and lymphoma development is based on the interplay of three key factors: chronic immune activation, genetic susceptibility, and the influence of therapeutic agents. This highlights the critical importance of regular disease activity monitoring, careful risk assessment in treatment strategy selection, and cancer screening in high risk patients.

Epidemiological and cohort studies demonstrate that RA patients exhibit an altered cancer profile compared to the general population. Specifically, this patient group is at increased risk for lymphomas, lung cancer, and skin cancers, while the risk of colorectal and breast cancer may be somewhat reduced [13, 14]. Such variable associations between RA and different oncologic diseases point to a complex and probabilistic interaction between immunoinflammatory processes, therapeutic interventions, and individual patient characteristics.

In this context, our analysis was based on a large-scale electronic medical records database, allowing for a comprehensive and systematic investigation into both the pathophysiological mechanisms of RA itself and the impact of pharmacotherapy on cancer risk development. This highly reliable data source ensured sample representativeness and enabled long-term trend analysis, reinforcing the validity of the findings.

Summarizing the analysis, our findings support previous observations of an increased incidence of lymphoproliferative diseases in RA patients [12]. Additionally, we found clinically significant elevated risks of lung cancer and cutaneous malignancies. These results are particularly important given that such cancers are known to be sensitive to chronic inflammatory environments and may also be influenced by environmental factors such as smoking or UV exposure, which often coexist with RA.

Of special interest is the observed change in breast cancer risk over time. It was found that during the first year following RA diagnosis, the likelihood of detecting this malignancy increased-by about 8% compared to the general population. However, over long-term follow-up (up to 4,000 days), a general reduction in breast cancer risk was observed, with a hazard ratio of 0.87 [15].

This paradoxical dynamic may be explained by heightened initial oncological vigilance in newly diagnosed RA patients, who undergo more frequent examinations due to increased medical attention and active monitoring, facilitating the detection of pre-existing but previously undiagnosed slow-growing tumors. Over time, with inflammation control and behavioral risk factor modification, the overall probability of certain cancers declines [6].

In conclusion, our findings not only confirm previous research trends but also emphasize the importance of long-term monitoring of cancer risks in RA patients, considering both disease stage and time since diag-

значається загальне зниження ризику раку грудної залози – коефіцієнт ризику становив 0,87 [15].

Ця парадоксальна динаміка може пояснюватися феноменом початкового підвищення онкологічної настороженості серед пацієнтів з нововстановленим діагнозом РА, які, у зв'язку з підвищеною медичною увагою та активним диспансерним спостереженням, частіше проходять обстеження, що сприяє виявленню вже існуючих, однак до того часу не діагностованих повільно прогресуючих пухлин. У подальшому, за рахунок контролю активності запалення та модифікації поведінкових факторів ризику, загальна ймовірність розвитку деяких онкологічних патологій знижується [6].

Таким чином, отримані дані не лише підтверджують результати попередніх досліджень, а й підкреслюють важливість тривалого моніторингу онкологічних ризиків у пацієнтів з РА, з урахуванням як стадії захворювання, так і періоду після встановлення діагнозу. Також це вказує на потребу у персоналізованих підходах до скринінгу та профілактики злоякісних новоутворень у цієї категорії хворих.

Системне запалення як мішень у профілактиці серцево-судинних захворювань у хворих на РА

За даними кількох метааналізів, ризик смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) у пацієнтів з РА підвищується на 50–60% порівняно з показниками загальної популяції [16, 17]. Цей зв'язок частково пояснюється впливом системного запалення, яке прискорює розвиток атеросклерозу та серцево-судинних ускладнень. Водночас, традиційні чинники ризику – артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, інсулінорезистентність, надлишкова маса тіла та гіподинамія – залишаються важливими предикторами кардіоваскулярної патології та сукупно пояснюють до 50 % загального ризику ССЗ [18].

Таким чином, у пацієнтів із РА спостерігається поєднання запальних та метаболічних механізмів, які значно підвищують серцево-судинну загрозу. Це обґрунтовує необхідність мультидисциплінарного підходу до ведення таких хворих із одночасним контролем активності захворювання та модифікацією серцево-судинного ризику.

У пацієнтів з активною формою РА спостерігається достовірно нижчий рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) порівняно з показниками, характерними для загальної популяції здорових осіб [19]. Зниження цих показників ліпідного спектра у хворих на РА не є ознакою кардіометаболічного благополуччя, а навпаки, свідчить про інтенсивність системного запалення, яке змінює метаболізм ліпідів, зокрема через підвищену активність цитокінів, що призводить до гіпокатаболізму та зменшення рівнів ЛПВЩ та ЛПНЩ. Призначення статинів у даної когорти пацієнтів має подвійну користь: з одного боку, сприяє нормалізації ліпідного профілю, з іншого – чинить протизапальну дію за рахунок зниження експресії прозапальних медіаторів, таких як TNF- α та IL-6 [16, 20]. Доведено, що така терапія асоціюється зі зменшенням активності захворювання, уповільненням прогресування атеросклеротичних змін та покращенням загального прогнозу.

This underscores the need for personalized approaches to cancer screening and prevention in this patient population.

Systemic Inflammation as a Target in the Prevention of Cardiovascular Diseases in Patients with Rheumatoid Arthritis

According to several meta-analyses, the risk of cardiovascular disease (CVD)-related mortality in patients with rheumatoid arthritis (RA) is increased by 50–60% compared to the general population [16, 17]. This association is partly explained by the impact of systemic inflammation, which accelerates the development of atherosclerosis and cardiovascular complications. At the same time, traditional risk factors—arterial hypertension, dyslipidemia, insulin resistance, excess body weight, and physical inactivity—remain important predictors of cardiovascular pathology and collectively account for up to 50% of the overall CVD risk [18].

Thus, patients with RA experience a combination of inflammatory and metabolic mechanisms that significantly increase cardiovascular risk. This justifies the need for a multidisciplinary approach to patient management, involving both disease activity control and cardiovascular risk modification.

Patients with active RA have significantly lower levels of high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) compared to values typically seen in the general healthy population [19]. In RA patients, reductions in these lipid profile indicators are not a sign of cardiometabolic well-being but rather reflect the intensity of systemic inflammation. Inflammation alters lipid metabolism, particularly through increased cytokine activity, leading to hypocatabolism and decreased HDL-C and LDL-C levels. Statin therapy in this patient cohort provides dual benefits: on one hand, it helps normalize the lipid profile; on the other, it exerts anti-inflammatory effects by reducing the expression of proinflammatory mediators such as TNF- α and IL-6 [16, 20]. Such therapy has been shown to be associated with reduced disease activity, slowed progression of atherosclerotic changes, and improved overall prognosis.

Special attention should be paid to modifiable risk factors, with smoking being of particular importance. Smoking not only increases the risk of developing RA

Окрему увагу слід приділити модифікованим чинникам ризику, серед яких особливе значення має куріння. Куріння не лише підвищує ризик виникнення РА, але й асоціюється з вищими показниками активності запалення, що зумовлює більш тяжкий перебіг хвороби, гіршу відповідь на лікування та вищу частоту серцево-судинних ускладнень. Зокрема, нікотин та продукти його метаболізму активують імунні клітини, підвищують продукцію цитокінів, сприяють утворенню аутоантитіл і поглиблюють ендотеліальну дисфункцію.

У патофізіології РА ключову роль у підвищенні ризику атерогенезу відіграють хронічні запальні процеси, які не лише уражують суглоби, але й системно впливають на стан судинної стінки. Серед таких запальних маркерів особливу увагу привертає С-реактивний білок (СРБ), рівень якого достовірно корелює з активністю запалення та має значне прогностичне значення щодо ризику розвитку серцево-судинних ускладнень [21]. Підвищення СРБ асоціюється з активацією ендотеліальних клітин, зростанням експресії молекул адгезії та залученням моноцитів, що ініціює формування атеросклеротичних бляшок.

Цитотоксичні Т-лімфоцити, а також широкий спектр циркулюючих прозапальних цитокінів – включаючи $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$ та IL-6 – спричиняють хронічну активацію ендотелію, що призводить до підвищеної проникності судинної стінки, експресії судинних адгезивних молекул – молекула адгезії судинного ендотелію-1 (*vascular cell adhesion molecule-1* – VCAM-1) та міжклітинна молекула адгезії-1 (*intercellular adhesion molecule-1* – ICAM-1), агрегації лейкоцитів і тромбоцитів, і, зрештою, – до ендотеліального ушкодження [16, 22]. Варто наголосити, що навіть у пацієнтів із РА, які не мають традиційних факторів серцево-судинного ризику (гіпертензія, цукровий діабет, гіперліпідемія тощо), часто фіксується ендотеліальна дисфункція як один із ранніх проявів системного ураження. Проведені клінічні дослідження довели, що блокада $\text{TNF-}\alpha$ за допомогою біологічної терапії не лише зменшує клінічні прояви РА, але й покращує функціональний стан ендотелію, знижуючи вираженість судинного запалення [23].

РА має потенціал уражати практично всі структури серця. Патоморфологічні зміни охоплюють як мікросудинне русло, так і макросудини, а також міокард, перикард і клапанні структури. Хронічне системне запалення сприяє розвитку передчасного атеросклерозу, артеріальної жорсткості, стенозу коронарних артерій, кардіоміопатії, застійної серцевої недостатності, клапанних вад (переважно недостатності) та фібринозного перикардиту. Ці ураження істотно підвищують ризик серцево-судинної смертності серед хворих на РА [15].

У цьому контексті особливе значення набувають ранні діагностичні підходи та використання предикторів серцево-судинного ризику. До таких маркерів належать артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, інсулінорезистентність, а також оцінка функціонального стану ендотелію та жорсткості артеріальної стінки. Їх включення до індивідуалізованого клінічного моніторингу дозволяє значно покращити стратифікацію ризику, оптимізувати лікування та попередити розвиток тяжких ускладнень [16, 24].

Встановлений зв'язок між системним запаленням при РА та підвищеним ризиком розвитку ССЗ нині

but is also associated with higher levels of inflammatory activity, resulting in more severe disease, poorer treatment response, and a higher frequency of cardiovascular complications. Nicotine and its metabolites activate immune cells, increase cytokine production, promote autoantibody formation, and exacerbate endothelial dysfunction.

In the pathophysiology of RA, chronic inflammatory processes play a central role in increasing atherogenesis risk, affecting not only joints but also the vascular wall systemically. Among inflammatory markers, C-reactive protein (CRP) is especially notable; its level correlates significantly with inflammatory activity and has strong prognostic value for cardiovascular complications [21]. Elevated CRP is associated with endothelial cell activation, increased expression of adhesion molecules, and monocyte recruitment, initiating atherosclerotic plaque formation.

Cytotoxic T lymphocytes and a wide range of circulating proinflammatory cytokines-including $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, and IL-6 -contribute to chronic endothelial activation, leading to increased vascular permeability, expression of vascular adhesion molecules (VCAM-1 and ICAM-1), leukocyte and platelet aggregation, and ultimately endothelial damage [16, 22]. It is important to note that even RA patients without traditional cardiovascular risk factors (such as hypertension, diabetes, or hyperlipidemia) frequently present with endothelial dysfunction as an early sign of systemic vascular involvement. Clinical studies have shown that $\text{TNF-}\alpha$ blockade with biological therapy not only reduces RA symptoms but also improves endothelial function and reduces vascular inflammation [23].

RA has the potential to affect virtually all cardiac structures. Pathological changes can involve both microvascular and macrovascular systems, as well as the myocardium, pericardium, and heart valves. Chronic systemic inflammation contributes to the development of premature atherosclerosis, arterial stiffness, coronary artery stenosis, cardiomyopathy, congestive heart failure, valvular defects (mainly insufficiency), and fibrinous pericarditis. These complications significantly increase cardiovascular mortality risk in RA patients [15].

In this context, early diagnostic approaches and cardiovascular risk predictors gain special importance. These include arterial hypertension, dyslipidemia, insulin resistance, as well as assessment of endothelial function and arterial stiffness. Including these markers in individualized clinical monitoring significantly improves risk stratification, optimizes treatment, and prevents serious complications [16, 24].

The established link between systemic inflammation in RA and increased CVD risk is currently the focus of intense clinical and scientific investigation. Accumulating evidence regarding the role of chronic systemic inflammation as a key pathogenic factor in atherogenesis has led to a shift in management strategies for RA patients. Increasing attention is being paid to therapeutic approaches that not only effectively control autoimmune activity but also reduce cardiovascular risk. In this context, the concept of an integrated treatment approach is gaining prominence, targeting common pathophysiological pathways shared by both chronic inflammation in RA and atherosclerosis-the underlying morphological substrate of CVD.

Modern biomedical science proposes a promising direction-identifying and targeting molecular pathways

є предметом інтенсивного вивчення в клінічній і науковій практиці. Накопичення доказів щодо ролі хронічного системного запалення як одного з ключових патогенетичних чинників атерогенезу призвело до переосмислення стратегії ведення пацієнтів із РА. Все більше уваги приділяється пошуку терапевтичних підходів, які б не лише ефективно контролювали активність аутоімунного процесу, але й одночасно знижували кардіоваскулярний ризик. У цьому контексті особливої значущості набуває концепція інтегрованого підходу до лікування, який передбачає вплив на спільні патофізіологічні ланки, притаманні як хронічному запаленню при РА, так і атеросклерозу, що, у свою чергу, є головною морфологічною основою ССЗ.

Сучасна біомедична наука висуває перспективний напрямок – ідентифікацію та таргетну модуляцію молекулярних мішеней, які беруть участь у загальних запальних каскадах, притаманних обом патологіям. Встановлено, що прозапальні цитокіни, оксидативний стрес, дисфункція ендотелію, а також метаболічні порушення – це ключові механізми, які одночасно беруть участь у прогресуванні як РА, так і ССЗ. Таким чином, вивчення нових або вже існуючих фармакологічних агентів з плейотропною дією, які можуть модулювати ці механізми, відкриває нові можливості для створення мультифункціональних лікарських засобів із потенційним кардіопротекторним ефектом у пацієнтів із РА. Важливо підкреслити, що саме з огляду на високий рівень захворюваності та смертності від ССЗ у хворих на РА, така стратегія має надзвичайно важливе клінічне значення та повинна розглядатися як пріоритетна в сучасній ревматологічній практиці.

У цьому контексті результати низки клінічних досліджень останніх років стали ключовим підтвердженням доцільності пошуку й впровадження медикаментозних засобів, які можуть одночасно чинити вплив на патогенез РА та запобігати ускладненням з боку серцево-судинної системи. Було доведено, що певні препарати, які традиційно використовуються в терапії РА, виявляють також позитивні впливи на показники кардіоваскулярного здоров'я, зокрема через антизапальні, антиоксидантні, ендотелій-протекторні та антиатерогенні властивості. Ці плейотропні ефекти набувають особливої ваги в умовах необхідності модифікації кардіометаболічного профілю пацієнтів з хронічною аутоімунною патологією.

Крім того, наукові розробки у сфері молекулярної фармакології активно зосереджуються на вивченні нових молекул, здатних модулювати як запальні, так і метаболічні шляхи, що беруть участь у розвитку системного запалення та атеросклерозу. З огляду на це, особливу зацікавленість викликають препарати, що поєднують протизапальну активність із здатністю до зниження оксидативного стресу, покращення функціонального стану ендотелію судин та інгібування процесів тромбозу. У майбутньому саме такі засоби можуть лягти в основу персоналізованої фармако-терапії пацієнтів із РА, орієнтованої на досягнення стійкого контролю як над аутоімунним запаленням, так і над факторами серцево-судинного ризику [25]. Низка сучасних фармакологічних засобів, що використовуються при РА, продемонструвала здатність позитивно впливати на серцево-судинний прогноз завдяки своїм плейотропним ефектам (табл. 1).

involved in common inflammatory cascades of both conditions. Proinflammatory cytokines, oxidative stress, endothelial dysfunction, and metabolic disturbances are key mechanisms contributing to the progression of both RA and CVD. Therefore, research into new or existing pharmacological agents with pleiotropic effects that can modulate these mechanisms opens new opportunities for the development of multifunctional drugs with potential cardioprotective effects in RA patients. It is essential to emphasize that, given the high morbidity and mortality rates from CVD in RA patients, this strategy holds immense clinical importance and should be considered a priority in modern rheumatology.

In this context, results from a number of recent clinical studies provide key evidence supporting the search for and implementation of pharmacological agents that can simultaneously impact RA pathogenesis and prevent cardiovascular complications. It has been shown that certain drugs traditionally used in RA therapy also exert beneficial effects on cardiovascular health, particularly through anti-inflammatory, antioxidant, endothelial-protective, and antiatherogenic properties. These pleiotropic effects are especially important when there is a need to modify the cardiometabolic profile in patients with chronic autoimmune conditions.

Furthermore, research in molecular pharmacology is actively focused on exploring new molecules capable of modulating both inflammatory and metabolic pathways involved in systemic inflammation and atherosclerosis. Accordingly, particular interest lies in drugs that combine anti-inflammatory properties with the ability to reduce oxidative stress, improve vascular endothelial function, and inhibit thrombosis. In the future, such agents may form the foundation of personalized pharmacotherapy for RA patients, aiming to achieve sustainable control of both autoimmune inflammation and cardiovascular risk factors [25]. Several modern pharmacological agents used in RA treatment have demonstrated the ability to positively influence cardiovascular outcomes due to their pleiotropic effects (see Table 1).

Таблиця 1. Нещодавні клінічні дослідження терапевтичних підходів при РА, спрямованих на зниження серцево-судинного ризику [25]

Table 1. Recent Clinical Studies on Therapeutic Approaches in RA Aimed at Reducing Cardiovascular Risk [25]

Лікарський засіб / Drug	Можливий механізм дії/ Possible Mechanism of Action
Статини [26] Statins [26]	Знижують рівень загального холестерину, ЛПНЩ, зменшують прогресування атеросклерозу та формування бляшок у сонних артеріях; мають також помірний протизапальний ефект Lower total cholesterol and LDL levels; slow the progression of atherosclerosis and plaque formation in carotid arteries; also exhibit a moderate anti-inflammatory effect.
Метотрексат [27] Methotrexate [27]	Пригнічує активність дигідрофолатредуктази, що знижує проліферацію імунних клітин, активність захворювання та, відповідно, запалення судинної стінки Inhibits dihydrofolate reductase activity, reducing immune cell proliferation, disease activity, and consequently inflammation of the vascular wall.
Гідроксихлорохін [28] Hydroxychloroquine [28]	Виявляє антиагрегантні властивості, стабілізує судинний ендотелій, знижує ризик тромбоемболії та мікросудинних ускладнень Exhibits antiplatelet properties, stabilizes the vascular endothelium, and reduces the risk of thrombosis and microvascular complications.
Ресвератрол [29] Resveratrol [29]	Має потужну антиоксидантну та протизапальну дію; знижує рівень прозапальних цитокінів і маркерів оксидативного стресу при РА Possesses strong antioxidant and anti-inflammatory effects; reduces levels of pro-inflammatory cytokines and oxidative stress markers in RA.
Метформін, фенформін [30] Metformin, Phenformin [30]	Активують шлях АМР-залежної протеїнкінази (АМР-активована протеїнкіназа – АМРК), зменшують системне запалення, покращують ліпідний та вуглеводний обмін Activate the AMP-activated protein kinase (AMPK) pathway, reduce systemic inflammation, and improve lipid and carbohydrate metabolism.
Маврилімумаб [31] Mavrilimumab [31]	Блокує α -ланцюг рецептора до гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулювального фактору (GM-CSF), що призводить до зменшення активації лейкоцитів і модуляції імунної відповіді Blocks the α -chain of the granulocyte-macrophage colony-stimulating factor receptor (GM-CSF), leading to decreased leukocyte activation and modulation of immune response.

Таким чином, інтегрований підхід до лікування пацієнтів з РА із урахуванням системного запалення як мішені для профілактики ССЗ є ключовим чинником у покращенні прогнозу та зниженні смертності в цій популяції. Подальше вивчення механізмів спільного патогенезу РА та ССЗ, а також розвиток препаратів із таргетною дією на запальні та метаболічні шляхи, залишаються пріоритетними напрямками сучасної ревматології.

Інтерстиціальне ураження легень – тяжкий позасуглобовий прояв РА

Серед позасуглобових уражень при РА захворювання легень займають особливе місце через високу частоту виникнення та значний вплив на прогноз і тривалість життя пацієнтів. Одним із найбільш тяжких респіраторних ускладнень при РА є інтерстиціальне захворювання легень (ІЗЛ), яке виявляється як у клінічно маніфестній, так і в субклінічній формі. Відомо, що приблизно 60–80% осіб із РА мають ознаки легеневого ураження різного ступеня [25, 32, 33], серед яких ІЗЛ посідає провідне місце з точки зору клінічної вагомості.

Наразі клінічно встановленими факторами ризику розвитку ІЗЛ у пацієнтів із РА вважаються низка демографічних, поведінкових і захворювання-специфічних характеристик, достовірно пов'язаних з підвищеною ймовірністю ураження легеневої тканини. Дані численних епідеміологічних досліджень та проспективних когорт свідчать, що вік пацієнтів відіграє провідну роль: особи віком понад 60 років мають суттєво вищу частоту виявлення ІЗЛ порівняно

Thus, an integrated approach to the treatment of patients with rheumatoid arthritis (RA), which considers systemic inflammation as a target for cardiovascular disease (CVD) prevention, is a key factor in improving prognosis and reducing mortality in this population. Further investigation of the shared pathogenic mechanisms between RA and CVD, as well as the development of drugs that specifically target inflammatory and metabolic pathways, remain top priorities in contemporary rheumatology.

Interstitial Lung Disease – A Severe Extra-Articular Manifestation of Rheumatoid Arthritis

Among the extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis (RA), lung diseases hold a special place due to their high prevalence and significant impact on prognosis and patient survival. One of the most severe respiratory complications of RA is interstitial lung disease (ILD), which can present both clinically and subclinically. It is known that approximately 60–80% of individuals with RA exhibit signs of lung involvement to varying degrees [25, 32, 33], with ILD being the leading cause of clinical significance.

Currently, clinically established risk factors for ILD development in RA patients include a number of demographic, behavioral, and disease-specific characteristics that are reliably associated with an increased likelihood of lung tissue involvement. Data from numerous epidemiological studies and prospective cohorts indicate that patient age plays a key role: individuals over 60 years old have a significantly higher frequency of ILD detection compared to younger patients, likely due to both the

з молодшими пацієнтами, що, ймовірно, пов'язано як з тривалістю аутоімунного процесу, так і з віковими змінами у тканинах-мішенях. Окрім віку, важливим демографічним предиктором є чоловіча стать, яка асоціюється з більш частим перебігом РА з ураженням легенів, хоча загальна поширеність самого РА значно вища серед жінок. Така особливість, як припускається, пов'язана з відмінностями у гормональній регуляції імунної відповіді та ендогенному рівні статевих стероїдів, що впливають на експресію запальних медіаторів [33–37].

Не менш значущим клінічним фактором ризику є куріння тютюну, яке визнано не лише тригером розвитку РА, але й окремим фактором, що сприяє розвитку легеневого фіброзу. Куріння підвищує цитрулінування білків у легеневій тканині, що, у свою чергу, стимулює утворення АСРА (*anti-cyclic citrullinated peptide antibodies*) – одного з основних імунологічних маркерів РА. Доведено, що активне куріння значно збільшує ризик виникнення ІЗЛ у пацієнтів з РА, причому навіть після відмови від шкідливої звички, негативний вплив може зберігатися протягом років [34–37].

Серед клінічних характеристик самого РА одним із найвагоміших чинників вважається тривалість захворювання. Чим довший анамнез РА, тим вища ймовірність формування позасуглобових уражень, зокрема хронічного фіброзу легень, що, ймовірно, пов'язано з тривалим системним запаленням і кумулятивним медикаментозним навантаженням [38]. Також встановлено чітку асоціацію між високими титрами АСРА та розвитком ІЗЛ, що зумовлено участю цих аутоантитіл у формуванні імунних комплексів у легеневій паренхімі. Високі концентрації АСРА розглядаються як серологічний маркер не лише більш тяжкого перебігу РА, а й ураження дихальної системи, подібно до ревматоїдного васкуліту. Аналогічна залежність спостерігається й щодо ревматоїдного фактора (РФ), який, як і АСРА, має пряму кореляцію з ризиком розвитку інтерстиціальних змін у легенях [34–36].

Запальні показники загального характеру, такі як підвищена швидкість осідання еритроцитів, відображають активність системного запального процесу та також є предиктором ІЗЛ. У численних дослідженнях було продемонстровано, що пацієнти з підвищеним рівнем ШОЕ мають вищу частоту легеневих уражень, що, вірогідно, пов'язано з активацією імунної системи в межах легеневої мікроциркуляції [35–37]. Особливої уваги заслуговують ревматоїдні вузлики – типове позасуглобове проявлення РА, яке зазвичай асоціюється з високим титром аутоантитіл. Їхня наявність корелює із системною аутоімунною активністю, включаючи можливе залучення легеневої тканини до патологічного процесу.

Додатковим клінічним предиктором вважається загальний рівень активності РА. Згідно з даними когортного спостереження, пацієнти з помірно або високою активністю суглобового синдрому мають підвищену ймовірність виявлення ІЗЛ, що ще раз підкреслює тісний взаємозв'язок між системним запаленням і розвитком фібротичних уражень легень [39]. Крім того, встановлено, що застосування преднізолону, особливо у тривалому режимі, може асоціюватися як із модифікацією ризику фіброзу, так і з потенційним внеском у ремоделювання легеневої тканини [33, 35, 40]. Хоча глюкокортикоїди здатні тимчасово знижувати запальну активність, вони не запобігають

duration of the autoimmune process and age-related changes in target tissues. Besides age, male sex is an important demographic predictor associated with a more frequent course of RA with lung involvement, although the overall prevalence of RA is much higher in women. This feature is believed to be related to differences in hormonal regulation of the immune response and endogenous levels of sex steroids, which influence the expression of inflammatory mediators [33–37].

Another significant clinical risk factor is tobacco smoking, recognized not only as a trigger for RA development but also as an independent factor promoting lung fibrosis. Smoking increases protein citrullination in lung tissue, which in turn stimulates the formation of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies (ACPA) – one of the main immunological markers of RA. It has been demonstrated that active smoking significantly increases the risk of ILD in RA patients, and even after cessation, the harmful effects can persist for years [34–37].

Among the clinical characteristics of RA itself, disease duration is one of the most important factors. The longer the RA history, the higher the probability of developing extra-articular manifestations, particularly chronic lung fibrosis, likely related to prolonged systemic inflammation and cumulative medication exposure [38]. A clear association has also been established between high ACPA titers and the development of ILD, which is due to the involvement of these autoantibodies in forming immune complexes in the lung parenchyma. High ACPA levels are considered a serological marker not only of more severe RA but also of respiratory system involvement, similar to rheumatoid vasculitis. A similar correlation is observed with rheumatoid factor (RF), which, like ACPA, directly correlates with the risk of developing interstitial lung changes [34–36].

General inflammatory markers, such as elevated erythrocyte sedimentation rate (ESR), reflect the activity of systemic inflammation and are also predictors of ILD. Numerous studies have shown that patients with elevated ESR have a higher frequency of lung involvement, likely linked to immune system activation within the pulmonary microcirculation [35–37]. Rheumatoid nodules-typical extra-articular manifestations of RA usually associated with high autoantibody titers-also deserve special attention. Their presence correlates with systemic autoimmune activity, including possible involvement of lung tissue in the pathological process.

Another clinical predictor is the overall RA disease activity. According to cohort data, patients with moderate to high joint disease activity have an increased likelihood of ILD detection, emphasizing the close link between systemic inflammation and the development of fibrotic lung lesions [39]. Moreover, the use of prednisolone, especially long-term, may be associated both with modifying the risk of fibrosis and potentially contributing to pulmonary tissue remodeling [33, 35, 40]. Although glucocorticoids can temporarily reduce inflammatory activity, they do not prevent fibrosis progression in RA-ILD patients and thus cannot be considered a preventive measure in this context.

Overall, the clinical risk factors for ILD development in RA are multifactorial and interdependent. Their comprehensive assessment should be an integral part of managing RA patients, especially those in high-risk groups, to enable early diagnosis and prevent severe respiratory complications. Considering these factors

прогресуванню фіброзу при РА-ІЗЛ у всіх пацієнтів і тому не можуть розглядатися як профілактичний засіб у цьому контексті.

Загалом, клінічні фактори ризику розвитку ІЗЛ при РА є багатокомпонентними та взаємозалежними. Їх комплексна оцінка повинна бути невід'ємною частиною ведення пацієнтів з РА, особливо в групах високого ризику, з метою ранньої діагностики та запобігання тяжким ускладненням дихальної системи. Урахування цих чинників дозволяє персоналізувати підхід до спостереження та своєчасно застосовувати методи візуалізації або функціональної оцінки легень.

Незважаючи на те, що РА може залучати різні структури дихальної системи – включаючи дрібні бронхи, плевру, судини та легеневу паренхіму – саме остання асоціюється з найбільш вираженим підвищенням ризику ускладнень та смертності [41]. ІЗЛ зумовлює до 20% усіх летальних випадків при РА, що свідчить про її патогенетичну значущість та необхідність своєчасної діагностики [32]. При цьому дані свідчать, що клінічно значущі симптоми, такі як прогресуюча задишка при фізичному навантаженні та непродуктивний кашель, виявляються лише у 10% хворих з морфологічно підтвердженим ІЗЛ, що створює підґрунтя для недооцінки патології [42].

З патогенетичної точки зору ключову роль у розвитку ІЗЛ при РА відіграють медіатори імунної відповіді, включаючи прозапальні цитокіни, хемокіни та фактори росту. Ці біологічно активні речовини активують фібробластоподібні синовіоцити, стимулюючи проліферацію, секрецію матриксних білків та експресію тканинних інгібіторів металопротеїназ. Результатом цього є надлишкове накопичення позаклітинного матриксу та ремоделювання паренхіми, що з часом призводить до незворотного фіброзу [43, 44]. Імунозапальне мікросередовище, яке формується у легенях, за своєю структурою нагадує хронічну активну синовію при РА, що свідчить про єдину патогенетичну платформу цих уражень.

Зважаючи на гетерогенність клінічних проявів та варіабельність морфотипів ураження, наразі не існує стандартизованих протоколів лікування РА-ІЗЛ. Підходи до терапії базуються на оцінці ступеня активності РА, темпів прогресування фіброзу та потенційної реакції на імуносупресивну терапію. У контексті цього особливо актуальним є подальше проведення багатоцентрових досліджень, метою яких є верифікація оптимальних стратегій скринінгу та терапії [25, 45].

Отже, ІЗЛ у пацієнтів з РА є серйозною клінічною проблемою, яка потребує високої діагностичної настороженості, регулярного моніторингу та міждисциплінарного підходу до ведення. З урахуванням її значного впливу на якість життя та виживаність пацієнтів, раннє виявлення та таргетна терапія залишаються пріоритетами у сучасній ревматологічній практиці.

Системне ураження кісткової тканини при РА: від остеопорозу до ноципластичного болю

Остеопороз (ОП) є одним із найбільш поширених та клінічно значущих позасуглобових ускладнень РА, що привертає значну увагу як дослідників, так і практичних лікарів. Згідно з результатами епідеміологічних досліджень, частота розвитку ОП серед пацієнтів із РА майже вдвічі перевищує аналогічні показники у загальній популяції, що підтверджено

allows for a personalized approach to monitoring and timely use of imaging or pulmonary function assessment methods.

Although RA can affect various structures of the respiratory system-including small bronchi, pleura, vessels, and lung parenchyma-the latter is associated with the most pronounced increase in the risk of complications and mortality [41]. ILD accounts for up to 20% of all deaths in RA patients, highlighting its pathogenetic importance and the necessity of timely diagnosis [32]. Clinical symptoms of significance-such as progressive exertional dyspnea and nonproductive cough-are found in only about 10% of patients with morphologically confirmed ILD, which contributes to underestimation of the pathology [42].

From a pathogenetic perspective, key mediators in ILD development in RA are immune response mediators, including pro-inflammatory cytokines, chemokines, and growth factors. These biologically active substances activate fibroblast-like synoviocytes, stimulating proliferation, secretion of matrix proteins, and expression of tissue inhibitors of metalloproteinases. The result is excessive accumulation of extracellular matrix and parenchymal remodeling, ultimately leading to irreversible fibrosis [43, 44]. The immunoinflammatory microenvironment formed in the lungs structurally resembles chronic active synovitis in RA, indicating a common pathogenetic platform for these lesions.

Given the heterogeneity of clinical manifestations and variability of morphotypes, there are currently no standardized treatment protocols for RA-ILD. Therapeutic approaches are based on assessment of RA activity, fibrosis progression rate, and potential response to immunosuppressive therapy. In this context, further multicenter studies aimed at verifying optimal screening and treatment strategies are particularly relevant [25, 45].

Thus, ILD in RA patients is a serious clinical problem requiring high diagnostic vigilance, regular monitoring, and an interdisciplinary management approach. Considering its significant impact on quality of life and survival, early detection and targeted therapy remain priorities in modern rheumatologic practice.

Systemic Bone Tissue Involvement in RA: From Osteoporosis to Nociplastic Pain

Osteoporosis (OP) is one of the most common and clinically significant extra-articular complications of rheumatoid arthritis (RA), attracting considerable attention from both researchers and clinicians. Epidemiological studies show that the prevalence of OP among RA patients is nearly twice that of the general population, as confirmed by multiple sources [46–50]. Such a high

низкою джерел [46–50]. Така висока поширеність ОП при РА зумовлює необхідність глибокого розуміння патофізіологічних механізмів, що лежать в основі цього ускладнення, для формування ефективних профілактичних та терапевтичних стратегій.

ОП визначається як системне захворювання скелета, для якого характерне прогресивне зниження мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) та порушення мікроархітектури кістки, що призводить до її підвищеної крихкості та ризику переломів навіть при незначному механічному навантаженні [51]. У пацієнтів із РА механізми остеопенії та остеопоротичних змін мають комплексний характер і пов'язані не лише з вторинними факторами, такими як медикаментозна терапія чи вікові зміни, але й безпосередньо з патогенезом самого аутоімунного процесу. Системне хронічне запалення, наявність циркулюючих аутоантитіл і підвищений рівень прозапальних цитокінів, зокрема IL-1, IL-6 та TNF- α , сприяють активації остеокластогенезу та інгібують остеобластичну активність, що врешті-решт призводить до домінування процесів резорбції над формуванням кісткової тканини [46, 48, 52].

Крім того, запальний процес у РА має системний характер, що впливає на обмін кальцію, фосфору та вітаміну D, порушуючи загальний метаболізм кісткової тканини. Під впливом прозапальних медіаторів активується сигнальний шлях RANK/RANKL/OPG. Сигнальна система RANK/RANKL/OPG є центральним регулятором остеокластогенезу та рівноваги між резорбцією й формуванням кісткової тканини. Дисбаланс у цьому шляху відіграє вирішальну роль у патогенезі остеопорозу, зокрема вторинного, асоційованого з РА.

1. RANK (*receptor activator of nuclear factor kappa-B*) – рецептор активатора ядерного фактора κB , розташований на поверхні остеокластів та їхніх прекурсорів. Його активація є необхідною умовою для диференціації, активації та пролонгованої життєздатності остеокластів.

2. RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*) – ліганд до рецептора RANK, який експресується остеобластами, остеоцитами, фібробластами синовіальної оболонки та активованими Т-лімфоцитами. У присутності прозапальних цитокінів, таких як TNF- α , IL-1 та IL-6, експресія RANKL суттєво зростає. Його зв'язування з RANK активує остеокластогенез і, відповідно, посилює резорбцію кісткової тканини.

3. OPG (*osteoprotegerin*) – остеопротегерин, який виступає як природний інгібітор RANKL. Це розчинний глікопротеїн, секретований остеобластами та іншими клітинами. OPG зв'язується з RANKL, перешкоджаючи його взаємодії з RANK, тим самим гальмуючи диференціацію та активацію остеокластів.

У нормальних фізіологічних умовах між RANKL та OPG підтримується динамічна рівновага, яка забезпечує стабільний стан кісткового ремоделювання. Однак при хронічному запаленні, як у випадку з РА, співвідношення RANKL/OPG зміщується в бік переваги RANKL, що зумовлює гіперактивацію остеокластів, прогресуючу резорбцію кісткової тканини та розвиток системного остеопорозу.

Надмірна активація цього сигнального каскаду в умовах РА є також ключовим механізмом локального остеолізу, ерозії кісткових структур у суглобах та втрати МЩКТ [53].

prevalence of OP in RA necessitates a deep understanding of the pathophysiological mechanisms underlying this complication to develop effective preventive and therapeutic strategies.

OP is defined as a systemic skeletal disease characterized by progressive loss of bone mineral density (BMD) and disruption of bone microarchitecture, leading to increased fragility and fracture risk even under minimal mechanical stress [51]. In RA patients, mechanisms of osteopenia and osteoporotic changes are complex and relate not only to secondary factors such as medication or aging but also directly to the pathogenesis of the autoimmune process itself. Systemic chronic inflammation, circulating autoantibodies, and elevated levels of proinflammatory cytokines-especially IL-1, IL-6, and TNF- α -promote osteoclastogenesis and inhibit osteoblast activity, resulting in a predominance of bone resorption over formation [46, 48, 52].

Furthermore, the inflammatory process in RA is systemic and affects calcium, phosphorus, and vitamin D metabolism, disrupting overall bone metabolism. Proinflammatory mediators activate the RANK/RANKL/OPG signaling pathway. This pathway is the central regulator of osteoclastogenesis and the balance between bone resorption and formation. Dysregulation of this pathway plays a crucial role in the pathogenesis of osteoporosis, particularly secondary osteoporosis associated with RA.

1. RANK (*receptor activator of nuclear factor kappa-B*) – a receptor located on osteoclasts and their precursors. Its activation is essential for differentiation, activation, and prolonged survival of osteoclasts.

2. RANKL (*receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*) – a ligand for RANK expressed by osteoblasts, osteocytes, synovial fibroblasts, and activated T-lymphocytes. In the presence of proinflammatory cytokines such as TNF- α , IL-1, and IL-6, RANKL expression significantly increases. Binding of RANKL to RANK activates osteoclastogenesis, thereby enhancing bone resorption.

3. OPG (*osteoprotegerin*) – a natural inhibitor of RANKL. It is a soluble glycoprotein secreted by osteoblasts and other cells. OPG binds RANKL, preventing its interaction with RANK, thus inhibiting osteoclast differentiation and activation.

Under normal physiological conditions, a dynamic balance between RANKL and OPG is maintained, ensuring stable bone remodeling. However, in chronic inflammation, such as RA, the RANKL/OPG ratio shifts in favor of RANKL, leading to hyperactivation of osteoclasts, progressive bone resorption, and systemic osteoporosis development.

Excessive activation of this signaling cascade in RA is also a key mechanism of local osteolysis, bone erosions in joints, and BMD loss [53].

Additional factors contributing to OP development in RA patients include disease duration and activity, female sex (especially postmenopausal), vitamin D

До факторів, що додатково сприяють розвитку ОП у хворих на РА, належать тривалість та активність захворювання, жіноча стать (особливо в постменопаузальному періоді), дефіцит вітаміну D, похилий вік, обмеження фізичної активності через больовий синдром та функціональні обмеження, а також тривале застосування глюкокортикостероїдів та DMARDs [49, 54].

Остеопоротичні переломи, особливо хребцеві та проксимального відділу стегнової кістки, мають високу клінічну значущість. Згідно з даними Національного інституту здоров'я США, такі переломи становлять до третини випадків смерті, асоційованих із РА, що демонструє серйозність проблеми [55]. Крім безпосереднього ризику летального наслідку, переломи значно погіршують якість життя пацієнтів, спричиняючи біль, втрату мобільності, обмеження у повсякденній діяльності, тривалу залежність від сторонньої допомоги, а також зумовлюють розвиток ускладнень, таких як пролежні, тромбози та респіраторні інфекції [46, 56, 57].

Особливу клінічну увагу заслуговують переломи тіл хребців, які часто залишаються не діагностованими через відсутність виражених симптомів на ранніх стадіях. Проте вони ведуть до розвитку стійкого больового синдрому, деформацій хребта (кіфоз), зменшення зросту, порушення функції дихання через зменшення об'єму грудної клітки та значного погіршення функціонального статусу пацієнта [47, 58]. Урахування цих аспектів є необхідним при формуванні персоналізованої стратегії ведення пацієнтів із РА та ОП.

Таким чином, остеопороз, як одне з найпоширеніших і найбільш клінічно значущих позасуглобових ускладнень РА, відіграє ключову роль у зниженні функціонального потенціалу пацієнтів і зумовлює значну частку їхньої інвалідації. Водночас, окрім системних порушень мінерального обміну та втрати кісткової маси, у пацієнтів із РА можуть розвиватися рідкісні, але надзвичайно складні у клінічному веденні форми деструктивного ураження опорно-рухового апарату, серед яких особливу увагу привертає нейропатична артропатія, більш відома як артропатія Шарко. Цей варіант ускладненого перебігу РА поєднує імунзапальні, нейродегенеративні та васкулярні механізми, що призводять до тяжкого деструктивного ураження суглобів із втратами іннервації, контрольованого навантаження та архітектурної цілісності суглобової поверхні. Саме поєднання аутоімунного запалення та нейросенсорного дефіциту створює умови для формування клінічно неспецифічного, діагностично складного фенотипу артропатії, який потребує окремого міждисциплінарного розгляду.

РА, ускладнений розвитком артропатії Шарко (нейропатичний остеоартрит), є клінічно рідкісним, однак надзвичайно складним для діагностики й лікування варіантом перебігу аутоімунного захворювання. Хоча випадки поєднання РА із артропатією Шарко спостерігаються порівняно нечасто, їх значущість не може бути недооцінена. Патологічний процес, що лежить в основі цієї форми ураження, зумовлений переважно нейросенсорною втратою, яка порушує больову та пропріоцептивну іннервацію суглобів, сприяючи неконтрольованому механічному навантаженню, мікротравматизації та, як наслідок, деструкції опорно-рухового апарату [59].

deficiency, advanced age, limited physical activity due to pain and functional impairment, and prolonged use of glucocorticoids and DMARDs [49, 54].

Osteoporotic fractures, particularly vertebral and proximal femoral fractures, have high clinical significance. According to the US National Institutes of Health, such fractures account for up to one-third of deaths associated with RA, underscoring the problem's severity [55]. Beyond the direct risk of fatality, fractures greatly impair patients' quality of life by causing pain, loss of mobility, limitations in daily activities, prolonged dependence on caregivers, and complications such as pressure ulcers, thromboses, and respiratory infections [46, 56, 57].

Particular clinical attention is warranted for vertebral body fractures, which often remain undiagnosed due to lack of prominent early symptoms. Nevertheless, they lead to chronic pain syndrome, spinal deformities (kyphosis), height reduction, impaired respiratory function due to decreased thoracic volume, and significant deterioration in functional status [47, 58]. Consideration of these aspects is essential when developing personalized management strategies for RA patients with OP.

Thus, osteoporosis, as one of the most common and clinically relevant extra-articular complications of RA, plays a key role in reducing patients' functional potential and contributes significantly to their disability. At the same time, beyond systemic mineral metabolism disturbances and bone mass loss, RA patients may develop rare but clinically challenging forms of destructive musculoskeletal involvement. Of particular interest is neuropathic arthropathy, better known as Charcot arthropathy. This complicated RA variant combines immunoinflammatory, neurodegenerative, and vascular mechanisms, resulting in severe joint destruction with loss of innervation, controlled loading, and architectural integrity of the joint surface. The combination of autoimmune inflammation and neurosensory deficit creates conditions for a clinically nonspecific, diagnostically difficult arthropathy phenotype requiring distinct multidisciplinary consideration.

RA complicated by Charcot arthropathy (neuropathic osteoarthritis) is clinically rare but highly challenging to diagnose and treat. Although cases of RA combined with Charcot arthropathy are relatively infrequent, their significance cannot be underestimated. The underlying pathological process is primarily driven by neurosensory loss that disrupts pain and proprioceptive innervation of joints, leading to uncontrolled mechanical stress, microtrauma, and consequently, musculoskeletal destruction [59].

According to current data, RA can cause peripheral sensory nerve damage through autoimmune inflammation mediated by cytokine pathways. This involves anti-endothelial cell antibodies (AECA), chemokine CX3CL1 (fractalkine – FKN), IL-17 family interleukins, as well as TNF- α , IL-1, and IL-6 [60]. These inflammatory mediators can damage both peripheral nerve endings and microcirculatory structures supplying joint tissues, provoking chronic neurovascular inflammation, osteolysis, and bone remodeling.

The most widely accepted pathophysiological theories for Charcot arthropathy development are the neurotrauma theory and the neurovascular hypothesis. The former suggests that impaired pain sensitivity leads to repeated microtraumas unnoticed by the patient, accumulating and causing bone destruction. The latter

Згідно з сучасними даними, РА може спричиняти пошкодження периферичних сенсорних нервів шляхом аутоімунного запалення, яке реалізується через цитокін-опосередковані механізми. У цьому процесі беруть участь антитіла до ендотеліальних клітин (anti-endothelial cell antibodies – AECA), хемокін CX3CL1 (fractalkine – FKN), інтерлейкіни сімейства IL-17, а також TNF- α , IL-1 та IL-6 [60]. Такі запальні медіатори можуть уражати як периферичні нервові закінчення, так і мікроциркуляторні структури, що живлять суглобові тканини. Це, у свою чергу, провокує хронічне нейроваскулярне запалення, остеоліз і ремоделювання кісткової тканини.

Найбільш визнаними патофізіологічними теоріями розвитку артропатії Шарко залишаються теорія нейротравми та нейроваскулярна гіпотеза. Згідно з першою, порушення больової чутливості сприяє повторним мікротравмам, які залишаються непоміченими пацієнтом і накопичуються, спричиняючи кісткову деструкцію. Друга теорія фокусується на вегетативній дисфункції, що викликає вазодилатацію, посилення локального кровотоку, підвищення тиску в кістковій тканині та подальше її резорбування [59, 61]. На молекулярному рівні ключову роль у формуванні остеолізу відіграє сигнальна система RANK/RANKL/OPG, яка активно модулюється TNF- α , IL-1 та IL-6.

У міжнародній класифікації болю, запропонованій Міжнародною асоціацією з вивчення болю (IASP), термін «ноципластичний біль» є відносно новим і був введений з метою точнішого опису механізмів виникнення хронічного болю, що не належить ні до ноцицептивного, ні до нейропатичного. Він визначається як біль, що виникає внаслідок змін у функціональній активності центральної нервової системи (ЦНС), без явних ознак ушкодження або запалення периферичних тканин чи нервів. Це поняття набуває особливої актуальності в ревматологічній практиці, зокрема при веденні пацієнтів із РА, де біль часто зберігається навіть після досягнення клінічної ремісії або нормалізації показників системного запалення [62].

У контексті РА ноципластичний біль характеризується як незапальний, стійкий або повторюваний больовий синдром, що не асоціюється безпосередньо з активністю запального процесу в суглобах. Він зумовлений патологічною нейропластичністю – функціональною перебудовою сенсорних шляхів у структурах ЦНС, зокрема в таламусі, передній поясній звинині, інсулі та спинному мозку. При цьому спостерігається підвищення центральної збудливості, зниження порогу больової чутливості, посилення реакції на ноцицептивні стимули та порушення ендогенних механізмів контролю болю. Одним із основних проявів цього типу болю є алодинія, гіпералгезія та феномени центральної сенситизації, які значно знижують якість життя пацієнтів і ускладнюють оцінку ефективності стандартної протизапальної терапії.

Важливо зазначити, що ноципластичний біль при РА рідко проявляється ізольовано. У більшості випадків він є частиною складного болісного фенотипу, в якому одночасно поєднуються запальні, ноцицептивні та нейропатичні компоненти. Такий континуум болю, що динамічно змінюється залежно від фази захворювання та відповіді на лікування, є серйозним викликом для клініциста. Наявність ноципластичного болю часто асоціюється з фенотипами фіброміалгії, тривожними та депресивними розладами, пору-

focuses on autonomic dysfunction causing vasodilation, increased local blood flow, elevated bone pressure, and subsequent resorption [59, 61]. At the molecular level, the RANK/RANKL/OPG signaling system, actively modulated by TNF- α , IL-1, and IL-6, plays a key role in osteolysis formation.

In the International Association for the Study of Pain (IASP) classification, the term «nociceptive pain» is relatively new and introduced to better describe mechanisms of chronic pain that are neither nociceptive nor neuropathic. It is defined as pain arising from altered central nervous system (CNS) function without clear evidence of peripheral tissue or nerve damage or inflammation. This concept is especially relevant in rheumatology, particularly in managing RA patients, where pain often persists despite clinical remission or normalization of systemic inflammation markers [62].

In RA, nociceptive pain is characterized as a non-inflammatory, persistent or recurrent pain syndrome not directly associated with joint inflammation activity. It is caused by pathological neuroplasticity-functional remodeling of sensory pathways within CNS structures such as the thalamus, anterior cingulate cortex, insula, and spinal cord. Features include increased central excitability, lowered pain threshold, enhanced response to nociceptive stimuli, and impaired endogenous pain modulation. Common manifestations include allodynia, hyperalgesia, and central sensitization phenomena, significantly reducing patients' quality of life and complicating assessment of standard anti-inflammatory therapy effectiveness.

Importantly, nociceptive pain in RA rarely occurs in isolation. Usually, it is part of a complex painful phenotype combining inflammatory, nociceptive, and neuropathic components. This dynamic pain continuum, varying by disease phase and treatment response, poses a serious challenge for clinicians. The presence of nociceptive pain often correlates with fibromyalgia-like phenotypes, anxiety and depressive disorders, sleep disturbances, and chronic fatigue, further complicating differential diagnosis and necessitating a multidisciplinary treatment approach.

Several studies demonstrate that proinflammatory cytokines such as TNF- α , IL-1, and IL-6, key mediators of systemic inflammation in RA, may also contribute to nociceptive pain pathogenesis, especially in early disease stages. These cytokines activate glial cells in the spinal cord and brain, stimulating synthesis of proinflammatory neuropeptides, leading to hyperexcitability of pain pathway neurons. Thus, the inflammatory process initiated in joints can cascade to pathological CNS sensitization, creating conditions for nociceptive pain [63, 64].

Identifying and assessing the nociceptive pain component is crucial for a personalized treatment approach, particularly in patients with chronic pain, low response to anti-inflammatory therapy, or nonspecific clinical manifestations. Therapeutic strategies in such cases should go beyond traditional antirheumatic treatment and include central sensitization modulators like tricyclic antidepressants, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, and non-pharmacological interventions such as cognitive-behavioral therapy, physical rehabilitation, and neuromodulation techniques [62].

шенням сну, хронічною втомою, що додатково ускладнює диференційну діагностику та потребує мультидисциплінарного підходу до лікування.

Низка досліджень демонструє, що прозапальні цитокіни, такі як TNF- α , IL-1 та IL-6, які є ключовими медіаторами системного запалення при РА, можуть також брати участь у патогенезі ноципластичного болю, особливо на ранніх стадіях хвороби. Відомо, що ці цитокіни активують гліальні клітини в спинному мозку та мозку, стимулюючи синтез прозапальних нейропептидів, що, у свою чергу, призводить до гіперзбудливості нейронів больового шляху. Таким чином, запальний процес, ініційований у суглобах, може мати каскадний вплив на формування патологічної чутливості ЦНС, створюючи умови для виникнення ноципластичного болю [63, 64].

Виявлення та оцінка ноципластичного компонента болю є надзвичайно важливими для персоналізованого підходу до лікування, особливо у пацієнтів з хронічним болем, низькою ефективністю протизапальної терапії або неспецифічними клінічними проявами. Терапевтичні стратегії в таких випадках повинні виходити за межі традиційної антиревматичної терапії та включати застосування модуляторів центральної сенситизації, таких як трициклічні антидепресанти, інгібітори зворотного захоплення серотоніну та норадреналіну, а також немедикаментозні втручання – когнітивно-поведінкову терапію, фізичну реабілітацію та техніки нейромодуляції [62].

Нейрозапалення та когнітивна дисфункція у пацієнтів з РА

Останні досягнення в галузі нейроімунології та ревматології акцентують увагу на взаємозв'язку між системним хронічним запаленням і змінами нейропсихологічного функціонування. Зокрема, все більше наукових джерел вказують на зростання частоти когнітивних порушень серед пацієнтів із системними запальними захворюваннями, серед яких РА посідає чільне місце. Відомо, що РА, крім класичних уражень суглобового апарату, може опосередковано впливати на центральну нервову систему (ЦНС), спричиняючи розвиток нейрокогнітивного дефіциту різного ступеня вираженості [1, 65, 66]. Цей зв'язок набуває особливого клінічного значення в умовах глобального старіння населення, коли зростає захворюваність на РА серед осіб похилого віку – групи, апорі схильної до розвитку нейродегенеративних процесів.

Тривалий перебіг РА, що характеризується постійним системним запальним фоном, спричиняє зміни в структурах головного мозку, зокрема в гіпокампі – ділянці, критично важливій для регуляції епізодичної пам'яті, просторової орієнтації та афективної поведінки. Згідно з результатами нейровізуалізаційних і когнітивних досліджень, у пацієнтів із РА виявляються порушення низки когнітивних функцій, серед яких найчастіше реєструються зниження виконавчих функцій, порушення концентрації уваги, зменшення швидкості когнітивної обробки та зниження когнітивної гнучкості [67]. Зниження когнітивної продуктивності при РА зумовлене комплексом чинників, що включає хронічну гіперпродукцію прозапальних цитокінів, ендотеліальну дисфункцію, цереброваскулярні порушення, побічні ефекти фармакотерапії, а також супутні психоемоційні розлади [1, 65, 67–70].

Neuroinflammation and cognitive dysfunction in patients with RA

Recent advances in neuroimmunology and rheumatology emphasize the interconnection between systemic chronic inflammation and changes in neuropsychological functioning. In particular, an increasing number of scientific sources indicate a rising prevalence of cognitive impairments among patients with systemic inflammatory diseases, with rheumatoid arthritis (RA) occupying a prominent position. It is known that RA, in addition to the classical joint damage, can indirectly affect the central nervous system (CNS), causing the development of neurocognitive deficits of varying severity [1, 65, 66]. This connection gains special clinical significance in the context of global population aging, where the incidence of RA among elderly individuals—who are inherently prone to developing neurodegenerative processes – is increasing.

The prolonged course of RA, characterized by persistent systemic inflammation, causes changes in brain structures, particularly in the hippocampus – a region critically important for regulating episodic memory, spatial orientation, and affective behavior. According to neuroimaging and cognitive studies, patients with RA exhibit impairments in several cognitive functions, most commonly including reductions in executive functions, attention deficits, decreased cognitive processing speed, and reduced cognitive flexibility [67]. The decline in cognitive performance in RA is driven by a complex of factors including chronic overproduction of pro-inflammatory cytokines, endothelial dysfunction, cerebrovascular disorders, side effects of pharmacotherapy, and concomitant psychoemotional disorders [1, 65, 67–70]. Such a multifactorial pathogenesis complicates verification of the source of cognitive deficits but underscores the necessity of their detection in clinical practice.

Такий мультифакторний патогенез визначає складність верифікації джерела когнітивного дефіциту, однак підкреслює необхідність його виявлення в клінічній практиці.

Особливої уваги потребує виявлення й корекція супутніх психічних розладів, що значно поширені серед пацієнтів із РА. Згідно з популяційними епідеміологічними дослідженнями понад 50% осіб із РА мають клінічно значущі прояви депресії, а майже 70% – симптоми тривожних розладів [71]. Кожен шостий пацієнт відповідає діагностичним критеріям великого депресивного епізоду, що значно ускладнює ведення основного захворювання. Психоемоційна патологія посилює суб'єктивне сприйняття болю, погіршує якість життя, знижує прихильність до лікування та безпосередньо впливає на результати терапії. Крім того, депресивні та тривожні розлади є незалежними предикторами підвищення загальної смертності серед пацієнтів із хронічними запальними захворюваннями [72]. Таким чином, психопатологічна коморбідність при РА має не лише симптоматичне, а й прогностичне значення, що обґрунтовує необхідність її активного виявлення та включення до міждисциплінарного плану лікування.

У контексті сучасних патофізіологічних уявлень встановлено, що інтенсивність системного запалення при РА прямо корелює з тяжкістю нейрокогнітивних змін. Високі рівні С-реактивного білка, швидкості осідання еритроцитів, а також концентрацій прозапальних медіаторів у сироватці крові – зокрема TNF- α , IL-6 та IL-1 β – чинять нейротоксичний вплив, долаючи гематоенцефалічний бар'єр або активуючи мікроглію в ділянках мозку, залучених у когнітивні процеси [73, 74]. Нейрозапалення, що формується внаслідок такого впливу, супроводжується дегенеративними змінами, зниженням синаптичної пластичності, а також потенційною втратою нейрональних зв'язків, особливо у фронтальних та темпоральних відділах кори.

Наявні клінічні спостереження засвідчують, що когнітивні порушення при РА мають тенденцію до більш вираженого прояву у літніх пацієнтів, особливо при тривалому перебігу захворювання [75, 76]. Патогенетичним підґрунтям цього явища є поєднання хронічного запалення з віковими судинними змінами – зокрема прискореним розвитком атеросклерозу, що призводить до ішемічних уражень мозкових структур. У таких умовах порушення церебральної перфузії внаслідок ендотеліальної дисфункції сприяє пришвидшенню нейродегенеративних змін. Водночас, є дані, що навіть молоді пацієнти з РА можуть мати ознаки когнітивного дефіциту на ранніх стадіях захворювання, що свідчить про незалежний, мультифакторний характер цих змін [77].

Одним із важливих і водночас суперечливих чинників ризику нейрокогнітивних порушень є тривале застосування глюкокортикостероїдів – препаратів, які залишаються невід'ємною складовою базисної терапії РА. Доведено, що високі кумулятивні дози стероїдів можуть негативно впливати на пам'ять, концентрацію уваги, психоемоційний фон і навіть спричиняти явища кортикостероїдної психозоподібної симптоматики. Проте, низка клінічних досліджень не виявила статистично достовірного зв'язку між тривалістю терапії глюкокортикостероїдами або наявністю серцево-судинних захворювань та когнітивними порушеннями,

Special attention should be given to identifying and managing concomitant psychiatric disorders, which are highly prevalent among patients with RA. Population epidemiological studies report that more than 50% of individuals with RA exhibit clinically significant symptoms of depression, and nearly 70% show symptoms of anxiety disorders [71]. One in six patients meets the diagnostic criteria for a major depressive episode, significantly complicating the management of the primary disease. Psychoemotional pathology exacerbates subjective pain perception, worsens quality of life, reduces treatment adherence, and directly impacts therapeutic outcomes. Moreover, depressive and anxiety disorders are independent predictors of increased overall mortality among patients with chronic inflammatory diseases [72]. Thus, psychopathological comorbidity in RA has not only symptomatic but also prognostic importance, justifying its active identification and inclusion in an interdisciplinary treatment plan.

In the context of current pathophysiological concepts, it has been established that the intensity of systemic inflammation in RA directly correlates with the severity of neurocognitive changes. Elevated levels of C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate, as well as concentrations of pro-inflammatory mediators in the blood serum-particularly TNF- α , IL-6, and IL-1 β -exert neurotoxic effects by crossing the blood-brain barrier or activating microglia in brain regions involved in cognitive processes [73, 74]. Neuroinflammation resulting from this influence is accompanied by degenerative changes, reduced synaptic plasticity, and potential loss of neuronal connections, especially in the frontal and temporal cortical areas.

Clinical observations indicate that cognitive impairments in RA tend to be more pronounced in elderly patients, especially with prolonged disease duration [75, 76]. The pathogenetic basis of this phenomenon is the combination of chronic inflammation with age-related vascular changes-particularly accelerated atherosclerosis leading to ischemic brain lesions. Under these conditions, cerebral perfusion impairment due to endothelial dysfunction contributes to accelerated neurodegenerative changes. At the same time, data show that even young RA patients may exhibit signs of cognitive deficits at early disease stages, indicating an independent, multifactorial nature of these changes [77].

One of the important yet controversial risk factors for neurocognitive impairments is prolonged use of glucocorticosteroids-drugs that remain an integral component of RA basic therapy. It has been shown that high cumulative doses of steroids can negatively affect memory, attention, psychoemotional status, and even cause corticosteroid-induced psychosis-like symptoms. However, several clinical studies have not found statistically significant associations between the duration of glucocorticosteroid therapy or presence of cardiovascular disease and cognitive impairments, highlighting the complexity and potential heterogeneity of pathogenetic mechanisms [1, 73, 78].

Current clinical research is particularly interested in assessing the impact of biological therapy, especially TNF- α inhibitors, on cognitive functions in RA. The evidence base indicates that patients receiving biologic drugs demonstrate less cognitive decline compared to those treated only with conventional disease-modifying

що підкреслює складність і потенційну гетерогенність патогенетичних механізмів [1, 73, 78].

Особливий інтерес у сучасних клінічних дослідженнях викликає оцінка впливу біологічної терапії, зокрема інгібіторів TNF- α , на когнітивні функції при РА. Доказова база свідчить про те, що пацієнти, які отримують біологічні препарати, демонструють меншу схильність до когнітивного зниження, ніж особи, які проходять лікування лише класичними хворобомодифікуючими антиревматичними препаратами [79]. Це можна пояснити більш ефективним контролем системного запалення та зниженням рівня циркулюючих прозапальних цитокінів, які беруть участь у патогенезі нейрозапалення. Отже, біологічна терапія може відігравати не лише суглобозахисну, але й потенційну нейропротекторну роль, що потребує подальших досліджень.

Узагальнюючи викладене, слід зазначити, що когнітивні порушення при РА мають системний характер і не можуть розглядатися виключно як супутній прояв тяжкого перебігу хвороби. Їх наявність відображає складну взаємодію між імунними, судинними, нейроендокринними та психоемоційними механізмами, що опосередковують патофізіологічний вплив РА на ЦНС. У зв'язку з цим доцільним є включення регулярного когнітивного скринінгу в рутинну клінічну практику ведення пацієнтів із РА, що дозволить здійснювати ранню діагностику, проводити цілеспрямоване втручання та забезпечити індивідуалізований мультидисциплінарний підхід до лікування.

Аутоімунні ураження печінки при РА

Традиційно ураження печінки не розглядається як типовий позасуглобовий прояв РА, однак за даними низки клінічних досліджень, патологічні зміни показників функції печінки спостерігаються у значної частини хворих, з частотою коливань у межах від 5% до 77% [80, 81]. Такий широкий діапазон частоти пояснюється як гетерогенністю досліджуваних популяцій, так і відмінностями в критеріях діагностики, методах моніторингу біохімічних показників та рівнем клінічної настороженості дослідників. Незважаючи на відносно високу поширеність цих змін, клінічна значущість гепатичних порушень при РА залишається недостатньо визначеною, зважаючи на відсутність однозначного патогенетичного трактування цих змін у контексті ревматоїдного процесу [80].

У пацієнтів з аутоімунними ревматичними захворюваннями, зокрема при РА, діагностика уражень печінки є складним клінічним завданням, оскільки такі порушення можуть бути зумовлені як безпосереднім впливом ревматичного захворювання, так і супутньою первинною гепатопатологією або ж токсичними ефектами фармакотерапії, зокрема DMARDs. Відтак, встановлення етіології змін з боку печінкових проб вимагає інтегративного підходу з обов'язковим урахуванням клінічного контексту, даних анамнезу, медикаментозного навантаження та результатів додаткових методів дослідження, зокрема серологічних маркерів аутоімунного гепатиту, вірусних гепатитів та ультразвукових критеріїв структурної патології печінки [82].

Типові біохімічні порушення печінкової функції при РА здебільшого мають безсимптомний перебіг та виявляються випадково під час рутинного лабора-

ntirheumatic drugs (DMARDs) [79]. This may be explained by more effective control of systemic inflammation and reduction of circulating pro-inflammatory cytokines involved in neuroinflammation pathogenesis. Thus, biological therapy may have not only joint-protective but also potential neuroprotective effects, warranting further investigation.

In summary, cognitive impairments in RA have a systemic nature and cannot be regarded solely as a comorbid manifestation of severe disease course. Their presence reflects a complex interplay between immune, vascular, neuroendocrine, and psychoemotional mechanisms mediating the pathophysiological impact of RA on the CNS. In this regard, it is advisable to include regular cognitive screening in routine clinical practice for managing patients with RA, enabling early diagnosis, targeted intervention, and ensuring an individualized multidisciplinary treatment approach.

6. Autoimmune Liver Involvement in Rheumatoid Arthritis

Traditionally, liver involvement is not considered a typical extra-articular manifestation of rheumatoid arthritis (RA); however, according to several clinical studies, pathological changes in liver function tests are observed in a significant proportion of patients, with prevalence rates ranging from 5% to 77% [80, 81]. This wide range is explained both by the heterogeneity of the studied populations and by differences in diagnostic criteria, biochemical monitoring methods, and the clinical vigilance of researchers. Despite the relatively high prevalence of these changes, the clinical significance of hepatic abnormalities in RA remains insufficiently defined due to the lack of a clear pathogenetic interpretation of these changes in the context of the rheumatoid process [80].

In patients with autoimmune rheumatic diseases, including RA, diagnosing liver involvement is a complex clinical challenge, as such abnormalities can be caused either by the direct impact of the rheumatic disease, concomitant primary liver pathology, or toxic effects of pharmacotherapy, particularly disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs). Therefore, establishing the etiology of changes in liver function tests requires an integrative approach, taking into account the clinical context, medical history, drug exposure, and results of additional diagnostic methods, including serological markers of autoimmune hepatitis, viral hepatitis, and ultrasound criteria of liver structural pathology [82].

Typical biochemical abnormalities in liver function in RA usually have an asymptomatic course and are detected incidentally during routine laboratory monitoring. These include elevated aminotransferase levels, as well as increased activity of alkaline phosphatase (ALP) and

торного моніторингу. До них належать підвищення рівня амінотрансфераз, а також підвищення активності лужної фосфатази (ЛФ) і гаммаглутамілтрансферази [82]. Підвищення рівня ЛФ є найбільш типовим та водночас частим біохімічним порушенням, асоційованим з РА. За різними даними такий показник виявляється у 30–50% пацієнтів, що зумовлює необхідність включення його до стандартного протоколу лабораторного моніторингу осіб із цим захворюванням. Особливу увагу заслуговує встановлений взаємозв'язок між рівнем ЛФ та активністю системного запального процесу – підвищення цього ферменту корелює з рівнем СРБ та швидкістю осідання еритроцитів, що свідчить про його потенційне значення як непрямого маркера активності ревматоїдного запалення [83]. За деякими дослідженнями, майже третина пацієнтів з РА демонструє стійке підвищення ЛФ, що у поєднанні з іншими клінічними та лабораторними ознаками, може свідчити про наявність гепатопатії або ризик її розвитку [80, 83].

За результатами низки клініко-епідеміологічних досліджень, до 40% пацієнтів з аутоімунним гепатитом (АІГ) мають хоча б одне супутнє імуноопосередковане захворювання, що створює значні діагностичні труднощі при встановленні провідного етіологічного чинника ураження печінки [84]. У таких випадках особливо важливим є мультидисциплінарний підхід із залученням гастроентеролога, ревматолога та ендокринолога для встановлення точного діагнозу та призначення адекватної терапії.

Серед найчастіше супутніх позапечінкових аутоімунних станів при АІГ відзначаються аутоімунний тиреоїдит, цукровий діабет 1-го типу, виразковий коліт, целіакія та РА, що зумовлює необхідність ретельного скринінгу цих патологій у відповідних клінічних ситуаціях. Встановлено, що аутоімунні захворювання частіше зустрічаються у пацієнтів жіночої статі з АІГ 1-го типу, особливо за наявності позитивного тесту на антигени гістосумісності HLA-DR4 [85]. Цей алель, згідно з сучасними даними, асоційований із підвищеним ризиком розвитку як АІГ, так і системних аутоімунних хвороб, включаючи РА, що свідчить про можливу спільність патогенетичних механізмів.

Особливу увагу слід звернути на підвищену поширеність ревматичних захворювань серед осіб старшого віку з діагнозом АІГ. Дані багаточетових когортних спостережень демонструють, що в людей похилого віку з АІГ частіше діагностуються супутні системні захворювання сполучної тканини порівняно з молодшими пацієнтами [86]. Це може бути пов'язано як із кумулятивним впливом імунних порушень з віком, так і з більш високою ймовірністю розвитку медикаментозно-індукованих імуноопосередкованих синдромів на тлі хронічної фармакотерапії. Географічно узагальнені дані з різних континентів свідчать про те, що частота наявності інших аутоімунних захворювань у пацієнтів з АІГ коливається у межах 20–49% [87], що підтверджує необхідність систематичного дослідження пацієнтів на предмет мульти-системного ураження.

У дослідженні [88] серед пацієнтів з АІГ супутні аутоімунні стани були виявлені у 39,4%. Аналогічні дані отримано у роботі [87], в якій супутні аутоімунні патології виявлено у 40% хворих на АІГ.

gamma-glutamyltransferase (GGT) [82]. Elevated ALP is the most typical and frequent biochemical abnormality associated with RA. According to various data, this finding occurs in 30–50% of patients, necessitating its inclusion in the standard laboratory monitoring protocol for individuals with this disease. Particular attention is given to the established correlation between ALP levels and systemic inflammatory activity – the increase of this enzyme correlates with C-reactive protein (CRP) levels and erythrocyte sedimentation rate (ESR), indicating its potential role as an indirect marker of rheumatoid inflammation activity [83]. Some studies report that nearly one-third of RA patients demonstrate persistent ALP elevation, which, combined with other clinical and laboratory signs, may indicate the presence of hepatopathy or risk of its development [80, 83].

According to several clinical-epidemiological studies, up to 40% of patients with autoimmune hepatitis (AIH) have at least one concomitant immune-mediated disease, creating significant diagnostic challenges in determining the primary etiological factor of liver involvement [84]. In such cases, a multidisciplinary approach involving a gastroenterologist, rheumatologist, and endocrinologist is especially important for establishing an accurate diagnosis and initiating appropriate therapy.

Among the most common extrahepatic autoimmune conditions associated with AIH are autoimmune thyroiditis, type 1 diabetes mellitus, ulcerative colitis, celiac disease, and RA, underscoring the need for careful screening for these pathologies in relevant clinical situations. It has been shown that autoimmune diseases are more frequently found in female patients with type 1 AIH, particularly in the presence of a positive HLA-DR4 histocompatibility antigen test [85]. This allele, according to current data, is associated with an increased risk of developing both AIH and systemic autoimmune diseases, including RA, suggesting a possible shared pathogenetic mechanism.

Special attention should be paid to the increased prevalence of rheumatic diseases among elderly patients diagnosed with AIH. Data from multicenter cohort studies demonstrate that older individuals with AIH more frequently have concomitant systemic connective tissue diseases compared to younger patients [86]. This may be related both to the cumulative effect of immune disturbances with age and to a higher likelihood of developing drug-induced immune-mediated syndromes in the context of chronic pharmacotherapy. Geographically generalized data from various continents indicate that the frequency of other autoimmune diseases in patients with AIH ranges between 20% and 49% [87], confirming the necessity of systematic investigation of patients for multisystem involvement.

In the study by [88], concomitant autoimmune conditions were found in 39.4% of AIH patients. Similar results were reported in the work by [87], where concomitant autoimmune pathologies were detected in 40% of AIH cases.

ВИСНОВКИ

Хронічне системне запалення при ревматоїдному артриті (РА) є ключовим патогенетичним механізмом розвитку позасуглобових уражень. Прозапальні цитокіни (TNF- α , IL-6, IL-1 β) беруть участь у формуванні інтерстиціальних захворювань легень, серцево-судинної патології (атеросклероз, серцева недостатність), остеопорозу, нейрозапалення, когнітивних розладів та аутоімунних гепатопатій. Ризик розвитку цих ускладнень зростає пропорційно рівню запальної активності, тривалості хвороби та неадекватному контролю РА.

Позасуглобові ускладнення істотно погіршують перебіг та прогноз РА, підвищуючи рівень смертності та інвалідизації. Інтерстиціальні захворювання легень є причиною до 20% летальних випадків, серцево-судинна смертність зростає на 50–60%, а ризик остеопоротичних переломів перевищує популяційні показники в 2–3 рази. Крім того, психоемоційні й когнітивні порушення поглиблюють функціональні обмеження та знижують прихильність до лікування.

Ефективне ведення пацієнтів з РА потребує персоналізованого мультидисциплінарного підходу з раннім виявленням системних уражень. До стандартного моніторингу мають бути включені виявлення субклінічних форм позасуглобових ускладнень за допомогою біомаркерів (СРБ, IL-6, АСРА, РФ), візуалізаційних та функціональних методів. Біологічна терапія (інгібітори TNF- α , IL-6) не лише пригнічує артрит, а й знижує ризики кардіоваскулярних, легеневих та неврологічних уражень. Поєднання імуносупресивної, кардіо-, остео- та нейропротективної терапії в межах концепції «раннього терапевтичного вікна» дозволяє запобігти незворотним системним ускладненням та покращити довгостроковий прогноз.

CONCLUSIONS

Chronic systemic inflammation in rheumatoid arthritis (RA) is a key pathogenic mechanism underlying the development of extra-articular manifestations. Proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-6, IL-1 β) are involved in the pathogenesis of interstitial lung diseases, cardiovascular pathology (atherosclerosis, heart failure), osteoporosis, neuroinflammation, cognitive disorders, and autoimmune hepatopathies. The risk of developing these complications increases proportionally with the level of inflammatory activity, disease duration, and inadequate control of RA.

Extra-articular complications significantly worsen the course and prognosis of RA, increasing mortality and disability rates. Interstitial lung diseases account for up to 20% of fatal cases, cardiovascular mortality increases by 50–60%, and the risk of osteoporotic fractures is 2–3 times higher than in the general population. Additionally, psychoemotional and cognitive impairments exacerbate functional limitations and reduce treatment adherence.

Effective management of patients with RA requires a personalized multidisciplinary approach with early detection of systemic involvement. Standard monitoring should include the identification of subclinical forms of extra-articular complications using biomarkers (CRP, IL-6, ACPA, RF), as well as imaging and functional methods. Biological therapy (TNF- α and IL-6 inhibitors) not only suppresses arthritis but also reduces the risks of cardiovascular, pulmonary, and neurological damage. The combination of immunosuppressive, cardio-, osteo-, and neuroprotective therapies within the framework of the «early therapeutic window» concept allows prevention of irreversible systemic complications and improves long-term prognosis.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Basile M.S., Ciurleo R., Bramanti A., Petralia M.C., Fagone P., Nicoletti F., Cavalli E. Cognitive decline in rheumatoid arthritis: insight into the molecular pathogenetic mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22. № 3. 1185 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22031185>
2. Гладких Ф.В. Сучасне уявлення про імунологічне підґрунтя ревматоїдного артриту: від посттрансляційної модифікації білків до застосування протиревматичних препаратів, що модифікують хворобу. *Східноукраїнський медичний журнал*. 2023. Т. 11. № 4. С. 326–336. DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(4\):326-336](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(4):326-336)
3. Bullock J., Rizvi S.A.A., Saleh A.M., Ahmed S.S., Do D.P., Ansari R.A., Ahmed J. Rheumatoid arthritis: a brief overview of the treatment. *Medical Principles and Practice*. 2018. Vol. 27. № 6. P. 501–507. DOI: <https://doi.org/10.1159/000493390>
4. Woude D., van der Helm-van Mil A.H.M. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*. 2018. Vol. 32. № 2. P. 174–187. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.10.005>
5. McInnes I.B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine*. 2011. Vol. 365. № 23. P. 2205–2219. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1004965>
6. Wang F., Palmer N., Fox K., Liao K.P., Yu K.H., Kou S.C. Large-scale real-world data analyses of cancer risks among patients with rheumatoid arthritis. *International Journal of Cancer*. 2023. Vol. 153. № 6. P. 1139–1150. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.34606>
7. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016. Vol. 388. № 10053. P. 1545–1602. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6)

REFERENCES

1. Basile MS, Ciurleo R, Bramanti A, Petralia MC, Fagone P, Nicoletti F, Cavalli E. Cognitive decline in rheumatoid arthritis: insight into the molecular pathogenetic mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(3):1185. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22031185>
2. Hladkykh FV. Modern concept of the immunological basis of rheumatoid arthritis: from post-translational protein modification to the use of disease-modifying antirheumatic drugs. *Eastern Ukrainian Medical Journal*. 2023;11(4):326–36. (In Ukrainian). DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11\(4\):326-336](https://doi.org/10.21272/eumj.2023;11(4):326-336)
3. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, Ahmed J. Rheumatoid arthritis: a brief overview of the treatment. *Medical Principles and Practice*. 2018;27(6):501–7. DOI: <https://doi.org/10.1159/000493390>
4. Woude D, van der Helm-van Mil AHM. Update on the epidemiology, risk factors, and disease outcomes of rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*. 2018;32(2):174–87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2018.10.005>
5. McInnes IB, Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine*. 2011;365(23):2205–19. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra1004965>
6. Wang F, Palmer N, Fox K, Liao KP, Yu KH, Kou SC. Large-scale real-world data analyses of cancer risks among patients with rheumatoid arthritis. *International Journal of Cancer*. 2023;153(6):1139–50. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.34606>
7. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet*. 2016;388(10053):1545–602. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6)

8. Uhlig T, Moe R.H., Kvien T.K. The burden of disease in rheumatoid arthritis. *PharmacoEconomics*. 2014. Vol. 32. № 9. P. 841–851. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0174-6>
9. Mercer L.K., Regierer A.C., Mariette X., Dixon W.G., Baecklund E., Hellgren K., Dreyer L., Hetland M.L. Spectrum of lymphomas across different drug treatment groups in rheumatoid arthritis: a European registries collaborative project. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017. Vol. 76. № 12. P. 2025–2030. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211623>
10. Deane K.D., Demoruelle M.K., Kelmenson L.B., Kuhn K.A., Norris J.M., Holers V.M. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*. 2017. Vol. 31. № 1. P. 3–18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.08.003>
11. Mercer L.K., Galloway J.B., Lunt M., Davies R., Low A.L., Dixon W.G., Watson K.D., Symmons D.P., Hyrich K.L.; BSRBR Control Centre Consortium. Risk of lymphoma in patients exposed to antitumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017. Vol. 76. № 3. P. 497–503. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209389>
12. Klein A., Polliack A., Gaftor-Gvili A. Rheumatoid arthritis and lymphoma: incidence, pathogenesis, biology, and outcome. *Hematological Oncology*. 2018. Vol. 36. № 5. P. 733–739. DOI: <https://doi.org/10.1002/hon.2525>
13. Simon T.A., Thompson A., Gandhi K.K., Hochberg M.C., Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Research & Therapy*. 2015. Vol. 17. Article 212. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0728-9>
14. Mellemkjaer L., Linet M.S., Gridley G., Frisch M., Møller H., Olsen J.H. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *European Journal of Cancer*. 1996. Vol. 32A. № 10. P. 1753–1757. DOI: [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(96\)00210-9](https://doi.org/10.1016/0959-8049(96)00210-9)
15. Wadström H., Pettersson A., Smedby K.E., Askling J. Risk of breast cancer before and after rheumatoid arthritis, and the impact of hormonal factors. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020. Vol. 79. № 5. P. 581–586. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216756>
16. Rus M., Ardelean A.I., Judea Pusta C., Crisan S., Marian P., Pobirci L.O., Huplea V., Osiceanu A.S., Osiceanu G.A., Andronie-Cioara F.L., Guler M.I. Prevalence of cardiovascular comorbidities in patients with rheumatoid arthritis. *Medicina*. 2023. Vol. 60. № 1. Article 38. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina60010038>
17. Meune C., Touzé E., Trinquart L., Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology*. 2009. Vol. 48. № 10. P. 1309–1313. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep252>
18. Crowson C.S., Rollefstad S., Ik Dahl E., Kitaz G.D., van Riel P.L.C.M., Gabriel S.E., Matteson E.L., Kvien T.K. A Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA). Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018. Vol. 77. № 1. P. 48–54. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211735>
19. Boyer J.F., Gourraud P.A., Cantagrel A., Davignon J.L., Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2011. Vol. 78. № 2. P. 179–183. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.07.016>
20. Gianfrancesco M.A., Trupin L., Shiboski S., van der Laan M., Graf J., Imboden J., Yazdany J., Schmajuk G. Smoking is associated with higher disease activity in rheumatoid arthritis: a longitudinal study controlling for time-varying covariates. *Journal of Rheumatology*. 2019. Vol. 46. № 4. P. 370–375. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.180262>
21. Abbot S.E., Whish W.J., Jennison C., Blake D.R., Stevens C.R. Tumour necrosis factor alpha stimulated rheumatoid synovial microvascular endothelial cells exhibit increased shear rate dependent leucocyte adhesion in vitro. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1999. Vol. 58. № 9. P. 573–581. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.58.9.573>
22. Vaudo G., Marchesi S., Gerli R., Allegrucci R., Giordano A., Siepi D., Pirro M., Shoenfeld Y., Schillaci G., Mannarino E. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004. Vol. 63. № 1. P. 31–35. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2003.007740>
23. Naranjo A., Sokka T., Descalzo M.A., Calvo-Alén J., Hørslev-Petersen K., Luukkainen R.K., Combe B., Burmester G.R. QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Research & Therapy*. 2008. Vol. 10. № 2. Article R30. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar2383>
24. Blum A., Adawi M. Rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular disease. *Autoimmunity Reviews*. 2019. Vol. 18. № 7. P. 679–690. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.05.005>
25. Wu D., Luo Y., Li T., Zhao X., Lv T., Fang G., Ou P., Li H., Luo X., Huang A., Pang Y. Systemic complications of rheumatoid arthritis: focus on pathogenesis and treatment. *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13. Article 1051082. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1051082>
8. Uhlig T, Moe RH, Kvien TK. The burden of disease in rheumatoid arthritis. *PharmacoEconomics*. 2014;32(9):841–51. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40273-014-0174-6>
9. Mercer LK, Regierer AC, Mariette X, Dixon WG, Baecklund E, Hellgren K, Dreyer L, Hetland ML. Spectrum of lymphomas across different drug treatment groups in rheumatoid arthritis: a European registries collaborative project. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(12):2025–30. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211623>
10. Deane KD, Demoruelle MK, Kelmenson LB, Kuhn KA, Norris JM, Holers VM. Genetic and environmental risk factors for rheumatoid arthritis. *Best Practice & Research: Clinical Rheumatology*. 2017;31(1):3–18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.berh.2017.08.003>
11. Mercer LK, Galloway JB, Lunt M, Davies R, Low AL, Dixon WG, Watson KD, Symmons DP, Hyrich KL; BSRBR Control Centre Consortium. Risk of lymphoma in patients exposed to antitumour necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register for Rheumatoid Arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(3):497–503. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209389>
12. Klein A, Polliack A, Gaftor-Gvili A. Rheumatoid arthritis and lymphoma: incidence, pathogenesis, biology, and outcome. *Hematological Oncology*. 2018;36(5):733–9. DOI: <https://doi.org/10.1002/hon.2525>
13. Simon TA, Thompson A, Gandhi KK, Hochberg MC, Suissa S. Incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Arthritis Research & Therapy*. 2015;17:212. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0728-9>
14. Mellemkjaer L, Linet MS, Gridley G, Frisch M, Møller H, Olsen JH. Rheumatoid arthritis and cancer risk. *European Journal of Cancer*. 1996;32A(10):1753–7. DOI: [https://doi.org/10.1016/0959-8049\(96\)00210-9](https://doi.org/10.1016/0959-8049(96)00210-9)
15. Wadström H, Pettersson A, Smedby KE, Askling J. Risk of breast cancer before and after rheumatoid arthritis, and the impact of hormonal factors. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(5):581–6. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216756>
16. Rus M, Ardelean AI, Judea Pusta C, Crisan S, Marian P, Pobirci LO, Huplea V, Osiceanu AS, Osiceanu GA, Andronie-Cioara FL, Guler MI. Prevalence of cardiovascular comorbidities in patients with rheumatoid arthritis. *Medicina*. 2023;60(1):38. DOI: <https://doi.org/10.3390/medicina60010038>
17. Meune C, Touzé E, Trinquart L, Allanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatology*. 2009;48(10):1309–13. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep252>
18. Crowson CS, Rollefstad S, Ik Dahl E, Kitaz GD, van Riel PLCM, Gabriel SE, Matteson EL, Kvien TK. A Trans-Atlantic Cardiovascular Consortium for Rheumatoid Arthritis (ATACC-RA). Impact of risk factors associated with cardiovascular outcomes in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;77(1):48–54. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2017-211735>
19. Boyer JF, Gourraud PA, Cantagrel A, Davignon JL, Constantin A. Traditional cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Joint Bone Spine*. 2011;78(2):179–83. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.07.016>
20. Gianfrancesco MA, Trupin L, Shiboski S, van der Laan M, Graf J, Imboden J, Yazdany J, Schmajuk G. Smoking is associated with higher disease activity in rheumatoid arthritis: a longitudinal study controlling for time-varying covariates. *Journal of Rheumatology*. 2019;46(4):370–5. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.180262>
21. Abbot SE, Whish WJ, Jennison C, Blake DR, Stevens CR. Tumour necrosis factor alpha stimulated rheumatoid synovial microvascular endothelial cells exhibit increased shear rate dependent leucocyte adhesion in vitro. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1999;58(9):573–81. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.58.9.573>
22. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R, Giordano A, Siepi D, Pirro M, Shoenfeld Y, Schillaci G, Mannarino E. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2004;63(1):31–5. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2003.007740>
23. Naranjo A, Sokka T, Descalzo MA, Calvo-Alén J, Hørslev-Petersen K, Luukkainen RK, Combe B, Burmester GR; QUEST-RA Group. Cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis: results from the QUEST-RA study. *Arthritis Research & Therapy*. 2008;10(2):R30. DOI: <https://doi.org/10.1186/ar2383>
24. Blum A, Adawi M. Rheumatoid arthritis (RA) and cardiovascular disease. *Autoimmunity Reviews*. 2019;18(7):679–90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2019.05.005>
25. Wu D, Luo Y, Li T, Zhao X, Lv T, Fang G, Ou P, Li H, Luo X, Huang A, Pang Y. Systemic complications of rheumatoid arthritis: focus on pathogenesis and treatment. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:1051082. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1051082>

26. Jong H.J.I., Cohen Tervaert J.W., Lalmohamed A., de Vries F., Vandebriel R.J., van Loveren H., Klungel O.H., van Staa T.P. Pattern of risks of rheumatoid arthritis among patients using statins: a cohort study with the Clinical Practice Research Datalink. *PLoS One*. 2018. Vol. 13. № 2. Article e0193297. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193297>
27. Friedman B., Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019. Vol. 86. № 3. P. 301–307. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.07.004>
28. Nirk E.L., Reggiori F., Mauthe M. Hydroxychloroquine in rheumatic autoimmune disorders and beyond. *EMBO Molecular Medicine*. 2020. Vol. 12. № 8. Article e12476. DOI: <https://doi.org/10.15252/emmm.202012476>
29. Meng T., Xiao D., Muhammed A., Deng J., Chen L., He J. Anti-inflammatory action and mechanisms of resveratrol. *Molecules*. 2021. Vol. 26. № 1. Article 229. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26010229>
30. Lu Q., Li X., Liu J., Sun X., Rousselle T., Ren D., Tong N., Li J. AMPK is associated with the beneficial effects of antidiabetic agents on cardiovascular diseases. *Bioscience Reports*. 2019. Vol. 39. № 2. Article BSR20181995. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20181995>
31. Cook A.D., Hamilton J.A. Investigational therapies targeting the granulocyte macrophage colony-stimulating factor receptor- α in rheumatoid arthritis: focus on mavrilimumab. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2018. Vol. 10. № 2. P. 29–38. DOI: <https://doi.org/10.1177/1759720X17752036>
32. Wang N., Zhang Q., Jing X., Guo J., Huang H., Xu Z. The association between MUC5B mutations and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a retrospective exploratory study in China. *Medical Science Monitor*. 2020. Vol. 26. Article e920137. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.920137>
33. Huang S., Kronzer V.L., Dellaripa P.F., Deane K.D., Bolster M.B., Nagaraja V., Khanna D., Doyle T.J., Sparks J.A. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: current update on prevalence, risk factors, and pharmacologic treatment. *Current Treatment Options in Rheumatology*. 2020. Vol. 6. № 4. P. 337–353. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40674-020-00160-z>
34. Kelly C.A., Saravanan V., Nisar M., Arthanari S., Woodhead F.A., Price-Forbes A.N., Dawson J., Sathi N., Ahmad Y., Koduri G., Young A.; British Rheumatoid Interstitial Lung (BRILL) Network. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics – a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014. Vol. 53. № 9. P. 1676–1682. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu165>
35. Doyle T.J., Patel A.S., Hatabu H., Nishino M., Wu G., Osorio J.C., Golzarri M.F., Traslosheeros A., Chu S.G., Frits M.L. et al. Detection of rheumatoid arthritis-interstitial lung disease is enhanced by serum biomarkers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015. Vol. 191. № 12. P. 1403–1412. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201411-1950OC>
36. Restrepo J.F., del Rincón I., Battafarano D.F., Haas R.W., Doria M., Escalante A. Clinical and laboratory factors associated with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2015. Vol. 34. № 9. P. 1529–1536. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-015-3025-8>
37. Kiely P., Busby A.D., Nikiphorou E., Sullivan K., Walsh D.A., Creamer P., Dixey J., Young A. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open*. 2019. Vol. 9. № 5. Article e028466. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028466>
38. Yin Y., Liang D., Zhao L., Li Y., Liu W., Ren Y., Li Y., Zeng X., Zhang F., Tang F. et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2014. Vol. 9. № 4. Article e92449. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092449>
39. Sparks J.A., He X., Huang J., Fletcher E.A., Zaccardelli A., Friedlander H.M., Gill R.R., Hatabu H., Nishino M., Murphy D.J. et al. Rheumatoid arthritis disease activity predicting incident clinically apparent rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a prospective cohort study. *Arthritis & Rheumatology*. 2019. Vol. 71. № 9. P. 1472–1482. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.40904>
40. Wang J.X., Du C.G. A retrospective study of clinical characteristics of interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis in Chinese patients. *Medical Science Monitor*. 2015. Vol. 21. P. 708–715. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.890880>
41. Florescu A., Gherghina F. L., Muşetescu A. E., Pădureanu V., Roşu A., Florescu M. M., Criveanu C., Florescu L. M., Bobircă A. Novel biomarkers, diagnostic and therapeutic approach in rheumatoid arthritis interstitial lung disease: a narrative review. *Biomedicines*. 2022. Vol. 10. № 6. Article number: 1367. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061367>
42. Kronzer V. L., Huang W., Dellaripa P. F., Huang S., Feathers V., Lu B., Iannaccone C. K., Gill R. R. Lifestyle and clinical risk factors for incident rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Journal of Rheumatology*. 2021. Vol. 48, № 5. P. 656–663. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.200863>
26. Jong HJI, Cohen Tervaert JW, Lalmohamed A, de Vries F, Vandebriel RJ, van Loveren H, Klungel OH, van Staa TP. Pattern of risks of rheumatoid arthritis among patients using statins: a cohort study with the Clinical Practice Research Datalink. *PLoS One*. 2018;13(2):e0193297. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0193297>
27. Friedman B, Cronstein B. Methotrexate mechanism in treatment of rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine*. 2019;86(3):301–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2018.07.004>
28. Nirk EL, Reggiori F, Mauthe M. Hydroxychloroquine in rheumatic autoimmune disorders and beyond. *EMBO Molecular Medicine*. 2020;12(8):e12476. DOI: <https://doi.org/10.15252/emmm.202012476>
29. Meng T, Xiao D, Muhammed A, Deng J, Chen L, He J. Anti-inflammatory action and mechanisms of resveratrol. *Molecules*. 2021;26(1):229. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26010229>
30. Lu Q, Li X, Liu J, Sun X, Rousselle T, Ren D, Tong N, Li J. AMPK is associated with the beneficial effects of antidiabetic agents on cardiovascular diseases. *Bioscience Reports*. 2019;39(2):BSR20181995. DOI: <https://doi.org/10.1042/BSR20181995>
31. Cook AD, Hamilton JA. Investigational therapies targeting the granulocyte macrophage colony-stimulating factor receptor- α in rheumatoid arthritis: focus on mavrilimumab. *Therapeutic Advances in Musculoskeletal Disease*. 2018;10(2):29–38. DOI: <https://doi.org/10.1177/1759720X17752036>
32. Wang N, Zhang Q, Jing X, Guo J, Huang H, Xu Z. The association between MUC5B mutations and clinical outcome in patients with rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a retrospective exploratory study in China. *Medical Science Monitor*. 2020;26:e920137. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.920137>
33. Huang S, Kronzer VL, Dellaripa PF, Deane KD, Bolster MB, Nagaraja V, Khanna D, Doyle TJ, Sparks JA. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: current update on prevalence, risk factors, and pharmacologic treatment. *Current Treatment Options in Rheumatology*. 2020;6(4):337–53. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40674-020-00160-z>
34. Kelly CA, Saravanan V, Nisar M, Arthanari S, Woodhead FA, Price-Forbes AN, Dawson J, Sathi N, Ahmad Y, Koduri G, Young A; British Rheumatoid Interstitial Lung (BRILL) Network. Rheumatoid arthritis-related interstitial lung disease: associations, prognostic factors and physiological and radiological characteristics – a large multicentre UK study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(9):1676–82. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu165>
35. Doyle TJ, Patel AS, Hatabu H, Nishino M, Wu G, Osorio JC, Golzarri MF, Traslosheeros A, Chu SG, Frits ML, et al. Detection of rheumatoid arthritis-interstitial lung disease is enhanced by serum biomarkers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;191(12):1403–12. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201411-1950OC>
36. Restrepo JF, del Rincón I, Battafarano DF, Haas RW, Doria M, Escalante A. Clinical and laboratory factors associated with interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2015;34(9):1529–36. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-015-3025-8>
37. Kiely P, Busby AD, Nikiphorou E, Sullivan K, Walsh DA, Creamer P, Dixey J, Young A. Is incident rheumatoid arthritis interstitial lung disease associated with methotrexate treatment? Results from a multivariate analysis in the ERAS and ERAN inception cohorts. *BMJ Open*. 2019;9(5):e028466. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028466>
38. Yin Y, Liang D, Zhao L, Li Y, Liu W, Ren Y, Li Y, Zeng X, Zhang F, Tang F, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody is associated with interstitial lung disease in patients with rheumatoid arthritis. *PLoS One*. 2014;9(4):e92449. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0092449>
39. Sparks JA, He X, Huang J, Fletcher EA, Zaccardelli A, Friedlander HM, Gill RR, Hatabu H, Nishino M, Murphy DJ, et al. Rheumatoid arthritis disease activity predicting incident clinically apparent rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: a prospective cohort study. *Arthritis & Rheumatology*. 2019;71(9):1472–82. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.40904>
40. Wang JX, Du CG. A retrospective study of clinical characteristics of interstitial lung disease associated with rheumatoid arthritis in Chinese patients. *Medical Science Monitor*. 2015;21:708–15. DOI: <https://doi.org/10.12659/MSM.890880>
41. Florescu A, Gherghina FL, Muşetescu AE, Pădureanu V, Roşu A, Florescu MM, Criveanu C, Florescu LM, Bobircă A. Novel biomarkers, diagnostic and therapeutic approach in rheumatoid arthritis interstitial lung disease: a narrative review. *Biomedicines*. 2022;10(6):1367. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10061367>
42. Kronzer VL, Huang W, Dellaripa PF, Huang S, Feathers V, Lu B, Iannaccone CK, Gill RR. Lifestyle and clinical risk factors for incident rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *The Journal of Rheumatology*. 2021;48(5):656–63. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.200863>

43. Jönsson E, Ljung L, Norrman E, Freyhult E, Årlestig L, Dahlqvist J, Rantapää-Dahlqvist S. Pulmonary fibrosis in relation to genetic loci in an inception cohort of patients with early rheumatoid arthritis from northern Sweden. *Rheumatology*. 2022. Vol. 61, № 3. P. 943–952. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab441>
44. Lai N.L., Jia W., Wang X., Luo J., Liu G. Y., Gao C., Li X. F., Xie J. F. Risk factors and changes of peripheral NK and T cells in pulmonary interstitial fibrosis of patients with rheumatoid arthritis. *Canadian Respiratory Journal*. 2019. Article ID: 7262065. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/7262065>
45. England B. R., Hershberger D. Management issues in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Current Opinion in Rheumatology*. 2020. Vol. 32, № 3. P. 255–263. DOI: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000703>
46. Moshayedi S., Tasorian B., Almasi-Hashiani A. The prevalence of osteoporosis in rheumatoid arthritis patient: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2022. Vol. 12. Article number: 15844. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20016-x>
47. Herrera A., Mateo J., Gil-Albarova J., Lobo-Escolar A., Artigas J. M., López-Prats F., Mesa M., Ibarz E., Gracia L. Prevalence of osteoporotic vertebral fracture in Spanish women over age 45. *Maturitas*. 2015. Vol. 80, № 3. P. 288–295. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.12.004>
48. Phuan-Udom R., Lektrakul N., Katchamart W. The association between 10-year fracture risk by FRAX and osteoporotic fractures with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2018. Vol. 37, №10. P. 2603–2610. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4218-8>
49. Mazzucchelli R., Pérez Fernandez E., Crespi-Villarias N., Quirós-Donate J., García Vadillo A., Espinosa M., Peña M., Macía-Villa C. Trends in hip fracture in patients with rheumatoid arthritis: results from the Spanish National Inpatient Registry over a 17-year period (1999–2015). *RMD Open*. 2018. Vol. 4, № 1. Article number: e000671. DOI: <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000671>
50. Hu Z., Zhang L., Lin Z., Zhao C., Xu S., Lin H., Zhang J., Li W., Chu Y. Prevalence and risk factors for bone loss in rheumatoid arthritis patients from South China: modeled by three methods. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021. Vol. 22. Article number: 534. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04403-5>
51. Pierini F.S., Brom M., Scolnik M., Scagliioni V., Rosa J.E., Soriano E.R. Osteoporotic fractures in rheumatoid arthritis patients in Argentina: a matched retrospective cohort study. *Advances in Rheumatology*. 2021. Vol. 61, № 1. Article number: 21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42358-021-00179-3>
52. Adami G., Saag K.G. Osteoporosis pathophysiology, epidemiology, and screening in rheumatoid arthritis. *Current Rheumatology Reports*. 2019. Vol. 21, № 7. Article number: 34. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0836-7>
53. Lin Y.C., Li Y.H., Chang C.H., Hu C.C., Chen D.W., Hsieh P.H., Lee M.S., Ueng S.W., Chang Y. Rheumatoid arthritis patients with hip fracture: a nationwide study. *Osteoporosis International*. 2015. Vol. 26, № 2. P. 811–817. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2968-y>
54. Lee S.G., Park Y.E., Park S.H., Kim T.K., Choi H.J., Lee S.J., Kim S.I., Lee S.H., Kim G.T., Lee J.W., Lee J.H., Baek S.H. Increased frequency of osteoporosis and BMD below the expected range for age among South Korean women with rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2012. Vol. 15, № 3. P. 289–296. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1756-185X.2012.01729.x>
55. Fardellone P., Salawati E., Le Monnier L., Goëb V. Bone loss, osteoporosis, and fractures in patients with rheumatoid arthritis: a review. *Journal of Clinical Medicine*. 2020. Vol. 9, № 10. Article number: 3361. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9103361>
56. Jin S., Li M., Wang Q., Zeng X., Xia W., Yu W., Guan W., Hsieh E. Bone mineral density and microarchitecture among Chinese patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study with HRPQCT. *Arthritis Research & Therapy*. 2021. Vol. 23, № 1. Article number: 127. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02503-0>
57. Nyhäll-Wåhlin B.M., Åjeganova S., Petersson I.F., Andersson M. Increased risk of osteoporotic fractures in Swedish patients with rheumatoid arthritis despite early treatment with potent disease-modifying anti-rheumatic drugs: a prospective general population-matched cohort study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2019. Vol. 48, № 6. P. 431–438. DOI: <https://doi.org/10.1080/03009742.2019.1611918>
58. Chen B., Cheng G., Wang H., Feng Y. Increased risk of vertebral fracture in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95, № 45. Article number: e5262. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005262>
59. Luo Z., Ding X., Yuan Y., Hou L. Rare complication of rheumatoid arthritis: Charcot neuro-osteoarthropathy. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2024. Vol. 25, № 1. Article number: 340. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-024-07424-y>
60. Hot A., Miossec P. Effects of interleukin (IL)-17A and IL-17F in human rheumatoid arthritis synoviocytes. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011. Vol. 70, № 5. P. 727–732. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.143768>
61. Vomero M., Barbati C., Colasanti T., Perricone C., Novelli L., Ceccarelli F., Spinelli F.R., Di Franco M., Conti F., Valesini G., Alessandri C. Autophagy and rheumatoid arthritis: current knowledges and future perspectives. *Frontiers in Immunology*. 2018. Vol. 9. Article: 1577. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01577>
43. Jönsson E, Ljung L, Norrman E, Freyhult E, Årlestig L, Dahlqvist J, Rantapää-Dahlqvist S. Pulmonary fibrosis in relation to genetic loci in an inception cohort of patients with early rheumatoid arthritis from northern Sweden. *Rheumatology*. 2022;61(3):943–52. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab441>
44. Lai NL, Jia W, Wang X, Luo J, Liu GY, Gao C, Li XF, Xie JF. Risk factors and changes of peripheral NK and T cells in pulmonary interstitial fibrosis of patients with rheumatoid arthritis. *Canadian Respiratory Journal*. 2019;2019:7262065. DOI: <https://doi.org/10.1155/2019/7262065>
45. England BR, Hershberger D. Management issues in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Current Opinion in Rheumatology*. 2020;32(3):255–63. DOI: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000703>
46. Moshayedi S, Tasorian B, Almasi-Hashiani A. The prevalence of osteoporosis in rheumatoid arthritis patient: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*. 2022;12:15844. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-20016-x>
47. Herrera A, Mateo J, Gil-Albarova J, Lobo-Escolar A, Artigas JM, López-Prats F, Mesa M, Ibarz E, Gracia L. Prevalence of osteoporotic vertebral fracture in Spanish women over age 45. *Maturitas*. 2015;80(3):288–95. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2014.12.004>
48. Phuan-Udom R, Lektrakul N, Katchamart W. The association between 10-year fracture risk by FRAX and osteoporotic fractures with disease activity in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2018;37(10):2603–10. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-018-4218-8>
49. Mazzucchelli R, Pérez Fernandez E, Crespi-Villarias N, Quirós-Donate J, García Vadillo A, Espinosa M, Peña M, Macía-Villa C. Trends in hip fracture in patients with rheumatoid arthritis: results from the Spanish National Inpatient Registry over a 17-year period (1999–2015). *RMD Open*. 2018;4(1):e000671. DOI: <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000671>
50. Hu Z, Zhang L, Lin Z, Zhao C, Xu S, Lin H, Zhang J, Li W, Chu Y. Prevalence and risk factors for bone loss in rheumatoid arthritis patients from South China: modeled by three methods. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2021;22:534. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-021-04403-5>
51. Pierini FS, Brom M, Scolnik M, Scagliioni V, Rosa JE, Soriano ER. Osteoporotic fractures in rheumatoid arthritis patients in Argentina: a matched retrospective cohort study. *Advances in Rheumatology*. 2021;61(1):21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s42358-021-00179-3>
52. Adami G, Saag KG. Osteoporosis pathophysiology, epidemiology, and screening in rheumatoid arthritis. *Current Rheumatology Reports*. 2019;21(7):34. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11926-019-0836-7>
53. Lin YC, Li YH, Chang CH, Hu CC, Chen DW, Hsieh PH, Lee MS, Ueng SW, Chang Y. Rheumatoid arthritis patients with hip fracture: a nationwide study. *Osteoporosis International*. 2015;26(2):811–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00198-014-2968-y>
54. Lee SG, Park YE, Park SH, Kim TK, Choi HJ, Lee SJ, Kim SI, Lee SH, Kim GT, Lee JW, Lee JH, Baek SH. Increased frequency of osteoporosis and BMD below the expected range for age among South Korean women with rheumatoid arthritis. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2012;15(3):289–96. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1756-185X.2012.01729.x>
55. Fardellone P, Salawati E, Le Monnier L, Goëb V. Bone loss, osteoporosis, and fractures in patients with rheumatoid arthritis: a review. *Journal of Clinical Medicine*. 2020;9(10):3361. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9103361>
56. Jin S, Li M, Wang Q, Zeng X, Xia W, Yu W, Guan W, Hsieh E. Bone mineral density and microarchitecture among Chinese patients with rheumatoid arthritis: a cross-sectional study with HRPQCT. *Arthritis Research & Therapy*. 2021;23(1):127. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-021-02503-0>
57. Nyhäll-Wåhlin BM, Åjeganova S, Petersson IF, Andersson M. Increased risk of osteoporotic fractures in Swedish patients with rheumatoid arthritis despite early treatment with potent disease-modifying anti-rheumatic drugs: a prospective general population-matched cohort study. *Scandinavian Journal of Rheumatology*. 2019;48(6):431–8. DOI: <https://doi.org/10.1080/03009742.2019.1611918>
58. Chen B, Cheng G, Wang H, Feng Y. Increased risk of vertebral fracture in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(45):e5262. DOI: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005262>
59. Luo Z, Ding X, Yuan Y, Hou L. Rare complication of rheumatoid arthritis: Charcot neuro-osteoarthropathy. *BMC Musculoskeletal Disorders*. 2024;25(1):340. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12891-024-07424-y>
60. Hot A, Miossec P. Effects of interleukin (IL)-17A and IL-17F in human rheumatoid arthritis synoviocytes. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(5):727–32. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.143768>
61. Vomero M, Barbati C, Colasanti T, Perricone C, Novelli L, Ceccarelli F, et al. Autophagy and rheumatoid arthritis: current knowledges and future perspectives. *Frontiers in Immunology*. 2018;9:1577. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.01577>

62. Khot S., Tackley G., Choy E. How to distinguish non-inflammatory from inflammatory pain in RA? *Current Rheumatology Reports*. 2024. Vol. 26, № 12. P. 403–413. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11926-024-01159-4>
63. Zhang A., Lee Y.C. Mechanisms for joint pain in rheumatoid arthritis (RA): from cytokines to central sensitization. *Current Osteoporosis Reports*. 2018. Vol. 16, № 5. P. 603–610. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0473-5>
64. Nieto F.R., Clark A.K., Grist J., Hathway G.J., Chapman V., Malcangio M. Neuron-immune mechanisms contribute to pain in early stages of arthritis. *Journal of Neuroinflammation*. 2016. Vol. 13, № 1. Article: 96. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0556-0>
65. Oláh C., Schwartz N., Denton C., Kardos Z., Putterman C., Szekanecz Z. Cognitive dysfunction in autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Research & Therapy*. 2020. Vol. 22, № 1. Article: 78. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02180-5>
66. Sood A., Raji M.A. Cognitive impairment in elderly patients with rheumatic disease and the effect of disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clinical Rheumatology*. 2021. Vol. 40, № 4. P. 1221–1231. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05372-1>
67. Meade T., Manolios N., Cumming S.R., Conaghan P.G., Katz P. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care & Research*. 2018. Vol. 70, № 1. P. 39–52. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.23243>
68. Lwin M.N., Serhal L., Holroyd C., Edwards C.J. Rheumatoid arthritis: the impact of mental health on disease: a narrative review. *Rheumatology and Therapy*. 2020. Vol. 7, № 3. P. 457–471. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00217-4>
69. Baptista T.S.A., Petersen L.E., Molina J.K., de Nardi T., Wieck A., do Prado A., Piovesan D.M., Keisermann M., Grassi-Oliveira R., Bauer M.E. Autoantibodies against myelin sheath and S100 β are associated with cognitive dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2017. Vol. 36, № 9. P. 1959–1968. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3724-4>
70. Yang L., Zou Q.H., Zhang Y., Shi Y., Hu C.R., Hui C.X., Liu X.F., Fang Y.F. Proteomic analysis of plasma from rheumatoid arthritis patients with mild cognitive impairment. *Clinical Rheumatology*. 2018. Vol. 37, № 7. P. 1773–1782. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3974-1>
71. Fiest K.M., Hitchon C.A., Bernstein C.N., Peschken C.A., Walker J.R., Graff L.A., Zarychanski R., Abou-Setta A., Patten S.B., Sareen J., Bolton J., Marrie R.A. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2017. Vol. 23, № 8. P. 425–434. DOI: <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000489>
72. Hoek J., Boshuizen H.C., Roorda L.D., Tijhuis G.J., Nurmohamed M.T., Dekker J., van den Bos G.A. Association of somatic comorbidities and comorbid depression with mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 14-year prospective cohort study. *Arthritis Care & Research*. 2016. Vol. 68, № 8. P. 1055–1060. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.22812>
73. Lee J.H., Kim G.T., Kim Y.K., Lee S.G. Cognitive function of patients with rheumatoid arthritis is associated with disease activity but not carotid atherosclerotic changes. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2018. Vol. 36, № 5. P. 856–861.
74. Katchamart W., Narongroeknawin P., Phutthinart N., Srinonprasert V., Muangpaisan W., Chaiamnuay S. Disease activity is associated with cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2019. Vol. 38, № 7. P. 1851–1856. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04488-3>
75. Vitturi B.K., Nascimento B.A.C., Alves B.R., de Campos F.S.C., Torigoe D.Y. Cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019. Vol. 69. P. 81–87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.08.027>
76. Min C., Bang W.J., Kim M., Oh D.J., Choi H.G. Rheumatoid arthritis and neurodegenerative dementia: a nested case-control study and a follow-up study using a national sample cohort. *Clinical Rheumatology*. 2020. Vol. 39, № 1. P. 159–166. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04769-x>
77. Simos P., Ktistaki G., Dimitraki G., Papastefanakis E., Kougkas N., Fanouriakis A., Gergianakis I., Bertsias G., Sidiropoulos P., Karademas E.C. Cognitive deficits early in the course of rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2016. Vol. 38, № 7. P. 820–829. DOI: <https://doi.org/10.1080/13803395.2016.1167173>
78. Said F.A., Betoni T.B., Magalhaes V., Nishihara R., Skare T.L. Rheumatoid arthritis and cognition dysfunction: lack of association with cumulative glucocorticoid use. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 2019. Vol. 41, № 6. P. 565–567. DOI: <https://doi.org/10.1080/08923973.2019.1679170>
79. Vitturi B.K., Nascimento B.A.C., Alves B.R., de Campos F.S.C., Torigoe D.Y. Cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019. Vol. 69. P. 81–87. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.08.027>
80. Mihai I.R., Rezus C., Burlui M.A., Cardoneanu A., Macovei L.A., Richter P., Bratou I., Rezus E. Autoimmune liver diseases and rheumatoid arthritis – is there an etiopathogenic link? *International Journal of Molecular Sciences*. 2024. Vol. 25, № 7. Article number: 3848. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25073848>
62. Khot S., Tackley G., Choy E. How to distinguish non-inflammatory from inflammatory pain in RA? *Current Rheumatology Reports*. 2024;26(12):403–13. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11926-024-01159-4>
63. Zhang A., Lee Y.C. Mechanisms for joint pain in rheumatoid arthritis (RA): from cytokines to central sensitization. *Current Osteoporosis Reports*. 2018;16(5):603–10. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11914-018-0473-5>
64. Nieto FR, Clark AK, Grist J, Hathway GJ, Chapman V, Malcangio M. Neuron-immune mechanisms contribute to pain in early stages of arthritis. *Journal of Neuroinflammation*. 2016;13(1):96. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0556-0>
65. Oláh C, Schwartz N, Denton C, Kardos Z, Putterman C, Szekanecz Z. Cognitive dysfunction in autoimmune rheumatic diseases. *Arthritis Research & Therapy*. 2020;22(1):78. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13075-020-02180-5>
66. Sood A, Raji MA. Cognitive impairment in elderly patients with rheumatic disease and the effect of disease-modifying anti-rheumatic drugs. *Clinical Rheumatology*. 2021;40(4):1221–31. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05372-1>
67. Meade T, Manolios N, Cumming SR, Conaghan PG, Katz P. Cognitive impairment in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care & Research*. 2018;70(1):39–52. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.23243>
68. Lwin MN, Serhal L, Holroyd C, Edwards CJ. Rheumatoid arthritis: the impact of mental health on disease: a narrative review. *Rheumatology and Therapy*. 2020;7(3):457–71. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00217-4>
69. Baptista TSA, Petersen LE, Molina JK, de Nardi T, Wieck A, do Prado A, et al. Autoantibodies against myelin sheath and S100 β are associated with cognitive dysfunction in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2017;36(9):1959–68. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3724-4>
70. Yang L, Zou QH, Zhang Y, Shi Y, Hu CR, Hui CX, et al. Proteomic analysis of plasma from rheumatoid arthritis patients with mild cognitive impairment. *Clinical Rheumatology*. 2018;37(7):1773–82. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3974-1>
71. Fiest KM, Hitchon CA, Bernstein CN, Peschken CA, Walker JR, Graff LA, et al. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Rheumatology*. 2017;23(8):425–34. DOI: <https://doi.org/10.1097/RHU.0000000000000489>
72. Hoek J, Boshuizen HC, Roorda LD, Tijhuis GJ, Nurmohamed MT, Dekker J, et al. Association of somatic comorbidities and comorbid depression with mortality in patients with rheumatoid arthritis: a 14-year prospective cohort study. *Arthritis Care & Research*. 2016;68(8):1055–60. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.22812>
73. Lee JH, Kim GT, Kim YK, Lee SG. Cognitive function of patients with rheumatoid arthritis is associated with disease activity but not carotid atherosclerotic changes. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2018;36(5):856–61.
74. Katchamart W, Narongroeknawin P, Phutthinart N, Srinonprasert V, Muangpaisan W, Chaiamnuay S. Disease activity is associated with cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Clinical Rheumatology*. 2019;38(7):1851–6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04488-3>
75. Vitturi BK, Nascimento BAC, Alves BR, de Campos FSC, Torigoe DY. Cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019;69:81–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.08.027>
76. Min C, Bang WJ, Kim M, Oh DJ, Choi HG. Rheumatoid arthritis and neurodegenerative dementia: a nested case-control study and a follow-up study using a national sample cohort. *Clinical Rheumatology*. 2020;39(1):159–66. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-019-04769-x>
77. Simos P, Ktistaki G, Dimitraki G, Papastefanakis E, Kougkas N, Fanouriakis A, et al. Cognitive deficits early in the course of rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2016;38(7):820–9. DOI: <https://doi.org/10.1080/13803395.2016.1167173>
78. Said FA, Betoni TB, Magalhaes V, Nishihara R, Skare TL. Rheumatoid arthritis and cognition dysfunction: lack of association with cumulative glucocorticoid use. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*. 2019;41(6):565–7. DOI: <https://doi.org/10.1080/08923973.2019.1679170>
79. Vitturi BK, Nascimento BAC, Alves BR, de Campos FSC, Torigoe DY. Cognitive impairment in patients with rheumatoid arthritis. *Journal of Clinical Neuroscience*. 2019;69:81–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.08.027>
80. Mihai IR, Rezus C, Burlui MA, Cardoneanu A, Macovei LA, Richter P, et al. Autoimmune liver diseases and rheumatoid arthritis – is there an etiopathogenic link? *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(7):3848. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms25073848>

81. Schlenker C., Halterman T., Kowdley K.V. Rheumatologic disease and the liver. *Clinical Liver Disease*. 2011. Vol. 15, № 1. P. 153–164. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2010.09.006>
82. Radovanović-Dinić B., Tešić-Rajković S., Zivković V., Grgov S. Clinical connection between rheumatoid arthritis and liver damage. *Rheumatology International*. 2018. Vol. 38, № 5. P. 715–724. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4021-5>
83. Ohira H., Abe K., Takahashi A. Involvement of the liver in rheumatic diseases. *Clinical Journal of Gastroenterology*. 2012. Vol. 5, № 1. P. 9–14. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12328-011-0271-4>
84. Czaja A.J. Current and future treatments of autoimmune hepatitis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2009. Vol. 3, № 3. P. 269–291. DOI: <https://doi.org/10.1586/egh.09.15>
85. Muratori P., Lenzi M., Cassani F., Lalanne C., Muratori L. Diagnostic approach to autoimmune hepatitis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2017. Vol. 13, № 8. P. 769–779. DOI: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1327355>
86. Czaja A.J. Autoimmune liver disease and rheumatic manifestations. *Current Opinion in Rheumatology*. 2007. Vol. 19, № 1. P. 74–80. DOI: <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328010c56b>
87. Teufel A., Weinmann A., Kahaly G.J., Centner C., Piendl A., Wörms M., Lohse A.W., Galle P.R., Kanzler S. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2010. Vol. 44, № 3. P. 208–213. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e328010c56b>
88. Choudhuri G., Somani S.K., Baba C.S., Alexander G. Autoimmune hepatitis in India: profile of an uncommon disease. *BMC Gastroenterology*. 2005. Vol. 5, № 27. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-5-27>
81. Schlenker C., Halterman T., Kowdley K.V. Rheumatologic disease and the liver. *Clinical Liver Disease*. 2011;15(1):153–64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cld.2010.09.006>
82. Radovanović-Dinić B., Tešić-Rajković S., Zivković V., Grgov S. Clinical connection between rheumatoid arthritis and liver damage. *Rheumatology International*. 2018;38(5):715–24. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4021-5>
83. Ohira H., Abe K., Takahashi A. Involvement of the liver in rheumatic diseases. *Clinical Journal of Gastroenterology*. 2012;5(1):9–14. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12328-011-0271-4>
84. Czaja A.J. Current and future treatments of autoimmune hepatitis. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2009;3(3):269–91. DOI: <https://doi.org/10.1586/egh.09.15>
85. Muratori P., Lenzi M., Cassani F., Lalanne C., Muratori L. Diagnostic approach to autoimmune hepatitis. *Expert Review of Clinical Immunology*. 2017;13(8):769–79. DOI: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2017.1327355>
86. Czaja A.J. Autoimmune liver disease and rheumatic manifestations. *Current Opinion in Rheumatology*. 2007;19(1):74–80. DOI: <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e328010c56b>
87. Teufel A., Weinmann A., Kahaly G.J., Centner C., Piendl A., Wörms M., et al. Concurrent autoimmune diseases in patients with autoimmune hepatitis. *Journal of Clinical Gastroenterology*. 2010;44(3):208–13. DOI: <https://doi.org/10.1097/MCG.0b013e328010c56b>
88. Choudhuri G., Somani S.K., Baba C.S., Alexander G. Autoimmune hepatitis in India: profile of an uncommon disease. *BMC Gastroenterology*. 2005;5:27. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-230X-5-27>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Подальші дослідження мають бути зосереджені на глибшому розумінні молекулярних механізмів, що лежать в основі позасуглобових ускладнень, зокрема взаємодії між системним запаленням, епігенетичними змінами та імунною дисфункцією. Важливим напрямом є розробка біомаркерів ранньої діагностики уражень внутрішніх органів, таких як інтерстиціальне захворювання легень чи когнітивний дефіцит, що дозволить впровадити скринінгові стратегії ще до появи клінічної симптоматики. Крім того, перспективним є вивчення плейотропної дії сучасних таргетних препаратів, зокрема інгібіторів IL-6 та JAK-інгібіторів, щодо профілактики системних ускладнень. Необхідно також приділити увагу дослідженням психоневрологічного спектра РА, зокрема nociplastic болу і депресивним розладам, з метою розробки мультидисциплінарних підходів до лікування. Нарешті, інтеграція персоналізованої медицини, штучного інтелекту та великих даних у ревматологічну практику відкриває нові горизонти для прогнозування ризиків та оптимізації терапії.

Further research should focus on a deeper understanding of the molecular mechanisms underlying extra-articular complications, particularly the interactions between systemic inflammation, epigenetic changes, and immune dysfunction. An important direction is the development of biomarkers for early diagnosis of internal organ involvement, such as interstitial lung disease or cognitive impairment, which would allow the implementation of screening strategies before clinical symptoms appear. Additionally, studying the pleiotropic effects of modern targeted therapies, including IL-6 inhibitors and JAK inhibitors, in preventing systemic complications is promising. Attention should also be given to research on the psychoneurological spectrum of RA, including nociplastic pain and depressive disorders, with the aim of developing multidisciplinary treatment approaches. Finally, the integration of personalized medicine, artificial intelligence, and big data into rheumatology practice opens new horizons for risk prediction and therapy optimization.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автор рукопису свідомо засвідчує відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

The author of the manuscript consciously confirm the absence of any actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject matter of the provided materials or that sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Funding information

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликані бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування», номер державної реєстрації 0123U105022, термін виконання: 2023–2028 рр., керівник – завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, кандидат медичних наук, доцент О.В. Волобуєва.

This article is a part of the planned research work of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, titled «Study of the role of immune, autoimmune, and metabolic disorders in the pathogenesis and consequences of infectious processes caused by bacteria, viruses, and virus-bacterial associations in acute, prolonged, and chronic disease courses, and improving treatment tactics», state registration number 0123U105022, execution period: 2023–2028, head – head of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor O.V. Volobueva.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Гладких Федір Володимирович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», докторант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, старший науковий співробітник відділу променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

е-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

моб.: +38 (099) 782-78-72

Внесок автора: ідея роботи, формулювання мети, підбір літературних джерел, написання тексту статті, формулювання висновків.

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy (PhD) in Health Care in specialty «Medicine», Doctoral student of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; Senior Research fellow Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

е-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

tel.: +38 (099) 782-78-72

Author's contribution: idea of the study, formulation of the objective, selection of literature sources, writing of the article text, formulation of conclusions.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
15.03.2025

Отримано після рецензування
Received after review
06.05.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
07.06.2025

Опубліковано
Published
30.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-07>
УДК: 616-002.5+616.98:578.828ВІЛ:612.017

Ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ: особливості імунної відповіді та труднощі менеджменту

Грек І.І., <https://orcid.org/0000-0002-2305-8630>, e-mail: i.grek@karazin.uaКонстантиновська О.С., <https://orcid.org/0000-0001-6176-9786>, e-mail: o.konstantynovska@karazin.uaКушнір В.Б., <https://orcid.org/0000-0002-0545-6838>, e-mail: v.kushnir@karazin.ua*Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна*

Tuberculosis/HIV Co-Infection: features of the immune response and management challenges

Hrek I.I., <https://orcid.org/0000-0002-2305-8630>, e-mail: i.grek@karazin.uaKonstantynovska O.S., <https://orcid.org/0000-0001-6176-9786>, e-mail: o.konstantynovska@karazin.uaKushnir V.B., <https://orcid.org/0000-0002-0545-6838>, e-mail: v.kushnir@karazin.ua*V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine*

Ключові слова:

ко-інфекція, туберкульоз, ВІЛ, синдром відновлення імунної системи, імунна відповідь.

Для кореспонденції:

Грек Іван Ігорович

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; e-mail: i.grek@karazin.ua

© Грек І.І., Константиновська О.С.,
Кушнір В.Б., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Ко-інфекція туберкульозу (ТБ) і ВІЛ є глобальною проблемою, що посилюється взаємним впливом цих захворювань. ВІЛ підвищує ризик туберкульозу у 25–30 разів, а туберкульоз прискорює прогресування ВІЛ. За даними ВОЗ, у 2023 році зареєстровано 443000 випадків туберкульозу серед ВІЛ-інфікованих. В Україні у 2024 році зафіксовано 18140 випадків туберкульозу, з яких 14,7% – ВІЛ-позитивних, причому кожен третій із ко-інфекцією помирає від ТБ. Туберкульоз-асоційований синдром відновлення імунної системи є серйозною проблемою, оскільки ускладнює менеджмент обох хвороб і підвищує летальність.

Мета роботи – оцінити імунологічні особливості ко-інфекції ВІЛ/туберкульоз, патогенез, проблеми діагностики, профілактики і терапії туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи.

Матеріали та методи. Систематичний аналіз літератури за 2015–2025 роки проведено в PubMed, Scopus, Web of Science за термінами: «ВІЛ», «туберкульоз», «туберкульоз-асоційований синдром відновлення імунної системи», «імунопатогенез», «антиретровірусна терапія». Проаналізовані резюме, повні тексти та релевантність.

Результати та обговорення. ВІЛ руйнує CD4+ Т-клітини, знижуючи IFN-γ і TNF-α, що сприяє прогресуванню туберкульозу. Туберкульоз-асоційований синдром відновлення імунної системи виникає через гіперцитокінемію, активацію інфламасом (NLRP3, AIM2) і uszkodження тканин металопротеїназами MMP-8, MMP-9. Парадоксальний туберкульоз-асоційований синдром відновлення імунної системи асоціюється з Th1-відповіддю (IFN-γ, IL-2, IL-12, TNF-α), гіперактивацією CD4+ (PD-1+, HLA-DR+), зниженням антитіл до PGL-Tb1 і активацією моноцитів (CD163+). Фактори ризику: низький CD4, короткий інтервал до початку антиретровірусної терапії, позалегеновий ТБ. Діагностика ускладнена браком біомаркерів (СРБ, IL-6, IL-18). Терапія включає преднізон, НПЗП, інгібітори TNF-α; профілактика – ізоніазид і оптимальна антиретровірусна терапія.

Висновки. Туберкульоз-асоційований синдром відновлення імунної системи ускладнює менеджмент ко-інфекції ВІЛ/туберкульоз через гіперцитокінемію й інфламасомну активацію. Діагностика, особливо неманіфестного туберкульоз-асоційованого синдрому відновлення імунної системи, проблематична через брак біомаркерів. Кортикостероїди ефективні в менеджменті цього стану, але необхідний пошук та розробка таргетної терапії.

Для цитування:

Грек І.І., Константиновська О.С., Кушнір В.Б. Ко-інфекція туберкульоз/ВІЛ: особливості імунної відповіді та труднощі менеджменту. *Каразінський імунологічний журнал*. 2025. Т. 8. № 1(15). С. 98–110. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-07>

Key words:

co-infection, tuberculosis, HIV, immune reconstitution inflammatory syndrome, immune response.

For correspondence:

Hrek Ivan Ihorovych

V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: i.grek@karazin.ua

© Hrek I.I., Konstantynovska O.S., Kushnir V.B., 2025

ABSTRACT

Background. Co-infection of tuberculosis and HIV is a global challenge exacerbated by the mutual influence of these diseases. HIV increases the risk of tuberculosis by 25–30 times, while tuberculosis accelerates HIV progression. According to WHO, 443,000 tuberculosis cases were reported among HIV-infected individuals in 2023. In Ukraine, 18,140 TB cases were recorded in 2024, with 14.7% being HIV-positive, and one in three co-infected individuals dies from tuberculosis. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome is a serious issue, complicating the management of both diseases and increasing mortality.

Purpose – to evaluate the immunological features of HIV/tuberculosis co-infection, pathogenesis, and challenges in diagnosing, preventing, and treating tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome.

Materials and Methods. A systematic literature review for 2015–2025 was conducted using PubMed, Scopus, and Web of Science with the terms: «HIV», «tuberculosis», «tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome», «immuno-pathogenesis», and «antiretroviral therapy». Abstracts, full texts, and relevance were analyzed.

Results. HIV depletes CD4+ T-cells, reducing IFN- γ and TNF- α , which promotes tuberculosis progression. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome results from hypercytokinemia, inflammasome activation (NLRP3, AIM2), and tissue damage by metalloproteinases MMP-8 and MMP-9. Paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome is linked to Th1 responses (IFN- γ , IL-2, IL-12, TNF- α), hyperactivation of CD4+ cells (PD-1+, HLA-DR+), reduced PGL-Tb1 antibodies, and monocyte activation (CD163+). Risk factors include low CD4 counts, short intervals before initiating antiretroviral therapy, and extrapulmonary tuberculosis. Diagnosis is challenging due to the lack of biomarkers (CRP, IL-6, IL-18). Treatment involves prednisone, NSAIDs, and TNF- α inhibitors; prevention includes isoniazid and optimized antiretroviral therapy.

Conclusions. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome complicates the management of HIV/tuberculosis co-infection due to hypercytokinemia and inflammasome activation. Diagnosing non-manifest tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome is problematic due to the lack of biomarkers. Corticosteroids are effective in managing this condition, but targeted therapies are needed.

For citation:

Hrek II, Konstantynovska OS, Kushnir VB. Tuberculosis/HIV Co-Infection: features of the immune response and management challenges. *Karazin Journal of Immunology*. 2025;8(1(15)):98–110. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-07>

ВСТУП

Поєднана інфекція туберкульозу (ТБ) та вірусу імунодефіциту людини (ВІЛ) залишається однією з найгостріших проблем громадського здоров'я у світі. ВІЛ значно підвищує ризик розвитку активного туберкульозу, тоді як ТБ прискорює прогресування ВІЛ-інфекції. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), у 2023 році в усьому світі було зареєстровано більше 430000 випадків ТБ серед осіб, які хворіють на ВІЛ [1]. В Україні поєднана інфекція ТБ/ВІЛ є значною медико-соціальною проблемою, яка ускладнюється через тривалу війну. У 2024 році в країні зафіксовано 18140 випадків туберкульозу (44,2 на 100000 осіб), що на 8,7% менше порівняно з 19851 випадком у 2023 році [2]. Частка ко-інфекції ТБ/ВІЛ залишається високою: у грудні 2024 року 14,7% хворих на туберкульоз мали ВІЛ, а до лютого 2025 року цей показник зріс до 16,2% [7]. За даними джерел, кожен п'ятий пацієнт із туберкульозом в Україні має ВІЛ, а кожен третій із ко-інфекцією ТБ/ВІЛ помирає від туберкульозу [3].

Ко-інфекція ВІЛ і туберкульозу спричиняє значні порушення імунної системи, взаємно посилюючи прогресування обох захворювань. Особи з ВІЛ мають

INTRODUCTION

The co-infection of tuberculosis (TB) and human immunodeficiency virus (HIV) remains a critical global public health challenge. HIV significantly increases the risk of active TB, while TB accelerates HIV progression. According to the World Health Organization (WHO), over 430,000 TB cases were reported among people living with HIV worldwide in 2023 [1]. In Ukraine, TB/HIV co-infection is a major medico-social issue, exacerbated by ongoing conflict. In 2024, Ukraine recorded 18,140 TB cases (44.2 per 100,000 population), an 8.7% decrease from 19,851 cases in 2023 [2]. The proportion of TB/HIV co-infection remains high: 14.7% of TB patients were HIV-positive in December 2024, rising to 16.2% by February 2025 [7]. Data indicate that one in five TB patients in Ukraine is HIV-positive, and one in three with TB/HIV co-infection dies from TB [3].

TB/HIV co-infection causes significant immune system disruptions, mutually exacerbating disease progression. People with HIV have a 25–30-fold higher risk of developing TB compared to uninfected individuals [4–8]. This is due to HIV-induced immunosuppression, which impairs the body's ability to control *Mycobacterium tuberculosis*. Specifically, HIV destroys

у 25–30 разів вищий ризик розвитку туберкульозу порівняно з неінфікованими [4–8]. Це пояснюється імуносупресією, викликану ВІЛ, яка послаблює здатність організму стримувати *Mycobacterium tuberculosis*. Зокрема, ВІЛ руйнує CD4+ Т-клітини, що призводить до зниження продукування ключових цитокінів, таких як IFN- γ і TNF- α , необхідних для боротьби з туберкульозом [6, 7, 9–11].

ВІЛ порушує імунну відповідь кількома механізмами, ускладнюючи контроль над *M.tuberculosis*. У макрофагах, активованих у зонах туберкульозної інфекції, спостерігається підвищена реплікація ВІЛ [12, 13], із високими вірусними навантаженнями в бронхоальвеолярному лаважі та плевральній рідині [14]. Макрофаги, уражені ВІЛ, продукують менше TNF- α , що знижує апоптоз у відповідь на *M.tuberculosis* [13, 15]. Ще один механізм полягає в тому, що ВІЛ інфікує та руйнує CD4+ Т-клітини, зокрема специфічні до *M.tuberculosis*, що знижує синтез IFN- γ , TNF- α та інших цитокінів, важливих для контролю обох інфекцій [14–18]. Ці імунологічні зміни сприяють прогресуванню туберкульозу та ускладнюють діагностику й терапію ко-інфекції.

Мета роботи – огляд сучасних даних щодо імунологічних особливостей ко-інфекції ВІЛ/ТБ, із фокусом на синдром відновлення імунної системи (СВІС), його патогенезі та проблемах клінічного менеджменту.

CD4+ T-cells, reducing the production of key cytokines like IFN- γ and TNF- α , essential for combating TB [6, 7, 9–11].

HIV disrupts immune responses through multiple mechanisms, complicating *M.tuberculosis* control. In macrophages activated at TB infection sites, HIV replication increases [12, 13], with high viral loads in bronchoalveolar lavage and pleural fluid [14]. HIV-infected macrophages produce less TNF- α , reducing apoptosis in response to *M.tuberculosis* [13, 15]. Additionally, HIV infects and destroys CD4+ T-cells, including those specific to *M.tuberculosis*, lowering IFN- γ , TNF- α , and other cytokines critical for controlling both infections [14–18]. These immunological changes drive TB progression and complicate diagnosis and treatment of co-infection.

Objective – the aim of this study is to review current data on the immunological features of TB/HIV co-infection, focusing on the pathogenesis of TB-associated immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) and challenges in clinical management.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Дослідження спрямоване на аналіз механізмів розвитку ТБ-СВІС, оцінку діагностичних підходів, профілактичних заходів і терапевтичних стратегій для покращення ведення хворих із ко-інфекцією. Для цього на першому етапі було здійснено систематичний пошук літератури в базах даних PubMed, Scopus і Web of Science, охоплюючи рецензовані статті, опубліковані з 2010 по 2025 рік. Пошукові терміни включали: «ВІЛ», «туберкульоз», «ко-інфекція», «імунна відповідь», «синдром імунної реконструкції (IRIS)», «менеджмент», «імунопатогенез» та «антиретровірусна терапія». До аналізу включалися клінічні випробування, систематичні огляди, метааналізи та національні рекомендації, пов'язані з ко-інфекцією ВІЛ/ТБ. На другому етапі вивчалися резюме статей та виключалися публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень.

The study analyzes TB-IRIS development mechanisms, diagnostic approaches, preventive measures, and therapeutic strategies to improve co-infection management. A systematic literature search was conducted in PubMed, Scopus, and Web of Science, covering peer-reviewed articles published from 2010 to 2025. Search terms included: «HIV», «tuberculosis», «co-infection», «immune response», «immune reconstitution syndrome (IRIS)», «management», «immunopathogenesis», and «antiretroviral therapy». Clinical trials, systematic reviews, meta-analyses, and national guidelines related to TB/HIV co-infection were included. Abstracts were reviewed to exclude irrelevant publications, and full texts were assessed for inclusion criteria and relevance.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Синдром імунної реконструкції (CIP), також відомий як розлад відновлення імунітету або синдром відновлення імунної системи (СВІС) є ускладненням антиретровірусної терапії (АРТ) в осіб із ВІЛ, що виникає через швидке відновлення імунної функції після початку лікування. Цей стан проявляється тимчасово, але подекуди тяжкою запальною реакцією, яка може бути локальною або системною і спрямована проти опортуністичних інфекцій, аутоімунних станів чи пухлин. Вперше СВІС був описаний у 1992 році у ВІЛ-інфікованих осіб із комплексом *Mycobacterium*

Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS), also known as immune restoration disease, is a complication of antiretroviral therapy (ART) in HIV patients, triggered by rapid immune function recovery post-treatment. It manifests as a temporary but sometimes severe inflammatory response, either localized or systemic, targeting opportunistic infections, autoimmune conditions, or tumors. IRIS was first described in 1992 in HIV patients with *Mycobacterium avium* complex after zidovudine use, later linked to pathogens like *M. tuberculosis*, cytomegalovirus, hepatitis B and C

avium після застосування зидовудину, а згодом синдром пов'язували з іншими патогенами, такими як *M.tuberculosis*, цитомегаловірус, віруси гепатиту В і С, *Cryptococcus*, а також із пухлинами (наприклад, саркома Капоші, неходжкінська лімфома) та автоімунними захворюваннями [11, 19, 20].

Частота СВІС залежить від патогена та географічного регіону. Згідно з літературними джерелами, для асоційованого з ВІЛ туберкульозу частота СВІС (ТБ-СВІС) становить приблизно 18%, з летальністю близько 2% [21, 22]. Однак при туберкульозному менінгіті частота СВІС зростає до 47%, а смертність може досягати 30% [22, 23]. У країнах Європи та США частота ТБ-СВІС варіює від 11 до 45% [19, 22].

ТБ-СВІС, є найпоширенішою формою через значну поширеність туберкульозу як опортуністичної інфекції у ВІЛ-інфікованих. Розрізняють два основних типи:

- **парадоксальний ТБ-СВІС:** виникає у хворих із діагностованим туберкульозом після початку АРТ, зазвичай протягом перших 4 тижнів. Проявляється погіршенням симптомів туберкульозу, таких як нові інфільтрати, серозні виливи, абсцеси м'яких тканин або загострення наявних уражень [23–25];

- **неманіфестний ТБ-СВІС:** спостерігається в осіб із недіагностованим або субклінічним туберкульозом до початку АРТ. Відновлення імунітету призводить до виражених проявів хвороби, часто протягом трьох місяців після початку терапії, з такими симптомами, як лімфаденіт, абсцеси чи дихальна недостатність [19, 20, 23, 25].

Одним з факторів ризику парадоксального ТБ-СВІС є низький рівень CD4+ Т-клітин на момент початку АРТ, особливо несприятлива ситуація, коли відбувається швидке зростання CD4+ після старту АРТ. Це викликає надмірну Т-клітинну відповідь на *M. tuberculosis* і надлишкове продукування протизапальних цитокінів [19, 25, 26]. Короткий проміжок між початком протитуберкульозної терапії та АРТ (менше 2–12 тижнів залежно від рівня CD4+) також суттєво збільшує ризик ТБ-СВІС. Для осіб із CD4 < 50 клітин/мкл АРТ рекомендується розпочинати не пізніше ніж через 2 тижні після старту лікування туберкульозу, щоб знизити ризик летальності та опортуністичних інфекцій, тоді як при CD4 > 50 клітин/мкл АРТ можна починати пізніше (2–12 тижнів) [22, 27]. Позалежневий туберкульоз, зокрема туберкульозний менінгіт (ТБМ) є ще одним суттєвим фактором ризику розвитку ТБ-СВІС [25, 28–31]. Позитивний тест на LAM у сечі пов'язаний із цими факторами, але не перевищує за прогностичною цінністю рівень CD4 [25].

Неманіфестний ТБ-СВІС діагностується у 1–4% пацієнтів, які починають АРТ, але його виявлення досить часто проблематичне через нечітке визначення діагностичних критеріїв та відсутність специфічних біомаркерів, що ускладнює диференціацію від звичайного туберкульозного процесу [20–22, 25]. Ризики неманіфестного ТБ-СВІС включають низький рівень CD4, високе вірусне навантаження, а також такі ознаки, як лімфаденопатія на рентгенограмі, анемія, підвищений рівень С-реактивного білка та втрата маси тіла [19, 24]. Пацієнти з підозрою на туберкульоз, які ще не отримують протитуберкульозну терапію, мають вищий ризик розвитку неманіфестного ТБ-СВІС [26, 32].

viruses, *Cryptococcus*, and conditions such as Kaposi's sarcoma, non-Hodgkin lymphoma, and autoimmune diseases [11, 19, 20].

IRIS incidence varies by pathogen and region. For HIV-associated TB, TB-IRIS occurs in approximately 18% of cases, with a mortality rate of about 2% [21, 22]. In TB meningitis, IRIS incidence rises to 47%, with mortality up to 30% [22, 23]. In Europe and the USA, TB-IRIS frequency ranges from 11 to 45% [19, 22].

TB-IRIS is the most common IRIS form due to TB's prevalence as an opportunistic infection in HIV patients. Two main types are distinguished:

- **Paradoxical TB-IRIS:** Occurs in patients with diagnosed TB after ART initiation, typically within the first 4 weeks, presenting with worsening TB symptoms such as new infiltrates, serous effusions, soft tissue abscesses, or exacerbation of existing lesions [23–25].

- **Unmasking TB-IRIS:** Seen in patients with undiagnosed or subclinical TB before ART, where immune recovery triggers overt disease manifestations, often within 3 months, with symptoms like lymphadenitis, abscesses, or respiratory failure [19, 20, 23, 25].

A key risk factor for paradoxical TB-IRIS is a low CD4+ T-cell count at ART initiation, particularly when rapid CD4+ increases occur post-ART, leading to excessive T-cell responses to *M. tuberculosis* and overproduction of pro- and anti-inflammatory cytokines [19, 25, 26]. A short interval between anti-TB therapy and ART (less than 2–12 weeks, depending on CD4+ levels) significantly increases TB-IRIS risk. For patients with CD4 < 50 cells/μL, ART is recommended within 2 weeks of TB treatment to reduce mortality and opportunistic infections, while for CD4 > 50 cells/μL, ART can start later (2–12 weeks) [22, 27]. Extrapulmonary TB, especially TB meningitis, is another major risk factor [25, 28–31]. A positive urine LAM test correlates with these factors but does not surpass CD4 count in predictive value [25].

Unmasking TB-IRIS is diagnosed in 1–4% of patients starting ART, but detection is often challenging due to vague diagnostic criteria and lack of specific biomarkers, complicating differentiation from standard TB [20–22, 25]. Risks include low CD4 counts, high viral loads, and signs like lymphadenopathy on X-rays, anemia, elevated C-reactive protein (CRP), and weight loss [19, 24]. Patients with suspected TB not yet on anti-TB therapy are at higher risk of unmasking TB-IRIS [26, 32].

TB-IRIS immunopathogenesis involves complex interactions between innate and adaptive immunity, causing hypercytokinemia, inflammasome activation, and tissue damage due to elevated matrix metalloproteinase activity. Paradoxical TB-IRIS is associated with rapid expansion of *M.tuberculosis*-specific Th1 responses post-ART. Studies show increased Th1 cells producing IFN-γ specific to PPD antigens, alongside elevated cytokines (IL-2, IL-12, IFN-γ, IP-10, TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-10) and chemokines (RANTES, MCP-1) compared to non-IRIS groups [19, 33]. However, Th1 expansion is not unique to TB-IRIS, as similar changes occur in non-IRIS patients. TB-IRIS also features high CD4+ T-cell activation (PD-1+, HLA-DR+, Ki67+), indicating excessive proliferation and impaired regulatory mechanisms, especially in lymphopenia [34, 35]. Elevated serum IL-7 and sCD25 levels confirm this hyperactivation [36].

The role of regulatory T-cells (Treg) in TB-IRIS is ambiguous. Some studies report increased Foxp3+ Treg

Імунопатогенез ТБ-СВІС визначається складною взаємодією між вродженим і адаптивним імунітетом, що спричиняє гіперцитокінемію, активацію інфламасом і тканинне ушкодження внаслідок підвищеної активності матриксних металопротеїназ.

Парадоксальний ТБ-СВІС асоціюється зі швидким зростанням Th1-відповіді, специфічної до мікобактерій, після початку АРТ. Дослідження показали значне збільшення Th1-клітин, що продукують IFN- γ , специфічний до PPD-антигену *M. tuberculosis*, а також підвищене продукування цитокінів (IL-2, IL-12, IFN- γ , IP-10, TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10) і хемокинів (RANTES, MCP-1) порівняно з групами без СВІС [19, 33]. Однак Th1-експансія не є унікальною для ТБ-СВІС, оскільки подібні зміни спостерігаються і в осіб без цього синдрому. При ТБ-СВІС також відзначається висока активація CD4+ Т-клітин (PD-1+, HLA-DR+, Ki67+), що вказує на надмірну проліферацію та порушення регуляторних механізмів, особливо при лімфопенії [34, 35]. Підвищені рівні IL-7 і sCD25 у сироватці підтверджують цю гіперактивацію [36].

Роль Treg при ТБ-СВІС є неоднозначною. Деякі дослідники повідомляють про зростання Foxp3+ Treg у випадках СВІС, пов'язаних із *M. avium* і цитомегаловірусом, але з ослабленою здатністю продукувати IL-10 [19]. Інші дані не виявляють відмінностей у кількості чи частоті Treg між групами з ТБ-СВІС і без нього, що підкреслює потребу подальших досліджень [34].

Дослідження ролі CD8+ Т-клітин обмежені. Деякі дані не показують відмінностей у їх кількості між групами з ТБ-СВІС і без нього, тоді як інші вказують на зростання частоти naïвних і активованих (CD38+ HLA-DR+) CD8+ Т-клітин у осіб з ТБ-СВІС [35, 36]. Збільшення CXCR3+ CD8+ Т-клітин корелює з високим бактеріальним навантаженням, але їхня функціональна роль залишається не до кінця з'ясованою [35].

Хоча ТБ-СВІС переважно є клітинно-опосередкованим станом, гуморальна імунна відповідь також відіграє роль. За даними літератури спостерігається зниження рівня антитіл до PGL-Tb1 [67]. Інший фактор – підвищена експресія Fc γ -рецепторів (FCGR1/2/3) при ТБ-СВІС вказує на роль опсонізації в патогенезі, хоча механізми потребують додаткового вивчення [38].

У ВІЛ-інфікованих із прогресуючою хворобою моноцити виявляють функціональні порушення, які після початку АРТ можуть спричинити надмірну активацію у відповідь на антигені МТВ. Транскрипційний аналіз CD14+/CD16+ моноцитів показав підвищену експресію генів комплементу та рецепторів розпізнавання патогенів у ТБ-СВІС. Зокрема, підвищені рівні C1q і дисбаланс C1-інгібітора свідчать про активацію комплементу. CD14+/CD16-моноцити з високою експресією CD163+ корелюють із рівнями прозапальних маркерів (CPB, IL-6, TNF- α) до та під час ТБ-СВІС [39, 40].

У пацієнтів із ТБ-СВІС спостерігається підвищена дегрануляційна активність NK-клітин на вихідному рівні, що може бути предиктором ризику ТБ-СВІС. Зростання iNKT-клітин (CD3+ V α 24+), які продукують перфорин і гранзим В, також пов'язане з ТБ-СВІС, вказуючи на роль цитотоксичних механізмів [41].

Транскриптомний аналіз виявив активацію сигнальних шляхів Toll-подібних рецепторів (TLR2, TLR4), TREM-1 та шляхів, опосередкованих IL-1, у контексті

in IRIS cases linked to *M. avium* and cytomegalovirus, but with reduced IL-10 production [19]. Other data show no differences in Treg frequency or counts between TB-IRIS and non-IRIS groups, highlighting the need for further research [34].

Research on CD8+ T-cells is limited. Some studies find no differences in their counts between TB-IRIS and non-IRIS groups, while others note increased frequencies of naïve and activated (CD38+ HLA-DR+) CD8+ T-cells in TB-IRIS patients [35, 36]. Elevated CXCR3+ CD8+ T-cells correlate with high bacterial loads, but their functional role remains unclear [35].

Although TB-IRIS is primarily cell-mediated, humoral immunity also plays a role. Reduced levels of antibodies to PGL-Tb1 are observed [67]. Increased expression of Fc γ R (FCGR1/2/3) in TB-IRIS suggests a role for opsonization, though mechanisms need further study [38].

In HIV patients with advanced disease, monocytes exhibit functional impairments, which post-ART can lead to excessive activation in response to *M. tuberculosis* antigens. Transcriptomic analysis of CD14+/CD16+ monocytes shows upregulated complement and pathogen recognition receptor genes in TB-IRIS. Elevated C1q and C1-inhibitor imbalance indicate complement activation. CD14+/CD16- monocytes with high CD163+ expression correlate with proinflammatory markers (CRP, IL-6, TNF- α) before and during TB-IRIS [39, 40].

TB-IRIS patients exhibit increased baseline NK-cell degranulation activity, a potential predictor of TB-IRIS risk. Increased iNKT cells (CD3+ V α 24+), producing perforin and granzyme B, are also linked to TB-IRIS, suggesting a role for cytotoxic mechanisms [41].

Transcriptomic analysis reveals activation of Toll-like receptor pathways (TLR2, TLR4), TREM-1, and IL-1-mediated pathways in TB-IRIS [42]. Inflammasomes, particularly NLRP3 and AIM2, are central to pathogenesis, activating caspases (casp1, casp4/5) to promote proinflammatory cytokines IL-1 β and IL-18 [25, 38]. Caspase-1-induced pyroptosis enhances inflammation via mitochondrial DNA release. Genetic polymorphisms in the AIM2 gene (C/T genotype) correlate with increased TB-IRIS susceptibility [19, 26].

In TB meningitis IRIS (TBM-IRIS), neutrophils play a key role. Cerebrospinal fluid (CSF) in TBM-IRIS shows high neutrophil levels and mediators like MMP-8 and MMP-9, contributing to tissue damage [43, 44]. Transcriptomic analysis indicates activation of neutrophil-related genes (S100A9, NLRP12, COX-1), supported by elevated neutrophil elastase and peptides in plasma [45].

TBM-IRIS is characterized by localized inflammation in the central nervous system. CSF in TBM-IRIS contains high concentrations of cytokines (IL-6, TNF- α , IL-1 β), chemokines (CXCL1-3, CCL2/3/4, IP-10), and MMPs (notably MMP-9), but blood levels do not differ significantly between TBM-IRIS and non-IRIS groups. Elevated neutrophils and S100A8/A9 in CSF are characteristic of TBM-IRIS, even after adjusting for *M. tuberculosis* culture positivity. High viral load, low CD4 count, and elevated CSF TNF- α with low IFN- γ at diagnosis predict TBM-IRIS [25, 46, 47].

Genetic factors, including polymorphisms in IL6-174, TNFA-308, TNFA-1031, IL18-607, IFN- γ +874, CARD8, and LTA4H, are associated with TB-IRIS, though data

ТБ-СВІС [42]. Інфламасоми, зокрема NLRP3 та AIM2, відіграють центральну роль у патогенезі, активуючи каспази (casp1, casp4/5), що сприяють дозріванню прозапальних цитокінів IL-1 β та IL-18 [25, 38]. Піроптоз, індукований каспазою-1, посилює запальну відповідь шляхом вивільнення мітохондріальної ДНК. Генетичні поліморфізми в гені AIM2 (генотип С/Т) корелюють із підвищеною схильністю до розвитку ТБ-СВІС [19, 26].

У патогенезі ТБ-СВІС з менінгітом (ТБМ-СВІС) відіграють важливу роль нейтрофіли. У спинномозковій рідині (СМР) при ТБМ-СВІС виявлено високі рівні нейтрофілів і медіаторів, таких як MMP-8 і MMP-9, які сприяють тканинному ушкодженню [43, 44]. Транскрипційний аналіз показує активацію генів, пов'язаних із нейтрофільною активністю (S100A9, NLRP12, COX-1), що підтверджується підвищеними рівнями нейтрофільної еластази та пептидів у плазмі [45].

ТБМ-СВІС характеризується локалізованою запальною відповіддю в центральній нервовій системі. У СМР при ТБМ-СВІС виявлено високі концентрації цитокінів (IL-6, TNF- α , IL-1 β), хемокинів (CXCL1-3, CCL2/3/4, IP-10) і MMP (зокрема MMP-9), але в крові ці показники між групами з ТБМ-СВІС і без нього суттєво не відрізняються. Підвищені рівні нейтрофілів і S100A8/A9 у СМР є характерними для ТБМ-СВІС, навіть після корекції на позитивність культури МБТ. Високий вірусний заряд, низький рівень CD4 і підвищені СМР TNF- α при низькому IFN- γ на момент діагностики є предикторами ТБМ-СВІС [25, 46, 47].

Генетичні фактори, зокрема поліморфізми в генах IL6-174, TNFA-308, TNFA-1031, IL18-607, IFN- γ +874, CARD8 і LTA4H пов'язані з ТБ-СВІС, хоча дані обмежені через невеликі вибірки. Ці генетичні маркери потребують додаткового вивчення [42, 48–50].

Можливості терапії та профілактики ТБ-СВІС

Запальна реакція при ТБ-СВІС може бути короткою і зникати самостійно, але в багатьох випадках вона є вираженою і може мати летальні наслідки. Основним підходом до терапії парадоксального ТБ-СВІС є застосування кортикостероїдів, зокрема преднізону (1,5 мг/кг/день протягом 2 тижнів, потім 0,75 мг/кг/день ще 2 тижні) [51–53]. Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження (PredART) продемонструвало, що преднізон знижує потребу в госпіталізації, прискорює регресію симптомів, зменшує рівень С-реактивного білка і покращує якість життя без серйозних побічних ефектів [51, 52]. Проте у хворих із прогресуючим ВІЛ застосування преднізону потребує обережності через потенційний ризик розвитку ВІЛ-асоційованих пухлин, таких як саркома Капоші, та рецидивів оперізуювального герпесу. При підозрі на медикаментозно-стійкий туберкульоз преднізон призначають лише після оптимізації протитуберкульозного лікування [19, 54].

Крім кортикостероїдів, для симптоматичного поліпшення легких форм парадоксального ТБ-СВІС, а також СВІС, асоційованого з іншими патогенами (наприклад, комплексом *Mycobacterium avium* або криптокозом), використовують нестероїдні протизапальні засоби (НПЗП). Талідомід, який має імуномодуляторні властивості, ефективний у лікуванні туберкульозом, стійких до стероїдів форм ТБ-СВІС, криптококового лімфаденіту та неврологічного ТБ-СВІС у дітей [19, 25, 55, 56]. Антагоністи лейкотрієнів, такі як монтелукаст і зілейтон, продемонстрували швидке

are limited by small sample sizes and require further [42, 48–50].

Therapy and Prevention of TB-IRIS

TB-IRIS inflammation may be transient and resolve spontaneously, but severe cases can be fatal. The primary treatment for paradoxical TB-IRIS is corticosteroids, particularly prednisone (1.5 mg/kg/day for 2 weeks, then 0.75 mg/kg/day for 2 weeks) [51–53]. The PredART randomized placebo-controlled trial showed prednisone reduces hospitalization, accelerates symptom resolution, lowers CRP, and improves quality of life without serious side effects [51, 52]. However, in advanced HIV, prednisone use requires caution due to risks of HIV-associated malignancies (e.g., Kaposi's sarcoma) and herpes zoster recurrence. In suspected drug-resistant TB, prednisone is prescribed only after optimizing anti-TB therapy [19, 54].

Besides corticosteroids, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are used for symptomatic relief in mild paradoxical TB-IRIS and IRIS linked to other pathogens (e.g., *Mycobacterium avium* complex, cryptococcosis). Thalidomide, with immunomodulatory properties, is effective for steroid-resistant TB-IRIS, cryptococcal lymphadenitis, and neurological TB-IRIS in children [19, 25, 55, 56]. Leukotriene antagonists like montelukast and zileuton show rapid clinical improvement in steroid-resistant TB-IRIS and urticarial vasculitis [23, 57]. Pentoxifylline and hydroxychloroquine have been used in some IRIS cases, but their efficacy lacks randomized trial support [57].

Given the association of high TNF- α with TB-IRIS, TNF- α inhibitors may be promising. Inhibitors like infliximab, adalimumab, etanercept, and certolizumab are effective for inflammatory conditions, but their use

клінічне покращення при стійкому до стероїдів ТБ-СВІС та уртикарному васкуліті [23, 57]. Пентоксифілін і гідроксихлорохін також застосовувалися в окремих випадках СВІС, але їхня ефективність не підтверджена рандомізованими дослідженнями [57].

Оскільки високий рівень TNF- α пов'язаний із ТБ-СВІС, інгібітори TNF- α можуть бути перспективними для терапії. Інгібітори TNF- α (інфліксимаб, адалімумаб, етанерцепт, цертолізумаб) ефективні при запальних станах, але їх використання при латентному туберкульозі вимагає обережності через ризик активації інфекції [23, 58]. Інфліксимаб показав позитивні результати при стійкому до стероїдів туберкульозному менінгіті (ТБМ) та запальних криптококових ураженнях у ВІЛ-інфікованих [20, 23, 59].

Профілактика ТБ-СВІС передбачає використання низьких доз преднізону, які знижують частоту парадоксального ТБ-СВІС без підвищення ризику інших опортуністичних інфекцій чи онкологічних захворювань. Ранній початок АРТ збільшує ризик ТБ-СВІС більш ніж удвічі, тому оптимальний час початку терапії є ключовим [22, 25]. Всесвітня організація охорони здоров'я рекомендує профілактичне застосування триметоприм-сульфаметоксазолу та ізоніазиду/піридоксину для ВІЛ-інфікованих, які розпочинають АРТ, для запобігання реактивації латентного туберкульозу [27].

Для неманіфестного ТБ-СВІС стратегії терапії менш розроблені. Раніше в тяжких випадках рекомендували призупиняти АРТ, але сучасні дані свідчать про доцільність її продовження, за винятком випадків із загрозливими неврологічними ускладненнями [27]. Дослідження показали, що комбінована профілактика знижує частоту неманіфестного ТБ-СВІС і летальність. Інвазивні процедури, такі як аспірація лімфовузлів, перикардіоцентез або торакоцентез, можуть бути необхідними для полегшення симптомів або контролю ускладнень [19, 20, 25].

Біомаркери та можливості прогнозування ТБ-СВІС

Дослідження біомаркерів ТБ-СВІС зосереджені на запальних цитокінах і маркерах гострої фази, таких як С-реактивний білок (СРБ), IL-6, IL-18, IP-10, IL-33, IFN- γ . Хоча ці показники є перспективними, жоден із них не має клінічного підтвердження для прогнозування чи діагностики. Комбінація кількох маркерів, зокрема СРБ, IL-6 та IL-18, демонструє вищу прогностичну цінність [19, 60, 61]. У Ботсвані встановлено зв'язок ТБ-СВІС із нижчими рівнями факторів росту (IL-3), відповідями Th1-цитокінів і зниженим рівнем IL-17 [62]. Активация NK-клітин, а також підвищені рівні СРБ та IL-8 асоціюються з неманіфестним ТБ-СВІС [63, 64]. Недавні дослідження показали, що маркери активації CD4+ і CD8+ Т-клітин можуть сприяти прогнозуванню та діагностиці ТБ-СВІС [62, 64].

Дослідження мікро-РНК (miRNA) як потенційних біомаркерів ТБ-СВІС тривають, але їхня клінічна значущість ще не встановлена [66]. Поліморфізми в генах IL-18, TNF- α , лейкотрієну A4 гідроксилази (LTA4H) пов'язані з різним ризиком ТБ-СВІС [67, 68].

Для покращення точності прогнозування ТБ-СВІС розроблено композитні оцінки, що поєднують біомаркери та генетичні дані, демонструючи задовільну прогностичну ефективність, хоча патогенез ТБ-СВІС залишається складним і багатограним [19, 63].

in latent TB requires caution due to infection reactivation risks [23, 58]. Infliximab has shown positive results in steroid-resistant TB meningitis and inflammatory cryptococcal lesions in HIV patients [20, 23, 59].

TB-IRIS prevention involves low-dose prednisone, which reduces paradoxical TB-IRIS incidence without increasing risks of other opportunistic infections or cancers. Early ART initiation doubles TB-IRIS risk, making optimal timing critical [22, 25]. WHO recommends prophylactic trimethoprim-sulfamethoxazole and isoniazid/pyridoxine for HIV patients starting ART to prevent latent TB reactivation [27].

For unmasking TB-IRIS, treatment strategies are less developed. Previously, ART was paused in severe cases, but current data support continuation, except in life-threatening neurological complications [27]. Studies show combined prophylaxis reduces unmasking TB-IRIS incidence and mortality. Invasive procedures like lymph node aspiration, pericardiocentesis, or thoracentesis may be needed to relieve symptoms or manage complications [19, 20, 25].

Biomarkers and Prediction of TB-IRIS

TB-IRIS biomarker research focuses on inflammatory cytokines and acute-phase markers like CRP, IL-6, IL-18, IP-10, IL-33, and IFN- γ . While promising, none are clinically validated for prediction or diagnosis. Combining markers like CRP, IL-6, and IL-18 shows higher predictive value [19, 60, 61]. In Botswana, TB-IRIS is linked to lower growth factor levels (IL-3), Th1 cytokine responses, and reduced IL-17 [62]. NK-cell activation and elevated CRP and IL-8 are associated with unmasking TB-IRIS [63, 64]. Recent studies suggest CD4+ and CD8+ T-cell activation markers may aid TB-IRIS prediction and diagnosis [62, 64].

Micro-RNA (miRNA) studies as potential TB-IRIS biomarkers are ongoing, but their clinical relevance is unestablished [66]. Polymorphisms in IL-18, TNF- α , and leukotriene A4 hydroxylase (LTA4H) genes are linked to varying TB-IRIS risks [67, 68].

Composite scores integrating biomarkers and genetic data show satisfactory predictive performance, though TB-IRIS pathogenesis remains complex and multifaceted [19, 63].

ВИСНОВКИ

Синдром імунної реконструкції, пов'язаний із туберкульозом, є значною причиною захворюваності та летальності серед осіб із ко-інфекцією ВІЛ/ТБ, частково через його ятрогенний характер. Незважаючи на досягнення в розумінні імунних механізмів і вдосконалення методів профілактики та терапії, повне розкриття механізмів розвитку ТБ-СВІС і визначення високочутливих і специфічних біомаркерів залишаються невирішеними. Діагностика, особливо неманіфестного ТБ-СВІС, ускладнена через відсутність точних біомаркерів і труднощі у відмежуванні від інших опортуністичних інфекцій. Вивчення патогенезу ускладнюється відсутністю адекватних тваринних моделей, які б відтворювали імунні порушення ТБ-СВІС, а також практичними й етичними обмеженнями у формуванні контрольних груп (пацієнти з ВІЛ, туберкульозом, або без інфекцій, з наявністю або без АРТ чи протитуберкульозного лікування).

Сучасні рекомендації сприяють уніфікації підходів до діагностики та лікування ТБ-СВІС, що полегшує їх порівняльний аналіз. Кортикостероїди, такі як преднізон, ефективно зменшують симптоми та сприяють швидкому клінічному покращенню, але їх побічні ефекти спонукають до пошуку специфічних терапевтичних підходів, спрямованих на патологічні імунні шляхи, зокрема IL-6 або інфламасоми. Транскриптомні дослідження відкривають нові можливості для розуміння імунних механізмів ТБ-СВІС, що може сприяти розробці цільової терапії.

CONCLUSIONS

TB-associated immune reconstitution syndrome is a significant cause of morbidity and mortality in TB/HIV co-infection, partly due to its iatrogenic nature. Despite advances in understanding immune mechanisms and improving prevention and therapy, fully elucidating TB-IRIS mechanisms and identifying highly sensitive and specific biomarkers remain unresolved. Diagnosis, particularly of unmasking TB-IRIS, is challenging due to the lack of precise biomarkers and difficulties distinguishing it from other opportunistic infections. Pathogenesis studies are hindered by the absence of adequate animal models replicating TB-IRIS immune disruptions, as well as practical and ethical constraints in forming control groups (HIV or TB patients, with or without ART or anti-TB therapy).

Current guidelines standardize TB-IRIS diagnosis and treatment approaches, facilitating comparative analysis. Corticosteroids like prednisone effectively reduce symptoms and promote rapid clinical improvement, but side effects drive the search for targeted therapies addressing pathological immune pathways, such as IL-6 or inflammasomes. Transcriptomic studies offer new opportunities for understanding TB-IRIS immune mechanisms, potentially aiding targeted therapy development.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. URL: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>
2. Centre for Public Health of Ukraine. Tuberculosis in Ukraine: epidemiological bulletin 2023. Kyiv: Centre for Public Health of Ukraine; 2023
3. Centre for Public Health of Ukraine. HIV/AIDS statistics in Ukraine. Kyiv: Centre for Public Health of Ukraine; 2025. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvann/vilsnid/statistika-z-vilsnidu>
4. Pawlowski A., Jansson M., Sköld M., Rottenberg M.E., Källenius G. Tuberculosis and HIV co-infection. *PLoS Pathogens*. 2012. Vol. 8, № 2. Article e1002464. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002464>
5. Bell L.C.K., Noursadeghi M. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection. *Nature Reviews Microbiology*. 2018. Vol. 16, № 2. P. 80–90. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.128>
6. Chai Q., Lu Z., Liu C.H. Host defense mechanisms against Mycobacterium tuberculosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020. Vol. 77, № 10. P. 1859–1878. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03353-5>
7. Trajman A., Campbell J.R., Kunor T., Ruslami R., Amanullah F., Behr M.A., et al. Tuberculosis. *The Lancet*. 2025. Vol. 405, № 10481. P. 850–866. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02479-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02479-6)
8. Sultana Z.Z., Hoque F.U., Beyene J., Akhlak-Ul-Islam M., Khan M.H.R., Ahmed S., et al. Correction to: HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2021. Vol. 21, № 1. Article 86. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05799-0>
9. Bender Ignacio R.A., Long J., Saha A., Nguyen F.K., Joudeh L., Valinets E., et al. Mycobacterium tuberculosis infection, immune activation, and risk of HIV acquisition. *PLoS One*. 2022. Vol. 17, № 5. Article e0267729. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267729>
10. Borah P., Deb P.K., Venugopala K.N., Al-Shar'i N.A., Singh V., Deka S., et al. Tuberculosis: an update on pathophysiology, molecular mechanisms of drug resistance, newer anti-TB drugs, treatment regimens and host-directed therapies. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2021. Vol. 21, № 6. P. 547–570. DOI: <https://doi.org/10.2174/1568026621999201211200447>
11. Petrenko V.I., Stopolyanski O.V., Galan I.O., Kravchenko V.V., Kartashova S.V., Stopolyanska L.V. Tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome in patients infected with HIV: the current state of the problem. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection*. 2021. № 1. P. 87–94. DOI: <https://doi.org/10.30978/tb2021-1-87>

REFERENCES

1. World Health Organization. Global tuberculosis report 2024. Geneva: World Health Organization; 2024. URL: <https://www.who.int/teams/global-programme-on-tuberculosis-and-lung-health/tb-reports/global-tuberculosis-report-2024>
2. Centre for Public Health of Ukraine. Tuberculosis in Ukraine: epidemiological bulletin 2023. Kyiv: Centre for Public Health of Ukraine; 2023
3. Centre for Public Health of Ukraine. HIV/AIDS statistics in Ukraine. Kyiv: Centre for Public Health of Ukraine; 2025. URL: <https://phc.org.ua/kontrol-zakhvoryuvann/vilsnid/statistika-z-vilsnidu>
4. Pawlowski A., Jansson M., Sköld M., Rottenberg M.E., Källenius G. Tuberculosis and HIV co-infection. *PLoS Pathogens*. 2012;8(2):e1002464. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1002464>
5. Bell LCK, Noursadeghi M. Pathogenesis of HIV-1 and Mycobacterium tuberculosis co-infection. *Nature Reviews Microbiology*. 2018;16(2):80–90. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrmicro.2017.128>
6. Chai Q, Lu Z, Liu CH. Host defense mechanisms against Mycobacterium tuberculosis. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020;77(10):1859–78. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00018-019-03353-5>
7. Trajman A, Campbell JR, Kunor T, Ruslami R, Amanullah F, Behr MA, et al. Tuberculosis. *The Lancet*. 2025;405(10481):850–66. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)02479-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)02479-6)
8. Sultana ZZ, Hoque FU, Beyene J, Akhlak-Ul-Islam M, Khan MHR, Ahmed S, et al. Correction to: HIV infection and multidrug resistant tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2021;21(1):86. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05799-0>
9. Bender Ignacio RA, Long J, Saha A, Nguyen FK, Joudeh L, Valinets E, et al. Mycobacterium tuberculosis infection, immune activation, and risk of HIV acquisition. *PLoS One*. 2022;17(5):e0267729. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0267729>
10. Borah P, Deb PK, Venugopala KN, Al-Shar'i NA, Singh V, Deka S, et al. Tuberculosis: an update on pathophysiology, molecular mechanisms of drug resistance, newer anti-TB drugs, treatment regimens and host-directed therapies. *Current Topics in Medicinal Chemistry*. 2021;21(6):547–70. DOI: <https://doi.org/10.2174/1568026621999201211200447>
11. Petrenko VI, Stopolyanski OV, Galan IO, Kravchenko VV, Kartashova SV, Stopolyanska LV. Tuberculosis associated immune reconstitution inflammatory syndrome in patients infected with HIV: the current state of the problem. *Tuberculosis, Lung Diseases, HIV Infection*. 2021;(1):87–94. DOI: <https://doi.org/10.30978/tb2021-1-87>

12. Sharan R., Bucşan A.N., Ganatra S., Paiardini M., Mohan M., Mehra S., et al. Chronic immune activation in TB/HIV co-infection. *Trends in Microbiology*. 2020. Vol. 28, № 8. P. 619–632. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.03.015>
13. De Santis F., Lopez A.B., Virtuoso S., Poerio N., Saccomandi P., Olimpieri T., et al. Phosphatidylcholine liposomes down-modulate CD4 expression reducing HIV entry in human type-1 macrophages. *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13. Article 830788. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.830788>
14. Tesfaye F., Sturegård E., Walles J., Bekele B., Bobosha K., Björkman P., et al. Dynamics of Mycobacterium tuberculosis-specific and nonspecific immune responses in women with tuberculosis infection during pregnancy. *Microbiology Spectrum*. 2022. Vol. 10, № 5. Article e0117822. DOI: <https://doi.org/10.1128/spectrum.01178-22>
15. Vecchione M.B., Angerami M.T., Suarez G.V., Turk G., Laufer N., Ben G., et al. Immune variations throughout the course of tuberculosis treatment and its relationship with adrenal hormone changes in HIV-1 patients co-infected with Mycobacterium tuberculosis. *Tuberculosis (Edinburgh)*. 2021. Vol. 127. Article 102045. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.102045>
16. Najafi-Fard S., Aiello A., Navarra A., Cuzzi G., Vanini V., Migliori G.B., et al. Characterization of the immune impairment of patients with tuberculosis and COVID-19 coinfection. *International Journal of Infectious Diseases*. 2023. Vol. 130, Suppl. 1. P. S34–S42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.03.021>
17. McLaughlin T.A., Khayumbi J., Ongalo J., Tonui J., Campbell A., Allana S., et al. CD4 T cells in Mycobacterium tuberculosis and Schistosoma mansoni co-infected individuals maintain functional TH1 responses. *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. Article 127. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00127>
18. Girmay G., Kiflie A., Alem M., Lemma M., Bewket G. Human-immunodeficiency virus infection associated with the impaired Th1 and pro-inflammatory cytokine response in latent tuberculosis-infected individuals: a comparative cross-sectional study. *PLoS One*. 2024. Vol. 19, № 11. Article e0313306. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0313306>
19. Vignesh R., Balakrishnan P., Tan H.Y., Yong Y.K., Velu V., Larsson M., et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome – an extempore game of misfiring with defense arsenals. *Pathogens*. 2023. Vol. 12, № 2. Article 210. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens12020210>
20. Makhoul J., Uppal E., Siegel M. Double trouble: concomitant unmasking and paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient with newly diagnosed HIV. *IDCases*. 2022. Vol. 28. Article e01482. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2022.e01482>
21. Nayak B., Panda R.K., Mohanty T., Sahu L. Incidence and pattern of tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) in patients on anti-retroviral therapy: an observational study. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2024. Vol. 71, № 3. P. 291–296. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2023.05.015>
22. Yang H., Liu Q., Wu Y., He K., Zeng Q., Liu M. Association of CD4 T cell count and optimal timing of antiretroviral therapy initiation with immune reconstitution inflammatory syndrome and all-cause mortality for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2024. Vol. 24, № 1. Article 5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08897-3>
23. Gooding M.S., Hammoud D.A., Epling B., Rocco J., Laidlaw E., Kuriakose S., et al. Perplexing paradoxical reactions in protracted tuberculosis meningitis: a case report. *Frontiers in Immunology*. 2024. Vol. 15. Article 1441945. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1441945>
24. Castilla-Encinas A.M., Soto V.L., Alvarez-Delgado H., Bocanegra-Becerra J.E., Rondan P.L. Paradoxical tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome complicated by large bilateral psoas abscess: a case report. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care*. 2024. Vol. 23. Article 23259582241293302. DOI: <https://doi.org/10.1177/23259582241293302>
25. Quinn C.M., Poplin V., Kasibante J., Yuquimpo K., Gakuru J., Cresswell F.V., et al. Tuberculosis IRIS: pathogenesis, presentation, and management across the spectrum of disease. *Life (Basel)*. 2020. Vol. 10, № 11. Article 262. DOI: <https://doi.org/10.3390/life10110262>
26. Cevaál P.M., Bekker L.G., Hermans S. TB-IRIS pathogenesis and new strategies for intervention: insights from related inflammatory disorders. *Tuberculosis (Edinburgh)*. 2019. Vol. 118. Article 101863. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2019.101863>
27. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 6: tuberculosis and comorbidities. Geneva: World Health Organization; 2024.
28. Sharma S.K., Mohan A., Kohli M. Extrapulmonary tuberculosis. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2021. Vol. 15, № 7. P. 931–948. DOI: <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1927718>
29. Walker N.F., Stek C., Wasserman S., Wilkinson R.J., Meintjes G. The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: recent advances in clinical and pathogenesis research. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2018. Vol. 13, № 6. P. 512–521. DOI: <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000502>
12. Sharan R., Bucşan AN, Ganatra S, Paiardini M, Mohan M, Mehra S, et al. Chronic immune activation in TB/HIV co-infection. *Trends in Microbiology*. 2020;28(8):619–32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tim.2020.03.015>
13. De Santis F, Lopez AB, Virtuoso S, Poerio N, Saccomandi P, Olimpieri T, et al. Phosphatidylcholine liposomes down-modulate CD4 expression reducing HIV entry in human type-1 macrophages. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:830788. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.830788>
14. Tesfaye F, Sturegård E, Walles J, Bekele B, Bobosha K, Björkman P, et al. Dynamics of Mycobacterium tuberculosis-specific and nonspecific immune responses in women with tuberculosis infection during pregnancy. *Microbiology Spectrum*. 2022;10(5):e0117822. DOI: <https://doi.org/10.1128/spectrum.01178-22>
15. Vecchione MB, Angerami MT, Suarez GV, Turk G, Laufer N, Ben G, et al. Immune variations throughout the course of tuberculosis treatment and its relationship with adrenal hormone changes in HIV-1 patients co-infected with Mycobacterium tuberculosis. *Tuberculosis (Edinburgh)*. 2021;127:102045. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2020.102045>
16. Najafi-Fard S, Aiello A, Navarra A, Cuzzi G, Vanini V, Migliori GB, et al. Characterization of the immune impairment of patients with tuberculosis and COVID-19 coinfection. *International Journal of Infectious Diseases*. 2023;130(Suppl 1):S34–S42. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.03.021>
17. McLaughlin TA, Khayumbi J, Ongalo J, Tonui J, Campbell A, Allana S, et al. CD4 T cells in Mycobacterium tuberculosis and Schistosoma mansoni co-infected individuals maintain functional TH1 responses. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:127. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00127>
18. Girmay G, Kiflie A, Alem M, Lemma M, Bewket G. Human-immunodeficiency virus infection associated with the impaired Th1 and pro-inflammatory cytokine response in latent tuberculosis-infected individuals: a comparative cross-sectional study. *PLoS One*. 2024;19(11):e0313306. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0313306>
19. Vignesh R, Balakrishnan P, Tan HY, Yong YK, Velu V, Larsson M, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome – an extempore game of misfiring with defense arsenals. *Pathogens*. 2023;12(2):210. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens12020210>
20. Makhoul J, Uppal E, Siegel M. Double trouble: concomitant unmasking and paradoxical immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient with newly diagnosed HIV. *IDCases*. 2022;28:e01482. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idcr.2022.e01482>
21. Nayak B, Panda RK, Mohanty T, Sahu L. Incidence and pattern of tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) in patients on anti-retroviral therapy: an observational study. *Indian Journal of Tuberculosis*. 2024;71(3):291–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijtb.2023.05.015>
22. Yang H, Liu Q, Wu Y, He K, Zeng Q, Liu M. Association of CD4 T cell count and optimal timing of antiretroviral therapy initiation with immune reconstitution inflammatory syndrome and all-cause mortality for HIV-infected adults with newly diagnosed pulmonary tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infectious Diseases*. 2024;24(1):5. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12879-023-08897-3>
23. Gooding MS, Hammoud DA, Epling B, Rocco J, Laidlaw E, Kuriakose S, et al. Perplexing paradoxical reactions in protracted tuberculosis meningitis: a case report. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1441945. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1441945>
24. Castilla-Encinas AM, Soto VL, Alvarez-Delgado H, Bocanegra-Becerra JE, Rondan PL. Paradoxical tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome complicated by large bilateral psoas abscess: a case report. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care*. 2024;23:23259582241293302. DOI: <https://doi.org/10.1177/23259582241293302>
25. Quinn CM, Poplin V, Kasibante J, Yuquimpo K, Gakuru J, Cresswell FV, et al. Tuberculosis IRIS: pathogenesis, presentation, and management across the spectrum of disease. *Life (Basel)*. 2020;10(11):262. DOI: <https://doi.org/10.3390/life10110262>
26. Cevaál PM, Bekker LG, Hermans S. TB-IRIS pathogenesis and new strategies for intervention: insights from related inflammatory disorders. *Tuberculosis (Edinburgh)*. 2019;118:101863. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tube.2019.101863>
27. World Health Organization. WHO consolidated guidelines on tuberculosis. Module 6: tuberculosis and comorbidities. Geneva: World Health Organization; 2024.
28. Sharma SK, Mohan A, Kohli M. Extrapulmonary tuberculosis. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2021;15(7):931–48. DOI: <https://doi.org/10.1080/17476348.2021.1927718>
29. Walker NF, Stek C, Wasserman S, Wilkinson RJ, Meintjes G. The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: recent advances in clinical and pathogenesis research. *Current Opinion in HIV and AIDS*. 2018;13(6):512–21. DOI: <https://doi.org/10.1097/COH.0000000000000502>

30. Gupta M., Tobin E.H., Munakomi S. *CNS tuberculosis*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560803/>
31. Siripurapu R., Ota Y. Human immunodeficiency virus: opportunistic infections and beyond. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2023. Vol. 33, № 1. P. 147–165. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nic.2022.07.014>
32. Coelho L.E., Chazallon C., Laureillard D., Escada R., N'takpe J.B., Timana I., et al. Incidence and predictors of tuberculosis-associated IRIS in people with HIV treated for tuberculosis: findings from Reflate TB2 randomized trial. *Open Forum Infectious Diseases*. 2024. Vol. 11, № 3. Article ofae035. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae035>
33. Haridas V., Pean P., Jasenosky L.D., Madec Y., Laureillard D., Sok T., et al. TB-IRIS, T-cell activation, and remodeling of the T-cell compartment in highly immunosuppressed HIV-infected patients with TB. *AIDS*. 2015. Vol. 29, № 3. P. 263–273. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000546>
34. Tibúrcio R., Barreto-Duarte B., Naredren G., Queiroz A.T.L., Anbalagan S., Nayak K., et al. Dynamics of T-lymphocyte activation related to paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in persons with advanced HIV. *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. Article 757843. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.757843>
35. Tibúrcio R., Narendran G., Barreto-Duarte B., Queiroz A.T.L., Araújo-Pereira M., Anbalagan S., et al. Frequency of CXCR3+ CD8+ T-lymphocyte subsets in peripheral blood is associated with the risk of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome development in advanced HIV disease. *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13. Article 873985. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.873985>
36. Sereti I., Sheikh V., Shaffer D., Phanuphak N., Gabriel E., Wang J., et al. Prospective international study of incidence and predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome and death in people living with human immunodeficiency virus and severe lymphopenia. *Clinical Infectious Diseases*. 2020. Vol. 71, № 3. P. 652–660. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz877>
37. Wang N., Zeng T. Analysis of the expression characteristics and clinical value of immune function indicators in patients with human immunodeficiency virus infection. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2024. Vol. 40, № 10. P. 2233–2237. DOI: <https://doi.org/10.12669/pjms.40.10.9895>
38. Lage S.L., Wong C.S., Amaral E.P., Sturdevant D., Hsu D.C., Rupert A., et al. Classical complement and inflammasome activation converge in CD14highCD16- monocytes in HIV associated TB-immune reconstitution inflammatory syndrome. *PLoS Pathogens*. 2021. Vol. 17, № 3. Article e1009435. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009435>
39. Tran H.T.T., VandenBergh R., Vu T.N., Laukens K., Worodia W., Loembé M.M., et al. The role of monocytes in the development of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Immunobiology*. 2014. Vol. 219, № 1. P. 37–44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2013.07.004>
40. Andrade B.B., Singh A., Narendran G., Schechter M.E., Nayak K., Subramanian S., et al. Mycobacterial antigen driven activation of CD14++CD16- monocytes is a predictor of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *PLoS Pathogens*. 2014. Vol. 10, № 10. Article e1004433. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004433>
41. Pean P., Madec Y., Nerrienet E., Borand L., Laureillard D., Fernandez M., et al. Natural killer repertoire restoration in TB/HIV co-infected individuals experienced an immune reconstitution syndrome (CAMELIA trial, ANRS 12153). *Pathogens*. 2023. Vol. 12, № 10. Article 1241. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens12101241>
42. Kaushik G., Vashishtha R., Verma C., Sharma S., Kumar V. Genetic variation in toll-like receptors (TLRs) 2, 4, and 9 influences HIV disease progression toward active TB and AIDS. *Journal of Inflammation Research*. 2024. Vol. 17. P. 3283–3291. DOI: <https://doi.org/10.2147/JIR.S451431>
43. Alisjahbana B., Sulastri N., Livia R., Apriani L., Verrall A.J., Sahiratmadja E. Neutrophils and lymphocytes in relation to MMP-8 and MMP-9 levels in pulmonary tuberculosis and HIV co-infection. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*. 2022. Vol. 27. Article 100308. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2022.100308>
44. Kathamuthu G.R., Kumar N.P., Moideen K., Nair D., Banurekha V.V., Sridhar R., et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases are potential biomarkers of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis. *Frontiers in Immunology*. 2020. Vol. 11. Article 419. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00419>
45. Marais S., Lai R.P.J., Wilkinson K.A., Meintjes G., O'Garra A., Wilkinson R.J. Inflammasome activation underlying central nervous system deterioration in HIV-associated tuberculosis. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017. Vol. 215, № 5. P. 677–686. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw561>
46. Barnacle J.R., Davis A.G., Wilkinson R.J. Recent advances in understanding the human host immune response in tuberculous meningitis. *Frontiers in Immunology*. 2023. Vol. 14. Article 1326651. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1326651>
47. Ma Q., Chen J., Kong X., Zeng Y., Chen Z., Liu H., et al. Interactions between CNS and immune cells in tuberculous meningitis. *Frontiers in Immunology*. 2024. Vol. 15. Article 1326859. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1326859>
30. Gupta M., Tobin EH, Munakomi S. *CNS tuberculosis*. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560803/>
31. Siripurapu R., Ota Y. Human immunodeficiency virus: opportunistic infections and beyond. *Neuroimaging Clinics of North America*. 2023;33(1):147–65. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nic.2022.07.014>
32. Coelho LE, Chazallon C, Laureillard D, Escada R, N'takpe JB, Timana I, et al. Incidence and predictors of tuberculosis-associated IRIS in people with HIV treated for tuberculosis: findings from Reflate TB2 randomized trial. *Open Forum Infectious Diseases*. 2024;11(3):ofae035. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofae035>
33. Haridas V, Pean P, Jasenosky LD, Madec Y, Laureillard D, Sok T, et al. TB-IRIS, T-cell activation, and remodeling of the T-cell compartment in highly immunosuppressed HIV-infected patients with TB. *AIDS*. 2015;29(3):263–73. DOI: <https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000546>
34. Tibúrcio R, Barreto-Duarte B, Naredren G, Queiroz ATL, Anbalagan S, Nayak K, et al. Dynamics of T-lymphocyte activation related to paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome in persons with advanced HIV. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:757843. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.757843>
35. Tibúrcio R, Narendran G, Barreto-Duarte B, Queiroz ATL, Araújo-Pereira M, Anbalagan S, et al. Frequency of CXCR3+ CD8+ T-lymphocyte subsets in peripheral blood is associated with the risk of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome development in advanced HIV disease. *Frontiers in Immunology*. 2022;13:873985. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.873985>
36. Sereti I, Sheikh V, Shaffer D, Phanuphak N, Gabriel E, Wang J, et al. Prospective international study of incidence and predictors of immune reconstitution inflammatory syndrome and death in people living with human immunodeficiency virus and severe lymphopenia. *Clinical Infectious Diseases*. 2020;71(3):652–60. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciz877>
37. Wang N, Zeng T. Analysis of the expression characteristics and clinical value of immune function indicators in patients with human immunodeficiency virus infection. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2024;40(10):2233–7. DOI: <https://doi.org/10.12669/pjms.40.10.9895>
38. Lage SL, Wong CS, Amaral EP, Sturdevant D, Hsu DC, Rupert A, et al. Classical complement and inflammasome activation converge in CD14highCD16- monocytes in HIV associated TB-immune reconstitution inflammatory syndrome. *PLoS Pathogens*. 2021;17(3):e1009435. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009435>
39. Tran HTT, VandenBergh R, Vu TN, Laukens K, Worodia W, Loembé MM, et al. The role of monocytes in the development of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Immunobiology*. 2014;219(1):37–44. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.imbio.2013.07.004>
40. Andrade BB, Singh A, Narendran G, Schechter ME, Nayak K, Subramanian S, et al. Mycobacterial antigen driven activation of CD14++CD16- monocytes is a predictor of tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *PLoS Pathogens*. 2014;10(10):e1004433. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1004433>
41. Pean P, Madec Y, Nerrienet E, Borand L, Laureillard D, Fernandez M, et al. Natural killer repertoire restoration in TB/HIV co-infected individuals experienced an immune reconstitution syndrome (CAMELIA trial, ANRS 12153). *Pathogens*. 2023;12(10):1241. DOI: <https://doi.org/10.3390/pathogens12101241>
42. Kaushik G, Vashishtha R, Verma C, Sharma S, Kumar V. Genetic variation in toll-like receptors (TLRs) 2, 4, and 9 influences HIV disease progression toward active TB and AIDS. *Journal of Inflammation Research*. 2024;17:3283–91. DOI: <https://doi.org/10.2147/JIR.S451431>
43. Alisjahbana B, Sulastri N, Livia R, Apriani L, Verrall AJ, Sahiratmadja E. Neutrophils and lymphocytes in relation to MMP-8 and MMP-9 levels in pulmonary tuberculosis and HIV co-infection. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*. 2022;27:100308. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2022.100308>
44. Kathamuthu GR, Kumar NP, Moideen K, Nair D, Banurekha VV, Sridhar R, et al. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases are potential biomarkers of pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:419. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00419>
45. Marais S, Lai RPJ, Wilkinson KA, Meintjes G, O'Garra A, Wilkinson RJ. Inflammasome activation underlying central nervous system deterioration in HIV-associated tuberculosis. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017;215(5):677–86. DOI: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiw561>
46. Barnacle JR, Davis AG, Wilkinson RJ. Recent advances in understanding the human host immune response in tuberculous meningitis. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1326651. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1326651>
47. Ma Q, Chen J, Kong X, Zeng Y, Chen Z, Liu H, et al. Interactions between CNS and immune cells in tuberculous meningitis. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1326859. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1326859>

48. Stek C., Shey M., Mnika K., Schutz C., Thienemann F., Wilkinson R.J., et al. Relationship between LTA4H promoter polymorphism and tuberculosis-associated immunoreconstitution inflammatory syndrome and its prevention with prednisone. *Open Forum Infectious Diseases*. 2023. Vol. 10, № 7. Article ofad379. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad379>
49. Areeshi M.Y., Mandal R.K., Dar S.A., Jawed A., Wahid M., Lohani M., et al. IFN- γ +874A>T (rs2430561) gene polymorphism and risk of pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. *Archives of Medical Science*. 2021. Vol. 17, № 1. P. 177–188. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.88481>
50. da Silva Graça Amorás E., de Moraes T.G., do Nascimento Ferreira R., Gomes S.T.M., de Sousa F.D.M., de Paula Souza I., et al. Association of cytokine gene polymorphisms and their impact on active and latent tuberculosis in Brazil's Amazon region. *Biomolecules*. 2023. Vol. 13, № 10. Article 1541. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom13101541>
51. Meintjes G., Stek C., Maartens G. Prednisone for prevention of paradoxical tuberculosis-associated IRIS. Reply. *The New England Journal of Medicine*. 2019. Vol. 380, № 18. P. 1781. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1900116>
52. Wouters E., Stek C., Swartz A., Buyze J., Schutz C., Thienemann F., et al. Prednisone for the prevention of tuberculosis-associated IRIS (randomized controlled trial): impact on the health-related quality of life. *Frontiers in Psychology*. 2022. Vol. 13. Article 983028. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.983028>
53. Stek C., Allwood B., Du Bruyn E., Buyze J., Schutz C., Thienemann F., et al. The effect of HIV-associated tuberculosis, tuberculosis-IRIS and prednisone on lung function. *European Respiratory Journal*. 2020. Vol. 55, № 3. Article 1901692. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01692-2019>
54. Namale P.E., Abdullahi L.H., Fine S., Kamukemah M., Wilkinson R.J., Meintjes G. Paradoxical TB-IRIS in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. *Future Microbiology*. 2015. Vol. 10, № 6. P. 1077–1099. DOI: <https://doi.org/10.2217/fmb.15.9>
55. Eshun-Wilson I., Okwen M.P., Richardson M., Bicanic T. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018. Vol. 7, № 7. Article CD009012. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009012.pub3>
56. Qi T., Chen F., Ma S., Zhang R., Liu L., Wang Z., et al. Thalidomide for recurrence of symptoms following HIV-associated cryptococcal meningitis. *Infectious Diseases and Therapy*. 2023. Vol. 12, № 6. P. 1667–1675. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40121-023-00817-x>
57. Wallis R.S., Hafner R. Advancing host-directed therapy for tuberculosis. *Nature Reviews Immunology*. 2015. Vol. 15, № 4. P. 255–263. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3813>
58. Armange L., Lacroix A., Petitgas P., Arvieux C., Piau-Couapel C., Poubeau P., et al. The use of TNF- α antagonists in tuberculosis to control severe paradoxical reaction or immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series and literature review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2023. Vol. 42, № 4. P. 413–422. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-023-04564-2>
59. Tucker M., Sheikh A.M., Villanueva M.S. Rapidly enlarging pulmonary mass due to immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in an immunocompetent host with pulmonary Cryptococcus neoformans. *BMJ Case Reports*. 2022. Vol. 15, № 3. Article e247495. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-247495>
60. de Sá N.B.R., de Souza N.C.S., Neira-Goulart M., Ribeiro-Alves M., Da Silva T.P., Pilotto J.H., et al. Inflammasome genetic variants are associated with tuberculosis, HIV-1 infection, and TB/HIV-immune reconstitution inflammatory syndrome outcomes. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022. Vol. 12. Article 962059. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.962059>
61. Narendran G., Andrade B.B., Porter B.O., Chandrasekhar C., Venkatesan P., Menon P.A., et al. Paradoxical tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) in HIV patients with culture confirmed pulmonary tuberculosis in India and the potential role of IL-6 in prediction. *PLoS One*. 2013. Vol. 8, № 5. Article e63541. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063541>
62. Ravimohan S., Tamuhla N., Kung S.J., Nfanyana K., Steenhoff A.P., Gross R., et al. Matrix metalloproteinases in tuberculosis-immune reconstitution inflammatory syndrome and impaired lung function among advanced HIV/TB co-infected patients initiating antiretroviral therapy. *EBioMedicine*. 2016. Vol. 3. P. 100–107. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.11.040>
63. Musselwhite L.W., Andrade B.B., Ellenberg S.S., Tierney A., Belaunzaran-Zamudio P.F., Rupert A., et al. Vitamin D, D-dimer, interferon γ , and sCD14 levels are independently associated with immune reconstitution inflammatory syndrome: a prospective, international study. *EBioMedicine*. 2016. Vol. 4. P. 115–123. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.01.016>
64. Goovaerts O., Jennes W., Massinga-Loembé M., Ceulemans A., Worodria W., Mayanja-Kizza H., et al. Antigen-specific interferon-gamma responses and innate cytokine balance in TB-IRIS. *PLoS One*. 2014. Vol. 9, № 11. Article e113101. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113101>
65. Bohórquez J.A., Jagannath C., Xu H., Wang X., Yi G. T cell responses during human immunodeficiency virus/Mycobacterium tuberculosis coinfection. *Vaccines (Basel)*. 2024. Vol. 12, № 8. Article 901. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines12080901>
48. Stek C., Shey M., Mnika K., Schutz C., Thienemann F., Wilkinson R.J., et al. Relationship between LTA4H promoter polymorphism and tuberculosis-associated immunoreconstitution inflammatory syndrome and its prevention with prednisone. *Open Forum Infectious Diseases*. 2023;10(7):ofad379. DOI: <https://doi.org/10.1093/ofid/ofad379>
49. Areeshi MY, Mandal RK, Dar SA, Jawed A, Wahid M, Lohani M, et al. IFN- γ +874A>T (rs2430561) gene polymorphism and risk of pulmonary tuberculosis: a meta-analysis. *Archives of Medical Science*. 2021;17(1):177–88. DOI: <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.88481>
50. da Silva Graça Amorás E, de Moraes TG, do Nascimento Ferreira R, Gomes STM, de Sousa FDM, de Paula Souza I, et al. Association of cytokine gene polymorphisms and their impact on active and latent tuberculosis in Brazil's Amazon region. *Biomolecules*. 2023;13(10):1541. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom13101541>
51. Meintjes G, Stek C, Maartens G. Prednisone for prevention of paradoxical tuberculosis-associated IRIS. Reply. *The New England Journal of Medicine*. 2019;380(18):1781. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMc1900116>
52. Wouters E, Stek C, Swartz A, Buyze J, Schutz C, Thienemann F, et al. Prednisone for the prevention of tuberculosis-associated IRIS (randomized controlled trial): impact on the health-related quality of life. *Frontiers in Psychology*. 2022;13:983028. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.983028>
53. Stek C, Allwood B, Du Bruyn E, Buyze J, Schutz C, Thienemann F, et al. The effect of HIV-associated tuberculosis, tuberculosis-IRIS and prednisone on lung function. *European Respiratory Journal*. 2020;55(3):1901692. DOI: <https://doi.org/10.1183/13993003.01692-2019>
54. Namale PE, Abdullahi LH, Fine S, Kamukemah M, Wilkinson RJ, Meintjes G. Paradoxical TB-IRIS in HIV-infected adults: a systematic review and meta-analysis. *Future Microbiology*. 2015;10(6):1077–99. DOI: <https://doi.org/10.2217/fmb.15.9>
55. Eshun-Wilson I, Okwen MP, Richardson M, Bicanic T. Early versus delayed antiretroviral treatment in HIV-positive people with cryptococcal meningitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;7(7):CD009012. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009012.pub3>
56. Qi T, Chen F, Ma S, Zhang R, Liu L, Wang Z, et al. Thalidomide for recurrence of symptoms following HIV-associated cryptococcal meningitis. *Infectious Diseases and Therapy*. 2023;12(6):1667–75. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40121-023-00817-x>
57. Wallis RS, Hafner R. Advancing host-directed therapy for tuberculosis. *Nature Reviews Immunology*. 2015;15(4):255–63. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3813>
58. Armange L, Lacroix A, Petitgas P, Arvieux C, Piau-Couapel C, Poubeau P, et al. The use of TNF- α antagonists in tuberculosis to control severe paradoxical reaction or immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series and literature review. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2023;42(4):413–22. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10096-023-04564-2>
59. Tucker M, Sheikh AM, Villanueva MS. Rapidly enlarging pulmonary mass due to immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in an immunocompetent host with pulmonary Cryptococcus neoformans. *BMJ Case Reports*. 2022;15(3):e247495. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2021-247495>
60. de Sá NBR, de Souza NCS, Neira-Goulart M, Ribeiro-Alves M, Da Silva TP, Pilotto JH, et al. Inflammasome genetic variants are associated with tuberculosis, HIV-1 infection, and TB/HIV-immune reconstitution inflammatory syndrome outcomes. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022;12:962059. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.962059>
61. Narendran G, Andrade BB, Porter BO, Chandrasekhar C, Venkatesan P, Menon PA, et al. Paradoxical tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome (TB-IRIS) in HIV patients with culture confirmed pulmonary tuberculosis in India and the potential role of IL-6 in prediction. *PLoS One*. 2013;8(5):e63541. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063541>
62. Ravimohan S, Tamuhla N, Kung SJ, Nfanyana K, Steenhoff AP, Gross R, et al. Matrix metalloproteinases in tuberculosis-immune reconstitution inflammatory syndrome and impaired lung function among advanced HIV/TB co-infected patients initiating antiretroviral therapy. *EBioMedicine*. 2016;3:100–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.11.040>
63. Musselwhite LW, Andrade BB, Ellenberg SS, Tierney A, Belaunzaran-Zamudio PF, Rupert A, et al. Vitamin D, D-dimer, interferon γ , and sCD14 levels are independently associated with immune reconstitution inflammatory syndrome: a prospective, international study. *EBioMedicine*. 2016;4:115–23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.01.016>
64. Goovaerts O, Jennes W, Massinga-Loembé M, Ceulemans A, Worodria W, Mayanja-Kizza H, et al. Antigen-specific interferon-gamma responses and innate cytokine balance in TB-IRIS. *PLoS One*. 2014;9(11):e113101. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113101>
65. Bohórquez JA, Jagannath C, Xu H, Wang X, Yi G. T cell responses during human immunodeficiency virus/Mycobacterium tuberculosis coinfection. *Vaccines (Basel)*. 2024;12(8):901. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines12080901>

66. Kushwaha S., Goel A., Singh A.V. Serum microRNA biomarker expression in HIV and TB: a concise overview. *Infectious Disorders - Drug Targets*. 2025. Vol. 25, № 4. Article e18715265305638. DOI: <https://doi.org/10.2174/0118715265305638240930054842>
67. Lai R.P.J., Meintjes G., Wilkinson R.J. HIV-1 tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Seminars in Immunopathology*. 2016. Vol. 38, № 2. P. 185–198. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-015-0532-2>
68. Conesa-Botella A., Meintjes G., Coussens A.K., van der Plas H., Goliath R., Schutz C., et al. Corticosteroid therapy, vitamin D status, and inflammatory cytokine profile in the HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clinical Infectious Diseases*. 2012. Vol. 55, № 7. P. 1004–1011. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cis577>
66. Kushwaha S, Goel A, Singh AV. Serum microRNA biomarker expression in HIV and TB: a concise overview. *Infectious Disorders - Drug Targets*. 2025;25(4):e18715265305638. DOI: <https://doi.org/10.2174/0118715265305638240930054842>
67. Lai RPJ, Meintjes G, Wilkinson RJ. HIV-1 tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *Seminars in Immunopathology*. 2016;38(2):185–98. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00281-015-0532-2>
68. Conesa-Botella A, Meintjes G, Coussens AK, van der Plas H, Goliath R, Schutz C, et al. Corticosteroid therapy, vitamin D status, and inflammatory cytokine profile in the HIV-tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clinical Infectious Diseases*. 2012;55(7):1004–11. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cis577>

Перспективи подальших досліджень

Для заповнення прогалів у розумінні ТБ-СВІС необхідний комплексний мультиомічний підхід, який використовує передові технології для глибокого аналізу імунних механізмів. Потрібні додаткові добре сплановані клінічні дослідження для вдосконалення стратегій профілактики та терапії, зокрема: рання діагностика та профілактика; таргетована терапія, яка полягає у розширенні спектра імуносупресивних засобів та відкриває перспективи для цільової терапії, що може зменшити побічні ефекти порівняно з традиційними кортикостероїдами. Продовження досліджень для пошуку специфічних біомаркерів, особливо для неманіфестного ТБ-СВІС, має вирішальне значення для покращення діагностичних можливостей.

Prospects for further research

Addressing gaps in TB-IRIS understanding requires a comprehensive multi-omics approach using advanced technologies for in-depth immune mechanism analysis. Further well-designed clinical studies are needed to refine prevention and therapy strategies, including early diagnosis and prevention, and targeted therapies expanding immunosuppressive options, offering prospects for reducing side effects compared to traditional corticosteroids. Continued biomarker research, especially for unmasking TB-IRIS, is critical for improving diagnostic capabilities.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Conflict of interest

The author's of the manuscript consciously confirm the absence of any actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject matter of the provided materials or that sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Робота виконана без фінансової підтримки.

Funding information

The work was conducted without financial support.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Грек Іван Ігорович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: i.grek@karazin.ua
mob.: +38 (066) 065-43-70

Внесок автора: підбір літературних джерел, участь у написанні тексту статті, редагування статті.

Константиновська Ольга Сергіївна – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: o.konstantynovska@karazin.ua
mob.: +38 (050) 924-40-76

Внесок автора: ідея огляду, узагальнення та редагування статті.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Hrek Ivan Ihorovich – Doctor of Philosophy in Health Care in specialty «Medicine», Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: i.grek@karazin.ua
mob.: +38 (066) 065-43-70

Author's contribution: literature selection, manuscript writing, editing.

Konstantynovska Olha Serhiivna – Doctor of Philosophy in Health Care in specialty «Medicine», Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: o.konstantynovska@karazin.ua
mob.: +38 (050) 924-40-76

Author's contribution: review concept, synthesis, editing.

Кушнір Василь Борисович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: v.kushnir@karazin.ua

моб.: +38 (096) 621-39-89

Внесок автора: підбір літературних джерел, участь у написанні тексту статті.

Kushnir Vasyl Borysovych – Doctor of Philosophy in Health Care in specialty «Medicine», Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: v.kushnir@karazin.ua

mob.: +38 (096) 621-39-89

Author's contribution: literature selection, manuscript writing.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
20.04.2025

Отримано після рецензування
Received after review
30.05.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
07.06.2025

Опубліковано
Published
30.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-08>
УДК: 616.211-002.34-092.19:612.017



Аспекти патогенезу, діагностики, лікування алергічного риніту

Душик А.О., <https://orcid.org/0009-0000-0031-522X>, e-mail: tdushik@gmail.com

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

Aspects of the pathogenesis, diagnosis, and treatment of allergic rhinitis

Dushyk A.O., <https://orcid.org/0009-0000-0031-522X>, e-mail: tdushik@gmail.com

V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

алергічний риніт, патогенез, діагностика, лікування.

Для кореспонденції:

Душик Антон Олегович
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: tdushik@gmail.com

© Душик А.О., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Алергічний риніт є одним із найпоширеніших захворювань у світі. У статті розглянуто сучасні уявлення про механізми патогенезу, діагностики та лікування алергічного риніту, що дає змогу розробити індивідуальний підхід до пацієнтів з алергічним ринітом.

Мета роботи – узагальнити сучасні відомості про патогенез, діагностику і лікування алергічного риніту за даними відкритих джерел інформації.

Матеріали та методи. Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection та Google Scholar, у яких висвітлювались відомості про оцінку якості медичної допомоги. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: алергічний риніт, патогенез, діагностика, лікування. На другому етапі вивчалися резюме статей та виключались публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень.

Результати та їх обговорення. Алергічний риніт є запальним процесом слизової оболонки носа, який опосередковується імуноглобуліном Е (IgE) і розвивається у людей з генетичною схильністю у відповідь на контакт з алергенами. Протягом останніх десяти років значно поглибилося розуміння алергічних захворювань, зокрема виділено нові фенотипи алергічного риніту. Діагностика алергічного риніту включає: збір анамнезу та оцінка симптомів, проведення спірометрії всім пацієнтам з алергічним ринітом, алергологічне обстеження: шкірні прик-тести, провокаційні тести, лабораторне визначення специфічних IgE. Застосовують ступінчастий підхід лікування.

Висновки. Алергічний риніт – це захворювання зі складним патогенезом, механізми якого продовжують вивчатися. Знання цих механізмів, сучасних методів діагностики та лікування дає змогу розробити індивідуальний підхід до ведення пацієнтів з алергічним ринітом.

Для цитування:

Душик А. О. Аспекти патогенезу, діагностики, лікування алергічного риніту. *Каразінський імунологічний журнал*. 2025. Т. 8, № 1(15). С. 111–120. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-08>

Key words:

allergic rhinitis, pathogenesis, diagnosis, treatment.

ABSTRACT

Background. Allergic rhinitis is one of the most common diseases worldwide. This article reviews current concepts of the pathogenesis, diagnosis, and treatment of allergic rhinitis, enabling an individualized approach to patients with this condition.

Purpose – to summarize current knowledge on the pathogenesis, diagnosis and treatment of allergic rhinitis based on open-source information.

Materials and Methods. Publications were selected from the databases PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection, and Google Scholar, which covered information on the assessment of healthcare quality. At the first stage, literature sources were searched using the keywords: allergic rhinitis, pathogenesis, diagnosis, treatment. At the second stage, article abstracts were reviewed

For correspondence:

Dushyk Anton Olehovych

V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: tdushik@gmail.com

© Dushyk A.O., 2025

and publications not meeting the research criteria were excluded. At the third stage, full texts of the selected articles were studied to confirm inclusion criteria and research relevance.

Results. Allergic rhinitis is an inflammatory process of the nasal mucosa mediated by immunoglobulin E (IgE), developing in genetically predisposed individuals in response to allergen exposure. Over the past ten years, the understanding of allergic diseases has significantly deepened, particularly with the identification of new phenotypes of allergic rhinitis. The diagnosis of allergic rhinitis includes: history taking and symptom assessment, spirometry for all allergic rhinitis patients, allergy testing such as skin prick tests, provocation tests, and laboratory identification of specific IgE. A stepwise approach to treatment is used.

Conclusions. Allergic rhinitis is a disease with a complex pathogenesis, the mechanisms of which continue to be studied. Understanding these mechanisms, along with current methods of diagnosis and treatment, allows for the development of an individualized management plan for patients with allergic rhinitis.

For citation:

Dushyk AO. Aspects of the pathogenesis, diagnosis, and treatment of allergic rhinitis. *Karazin Journal of Immunology*. 2025;8(1(15)):111–120. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-08>

ВСТУП

Алергічний риніт (АР) є однією з найактуальніших проблем сучасної клінічної алергології та отоларингології. Його поширеність у світі продовжує зростати, що зумовлено як зростанням сенситбілізації населення до алергенів, так і глобальними змінами в навколишньому середовищі, урбанізацією, змінами харчових звичок і способу життя [1–3]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, на АР страждають до 25–30% населення світу, а в окремих регіонах – до 40% дорослих і 25% дітей [4, 5].

АР не є ізольованим захворюванням. У більшості випадків він розглядається як частина системного atopічного континууму, що включає також бронхіальну астму (БА), atopічний дерматит та харчову алергію. Дані численних епідеміологічних досліджень підтверджують, що близько 80% пацієнтів із БА мають симптоми АР, а у 40% хворих на АР згодом розвивається БА [6, 7]. Таким чином, АР є не лише самостійною патологією, але й важливим фактором ризику для розвитку більш тяжких алергічних захворювань.

Актуальність проблеми також зумовлена значним впливом АР на якість життя пацієнтів. Симптоми хвороби, такі як закладеність носа, чхання, свербіж, ринорея, порушують сон, знижують працездатність, когнітивну функцію та концентрацію уваги [8, 9]. Економічний тягар, пов'язаний із лікуванням АР та втратами продуктивності, є колосальним: за даними європейських джерел, річні витрати перевищують 100 мільярдів євро [10].

Попри значну поширеність і клінічну значимість, АР часто залишається недооціненим, особливо у легких формах. Багато пацієнтів займаються самолікуванням або не звертаються до лікаря взагалі, що призводить до хронізації процесу, розвитку ускладнень та неадекватного контролю симптомів [11]. У свою чергу, лікарі первинної ланки не завжди мають достатню обізнаність про сучасні підходи до діагностики та лікування АР.

За останнє десятиріччя відбулися значні зміни в уявленнях про патогенез АР. Особлива увага приділяється ролі епітеліальних клітин, імунної пам'яті, вроджених лімфоїдних клітин (ILC2) та порушеній

INTRODUCTION

Allergic rhinitis (AR) is one of the most relevant issues in modern clinical allergology and otolaryngology. Its global prevalence continues to rise, driven by increasing population sensitization to allergens, environmental changes, urbanization, and lifestyle and dietary shifts [1–3]. According to the World Health Organization, AR affects up to 25–30% of the global population, and in some regions, up to 40% of adults and 25% of children [4, 5].

AR is not an isolated disease. In most cases, it is considered part of the atopic continuum, which also includes bronchial asthma, atopic dermatitis, and food allergies. Numerous epidemiological studies confirm that approximately 80% of asthma patients have AR symptoms, and 40% of AR patients eventually develop asthma [6, 7]. Thus, AR is not only an independent condition but also a significant risk factor for more severe allergic diseases.

The relevance of the problem is further underscored by AR's significant impact on patients' quality of life. Symptoms such as nasal congestion, sneezing, itching, and rhinorrhea interfere with sleep, reduce productivity, cognitive performance, and concentration [8, 9]. The economic burden associated with AR treatment and productivity losses is immense: in Europe, annual costs exceed 100 billion euros [10].

Despite its high prevalence and clinical importance, AR is often underestimated, especially in mild forms. Many patients self-medicate or do not seek medical care, leading to chronic inflammation, complications, and poor symptom control [11]. Likewise, primary care providers may lack awareness of current diagnostic and therapeutic strategies for AR.

Over the past decade, significant advances have been made in understanding the pathogenesis of AR. Particular attention is given to the role of epithelial cells, immune memory, innate lymphoid cells (ILC2), and impaired regulatory T-cell function [12–14]. These insights offer promising opportunities for the development of personalized medicine, taking into account individual phenotypes and endotypes, allowing for optimized treatment and improved outcomes.

регуляторній функції Т-клітин [12–14]. Ці нові знання відкривають перспективи для розробки персоналізованої медицини, що враховує індивідуальні фенотипи та ендотипи пацієнтів, дозволяючи оптимізувати терапію та покращити прогнози.

Крім того, розвиток молекулярної алергодіагностики та імунотерапії значно підвищив точність виявлення причинно-значущих алергенів та ефективність лікування [15]. Алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ) залишається єдиним етіопатогенетичним методом лікування АР, здатним впливати на природний перебіг хвороби, зменшувати сенсibiliзацію та попереджувати розвиток БА [16, 17].

Таким чином, вивчення сучасних підходів до діагностики, патогенезу та лікування АР є надзвичайно актуальним як з наукової, так і з клінічної точки зору. Зокрема, потреба в персоналізованому підході до лікування пацієнтів із АР на основі нових патогенетичних уявлень і діагностичних можливостей стає дедалі очевиднішою.

Мета роботи – узагальнити сучасні відомості про діагностику, лікування алергічного риніту за даними відкритих джерел інформації.

Furthermore, the advancement of molecular allergo-diagnostics and immunotherapy has greatly enhanced the precision in identifying clinically relevant allergens and increased treatment effectiveness [15]. Allergen-specific immunotherapy (AIT) remains the only etiopathogenetic treatment method for AR capable of modifying the natural course of the disease, reducing sensitization, and preventing the development of asthma [16, 17].

Therefore, studying modern approaches to the diagnosis, pathogenesis, and treatment of AR is highly relevant from both scientific and clinical perspectives. In particular, the need for personalized patient care based on updated pathogenetic concepts and diagnostic capabilities is becoming increasingly evident.

Objective – to summarize up-to-date information on the diagnosis and treatment of allergic rhinitis based on data from open-access sources.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection та Google Scholar, у яких висвітлювались відомості про оцінку якості медичної допомоги. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: алергічний риніт, патогенез, діагностика, лікування. На другому етапі вивчалися резюме статей та виключалися публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень.

The selection of publications was carried out using databases such as PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection, and Google Scholar, which contained information on the assessment of the quality of medical care. At the first stage, literature sources were searched using the following keywords: allergic rhinitis, pathogenesis, diagnosis, treatment. At the second stage, article abstracts were reviewed and publications that did not meet the study criteria were excluded. At the third stage, the full texts of the selected articles were analyzed for compliance with the inclusion criteria and the relevance of the research for inclusion in the reference list. Keywords: allergic rhinitis, pathogenesis, diagnosis, treatment.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Алергічний риніт (АР) є одним із найпоширеніших захворювань органів дихання, що вражає до 40% дорослих та до 25% дітей. Часто спостерігається його поєднання з бронхіальною астмою (БА): у 15–38% хворих на АР діагностується також БА, водночас 55–85% осіб із БА мають симптоми АР. Застосування терапії при АР позитивно впливає на перебіг БА, зменшуючи частоту загострень і покращуючи контроль над хворобою. АР значно впливає на якість життя пацієнтів [1, 2].

АР є запальним процесом слизової оболонки носа, який опосередковується імуноглобуліном Е (IgE) і розвивається у людей з генетичною схильністю у відповідь на контакт з алергенами. До основних клінічних проявів належать: чхання; закладеність носа; свербіж у носовій порожнині; ринорея (виділення з носа). У багатьох випадках також з'являються ознаки кон'юнктивіту, що часто співпадають із вираженістю назальних симптомів [3, 4].

Allergic rhinitis (AR) is one of the most common respiratory diseases, affecting up to 40% of adults and up to 25% of children. It is frequently associated with bronchial asthma (BA): 15–38% of patients with AR are also diagnosed with BA, while 55–85% of individuals with BA exhibit symptoms of AR. Treating AR has a positive impact on the course of BA, reducing the frequency of exacerbations and improving disease control. AR significantly affects patients' quality of life [1, 2].

AR is an inflammatory process of the nasal mucosa mediated by immunoglobulin E (IgE), which develops in genetically predisposed individuals in response to allergen exposure. The main clinical manifestations include: sneezing; nasal congestion; nasal itching; rhinorrhea (nasal discharge). In many cases, signs of conjunctivitis also appear, often coinciding with the severity of nasal symptoms [3, 4].

Класифікація алергічного риніту

Згідно з рекомендаціями ARIA (2008), алергічний риніт класифікується за частотою проявів на дві форми:

Інтермітуючий риніт – симптоми з'являються рідше, ніж 4 дні на тиждень, або тривають менше 4 тижнів на рік.

Персистуючий риніт – симптоми наявні більше, ніж 4 дні на тиждень, і зберігаються понад 4 тижні на рік [5–7].

ARIA 2008, 2016 і 2020 також пропонують класифікацію АР за ступенем тяжкості:

Легка форма – симптоматика не впливає на якість сну чи повсякденну активність.

Середньотяжка форма – симптоми порушують сон і звичайну життєдіяльність.

Тяжка форма – хворий втрачає змогу повноцінно спати і займатися щоденними справами [8–10].

Контроль над перебігом АР оцінюється пацієнтом за візуальною аналоговою шкалою:

– 0–2 бали – добрий контроль симптомів;

– 2,5–5 балів – частковий контроль;

– понад 5 балів – риніт вважається неконтрольованим [11, 12].

Протягом останніх десяти років значно поглиблено розуміння алергічних захворювань, зокрема виділено нові фенотипи алергічного риніту [13, 14]:

Фенотипи з моно- та полісенсibiliзацією.

Полісенсibiliзовані пацієнти частіше мають спадкову схильність до алергії, демонструють більш тяжкий перебіг хвороби, підвищені рівні загального та специфічного IgE, а також частіше мають супутню бронхіальну астму [15, 16].

АР із системною або локальною продукцією IgE.

Локальний алергічний риніт також асоційований із Th2-запаленням, хоча патогенетичні механізми залишаються недостатньо вивченими.

Подвійний алергічний риніт. Нещодавно описана форма, що характеризується постійною симптоматикою при позитивних шкірних тестах лише до сезонних алергенів [17, 18].

Фактори ризику алергічного риніту

Спадковість. Наявність алергічного риніту в родинному анамнезі підвищує ризик його розвитку.

Вплив алергенів у ранньому віці. Дослідження щодо ролі раннього контакту з пилковими, побутовими, епідермальними та грибовими алергенами залишаються суперечливими, а їх клінічне значення наразі активно обговорюється [19, 20].

Харчові фактори. Дієта матері під час вагітності та раннє введення прикорму не мають чітко встановленого зв'язку з АР. Проте харчова алергія в дитинстві може бути провідником розвитку алергічного риніту.

Екологічні чинники. Забруднення повітря та пасивне куріння не є безпосередніми причинами АР, але здатні погіршувати перебіг хвороби.

Клімат та довкілля. Вивчення впливу кліматичних умов та екологічного середовища на АР триває [21, 22].

Патогенез алергічного риніту

Порушення бар'єрної функції епітелію

Алергени, поллютанти, віруси, бактерії та інші зовнішні чинники, а також внутрішні (гормональні дисбаланси, дефіцит антипротеаз) ушкоджують щільні

Classification of Allergic Rhinitis

According to the ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) guidelines (2008), allergic rhinitis is classified based on symptom frequency into two forms:

Intermittent rhinitis – symptoms occur less than 4 days per week or for less than 4 weeks per year.

Persistent rhinitis – symptoms occur more than 4 days per week and persist for more than 4 weeks per year.

This classification is not identical to the distinction between seasonal and perennial rhinitis [5–7].

ARIA 2008, 2016, and 2020 also propose a severity-based classification:

Mild form – symptoms do not affect sleep or daily activities.

Moderate form – symptoms interfere with sleep and daily functioning.

Severe form – symptoms prevent adequate sleep and daily activities [8–10].

AR control is assessed by the patient using a visual analog scale:

– 0–2 points – good symptom control;

– 2.5–5 points – partial control;

– over 5 points – rhinitis is considered uncontrolled [11, 12].

Over the past decade, understanding of allergic diseases has deepened significantly, particularly with the identification of new phenotypes of allergic rhinitis [13, 14]:

Mono- and polysensitized phenotypes.

Polysensitized patients more often have a hereditary predisposition to allergy, exhibit a more severe disease course, elevated levels of total and specific IgE, and are more likely to have concomitant bronchial asthma [15, 16].

AR with systemic or local IgE production. Local allergic rhinitis is also associated with type 2 (T2) inflammation, although its pathophysiological mechanisms remain insufficiently studied.

Dual allergic rhinitis. A recently described form characterized by persistent symptoms despite positive skin tests only for seasonal allergens [17, 18].

Risk Factors for Allergic Rhinitis

Heredity. A family history of allergic rhinitis increases the risk of its development.

Early-life exposure to allergens. The role of early exposure to pollen, household, epidermal, and fungal allergens remains controversial, and its clinical significance is still under active discussion [19, 20].

Nutritional factors. The maternal diet during pregnancy and early introduction of complementary feeding have not been definitively linked to AR. However, food allergy in childhood may be a predictor of developing allergic rhinitis.

Environmental factors. Air pollution and passive smoking are not direct causes of AR but may exacerbate the disease course.

Climate and surroundings. The impact of climatic conditions and the environmental setting on AR is an area of ongoing research [21, 22].

Pathogenesis of Allergic Rhinitis

Impaired Epithelial Barrier Function

Allergens, pollutants, viruses, bacteria, and other external agents, as well as internal factors (e.g., hormonal imbalances, antiprotease deficiency), can disrupt the tight

міжклітинні контакти (TJ) слизової оболонки носа. Це призводить до активації так званих епітеліальних алармінів – молекул, які запускають запальну реакцію.

Th2-запальна відповідь

АР супроводжується переважанням Th2-запалення, яке об'єднує як адаптивну, так і вроджену імунну відповідь [23, 24].

Адаптивна відповідь

Дендритні клітини захоплюють алерген і презентують його Т-хелперам (Th0) у лімфовузлах за участю IL-4. Під його дією Th0 перетворюються на Th2-клітини, що продукують IL-4, IL-5 та IL-13. IL-5 відповідає за дозрівання та активацію еозинофілів, а IL-4 і IL-13 стимулюють В-клітини до синтезу IgE. IgE закріплюється на базофілах і тучних клітинах. При повторному контакті з алергеном ці клітини вивільняють медіатори (гістамін, простагландини тощо), що запускає ранню фазу алергічного запалення [25, 26].

Пізня фаза виникає через 8–12 годин і характеризується притоком еозинофілів, Th2-клітин, макрофагів та інших клітин, що посилюють і підтримують запалення [27].

Вроджена відповідь

Пошкоджений епітелій продукує аларміни (IL-33, IL-25, TSLP), що активують вроджені лімфоїдні клітини 2-го типу (ILC2). Ці клітини продукують ті ж Th2-цитокіни (IL-4, IL-5, IL-13), посилюючи еозинофільне запалення, яке може підтримуватись навіть без постійного впливу алергену [28, 29].

Імунна пам'ять

Після первинного контакту з алергеном формуються Т- і В-клітини пам'яті, через що при повторному контакті потрібна менша кількість алергену для розвитку реакції.

Дисфункція регуляторних клітин

Зниження активності Тreg, а також недостатній синтез IL-10 і трансформуючого фактора росту β (TGF- β) сприяють домінуванню Th2-відповіді й хронізації запалення [30, 31].

Діагностика АР

АР, особливо в легкій формі, часто залишається недооціненим як з боку пацієнтів, так і лікарів. Це зумовлено низьким рівнем обізнаності, обмеженим доступом до лікаря-алерголога та схожістю симптомів з іншими типами риніту.

Комплексна діагностика включає:

Збір анамнезу та оцінку симптомів. Необхідно детально з'ясувати наявність таких проявів, як задишка та хрипи, що може свідчити про супутню бронхіальну астму. У 80% пацієнтів із АР виявляється гіперреактивність бронхів навіть за відсутності респіраторних симптомів. Рекомендується проведення спірометрії всім пацієнтам з АР.

Алергологічне обстеження. Шкірні прик-тести, провокаційні тести. Лабораторне визначення специфічних IgE, включаючи молекулярну алергодіагностику з використанням очищених або рекомбінантних алергенних білків [32].

junctions (TJs) of the nasal mucosal epithelium. This damage activates so-called epithelial «alarmins» – molecules that trigger the inflammatory response.

Type 2 (Th2) Inflammatory Response

Allergic rhinitis is characterized by a predominance of Th2 inflammation, involving both the adaptive and innate immune systems [23, 24].

Adaptive response

Dendritic cells capture allergens and present them to naïve T-helper cells (Th0) in lymph nodes with the involvement of IL-4. Under the influence of IL-4, Th0 cells differentiate into Th2 cells, which produce IL-4, IL-5, and IL-13. IL-5 promotes eosinophil maturation and activation, while IL-4 and IL-13 stimulate B-cells to produce IgE. IgE binds to basophils and mast cells. Upon re-exposure to the allergen, these cells release mediators (e.g., histamine, prostaglandins), initiating the early phase of allergic inflammation [25, 26].

The late phase occurs 8–12 hours later and is characterized by the infiltration of eosinophils, Th2 cells, macrophages, and other inflammatory cells that amplify and sustain the allergic response [27].

Innate Immune Response

Damaged epithelium produces alarmins (IL-33, IL-25, TSLP), which activate type 2 innate lymphoid cells (ILC2). These cells release the same Th2 cytokines (IL-4, IL-5, IL-13), enhancing eosinophilic inflammation, which may persist even in the absence of continuous allergen exposure [28, 29].

Immunological Memory

Following the initial exposure to an allergen, memory T and B cells are generated. As a result, a smaller amount of allergen is required to trigger a reaction upon subsequent exposures.

Regulatory Cell Dysfunction

Reduced activity of regulatory T cells (Treg), and regulatory dendritic cells (DCreg), along with insufficient synthesis of IL-10 and transforming growth factor-beta (TGF- β), contributes to the dominance of the Th2 response and the chronicity of inflammation [30, 31].

Diagnosis of Allergic Rhinitis (AR)

Allergic rhinitis, particularly in its mild form, is often underestimated by both patients and physicians. This is due to a low level of awareness, limited access to allergists, and the similarity of its symptoms to other types of rhinitis.

A comprehensive diagnostic approach includes:

Medical History and Symptom Assessment. It is essential to thoroughly investigate the presence of symptoms such as shortness of breath and wheezing, which may indicate coexisting bronchial asthma. Bronchial hyperresponsiveness is detected in up to 80% of AR patients, even in the absence of respiratory symptoms. Spirometry is recommended for all patients with AR.

Allergy Testing. Skin prick tests. Provocation tests. Laboratory detection of specific IgE, including molecular allergodiagnosics using purified or recombinant allergenic proteins [32].

Сучасна молекулярна алергологія дозволяє точно виявити, до яких саме компонентів алергену чутливий пацієнт, що є особливо важливим при полісенсibiliзації.

Консультація отоларинголога. Особливо необхідна при підозрі на ускладнення чи альтернативні стани – наприклад, односторонні симптоми, утворення кірок або носові кровотечі.

Диференціальна діагностика

Неалергічний еозинофільний риніт. Виявляється еозинофілією в крові без ознак IgE-залежної алергії. Добре реагує на кортикостероїди. Може бути провісником аспіринової триади.

Інфекційний риніт. Частіше вірусної природи, але можливий бактеріальний чи грибковий. Для діагностики важливі: підвищена температура, гіперемія слизової глотки, інші ознаки інфекційного процесу.

Вазомоторний риніт. Має нез'ясовану етіологію. Пов'язаний із нейрогенною дисфункцією. Характеризується гіперреактивністю слизової на неспецифічні тригери, вивільненням нейропептидів (субстанція Р, CGRP), розширенням судин, набряком та гіперсекрецією.

Гормональний риніт. Часто виникає у вагітних, може бути пов'язаний з менструальним циклом або ендокринними захворюваннями. Підвищення рівня естрогену пригнічує ацетилхолінестеразу, що викликає набряк слизової.

Риніт, пов'язаний із їжею. Рефлекторна реакція на подразнення смакових рецепторів, зумовлена гіперреактивністю неадренергічної пептидергічної нервової системи.

Сенільний (старечий) риніт. Пов'язаний із віковим дисбалансом вегетативної нервової системи та холінергічною гіперреактивністю, можливі зміни в сполучній тканині.

Атрофічний риніт. Характеризується атрофією слизової, вторинною бактеріальною колонізацією. Може бути первинним (асоційованим з *Klebsiella ozaenae*) або вторинним (після травм, операцій, опромінення). Часто супроводжується утворенням кірок, неприємним запахом.

Синдром порожнього носа. Стан після хірургічного втручання (особливо на носових раковинах), при якому пацієнт втрачає відчуття проходження повітря через ніс [33].

Професійний риніт. Може мати як алергічну, так і неалергічну природу. Неалергічні форми виникають без латентного періоду та не залучають імунні механізми. У тяжких випадках можливі виразки, перфорація перегородки. Професії з високим ризиком: пекарі, медики, фармацевти, фермери, працівники меблевого виробництва.

Системні захворювання. Саркоїдоз: утворення вузлів на слизовій носа, ерозії, сидлоподібна деформація носа. Еозинофільний гранулематоз з поліангіїтом (синдром Чарджа–Стросса): часто супроводжується тяжкою астмою, еозинофілією, поліпозом носа. Гранулематоз Вегенера (з поліангіїтом): утворення скоринок, грануляцій, некроз носової перегородки [34].

Лікування АР

Пацієнтам слід надавати вичерпну інформацію про природу захворювання, методи елімінації алергенів, доступні види терапії та техніку правильного застосування інтраназальних препаратів. Основною

Differential Diagnosis

Non-allergic Eosinophilic Rhinitis. Characterized by eosinophilia in the blood without signs of IgE-dependent allergy. It responds well to corticosteroids. It may be a precursor to aspirin triad.

Infectious Rhinitis. More often of viral origin, but bacterial or fungal types are also possible. Diagnostic clues include: elevated temperature, hyperemia of the pharyngeal mucosa, and other signs of infection.

Vasomotor Rhinitis. Has an unclear etiology, associated with neurogenic dysfunction. Characterized by mucosal hyperreactivity to nonspecific triggers, release of neuropeptides (substance P, CGRP), vasodilation, swelling, and hypersecretion.

Hormonal Rhinitis. Commonly occurs during pregnancy, but may also be related to the menstrual cycle or endocrine disorders. Increased estrogen levels suppress acetylcholinesterase, causing mucosal swelling.

Food-related Rhinitis. A reflex reaction to stimulation of taste receptors due to hyperreactivity of the non-adrenergic peptidergic nervous system.

Senile (Age-related) Rhinitis. Associated with age-related imbalance in the autonomic nervous system and cholinergic hyperreactivity; changes in connective tissue may also occur.

Atrophic Rhinitis. Characterized by mucosal atrophy and secondary bacterial colonization. It can be primary (associated with *Klebsiella ozaenae*) or secondary (after trauma, surgery, or radiation). Often accompanied by crust formation and an unpleasant odor.

Empty Nose Syndrome. A condition following surgical intervention (especially on the nasal turbinates), where the patient loses the sensation of airflow through the nose [33].

Occupational Rhinitis. Can be either allergic or non-allergic in nature. Non-allergic forms appear without a latent period and do not involve immune mechanisms. In severe cases, ulcers and septal perforation may occur. Professions at high risk include bakers, healthcare workers, pharmacists, farmers, and furniture production workers.

Systemic Diseases. Sarcoidosis: Formation of nodules on the nasal mucosa, erosions, saddle-shaped deformity of the nose. Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis (Churg-Strauss Syndrome): Often accompanied by severe asthma, eosinophilia, and nasal polyposis. Wegener's Granulomatosis (with Polyangiitis): Formation of crusts, granulomas, and necrosis of the nasal septum [34].

Treatment of Allergic Rhinitis

Patients should be provided with comprehensive information about the nature of the disease, allergen elimination methods, available therapies, and proper techniques for using intranasal medications. The main

є зменшення або усунення контакту з причинно-значущими алергенами. *Рекомендовані дії*: щоденне вологе прибирання; обмеження контакту з тваринами; переїзд у період цвітіння до регіонів з іншим кліматом; застосування ізотонічних сольових розчинів для зволоження й очищення слизової носа.

Медикаментозна терапія: ступінчастий підхід

1-й ступінь

- H1-антигістамінні препарати (пероральні або інтраназальні);
- антагоністи лейкотрієнових рецепторів;
- короткий курс деконгестантів як швидка допомога.

2-й ступінь

Один із засобів: інтраназальні глюкокортикостероїди (ГКС), H1-антигістаміни або антагоністи лейкотрієнових рецепторів. У разі необхідності – короткий курс системних ГКС.

3-й ступінь

Комбіноване застосування інтраназальних ГКС з антигістамінними препаратами або антагоністами лейкотрієнових рецепторів.

4-й ступінь

- оцінка можливості терапії омалізумабом;
- розгляд хірургічного лікування супутніх захворювань.

Перш ніж підвищувати ступінь терапії, слід оцінити прихильність пацієнта до лікування та уточнити діагноз.

Фармакологічні засоби

– H1-антигістамінні препарати (переважно II покоління) діють як зворотні агоністи гістамінових рецепторів, ефективні проти симптомів ранньої та пізньої фаз алергічної реакції. Можуть використовуватися окремо або в комбінації.

– Антагоністи лейкотрієнових рецепторів блокують цистеїніл-лейкотрієнові рецептори 1-го типу, мають протизапальний ефект і знижують симптоми АР на всіх етапах.

– Інтраназальні ГКС пригнічують запалення шляхом зменшення активності медіаторів, знижують залучення клітин запалення. Ефективність доведена численними клінічними дослідженнями.

– Деконгестанти призначаються короткими курсами (не довше 7 днів) для швидкого зняття закладеності носа.

– Омалізумаб – моноклональне антитіло IgG1, що селективно зв'язується з IgE. Показаний при тяжкому перебігу АР у підлітків і дорослих за неефективності базової терапії.

Алерген-специфічна імунотерапія (АСІТ)

АСІТ має унікальне значення в лікуванні АР, спрямоване на зменшення симптомів, тривалу ремісію та запобігання прогресуванню алергічного захворювання.

Показання:

- АР (ринокон'юнктивіт);
- контрольована atopічна бронхіальна астма (ФОШ1 > 70%);
- atopічний дерматит з сенсibiliзацією до кліщів домашнього пилу;
- Анафілаксія на отруту комах.

focus is reducing or eliminating contact with causative allergens. *Recommended actions include*: daily wet cleaning; limiting contact with pets; relocating during flowering periods to regions with a different climate; using isotonic saline solutions for moisturizing and cleansing the nasal mucosa.

Medications Therapy: Stepwise Approach

Step 1

- H1 antihistamines (oral or intranasal);
- leukotriene receptor antagonists;
- short-term use of decongestants as quick relief.

Step 2

One of the following: intranasal glucocorticosteroids (GCS), H1 antihistamines, or leukotriene receptor antagonists. If necessary, a short course of systemic GCS.

Step 3

Combined use of intranasal GCS with antihistamines or leukotriene receptor antagonists.

Step 4

- assessment of the possibility of treatment with omalizumab;
- consideration of surgical treatment for comorbid conditions.

Before escalating therapy, the patient's adherence to treatment should be evaluated, and the diagnosis clarified.

Pharmacological Agents

– H1 antihistamines (mainly 2nd generation) act as reversible agonists of histamine receptors and are effective against symptoms of both the early and late phases of allergic reactions. They can be used alone or in combination.

– Leukotriene receptor antagonists block cysteinyl-leukotriene receptors of type 1, have anti-inflammatory effects, and reduce AR symptoms at all stages.

– Intranasal GCS suppress inflammation by reducing mediator activity and decreasing the recruitment of inflammatory cells. Their efficacy is supported by numerous clinical studies.

– Decongestants are prescribed for short courses (no longer than 7 days) to rapidly relieve nasal congestion.

– Omalizumab is an IgG1 monoclonal antibody that selectively binds to IgE. It is indicated for severe AR in adolescents and adults when basic therapy is ineffective.

Allergen-Specific Immunotherapy (ASIT)

ASIT holds a unique significance in the treatment of allergic rhinitis (AR), aimed at reducing symptoms, achieving long-term remission, and preventing the progression of allergic disease.

Indications:

- AR (rhino-conjunctivitis);
- Controlled atopic bronchial asthma (FEV1 > 70%);
- Atopic dermatitis with sensitization to house dust mites;
- Anaphylaxis to insect venom.

Протипоказання:

- відсутність прихильності;
- вагітність на початку терапії;
- прийом β-блокаторів;
- неконтрольована БА;
- вік до 5 років;
- аутоімунні хвороби, онкопатологія.

Обмеження:

- тривалість не менше 3–5 років;
- можливі побічні реакції (особливо при підшкірному введенні);
- оцінка ефективності можлива лише після 6–8 місяців лікування.

Імунологічні механізми АСІТ:

Індукція толерантних дендритних клітин → стимуляція Treg → зростання IL-10, IL-35, TGF-β.

Зниження активності Th2 (GATA3 ↓), підвищення Th1 (інтерферон-γ, IL-12 ↑).

Пригнічення запальної активності базофілів, еозинофілів, Th2-клітин.

Зміна ізотипів антитіл: з IgE → IgG4 (блокує IgE-дію), IgA (зв'язує алергени), IgD (стримує дегрануляцію).

Клінічні ефекти АСІТ:

- стає зменшення симптомів АР;
- зниження потреби у фармакотерапії;
- запобігання новій сенсibiliзації;
- профілактика розвитку БА (ризик знижується в 2–3 рази протягом 2–7 років після завершення терапії) [35].

Contraindications:

- Lack of adherence;
- Pregnancy at the start of therapy;
- Use of β-blockers;
- Uncontrolled asthma;
- Age under 5 years;
- Autoimmune diseases, oncology pathologies.

Limitations:

- Duration should be at least 3–5 years;
- Possible side effects (especially with subcutaneous administration);
- Effectiveness can only be assessed after 6–8 months of treatment.

Immunological Mechanisms of ASIT:

Induction of tolerant dendritic cells → stimulation of Treg → increased levels of IL-10, IL-35, TGF-β.

Reduced Th2 activity (GATA3 ↓), increased Th1 (interferon-γ, IL-12 ↑).

Suppression of inflammatory activity in basophils, eosinophils, and Th2 cells.

Change in antibody isotypes: from IgE → IgG4 (blocks IgE action), IgA (binds allergens), IgD (inhibits degranulation).

Clinical Effects of ASIT:

- sustained reduction of AR symptoms;
- decreased need for pharmacotherapy;
- prevention of new sensitization;
- prevention of the development of asthma (risk is reduced by 2–3 times within 2–7 years after the therapy is completed).

ВИСНОВКИ

Алергічний риніт (АР) – це захворювання зі складним патогенезом, механізми якого продовжують вивчатися. Знання цих механізмів, сучасних методів діагностики та лікування дає змогу розробити індивідуальний підхід до ведення пацієнтів з АР.

CONCLUSIONS

Allergic rhinitis (AR) is a disease with a complex pathogenesis, the mechanisms of which continue to be studied. Understanding these mechanisms, along with modern diagnostic and treatment methods, allows for the development of an individualized approach to managing patients with AR.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Czech E.J., Overholser A., Schultz P. Allergic rhinitis. *Primary Care*. 2023. Vol. 50, № 2. P. 159–178. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2023.01.003>
2. Nur Husna S.M., Tan H.-T.T., Md Shukri N., Mohd Ashari N.S., Wong K.K. Nasal epithelial barrier integrity and tight junctions disruption in allergic rhinitis: overview and pathogenic insights. *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. Article 663626. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.663626>
3. Nur Husna S.M., Siti Sarah C.O., Tan H.T., Md Shukri N., Mohd Ashari N.S., Wong K.K. Reduced occludin and claudin-7 expression is associated with urban locations and exposure to second-hand smoke in allergic rhinitis patients. *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11. Article 1245. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79208-y>
4. Siti Sarah C.O.S., Shukri N.M., Ashari N.S.M., Wong K.K. Zonula occludens and nasal epithelial barrier integrity in allergic rhinitis. *PeerJ*. 2020. Vol. 8. Article e9834. DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.9834>
5. Zhang Y., Lan F., Zhang L. Update on pathomechanisms and treatments in allergic rhinitis. *Allergy*. 2022. Vol. 77, № 11. P. 3309–3319. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.15454>
6. Czech E.J., Overholser A., Schultz P. Allergic rhinitis. *Medical Clinics of North America*. 2024. Vol. 108, № 4. P. 609–628. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2023.08.013>
7. Cheng M., Dai Q., Liu Z., Wang Y., Zhou C. New progress in pediatric allergic rhinitis. *Frontiers in Immunology*. 2024. Vol. 15. Article 1452410. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1452410>
8. Chung S.J., Kim B.K., Oh J.H., Shim J.S., Chang Y.S., Cho S.H., et al. Novel tobacco products including electronic cigarette and heated tobacco products increase risk of allergic rhinitis and asthma in adolescents: analysis of Korean youth survey. *Allergy*. 2020. Vol. 75. P. 1640–1648. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14212>

REFERENCES

1. Czech EJ, Overholser A, Schultz P. Allergic rhinitis. *Primary Care: Clinics in Office Practice*. 2023;50(2):159–78. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pop.2023.01.003>
2. Nur Husna SM, Tan HTT, Md Shukri N, Mohd Ashari NS, Wong KK. Nasal epithelial barrier integrity and tight junctions disruption in allergic rhinitis: overview and pathogenic insights. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:663626. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.663626>
3. Nur Husna SM, Siti Sarah CO, Tan HT, Md Shukri N, Mohd Ashari NS, Wong KK. Reduced occludin and claudin-7 expression is associated with urban locations and exposure to second-hand smoke in allergic rhinitis patients. *Scientific Reports*. 2021;11:1245. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79208-y>
4. Siti Sarah COS, Shukri NM, Ashari NSM, Wong KK. Zonula occludens and nasal epithelial barrier integrity in allergic rhinitis. *PeerJ*. 2020;8:e9834. DOI: <https://doi.org/10.7717/peerj.9834>
5. Zhang Y, Lan F, Zhang L. Update on pathomechanisms and treatments in allergic rhinitis. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2022;77(11):3309–19. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.15454>
6. Czech EJ, Overholser A, Schultz P. Allergic rhinitis. *Medical Clinics of North America*. 2024;108(4):609–28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2023.08.013>
7. Cheng M, Dai Q, Liu Z, Wang Y, Zhou C. New progress in pediatric allergic rhinitis. *Frontiers in Immunology*. 2024;15:1452410. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1452410>
8. Chung SJ, Kim BK, Oh JH, Shim JS, Chang YS, Cho SH, et al. Novel tobacco products including electronic cigarette and heated tobacco products increase risk of allergic rhinitis and asthma in adolescents: analysis of Korean youth survey. *Allergy: European Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2020;75:1640–8. DOI: <https://doi.org/10.1111/all.14212>

9. Castelli S., Arasi S., Tripodi S., Villalta D., Martelli P., Conte M., et al. IgE antibody repertoire in nasal secretions of children and adults with seasonal allergic rhinitis: a molecular analysis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2020. Vol. 31. P. 273–280. DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.13148>
10. Rasheed Z., Salama R.H., Salem T., Ahmed A.A., Zedan K., et al. Filaggrin, major basic protein and leukotriene B4: biomarkers for adult patients of bronchial asthma, atopic dermatitis and allergic rhinitis. *Intractable & Rare Diseases Research*. 2018. Vol. 7. P. 264–270. DOI: <https://doi.org/10.5582/irdr.2018.01111>
11. Campo P., Eguiluz-Gracia I., Bogas G., Salas M., Plaza Seron C., Perez N., et al. Local allergic rhinitis: implications for management. *Clinical and Experimental Allergy*. 2019. Vol. 49. P. 6–16. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.13192>
12. Rich R.R., Fleisher T.A., Shearer W.T., Schroeder H.W. Jr., Frew A.J., Weyand C.M. *Clinical Immunology E-Book: Principles and Practice*. 5th ed. Amsterdam: Elsevier; 2019.
13. Nur Husna S.M., Shukri N., Tan H.T.T., Mohd Ashari N.S., Wong K.K. Higher wheal sizes of Dermatophagoides farinae sensitization exhibit severe nasal symptoms in allergic rhinitis patients. *Frontiers in Medicine*. 2022. Vol. 9. Article 843432. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.843432>
14. Diniz A.F., Ribeiro J.A., Lira G.V., Sarinho E.S. Allergic rhinitis in preschoolers: a systematic review of diagnostics. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2023. Vol. 37, № 3. P. 360–368. DOI: <https://doi.org/10.1177/19458924221149267>
15. Lehtimäki J., Thorsen J., Rasmussen M.A., Hjelmso M., Shah S., Mortensen M.S., et al. Urbanized microbiota in infants, immune constitution, and later risk of atopic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021. Vol. 148. P. 234–243. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.12.621>
16. Grimm D., Hwang P.H., Lin Y.T. The link between allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. 2023. Vol. 31, № 1. P. 3–10. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000865>
17. Doblan A., Semih A.K., Uzun T., Muderris T. Allergic rhinitis in COVID-19 patients. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2023. Vol. 26, № 3. P. 336–340. DOI: https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_359_22
18. He Y., Chen Y., Xu S., Luo Y., Qin F., Hu W. Pathogenesis and key cells in allergic rhinitis. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2025. Vol. 186, № 5. P. 418–429. DOI: <https://doi.org/10.1159/000541666>
19. Lin X., Hu X., Zhang J., Luo J., Qin G., Jiang L. Gut microbiota, allergic rhinitis, vasomotor rhinitis, Mendelian randomization, causal association. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2024. Vol. 90, № 6. Article 101491. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2024.101491>
20. Nur Husna S.M., Shukri N., Tuan Sharif S.E., Tan H.T.T., Mohd Ashari N.S., Wong K.K. IL-4/IL-13 axis in allergic rhinitis: elevated serum cytokines levels and inverse association with tight junction molecules expression. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2022. Vol. 9. Article 819772. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.819772>
21. Hossenbaccus L., Linton S., Garvey S., Ellis A.K. Towards definitive management of allergic rhinitis: best use of new and established therapies. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2020. Vol. 16. P. 1–17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00436-y>
22. Charoenngam N., Ponvilawan B., Rittiphairoj T., Tornsatitkul S., Wattanachayakul P., Rujirachun P., Ungprasert P. The association between allergic rhinitis and risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Evidence-Based Medicine*. 2021. Vol. 14(1). P. 27–39. DOI: <https://doi.org/10.1111/jebm.12393>
23. Zhang M., Ni J.Z., Cheng L. Safety of intranasal corticosteroids for allergic rhinitis in children. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2046731>
24. Tomčalová Ž. Rhinitis and allergic rhinitis – self-medication options. *Česká a Slovenská Farmacie*. 2024. Vol. 73, № 1. P. 58–65. DOI: <https://doi.org/10.36290/csf.2024.010>
25. Feng Y., Meng Y.-P., Dong Y.-Y., Qiu C.-Y., Cheng L. Management of allergic rhinitis with leukotriene receptor antagonists versus selective H1-antihistamines: a meta-analysis of current evidence. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2021. Vol. 17. P. 1–12. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00564-z>
26. Kim D.H., Kang Y.J., Kim S.W., Kim S.W., Basurrah M.A., Hwang S.H. Effectiveness of the posterior nasal nerve cryoablation in allergic and non-allergic rhinitis. *The Laryngoscope*. 2024. Vol. 134, № 6. P. 2502–2512. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.31163>
27. Izmailovich M., Semenova Y., Abdushukurova G., Mukhamejanova A., Dyussupova A., Faizova R., Gazaliyeva M., Akhvediani L., Glushkova N., Kalmakanov S., Björklund G. Molecular aspects of allergen-specific immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinitis. *Cells*. 2023. Vol. 12, № 3. Article 383. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells12030383>
28. Hoshino M., Akitsu K., Kubota K., Ohtawa J. Serum periostin as a biomarker for predicting clinical response to house dust mite sublingual immunotherapy in allergic rhinitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021. Vol. 9. P. 1864–1870. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.046>
29. Zhang Y., Zhu K., Xia C., Chen J., Yu C., Gao T., et al. Multiple-cytokine profiling: a novel method for early prediction of the efficacy of sublingual immunotherapy in allergic rhinitis patients. *Journal of Inflammation Research*. 2022. Vol. 15. P. 603–612. DOI: <https://doi.org/10.2147/JIR.S350003>
9. Castelli S., Arasi S., Tripodi S., Villalta D., Martelli P., Conte M., et al. IgE antibody repertoire in nasal secretions of children and adults with seasonal allergic rhinitis: a molecular analysis. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2020;31:273–80. DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.13148>
10. Rasheed Z, Salama RH, Salem T, Ahmed AA, Zedan K, et al. Filaggrin, major basic protein and leukotriene B4: biomarkers for adult patients of bronchial asthma, atopic dermatitis and allergic rhinitis. *Intractable & Rare Diseases Research*. 2018;7:264–70. DOI: <https://doi.org/10.5582/irdr.2018.01111>
11. Campo P, Eguiluz-Gracia I, Bogas G, Salas M, Plaza Seron C, Perez N, et al. Local allergic rhinitis: implications for management. *Clinical and Experimental Allergy*. 2019;49:6–16. DOI: <https://doi.org/10.1111/cea.13192>
12. Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Schroeder HW Jr, Frew AJ, Weyand CM. *Clinical Immunology E-Book: Principles and Practice*. 5th ed. Amsterdam: Elsevier; 2019.
13. Nur Husna SM, Shukri N, Tan HTT, Mohd Ashari NS, Wong KK. Higher wheal sizes of Dermatophagoides farinae sensitization exhibit severe nasal symptoms in allergic rhinitis patients. *Frontiers in Medicine*. 2022;9:843432. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.843432>
14. Diniz AF, Ribeiro JA, Lira GV, Sarinho ES. Allergic rhinitis in preschoolers: a systematic review of diagnostics. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2023;37(3):360–8. DOI: <https://doi.org/10.1177/19458924221149267>
15. Lehtimäki J, Thorsen J, Rasmussen MA, Hjelmso M, Shah S, Mortensen MS, et al. Urbanized microbiota in infants, immune constitution, and later risk of atopic diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2021;148:234–43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.12.621>
16. Grimm D, Hwang PH, Lin YT. The link between allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. *Current Opinion in Otolaryngology & Head and Neck Surgery*. 2023;31(1):3–10. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOO.0000000000000865>
17. Doblan A, Semih AK, Uzun T, Muderris T. Allergic rhinitis in COVID-19 patients. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2023;26(3):336–40. DOI: https://doi.org/10.4103/njcp.njcp_359_22
18. He Y, Chen Y, Xu S, Luo Y, Qin F, Hu W. Pathogenesis and key cells in allergic rhinitis. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2025;186(5):418–29. DOI: <https://doi.org/10.1159/000541666>
19. Lin X, Hu X, Zhang J, Luo J, Qin G, Jiang L. Gut microbiota, allergic rhinitis, vasomotor rhinitis, Mendelian randomization, causal association. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2024;90(6):101491. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2024.101491>
20. Nur Husna SM, Shukri N, Tuan Sharif SE, Tan HTT, Mohd Ashari NS, Wong KK. IL-4/IL-13 axis in allergic rhinitis: elevated serum cytokines levels and inverse association with tight junction molecules expression. *Frontiers in Molecular Biosciences*. 2022;9:819772. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmolb.2022.819772>
21. Hossenbaccus L, Linton S, Garvey S, Ellis AK. Towards definitive management of allergic rhinitis: best use of new and established therapies. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2020;16:1–17. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13223-020-00436-y>
22. Charoenngam N, Ponvilawan B, Rittiphairoj T, Tornsatitkul S, Wattanachayakul P, Rujirachun P, Ungprasert P. The association between allergic rhinitis and risk of rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Evidence-Based Medicine*. 2021;14(1):27–39. DOI: <https://doi.org/10.1111/jebm.12393>
23. Zhang M, Ni JZ, Cheng L. Safety of intranasal corticosteroids for allergic rhinitis in children. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2022. DOI: <https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2046731>
24. Tomčalová Ž. Rhinitis and allergic rhinitis – self-medication options. *Česká a Slovenská Farmacie*. 2024;73(1):58–65. DOI: <https://doi.org/10.36290/csf.2024.010>
25. Feng Y, Meng YP, Dong YY, Qiu CY, Cheng L. Management of allergic rhinitis with leukotriene receptor antagonists versus selective H1-antihistamines: a meta-analysis of current evidence. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2021;17:1–12. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13223-021-00564-z>
26. Kim DH, Kang YJ, Kim SW, Kim SW, Basurrah MA, Hwang SH. Effectiveness of the posterior nasal nerve cryoablation in allergic and non-allergic rhinitis. *The Laryngoscope*. 2024;134(6):2502–12. DOI: <https://doi.org/10.1002/lary.31163>
27. 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: <https://doi.org/10.3390/cells12030383>
28. Hoshino M, Akitsu K, Kubota K, Ohtawa J. Serum periostin as a biomarker for predicting clinical response to house dust mite sublingual immunotherapy in allergic rhinitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2021;9:1864–70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2020.11.046>
29. Zhang Y, Zhu K, Xia C, Chen J, Yu C, Gao T, et al. Multiple-cytokine profiling: a novel method for early prediction of the efficacy of sublingual immunotherapy in allergic rhinitis patients. *Journal of Inflammation Research*. 2022;15:603–12. DOI: <https://doi.org/10.2147/JIR.S350003>

30. Das D., Sit S., Khaowas A.K., Das C., Mukherjee D. Outcome of sublingual immunotherapy in allergic rhinitis. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2021. Vol. 73. P. 467–473. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02465-4>
31. Pavon-Romero G.F., Larenas-Linnemann D.E., Xochipa Ruiz K.E., Ramirez-Jimenez F., Teran L.M. Subcutaneous allergen-specific immunotherapy is safe in pediatric patients with allergic rhinitis. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2021. Vol. 182. P. 553–561. DOI: <https://doi.org/10.1159/000513158>
32. Fritzsching B., Contoli M., Porsbjerg C., Buchs S., Larsen J.R., Elliott L., et al. Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: results from the REACT study, a retrospective cohort study. *The Lancet Regional Health – Europe*. 2022. Vol. 13. Article 100275. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100275>
33. Malizia V., Cilluffo G., Fasola S., Ferrante G., Landi M., Montalbano L., Licari A., La Grutta S. Endotyping allergic rhinitis in children: a machine learning approach. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2022. Vol. 33, Suppl. 27. P. 18–21. DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.13620>
34. Chen S., Guo S.N., Marmori F., Wang J., Bai P., Zhang J.J., Qu S.H., Zhao J.P. Clinical practice guideline for allergic rhinitis treatment with acupuncture. *Chinese Journal of Integrative Medicine*. 2021. Vol. 27, № 2. P. 83–90. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11655-020-3161-0>
35. Ye Y.M., Zhao Y.X., Xiang L.R., Zou C.Y., Xiao H., Lu H., Yang H., Hu J.J., Xie H.Q. The immunomodulatory mechanism and research progress of mesenchymal stem cells in the treatment of allergic rhinitis. *Stem Cell Research & Therapy*. 2025. Vol. 16, № 1. Article 188. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04333-2>
30. Das D., Sit S., Khaowas AK, Das C., Mukherjee D. Outcome of sublingual immunotherapy in allergic rhinitis. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*. 2021;73:467–73. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12070-021-02465-4>
31. Pavon-Romero GF, Larenas-Linnemann DE, Xochipa Ruiz KE, Ramirez-Jimenez F, Teran LM. Subcutaneous allergen-specific immunotherapy is safe in pediatric patients with allergic rhinitis. *International Archives of Allergy and Immunology*. 2021;182:553–61. DOI: <https://doi.org/10.1159/000513158>
32. Fritzsching B, Contoli M, Porsbjerg C, Buchs S, Larsen JR, Elliott L, et al. Long-term real-world effectiveness of allergy immunotherapy in patients with allergic rhinitis and asthma: results from the REACT study, a retrospective cohort study. *The Lancet Regional Health – Europe*. 2022;13:100275. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100275>
33. Malizia V, Cilluffo G, Fasola S, Ferrante G, Landi M, Montalbano L, et al. Endotyping allergic rhinitis in children: a machine learning approach. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2022;33(Suppl27):18–21. DOI: <https://doi.org/10.1111/pai.13620>
34. Chen S, Guo SN, Marmori F, Wang J, Bai P, Zhang JJ, et al. Clinical practice guideline for allergic rhinitis treatment with acupuncture. *Chinese Journal of Integrative Medicine*. 2021;27(2):83–90. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11655-020-3161-0>
35. Ye YM, Zhao YX, Xiang LR, Zou CY, Xiao H, Lu H, et al. The immunomodulatory mechanism and research progress of mesenchymal stem cells in the treatment of allergic rhinitis. *Stem Cell Research & Therapy*. 2025;16(1):188. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-025-04333-2>

Перспективи подальших досліджень

Подальші наукові дослідження повинні бути спрямовані на глибше розуміння патогенетичних механізмів алергічного риніту, що може відкрити нові перспективи для розробки ефективних методів лікування цього захворювання.

Prospects for further research

Therefore, further scientific research should be directed toward a deeper understanding of the pathogenic mechanisms of allergic rhinitis, which, in turn, may open new prospects for the development of more effective treatment methods for this condition.

Конфлікт інтересів

Автор рукопису свідомо засвідчує відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Conflict of interest

The author of the manuscript consciously confirm the absence of any actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject matter of the provided materials or that sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Автор декларує відсутність зовнішнього фінансування для проведення досліджень та публікації статті.

Funding information

The author declares no external funding for the conduct of the research and publication of the article.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Душик Антон Олегович – лікар-інтерн за спеціальністю отоларингологія Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: tdushik@gmail.com
моб.: +38 (066) 209-88-64

Внесок автора: підбір літературних джерел, узагальнення та написання тексту статті.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Dushyk Anton Olehovych – medical intern specializing in otolaryngology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: tdushik@gmail.com
mob.: +38 (066) 209-88-64

Author's contribution: literature selection, synthesis, and writing of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
05.04.2025

Отримано після рецензування
Received after review
25.05.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
07.06.2025

Опубліковано
Published
30.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-09>
УДК: 616.3-056.3:575.174



Генетичні основи первинних імунодефіцитів. Комбіновані імунодефіцити (огляд)

Бєляєва Л.В., <https://orcid.org/0000-0003-2699-4237>, e-mail: l.belyaeva@karazin.ua
Вовк К.В., <https://orcid.org/0000-0003-2971-0842>, e-mail: vovkkira1970@gmail.com
Шерстюк Л.Л., <https://orcid.org/0000-0002-2993-2843>, e-mail: l.l.sherstiuk@karazin.ua
Власенко О.О., <https://orcid.org/0000-0003-4720-4062>, e-mail: olga.vlasenko@karazin.ua

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

Genetic basis of primary immunodeficiencies. Combined immunodeficiencies (review)

Bieliaieva L.V., <https://orcid.org/0000-0003-2699-4237>, e-mail: l.belyaeva@karazin.ua
Vovk K.V., <https://orcid.org/0000-0003-2971-0842>, e-mail: vovkkira1970@gmail.com
Sherstiuk L.L., <https://orcid.org/0000-0002-2993-2843>, e-mail: l.l.sherstiuk@karazin.ua
Vlasenko O.O., <https://orcid.org/0000-0003-4720-4062>, e-mail: olga.vlasenko@karazin.ua

V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

первинні імунодефіцити, комбіновані імунодефіцити, моногенні захворювання, генетичний поліморфізм, імунна система.

Для кореспонденції:

Бєляєва Людмила Володимирівна
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра загальної практики – сімейної медицини; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: l.belyaeva@karazin.ua

© Бєляєва Л.В., Вовк К.В.,
Шерстюк Л.Л., Власенко О.О., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Первинні імунодефіцити являють собою велику та гетерогенну групу спадкових розладів, що характеризуються порушеннями у розвитку, функціонуванні або регуляції імунної системи. Етіологія переважної більшості первинних імунодефіцитів безпосередньо пов'язана з генетичними дефектами, які можуть мати різний тип успадкування. Завдяки значним досягненням у галузі молекулярної генетики та геноміки за останні десятиліття було ідентифіковано та охарактеризовано зростаючу кількість генів (наразі понад 450), мутації в яких призводять до розвитку цих захворювань. Первинні імунодефіцити демонструють значну клінічну та генетичну гетерогенність.

Мета роботи – розглянути ключові генетичні дефекти, їхні механізми впливу на імунну систему та зв'язок з клінічними проявами первинних імунодефіцитів.

Матеріали та методи. Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed, Clinical Key Elsevier та Google Scholar, у яких висвітлювались результати оригінальних досліджень та оглядові роботи. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: первинні імунодефіцити, генетичні дефекти, моногенні захворювання, генетичний поліморфізм, імунна система, клінічні прояви, механізми розвитку, молекулярна діагностика, генна терапія. На другому етапі вивчалися резюме статей та виключалися публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень.

Результати та їх обговорення. Огляд глибоко розглядає ключові генетичні дефекти, що лежать в основі первинних імунодефіцитів (детально огляд присвячено генетичним основам комбінованих імунодефіцитів). Аналіз генетичних основ комбінованих імунодефіцитів виявив значну гетерогенність, охоплюючи широкий спектр мутацій у генах, що кодують білки, критичні для розвитку та функціонування Т- та В-лімфоцитів. Наявність специфічних мутацій корелює з конкретними клінічними фенотипами та тяжкістю захворювання. Отримані дані підкреслюють вирішальне значення генетичного діагнозу для пацієнтів. Зокрема, генетичний діагноз дозволяє застосовувати персоналізовані підходи до алгоритму лікування. Подальші дослідження генетичних маркерів імунодефіцитів є вкрай важливими для розробки нових діагностичних інструментів та інноваційних методів лікування.

Висновки. Огляд категорії комбінованих імунодефіцитів демонструє значну генетичну та фенотипову гетерогенність. Ідентифікація конкретного генетичного дефекту є фундаментальною для розуміння патогенезу, точної діагностики та вибору оптимального лікування.

Для цитування:

Беляєва Л.В., Вовк К.В., Шерстюк Л.Л., Власенко О.О. Генетичні основи первинних імунодефіцитів. Комбіновані імунодефіцити (огляд). *Каразінський імунологічний журнал*. 2025. Т. 8, № 1(15). С. 121–135. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-09>

Key words:

primary immunodeficiencies, combined immunodeficiencies, monogenic diseases, genetic polymorphism, immune system.

For correspondence:

Bieliaieva Liudmyla Volodimirivna
V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Department of General Practice – Family Medicine;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: l.belyaeva@karazin.ua

© *Bieliaieva L.V., Vovk K.V., Sherstiuk L.L., Vlasenko O.O., 2025*

ABSTRACT

Background. Primary immunodeficiencies are a large and heterogeneous group of hereditary disorders characterized by disorders in the development, functioning or regulation of the immune system. The etiology of the vast majority of primary immunodeficiencies is directly related to genetic defects that may have different types of inheritance. Thanks to significant advances in molecular genetics and genomics in recent decades, a growing number of genes (currently more than 450) have been identified and characterized, with mutations leading to the development of these diseases. Primary immunodeficiencies demonstrate significant clinical and genetic heterogeneity.

Purpose – to review the key genetic defects, their mechanisms of influence on the immune system and the relationship with clinical manifestations of primary immunodeficiencies.

Materials and methods. The selection of publications was performed using the PubMed, Clinical Key Elsevier and Google Scholar databases, which covered the results of original research and review papers. At the first stage, we searched the literature using the following keywords: primary immunodeficiencies, genetic defects, monogenic diseases, genetic polymorphism, immune system, clinical manifestations, mechanisms of development, molecular diagnostics, gene therapy. At the second stage, abstracts of articles were studied and publications that did not meet the study criteria were excluded. At the third stage, the full texts of the selected articles were studied for compliance with the criteria for inclusion in the list of references and relevance.

Results. The review takes an in-depth look at the key genetic defects underlying primary immunodeficiencies (the review is also devoted to the genetic basis of combined immunodeficiencies). The analysis of the genetic basis of combined immunodeficiencies has revealed significant heterogeneity, covering a wide range of mutations in genes encoding proteins critical for the development and functioning of T- and B-lymphocytes. The presence of specific mutations correlates with specific clinical phenotypes and disease severity. The findings emphasize the crucial importance of a genetic diagnosis for patients. In particular, a genetic diagnosis allows for personalized approaches to the treatment algorithm. Further research on genetic markers of immunodeficiencies is essential for the development of new diagnostic tools and innovative treatments.

Conclusions. The review of the category of combined immunodeficiencies demonstrates significant genetic and phenotypic heterogeneity. Identification of a specific genetic defect is fundamental for understanding the pathogenesis, accurate diagnosis and selection of optimal treatment.

For citation:

Bieliaieva LV, Vovk KV, Sherstiuk LL, Vlasenko OO. Genetic basis of primary immunodeficiencies. Combined immunodeficiencies (review). *Karazin Journal of Immunology*. 2025;8(1(15)):121–135. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-09>

ВСТУП

Первинні імунодефіцити (ПІД), також відомі як вроджені помилки імунітету, являють собою велику та гетерогенну групу спадкових розладів, що виникають внаслідок генетичних порушень, які впливають на розвиток, функціонування або регуляцію однієї чи кількох ланок імунної системи. Ця група захворювань отримала назву «первинні» для відмінності від вторинних імунодефіцитів, які розвиваються протягом життя як наслідок інших станів (наприклад, інфекцій, імуносупресивної терапії, злоякісних новоутворень) [1–4].

Історія вивчення ПІД розпочалася у середині ХХ ст. з опису перших клінічних випадків тяжких інфекцій, які не відповідали на стандартне лікування. Одним

INTRODUCTION

Primary immunodeficiencies (PIDs), also known as inborn errors of immunity, represent a large and heterogeneous group of hereditary disorders arising from genetic abnormalities that affect the development, function, or regulation of one or more components of the immune system. This group of diseases is termed «primary» to distinguish it from secondary immunodeficiencies, which develop during life as a result of other conditions (such as infections, immunosuppressive therapy, or malignant neoplasms) [1–4].

The study of PIDs began in the mid-20th century with the description of the first clinical cases of severe infections that did not respond to standard treatment.

із перших і найвідоміших був випадок захворювання хлопчика з рецидивними бактеріальними інфекціями, у якого пізніше була діагностована агамаглобулінемія, нині відома як Х-зчеплена агамаглобулінемія Брутона. Розуміння спадкової природи специфічних дефектів імунної системи та визначення типу успадкування (наприклад, Х-зчеплене успадкування), надало перспективності розвитку імуногенетики та персоналізованого підходу лікування таких хворих [5–8].

Актуальність проблеми первинних імунodefіцитів сьогодні є надзвичайно високою. Хоча окремі форми ПІД можуть вважатися рідкісними, загалом вони становлять значну групу захворювань, яка, за оцінками, уражає мільйони людей у всьому світі. Тяжкість перебігу ПІД може варіювати від легкої, що проявляється підвищеною схильністю до частих інфекцій, до вкрай тяжкої, що загрожує життю вже у ранньому дитинстві (наприклад, при тяжкому комбінованому імунodefіциті – SCID). Пацієнти з ПІД схильні не тільки до рецидивних, тяжких та опортуністичних інфекцій, спричинених бактеріями, вірусами, грибами та паразитами, але й мають значно вищий ризик розвитку аутоімунних захворювань (коли імунна система помилково атакує власні тканини) та злоякісних новоутворень (особливо лімфом). Ця багатогранність клінічних проявів робить ПІД складними для діагностики та менеджменту [9].

В умовах такої клінічної та фенотипової гетерогенності, розуміння генетичних основ ПІД є абсолютно фундаментальним. Саме ідентифікація конкретного генетичного дефекту дозволяє встановити точний діагноз, який часто неможливо поставити лише на основі клінічних проявів та стандартних імунологічних тестів. Генетичний діагноз також має вирішальне значення для прогнозування перебігу захворювання, оскільки мутації у різних генах або навіть різні мутації в одному гені можуть призводити до різної тяжкості та спектра ускладнень. Крім того, генетична інформація є ключовою для генетичного консультування сімей, оцінки ризику для родичів та проведення пренатальної або передімплантаційної діагностики. Найважливішим аспектом є те, що знання генетичного дефекту часто безпосередньо впливає на вибір терапевтичної стратегії, дозволяючи застосовувати специфічні, а іноді й куративні методи лікування, такі як трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин або ферментозамісна/генна терапія [10–12].

Останні два десятиліття ознаменувалися стрімким прогресом у галузі молекулярної генетики та геноміки, зокрема завдяки розробці та широкому застосуванню технологій високопродуктивного секвенування (Next-Generation Sequencing – NGS). Ці технології дозволили кардинально змінити підхід до вивчення та діагностики ПІД. Якщо раніше ідентифікація одного гена, пов'язаного з ПІД, була значною подією, то сьогодні NGS-панелі, секвенування екзома та навіть геному дозволяють одночасно аналізувати сотні генів або всю генетичну інформацію людини. Це призвело до зростання кількості ідентифікованих генів, мутації в яких асоціюються з ПІД. На сьогодні відомо понад 450–500 генів згідно з класифікаціями Міжнародного союзу імунологічних товариств (IUIS) [13–15].

Цей огляд присвячено глибокому розгляду генетичних основ первинних імунodefіцитів (зокрема комбінованим імунodefіцитам). Було проаналізовано

One of the earliest and most well-known cases was that of a boy with recurrent bacterial infections, who was later diagnosed with agammaglobulinemia, now known as X-linked agammaglobulinemia (Bruton's disease). Understanding the hereditary nature of specific immune system defects and determining the mode of inheritance (e.g., X-linked inheritance) provided momentum for the development of immunogenetics and a personalized approach to treating such patients [5–8].

The relevance of the issue of primary immunodeficiencies is extremely high today. Although certain forms of PIDs may be considered rare, they collectively represent a significant group of diseases that are estimated to affect millions of people worldwide. The severity of PIDs can range from mild, manifesting as increased susceptibility to frequent infections, to extremely severe and life-threatening in early childhood (e.g., in severe combined immunodeficiency – SCID). Patients with PIDs are susceptible not only to recurrent, severe, and opportunistic infections caused by bacteria, viruses, fungi, and parasites but also have a significantly higher risk of developing autoimmune diseases (when the immune system mistakenly attacks the body's own tissues) and malignant neoplasms (especially lymphomas). This diversity of clinical manifestations makes PIDs challenging to diagnose and manage [9]. In the context of such clinical and phenotypic heterogeneity, understanding the genetic basis of PIDs is absolutely fundamental. The identification of a specific genetic defect allows for an accurate diagnosis, which is often impossible to establish based solely on clinical manifestations and standard immunological tests. A genetic diagnosis is also crucial for predicting the disease course, as mutations in different genes or even different mutations in the same gene can lead to varying severity and a range of complications. Moreover, genetic information is key for family genetic counseling, risk assessment for relatives, and conducting prenatal or preimplantation diagnostics. The most important aspect is that knowledge of the genetic defect often directly influences the choice of therapeutic strategy, enabling the use of specific and sometimes curative treatment methods such as hematopoietic stem cell transplantation or enzyme replacement/gene therapy [10–12].

The past two decades have been marked by rapid progress in the field of molecular genetics and genomics, particularly due to the development and widespread application of high-throughput sequencing technologies (Next-Generation Sequencing – NGS). These technologies have radically changed the approach to studying and diagnosing PIDs. While previously the identification of a single gene associated with PID was considered a major achievement, today NGS panels, exome sequencing, and even whole genome sequencing allow for the simultaneous analysis of hundreds of genes or the entire human genetic information. This has led to an increase in the number of identified genes whose mutations are associated with PIDs. To date, more than 450–500 genes have been identified, according to the classifications of the International Union of Immunological Societies (IUIS) [13–15].

This review is dedicated to an in-depth examination of the genetic basis of primary immunodeficiencies (particularly combined immunodeficiencies). A variety of genetic defects causing these diseases were analyzed, the mechanisms by which these defects lead to impaired

різноманіття генетичних дефектів, які спричиняють ці захворювання, розглянуті механізми, за допомогою яких ці дефекти призводять до порушень імунної функції, та досліджено зв'язок між специфічними генетичними змінами та широким спектром клінічних проявів різних типів ПІД. Розуміння цих генетичних основ є критично важливим для точної генетичної діагностики, прогнозування перебігу та вибору ефективних терапевтичних підходів, заснованих на генетичних даних [3, 4].

Мета роботи – розглянути ключові генетичні дефекти, їхні механізми впливу на імунну систему та зв'язок з клінічними проявами різних типів ПІД.

immune function were examined, and the relationship between specific genetic alterations and the wide spectrum of clinical manifestations of different types of PIDs was investigated. Understanding these genetic foundations is critically important for accurate genetic diagnosis, prognosis, and selection of effective therapeutic approaches based on genetic data [3, 4].

Objective – to examine key genetic defects, their mechanisms of influence on the immune system, and their association with the clinical manifestations of various types of PIDs.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed, Clinical Key Elsevier та Google Scholar, у яких висвітлювались результати оригінальних досліджень та оглядові роботи. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: первинні імунodefіцити, генетичні дефекти, моногенні захворювання, генетичний поліморфізм, імунна система, клінічні прояви, механізми розвитку, молекулярна діагностика, генна терапія. На другому етапі вивчались резюме статей та виключались публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень.

Publications were selected using the PubMed, Clinical Key Elsevier, and Google Scholar databases, which included results from original studies and review articles. In the first stage, literature sources were searched using the following keywords: primary immunodeficiencies, genetic defects, monogenic diseases, genetic polymorphism, immune system, clinical manifestations, developmental mechanisms, molecular diagnostics, gene therapy. In the second stage, article abstracts were reviewed, and publications that did not meet the study criteria were excluded. In the third stage, the full texts of the selected articles were analyzed for compliance with the inclusion criteria and the relevance of the research.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Загальні принципи генетики первинних імунodefіцитів

Генетична картина ПІД є надзвичайно складною та багатогранною, що відображає складність самої імунної системи. У більшості випадків ПІД є моногенними розладами, які демонструють менделевський тип успадкування; однак деякі ПІД визнають більш складну – полігенну природу.

Різноманітність генетичних дефектів, які можуть спричинити ПІД, охоплює широкий спектр змін на рівні ДНК. Найпоширенішими є:

Точкові мутації. Це зміни одного нуклеотиду в послідовності ДНК. Вони можуть бути:

Місценс-мутації. Заміна одного нуклеотиду призводить до заміни однієї амінокислоти в кодованому білку на іншу. Наслідки такої мутації можуть варіювати від незначних до повної втрати функції білка, залежно від того, як змінена амінокислота впливає на структуру та активний центр білка.

Нонсенс-мутації. Заміна нуклеотиду призводить до утворення стоп-кодону, що передчасно обриває трансляцію білка. Це зазвичай призводить до синтезу вкороченого, часто нефункціонального або нестабільного білка.

Мутації зсуву рамки читування (frameshift mutations). Інсерція або делеція одного або кількох нуклеотидів (кількості, яка не є кратною трьом) змінює рамку читування мРНК, що призводить до синтезу абсолютно іншої послідовності амінокислот після

General Principles of the Genetics of Primary Immunodeficiencies

The genetic landscape of PIDs is extremely complex and multifaceted, reflecting the complexity of the immune system itself. In most cases, PIDs are monogenic disorders that demonstrate a Mendelian pattern of inheritance; however, some PIDs exhibit a more complex – polygenic – nature.

The diversity of genetic defects that can cause PIDs encompasses a wide range of changes at the DNA level. The most common include:

Point mutations. These are changes in a single nucleotide in the DNA sequence. They can be:

Missense mutations. A single nucleotide substitution results in the replacement of one amino acid in the encoded protein with another. The consequences of such a mutation can vary from minor to complete loss of protein function, depending on how the altered amino acid affects the structure and active site of the protein.

Nonsense mutations. A nucleotide substitution leads to the creation of a stop codon, which prematurely terminates the translation of the protein. This usually results in the synthesis of a truncated, often nonfunctional or unstable protein.

Frameshift mutations. The insertion or deletion of one or more nucleotides (in a number not divisible by three) alters the mRNA reading frame, leading to the synthesis of an entirely different amino acid sequence after the mutation site and usually to a premature

місця мутації та зазвичай до передчасного стоп-кодону. Такі мутації часто мають тяжкі наслідки для функції білка.

Делеції та інсерції – це втрата (делеція) або додавання (інсерція) сегментів ДНК різного розміру, від кількох нуклеотидів до великих фрагментів хромосом. Малі інсерції/делеції можуть викликати зсув рамки читування. Великі делеції можуть призводити до повної втрати одного або кількох генів, тоді як великі інсерції можуть порушувати структуру або регуляцію генів.

Мутації в некодуючих регіонах. Важливо розуміти, що мутації не лише в кодуючих ділянках генів (екзонах) можуть бути патогенними. Мутації в інтронах, промоторах, енхансерах, мікроРНК-сайтах зв'язування або інших регуляторних послідовностях можуть значно впливати на експресію гена (зменшувати або збільшувати рівень синтезу білка) або на процесинг мРНК (наприклад, порушення сплайсингу). Дефекти сплайсингу є важливою причиною ПІД.

Числові та структурні хромосомні аберації. Хоча більшість ПІД є моногенними, деякі синдромальні форми імунodefіцитів пов'язані з більш великими хромосомними змінами. Найвідомішим прикладом є синдром Ді Георга, спричинений мікрodelецією в ділянці 22q11.2, яка охоплює кілька генів і призводить до дефекту розвитку тимуса та інших органів.

Типи успадкування:

Первинні імунodefіцити демонструють класичні типи успадкування, що відображають розташування ураженого гена (аутосома чи статеві хромосоми) та характер дії мутації (рецесивна чи домінуюча).

Аутосомно-рецесивне успадкування. Для розвитку захворювання особа повинна успадкувати дві копії мутантного гена – по одній від кожного з батьків, які є, як правило, безсимптомними носіями однієї копії мутації. Багато форм тяжкого комбінованого імунodefіциту (SCID), хронічної гранулематозної хвороби та інших ПІД успадковуються за цим типом.

Аутосомно-домінантне успадкування. Для розвитку захворювання достатньо успадкувати одну копію мутантного гена від одного з батьків. Прикладами є багато форм загального варіабельного імунodefіциту (ЗВІ) та деякі дефекти вродженого імунітету. Особливістю домінуючих захворювань є пенетрантність (імовірність того, що носій патогенного варіанта матиме клінічні прояви) та експресивність (ступінь вираженості клінічних проявів), які можуть бути змінними. Це означає, що навіть у межах однієї сім'ї з однією і тією ж мутацією тяжкість захворювання може значно відрізнятися.

X-зчеплене успадкування. Ген, в якому сталася мутація, розташований на X-хромосомі. Оскільки чоловіки мають лише одну X-хромосому, мутація в ній, як правило, призводить до розвитку захворювання. Жінки, маючи дві X-хромосоми, часто є безсимптомними носійками при рецесивному типі успадкування (наприклад, X-зчеплена агамаглобулінемія, X-зчеплений SCID). Дуже рідко спостерігається X-зчеплене домінуюче успадкування, коли наявність однієї мутантної копії у жінки призводить до захворювання, а у чоловіків стан може бути більш тяжким або летальним (напр., синдром IPEX).

Мутації de novo. Генетична зміна виникає вперше у конкретної особи в її статевих клітинах (яйцеклітині

stop codon. Such mutations often have severe consequences for protein function.

Deletions and insertions. These are losses (deletions) or additions (insertions) of DNA segments of varying size – from a few nucleotides to large chromosomal fragments. Small insertions/deletions may cause frameshift mutations. Large deletions can lead to the complete loss of one or more genes, while large insertions can disrupt gene structure or regulation.

Mutations in non-coding regions. It is important to understand that mutations not only in coding regions of genes (exons) can be pathogenic. Mutations in introns, promoters, enhancers, microRNA-binding sites, or other regulatory sequences can significantly affect gene expression (by decreasing or increasing protein synthesis levels) or mRNA processing (e.g., disrupting splicing). Splicing defects are an important cause of PIDs.

Numerical and structural chromosomal aberrations. Although most PIDs are monogenic, some syndromic forms of immunodeficiencies are associated with larger chromosomal changes. The most well-known example is DiGeorge syndrome, caused by a microdeletion in the 22q11.2 region, which includes several genes and leads to abnormal development of the thymus and other organs.

Types of Inheritance:

Primary immunodeficiencies demonstrate classical modes of inheritance, reflecting the location of the affected gene (autosome or sex chromosome) and the nature of the mutation's effect (recessive or dominant).

Autosomal recessive inheritance. To develop the disease, an individual must inherit two copies of the mutant gene – one from each parent, who are typically asymptomatic carriers of a single copy of the mutation. Many forms of severe combined immunodeficiency (SCID), chronic granulomatous disease, and other PIDs follow this inheritance pattern.

Autosomal dominant inheritance. A single copy of the mutant gene inherited from one parent is sufficient to cause the disease. Examples include many forms of common variable immunodeficiency (CVID) and some innate immunity defects. A characteristic of dominant disorders is penetrance (the likelihood that a carrier of a pathogenic variant will exhibit clinical symptoms) and expressivity (the degree of severity of clinical manifestations), which can vary. This means that even within the same family carrying the same mutation, the severity of the disease may differ significantly.

X-linked inheritance. The gene in which the mutation occurred is located on the X chromosome. Since males have only one X chromosome, a mutation in it typically leads to disease development. Females, having two X chromosomes, are often asymptomatic carriers in the case of a recessive inheritance pattern (e.g., X-linked agammaglobulinemia, X-linked SCID). X-linked dominant inheritance is very rare, in which a single mutant copy in a female leads to disease, while in males the condition may be more severe or even lethal (e.g., IPEX syndrome).

De novo mutations. A genetic change arises for the first time in a given individual in their germ cells

або сперматозоїди) або на ранніх етапах ембріонального розвитку. У таких випадках батьки, як правило, не є носіями мутації у своїх соматичних клітинах. Мутації *de novo* є важливою причиною багатьох аутосомно-домінантних ПІД, особливо при тяжкому перебігу, коли уражені особи не досягають репродуктивного віку.

Вплив генетичних дефектів на функцію білків

Генетичні зміни призводять до порушень у роботі імунної системи через зміну кількості, структури або функції білка, що кодується ураженим геном. Основними механізмами впливу є:

Втрата функції (Loss-of-function – LoF). Найпоширеніший механізм. Мутація призводить до зменшення кількості функціонального білка або до повної його відсутності. Це може статися через порушення транскрипції, стабільності мРНК, синтезу білка, його неправильного згортання, прискореної деградації або нездатності виконувати свою біологічну функцію (наприклад, зв'язувати ліганди, каталізувати реакції, проводити сигнали). Більшість рецесивних ПІД та багато домінантних гаплонедостатніх станів викликані втратою функції.

Набуття функції (Gain-of-function – GoF). Мутація призводить до появи нової, часто аберативної функції білка, або до гіперактивації його нормальної функції. Це може проявлятися як постійна активація сигнального шляху навіть за відсутності стимулу. Мутації з набуттям функції часто лежать в основі синдромів імунної дисрегуляції або аутозапальних станів, які можуть супроводжуватися імунодефіцитом (наприклад, мутації в STAT1 або PIK3CD). Це, як правило, домінантні мутації.

Домінантно-негативний ефект. Мутантний білок не тільки не виконує свою функцію (або має знижену функцію), але й перешкоджає нормальній роботі білка, що кодується неураженою копією гена (якщо ген аутосомний). Це часто відбувається, коли білок функціонує у вигляді мультимеру (комплексу з кількох субодиниць), і включення мутантної субодиниці порушує функцію всього комплексу. Це домінантний механізм.

Порушення експресії гена. Мутації в регуляторних елементах можуть призводити до аномально високого або низького рівня синтезу мРНК, і, відповідно, білка. Наприклад, мутації в промоторі можуть зменшити зв'язування факторів транскрипції та знизити експресію гена, імітуючи втрату функції, але на рівні регуляції, а не структури самого білка.

Генетична гетерогенність первинних імунодефіцитів

Генетично детерміновані імунодефіцити можуть бути самостійними хворобами або ж синдромами інших генетичних захворювань, як, наприклад, дефіцит IgA при синдромі Дауна або дефіцит IgG2 при серпоподібноклітинній анемії. Зазначені комбінації можуть бути випадковими або ж результатом зчепленого успадкування генів. Генетично детерміновані захворювання імунної системи можуть проявлятися виключно симптомами імунної недостатності, як загальний варіабельний імунодефіцит або деякі форми тяжкого комбінованого імунодефіциту, або ж мати певні додаткові симптоми, наприклад, мозоч-

(egg or sperm) or during early embryonic development. In such cases, the parents are typically not carriers of the mutation in their somatic cells. For example, mutations in the promoter can reduce the binding of transcription factors and lower gene expression, mimicking a loss of function but at the level of regulation rather than the structure of the protein itself.

Impact of Genetic Defects on Protein Function

Genetic alterations lead to immune system dysfunction by changing the quantity, structure, or function of the protein encoded by the affected gene. The main mechanisms of impact include:

Loss of function (LoF). This is the most common mechanism. A mutation leads to a decrease in the amount of functional protein or its complete absence. This can result from impaired transcription, mRNA stability, protein synthesis, misfolding, accelerated degradation, or inability to perform its biological function (e.g., ligand binding, catalysis, signal transduction). Most recessive primary immunodeficiencies (PIDs) and many dominant haploinsufficient conditions are caused by loss of function.

Gain of function (GoF). A mutation results in the acquisition of a new, often aberrant, protein function or hyperactivation of its normal function. This can manifest as constitutive activation of a signaling pathway even in the absence of stimulation. Gain-of-function mutations often underlie syndromes of immune dysregulation or autoinflammatory conditions that may be accompanied by immunodeficiency (e.g., mutations in STAT1 or PIK3CD). These are typically dominant mutations.

Dominant-negative effect. The mutant protein not only fails to perform its function (or performs it suboptimally), but also interferes with the normal function of the protein encoded by the unaffected allele (if the gene is autosomal). This frequently occurs when the protein functions as a multimer (a complex of several subunits), and incorporation of a mutant subunit disrupts the function of the entire complex. This is a dominant mechanism.

Disrupted gene expression. Mutations in regulatory elements may lead to abnormally high or low levels of mRNA and, consequently, protein synthesis. For example, mutations in the promoter region may reduce transcription factor binding and decrease gene expression, mimicking loss of function, but at the level of regulation rather than protein structure.

Genetic heterogeneity of primary immunodeficiencies

Genetically determined immunodeficiencies can be independent diseases or part of syndromes associated with other genetic disorders, such as IgA deficiency in Down syndrome or IgG2 deficiency in sickle cell anemia. These combinations may be coincidental or the result of linked inheritance of genes. Genetically determined diseases of the immune system may manifest solely as symptoms of immune deficiency, such as common variable immunodeficiency or certain forms of severe combined immunodeficiency, or may include additional symptoms, for example, cerebellar ataxia and telangiectasias in Louis-Bar syndrome (Ataxia-Telangiectasia),

кову атаксію і телеангіектазії при синдромі Луї–Барр або геморагічні прояви, зумовлені тромбоцитопатією, при синдромі Віскотта–Олдрича [2].

Незважаючи на те, що ПІД здебільшого визнаються як моногенні захворювання, генетична картина часто ускладнюється такими явищами:

Генетична гетерогенність. Схожий клінічний фенотип імунодефіциту може бути спричинений мутаціями в різних генах. Наприклад, тяжкий комбінований імунодефіцит (SCID) – це не одне захворювання, а синдром, який може бути викликаний мутаціями у десятках різних генів (IL2RG, ADA, RAG1, RAG2, JAK3, DCLRE1C (Artemis) тощо), кожен з яких призводить до блоку розвитку Т-лімфоцитів на різних етапах і, як наслідок, призводить до порушень різних етапів імунної відповіді і потребує різної терапевтичної стратегії. Це підкреслює важливість широкого генетичного тестування при діагностиці ПІД [16] і актуальність пошуку нових генів асоційованих з дефектами імунної системи.

Фенотипова гетерогенність. Різні мутації в одному і тому самому гені або навіть одна і та сама мутація у різних осіб може призводити до різного клінічного фенотипу, варіюючи за тяжкістю, спектром уражень та віком маніфестації. Наприклад, мутації в гені STAT3 можуть викликати класичний Гіпер-IgE синдром, а інші мутації в цьому ж гені – різні форми аутоімунітету або порушення імунної регуляції без типових проявів гіпер-IgE. Це може ускладнювати клінічну класифікацію та вимагає уважного зіставлення генотипу та фенотипу [17].

Змінна пенетрантність та експресивність. Особливо актуально для аутосомно-домінантних ПІД. Не всі носії патогенного варіанта можуть мати клінічні прояви (неповна пенетрантність), а у тих, хто має прояви, їхня тяжкість може значно відрізнятися (змінна експресивність). Це може бути зумовлено впливом інших генетичних факторів або факторів навколишнього середовища [17].

Роль поліморфізму та модифікуючих генів. Навіть при наявності «основної» моногенної мутації, клінічний перебіг та тяжкість ПІД можуть модифікуватися варіантами (поліморфізмами) в інших генах, які кодуєть компоненти імунної системи або беруть участь у супутніх процесах. Ці «модифікуючі гени» або полігенна природа можуть впливати на ефективність компенсаторних механізмів, схильність до певних типів інфекцій чи аутоімунних ускладнень. Дослідження [18] вказує на можливий внесок навіть некодуючих частин геному (делеції регуляторних ділянок гена) у прояв захворювання. Це пояснює, чому особи з однією і тією ж мутацією можуть мати різний прогноз, клінічний поліморфізм та відповідь на лікування.

Таким чином, генетика первинних імунодефіцитів є динамічною галуззю, що постійно розвивається. Розуміння різноманіття генетичних змін, типів успадкування та складних взаємозв'язків між генотипом та фенотипом є фундаментальним для сучасної діагностики та лікування цих захворювань [16, 17].

Класифікація первинних імунодефіцитів за генетичними дефектами та порушеною ланкою імунітету

Система класифікації первинних імунодефіцитів (ПІД) постійно оновлюється Міжнародним союзом

or hemorrhagic manifestations caused by thrombocytopathy in Wiskott–Aldrich syndrome [2].

Although PIDs are generally classified as monogenic disorders, the genetic picture is often complicated by the following phenomena:

Genetic heterogeneity. A similar clinical phenotype of immunodeficiency can be caused by mutations in different genes. For example, severe combined immunodeficiency (SCID) is not a single disease but a syndrome that can result from mutations in dozens of different genes (IL2RG, ADA, RAG1, RAG2, JAK3, DCLRE1C (Artemis), etc.), each leading to a block in T-cell development at different stages. As a result, different aspects of the immune response are impaired, requiring distinct therapeutic strategies. This underscores the importance of comprehensive genetic testing in the diagnosis of PID [16] and the relevance of searching for new genes associated with immune system defects.

Phenotypic heterogeneity. Different mutations in the same gene – or even the same mutation in different individuals can result in varied clinical phenotypes, differing in severity, range of manifestations, and age of onset. For example, mutations in the STAT3 gene can cause the classic Hyper-IgE syndrome, while other mutations in the same gene may lead to various forms of autoimmunity or immune dysregulation without the typical features of Hyper-IgE. This can complicate clinical classification and requires careful correlation between genotype and phenotype [17].

Variable penetrance and expressivity. This is especially relevant for autosomal dominant PIDs. Not all carriers of a pathogenic variant will exhibit clinical symptoms (incomplete penetrance), and among those who do, the severity of symptoms can vary greatly (variable expressivity). This may be influenced by other genetic factors or environmental conditions [17].

The role of polymorphism and modifier genes. Even in the presence of a «primary» monogenic mutation, the clinical course and severity of PID can be modified by variants (polymorphisms) in other genes that encode immune system components or are involved in related processes. These «modifier genes» or polygenic influences can affect the efficacy of compensatory mechanisms, susceptibility to certain types of infections, or autoimmune complications. Study [18] suggests a possible contribution of even non-coding genomic regions (such as deletions in gene regulatory elements) to disease manifestation. This helps explain why individuals with the same mutation may have different prognoses, clinical variability, and responses to treatment.

Thus, the genetics of primary immunodeficiencies is a dynamic and constantly evolving field. Understanding the diversity of genetic alterations, inheritance patterns, and complex interactions between genotype and phenotype is fundamental for modern diagnosis and treatment of these disorders [16, 17].

Classification of Primary Immunodeficiencies by Genetic Defects and Affected Immune Pathways

The classification system for primary immunodeficiencies (PIDs) is continually updated by the Interna-

імунологічних товариств (IUIS) для відображення зростаючої кількості ідентифікованих генетичних дефектів та кращого розуміння патогенезу цих захворювань. Сучасна класифікація груп ПІД на основі основної ланки імунної системи, що є ураженою, хоча багато форм мають перехресні дефекти. Розуміння цієї класифікації та генетичних основ у межах кожної групи є життєво важливим для діагностики та менеджменту пацієнтів.

Згідно з оновленою класифікацією Міжнародного союзу імунологічних товариств (MCIT International Union of Immunological Societies, IUIS) від 2019 року первинні імунodefіцити / вроджені помилки імунітету діляться на 10 груп:

1. Комбіновані імунodefіцити або Імунodefіцити, що впливають на клітинний та гуморальний імунітет.
2. Комбіновані імунodefіцити з пов'язаними або синдромними ознаками.
3. Переважний дефіцит антитіл або ПІД з переважним порушенням синтезу антитіл.
4. Захворювання внаслідок імунної дисрегуляції.
5. Вроджені дефекти кількості та функції фагоцитів або дефекти фагоцитів.
6. Дефекти вродженого імунітету.
7. Порушення системи комплементу.
8. Аутозапальні захворювання.
9. Фенокопії ПІД (захворювання, клінічно східні з ПІД, але не спадкові).
10. Синдроми недостатності кісткового мозку (Класифікація Міжнародного Союзу імунологічних товариств (MCIT) 2019) [15].

Генетичні аспекти

Комбінованих імунodefіцитів

Комбіновані імунodefіцити (ураження Т- та В-клітин) – група включає розлади, які характеризуються значним порушенням як клітинного (опосередкованого Т-лімфоцитами), так і гуморального (опосередкованого В-лімфоцитами та антитілами) імунітету. Ці дефекти часто виникають внаслідок порушень розвитку або функції Т-лімфоцитів, оскільки Т-хелпери критично важливі для активації В-клітин та продукції ефективних антитіл. Спектр тяжкості у цій групі широкий – від найтяжчих форм, що загрожують життю у ранньому віці, до більш помірних станів, що проявляються пізніше.

Тяжкий комбінований імунodefіцит (Severe Combined Immunodeficiency – SCID)

SCID є найтяжчою формою ПІД і характеризується майже повною відсутністю функціональних Т-лімфоцитів, що призводить до глибокого дефіциту клітинного імунітету. Дефекти В-клітин та/або НК-клітин також часто присутні, залежно від специфічного генетичного дефекту. Без своєчасного лікування (як правило, трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин), SCID є летальним у перші роки життя.

Ключові клінічні прояви: Маніфестують у перші кілька місяців життя з рецидивними, тяжкими, часто опортуністичними інфекціями (спричиненими грибами, вірусами, специфічними бактеріями, наприклад, *Pneumocystis jirovecii*). Характерні затримка фізичного розвитку («failure to thrive»), хронічна діарея, кандидоз слизових оболонок. Це класичний «синдром дитини в бульбашці» – потреба у повному захисті від зовнішнього середовища [2].

tional Union of Immunological Societies (IUIS) to reflect the growing number of identified genetic defects and a better understanding of the pathogenesis of these disorders. The current classification groups PIDs based on the primary component of the immune system that is affected, although many forms involve overlapping defects. Understanding this classification and the genetic basis within each group is crucial for the diagnosis and management of patients.

According to the updated classification of the International Union of Immunological Societies (IUIS) from 2019, primary immunodeficiencies / inborn errors of immunity are divided into 10 groups:

1. Combined immunodeficiencies or Immunodeficiencies affecting both cellular and humoral immunity.
2. Combined immunodeficiencies with associated or syndromic features.
3. Predominantly antibody deficiencies or PIDs with predominantly impaired antibody production.
4. Diseases of immune dysregulation.
5. Congenital defects of phagocyte number or function or phagocyte defects.
6. Defects of innate immunity.
7. Complement deficiencies.
8. Autoinflammatory disorders.
9. Phenocopies of PID (conditions clinically resembling PID but not inherited).
10. Bone marrow failure syndromes (Classification of the International Union of Immunological Societies (IUIS), 2019) [15].

Genetic Aspects

of Combined Immunodeficiencies

Combined immunodeficiencies (affecting T and B cells) – this group includes disorders characterized by significant impairment of both cellular immunity (mediated by T lymphocytes) and humoral immunity (mediated by B lymphocytes and antibodies). These defects often arise from abnormalities in the development or function of T lymphocytes, as T-helper cells are critically important for B-cell activation and the production of effective antibodies. The severity spectrum within this group is broad – ranging from the most severe, life-threatening forms in early childhood to milder conditions that manifest later in life.

Severe Combined Immunodeficiency (SCID)

SCID is the most severe form of PID and is characterized by an almost complete absence of functional T lymphocytes, leading to profound cellular immune deficiency. B-cell and/or NK-cell defects are also often present, depending on the specific genetic defect. Without timely treatment (usually hematopoietic stem cell transplantation), SCID is fatal within the first few years of life.

Key clinical manifestations. SCID typically presents within the first few months of life with recurrent, severe, and often opportunistic infections (caused by fungi, viruses, and specific bacteria such as *Pneumocystis jirovecii*). Other hallmark features include failure to thrive, chronic diarrhea, and mucosal candidiasis. This is the classic «bubble boy syndrome» – requiring complete protection from the external environment [2].

Основні генетичні підтипи SCID

Х-зчеплений SCID (SCID-X1). Найчастіша форма ТКІД, на частку яких припадає приблизно 45% усіх випадків, зумовлена мутацією гена IL2RG, який кодує спільний гамма-ланцюг (γ c) рецепторів для багатьох цитокінів (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) в Х-хромосомі. Продукт гена – це компонент (або ланцюг), який є в рецепторі фактора росту Т-клітин, а також в рецепторах інших факторів росту. Позначається як γ c, або загальний гамма-ланцюг. Мутації цього гена призводять до дуже низької кількості Т-лімфоцитів та NK-лімфоцитів при великій кількості В-лімфоцитів (так званий Т-, В+, NK- фенотип). *Тип успадкування:* Х-зчеплене рецесивне. Уражує переважно хлопчиків. *Механізм розвитку дефекту:* мутації в IL2RG порушують передачу сигналів від рецепторів, що критично важливо для розвитку та виживання лімфоїдних клітин, особливо Т- і NK-клітин. *Імунофенотип:* класично Т- В+ NK- (відсутність Т- і NK-клітин, але наявність В-клітин, які, проте, нефункціональні через відсутність Т-хелперів) [19, 20].

Аутосомно-рецесивний SCID. Спричинений мутаціями у різних генах, розташованих на аутосомах. Існує багато генетичних форм, які різняться за ураженням геном та імунофенотипом.

ADA дефіцит (Adenosine deaminase deficiency).

Ген: ADA. *Успадкування:* Аутосомно-рецесивне. *Механізм:* Фермент ADA бере участь у метаболізмі пуринів. Його дефіцит призводить до накопичення токсичних метаболітів, особливо дезоксиаденозину та dATP, які є вкрай токсичними для лімфоцитів, викликаючи їх апоптоз. Недостатність АДА є другою за частотою причиною ТКІД, на частку яких припадає 15% випадків. Новонароджені з цим видом ТКІД мають найнижчу кількість всіх лімфоцитів, а також дуже низьку кількість Т, В, і NK-лімфоцитів. Може супроводжуватися ураженням інших органів (неврологічні порушення, ураження кісток). Ця форма ТКІД успадковується як аутосомно-рецесивна ознака. Вона зустрічається як у хлопчиків, так і у дівчат.

JAK3 дефіцит. Один з видів ТКІД викликається мутаціями гена 19-ї хромосоми, що кодує фермент лімфоцитів Янус-кіназу 3 (Jak3). Цей фермент необхідний для роботи γ c, що описаний вище. *Ген:* JAK3 (Janus kinase 3). *Успадкування:* Аутосомно-рецесивне. *Механізм:* JAK3 є кіназою, що асоціюється з гамма-ланцюгом (γ c). Мутації порушують передачу сигналу від тих же цитокінових рецепторів, що і при мутаціях в IL2RG, по суті імітуючи SCID-X1. *Імунофенотип:* Т- В+ NK- (як при SCID-X1).

Дефекти V(D)J рекомбінації. Порушення процесу, необхідного для формування різноманітних рецепторів на Т- і В-клітинах (TCR та BCR). Недостатність Jak3 є причиною не менше 10% випадків ТКІД.

Дефекти CD3 комплексів. Форми ТКІД, викликані мутаціями генів, що кодують три окремих білкових ланцюги, складові CD3- інший компонент рецепторного комплексу Т-клітин. Такі мутації генів, що викликають ТКІД, призводять до недостатності ланцюгів CD3. *Гени:* CD3D, CD3E, CD3G, CD3Z (CD247) – компоненти CD3 комплексу, що асоціюється з TCR. *Успадкування:* Аутосомно-рецесивне. *Механізм:* Дефекти порушують збірку або експресію TCR-CD3 комплексу на поверхні Т-клітин, що є критичним для їх розвитку в тимусі. *Імунофенотип:* Т- В+ NK+.

Main Genetic Subtypes of SCID

X-linked SCID (SCID-X1). The most common form of SCID, accounting for approximately 45% of all cases, is caused by a mutation in the IL2RG gene, which encodes the common gamma chain (γ c) of receptors for several cytokines (IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15, IL-21) located on the X chromosome. The gene product is a component (or chain) present in the T-cell growth factor receptor as well as in the receptors of other growth factors. It is referred to as γ c or the common gamma chain. Mutations in this gene lead to a very low number of T and NK lymphocytes, with a high number of B lymphocytes (the so-called T- B+ NK- phenotype). *Inheritance pattern:* X-linked recessive. Primarily affects boys. *Pathogenic mechanism:* mutations in IL2RG disrupt signaling from receptors that are critically important for the development and survival of lymphoid cells, especially T and NK cells. *Immunophenotype:* classic T- B+ NK- (absence of T and NK cells, but presence of B cells, which are non-functional due to the lack of T-helper cells) [19, 20].

Autosomal recessive SCID. Caused by mutations in various genes located on autosomes. There are many genetic forms that differ depending on the gene affected and the resulting immunophenotype.

ADA deficiency (Adenosine deaminase deficiency).

Gene: ADA. *Inheritance:* Autosomal recessive. *Mechanism:* The ADA enzyme is involved in purine metabolism. Its deficiency leads to the accumulation of toxic metabolites, particularly deoxyadenosine and dATP, which are extremely toxic to lymphocytes, causing their apoptosis. ADA deficiency is the second most common cause of SCID, accounting for about 15% of cases. Newborns with this form of SCID have the lowest total lymphocyte count, as well as very low levels of T, B, and NK lymphocytes. Other organs may also be affected (neurological disorders, bone abnormalities). This form of SCID is inherited as an autosomal recessive trait and occurs in both boys and girls.

JAK3 deficiency. A type of SCID caused by mutations in a gene on chromosome 19 that encodes the Janus kinase 3 (Jak3) enzyme in lymphocytes. This enzyme is necessary for the function of γ c described above. *Gene:* JAK3 (Janus kinase 3). *Inheritance:* Autosomal recessive. *Mechanism:* JAK3 is a kinase associated with the common gamma chain (γ c). Mutations disrupt signal transduction from the same cytokine receptors as in IL2RG mutations, essentially mimicking SCID-X1. *Immunophenotype:* T- B+ NK- (same as SCID-X1).

V(D)J recombination defects. These are disruptions in the process required to form diverse receptors on T and B cells (TCR and BCR). JAK3 deficiency accounts for at least 10% of SCID cases.

CD3 Complex Defects. These forms of SCID are caused by mutations in genes encoding the three distinct protein chains that make up CD3 – another component of the T-cell receptor complex. Such gene mutations leading to SCID result in CD3 chain deficiency. *Genes:* CD3D, CD3E, CD3G, CD3Z (CD247) – components of the CD3 complex associated with the TCR. *Inheritance:* Autosomal recessive. *Mechanism:* Defects impair the assembly or expression of the TCR-CD3 complex on the surface of T cells, which is critical for their development in the thymus. *Immunophenotype:* T- B+ NK+.

Дефіцит CD45. Тип ТКІД, зумовлений мутаціями гена, що кодує CD45- білок, розміщений на поверхні усіх білих клітин крові та необхідний для функції Т-клітин. *Ген:* PTPRC (protein tyrosine phosphatase, receptor type C), кодує CD45. *Успадкування:* Ауто-сомно-рецесивне. *Механізм:* CD45 є важливою тирозинфосфатазою, критичною для сигналізації під час розвитку та активації лімфоцитів. Дефіцит блокує розвиток Т- і В-клітин на ранніх стадіях. *Імунофенотип:* Зазвичай Т- В- NK+ або Т- В+ NK+.

Недостатність альфа-ланцюга рецептора ІЛ-17. Це форма SCID, зумовлена мутаціями гена 5-ї хромосоми, яка кодує інший компонент рецептора фактора росту – альфа-ланцюг рецептора інтерлейкіна-7 (IL-7R α). Під час підрахунку Т-, В- та NK-клітин з'ясовується, що у дітей першого року життя з цим видом SCID, є В- та NK-клітини, але немає Т-клітин. Проте В-клітини не працюють за відсутності Т-клітин. Недостатність IL-7R α є третьою за частотою причиною SCID, на частку яких припадає 11% випадків. Ця форма успадковується як аутосомно – рецесивна ознака. Вона зустрічається як у хлопчиків, так і у дівчат.

Існують також інші, рідкісні генетичні причини SCID, пов'язані з дефектами інших сигнальних молекул або процесів, важливих для розвитку лімфоцитів. Це чотири типи SCID, молекулярні причини яких невідомі, зумовлені мутаціями генів, що кодують білки, необхідні для розвитку імунних розпізнаючих рецепторів на Т- і В-лімфоцитах. До них належать: недостатність активуючих рекомбіназу генів 1 і 2 (RAG1 and RAG2) (іноді цей стан називають синдромом Оммена), недостатність гена Artemis, недостатність лігази-4. У дітей раннього віку з цими випадками SCID, немає Т- і В-лімфоцитів, тобто є фенотип Т-В-NK+. Всі ці недостатності успадковуються як аутосомно-рецесивні ознаки.

Менш тяжкі комбіновані імунні недостатності. Існує інша група порушень генетичної системи, що призводять до комбінованого імунодефіциту, яка за тяжкістю зазвичай не може бути кваліфікована як тяжкий комбінований імунодефіцит. Список деяких з цих порушень наведений нижче, хоча можуть бути і інші синдроми, які можуть бути кваліфіковані як прояви комбінованої імунної недостатності (KIH), але не внесені у цей список. До кількості таких порушень належить синдром голих лімфоцитів (недостатність МНС класу II), недостатність пуриннуклеозидфосфорилази (ПНФ), недостатність ZAP70, недостатність CD25, гіпоплазія хрящів та волосся, недостатність МНС класу I [19, 20].

Комбіновані імунодефіцити (CID) – менш тяжкі за SCID. Ця категорія включає генетичні дефекти, які також уражають як Т-, так і В-клітинні функції, але не призводять до настільки глибокого дефіциту, як SCID. Часто присутня деяка кількість Т-лімфоцитів, хоча їхня функція або кількість може бути зниженою, а В-клітини можуть бути присутні, але не здатні виробляти достатню кількість функціональних антитіл. Клінічні прояви більш варіабельні, можуть проявлятися пізніше, включати аутоімунні, лімфопроліферативні стани на додаток до інфекційної схильності.

CD45 Deficiency. A form of SCID caused by mutations in the gene encoding CD45 – a protein found on the surface of all white blood cells and necessary for T-cell function. *Gene:* PTPRC (protein tyrosine phosphatase, receptor type C), encodes CD45. *Inheritance:* Autosomal recessive. *Mechanism:* CD45 is an important tyrosine phosphatase, critical for signaling during lymphocyte development and activation. Its deficiency blocks T- and B-cell development at early stages. *Immunophenotype:* Usually T– B– NK+ or T– B+ NK+.

IL-7 Receptor Alpha Chain Deficiency. This form of SCID is caused by mutations in a gene on chromosome 5 encoding a different component of a growth factor receptor – the alpha chain of the interleukin-7 receptor (IL-7R α). When counting T, B, and NK cells, it is found that in infants with this type of SCID, B and NK cells are present, but T cells are absent. However, B cells do not function in the absence of T cells. IL-7R α deficiency is the third most common cause of SCID, accounting for 11% of cases. *Inheritance:* Autosomal recessive. Occurs in both boys and girls.

There are also other rare genetic causes of SCID associated with defects in other signaling molecules or processes essential for lymphocyte development. Four additional types of SCID, whose molecular causes are unknown, are due to mutations in genes that encode proteins required for the development of immune recognition receptors on T and B lymphocytes. These include: Recombinase activating gene 1 and 2 (RAG1 and RAG2) deficiencies (sometimes referred to as Omenn syndrome). Artemis deficiency. Ligase IV deficiency. In young children with these forms of SCID, there is an absence of both T and B lymphocytes, resulting in a T– B– NK+ phenotype. All of these deficiencies are inherited in an autosomal recessive manner.

Less Severe Combined Immunodeficiencies. There is another group of genetic disorders leading to combined immunodeficiency that, in terms of severity, generally does not qualify as severe combined immunodeficiency (SCID). A list of some of these disorders is provided below, although other syndromes may also be classified as manifestations of combined immunodeficiency (CID) but are not included in this list. These conditions include: Bare lymphocyte syndrome (MHC class II deficiency). Purine nucleoside phosphorylase (PNP) deficiency. ZAP70 deficiency. CD25 deficiency. Cartilage-hair hypoplasia. MHC class I deficiency [19, 20].

Combined Immunodeficiencies (CID) – Less Severe than SCID. This category includes genetic defects that also impair both T- and B-cell functions but do not result in such profound deficiency as SCID. There is often a certain number of T lymphocytes present, although their function or count may be reduced, and B cells may be present but unable to produce sufficient amounts of functional antibodies. Clinical manifestations are more variable, may appear later, and may include autoimmune and lymphoproliferative conditions in addition to increased susceptibility to infections.

Основні генетичні форми CID (приклади)

Дефіцит CD40L (X-зчеплений гіпер-IgM синдром, HIGM1). *Ген:* TNFSF5, кодує CD40L (CD154). *Успадкування:* X-зчеплене рецесивне. *Механізм:* CD40L на активованих Т-клітинах взаємодіє з CD40 на В-клітинах та інших APC. Ця взаємодія критично важлива для Т-залежної активації В-клітин, перемикання класів антитіл (class switch recombination) та формування центрів гермінації. Дефект CD40L призводить до нездатності В-клітин переключатися з синтезу IgM на інші класи антитіл (IgG, IgA, IgE) та до порушення афінного дозрівання антитіл. Також порушується взаємодія Т-клітин з макрофагами/дендритними клітинами. *Клінічні прояви:* Високий рівень IgM у сироватці крові при низьких рівнях IgG, IgA, IgE. Підвищена схильність до бактеріальних інфекцій (особливо піогенними бактеріями), а також опортуністичних інфекцій (Pneumocystis jirovecii) та уражень печінки/жовчних шляхів (наприклад, криптоспоридіоз) [21].

Дефіцит ICOS. *Ген:* ICOS (Inducible T-cell COStimulator). *Успадкування:* Аутосомно-рецесивне. *Механізм:* ICOS є ко-стимуляторним рецептором на Т-клітинах, важливим для диференціації фолікулярних Т-хелперів (Tfh) та підтримки їхньої функції у центрах гермінації. Дефіцит порушує Tfh-залежну активацію та дозрівання В-клітин. *Клінічні прояви:* Комбінований імунодефіцит з переважним дефектом продукції антитіл, низькими рівнями IgG, IgA, а також може супроводжуватися лімфопроліферацією та аутоімунними проявами [22].

Дефіцит ZAP70. *Ген:* ZAP70 (Zeta-chain-associated protein kinase 70). *Успадкування:* Аутосомно-рецесивне. *Механізм:* ZAP70 є ключовою тирозинкіназою, що ініціює сигналізацію від TCR. Мутації в ZAP70 блокують або значно порушують передачу сигналу через TCR, що призводить до порушення розвитку Т-клітин. *Імунофенотип:* Характерний фенотип Т-клітин: низька кількість CD4+ Т-клітин, тоді як CD8+ Т-клітини можуть бути присутні у нормальній або навіть підвищеній кількості, але вони є нефункціональними через залежність їхнього розвитку від сигналізації через CD4+ Т-клітини. Призводить до тяжкого дефіциту клітинного імунітету та вторинного дефекту гуморального імунітету [23].

Дефіцит CORO1A. *Ген:* CORO1A (Coronin 1A). *Успадкування:* Аутосомно-рецесивне. *Механізм:* Coronin 1A є білком, що залучений до динаміки актинового цитоскелета та важливий для виживання Т-лімфоцитів та їх виходу з тимуса. Дефіцит призводить до значного зменшення кількості Т-клітин. *Клінічні прояви:* Тяжкий комбінований імунодефіцит, часто асоційований з неврологічними аномаліями [24].

Синдроми імунної дисрегуляції з CID. Деякі генетичні дефекти призводять до порушення регуляції імунної відповіді, що може проявлятися як аутоімунними та лімфопроліферативними станами, так і супутнім імунодефіцитом.

LRBA дефіцит (дефіцит LPS-responsive beige-like anchor protein). *Ген:* LRBA. *Успадкування:* Аутосомно-рецесивне. *Механізм:* LRBA важливий для транспорту та стабільності інгібіторного рецептора CTLA4, особливо в регуляторних Т-клітинах (Tregs). Дефіцит CTLA4 на поверхні клітин призводить до порушення супресивної функції Tregs та гіперактивації ефек-

Main Genetic Forms of CID (Examples)

CD40L Deficiency (X-linked Hyper-IgM Syndrome, HIGM1). *Gene:* TNFSF5, encodes CD40L (CD154). *Inheritance:* X-linked recessive. *Mechanism:* CD40L on activated T cells interacts with CD40 on B cells and other antigen-presenting cells (APCs). This interaction is critically important for T cell-dependent B cell activation, class switch recombination, and germinal center formation. A CD40L defect leads to the inability of B cells to switch from producing IgM to other antibody classes (IgG, IgA, IgE) and impairs affinity maturation of antibodies. It also disrupts T cell interactions with macrophages and dendritic cells. *Clinical manifestations:* Elevated serum IgM levels with low levels of IgG, IgA, and IgE. Increased susceptibility to bacterial infections (especially with pyogenic bacteria), opportunistic infections (e.g., Pneumocystis jirovecii), and hepatobiliary involvement (e.g., cryptosporidiosis). [21].

ICOS Deficiency. *Gene:* ICOS (Inducible T-cell COStimulator). *Inheritance:* Autosomal recessive. *Mechanism:* ICOS is a co-stimulatory receptor on T cells, important for differentiation and function of follicular helper T cells (Tfh) in germinal centers. Deficiency disrupts Tfh-dependent activation and maturation of B cells. *Clinical manifestations:* Combined immunodeficiency with a predominant defect in antibody production, low levels of IgG and IgA, and may also be accompanied by lymphoproliferation and autoimmune manifestations. [22].

ZAP70 Deficiency. *Gene:* ZAP70 (Zeta-chain-associated protein kinase 70). *Inheritance:* Autosomal recessive. *Mechanism:* ZAP70 is a key tyrosine kinase that initiates signaling from the T-cell receptor (TCR). Mutations in ZAP70 block or severely impair signal transduction through the TCR, leading to impaired T-cell development. *Immunophenotype:* Characteristic T-cell phenotype: low number of CD4+ T cells, while CD8+ T cells may be present in normal or even elevated numbers, but are non-functional due to their development depending on signaling through CD4+ T cells. Leads to severe cellular immunodeficiency and secondary humoral immune defects. [23].

CORO1A Deficiency. *Gene:* CORO1A (Coronin 1A). *Inheritance:* Autosomal recessive. *Mechanism:* Coronin 1A is a protein involved in actin cytoskeleton dynamics and is essential for T-cell survival and their egress from the thymus. Deficiency leads to a significant reduction in the number of T cells. *Clinical manifestations:* Severe combined immunodeficiency often associated with neurological abnormalities. [24].

Immunodysregulation Syndromes with CID. Some genetic defects lead to impaired regulation of immune responses, manifesting as autoimmune and lymphoproliferative conditions along with associated immunodeficiency.

LRBA Deficiency (LPS-responsive beige-like anchor protein deficiency). *Gene:* LRBA. *Inheritance:* Autosomal recessive. *Mechanism:* LRBA is important for the transport and stability of the inhibitory receptor CTLA4, particularly in regulatory T cells (Tregs). CTLA4 deficiency on the cell surface leads to impaired suppressive function of Tregs and hyperactivation of effector T cells.

торних Т-клітин. *Клінічні прояви*: Синдром, що нагадує аутоімунну поліендокринопатію-кандидоз-ектодермальну дистрофію (APECED), але з аутосомно-рецесивним успадкуванням. Характеризується тяжкими аутоімуними проявами (ентеропатія, цитопенії, ендокринопатії), лімфопроліферацією та варіабельним дефіцитом антитіл/CID [25].

CTLA4 гаплонедостатність. Ген: CTLA4. Успадкування: Аутосомно-домінантне. Механізм: Наявність лише однієї функціональної копії гена CTLA4 є недостатньою для забезпечення нормальної імунної регуляції. Як і при дефіциті LRBA, це призводить до порушення функції Tregs та гіперактивації імунної системи. *Клінічні прояви*: Схожий на LRBA-дефіцит синдром з тяжкою аутоімунністю, лімфопроліферацією та варіабельним CID [26].

Мутації з набуттям функції в STAT1. Ген: STAT1. Успадкування: Аутосомно-домінантне. Механізм: Мутації призводять до гіперактивації STAT1, фактора транскрипції, який є ключовим у сигналізації багатьох цитокінів, особливо інтерферонів. Хоча інтерферони важливі для противірусного захисту, гіперактивація STAT1 може порушувати розвиток лімфоцитів та викликати аутоімунну дисрегуляцію. *Клінічні прояви*: Широкий спектр проявів, включаючи схильність до хронічних грибкових інфекцій (особливо Candida), вірусних інфекцій, аутоімуних захворювань та варіабельного дефіциту Т- і В-клітин [27].

Clinical manifestations: A syndrome resembling autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy (APECED), but with autosomal recessive inheritance. Characterized by severe autoimmune features (enteropathy, cytopenias, endocrinopathies), lymphoproliferation, and variable antibody deficiency/CID [25].

CTLA4 Haploinsufficiency. Gene: CTLA4. Inheritance: Autosomal dominant. Mechanism: Having only one functional copy of the CTLA4 gene is insufficient to ensure proper immune regulation. As in LRBA deficiency, this leads to impaired Treg function and immune system hyperactivation. *Clinical manifestations*: A syndrome similar to LRBA deficiency, with severe autoimmunity, lymphoproliferation, and variable CID [26].

Gain-of-function mutations in STAT1. Gene: STAT1. Inheritance: Autosomal dominant. Mechanism: Mutations lead to hyperactivation of STAT1, a transcription factor that is key in the signaling of many cytokines, especially interferons. While interferons are important for antiviral defense, hyperactivation of STAT1 can impair lymphocyte development and cause autoimmune dysregulation. *Clinical manifestations*: A wide spectrum of manifestations, including susceptibility to chronic fungal infections (especially Candida), viral infections, autoimmune diseases, and variable deficiency of T and B cells [27].

ВИСНОВКИ

Огляд категорії Комбінованих імунодефіцитів демонструє значну генетичну та фенотипову гетерогенність ПІД. Ідентифікація конкретного генетичного дефекту є фундаментальною для розуміння патогенезу, точної діагностики та вибору оптимального лікування.

Молекулярно-генетична діагностика сьогодні є ключовим етапом менеджменту пацієнта з ПІД. Вона дозволяє не тільки своєчасно розпочати адекватну терапію (наприклад, трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин або ферментозамісну терапію), але й уникнути неефективних або шкідливих втручань. Крім того, точний генетичний діагноз забезпечує можливість прогнозування перебігу хвороби, скринінгу родичів, генетичного консультування та пренатальної діагностики [28].

Особливо перспективним напрямом є терапія, заснована на генетичних інтервенціях – від генної терапії (вже схваленої для ADA-SCID) до редагування геному з використанням технологій CRISPR/Cas9. Ці методи обіцяють не просто компенсувати дефекти, а виправити їх на молекулярному рівні, що відкриває шлях до повного вилікування [29].

Варто підкреслити, що сфера імуногенетики первинних імунодефіцитів перебуває в активному розвитку. З кожним роком зростає кількість відкритих генетичних причин, розробляються нові методи терапії, і все більше пацієнтів отримують шанс на повноцінне життя. Інтенсивні дослідження в цій галузі є не лише науковою необхідністю, а й надією для тисяч родин у всьому світі.

CONCLUSIONS

The review of the category of Combined Immunodeficiencies (CID) demonstrates significant genetic and phenotypic heterogeneity of Primary Immunodeficiencies (PIDs). Identification of the specific genetic defect is fundamental for understanding pathogenesis, accurate diagnosis, and the selection of optimal treatment.

Molecular genetic diagnostics today are a key stage in the management of patients with CID. It allows not only timely initiation of adequate therapy (e.g., hematopoietic stem cell transplantation or enzyme replacement therapy), but also the avoidance of ineffective or harmful interventions. Moreover, a precise genetic diagnosis enables prognosis of disease course, screening of relatives, genetic counseling, and prenatal diagnosis [28].

A particularly promising direction is therapy based on genetic interventions – from gene therapy (already approved for ADA-SCID) to genome editing using CRISPR/Cas9 technologies. These methods promise not just to compensate for defects but to correct them at the molecular level, opening the path to complete cure [29].

In summary, it is worth emphasizing that the field of immunogenetics of primary immunodeficiencies is rapidly evolving. Every year, the number of discovered genetic causes increases, new treatment methods are being developed, and more and more patients are gaining a chance at a full life. Intensive research in this field is not only a scientific necessity but also a hope for thousands of families around the world.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

- Kaidashev I.P. Suchasni aspekty molekuliarnykh osnov pervynykh imunodefitsitiv. *Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektsiologiya*. 2009. № 5 (24). С. 39–42. URL: <https://kiai.com.ua/ua/archive/2009/5%2824%29/article-314/suchasni-aspekty-molekul-yarnih-osnov-pervynnih-imunodefitsitiv>
- Malytsev D.B. Klasifikatsiya, klinichni proyavi, diagnostika i likuvannya pervynykh minornykh imunodefitsitiv lyudyni. *Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektsiologiya*. 2021. № 1 (130). С. 20–28. URL: <https://kiai.com.ua/ua/archive/2021/1%28130%29/pages-20-28/klasifikatsiya-klinichni-proyavi-diagnostika-i-likuvannya-pervynnih-minornykh-imunodefitsitiv-lyudyni>
- Demirdag Y., Fuleihan R., Orange J.S., Yu J.E. New primary immunodeficiencies 2021 context and future. *Current Opinion in Pediatrics*. 2021. Vol. 33, № 6. P. 657–675. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001075>
- Yu J.E. New primary immunodeficiencies 2023 update. *Current Opinion in Pediatrics*. 2024. Vol. 36, № 1. P. 112–123. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001315>
- Notarangelo L.D. Primary immunodeficiencies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010. Vol. 125, № 2 Suppl 2. P. S182–S194. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.053>
- Aytekin G., Vaqar S. X-linked immunodeficiency. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556004/>
- Cardenas-Morales M., Hernandez-Trujillo V.P. Agammaglobulinemia: from X-linked to autosomal forms of disease. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology*. 2022. Vol. 63, № 1. P. 22–35. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08870-5>
- Alizadeh Z., Dashti P., Mazinani M., Nourizadeh M., Shakerian L., Tajik S., Movahedi M., Mamishi S., Pourpak Z., Fazlollahi M.R. Clinical and genetic study of X-linked agammaglobulinemia patients (The benefit of early diagnosis). *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2020. Vol. 19, № 3. P. 305–309. DOI: <https://doi.org/10.18502/ijaa.v19i3.3458>
- Bousfiha A., Jeddane L., Picard C., Ailal F., Bobby Gaspar H., Al-Herz W., Chatila T., Crow Y.J., Cunningham-Rundles C., Etzioni A. et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *Journal of Clinical Immunology*. 2018. Vol. 38, № 1. P. 129–143. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0465-8>
- Kohn L.A., Kohn D.B. Gene therapies for primary immune deficiencies. *Frontiers in Immunology*. 2021. Vol. 12. P. 648951. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.648951>
- Brodzski N., Frazer-Abel A., Grumach A.S., Kirschfink M., Litzman J., Perez E., Seppänen M.R.J., Sullivan K.E., Jolles S. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, Diagnosis, and Management. *Journal of Clinical Immunology*. 2020. Vol. 40, № 4. P. 576–591. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00754-1>
- Segundo G.R.S. Genetic-molecular characterization in the diagnosis of primary immunodeficiencies. *Jornal de Pediatria (Rio J)*. 2021. Vol. 97, Suppl. 1. P. S3–S9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.09.007>
- Picard C., Fischer A. Contribution of high-throughput DNA sequencing to the study of primary immunodeficiencies. *European Journal of Immunology*. 2014. Vol. 44, № 10. P. 2854–2861. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201444669>
- Nijman I.J., van Montfrans J.M., Hoogstraal M., Boes M.L., van de Corput L., Renner E.D., van Zon P., van Lieshout S. Targeted next-generation sequencing: a novel diagnostic tool for primary immunodeficiencies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014. Vol. 133, № 2. P. 529–534. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.032>
- Tangye S.G., Al-Herz W., Bousfiha A. et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology*. 2020. Vol. 40. P. 24–64. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>
- Caba L., Gug C., Gorduz E.V. Heterogeneity in combined immunodeficiencies with associated or syndromic features (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021. Vol. 21, № 1. P. 84. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9517>
- Delavari S., Rasouli S.E., Fekrvand S., Chavoshzade Z., Mahdavi S.A., Shirmast P., Sharafian S., Sherkat R. Clinical heterogeneity in families with multiple cases of inborn errors of immunity. *Clinical Immunology*. 2024. Vol. 259. P. 109896. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2024.109896>
- Thaventhiran J.E.D., Lango Allen H., Burren O.S., Rae W., Greene D., Staples E., Zhang Z., Farmery J.H.R., Simeoni I., Rivers E. et al. Whole-genome sequencing of a sporadic primary immunodeficiency cohort. *Nature*. 2020. Vol. 583, № 7814. P. 90–95. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2265-1>
- Aranda C.S., Gouveia-Pereira M.P., da Silva C.J.M., Rizzo M.C.F.V., Ishizuka E., de Oliveira E.B., Condino-Neto A. Severe combined immunodeficiency diagnosis and genetic defects. *Immunological Reviews*. 2024. Vol. 322, № 1. P. 138–147. DOI: <https://doi.org/10.1111/imr.13310>
- Kaidashev I.P. Suchasni aspekty molekuliarnykh osnov pervynykh imunodefitsitiv. *Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektsiologiya*. 2009;5(24):39–42. (In Ukrainian). URL: <https://kiai.com.ua/ua/archive/2009/5%2824%29/article-314/suchasni-aspekty-molekul-yarnih-osnov-pervynnih-imunodefitsitiv>
- Maltsev D.V. Klasifikatsiya, klinichni proyavi, diahnozytyka i likuvannya pervynykh mynornykh imunodefitsitiv liudyny. *Klinichna imunologiya. Alerholohiia. Infektolohiia (Clinical Immunology. Allergology. Infectology)*. 2021;1(130):20–8. (In Ukrainian). URL: <https://kiai.com.ua/ua/archive/2021/1%28130%29/pages-20-28/klasifikatsiya-klinichni-proyavi-diagnostika-i-likuvannya-pervynnih-minornykh-imunodefitsitiv-lyudyni>
- Demirdag Y., Fuleihan R., Orange JS, Yu JE. New primary immunodeficiencies 2021 context and future. *Current Opinion in Pediatrics*. 2021;33(6):657–75. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001075>
- Yu JE. New primary immunodeficiencies 2023 update. *Current Opinion in Pediatrics*. 2024;36(1):112–23. DOI: <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000001315>
- Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;125(2):S182–94. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.07.053>
- Aytekin G, Vaqar S. X-linked immunodeficiency. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556004/>
- Cardenas-Morales M, Hernandez-Trujillo VP. Agammaglobulinemia: from X-linked to autosomal forms of disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2022;63(1):22–35. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08870-5>
- Alizadeh Z, Dashti P, Mazinani M, Nourizadeh M, Shakerian L, Tajik S, et al. Clinical and genetic study of X-linked agammaglobulinemia patients (The benefit of early diagnosis). *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology*. 2020;19(3):305–9. DOI: <https://doi.org/10.18502/ijaa.v19i3.3458>
- Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Ailal F, Gaspar HB, Al-Herz W, et al. The 2017 IUIS phenotypic classification for primary immunodeficiencies. *Journal of Clinical Immunology*. 2018;38(1):129–43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-017-0465-8>
- Kohn LA, Kohn DB. Gene therapies for primary immune deficiencies. *Frontiers in Immunology*. 2021;12:648951. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.648951>
- Brodzski N, Frazer-Abel A, Grumach AS, Kirschfink M, Litzman J, Perez E, Seppänen MRJ, Sullivan KE, Jolles S. European Society for Immunodeficiencies (ESID) and European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency, Autoinflammatory and Autoimmune Diseases (ERN RITA) Complement Guideline: Deficiencies, diagnosis, and management. *Journal of Clinical Immunology*. 2020;40(4):576–91. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00754-1>
- Segundo GRS. Genetic-molecular characterization in the diagnosis of primary immunodeficiencies. *Jornal de Pediatria (Rio de Janeiro)*. 2021;97(1):S3–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jped.2020.09.007>
- Picard C, Fischer A. Contribution of high-throughput DNA sequencing to the study of primary immunodeficiencies. *European Journal of Immunology*. 2014;44(10):2854–61. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201444669>
- Nijman IJ, van Montfrans JM, Hoogstraal M, Boes ML, van de Corput L, Renner ED, van Zon P, van Lieshout S. Targeted next-generation sequencing: a novel diagnostic tool for primary immunodeficiencies. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2014;133(2):529–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2013.08.032>
- Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, et al. Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update on the Classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee. *Journal of Clinical Immunology*. 2020;40:24–64. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-019-00737-x>
- Caba L, Gug C, Gorduz E.V. Heterogeneity in combined immunodeficiencies with associated or syndromic features (Review). *Experimental and Therapeutic Medicine*. 2021;21(1):84. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2020.9517>
- Delavari S, Rasouli SE, Fekrvand S, Chavoshzade Z, Mahdavi S.A., Shirmast P, Sharafian S, Sherkat R. Clinical heterogeneity in families with multiple cases of inborn errors of immunity. *Clinical Immunology*. 2024;259:109896. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2024.109896>
- Thaventhiran JED, Lango Allen H, Burren OS, Rae W, Greene D, Staples E, Zhang Z, Farmery JHR, Simeoni I, Rivers E, et al. Whole-genome sequencing of a sporadic primary immunodeficiency cohort. *Nature*. 2020;583(7814):90–5. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2265-1>
- Aranda CS, Gouveia-Pereira MP, da Silva CJM, Rizzo MCFV, Ishizuka E, de Oliveira EB, Condino-Neto A. Severe combined immunodeficiency diagnosis and genetic defects. *Immunological Reviews*. 2024;322(1):138–47. DOI: <https://doi.org/10.1111/imr.13310>

20. Zhu T., Gong X., Bei F., Ma L., Sun J., Wang J., Qiu G., Sun J., Sun Y., Zhang Y. Primary immunodeficiency-related genes in neonatal intensive care unit patients with various genetic immune abnormalities: a multicentre study in China. *Clinical & Translational Immunology*. 2021. Vol. 10, № 3. P. e1266. DOI: <https://doi.org/10.1002/cti2.1266>
21. Лядова Т.І., Попов М.М., Понтовська О.В., Савво О.М., Козлов О.П., Степановський Ю.С., Оленіч В.Б. Первинний імунodefіцит, дефіцит антитілоутворення: Х-зчеплений синдром гіперімунноглобулінемії М. *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія*. 2021. № 2 (131). С. 39–42. URL: <https://kiai.com.ua/ua/archive/2021/2%28131%29/pages-39-42/pervinniy-imunodeficit-deficit-antitiloutvorenniya-h-zcheplenyi-sindrom-giperimmunoglobulinemiyi-m>
22. Chang J., Bouchard A., Bouklouch Y., Panneton V., Li J., Diamantopoulos N., Mohammed S., Istomine R., Alvarez F., Piccirillo C.A., Suh W.K. ICOS-Deficient Regulatory T Cells Can Prevent Spontaneous Autoimmunity but Are Impaired in Controlling Acute Inflammation. *Journal of Immunology*. 2022. Vol. 209, № 2. P. 301–309. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100897>
23. Abd Elhamed M.M., Wali Y., Youssry I. ZAP-70 mutation: a case with familial autoimmune haemolytic anaemia and immune deficiency. *BMJ Case Reports*. 2024. Vol. 17, № 3. P. e258835. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2023-258835>
24. Punwani D., Pelz B., Yu J., Arva N.C., Schafermak K., Kondratowicz K., Makhija M., Puck J.M. Coronin-1A: immune deficiency in humans and mice. *Journal of Clinical Immunology*. 2015. Vol. 35, № 2. P. 100–107. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0130-z>
25. Gamez-D L., Stepensky P., Seidel M.G., Mitsui N., Austen J.J., Van de Veerdonk F., Kanariou M., Schmitt-Graeff A. The extended phenotype of LPS-responsive beige-like anchor protein (LRBA) deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016. Vol. 137, № 1. P. 223–230. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.009>
26. Sheremet M.I., Sydoruk L.P., Shidlovskiy V.O., Bedeniuk A.D., Kurochkin G.S., Levitsky A.V. Поліморфізм генів apo-1 / fas, ctt4-4 та bcl-2 у пацієнтів, оперованих із приводу вузлової патології щитоподібної залози. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука*. 2017. № 2. С. 13–20. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2017.2.7949>
27. Eren Akarcan S., Ulusoy Severcan E., Edeer Karaca N., Isik E., Aksu G., Migaud M., Evin Gurkan F., Azarsiz E., Puel A., Casanova J.L., Kutukculer N. Gain-of-Function Mutations in STAT1: A Recently Defined Cause for Chronic Mucocutaneous Candidiasis Disease Mimicking Combined Immunodeficiencies. *Case Reports in Immunology*. 2017. Article ID 2846928. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/2846928>
28. Ghosh S., Gaspar H.B. Gene Therapy Approaches to Immunodeficiency. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2017. Vol. 31, № 5. P. 823–834. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.05.003>
29. Booth C., Gaspar H.B., Thrasher A.J. Treating Immunodeficiency through HSC Gene Therapy. *Trends in Molecular Medicine*. 2016. Vol. 22, № 4. P. 317–327. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.02.002>
20. Zhu T., Gong X., Bei F., Ma L., Sun J., Wang J., Qiu G., Sun J., Sun Y., Zhang Y. Primary immunodeficiency-related genes in neonatal intensive care unit patients with various genetic immune abnormalities: a multicentre study in China. *Clinical and Translational Immunology*. 2021;10(3):e1266. DOI: <https://doi.org/10.1002/cti2.1266>
21. Lyadova TI, Popov MM, Piontkovska OV, Savvo OM, Kozlov OP, Stepanovskiy YU, Olenich VB. Primary immunodeficiency, antibody production deficiency: X-linked hyperimmunoglobulinemia syndrome M. *Clinical immunology. Allergology. Infectology*. 2021;(2(131)):39–42. (In Ukrainian). URL: <https://kiai.com.ua/ua/archive/2021/2%28131%29/pages-39-42/pervinniy-imunodeficit-deficit-antitiloutvorenniya-h-zcheplenyi-sindrom-giperimmunoglobulinemiyi-m>
22. Chang J, Bouchard A, Bouklouch Y, Panneton V, Li J, Diamantopoulos N, et al. ICOS-deficient regulatory T cells can prevent spontaneous autoimmunity but are impaired in controlling acute inflammation. *Journal of Immunology*. 2022;209(2):301–9. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.2100897>
23. Abd Elhamed MM, Wali Y, Youssry I. ZAP-70 mutation: a case with familial autoimmune haemolytic anaemia and immune deficiency. *BMJ Case Reports*. 2024;17(3):e258835. DOI: <https://doi.org/10.1136/bcr-2023-258835>
24. Punwani D, Pelz B, Yu J, Arva NC, Schafermak K, Kondratowicz K, et al. Coronin-1A: immune deficiency in humans and mice. *Journal of Clinical Immunology*. 2015;35(2):100–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-015-0130-z>
25. Gamez-D L, Stepensky P, Seidel MG, Mitsui N, Austen JJ, Van de Veerdonk F, et al. The extended phenotype of LPS-responsive beige-like anchor protein (LRBA) deficiency. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2016;137(1):223–30. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.05.009>
26. Sheremet MI, Sydoruk LP, Shidlovskiy VO, Bedeniuk AD, Kurochkin GS, Levitsky AV. Поліморфізм генів apo-1 / fas, ctt4-4 та bcl-2 у пацієнтів, оперованих із приводу вузлової патології щитоподібної залози. *Шпитальна хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука*. 2017;(2):13–20. DOI: <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2017.2.7949>
27. Eren Akarcan S, Ulusoy Severcan E, Edeer Karaca N, Isik E, Aksu G, Migaud M, et al. Gain-of-function mutations in STAT1: a recently defined cause for chronic mucocutaneous candidiasis disease mimicking combined immunodeficiencies. *Case Reports in Immunology*. 2017;2017:2846928. DOI: <https://doi.org/10.1155/2017/2846928>
28. Ghosh S, Gaspar HB. Gene therapy approaches to immunodeficiency. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2017;31(5):823–34. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.05.003>
29. Booth C, Gaspar HB, Thrasher AJ. Treating immunodeficiency through HSC gene therapy. *Trends in Molecular Medicine*. 2016;22(4):317–27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.02.002>

Перспективи подальших досліджень

Перспективи досліджень генетичної зумовленості первинних імунodefіцитів зосереджені на розширенні генетичного скринінгу, а саме проведення повногеномного секвенування (WGS), що дозволяє ідентифікувати мутації у всіх генах, відповідальних за імунну систему, навіть ті, які не були раніше пов'язані з ПІД. Це значно покращує діагностику, особливо у випадках з незрозумілою клінічною картиною. Проведення екзомного секвенування (WES) – дослідження яке фокусується на кодуючих ділянках геному, що містять більшість мутацій, які викликають ПІД. Таргетований скринінг – дослідження генів, пов'язаних з певними клінічними проявами, що прискорює діагностику та зменшує витрати. Дослідження взаємодії генів та факторів навколишнього середовища: дослідження впливу екологічних чинників (інфекції, дієта, вплив токсинів) на фенотип ПІД у хворих з однаковими генетичними дефектами. Розкриття механізмів епігенетичної регуляції імунних генів, які можуть бути модифіковані терапевтично.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

Prospects for further research

Prospects for research into the genetic determination of primary immunodeficiencies are focused on expanding genetic screening, namely whole-genome sequencing (WGS), which allows the identification of mutations in all genes responsible for the immune system, even those that have not been previously associated with PID. This greatly improves diagnosis, especially in cases with unclear clinical presentation. Whole Exome Sequencing (WES) – a test that focuses on the coding regions of the genome that contain most of the mutations that cause PID. Targeted screening is the study of genes associated with certain clinical manifestations, which speeds up diagnosis and reduces costs. Studies of the interaction between genes and environmental factors – study of the impact of environmental factors (infections, diet, toxins) on the phenotype of PID in patients with the same genetic defects. Revealing the mechanisms of epigenetic regulation of immune genes that can be modified therapeutically

Conflict of interest

The author of the manuscript consciously confirm the absence of any actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject matter of the provided materials or that sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Funding information

Автори гарантують, що не отримували жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

The authors declare that they have not received any remuneration in any form that could have influenced the results of the work.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Беляєва Людмила Володимирівна – кандидат біологічних наук, доцент кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: l.belyaeva@karazin.ua
моб.: +38 (098) 289-97-72

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, формулювання мети роботи, підбір літературних джерел за темою роботи, написання тексту статті, формулювання висновків

Вовк Кіра Віталіївна – кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: vovkkira1970@gmail.com
моб.: +38 (073) 488-99-87

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, збір даних, редагування статті.

Шерстюк Людмила Леонідівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: l.l.sherstiuk@karazin.ua
моб.: +38 (050) 400-42-03

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, збір даних, редагування статті.

Власенко Ольга Олександрівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри загальної практики – сімейної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: olga.vlasenko@karazin.ua
моб.: +38 (067) 716-10-23

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, редагування статті.

Bieliiaeva Liudmyla Volodimirivna – Candidate of Biological Sciences, Associate Professor of the Department of General Practice – Family Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: l.belyaeva@karazin.ua
моб.: +38 (098) 289-97-72

Author's contribution: concept and design of the study, formulation of the purpose of the work, selection of literary sources on the topic of the work, writing the text of the article, formulation of conclusions.

Vovk Kira Vitaliivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Practice – Family Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: vovkkira1970@gmail.com
моб.: +38 (073) 488-99-87

Author's contribution: selection of literary sources on the topic of the work, data collection, editing of the article.

Sherstiuk Liudmyla Leonidivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Practice – Family Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: l.l.sherstiuk@karazin.ua
моб.: +38 (050) 400-42-03

Author's contribution: selection of literary sources on the topic of the work, data collection, editing of the article.

Vlasenko Olga Olexandrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of General Practice – Family Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: olga.vlasenko@karazin.ua
моб.: +38 (067) 716-10-23

Author's contribution: selection of literary sources on the topic of the work, data collection, editing of the article.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
22.02.2025

Отримано після рецензування
Received after review
03.04.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
07.06.2025

Опубліковано
Published
30.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-10>
УДК: 616.72-002-085.273:615.28



Роль протиревматичних препаратів, що модифікують перебіг захворювання, у реалізації стратегії «лікування до цільового результату» при ревматоїдному артриті

Гладких Ф. В.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

The role of disease-modifying antirheumatic drugs in the implementation of the «treat-to-target» strategy for rheumatoid arthritis

Hladkykh F.V.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

¹V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine
²State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

ревматоїдний артрит, протиревматичні препарати, метотрексат, інгібітори Janus-кіназ, Treat-to-Target, біосиміляри, глюкокортикостероїди, таргетні препарати.

Для кореспонденції:

Гладких Федір Володимирович
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», відділ променевої патології та паліативної медицини;
вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

© Гладких Ф.В., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Ревматоїдний артрит є хронічним системним аутоімунним захворюванням, яке залишається однією з провідних причин інвалідності у світі. Ефективне управління цією патологією потребує сучасного підходу, орієнтованого на раннє досягнення терапевтичних цілей, запобігання структурним ураженням суглобів та збереження функціональної активності пацієнтів. Стратегія лікування до цільового результату довела свою ефективність, але потребує глибокого розуміння ролі таргетних препаратів, що модифікують перебіг захворювання, серед яких ключове місце займають звичайні синтетичні (метотрексат, лефлуномід та ін.), біологічні (моноклональні антитіла, розчинні рецептори, блокатори рецепторів, протиклітинні антигени) та таргетні синтетичні (інгібітори Janus-кіназ) хворобомодифікуючі протиревматичні препарати.

Мета роботи – охарактеризувати роль протиревматичних препаратів, що модифікують перебіг захворювання, у реалізації стратегії «Treat-to-Target (T2T)» – лікування до цільового результату» при ревматоїдному артриті.

Матеріали та методи дослідження. Виконано пошук та контент-аналіз публікацій за базами даних PubMed, ClinicalKey, Cochrane Library, eBook Business Collection, Google Scholar. Відібрано статті, що висвітлюють сучасні підходи до лікування ревматоїдного артриту, ефективність і безпеку різних груп протиревматичних засобів, а також результати застосування стратегії Treat-to-Target.

Результати. Звичайні синтетичні протиревматичні препарати залишаються основою терапії, з метотрексатом як препаратом першої лінії. Біологічні засоби та таргетні синтетичні протиревматичні препарати застосовуються для пацієнтів з рефрактерним перебігом захворювання або при непереносимості базисної терапії. Впровадження стратегії Treat-to-Target асоціюється з досягненням ремісії у більшості пацієнтів, уповільненням прогресування структурних змін та зниженням інвалідизації. Ефективність терапії залежить від регулярного моніторингу активності захворювання, своєчасної корекції лікування та залучення пацієнтів до процесу прийняття рішень. Проте бар'єрами до впровадження T2T є обмежені ресурси системи охорони здоров'я, недостатня доступність інноваційних препаратів та потреба в покращенні комунікації між лікарем і пацієнтом.

Висновки. Стратегія Treat-to-Target, що передбачає індивідуалізацію лікування та комбіноване використання протиревматичних препаратів, є основою сучасного менеджменту ревматоїдного артриту. Її успішна реалізація потребує міждисциплінарної співпраці, доступності терапії та підвищення обізнаності пацієнтів про захворювання.

Для цитування:

Гладких Ф.В. Роль протиревматичних препаратів, що модифікують перебіг захворювання, у реалізації стратегії «лікування до цільового результату» при ревматоїдному артриті. *Каразінський імунологічний журнал*. 2025. Т. 8, № 1(15). С. 136–159. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-10>

Key words:

rheumatoid arthritis, disease-modifying antirheumatic drugs, methotrexate, Janus kinase inhibitors, Treat-to-Target, biosimilars, glucocorticosteroids, targeted therapies.

For correspondence:

Hladkykh Fedir Volodymyrovych
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine;
82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

© *Hladkykh F.V.*, 2025

ABSTRACT

Background. Rheumatoid arthritis is a chronic systemic autoimmune disease that remains one of the leading causes of disability worldwide. Effective management of this condition requires a modern approach focused on the early achievement of therapeutic targets, prevention of structural joint damage, and preservation of patients' functional capacity. The treat-to-target strategy has proven effective but requires a deep understanding of the role of disease-modifying antirheumatic drugs, among which methotrexate, Janus kinase inhibitors, targeted therapies, and biosimilars hold key positions.

Purpose – to characterize the role of disease-modifying antirheumatic drugs in the implementation of the «treat-to-target» strategy in rheumatoid arthritis.

Materials and Methods. A search and content analysis of publications was conducted using PubMed, ClinicalKey, Cochrane Library, eBook Business Collection, and Google Scholar databases. Articles covering modern approaches to the treatment of rheumatoid arthritis, the efficacy and safety of different antirheumatic drugs, and the results of applying the Treat-to-Target strategy were selected.

Results. Conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs remain the cornerstone of therapy, with methotrexate as the first-line option. Biologic and targeted synthetic agents are used in cases of refractory disease or intolerance to baseline therapy. Implementation of the Treat-to-Target strategy is associated with achieving remission in most patients, slowing structural damage progression, and reducing disability. The effectiveness of therapy depends on regular disease activity monitoring, timely treatment adjustments, and involving patients in decision-making. Barriers to implementation include limited healthcare resources, insufficient access to innovative drugs, and the need to improve doctor-patient communication.

Conclusions. The Treat-to-Target strategy, based on individualized treatment approaches and active use of disease-modifying antirheumatic drugs, forms the foundation of modern rheumatoid arthritis management. Successful implementation requires multidisciplinary collaboration, therapy accessibility, and increased patient awareness.

For citation:

Hladkykh FV. The role of disease-modifying antirheumatic drugs in the implementation of the «treat-to-target» strategy for rheumatoid arthritis. *Karazin Journal of Immunology*. 2025;8(1(15)):136–159. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-10>

ВСТУП

За даними Глобального тягаря захворювань (Global Burden of Disease – GBD), у 2020 р. ревматоїдний артрит (РА) вражав близько 17,6 млн людей у світі. При цьому скоригована за віком поширеність становила 0,21%, що свідчить про значне глобальне поширення даного захворювання [1–3]. Порівняно з 1990 р. цей показник зріс на 14,1%, що вказує на стійку тенденцію до збільшення захворюваності на РА у світі [2, 3]. Згідно з прогнозами дослідників GBD 2021 р., до 2050 року очікується подальше зростання кількості пацієнтів із РА, яке досягне близько 31,7 млн осіб [2–4]. Така динаміка є надзвичайно тривожною, оскільки свідчить про поступове наростання медико-соціального та економічного тягаря цього захворювання в глобальному масштабі.

Важливо підкреслити, що економічний тягар, який супроводжує РА, традиційно залишається недооціненим. Згідно з даними досліджень, проведених у сфері фармакоекономіки та аналізу витрат на охорону здоров'я, прямі витрати на лікування РА,

INTRODUCTION

According to the Global Burden of Disease (GBD) data, in 2020, rheumatoid arthritis (RA) affected approximately 17.6 million people worldwide. The age-standardized prevalence was 0.21%, indicating a significant global spread of the disease [1–3]. Compared to 1990, this figure increased by 14.1%, pointing to a steady upward trend in the global incidence of RA [2, 3]. According to projections from GBD researchers in 2021, the number of RA patients is expected to continue rising, reaching approximately 31.7 million by 2050 [2–4]. This dynamic is extremely alarming, as it indicates a gradual increase in the medical, social, and economic burden of this disease on a global scale.

It is important to emphasize that the economic burden associated with RA traditionally remains underestimated. According to studies in the field of pharmacoeconomics and healthcare expenditure analysis, the direct costs of RA treatment including pharmacotherapy, diagnostic procedures, medical supervision, and hospitalization as well as indirect costs related to reduced

включаючи фармакотерапію, діагностичні процедури, медичний нагляд та госпіталізацію, а також непрямі витрати, пов'язані зі зниженням продуктивності праці, інвалідністю та передчасною смертністю, становлять значну частку від загальних витрат системи охорони здоров'я [5, 6]. Проте, у багатьох країнах світу, включаючи держави з високим рівнем доходів, систематична оцінка цього фінансового навантаження проводиться рідко, що призводить до хронічного недофінансування програм ранньої діагностики та лікування РА. Це, у свою чергу, зумовлює прогресування хвороби, збільшення частоти ускладнень та зниження якості життя пацієнтів [1].

Сучасний підхід до лікування хворих на РА зазнав суттєвих змін завдяки поглибленню розуміння патогенетичних механізмів цього захворювання, що стало можливим завдяки активному розвитку фундаментальних і клінічних досліджень. Упродовж останніх десятиліть було розроблено та впроваджено низку інноваційних терапевтичних препаратів, спрямованих на ключові ланки патогенезу РА. Це дозволило значно поліпшити контроль запального процесу, знизити активність захворювання, сповільнити деструкцію кісткової та хрящової тканини, а також запобігти розвитку тяжких ускладнень, таких як деформація суглобів та інвалідизація пацієнтів [1, 7]. Однак, незважаючи на значний прогрес у фармакотерапії, повне вилікування РА (рис. 1) наразі залишається недосяжним завданням, що пов'язано з аутоімунним характером захворювання, його хронічним перебігом, залученням до патологічного процесу численних клітинних та гуморальних факторів, а також складністю регуляції імунної відповіді.

work productivity, disability, and premature mortality, constitute a significant share of total healthcare system expenses [5, 6]. However, in many countries, including high-income nations, a systematic assessment of this financial burden is rarely conducted, leading to chronic underfunding of early diagnosis and treatment programs for RA. This, in turn, contributes to disease progression, increased complication rates, and reduced quality of life for patients [1].

Modern approaches to RA treatment have undergone significant changes due to an improved understanding of the disease's pathogenic mechanisms, made possible by advances in both fundamental and clinical research. Over the past decades, a number of innovative therapeutic agents targeting key elements of RA pathogenesis have been developed and introduced. These advancements have significantly improved the control of inflammation, reduced disease activity, slowed the destruction of bone and cartilage tissue, and helped prevent serious complications such as joint deformities and patient disability [1, 7]. However, despite substantial progress in pharmacotherapy, a complete cure for RA (Fig. 1) remains an unattainable goal at present. This is due to the autoimmune nature of the disease, its chronic course, the involvement of numerous cellular and humoral factors in the pathological process, and the complexity of regulating the immune response.



Рис. 1. Симптоматичне та патогенетичне лікування ревматичних захворювань
Fig. 1. Symptomatic and pathogenetic treatment of rheumatic diseases

Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ) та глюкокортикостероїди (ГКС) широко використовуються для купірування больового синдрому та зменшення запальних проявів у пацієнтів із РА. Однак, численні дослідження продемонстрували, що жодна з цих груп препаратів не здатна ефективно уповільнювати рентгенологічне прогресування РА, тобто зупиняти деструкцію кісткової тканини та попереджати формування ерозій [7]. Крім того, тривале

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and glucocorticosteroids (GCS) are widely used to relieve pain and reduce inflammatory symptoms in patients with RA. However, numerous studies have demonstrated that neither of these drug classes is effective in slowing the radiographic progression of RA i.e., they cannot halt bone destruction or prevent the formation of erosions [7]. Moreover, prolonged use of NSAIDs and GCS is associated with an increased risk of serious side

застосування НПЗЗ та ГКС асоціюється з підвищеним ризиком розвитку серйозних побічних ефектів, включаючи виразкову хворобу шлунка, шлунково-кишкові кровотечі, артеріальну гіпертензію, остеопороз, метаболічні порушення, а також підвищення ймовірності інфекційних ускладнень [8]. Це обмежує їх застосування як базисної терапії та підкреслює необхідність використання препаратів, що модифікують перебіг захворювання.

На сьогодні протиревматичні препарати, що модифікують перебіг захворювання (disease-modifying antirheumatic drugs – DMARDs), залишаються основою патогенетичної терапії РА. Ці засоби спрямовані на ключові патофізіологічні механізми хвороби, включаючи інгібіцію прозапальних цитокінів, зниження активації імунокомпетентних клітин, гальмування синтезу аутоантитіл, а також нормалізацію ремоделювання кісткової тканини [1]. Застосування DMARD дозволяє досягти стійкої клінічної ремісії або низької активності захворювання, що є основною метою лікування РА відповідно до сучасних рекомендацій міжнародних експертних організацій, зокрема EULAR (European League Against Rheumatism) та ACR (American College of Rheumatology) [1, 7].

Наявні DMARDs поділяються на три основні категорії:

1. Звичайні синтетичні DMARDs (conventional synthetic DMARDs – csDMARDs), до яких належать метотрексат, лефлуномід, сульфасалазин та гідроксихлорохін [10, 11]. Ці препарати впливають на різні ланки запального каскаду, мають перевірений багаторічний досвід застосування та рекомендовані як терапія першої лінії при РА.

2. Біологічні DMARDs (biological DMARDs – bDMARDs), що включають моноклональні антитіла або рекомбінантні білки, спрямовані проти ключових цитокінів (наприклад, фактора некрозу пухлини альфа – ФНП- α , інтерлейкіну-6 – ІЛ-6) або поверхневих молекул імунних клітин (наприклад, CD20, CTLA-4).

3. Цільові синтетичні DMARDs (targeted synthetic DMARDs – tsDMARDs), які діють на внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, зокрема інгібують Janus-кінази (JAK-кінази), що регулюють передачу сигналів від рецепторів цитокінів до ядра клітини.

Сучасна терапія РА базується на комбінації препаратів із різних класів, що дозволяє індивідуалізувати лікування та забезпечити оптимальний контроль захворювання з урахуванням активності процесу, ефективності терапії, нашарування коморбідних станів та ризику розвитку побічних ефектів.

Стратегія «лікування до цільового результату (Treat-to-Target – T2T)» є одним із ключових досягнень сучасної ревматології, що змінила підходи до лікування РА. Вона була розроблена та затверджена провідними міжнародними організаціями, такими як EULAR та ACR, у відповідь на потребу в ефективнішому контролі над активністю захворювання [7, 12].

Основна ідея T2T полягає у визначенні чіткої терапевтичної мети та постійному динамічному коригуванні лікування для її досягнення. Згідно з цим підходом, лікар і пацієнт спільно працюють над досягненням ремісії або щонайменше низької активності захворювання як клінічно значущої та обґрунтованої мети.

Для об'єктивного оцінювання активності РА використовуються валідовані інструменти: DAS28 (Disease

effects, including peptic ulcers, gastrointestinal bleeding, arterial hypertension, osteoporosis, metabolic disorders, and a higher likelihood of infectious complications [8]. These risks limit their use as baseline therapy and highlight the need for disease-modifying agents.

Currently, disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) remain the foundation of pathogenetic therapy for RA. These agents target key pathophysiological mechanisms of the disease, including inhibition of pro-inflammatory cytokines, suppression of immune cell activation, reduction of autoantibody synthesis, and normalization of bone tissue remodeling [1]. The use of DMARDs allows for achieving sustained clinical remission or low disease activity, which is the primary goal of RA treatment according to current recommendations from international expert organizations, including EULAR (European League Against Rheumatism) and ACR (American College of Rheumatology) [1, 7].

DMARDs are divided into three main categories:

1. Conventional synthetic DMARDs (csDMARDs), which include methotrexate, leflunomide, sulfasalazine, and hydroxychloroquine [10, 11]. These drugs affect various elements of the inflammatory cascade, have a long-standing track record of use, and are recommended as first-line therapy for RA.

2. Biological DMARDs (bDMARDs), which comprise monoclonal antibodies or recombinant proteins targeting key cytokines (e.g., tumor necrosis factor alpha [TNF- α], interleukin-6 [IL-6]) or surface molecules of immune cells (e.g., CD20, CTLA-4).

3. Targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs), which act on intracellular signaling pathways, particularly by inhibiting Janus kinases (JAKs) that mediate signal transduction from cytokine receptors to the cell nucleus.

Modern RA therapy is based on combinations of drugs from different classes, allowing for individualized treatment and optimal disease control based on disease activity, therapeutic efficacy, comorbidities, and the risk of adverse effects.

The «Treat-to-Target» (T2T) strategy is one of the major achievements of modern rheumatology and has revolutionized the approach to RA treatment. It was developed and endorsed by leading international organizations such as EULAR and ACR in response to the need for more effective disease activity control [7, 12].

The core concept of T2T involves setting a clear therapeutic goal and continuously adjusting treatment to achieve that goal. According to this approach, the physician and patient work together to attain either remission or at least low disease activity as a clinically meaningful and evidence-based target.

Validated tools are used to objectively assess RA activity, including DAS28 (Disease Activity Score on 28 joints), CDAI (Clinical Disease Activity Index), and SDAI (Simplified Disease Activity Index). Treatment is reviewed every 1–3 months. If the treatment goal is not achieved within 3–6 months, therapy is adjusted (escalation, substitution, or addition of DMARDs). This approach helps minimize structural joint damage and preserve patient function. T2T is an evidence-based, patient-centered strategy that significantly improves treatment outcomes, especially when initiated early. Central to this strategy is continuous assessment of disease activity and flexible use of DMARDs in response to the patient's clinical progress [12].

Activity Score на 28 суглобах), CDAI (Clinical Disease Activity Index), SDAI (Simplified Disease Activity Index). Лікування переглядається кожні 1–3 місяці. Якщо через 3–6 місяців ціль не досягнута, терапія змінюється (ескалація, заміна або додавання DMARDs). Це дозволяє мінімізувати структурні ушкодження суглобів та зберегти функціональність пацієнта. T2T є доказово обґрунтованою, пацієнт-орієнтованою стратегією, яка значно підвищує ефективність лікування РА, особливо при ранньому початку терапії. У центрі цієї стратегії – постійна оцінка активності та гнучке використання DMARDs відповідно до відповіді пацієнта [12].

Мета роботи – охарактеризувати роль протиревматичних препаратів, що модифікують перебіг захворювання, у реалізації стратегії «лікування до цільового результату» при ревматоїдному артриті.

Objective – is to characterize the role of disease-modifying antirheumatic drugs in the implementation of the «treat-to-target» strategy in rheumatoid arthritis.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>) та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), у яких висвітлювались відомості про сучасні підходи до лікування ревматоїдного артриту, роль DMARDs, принципи стратегії Treat-to-Target (T2T), ефективність та безпеку різних груп препаратів, а також результати клінічних досліджень і міжнародних рекомендацій.

На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: «rheumatoid arthritis», «DMARDs», «treat-to-target», «csDMARDs», «bDMARDs2», «tsDMARDs», «JAK inhibitors», «remission», «EULAR recommendations», «ACR guidelines», «disease activity scores», «biologic therapy», «methotrexate», «early arthritis management».

На другому етапі вивчались резюме статей та виключались публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень.

Критерії включення публікацій до вибірки, яка підлягала контент-аналізу, такі:

1. Висвітлення сучасних відомостей щодо патогенезу РА, ефективності та безпеки DMARDs, результатів стратегій лікування за принципом T2T, а також даних про вплив терапії на досягнення ремісії чи низької активності захворювання.
2. Відповідність досліджень ключовим засадам доказової медицини.
3. Відкритий доступ до повнотекстової статті.

Selection of publications was carried out using the following databases: PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>), and Google Scholar (<https://scholar.google.com/>). These sources provided information on modern approaches to the treatment of rheumatoid arthritis, the role of DMARDs, the principles of the Treat-to-Target (T2T) strategy, the efficacy and safety of different drug classes, as well as clinical trial results and international recommendations.

Stage 1: A search for literature sources was conducted using the following keywords: «rheumatoid arthritis», «DMARDs», «treat-to-target», «csDMARDs», «bDMARDs», «tsDMARDs», «JAK inhibitors», «remission», «EULAR recommendations», «ACR guidelines», «disease activity scores», «biologic therapy», «methotrexate», «early arthritis management».

Stage 2: Article abstracts were reviewed, and publications not meeting the study criteria were excluded.

Stage 3: The full texts of the selected articles were examined for compliance with inclusion criteria and relevance to the study.

Inclusion criteria for publications selected for content analysis were as follows:

1. Coverage of current data on the pathogenesis of RA, efficacy and safety of DMARDs, treatment outcomes based on the T2T strategy, and the impact of therapy on achieving remission or low disease activity.
2. Consistency of the studies with the core principles of evidence-based medicine.
3. Open access to the full-text article.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Аудит клінічної практики як інструмент впровадження стратегії T2T

Аудит та зворотний зв'язок клінічної практики є визнаною та широко використовуваною стратегією для оптимізації якості медичної допомоги, яка базується на аналізі поточної клінічної діяльності та наданні лікарям структурованого зворотного зв'язку щодо відповідності їх дій сучасним клінічним реко-

Clinical practice audit as a tool for implementing the T2T strategy

Audit and feedback in clinical practice is a recognized and widely used strategy for optimizing the quality of healthcare. It is based on analyzing current clinical activities and providing physicians with structured feedback on the alignment of their actions with modern clinical guidelines and evidence-based standards [13–15].

мендаціям та стандартам доказової медицини [13–15]. Зокрема, він є ефективним інструментом для підвищення рівня дотримання клініцистами принципів ведення пацієнтів, що ґрунтуються на концепції T2T, яка передбачає активне досягнення заздалегідь визначених терапевтичних цілей у менеджменті хронічних захворювань, зокрема РА [15].

Ця методика схвалена як важливий механізм рефлексії клінічної практики та системного вдосконалення якості надання медичної допомоги авторитетними професійними організаціями, такими як Європейський альянс ревматологічних асоціацій (European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR)), Канадська ревматологічна асоціація (Canadian Rheumatology Association – CRA) [16], а також Королівський коледж лікарів та хірургів Канади (Royal College of Physicians and Surgeons of Canada – RCPSC) [17], American College of Rheumatology (ACR). Визнання ефективності аудиту з боку цих організацій підкреслює її значення не лише як інструмента контролю якості, але й як засобу для формування стійкої культури безперервного професійного розвитку та адаптації практики відповідно до сучасних наукових даних. Ефективність програм аудиту значною мірою залежить від структури та частоти надання зворотного зв'язку, способу його подачі, а також від залучення лікарів до процесу рефлексії та визначення шляхів удосконалення практики [18].

В умовах сучасної клінічної практики, де дедалі більшого значення набувають стратегії, орієнтовані на підвищення якості надання медичної допомоги та безперервне професійне вдосконалення лікарів, особливу увагу привертає концепція лікування T2T. Вона є невід'ємною складовою парадигми доказової медицини, що базується на принципах персоналізованого підходу, активного залучення пацієнта у процес прийняття рішень та регулярної оцінки ефективності терапії за допомогою об'єктивних клінічних інструментів. Ефективність T2T як стратегічного підходу до менеджменту хронічних захворювань, зокрема ревматичних, безпосередньо пов'язана з наявністю чітких орієнтирів у лікуванні, що дозволяють систематично моніторувати стан пацієнта та своєчасно коригувати терапію (табл. 1). У цьому контексті впровадження програм аудиту та зворотного зв'язку, що сприяють підвищенню рівня дотримання клінічних рекомендацій та протоколів, створює основу для формування високої культури клінічної практики, орієнтованої на досягнення оптимальних результатів лікування.

Specifically, it serves as an effective tool for increasing clinicians' adherence to patient management principles rooted in the Treat-to-Target (T2T) concept, which involves actively pursuing predefined therapeutic goals in the management of chronic diseases, including RA [15].

This methodology is endorsed as a key mechanism for clinical reflection and systematic improvement in the quality of care by authoritative professional organizations such as the European Alliance of Associations for Rheumatology (EULAR), the Canadian Rheumatology Association (CRA) [16], the Royal College of Physicians and Surgeons of Canada (RCPSC) [17], and the American College of Rheumatology (ACR). The recognition of audit effectiveness by these organizations underscores its significance not only as a quality control tool but also as a means of fostering a sustainable culture of continuous professional development and practice adaptation in line with the latest scientific evidence.

The effectiveness of audit programs largely depends on the structure and frequency of feedback delivery, the method of its presentation, and the degree of physician engagement in the reflection process and the identification of ways to improve clinical practice [18].

In modern clinical practice, where increasing attention is being paid to strategies aimed at enhancing the quality of healthcare delivery and continuous professional development, the T2T concept stands out. It is an integral part of the evidence-based medicine paradigm, founded on principles of personalized care, active patient involvement in decision-making, and regular evaluation of treatment effectiveness using objective clinical tools.

The effectiveness of T2T as a strategic approach to the management of chronic diseases, particularly rheumatic diseases, is directly linked to the existence of clear treatment targets that enable systematic patient monitoring and timely therapy adjustments (Table 1). In this context, the implementation of audit and feedback programs that enhance adherence to clinical guidelines and protocols lays the foundation for fostering a high standard of clinical practice focused on achieving optimal treatment outcomes.

Таблиця 1. Основні відмінності підходів до лікування РА: T2T та традиційна терапія
Table 1. Key differences between treatment approaches for RA: T2T and traditional therapy

Критерій / Criterion	T2T-підхід / T2T approach	Традиційний підхід / Traditional approach
Ціль лікування Treatment goal	Ремісія або низька активність Remission or low disease activity	Полегшення симптомів Symptom relief
Моніторинг активності Activity monitoring	Регулярний, кожні 1–3 міс. Regular, every 1–3 months	Нерегулярний або симптоматичний Irregular or symptomatic
Інструменти оцінки Assessment tools	→ DAS28 (Disease Activity Score in 28 joints) → CDAI (Clinical Disease Activity Index) → SDAI (Simplified Disease Activity Index)	Часто відсутні або суб'єктивні Often absent or subjective
Корекція лікування Treatment adjustment	Швидке коригування за потребою Timely adjustment as needed	Затримка в зміні препаратів Delay in medication adjustment
Прогноз для пацієнта Patient prognosis	Краща функція, менша інвалідизація Better function, less disability	Більше ушкоджень, прогресування More damage, progression

Концепція T2T базується на систематичній, послідовній та ретельно структурованій стратегії лікування, яка передбачає регулярний моніторинг активності захворювання із застосуванням валідованих інструментів оцінки, таких як DAS28, CDAI або SDAI (табл. 2), з метою своєчасної корекції терапії для досягнення клінічної ремісії або, щонайменше, стану низької активності захворювання [7]. Важливим аспектом концепції T2T є динамічність лікування, що ґрунтується на принципах персоналізованої медицини, де вибір терапії здійснюється з урахуванням індивідуальних характеристик пацієнта, перебігу захворювання та наявності супутніх патологій.

The T2T concept is based on a systematic, consistent, and well-structured treatment strategy that involves regular monitoring of disease activity using validated assessment tools such as DAS28, CDAI, or SDAI (Table 2), with the goal of timely therapy adjustment to achieve clinical remission or, at minimum, a state of low disease activity [7]. An important aspect of the T2T concept is the dynamic nature of treatment, grounded in the principles of personalized medicine, where therapy is selected based on the individual characteristics of the patient, the course of the disease, and the presence of comorbidities.

Таблиця 2. Порівняння DAS28, SDAI, CDAI у рамках Treat-to-Target (T2T)
Table 2. Comparison of DAS28, SDAI, and CDAI within the Treat-to-Target (T2T) framework

Параметри / Parameters	DAS28 (ESR- or CRP)	SDAI (Simplified Disease Activity Index)	CDAI (Clinical Disease Activity Index)
Компоненти оцінки Assessment components	– 28 болючих суглобів – 28 painful joints	– 28 болючих суглобів – 28 painful joints	– 28 болючих суглобів – 28 painful joints
	– 28 набряклих суглобів – 28 swollen joints	– 28 набряклих суглобів – 28 swollen joints	– 28 набряклих суглобів – 28 swollen joints
	ШОЕ або СРП ESR or CRP	Загальна оцінка пацієнта (БАШ 0–10) Patient's global assessment (VAS 0–10)	Загальна оцінка пацієнта (БАШ 0–10) Patient's global assessment (VAS 0–10)
	Загальна оцінка пацієнта (БАШ 0–100) Patient's global assessment (VAS 0–100)	Загальна оцінка лікаря (БАШ 0–10) Physician's global assessment (VAS 0–10)	Загальна оцінка лікаря (БАШ 0–10) Physician's global assessment (VAS 0–10)
		СРП (мг/дл) CRP (mg/dl)	
Оцінка запалення Inflammation assessment	Через ШОЕ або СРП Via ESR or CRP	Через СРП / Via CRP	Немає; без маркерів запалення None; no inflammatory marker required
Порогові значення активності Threshold values for activity	< 2,6 – ремісія / remission	≤ 3,3 – ремісія / remission	≤ 2,8 – ремісія / remission
	2,6–3,2 – низька / low	3,4–11 – низька / low	2,9–10 – низька / low
	3,2–5,1 – помірна / moderate	11,1–26 – помірна / moderate	10,1–22 – помірна / moderate
	> 5,1 – висока / high	> 26 – висока / high	> 22 – висока / high
Розрахунок Calculation	Складна формула; потрібен калькулятор, онлайн-інструменти або мобільний застосунок Complex formula; requires calculator, online tools or mobile app	Просте підсумовування всіх компонентів Simple sum of all components	Просте підсумовування всіх компонентів Simple sum of all components
Включення оцінки лікаря Physician assessment included	Ні / No	Так / Yes	Так / Yes
Недоліки Disadvantages	Залежить від лабораторних даних Depends on lab data	Потрібен СРБ; не завжди швидко доступний CRP needed; not always quickly available	Може бути менш чутливим у випадках без лабораторного підтвердження запалення May be less sensitive in cases without clinical-inflammation confirmation
	Складна формула Complex formula		
	Може не відображати активність запалення при підвищеному ШОЕ May not reflect true inflammatory activity if ESR is elevated		
Чутливість до змін у ремісії Sensitivity to remission changes	DAS28 <2,6 – клінічна ремісія, хоча запалення може залишатися DAS28 <2,6 – in clinical remission, though inflammation may remain	Добре корелює з клінічною ремісією Correlates well with clinical remission	Добре корелює з клінічною ремісією Correlates well with clinical remission
Рекомендації EULAR/ACR EULAR/ACR recommendations	Рекомендований; потрібен доступ до лабораторії; DAS28 < 2,6 – ремісія Recommended; needs lab access; DAS28 < 2.6 – remission	Визначено як найточніший для оцінки глибокої ремісії Defined as the most accurate for deep remission assessment	Рекомендований у клінічній практиці; особливо корисний за відсутності доступу до лабораторії Recommended in clinical practice; particularly useful without lab access

Однак, незважаючи на беззаперечну ефективність T2T, впровадження цієї стратегії у повсякденну клінічну практику часто стикається з численними бар'єрами, зокрема в умовах високої навантаженості лікарів, обмежених ресурсів медичних закладів та недостатньої доступності комплексних інструментів

However, despite the undeniable effectiveness of the T2T strategy, its implementation in everyday clinical practice often encounters multiple barriers, particularly in settings with high physician workloads, limited institutional resources, and insufficient access to comprehensive tools for disease activity assessment. Moreover,

для оцінювання активності захворювання. Крім того, реалізація T2T потребує частих клінічних візитів, що передбачає систематичний збір даних про клінічний стан пацієнта, лабораторні показники та функціональні результати, а також вимагає часу для обговорення змін у терапії, що може бути складним завданням у рутинній клінічній практиці, особливо в умовах обмеженого часу на одного пацієнта [14, 19].

Підхід T2T закріпився як сучасний стандарт ведення пацієнтів з РА після публікації перших рекомендацій щодо впровадження цієї стратегії у 2010 р., що стали основою для трансформації підходів до терапії в ревматології [20, 21]. Результати багатоцентрових досліджень та клінічних випробувань переконливо продемонстрували, що застосування стратегії T2T дозволяє досягати більш високих показників ремісії або низької активності захворювання порівняно з рутинною клінічною практикою, де терапевтичні рішення приймаються менш систематизовано [22–24]. Ці дані підкреслюють ключове значення T2T у забезпеченні кращих довгострокових результатів лікування, включно зі збереженням функціональної активності, попередженням структурних уражень суглобів та зниженням інвалідизації пацієнтів.

Невід'ємним компонентом стратегії T2T є принцип спільного прийняття рішень між пацієнтами та клініцистами (shared decision-making – SDM), який передбачає активну участь пацієнтів у виборі терапевтичних цілей та шляхів їх досягнення [20]. Визнання важливості SDM у менеджменті РА знайшло відображення у переглянутих версіях рекомендацій T2T, включаючи спеціально розроблену версію, орієнтовану на пацієнтів. Цей документ створено з метою підвищення рівня обізнаності пацієнтів про їхнє захворювання, методи його контролю та роль активної участі у прийнятті клінічних рішень, що, у свою чергу, сприяє підвищенню комплаєнсу та задоволеності лікуванням [25].

Для забезпечення справді пацієнтоорієнтованої медичної допомоги при РА важливо системно враховувати результати, що мають значення для пацієнтів, включаючи працездатність, рівень фізичної активності, участь у соціальному житті, а також фінансові аспекти лікування, такі як вартість терапії, доступність ліків та вплив захворювання на економічний стан пацієнта [26, 27]. Залучення пацієнтів до процесу прийняття клінічних рішень не лише сприяє формуванню довіри між лікарем та пацієнтом, а й асоціюється з підвищенням прихильності до лікування, поліпшенням дотримання призначеної терапії та загальним рівнем задоволеності [28]. Однак варто наголосити, що у процесі прийняття рішень клініцисти та пацієнти можуть акцентувати увагу на різних аспектах захворювання: лікарі орієнтуються насамперед на клінічні індикатори та досягнення терапевтичних цілей, тоді як пацієнти можуть надавати більшого значення повсякденним функціональним обмеженням, побічним ефектам препаратів, впливу захворювання на якість життя, а також фінансовим аспектам лікування [29, 30]. Крім того, покращення традиційних показників активності захворювання не завжди призводить до відповідного покращення якості життя пацієнтів, що підкреслює важливість систематичного врахування очікувань та досвіду пацієнтів як ключового компонента оцінки ефективності лікування [20, 31].

implementing T2T requires frequent clinical visits, involving systematic data collection on the patient's clinical status, laboratory parameters, and functional outcomes, as well as time to discuss potential treatment changes tasks that can be difficult to manage within routine clinical workflows, especially when consultation time per patient is limited [14, 19].

The T2T approach has become a modern standard in the management of RA following the publication of the first official recommendations in 2010, which laid the foundation for transforming therapeutic strategies in rheumatology [20, 21]. Results from multicenter studies and clinical trials have convincingly demonstrated that applying the T2T strategy leads to significantly higher rates of remission or low disease activity compared to routine clinical practice, where therapeutic decisions are made in a less structured manner [22–24]. These findings emphasize the critical importance of T2T in achieving better long-term treatment outcomes, including preservation of functional capacity, prevention of joint damage, and reduction in patient disability.

An integral component of the T2T strategy is the principle of shared decision-making (SDM) between patients and clinicians, which involves active patient participation in selecting therapeutic goals and determining how to achieve them [20]. The importance of SDM in RA management has been reflected in updated versions of the T2T recommendations, including a patient-centered edition designed to increase awareness about the disease, its management, and the value of active involvement in clinical decision-making. This, in turn, promotes greater treatment adherence and patient satisfaction [25].

To ensure truly patient-centered care in RA, it is essential to systematically consider outcomes that matter to patients, including work productivity, physical activity levels, social participation, and financial factors such as treatment costs, drug availability, and the economic burden of the disease [26, 27]. Engaging patients in the clinical decision-making process not only fosters trust between the physician and patient but is also associated with improved treatment adherence and greater overall satisfaction [28]. However, it is important to note that clinicians and patients may focus on different aspects of the disease: physicians often prioritize clinical indicators and therapeutic targets, whereas patients may place more emphasis on daily functional limitations, medication side effects, quality of life, and financial concerns [29, 30]. Furthermore, improvements in traditional disease activity metrics do not always translate into better quality of life, highlighting the importance of systematically incorporating patients' expectations and experiences as a key component of treatment effectiveness evaluation [20, 31].

НПЗЗ, ГКС та опіоїдні анальгетики у лікуванні РА: можливості та обмеження

Сучасне лікування РА базується на багаторівневому підході, що поєднує застосування фармакологічних засобів та немедикаментозних методів із метою досягнення клінічної ремісії або стійкої низької активності захворювання. Основні завдання терапії полягають у зменшенні інтенсивності запалення, купіруванні больового синдрому, запобіганні прогресуванню деструктивних змін у суглобах, а також у підтримці функціонального стану пацієнтів і їхньої соціальної адаптації. Досягнення цих цілей вимагає персоналізованого підходу до вибору терапевтичних стратегій, які враховують активність захворювання, стадію процесу, локалізацію уражень, вік пацієнта, супутні патології, професійні та соціальні чинники, а також рівень комплаєнсу [32, 33].

Ключовим завданням терапії першої лінії при РА є швидке зменшення запальних проявів та контроль болю. Для цього традиційно застосовуються НПЗЗ та ГКС, які забезпечують тимчасове полегшення симптомів і покращення якості життя пацієнтів. НПЗЗ, такі як ацетилсаліцилова кислота, напроксен, ібупрофен та етодолак, діють шляхом пригнічення ферменту ЦОГ, що призводить до зниження продукції простагландинів, простаноїдів та тромбоксанів – основних медіаторів запалення. Селективні інгібітори ЦОГ-2, зокрема цефекоксиб, демонструють кращий профіль безпеки у пацієнтів із підвищеним ризиком шлунково-кишкових ускладнень [32, 34]. Водночас НПЗЗ не впливають на патогенетичні механізми РА та не запобігають прогресуванню захворювання, що обмежує їх використання у ролі монотерапії.

ГКС залишаються одним із найефективніших засобів для короткочасного контролю активного запального процесу при РА, особливо у фазі загострення захворювання. Їх клінічна ефективність зумовлена здатністю швидко знижувати вираженість запалення, зменшувати біль, набряк і покращувати функцію суглобів. Основний механізм дії ГКС пов'язаний із потужним гальмуванням синтезу ключових прозапальних медіаторів, зокрема цитокінів (TNF- α , IL-1 β , IL-6), хемокінів, простагландинів та лейкотрієнів, а також інгібуванням експресії молекул адгезії, що знижує міграцію імунокомпетентних клітин у зону запалення [13]. Крім того, ГКС ефективно пригнічують активність транскрипційних факторів, зокрема NF- κ B та AP-1, які беруть участь у регуляції експресії численних генів, що кодують прозапальні білки. Зменшення інфільтрації імунних клітин у синовіальну оболонку суглобів, включаючи макрофаги, Т- та В-клітини, сприяє зниженню проліферації синовіоцитів і гальмує формування пануса – характерної морфологічної особливості РА [32, 34–37].

ГКС застосовуються як системно, так і локально залежно від клінічної ситуації. Системне застосування передбачає використання пероральних форм, таких як преднізолон, який є одним із найбільш поширених препаратів у практиці ревматолога. У разі наявності ізольованого запального процесу в окремих суглобах можливе локальне введення ГКС шляхом внутрішньосуглобових ін'єкцій, наприклад, тріамцінолону або метилпреднізолону, що забезпечує безпосередній протизапальний ефект у вогнищі ураження. Така стратегія дозволяє зменшити дозу системних ГКС і знизити ризик розвитку побічних ефектів [32, 34, 35].

NSAIDs, glucocorticoids, and opioid analgesics in RA treatment: opportunities and limitations

Modern RA treatment is based on a multilevel approach that combines pharmacological agents and non-pharmacological methods to achieve clinical remission or sustained low disease activity. The primary objectives of therapy include reducing inflammation, controlling pain, preventing progression of joint destruction, maintaining functional status, and supporting social adaptation. Achieving these goals requires a personalized approach to treatment strategies that considers disease activity, stage, location of lesions, patient age, comorbidities, professional and social factors, and adherence level [32, 33].

The key aim of first-line therapy in RA is rapid reduction of inflammation and pain control. NSAIDs and glucocorticoids (GCs) are traditionally used to provide temporary symptom relief and improve quality of life. NSAIDs such as acetylsalicylic acid, naproxen, ibuprofen, and etodolac act by inhibiting the COX enzyme, reducing the production of prostaglandins, prostanoids, and thromboxanes major inflammatory mediators. Selective COX-2 inhibitors, such as celecoxib, show a better safety profile in patients at increased risk of gastrointestinal complications [32, 34]. However, NSAIDs do not affect the pathogenic mechanisms of RA and cannot prevent disease progression, limiting their use as monotherapy.

GCs remain among the most effective means for short-term control of active inflammation in RA, especially during disease flares. Their clinical efficacy is due to their ability to rapidly reduce inflammation, pain, swelling, and improve joint function. The main mechanism involves potent inhibition of key pro-inflammatory mediators, including cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6), chemokines, prostaglandins, and leukotrienes, as well as suppression of adhesion molecules that reduce immune cell migration to the inflammation site [13]. GCs also inhibit transcription factors like NF- κ B and AP-1, which regulate the expression of numerous pro-inflammatory proteins. This leads to decreased immune cell infiltration into the synovium, including macrophages, T- and B-cells, thereby reducing synovocyte proliferation and pannus formation a hallmark of RA pathology [32, 34–37].

GCs can be administered systemically or locally, depending on clinical circumstances. Systemic administration typically involves oral forms such as prednisone, which is widely used in rheumatologic practice. In cases of localized inflammation, intra-articular injections (e.g., triamcinolone or methylprednisolone) can provide direct anti-inflammatory effects at the site of involvement. This strategy helps reduce systemic GC doses and minimizes side effects [32, 34, 35].

Despite their short-term efficacy, long-term GC use is associated with serious complications, limiting prolonged application. Common and clinically significant adverse effects include steroid-induced osteoporosis, caused by disrupted bone remodeling and increased osteoclast activity alongside inhibited osteoblastogenesis. Other complications include hyperglycemia or diabetes, hypertension, fluid retention leading to edema, obesity, and increased risk of infections due to immunosuppression. Long-term GC use may also suppress the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, leading to adrenal insufficiency upon abrupt withdrawal [32, 34–37].

Однак, незважаючи на високу ефективність ГКС у короткостроковій перспективі, їх тривале застосування асоціюється з низкою серйозних ускладнень, що обмежує можливості довготривалого використання. Серед найбільш частих і клінічно значущих побічних ефектів слід виділити стероїд-індукований остеопороз, який розвивається внаслідок порушення ремоделювання кісткової тканини та підвищення активності остеокластів на тлі гальмування остеобластогенезу. Інші важливі ускладнення включають розвиток гіперглікемії та навіть цукрового діабету, артеріальну гіпертензію, затримку рідини в організмі, що сприяє виникненню набрякового синдрому, а також ожиріння та підвищення ризику інфекційних ускладнень через імуносупресивний ефект. Крім того, тривале застосування ГКС здатне призвести до пригнічення функції гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі, що може викликати надниркову недостатність при раптовій відміні препарату [32, 34–37].

З огляду на зазначені ризики, у сучасних клінічних рекомендаціях особлива увага приділяється заходам профілактики ускладнень, пов'язаних із терапією ГКС. Так, для попередження розвитку остеопорозу рекомендовано одночасне призначення препаратів кальцію та вітаміну D, що сприяють збереженню мінеральної щільності кісткової тканини. При необхідності тривалої терапії ГКС можуть бути показані додаткові засоби, такі як бісфосфонати або деносумаб, для захисту кісткової тканини. Окрім цього, важливою складовою безпечного застосування ГКС є поступове зниження дози препарату при плануванні його відміни, що дозволяє мінімізувати ризик розвитку синдрому відміни та надниркової недостатності [32, 34, 35].

Таким чином, ГКС займають важливе місце в сучасній терапевтичній стратегії лікування РА як засіб для швидкого контролю запалення, але їх застосування потребує індивідуального підходу з урахуванням клінічного стану пацієнта, супутніх захворювань та ризику розвитку побічних ефектів. Лікування ГКС має проводитися під ретельним контролем, з обов'язковим дотриманням рекомендацій щодо профілактики ускладнень та поступової відміни препарату для забезпечення безпечного терапевтичного ефекту.

Незважаючи на обмежені докази ефективності анальгетиків у контролі болю у пацієнтів з РА, ці препарати широко призначаються в клінічній практиці. Згідно з даними сучасного огляду, проведеного Cox N. та співавт. 2025 р. [38], дані щодо ефективності ненаркотичних анальгетиків, включаючи парацетамол та неопіїдні анальгетики, у пацієнтів із РА є обмеженими і суперечливими. Більшість досліджень, проведених у минулі десятиліття, були методологічно слабкими, а їх результати – непереконливими. Це створює значну прогалину між доказовою базою та клінічною практикою, оскільки анальгетики продовжують широко використовуватись навіть попри обмежену доказову підтримку їх ефективності.

Опіїдні анальгетики можуть розглядатися як варіант тимчасової підтримуючої терапії у пацієнтів із вираженим больовим синдромом, який не контролюється іншими засобами. Водночас численні дослідження, включаючи дані Whittle S.L. та співавт. [39], підкреслюють обмежену роль опіїдів у лікуванні РА через високий ризик розвитку залежності, побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту, пригнічення дихання та порушень когнітивних функцій.

Given these risks, modern clinical guidelines emphasize measures to prevent GC-related complications. Calcium and vitamin D are recommended to preserve bone mineral density. In cases of prolonged GC therapy, additional agents such as bisphosphonates or denosumab may be indicated to protect bone tissue. Moreover, gradual tapering of GC doses is essential to avoid withdrawal syndrome and adrenal insufficiency [32, 34, 35].

Thus, GCs play a key role in modern RA treatment strategies as a means of rapid inflammation control, but their use requires individualized planning, considering clinical status, comorbidities, and adverse event risks. GC therapy should be closely monitored, with strict adherence to guidelines on complication prevention and gradual withdrawal to ensure safety.

Although evidence for analgesics in RA pain control is limited, they are widely prescribed in clinical practice. According to a recent review by Cox N. et al. (2025) [38], the effectiveness of non-opioid analgesics (e.g., paracetamol) in RA is limited and controversial. Most studies from previous decades were methodologically weak, yielding inconclusive results. This highlights a gap between evidence-based data and clinical practice, as analgesics remain commonly used despite limited supporting evidence.

Opioid analgesics may be considered as short-term supportive therapy in patients with severe pain unresponsive to other treatments. However, numerous studies, including those by Whittle S.L. et al. [39], emphasize the limited role of opioids in RA due to high risks of dependence, gastrointestinal side effects, respiratory depression, and cognitive impairment. Therefore, weak opioids such as codeine, dextropropoxyphene, or tramadol should only be prescribed in cases of resistant pain and for short durations [32, 40].

It is important to note that none of the symptomatic agents NSAIDs, GCs, or opioids can modify the disease course or prevent joint destruction. Thus, the foundation of RA treatment lies in DMARDs, which target key mechanisms of inflammation and immune dysregulation. Further sections of this work will analyze DMARD classification, mechanisms of action, efficacy, safety, and their role in the T2T strategy in detail.

Тому призначення слабких опіоїдів, таких як кодеїн, декстропропоксифен чи трамадол, слід розглядати як крайній захід, обґрунтований лише у випадках резистентного болю, і лише на короткий термін [32, 40].

Важливо наголосити, що жоден із симптоматичних засобів – ні НПЗЗ, ні ГКС, ні опіоїди – не здатний змінювати природний перебіг захворювання та запобігати прогресуванню суглобової деструкції. Саме тому основою патогенетичного лікування РА є DMARDs, які впливають на ключові механізми запалення та імунного дисбалансу. Подальший розгляд класифікації, особливостей дії, ефективності та безпеки різних груп DMARDs, а також їхньої ролі у стратегії T2T стане предметом детального аналізу наступних розділів цієї роботи.

Звичайні синтетичні DMARDs (csDMARDs) у T2T-менеджменті РА: порівняльний аналіз ефективності та профілю безпеки

Метотрексат (MTX) залишається ключовим препаратом у фармакотерапії РА та рекомендований як засіб першої лінії згідно з сучасними міжнародними настановами, включаючи рекомендації EULAR [21, 41]. Згідно з цими рекомендаціями, MTX доцільно призначати як у режимі монотерапії, так і в комбінації з іншими DMARDs, що дозволяє оптимізувати лікування пацієнтів з різною активністю та формами перебігу захворювання. MTX визнаний «золотим стандартом» терапії РА завдяки своїй високій клінічній ефективності, відносно сприятливому профілю безпеки, значному клінічному досвіду його використання, а також можливості індивідуалізації дозування та способу введення – як перорально, так і парентерально (підшкірно або внутрішньом'язово). Важливо, що MTX є економічно доступним порівняно з біологічними та таргетними синтетичними DMARDs, що має суттєве значення для систем охорони здоров'я та забезпечення пацієнтів у довготривалій перспективі [8, 21].

Дослідження свідчать, що застосування MTX асоціюється не лише зі зниженням активності запального процесу та уповільненням прогресування рентгенологічних змін у суглобах, але й із покращенням загальної виживаності пацієнтів з РА, зниженням ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, а також зменшенням частоти виникнення супутніх захворювань [42]. Це підтверджує важливість MTX як базового компонента терапії РА та підкреслює його роль у модифікації природного перебігу захворювання. Серед додаткових переваг MTX варто відзначити наявність протизапального, імуномодулювального та потенційно протиатерогеного ефектів, що робить його особливо цінним у лікуванні пацієнтів із системними проявами РА та підвищеним кардіоваскулярним ризиком.

У разі наявності протипоказань до застосування MTX, наприклад при тяжкій гепатотоксичності, фіброзі печінки, вираженій цитопенії або непереносимості препарату на ранніх етапах терапії, слід розглядати альтернативні варіанти базисної терапії. Згідно з рекомендаціями EULAR, такими альтернативами першої лінії можуть бути лефлуномід або сульфасалазин, які продемонстрували ефективність у зниженні активності запалення та уповільненні структурного прогресування РА [43].

Лефлуномід є синтетичним імуномодулюючим засобом, що пригнічує проліферацію Т-лімфоцитів

Conventional synthetic DMARDs (csDMARDs) in T2T management of RA: comparative analysis of efficacy and safety profile

Methotrexate (MTX) remains the cornerstone of RA pharmacotherapy and is recommended as a first-line agent by current international guidelines, including EULAR recommendations [21, 41]. MTX can be used both as monotherapy and in combination with other DMARDs, allowing treatment optimization across various disease activity levels and phenotypes. MTX is considered the «gold standard» due to its high clinical efficacy, relatively favorable safety profile, extensive clinical experience, and flexible dosing and administration options oral or parenteral (subcutaneous or intramuscular). Importantly, MTX is more affordable compared to biologic and targeted synthetic DMARDs, which is crucial for health systems and long-term patient access [8, 21].

Studies show that MTX use is associated not only with decreased inflammatory activity and slowed radiographic progression but also with improved overall survival, reduced cardiovascular risk, and lower incidence of comorbidities [42]. This confirms the importance of MTX as a core RA therapy and its role in modifying disease progression. MTX also has anti-inflammatory, immunomodulatory, and potentially anti-atherogenic effects, making it particularly valuable in patients with systemic manifestations and elevated cardiovascular risk.

In cases where MTX is contraindicated due to severe hepatotoxicity, liver fibrosis, cytopenia, or intolerance alternative first-line csDMARDs should be considered. According to EULAR, suitable alternatives include leflunomide or sulfasalazine, both of which have demonstrated efficacy in reducing disease activity and structural damage [43].

Leflunomide is a synthetic immunomodulator that inhibits T-cell proliferation by blocking dihydroorotate dehydrogenase, an enzyme essential for pyrimidine synthesis. Sulfasalazine exerts combined anti-inflammatory, antioxidant, and antimicrobial effects, making it useful for peripheral arthritis control. Both agents (Table 3) can be used as monotherapy or in combination, particularly in patients with moderate disease activity or MTX intolerance [21].

шляхом блокади дегідрооратдегідрогенази, ферменту, необхідного для синтезу піримідинів, тоді як сульфасалазин має комбіновану дію – протизапальну, антиоксидантну та протимікробну, що робить його корисним для контролю периферичного артриту при РА. Обидва препарати (табл. 3) можуть бути використані як монотерапія або як частина комбінованої схеми лікування, особливо у пацієнтів з помірною активністю захворювання або непереносимістю MTX [21].

At the same time, data on the comparative efficacy and safety of leflunomide and MTX remain a matter of debate within the scientific community. A meta-analysis conducted to evaluate these aspects demonstrated overall similarity in the efficacy profiles of both drugs, confirming that leflunomide can control disease activity at a level comparable to MTX. However, it should be noted that the safety profile of leflunomide was somewhat less favorable, primarily due to more frequent elevations in liver transaminase levels, indicating potential hepatotoxicity [44].

Таблиця 3. Порівняльна таблиця csDMARDs: гідроксихлорохін, сульфасалазин, метотрексат, лефлуномід
Table 3. Comparative table of DMARDs: hydroxychloroquine, sulfasalazine, methotrexate, leflunomide

Параметр Parameter	Гідроксихлорохін Hydroxychloroquine	Сульфасалазин Sulfasalazine	Метотрексат Methotrexate	Лефлуномід Leflunomide
Механізм дії Mechanism of action	Зв'язування Toll-подібних рецепторів; зниження продукції цитокінів Binding Toll-like receptors; reducing cytokine production	Імуномодулюючий; антиоксидантний; знижує продукцію простагландинів Immunomodulatory; antioxidant; reduces prostaglandin production	Інгібітор дигідрофолатредуктази; пригнічує синтез пуринів; антиметаболіт Dihydrofolate-reductase inhibitor; suppresses purine synthesis; antimetabolite	Інгібітор дигідрооратдегідрогенази; блокує синтез піримідинів Dihydroorotate-dehydrogenase inhibitor; blocks pyrimidine synthesis
Ефективність Efficacy	Помірна; переважає у пацієнтів з раннім РА Moderate; superior in early RA course	Помірна; використовується на ранніх етапах або в комбінації Moderate; used in early RA or in combination	Висока; «золотий стандарт» лікування РА High; «gold-standard» for RA treatment	Висока; альтернатива метотрексату High; alternative to methotrexate
Початок дії Onset of action	6–12 тижнів / weeks	6–12 тижнів / weeks	4–6 тижнів / weeks	4–6 тижнів / weeks
Дозування Dosage	200–400 мг/добу (макс. 6,5 мг/кг/добу) 200–400 mg/day (max 6,5 mg/kg/day)	2–3 г/добу (почати з 500 мг; поступове підвищення) 2–3 g/day (start with 500 mg; gradually increase)	7,5–25 мг/тиждень (перорально або ін'єкційно) 7,5–25 mg/week (oral or injectable)	20 мг/добу (можливо зниження до 10 мг при поганій переносимості) 20 mg/day (may reduce to 10 mg if poorly tolerated)
Форма випуску Dosage form	Таблетки / Tablets	Таблетки / Tablets	Таблетки, ін'єкції, розчин для інфузій Tablets, injection, solution	Таблетки / Tablets
Основні побічні ефекти Main side effects	Ретинопатія (ретинальні відкладення), шлунково-кишкові розлади, шкірні реакції Retinopathy (retinal deposits), GI issues, skin reactions	ШКТ-порушення, нудота, блювання, шкірні реакції, гепатотоксичність GI disturbances, nausea, vomiting, skin reactions, hepatotoxicity	Гепатотоксичність, мукозит, лейкопенія, інтерстиціальне ураження легень, фіброз Hepatotoxicity, mucositis, leukopenia, interstitial lung disease, fibrosis	Гепатотоксичність, діарея, алопеція, підвищення АТ Hepatotoxicity, diarrhea, alopecia, arterial hypertension
Необхідний моніторинг Required monitoring	Офтальмологічний контроль 1–2 рази на рік; печінкові тести Ophthalmologist exam 1–2 times/year; liver tests	Повна панель: аналізи крові, печінкові ферменти, сеча, оцінка шкіри Full panel: blood counts, liver enzymes, urinalysis, skin assessment	Печінкові ферменти, ЗАК, креатинін, рентген грудної клітки Liver enzymes, CBC, creatinine, chest X-ray	Печінкові ферменти, ЗАК, АТ Liver enzymes, CBC, blood pressure
Протипоказання Contraindications	Очні захворювання, вагітність Retinal diseases, pregnancy	Підвищена чутливість, захворювання печінки/нирок Hypersensitivity, liver/kidney disease	Вагітність, захворювання печінки/легень, алкоголізм Pregnancy, liver/lung disease, alcoholism	Вагітність, тяжкі печінкові захворювання, імунodefіцит Pregnancy, severe hepatic disease, immunodeficiency
Використання в комбінаціях Combination use	3-тя лінія; з сульфасалазином та/або метотрексатом 3rd-line; in combination with sulfasalazine and/or methotrexate	З метотрексатом та/або гідроксихлорохіном With methotrexate and/or hydroxychloroquine	Базовий препарат для комбінаційної терапії Base drug for combination therapy	Застосовується в комбінаціях Used in combination therapy
Категорія безпеки для вагітних Pregnancy safety category	Категорія C Category C	Категорія B Category B	Категорія X (протипоказаний) Category X (contraindicated)	Категорія X (строго протипоказаний) Category X (strictly contraindicated)

Водночас дані щодо порівняльної ефективності та безпеки лефлуноміду і MTX залишаються предметом дискусій у науковій спільноті. Метааналіз, проведений з метою оцінки цих аспектів, продемонстрував загальну подібність у профілях ефективності обох препаратів, що підтверджує здатність лефлуноміду забезпечувати контроль активності захворювання на рівні, порівнянному з MTX. Проте слід зазначити, що профіль безпеки лефлуноміду виявився дещо

Despite these limitations, leflunomide is considered a reasonable alternative as an initial treatment option for patients with RA who have contraindications to or early intolerance of MTX [43, 45]. In particular, leflunomide may be beneficial for patients who experience MTX-related adverse effects such as gastrointestinal disturbances, cytopenias, or allergic reactions, as well as in cases where the patient refuses injectable MTX formulations or other factors limit its use.

менш сприятливим, насамперед через більш часте підвищення рівня печінкових трансамін, що свідчить про потенційну гепатотоксичність препарату [44].

Незважаючи на ці обмеження, лефлуномід розглядається як доцільний альтернативний варіант початкового лікування для пацієнтів з РА, які мають протипоказання або ранню непереносимість MTX [43, 45]. Зокрема, лефлуномід може бути корисним у пацієнтів, які стикаються з небажаними явищами, характерними для MTX, такими як шлунково-кишкові порушення, розвиток цитопеній або алергічні реакції, а також у тих випадках, коли пацієнт відмовляється від ін'єкційних форм MTX або має інші фактори, що обмежують його використання.

Гідроксихлорокін (HCQ), що протягом тривалого часу застосовувався для профілактики та лікування малярії, знайшов свої місце у лікуванні хворих на РА завдяки своїм вираженим імуномодуючим властивостям, зокрема здатності накопичуватись в лізосомі, перешкоджаючи її активності та аутофагії, запобігаючи активації імунних клітин та виробленню цитокінів. Тому, HCQ розглядається як потенційно корисний засіб у лікуванні ревматоїдного артриту [46]. Механізм його дії при РА включає інгібування активації Toll-подібних рецепторів, а також зниження експресії молекул головного комплексу гістосумісності II класу, що загалом призводить до зниження активності імунної відповіді та зменшення запалення.

Однією з ключових переваг HCQ є відсутність вираженого мієлосупресивного ефекту, що є суттєвою перевагою у порівнянні з іншими DMARDs. Крім того, препарат не має нефротоксичної чи гепатотоксичної дії, що дозволяє його використання у пацієнтів з певними супутніми захворюваннями, включаючи порушення функції нирок або печінки [46]. Саме цей профіль безпеки робить HCQ привабливим варіантом у схемах лікування РА, особливо як частину комбінованої терапії або у пацієнтів, які погано переносять інші базисні препарати.

Проте, незважаючи на загалом сприятливий профіль переносимості, при тривалому застосуванні або при перевищенні рекомендованих доз HCQ може асоціюватися з розвитком офтальмологічних ускладнень, зокрема преретинопатії, що може прогресувати до ретинопатії з потенційним ризиком втрати зору [32, 47]. Цей ризик є дозозалежним і підвищується при щоденній дозі, що перевищує 5 мг/кг ідеальної маси тіла.

Сульфасалазин належить до так званих «проліків», тобто фармакологічних засобів, які набувають активності лише після метаболічної трансформації в організмі. У товстій кишці під дією бактеріальної азoredуктази сульфасалазин розщеплюється на два активних метаболіти – сульфапіридин та 5-аміносаліцилову кислоту, кожен із яких виявляє специфічні фармакологічні властивості. Сульфапіридин проявляє імуносупресивну дію за рахунок пригнічення синтезу та вивільнення прозапальних цитокінів, тоді як 5-аміносаліцилова кислота чинить виражений протизапальний ефект, що зумовлює загальний механізм дії сульфасалазину при РА. Завдяки цим властивостям сульфасалазин здатний впливати на ключові патогенетичні ланки РА, сприяючи зниженню активності запального процесу та покращенню клінічного перебігу [43, 48].

У рамках стратегії T2T у менеджменті РА, csDMARDs (рис. 2) залишаються основою терапії.

Hydroxychloroquine (HCQ), traditionally used for the prevention and treatment of malaria, has found its place in RA therapy due to its pronounced immunomodulatory properties, including the ability to accumulate in lysosomes, inhibit their activity and autophagy, suppress immune cell activation, and reduce cytokine production. Therefore, HCQ is considered a potentially useful agent in RA treatment [46]. Its mechanism of action in RA includes inhibition of Toll-like receptor activation and reduced expression of class II major histocompatibility complex molecules, leading to decreased immune response activity and inflammation.

One of HCQ's key advantages is the absence of significant myelosuppressive effects, which is a notable benefit compared to other DMARDs. Furthermore, HCQ does not have nephrotoxic or hepatotoxic effects, allowing its use in patients with certain comorbid conditions, including renal or hepatic dysfunction [46]. This safety profile makes HCQ an attractive option in RA treatment regimens, especially as part of combination therapy or in patients who poorly tolerate other conventional DMARDs.

However, despite its generally favorable tolerability profile, long-term use or exceeding recommended doses of HCQ can be associated with ophthalmologic complications, particularly pre-retinopathy that may progress to retinopathy with a potential risk of vision loss [32, 47]. This risk is dose-dependent and increases with daily doses exceeding 5 mg/kg of ideal body weight.

Sulfasalazine is classified as a «prodrug», meaning it becomes pharmacologically active only after metabolic conversion in the body. In the colon, sulfasalazine is cleaved by bacterial azoreductase into two active metabolites sulfapyridine and 5-aminosalicylic acid each possessing distinct pharmacological properties. Sulfapyridine exhibits immunosuppressive effects by inhibiting the synthesis and release of pro-inflammatory cytokines, while 5-aminosalicylic acid has potent anti-inflammatory properties. These mechanisms enable sulfasalazine to target key pathogenic processes in RA, reduce inflammation, and improve clinical outcomes [43, 48].

Within the T2T strategy for RA management, csDMARDs (see Fig. 2) remain the cornerstone of therapy. Methotrexate is regarded as the «gold standard» due to its high efficacy, safety, and affordability. Leflunomide shows comparable efficacy but requires monitoring of liver enzymes due to the risk of hepatotoxicity. Sulfasalazine is an effective immunomodulator but may cause gastrointestinal and allergic reactions. Hydroxychloroquine, while less potent, is a safe option for mild RA and requires ophthalmologic monitoring due to the risk of retinopathy. Drug selection should be individualized, and regular monitoring is key to effective T2T-based RA management.

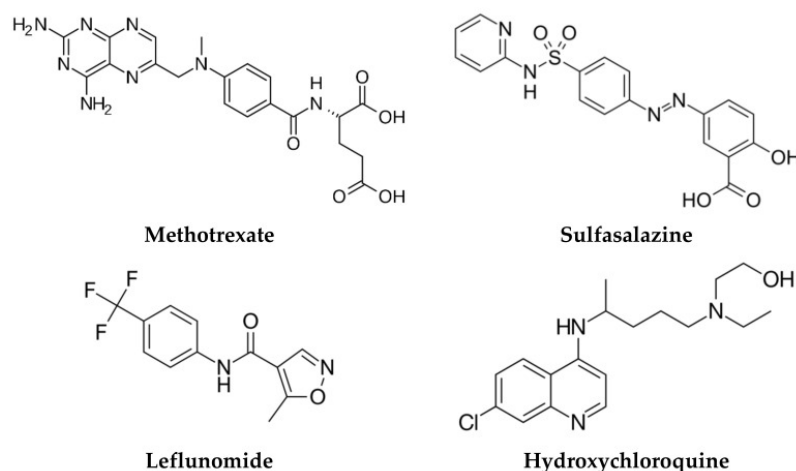


Рис. 2. Хімічна структура найпоширеніших csDMARDs [43]
Fig. 2. Chemical structure of the most commonly used csDMARDs [43]

Метотрексат визнається «золотим стандартом» завдяки високій ефективності, безпеці та доступності. Лефлуномід демонструє подібну ефективність, проте вимагає контролю печінкових ферментів через ризик гепатотоксичності. Сульфасалазин є ефективним імуномодулюючим засобом, але може викликати шлунково-кишкові та алергічні реакції. Гідроксихлорохін, хоча менш потужний, є безпечним варіантом при легкому перебігу РА, потребує офтальмологічного моніторингу через ризик ретинопатії. Вибір препарату має бути індивідуалізованим, а регулярний моніторинг є ключовим для ефективного T2T-менеджменту РА.

Місце bDMARDs і bsDMARDs у лікуванні РА: показання, ефективність, роль біосимілярів у підвищенні доступності терапії

Перехід до біологічних DMARDs (bDMARDs) та біосимілярів DMARDs (bsDMARDs) зумовлений необхідністю посилення контролю запального процесу, запобігання структурним ураженням суглобів та забезпечення стабільної ремісії захворювання, що є ключовою метою стратегії T2T [48].

Біологічні DMARDs (bDMARDs) є групою лікарських засобів, що діють на специфічні молекулярні мішені, пов'язані з патогенезом РА, зокрема інгібують активність цитокінів або модулюють функцію B- і T-лімфоцитів. bDMARDs включають препарати, такі як адалімумаб, етанерцепт, тоцилізумаб, ритуксимаб, абатацепт тощо. Біосиміляри DMARDs (bsDMARDs) – це препарати, що є високо подібними до оригінальних біологічних засобів за структурою, функцією, ефективністю та безпекою, але виробляються іншими компаніями після втрати патентного захисту оригінального bDMARD. Приклади bsDMARDs: адалімумаб-біосиміляр (адалі-сумаб, що виробляється іншими компаніями), інфліксимаб-біосиміляр. bsDMARDs роблять біологічну терапію більш доступною, зберігаючи еквівалентну клінічну ефективність і профіль безпеки (табл. 4).

bDMARDs, які є високотехнологічними, генетично модифікованими білковими молекулами, здатні селективно впливати на ключові ланки патогенезу РА. Їхня дія спрямована на модулювання специфічних компонентів імунної відповіді, що забезпечує цільовану терапію імунної системи та дозволяє ефективно контролювати запальний процес навіть у випадках резистентності до csDMARDs [43, 48].

The role of bDMARDs and bsDMARDs in RA treatment: indications, efficacy, and the role of biosimilars in improving treatment accessibility

The transition to biological DMARDs (bDMARDs) and biosimilar DMARDs (bsDMARDs) is driven by the need to enhance control over the inflammatory process, prevent structural joint damage, and ensure sustained disease remission key goals of the T2T strategy [48].

Biological DMARDs (bDMARDs) are a class of medications that act on specific molecular targets involved in the pathogenesis of RA, particularly by inhibiting cytokine activity or modulating B- and T-cell function. bDMARDs include agents such as adalimumab, etanercept, tocilizumab, rituximab, abatacept, among others.

Biosimilar DMARDs (bsDMARDs) are products that are highly similar to original biologics in terms of structure, function, efficacy, and safety but are manufactured by different companies after the original bDMARD loses patent protection. Examples of bsDMARDs include adalimumab biosimilars (adalimumab produced by other manufacturers) and infliximab biosimilars. bsDMARDs increase access to biological therapy while maintaining equivalent clinical efficacy and safety profiles (Table 4).

TbDMARDs, which are high-tech, genetically engineered protein molecules, are capable of selectively targeting key mechanisms in the pathogenesis of RA. Their action is aimed at modulating specific components of the immune response, providing targeted immunotherapy and allowing effective inflammation control even in cases resistant to csDMARDs [43, 48].

Таблиця 4. Порівняльна таблиця bDMARDs для терапії ревматоїдного артриту
Table 4. Comparative table of bDMARDs for rheumatoid arthritis treatment

Параметр Parameter	TNF-Inhibitors	T-cell Co-stimulation Inhibitors	IL-6 Receptor Inhibitors	Anti-CD20 Antibodies
Механізм дії Mechanism of action	TNF-alpha blockade – ключовий медіатор запалення TNF-alpha blockade – key inflammatory mediator	Блокада ко-стимуляції Т-клітин (CD80/CD86 – CD28); пригнічення активації Т-клітин Blockade of T-cell costimulation (CD80/CD86 – CD28); suppresses T-cell activation	Блокада рецепторів IL-6; пригнічення прозапальних шляхів Blockade of IL-6 receptor; suppresses pro-inflammatory pathways	Деплеція В-клітин через CD20 (таргетна терапія В-клітин) CD20+ B-cell depletion (targeted B-cell therapy)
Ефективність Efficacy	Висока, особливо на ранніх стадіях РА; ефективність залежить від препарату High, especially in early RA; efficacy varies between agents	Від помірної до високої; особливо ефективна при неефективності TNF-інгібіторів Moderate to high; especially in TNF-inhibitor non-responders	Висока, особливо при підвищеному рівні CRP High, especially with elevated CRP	Висока при серопозитивному РА (ACPA, RF) High in seropositive RA (ACPA, RF)
Основні представники Main agents	Етанерцепт, Адаліумаб, Інфліксимаб, Голіумаб, Цертолізумаб пегол Etanercept, Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab pegol	Абатацепт Abatacept	Тоцилізумаб, Сарілумаб Tocilizumab, Sarilumab	Ритуксимаб Rituximab
Форма введення Administration route	Підшкірно (всі); Інфліксимаб – внутрішньовенно Subcutaneous (all); Infliximab – intravenous	Підшкірно або внутрішньовенно Subcutaneous or intravenous	Підшкірно або внутрішньовенно Subcutaneous or intravenous	Внутрішньовенно Intravenous
Дозування Dosage	Етанерцепт: 50 мг 1 раз/тиждень; Адаліумаб: 40 мг кожні 2 тижні; Інфліксимаб: 3–5 мг/кг кожні 8 тижнів Etanercept: 50 mg once/week; Adalimumab: 40 mg every 2 weeks; Infliximab: 3–5 mg/kg every 8 weeks	125 мг підшкірно щотижня або 10 мг/кг внутрішньовенно кожні 4 тижні 125 mg SC weekly or 10 mg/kg IV every 4 weeks	Тоцилізумаб: 162 мг підшкірно щотижня або кожні 2 тижні; 8 мг/кг внутрішньовенно кожні 4 тижні Tocilizumab: 162 mg SC weekly or biweekly; 8 mg/kg IV every 4 weeks	1000 мг внутрішньовенно (повторно кожні 6–12 місяців) 1000 mg IV (repeat every 6–12 months)
Початок дії Onset of action	2–12 тижнів / weeks	8–12 тижнів / weeks	2–4 тижні / weeks	8–12 тижнів / weeks
Побічні ефекти Side effects	Інфекції (особливо ТБ), реакції на ін'єкції, шкірні висипання Infections (esp. TB), injection site reactions, skin rashes	Інфекції, головний біль, нудота, втома Infections, headache, nausea, fatigue	Інфекції, нейтропенія, підвищення печінкових ферментів, шлунково-кишкові розлади Infections, neutropenia, elevated liver enzymes, GI disturbances	Інфекції, реакції при інфузії, реактивація гепатиту В, гіпогаммаглобулінемія Infections, infusion reactions, reactivation of hepatitis B, hypogammaglobulinemia

Залежно від механізму дії bDMARDs класифікують на кілька основних груп:

1. Інгібітори фактора некрозу пухлини- α (TNF- α): етанерцепт, інфліксимаб, голіумаб, адаліумаб, цертолізумаб пегол. Ці препарати блокують активність TNF- α – одного з ключових медіаторів запалення, що дозволяє значно зменшити активність захворювання та уповільнити руйнування суглобів.

2. В-клітинні деплетери: ритуксимаб, офатумумаб. Ці засоби знижують кількість CD20+ В-лімфоцитів, які відіграють провідну роль у патогенезі аутоімунного запалення при РА.

3. Інгібітори В-клітинних рецепторів: беліумаб, атаціцепт, табалумаб. Вони пригнічують активацію В-клітин через вплив на специфічні рецепторні шляхи, що знижує продукцію аутоантитіл та активність запального процесу.

4. Антагоністи CD28 на Т-клітинах: абатацепт, белатацепт. Модуляція ко-стимуляційного сигналу, необхідного для активації Т-лімфоцитів, дозволяє знизити інтенсивність аутоімунної відповіді.

5. Інгібітори інтерлейкіну-1 (IL-1): анакінра, канакинумаб, рилоніацепт. Ці препарати блокують зв'язу-

Based on their mechanism of action, bDMARDs can be classified into several major groups:

1. TNF- α inhibitors: etanercept, infliximab, golimumab, adalimumab, certolizumab pegol. These drugs block the activity of TNF- α , a key inflammatory mediator, significantly reducing disease activity and slowing joint destruction.

2. B-cell depleting agents: rituximab, ofatumumab. These drugs reduce the number of CD20+ B lymphocytes, which play a crucial role in autoimmune inflammation in RA.

3. B-cell receptor inhibitors: belimumab, atacicept, tabalumab. They inhibit B-cell activation by targeting specific receptor pathways, reducing autoantibody production and inflammation.

4. CD28 antagonists on T cells: abatacept, belatacept. By modulating co-stimulatory signals required for T-cell activation, these drugs reduce autoimmune response intensity.

5. IL-1 inhibitors: anakinra, canakinumab, rilonacept. These block IL-1 receptor binding, diminishing inflammatory response.

6. IL-6 inhibitors: tocilizumab, sarilumab, sirukumab, olokizumab, clazakizumab. Blocking IL-6, a major

вання IL-1 з його рецептором, що зменшує запальну реакцію.

6. Інгібітори інтерлейкіну-6 (IL-6): тоцилізумаб, сарилумаб, сирукумаб, олокізумаб, клазакізумаб. Блокада IL-6, одного з основних цитокінів, що регулюють системне запалення, дозволяє досягти значного контролю активності захворювання.

7. Інгібітор інтерлейкіну-12/23 (IL-12/23): устекінумаб, який блокує підоддиниці IL-12 та IL-23, що впливають на диференціацію Th1- та Th17-лімфоцитів.

8. Інгібітори інтерлейкіну-17 (IL-17): іксекізумаб, секукінумаб, бродалумаб. Блокада IL-17 дозволяє впливати на ключовий шлях запалення, характерний для низки аутоімунних захворювань, включаючи РА.

9. Інгібітори гранулоцитарно-макрофагального колонієстимулюючого фактора (GM-CSF): мавриліумаб, отілімаб. Ці препарати знижують активацію макрофагів і продукцію прозапальних цитокінів, що важливо при тяжких формах захворювання.

10. Інгібітор RANKL (receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand): деносумаб, який зменшує резорбцію кісткової тканини, запобігаючи розвитку остеопорозу та руйнуванню суглобів [48–51].

Таким чином, bDMARDs є потужним інструментом у терапії РА, що відкриває нові можливості для персоналізованого підходу до лікування пацієнтів, особливо у випадках резистентності до csDMARDs або розвитку тяжких системних проявів захворювання.

Ключовою перевагою біосимілярів (bsDMARDs) є їхня економічна доступність. Зниження вартості біосимілярів у порівнянні з оригінальними біологічними препаратами забезпечує значне зменшення фінансового навантаження на системи охорони здоров'я та сприяє розширенню можливостей терапії для більшої кількості пацієнтів, включно з тими, хто раніше був обмежений у доступі через високу вартість оригінальних засобів. Це особливо актуально для країн із обмеженими ресурсами, де впровадження біосимілярів дозволяє значно покращити охоплення пацієнтів сучасною біологічною терапією.

Аналіз витрат і корисності bDMARDs, tsDMARDs та bsDMARDs у поєднанні з MTX для пацієнтів з РА із високою активністю захворювання є важливою складовою сучасного підходу до оцінки ефективності лікування. Заслугує дослідження, проведене Prawjaeng J. та співавт. (2021 р.) [52], у якому було проаналізовано клінічну ефективність та економічну доцільність різних схем комбінованої терапії для пацієнтів з РА у Таїланді, що мали високий рівень активності захворювання. Незважаючи на безсумнівну клінічну ефективність, результати фармакоекономічного аналізу виявили, що жоден із розглянутих варіантів терапії – комбінація метотрексату з bDMARDs, tsDMARDs або bsDMARDs – за поточних цін на лікарські засоби в Таїланді не був економічно ефективним. Це підкреслює проблему високої вартості сучасної таргетної терапії та необхідність пошуку шляхів для зниження фінансового навантаження на систему охорони здоров'я, зокрема за рахунок більш широкого використання біосимілярів, впровадження програм відшкодування вартості лікування та державної підтримки [52].

Результати дослідження [52] узгоджуються з висновками низки попередніх міжнародних досліджень, проведених у різних країнах, включаючи Швецію [53],

systemic inflammation cytokine, allows substantial disease control.

7. IL-12/23 inhibitor: ustekinumab, which blocks IL-12 and IL-23 subunits, affecting Th1 and Th17 differentiation.

8. IL-17 inhibitors: ixekizumab, secukinumab, brodalumab. IL-17 blockade targets a key inflammatory pathway in various autoimmune diseases, including RA.

9. GM-CSF inhibitors: mavrilimumab, otilimab. These suppress macrophage activation and proinflammatory cytokine production, important in severe disease forms.

10. RANKL inhibitor: denosumab, which reduces bone resorption, preventing osteoporosis and joint destruction [48–51].

Thus, bDMARDs are a powerful therapeutic tool in RA, offering new opportunities for personalized treatment, especially in cases of csDMARD resistance or severe systemic manifestations.

A major advantage of biosimilars (bsDMARDs) is their affordability. The lower cost of biosimilars compared to original biologics significantly reduces financial burdens on healthcare systems and expands access to therapy for a greater number of patients, including those previously limited by high drug costs. This is particularly relevant in resource-limited countries, where biosimilars can greatly improve patient coverage with modern biologic therapy.

A cost-effectiveness analysis of bDMARDs, tsDMARDs, and bsDMARDs in combination with MTX in patients with high RA disease activity is a critical element of modern treatment assessment. A notable study by Prawjaeng J. et al. (2021) [52] evaluated clinical efficacy and economic feasibility of combination therapy regimens for RA patients in Thailand with high disease activity. Despite confirmed clinical effectiveness, pharmacoeconomic analysis showed that none of the therapies MTX combined with bDMARDs, tsDMARDs, or bsDMARDs were cost-effective at current drug prices in Thailand. This highlights the need to reduce the cost burden of modern targeted therapies, including greater biosimilar use, reimbursement programs, and public funding [52].

These findings align with results from international studies in Sweden [53], Iran [54], the Netherlands [55], and the UK [56], which also show that, although bDMARDs and tsDMARDs are clinically effective, economic factors often limit their use in everyday practice.

Іран [54], Нідерланди [55] та Великобританію [56]. Ці дослідження демонструють схожі результати: незважаючи на високу клінічну ефективність bDMARDs та tsDMARDs, їх застосування у повсякденній клінічній практиці часто обмежується економічними чинниками.

Інгібітори JAK (tsDMARDs) як альтернатива bDMARDs:

нові можливості досягнення цілей T2T при РА

Низькомолекулярні сполуки для перорального застосування, що мають порівнянну ефективність із біологічними препаратами, останнім часом викликають все більший інтерес у лікуванні РА та інших аутоімунних захворювань. Ці сполуки, завдяки своїй низькій молекулярній масі, мають здатність легко проникати через плазматичну мембрану клітини та взаємодіяти з внутрішньоклітинними сигнальними молекулами за принципом «ключ і замок». Така особливість дозволяє їм безпосередньо модулювати клітинні сигнальні шляхи, що є важливою відмінністю порівняно з біологічними препаратами, які переважно діють позаклітинно, блокуючи цитокіни або їхні рецептори [57, 58].

Молекулярною мішенню цих низькомолекулярних сполук часто є ферменти, відомі як кінази – білки, які здійснюють фосфорилування інших білків, регулюючи тим самим численні клітинні процеси, включаючи проліферацію, диференціацію, апоптоз та імунну відповідь. На сьогодні описано понад 518 різних кіназ, що належать до широкої родини серин/треонін- та тирозинкіназ. Особливе значення у патогенезі ревматоїдного артриту мають ферменти родини Janus-кіназ (Janus kinases – JAK), які є типовими тирозинкіназами та відіграють ключову роль у передачі сигналів від рецепторів багатьох прозапальних цитокінів [59, 60].

При активації рецепторів цитокінів, таких як рецептори до інтерлейкінів або інтерферонів, відбувається їхня конформаційна зміна, що призводить до активації зв'язаних з ними молекул JAK. Фосфорильовані JAK запускають подальший каскад сигналізації, активуючи внутрішньоклітинні домени рецепторів та забезпечуючи рекрутування цитоплазматичних білків – сигнальних перетворювачів та активаторів транскрипції (signal transducers and activators of transcription – STAT). Після фосфорилування STAT формують димери, транслокуються до ядра клітини та, зв'язуючись із специфічними послідовностями ДНК, індукують транскрипцію генів, відповідальних за синтез прозапальних медіаторів, адгезійних молекул та інших білків, що забезпечують розвиток і підтримку хронічного запалення.

Родина JAK складається з чотирьох членів: JAK1, JAK2, JAK3 та TYK2, і показано, що > 40 різних цитокінів та факторів росту активують специфічні комбінації JAK та STAT, які беруть участь у патогенезі ревматоїдного артриту [59, 61].

У всьому світі було проведено або тривають численні клінічні випробування з використанням пероральних інгібіторів JAK у пацієнтів з РА. Результати клінічних випробувань з використанням тофацинібу, відносно селективного для JAK1/3, та барицитинібу, селективного для JAK1/2, показали переносиму безпеку в короткостроковій перспективі та високу клінічну ефективність у пацієнтів з активним РА, які раніше не отримували csDMARD або показали недостатню відповідь на csDMARD або bDMARD [61].

JAK inhibitors (tsDMARDs) as an alternative to bDMARDs:

new opportunities for achieving T2T goals in RA

Low molecular weight oral agents with efficacy comparable to biologics have garnered increasing interest in treating RA and other autoimmune diseases. Due to their small size, these compounds readily penetrate cell membranes and interact with intracellular signaling molecules like a «key and lock.» This allows direct modulation of cellular signaling pathways unlike biologics, which act extracellularly by blocking cytokines or their receptors [57, 58].

The molecular targets of these small molecules are often enzymes known as kinases proteins that phosphorylate other proteins, thereby regulating processes such as proliferation, differentiation, apoptosis, and immune responses. Over 518 kinases have been identified, including serine/threonine and tyrosine kinases. Of particular importance in RA pathogenesis are Janus kinases (JAKs) tyrosine kinases that transmit signals from numerous proinflammatory cytokines [59, 60].

Upon cytokine receptor activation (e.g., by interleukins or interferons), conformational changes activate bound JAK molecules. Phosphorylated JAKs initiate further signaling by activating intracellular domains and recruiting signal transducers and activators of transcription (STATs). After phosphorylation, STATs dimerize, move into the nucleus, and bind DNA to induce transcription of genes for inflammatory mediators, adhesion molecules, and proteins sustaining chronic inflammation.

The JAK family includes four members: JAK1, JAK2, JAK3, and TYK2. More than 40 cytokines and growth factors activate specific JAK–STAT combinations involved in RA pathogenesis [59, 61].

Numerous global clinical trials have investigated oral JAK inhibitors in RA. Results from trials of tofacitinib (selective for JAK1/3) and baricitinib (selective for JAK1/2) demonstrated short-term safety and high clinical efficacy in patients with active RA who were either treatment-naïve or had insufficient response to csDMARDs or bDMARDs [61].

Tofacitinib, baricitinib, and upadacitinib are the first three JAK inhibitors to become commercially available (Table 4). To date, they have shown comparable efficacy to the reference drug adalimumab, at a similar cost [62].

Key cytokines acting via the JAK/STAT pathway include interleukins IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-23, granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF), granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF), erythropoietin (EPO), thrombopoietin (TPO), leptin, and growth hormone [63].

JAK inhibitors have emerged as one of the most promising and innovative therapeutic strategies in RA treatment, offering new opportunities for patients who fail to achieve disease control with conventional therapy. Unlike biologics, which primarily block cytokines or their receptors on the cell surface, JAK inhibitors act intracellularly, disrupting the signaling cascades that drive chronic inflammation. Their low molecular weight

Тофацитиніб, барицитиніб та упадацитиніб – це перші 3 інгібітори JAK, які стали комерційно доступними (табл. 4). На сьогоднішній день вони продемонстрували порівнянню ефективність з подібною вартістю до еталонного адаліумабу [62].

allows them to penetrate the plasma membrane and bind to key components of intracellular signaling pathways, especially JAK family enzymes members of the tyrosine kinase class.

Таблиця 5. Порівняльна таблиця tsDMARDs: інгібітори JAK (тофацитиніб, барицитиніб, упадацитиніб)
Table 5. Comparative table of tsDMARDs: JAK inhibitors (tofacitinib, baricitinib, upadacitinib)

Параметр Parameter	Tofacitinib	Baricitinib	Upadacitinib
Механізм дії Mechanism of action	JAK1/3 інгібітор; частковий JAK2 JAK1/3 inhibitor; partial JAK2	JAK1/2 інгібітор JAK1/2 inhibitor	Селективний JAK1-інгібітор Selective JAK1-inhibitor
Ефективність Efficacy	Висока; доведена ефективність при РА, псоріатичному артриті, виразковому коліті High; proven for RA, psoriatic arthritis, ulcerative colitis	Висока; переважно при РА High; mainly in RA	Висока; особливо ефективна при тяжкому РА High; particularly effective in severe RA
Форма введення Administration route	Перорально / Oral	Перорально / Oral	Перорально / Oral
Дозування / Dosage	5 мг двічі на добу або 11 мг 1 раз на добу (XR форма) 5 mg twice/day or 11 mg once/day (XR form)	4 мг 1 раз на добу; може знижуватись до 2 мг 4 mg once/day; dose may be reduced to 2 mg	15 мг 1 раз на добу; може знижуватись до 7,5 мг 15 mg once/day; may reduce to 7,5 mg
Початок дії Onset of action	1–2 тижні / weeks	1–2 тижні / weeks	1–2 тижні / weeks
Основні побічні ефекти Main side effects	Інфекції (особливо герпес-зостер), підвищення ліпідів, трансаміназ Infections (herpes zoster), increased lipids, transaminases	Інфекції (герпес-зостер), підвищення ліпідів, трансаміназ Infections (herpes zoster), increased lipids, transaminases	Інфекції (герпес-зостер), підвищення ліпідів, трансаміназ Infections (herpes zoster), increased lipids, transaminases
Моніторинг перед початком Pre-treatment monitoring	Розгорнута панель аналізів; туберкульоз; гепатити Full blood panel; tuberculosis; hepatitis screening	Те саме, що для тофацитинібу Same as tofacitinib	Те саме, що для тофацитинібу Same as tofacitinib
Моніторинг під час лікування Monitoring during treatment	Розгорнута панель аналізів; ліпіди; трансамінази кожні 3 міс. Full blood panel; lipids; liver enzymes every 3 months	Те саме, що для тофацитинібу Same as tofacitinib	Те саме, що для тофацитинібу Same as tofacitinib
Протипоказання Contraindications	Активні інфекції, вагітність, тяжка печінкова недостатність Active infections, pregnancy, severe hepatic impairment	Те саме, що для тофацитинібу Same as tofacitinib	Те саме, що для тофацитинібу Same as tofacitinib
Комбіноване використання Combination use	Може використовуватись як монотерапія Can be used as monotherapy	Те саме, що для тофацитинібу Same as tofacitinib	Те саме, що для тофацитинібу Same as tofacitinib
Категорія безпеки при вагітності (FDA) Pregnancy safety category (FDA)	Категорія C Category C	Категорія C Category C	Категорія C Category C
Особливості Specific considerations	Зручне дозування; швидкий початок дії; альтернатива bDMARDs; придатний для амбулаторного лікування Convenient oral intake; rapid onset; alternative to bDMARDs; suitable for outpatient care	Один прийом на добу; альтернатива bDMARDs Once-daily oral intake; alternative to bDMARDs	Більш селективний; менше побічних ефектів порівняно з іншими JAK-інгібіторами More selective; fewer side effects than other JAK-inhibitors

Основні цитокіни, що діють через шлях JAK/STAT, включають інтерлейкіни IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, IL-23, гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор (GM-CSF), гранулоцитарно-колонієстимулюючий фактор (G-CSF), еритропоєтин (EPO), тромбопоєтин (TPO), лептин та гормон росту [63].

Інгібітори JAK стали однією з найбільш перспективних та інноваційних терапевтичних стратегій у лікуванні РА, відкриваючи новий рівень можливостей для пацієнтів, які не досягають контролю захворювання на фоні традиційної терапії. На відміну від біологічних агентів, що переважно блокують цитокіни або їх рецептори на поверхні клітин, інгібітори JAK діють безпосередньо всередині клітини, порушуючи сигнальні шляхи, що запускають хронічне запалення. Завдяки своїй низькій молекулярній масі вони проникають крізь плазматичну мембрану клітини, де зв'язуються з ключовими компонентами внутріш-

JAK kinases play a central role in transmitting signals from a wide range of cytokines including interleukins and interferons via cell surface receptors. Receptor activation leads to JAK phosphorylation, triggering a signaling cascade involving STAT proteins (signal transducers and activators of transcription). Phosphorylated STATs translocate to the nucleus and regulate gene expression responsible for proinflammatory mediator synthesis, adhesion molecules, and factors maintaining inflammation [62].

Clinical studies have shown that JAK inhibitor therapy provides a rapid reduction in RA symptoms effects may appear as early as two weeks after treatment initiation, with maximum response typically reached within three months. This is especially important for patients requiring fast inflammation control and pain relief. Interestingly, the analgesic effect of JAK inhibitors often precedes reductions in inflammatory markers,

ньоклітинних сигнальних каскадів, зокрема з ферментами родини JAK, що належать до тирозинкіназ.

JAK-кінази відіграють центральну роль у передачі сигналів від широкого спектра цитокінів, включно з інтерлейкінами та інтерферонами, через рецептори на клітинній поверхні. Активація цих рецепторів призводить до фосфорилування JAK, що запускає каскад сигналів за участю білків STAT (сигнальні трансдукційні активатори транскрипції). Фосфорильовані STAT переміщуються до ядра клітини, де регулюють експресію генів, відповідальних за синтез прозапальних медіаторів, молекул адгезії та факторів, що підтримують запальний процес [62].

Клінічні дослідження продемонстрували, що терапія інгібіторами JAK забезпечує швидке зниження симптомів РА – ефект може проявитися вже через два тижні після початку лікування, а максимальна відповідь зазвичай досягається протягом трьох місяців. Це особливо важливо для пацієнтів, які потребують швидкого контролю запалення та зниження болю. Цікаво, що анальгетичний ефект інгібіторів JAK часто передре зменшенню запальних маркерів, що може свідчити про їхній вплив на нейрональні механізми обробки болю.

Серед найбільш досліджених представників класу JAK-інгібіторів виділяють упадацитиніб у дозі 15 мг на добу та барицитиніб у дозі 4 мг на добу, які в комбінації з MTX демонструють найвищі показники ефективності за шкалами ACR. Проте застосування цих препаратів потребує обережності – встановлено підвищений ризик розвитку герпетичних інфекцій, зокрема оперізувального герпесу, хоча тяжкі форми, такі як дисемінована інфекція або мультидерматомні ураження, трапляються рідко [62].

Особливу увагу слід приділяти ризику тромботичних ускладнень: управління з контролю за харчовими продуктами і лікарськими засобами США (FDA) вказує на підвищену ймовірність розвитку венозної тромбоемболії при застосуванні інгібіторів JAK. Це вимагає ретельної оцінки пацієнтів щодо наявності факторів ризику перед призначенням препаратів цього класу, особливо на етапі вибору терапії другої лінії. Варто зазначити, що дозування тофацитинібу для лікування HF обмежене 5 мг двічі на добу саме через співвідношення користі та ризиків.

Інгібітори JAK уже зайняли місце в сучасних рекомендаціях ACR та EULAR для лікування пацієнтів з РА середнього та тяжкого ступеня, що не відповідають на монотерапію MTX. Зі зростанням обсягу даних про довготривалу ефективність та безпеку цих препаратів очікується, що їх роль у лікуванні РА продовжить посилюватися, а інгібітори JAK стануть важливою опцією у персоналізованому підході до терапії запальних захворювань суглобів.

suggesting a possible influence on neuronal pain-processing mechanisms.

Among the most thoroughly studied JAK inhibitors, upadacitinib (15 mg/day) and baricitinib (4 mg/day), in combination with MTX, have shown the highest efficacy scores based on ACR criteria. However, caution is warranted in their use these agents are associated with an increased risk of herpes virus infections, particularly herpes zoster, although severe forms such as disseminated or multidermatoma disease are rare [62].

Special attention must be paid to the risk of thrombotic complications: the U.S. Food and Drug Administration (FDA) has highlighted a higher likelihood of venous thromboembolism associated with JAK inhibitors. This necessitates careful patient risk assessment prior to prescribing, especially when selecting second-line treatments. For example, tofacitinib dosing is limited to 5 mg twice daily for heart failure (HF) patients due to its benefit-risk ratio.

JAK inhibitors are already included in current ACR and EULAR guidelines for treating moderate-to-severe RA in patients unresponsive to MTX monotherapy. As more long-term safety and efficacy data accumulate, their role in RA management is expected to expand, making JAK inhibitors a key component in personalized therapy for inflammatory joint diseases.

ВИСНОВКИ

Стратегія Treat-to-Target (T2T) є сучасним стандартом менеджменту ревматоїдного артриту (РА), що забезпечує досягнення ремісії або низької активності захворювання шляхом регулярного моніторингу та своєчасної модифікації терапії. Використання валідованих інструментів оцінки активності, таких як DAS28, CDAI та SDAI, дозволяє об'єктивно оцінювати динаміку процесу та приймати обґрунтовані клінічні

CONCLUSIONS

The Treat-to-Target (T2T) strategy is the modern standard in managing rheumatoid arthritis (RA), aimed at achieving remission or low disease activity through regular monitoring and timely therapy adjustments. The use of validated assessment tools such as DAS28, CDAI, and SDAI allows for objective tracking of disease progression and supports evidence-based clinical decision-making. T2T helps reduce complications, slow disease

рішення. Стратегія T2T сприяє зниженню частоти ускладнень, уповільненню прогресування захворювання та покращенню якості життя пацієнтів. Однак успішна реалізація T2T потребує високого рівня клінічної компетенції, достатніх ресурсів та активної участі пацієнтів у процесі лікування.

Звичайні синтетичні протиревматичні препарати (csDMARDs) є основою патогенетичного лікування РА. Метотрекسات залишається препаратом першої лінії завдяки своїй високій ефективності, сприятливому профілю безпеки та доступності. Лефлуномід, сульфасалазин та гідроксихлорохін застосовуються як альтернативи або в комбінаціях при непереносимості або недостатній ефективності метотрексату. Вибір csDMARDs має бути індивідуалізованим, а терапія – супроводжуватися ретельним моніторингом лабораторних показників, клінічного стану та профілю побічних ефектів. Ефективне використання csDMARDs потребує дотримання принципів персоналізованої медицини та безперервного контролю за активністю захворювання.

Інноваційні біологічні (bDMARDs) та таргетні синтетичні препарати (tsDMARDs) значно розширюють терапевтичні можливості при РА, особливо у пацієнтів із резистентними формами захворювання або непереносимістю csDMARDs. bDMARDs забезпечують селективну інгібіцію ключових медіаторів запалення, таких як фактор некрозу пухлини альфа (TNF- α) або інтерлейкін-6 (IL-6), тоді як tsDMARDs діють на внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, зокрема шлях JAK/STAT. Хоча застосування цих препаратів супроводжується ризиком розвитку інфекцій, тромбозів та інших побічних ефектів, їх поєднання з концепцією T2T дозволяє досягти стійкої ремісії у значної частини пацієнтів.

progression, and improve quality of life. However, its successful implementation requires clinical expertise, sufficient resources, and active patient involvement.

Conventional synthetic DMARDs (csDMARDs) remain the cornerstone of RA therapy. Methotrexate continues to be the first-line agent due to its proven efficacy, safety profile, and affordability. Alternatives such as leflunomide, sulfasalazine, and hydroxychloroquine are used when methotrexate is contraindicated or insufficient. Treatment choice must be individualized and supported by close monitoring of clinical status, lab values, and side effects. Effective csDMARD use aligns with principles of personalized medicine and requires continuous disease activity control.

Innovative biologics (bDMARDs) and targeted synthetic agents (tsDMARDs) have significantly expanded therapeutic options, especially for patients with resistant RA or csDMARD intolerance. bDMARDs selectively block key inflammatory mediators like TNF- α or IL-6, while tsDMARDs target intracellular signaling, particularly the JAK/STAT pathway. Although these therapies are associated with risks such as infections and thrombosis, when combined with the T2T strategy, they enable sustained remission in a substantial proportion of patients.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Gao Y., Zhang Y., Liu X. Rheumatoid arthritis: pathogenesis and therapeutic advances. *MedComm*. 2024. Т. 5, № 3. Р. e509. DOI: <https://doi.org/10.1002/mco2.509>.
2. Finckh A., Gilbert B., Hodgkinson B., Bae S.C., Thomas R., Deane K.D., Alpizar-Rodriguez D., Lauper K. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2022. Т. 18, № 10. Р. 591–602. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00827-y>.
3. GBD 2021 Rheumatoid Arthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Rheumatology*. 2023. Т. 5, № 10. Р. e594–e610. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00211-4](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00211-4).
4. Hladkykh F.V. Current understanding of the immunological basis of rheumatoid arthritis: From post-translational modification of proteins to the use of disease-modifying antirheumatic drugs. *East Ukrainian Medical Journal*. 2023. Т. 11, № 4. Р. 326–336.
5. Hsieh P.H., Wu O., Geue C., McIntosh E., McInnes I.B., Siebert S. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review of literature in biologic era. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020. Т. 79, № 6. Р. 771–777. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216243>.
6. Lau C.S. Burden of rheumatoid arthritis and forecasted prevalence to 2050. *The Lancet Rheumatology*. 2023. Т. 5, № 10. Р. e567–e568. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00240-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00240-0).
7. Smolen J.S., Landewé R.B.M., Bergstra S.A., Kerschbaumer A., Sepriano A., Aletaha D., Caporali R., Edwards C.J., et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023. Т. 82, № 1. Р. 3–18. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356>.
8. Hladkykh F.V. Macroscopic assessment of protective effect of cryopreserved placenta extract in ibuprofen-induced gastroenterocolonopathy. *Gastroenterology (Ukraine)*. 2021. Т. 55, № 3. Р. 172–179.
9. Hladkykh F.V., Chyzyh M.O. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a modern understanding of the mechanisms of damage to the digestive tract, the shortcomings of pathogenetic drugs and prospects for biological therapy of NSAID-induced esophagogastronterocolonopathy. *Gastroenterology (Ukraine)*. 2020. Т. 54, № 4. Р. 253–266.
1. Gao Y., Zhang Y., Liu X. Rheumatoid arthritis: pathogenesis and therapeutic advances. *MedComm*. 2024;5(3):e509. DOI: <https://doi.org/10.1002/mco2.509>.
2. Finckh A., Gilbert B., Hodgkinson B., Bae SC, Thomas R, Deane KD, Alpizar-Rodriguez D, Lauper K. Global epidemiology of rheumatoid arthritis. *Nature Reviews Rheumatology*. 2022;18(10):591–602. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-022-00827-y>.
3. GBD 2021 Rheumatoid Arthritis Collaborators. Global, regional, and national burden of rheumatoid arthritis, 1990–2020, and projections to 2050: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2021. *The Lancet Rheumatology*. 2023;5(10):e594–610. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00211-4](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00211-4).
4. Hladkykh FV. Current understanding of the immunological basis of rheumatoid arthritis: From post-translational modification of proteins to the use of disease-modifying antirheumatic drugs. *East Ukrainian Medical Journal*. 2023;11(4):326–36.
5. Hsieh PH, Wu O, Geue C, McIntosh E, McInnes IB, Siebert S. Economic burden of rheumatoid arthritis: a systematic review of literature in biologic era. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(6):771–7. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216243>.
6. Lau CS. Burden of rheumatoid arthritis and forecasted prevalence to 2050. *The Lancet Rheumatology*. 2023;5(10):e567–8. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(23\)00240-0](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(23)00240-0).
7. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, Kerschbaumer A, Sepriano A, Aletaha D, Caporali R, Edwards CJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2023;82(1):3–18. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard-2022-223356>.
8. Hladkykh FV. Macroscopic assessment of protective effect of cryopreserved placenta extract in ibuprofen-induced gastroenterocolonopathy. *Gastroenterology (Ukraine)*. 2021;55(3):172–9.
9. Hladkykh FV, Chyzyh MO. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a modern understanding of the mechanisms of damage to the digestive tract, the shortcomings of pathogenetic drugs and prospects for biological therapy of NSAID-induced esophagogastronterocolonopathy. *Gastroenterology (Ukraine)*. 2020;54(4):253–66.

10. Zhao Z., Hua Z., Luo X., Li Y., Yu L., Li M., Lu C., Zhao T., Liu Y. Application and pharmacological mechanism of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;150:113074. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113074>
11. Schrezenmeier E., Dörner T. Mechanisms of action of hydroxy-chloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nature Reviews Rheumatology*. 2020;16(3):155–166. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>
12. Hsiao B., Downs J., Lanyon M., Blalock S.J., Curtis J.R., Harrold L.R., Nowell W.B., Wiedmeyer C., Venkatachalam S., Fraenkel L. Rheumatologist and patient mental models for treatment of rheumatoid arthritis help explain low treat-to-target rates. *ACR Open Rheumatology*. 2022;4(8):700–10. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr2.11443>
13. Hladykh F.V. Integral indicators of the quality of medical care – the way to build a high-quality health care system of Ukraine and the implementation of the best global practices for evaluating the effectiveness of health care technologies. *Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series: Medicine*. 2024;32(2):256–272.
14. Barber C.E.H., Mosher D., Dowling S., Bohm V., Solbak N.M., MacMullan P., Pan B., Barnabe C., Hazlewood G.S. Implementation and evaluation of audit and feedback for monitoring treat-to-target (T2T) strategies in rheumatoid arthritis using performance measures. *Rheumatology and Therapy*. 2020;7(4):909–925. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00237-0>
15. Ivers N., Jamtvedt G., Flottorp S., Young J.M., Odgaard-Jensen J., French S.D., O'Brien M.A., Johansen M., Grimshaw J., Oxman A.D. Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;6. P. CD000259. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000259.pub3>
16. Canadian Rheumatology Association. *Chart Audit Library*. 2020. URL: <https://rheum.ca/resources/chart-audit-library/>
17. Royal College of Physicians and Surgeons of Canada. *MOC support tools and resources*. 2020. URL: <https://www.royalcollege.ca/rcsite/cpd/moc-program/moc-support-tools-resources-e>
18. Cooke L.J., Duncan D., Rivera L., Dowling S.K., Symonds C., Armon H. The Calgary Audit and Feedback Framework: a practical, evidence-informed approach for the design and implementation of socially constructed learning interventions using audit and group feedback. *Implementation Science*. 2018;13(1):136. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13012-018-0829-3>
19. Haraoui B., Bensen W., Bessette L., Le Clercq S., Thorne C., Wade J. Treating rheumatoid arthritis to target: a Canadian physician survey. *The Journal of Rheumatology*. 2012;39(5):949–953. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.111134>
20. Greene G.J., Beaumont J.L., Bacalao E.J., Muftic A., Kaiser K., Eisenstein A.R., Mandelin A.M., Cella D., Ruderman E.M. Integrating PROMIS measures in a treat-to-target approach to standardize patient-centered treatment of rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2023;50(8):1002–8. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.2022-1176>
21. Smolen J.S., Aletaha D., Bijlsma J.W., Breedveld F.C., Boumpas D., Burmester G., Combe B., Cutolo M. та ін.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(4):631–7. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2009.123919>
22. Schipper L.G., Vermeer M., Kuper H.H., Hoekstra M.O., Haagsma C.J., Den Broeder A.A., van Riel P., Fransen J., van de Laar M.A. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(6):845–850. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200274>
23. Soubrier M., Lukas C., Sibilia J., Fautrel B., Roux F., Gossec L., Patternotte S., Dougados M. Disease activity score-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial and ESPOIR cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(4):611–5. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.137695>
24. Ramiro S., Landewé R.B., van der Heijde D., Sepriano A., FitzGerald O., Ostergaard M., Homik J., Elkayam O. та ін. Is treat-to-target really working in rheumatoid arthritis? A longitudinal analysis of a cohort of patients treated in daily practice (RA BIODAM). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(4):453–9. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216819>
25. Wit M.P., Smolen J.S., Gossec L., van der Heijde D.M. Treating rheumatoid arthritis to target: the patient version of the international recommendations. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(6):891–5. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.146662>
26. Almoallim H., Kamil A. Rheumatoid arthritis: should we shift the focus from «Treat to Target» to «Treat to Work»? *Clinical Rheumatology*. 2013;32(3):285–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-012-2160-8>
27. Pincus T., Castrejón I., Bergman M.J., Yazici Y. Treat-to-target: not as simple as it appears. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2012;30(73):S10–S20.
10. Zhao Z., Hua Z., Luo X., Li Y., Yu L., Li M., Lu C., Zhao T., Liu Y. Application and pharmacological mechanism of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022;150:113074. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113074>
11. Schrezenmeier E., Dörner T. Mechanisms of action of hydroxy-chloroquine and chloroquine: implications for rheumatology. *Nature Reviews Rheumatology*. 2020;16(3):155–66. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41584-020-0372-x>
12. Hsiao B., Downs J., Lanyon M., Blalock S.J., Curtis J.R., Harrold L.R., Nowell W.B., Wiedmeyer C., Venkatachalam S., Fraenkel L. Rheumatologist and patient mental models for treatment of rheumatoid arthritis help explain low treat-to-target rates. *ACR Open Rheumatology*. 2022;4(8):700–10. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr2.11443>
13. Hladykh F.V. Integral indicators of the quality of medical care – the way to build a high-quality health care system of Ukraine and the implementation of the best global practices for evaluating the effectiveness of health care technologies. *Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series: Medicine*. 2024;32(2):256–72.
14. Barber CEH, Mosher D, Dowling S, Bohm V, Solbak NM, MacMullan P, Pan B, Barnabe C, Hazlewood GS. Implementation and evaluation of audit and feedback for monitoring treat-to-target (T2T) strategies in rheumatoid arthritis using performance measures. *Rheumatology and Therapy*. 2020;7(4):909–25. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40744-020-00237-0>
15. Ivers N, Jamtvedt G, Flottorp S, Young JM, Odgaard-Jensen J, French SD, O'Brien MA, Johansen M, Grimshaw J, Oxman AD. Audit and feedback: effects on professional practice and healthcare outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;(6):CD000259. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD000259.pub3>
16. Canadian Rheumatology Association. *Chart Audit Library*. 2020. URL: <https://rheum.ca/resources/chart-audit-library/>
17. Royal College of Physicians and Surgeons of Canada. *MOC support tools and resources*. 2020. URL: <https://www.royalcollege.ca/rcsite/cpd/moc-program/moc-support-tools-resources-e>
18. Cooke LJ, Duncan D, Rivera L, Dowling SK, Symonds C, Armon H. The Calgary Audit and Feedback Framework: a practical, evidence-informed approach for the design and implementation of socially constructed learning interventions using audit and group feedback. *Implementation Science*. 2018;13(1):136. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13012-018-0829-3>
19. Haraoui B, Bensen W, Bessette L, Le Clercq S, Thorne C, Wade J. Treating rheumatoid arthritis to target: a Canadian physician survey. *The Journal of Rheumatology*. 2012;39(5):949–53. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.111134>
20. Greene GJ, Beaumont JL, Bacalao EJ, Muftic A, Kaiser K, Eisenstein AR, Mandelin AM, Cella D, Ruderman EM. Integrating PROMIS measures in a treat-to-target approach to standardize patient-centered treatment of rheumatoid arthritis. *The Journal of Rheumatology*. 2023;50(8):1002–8. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.2022-1176>
21. Smolen JS, Aletaha D, Bijlsma JW, Breedveld FC, Boumpas D, Burmester G, Combe B, Cutolo M, et al.; T2T Expert Committee. Treating rheumatoid arthritis to target: recommendations of an international task force. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(4):631–7. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2009.123919>
22. Schipper LG, Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra MO, Haagsma CJ, Den Broeder AA, van Riel P, Fransen J, van de Laar MA. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(6):845–50. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200274>
23. Soubrier M, Lukas C, Sibilia J, Fautrel B, Roux F, Gossec L, Patternotte S, Dougados M. Disease activity score-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis: data from the GUEPARD trial and ESPOIR cohort. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(4):611–5. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.137695>
24. Ramiro S, Landewé RB, van der Heijde D, Sepriano A, FitzGerald O, Ostergaard M, Homik J, Elkayam O, et al. Is treat-to-target really working in rheumatoid arthritis? A longitudinal analysis of a cohort of patients treated in daily practice (RA BIODAM). *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2020;79(4):453–9. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-216819>
25. Wit MP, Smolen JS, Gossec L, van der Heijde DM. Treating rheumatoid arthritis to target: the patient version of the international recommendations. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2011;70(6):891–5. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2010.146662>
26. Almoallim H, Kamil A. Rheumatoid arthritis: should we shift the focus from «Treat to Target» to «Treat to Work»? *Clinical Rheumatology*. 2013;32(3):285–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-012-2160-8>
27. Pincus T, Castrejón I, Bergman MJ, Yazici Y. Treat-to-target: not as simple as it appears. *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2012;30(73):S10–20.

28. Mathews A.L., Coleska A., Burns P.B., Chung K.C. Evolution of patient decision-making regarding medical treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research (Hoboken)*. 2016. T. 68, № 3. P. 318–324. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.22688>
29. Robinson S.M., Walker D.J. Negotiating targets with patients: choice of target in relation to occupational state. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(2):293–6. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker237>
30. Hulst L.T., Kievit W., van Bommel R., van Riel P.L., Fraenkel L. Rheumatoid arthritis patients and rheumatologists approach the decision to escalate care differently: results of a maximum difference scaling experiment. *Arthritis Care & Research (Hoboken)*. 2011. T. 63, № 10. P. 1407–1414. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.20551>
31. Curtis J.R., Shan Y., Harrold L., Zhang J., Greenberg J.D., Reed G.W. Patient perspectives on achieving treat-to-target goals: a critical examination of patient-reported outcomes. *Arthritis Care and Research (Hoboken)*. 2013. T. 65, № 10. P. 1707–1712. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.22048>
32. Bullock J., Rizvi S.A.A., Saleh A.M., Ahmed S.S., Do D.P., Ansari R.A., Ahmed J. Rheumatoid arthritis: a brief overview of the treatment. *Medical Principles and Practice*. 2018. T. 27, № 6. P. 501–507. DOI: <https://doi.org/10.1159/000493390>
33. Bobek D., Banić Stipetić A., Franić M., Lucijanić M., Lucijanić J., Gudelj Gračanin A., Mijačika L., Perić P. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with advanced active rheumatoid arthritis. *Acta Clinica Croatica*. 2022. T. 61, № 4. P. 588–598. DOI: <https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.04.04>
34. Combe B., Landewe R., Daien C.I., Hua C., Aletaha D., Álvaro-Gracia J.M., Bakkers M., Brodin N. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(6):948–59. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210602>
35. Liu D., Ahmet A., Ward L., Krishnamoorthy P., Mandelcorn E.D., Leigh R., Brown J.P., Cohen A., Kim H. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2013;9(1):30. DOI: <https://doi.org/10.1186/1710-1492-9-30>
36. Zhu M., Ding Q., Lin Z., Fu R., Zhang F., Li Z., Zhang M., Zhu Y. New targets and strategies for rheumatoid arthritis: from signal transduction to epigenetic aspect. *Biomolecules*. 2023;13(5):766. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom13050766>
37. Abbasi M., Mousavi M.J., Jamalzehi S., Alimohammadi R., Bezvan M.H., Mohammadi H., Aslani S. Strategies toward rheumatoid arthritis therapy: the old and the new. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234(7):10018–31. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.27860>
38. Cox N., Mallen C.D., Scott I.C. Pharmacological pain management in patients with rheumatoid arthritis: a narrative literature review. *BMC Medicine*. 2025;23(1):54. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-025-03870-0>
39. Whittle S.L., Colebatch A.N., Buchbinder R., Edwards C.J., Adams K., Englbrecht M., Hazlewood G., Marks J.L. Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(8):1416–25. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes032>
40. Richards B.L., Whittle S.L., van der Heijde D.M., Buchbinder R. The efficacy and safety of antidepressants in inflammatory arthritis: a Cochrane systematic review. *Journal of Rheumatology Supplement*. 2012;90:21–7. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.120338>
41. Sun J., Dai S., Zhang L., Feng Y., Yu X., Zhang Z. Investigating the safety and compliance of using csDMARDs in rheumatoid arthritis treatment through face-to-face interviews: a cross-sectional study in China. *Clinical Rheumatology*. 2021;40(5):1789–98. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05458-w>
42. Wasko M.C., Dasgupta A., Hubert H., Fries J.F., Ward M.M. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2013;65(2):334–42. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.37723>
43. Radu A.F., Bungau S.G. Management of rheumatoid arthritis: an overview. *Cells*. 2021;10(11):2857. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10112857>
44. Alfaro-Lara R., Espinosa-Ortega H.F., Arce-Salinas C.A. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatologia Clinica (English Edition)*. 2019;15(3):133–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.07.020>
45. Kalden J.R., Schattenkirchner M., Sörensen H., Emery P., Deighton C., Rozman B., Breedveld F. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year follow-up study. *Arthritis and Rheumatism*. 2003;48(6):1513–20. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.11015>
46. Das S.K., Pareek A., Mathur D.S., Wanchu A., Srivastava R., Agarwal G.G., Chauhan R.S. Efficacy and safety of hydroxychloroquine sulphate in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial – an Indian experience. *Current Medical Research and Opinion*. 2007;23(9):2227–34. DOI: <https://doi.org/10.1185/030079907X219634>
28. Mathews AL, Coleska A, Burns PB, Chung KC. Evolution of patient decision-making regarding medical treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care & Research (Hoboken)*. 2016;68(3):318–24. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.22688>
29. Robinson SM, Walker DJ. Negotiating targets with patients: choice of target in relation to occupational state. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(2):293–6. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker237>
30. Hulst LT, Kievit W, van Bommel R, van Riel PL, Fraenkel L. Rheumatoid arthritis patients and rheumatologists approach the decision to escalate care differently: results of a maximum difference scaling experiment. *Arthritis Care & Research (Hoboken)*. 2011;63(10):1407–14. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.20551>
31. Curtis JR, Shan Y, Harrold L, Zhang J, Greenberg JD, Reed GW. Patient perspectives on achieving treat-to-target goals: a critical examination of patient-reported outcomes. *Arthritis Care and Research (Hoboken)*. 2013;65(10):1707–12. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.22048>
32. Bullock J, Rizvi SAA, Saleh AM, Ahmed SS, Do DP, Ansari RA, Ahmed J. Rheumatoid arthritis: a brief overview of the treatment. *Medical Principles and Practice*. 2018;27(6):501–7. DOI: <https://doi.org/10.1159/000493390>
33. Bobek D, Banić Stipetić A, Franić M, Lucijanić M, Lucijanić J, Gudelj Gračanin A, Mijačika L, Perić P. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with advanced active rheumatoid arthritis. *Acta Clinica Croatica*. 2022;61(4):588–98. DOI: <https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.04.04>
34. Combe B, Landewe R, Daien CI, Hua C, Aletaha D, Álvaro-Gracia JM, Bakkers M, Brodin N. 2016 update of the EULAR recommendations for the management of early arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017;76(6):948–59. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-210602>
35. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, Brown JP, Cohen A, Kim H. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2013;9(1):30. DOI: <https://doi.org/10.1186/1710-1492-9-30>
36. Zhu M, Ding Q, Lin Z, Fu R, Zhang F, Li Z, Zhang M, Zhu Y. New targets and strategies for rheumatoid arthritis: from signal transduction to epigenetic aspect. *Biomolecules*. 2023;13(5):766. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom13050766>
37. Abbasi M, Mousavi MJ, Jamalzehi S, Alimohammadi R, Bezvan MH, Mohammadi H, Aslani S. Strategies toward rheumatoid arthritis therapy: the old and the new. *Journal of Cellular Physiology*. 2019;234(7):10018–31. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcp.27860>
38. Cox N, Mallen CD, Scott IC. Pharmacological pain management in patients with rheumatoid arthritis: a narrative literature review. *BMC Medicine*. 2025;23(1):54. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-025-03870-0>
39. Whittle SL, Colebatch AN, Buchbinder R, Edwards CJ, Adams K, Englbrecht M, Hazlewood G, Marks JL. Multinational evidence-based recommendations for pain management by pharmacotherapy in inflammatory arthritis: integrating systematic literature research and expert opinion of a broad panel of rheumatologists in the 3e Initiative. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(8):1416–25. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kes032>
40. Richards BL, Whittle SL, van der Heijde DM, Buchbinder R. The efficacy and safety of antidepressants in inflammatory arthritis: a Cochrane systematic review. *Journal of Rheumatology Supplement*. 2012;(90):21–7. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.120338>
41. Sun J, Dai S, Zhang L, Feng Y, Yu X, Zhang Z. Investigating the safety and compliance of using csDMARDs in rheumatoid arthritis treatment through face-to-face interviews: a cross-sectional study in China. *Clinical Rheumatology*. 2021;40(5):1789–98. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05458-w>
42. Wasko MC, Dasgupta A, Hubert H, Fries JF, Ward MM. Propensity-adjusted association of methotrexate with overall survival in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*. 2013;65(2):334–42. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.37723>
43. Radu AF, Bungau SG. Management of rheumatoid arthritis: an overview. *Cells*. 2021;10(11):2857. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10112857>
44. Alfaro-Lara R, Espinosa-Ortega HF, Arce-Salinas CA. Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of leflunomide and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *Reumatologia Clinica (English Edition)*. 2019;15(3):133–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.reuma.2017.07.020>
45. Kalden JR, Schattenkirchner M, Sörensen H, Emery P, Deighton C, Rozman B, Breedveld F. The efficacy and safety of leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis: a five-year follow-up study. *Arthritis and Rheumatism*. 2003;48(6):1513–20. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.11015>
46. Das SK, Pareek A, Mathur DS, Wanchu A, Srivastava R, Agarwal GG, Chauhan RS. Efficacy and safety of hydroxychloroquine sulphate in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial – an Indian experience. *Current Medical Research and Opinion*. 2007;23(9):2227–34. DOI: <https://doi.org/10.1185/030079907X219634>

47. Silva J.C., Mariz H.A., Rocha L.F. Jr, Oliveira P.S., Dantas A.T., Duarte A.L., Pitta I.R., Galdino S.L., Pitta M.G. Hydroxychloroquine decreases Th17-related cytokines in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Clinics (São Paulo)*. 2013; 68, № 6. P. 766–771. DOI: <https://doi.org/10.6061/clinics/2013/06/07>
48. Guo Q., Wang Y., Xu D., Nossent J., Pavlos N.J., Xu J. Rheumatoid arthritis: pathologic mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Research*. 2018; 6. P. 15. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41413-018-0016-9>
49. Fraenkel L., Bathon J.M., England B.R., St Clair E.W., Arayssi T., Carandang K., Deane K.D., Genovese M. та ін. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care and Research (Hoboken)*. 2021; 73, № 7. P. 924–939. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.24596>
50. van Vollenhoven R.F. New therapeutic approaches in rheumatoid arthritis. *La Presse Médicale*. 2016; 45, № 6, ч. 2. P. e179–e192. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.05.004>
51. Fassmer A.M., Garbe E., Schmedt N. Frequency and trends of disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) use in Germany. *Pharmacology Research Perspectives*. 2016; 4, № 5. P. e00254. DOI: <https://doi.org/10.1002/prp.2254>
52. Prawjaeng J., Leelahavong P., Budtarad N., Pilasant S., Chanjam C., Katchamart W., Narongroeknawin P., Kitumnuaypong T. Cost-utility analysis of biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs), targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs) and biosimilar DMARDs (bsDMARDs) combined with methotrexate for Thai rheumatoid arthritis patients with high disease activity. *BMC Health Services Research*. 2023; 23, № 1. P. 561. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12913-023-09595-1>
53. Bansback N.J., Brennan A., Ghatnekar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005; 64, № 7. P. 995–1002. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2004.027565>
54. Hashemi-Meshkini A., Nikfar S., Glaser E., Jamshidi A., Hosseini S.A. Cost-effectiveness analysis of tocilizumab in comparison with infliximab in Iranian rheumatoid arthritis patients with inadequate response to tDMARDs: a multistage Markov model. *Value in Health Regional Issues*. 2016; 9. P. 42–48. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2015.10.003>
55. Schipper L.G., Vermeer M., Kuper H.H., Hoekstra M.O., Haagsma C.J., Den Broeder A.A., van Riel P., Fransen J., van de Laar M.A. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012; 71, № 6. P. 845–850. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200274>
56. Kobelt G., Jönsson L., Young A., Eberhardt K. The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study. *Rheumatology*. 2003; 42, № 2. P. 326–335. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg107>
57. Benucci M., Bernardini P., Coccia C., De Luca R., Levani J., Economou A., Damiani A., Russo E. JAK inhibitors and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2023; 22, № 4. P. 103276. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103276>
58. Tanaka Y. Recent progress in treatments of rheumatoid arthritis: an overview of developments in biologics and small molecules, and remaining unmet needs. *Rheumatology*. 2021; 60, Suppl. 6. P. vi12–vi20. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab609>
59. O'Shea J.J., Kontzias A., Yamaoka K., Tanaka Y., Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013; 72, Suppl. 2. P. ii111–ii115. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202576>
60. Tanaka Y. The JAK inhibitors: do they bring a paradigm shift for the management of rheumatic diseases? *Rheumatology*. 2019; 58, Suppl. 1. P. i1–i3. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ky280>
61. Tanaka Y. Recent progress and perspective in JAK inhibitors for rheumatoid arthritis: from bench to bedside. *Journal of Biochemistry*. 2015; 158, № 3. P. 173–179. DOI: <https://doi.org/10.1093/jb/mvv069>
62. Harrington R., Al Nokhatha S.A., Conway R. JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: an evidence-based review on the emerging clinical data. *Journal of Inflammation Research*. 2020; 13. P. 519–531. DOI: <https://doi.org/10.2147/JIR.S219586>
63. Gillinder K.R., Tuckey H., Bell C.C., Magor G.W., Huang S., Isley M.D., Perkins A.C. Direct targets of pSTAT5 signalling in erythropoiesis. *PLoS ONE*. 2017; 12, № 7. P. e0180922. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180922>
47. Silva JC, Mariz HA, Rocha LF Jr, Oliveira PS, Dantas AT, Duarte AL, Pitta IR, Galdino SL, Pitta MG. Hydroxychloroquine decreases Th17-related cytokines in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis patients. *Clinics (São Paulo)*. 2013;68(6):766–71. DOI: <https://doi.org/10.6061/clinics/2013/06/07>
48. Guo Q, Wang Y, Xu D, Nossent J, Pavlos NJ, Xu J. Rheumatoid arthritis: pathologic mechanisms and modern pharmacologic therapies. *Bone Research*. 2018;6:15. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41413-018-0016-9>
49. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, Deane KD, Genovese M, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care and Research (Hoboken)*. 2021;73(7):924–39. DOI: <https://doi.org/10.1002/acr.24596>
50. van Vollenhoven RF. New therapeutic approaches in rheumatoid arthritis. *La Presse Médicale*. 2016;45(6 Pt 2):e179–92. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2016.05.004>
51. Fassmer AM, Garbe E, Schmedt N. Frequency and trends of disease-modifying antirheumatic drug (DMARD) use in Germany. *Pharmacology Research Perspectives*. 2016;4(5):e00254. DOI: <https://doi.org/10.1002/prp.2254>
52. Prawjaeng J, Leelahavong P, Budtarad N, Pilasant S, Chanjam C, Katchamart W, Narongroeknawin P, Kitumnuaypong T. Cost-utility analysis of biologic disease-modifying antirheumatic drugs (bDMARDs), targeted synthetic DMARDs (tsDMARDs) and biosimilar DMARDs (bsDMARDs) combined with methotrexate for Thai rheumatoid arthritis patients with high disease activity. *BMC Health Services Research*. 2023;23(1):561. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12913-023-09595-1>
53. Bansback NJ, Brennan A, Ghatnekar O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2005;64(7):995–1002. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2004.027565>
54. Hashemi-Meshkini A, Nikfar S, Glaser E, Jamshidi A, Hosseini SA. Cost-effectiveness analysis of tocilizumab in comparison with infliximab in Iranian rheumatoid arthritis patients with inadequate response to tDMARDs: a multistage Markov model. *Value in Health Regional Issues*. 2016;9:42–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vhri.2015.10.003>
55. Schipper LG, Vermeer M, Kuper HH, Hoekstra MO, Haagsma CJ, Den Broeder AA, van Riel P, Fransen J, van de Laar MA. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2012;71(6):845–50. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2011-200274>
56. Kobelt G, Jönsson L, Young A, Eberhardt K. The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study. *Rheumatology*. 2003;42(2):326–35. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keg107>
57. Benucci M, Bernardini P, Coccia C, De Luca R, Levani J, Economou A, Damiani A, Russo E. JAK inhibitors and autoimmune rheumatic diseases. *Autoimmunity Reviews*. 2023;22(4):103276. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2023.103276>
58. Tanaka Y. Recent progress in treatments of rheumatoid arthritis: an overview of developments in biologics and small molecules, and remaining unmet needs. *Rheumatology*. 2021;60(6):vi12–20. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab609>
59. O'Shea JJ, Kontzias A, Yamaoka K, Tanaka Y, Laurence A. Janus kinase inhibitors in autoimmune diseases. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2013;72(2):ii111–5. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-202576>
60. Tanaka Y. The JAK inhibitors: do they bring a paradigm shift for the management of rheumatic diseases? *Rheumatology*. 2019;58(1):i1–3. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ky280>
61. Tanaka Y. Recent progress and perspective in JAK inhibitors for rheumatoid arthritis: from bench to bedside. *Journal of Biochemistry*. 2015;158(3):173–9. DOI: <https://doi.org/10.1093/jb/mvv069>
62. Harrington R, Al Nokhatha SA, Conway R. JAK inhibitors in rheumatoid arthritis: an evidence-based review on the emerging clinical data. *Journal of Inflammation Research*. 2020;13:519–31. DOI: <https://doi.org/10.2147/JIR.S219586>
63. Gillinder KR, Tuckey H, Bell CC, Magor GW, Huang S, Isley MD, Perkins AC. Direct targets of pSTAT5 signalling in erythropoiesis. *PLoS ONE*. 2017;12(7):e0180922. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180922>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Подальші дослідження мають бути спрямовані на поглиблене вивчення механізмів дії протиревматичних препаратів, що модифікують перебіг захворювання, зокрема таргетних

Further research should focus on the in-depth study of the mechanisms of action of disease-modifying antirheumatic drugs, particularly targeted agents, Janus kinase inhibitors, and

агентів, інгібіторів Janus-кіназ та біосимілярів. Необхідно також оцінювати довготривалу ефективність і безпеку цих засобів, враховуючи індивідуальні особливості пацієнтів, супутні захворювання та коморбідність. Важливо дослідити вплив раннього застосування таргетної терапії на перебіг захворювання, прогноз виживаності та якості життя пацієнтів. Особлива увага повинна приділятися оптимізації підходів до реалізації стратегії лікування до цільового результату.

biosimilars. It is also necessary to assess the long-term efficacy and safety of these agents, taking into account individual patient characteristics, comorbidities, and associated conditions. The impact of early initiation of targeted therapy on disease progression, survival prognosis, and patients' quality of life requires further investigation. Special attention should be given to optimizing approaches to implementing the treat-to-target strategy.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автор рукопису свідомо засвідчує відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

The author of the manuscript consciously confirm the absence of any actual or potential conflict of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject matter of the provided materials or that sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Funding information

Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування», номер державної реєстрації 0123U105022, термін виконання: 2023–2028 рр., керівник – завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, кандидат медичних наук, доцент О.В. Волобуєва.

This article is a part of the planned research work of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, titled «Study of the role of immune, autoimmune, and metabolic disorders in the pathogenesis and consequences of infectious processes caused by bacteria, viruses, and virus-bacterial associations in acute, prolonged, and chronic disease courses, and improving treatment tactics», state registration number 0123U105022, execution period: 2023–2028, head – head of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Candidate of Medical Sciences, Associate Professor O.V. Volobueva.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Гладких Федір Володимирович – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», докторант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, старший науковий співробітник відділу променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024;

e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
mob.: +38 (099) 782-78-72

Внесок автора: ідея роботи, формулювання мети, підбір літературних джерел, написання тексту статті, формулювання висновків.

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy in Health Care in specialty «Medicine», Doctoral student of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; Senior Research fellow Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», 82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;

e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
tel.: +38 (099) 782-78-72

Author's contribution: idea of the study, formulation of the objective, selection of literature sources, writing of the article text, formulation of conclusions.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
19.03.2025

Отримано після рецензування
Received after review
19.05.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
07.06.2025

Опубліковано
Published
30.06.2025

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-11>
УДК: 616.211-002-092:577.112.7

Роль інтерлейкіну-33 при запальних захворюваннях порожнини носа

Дорош Д.М.¹, <https://orcid.org/0000-0002-4461-8051>, e-mail: diana.dorosh@karazin.uaСамусенко Д.С.^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0001-0290-5861>, e-mail: samusenko1213@gmail.com¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна²Комунальне некомерційне підприємство
Харківської міської ради «Міська клінічна лікарня № 30»

The role of interleukin-33 in inflammatory diseases of the nasal cavity

Dorosh D.M.¹, <https://orcid.org/0000-0002-4461-8051>, e-mail: diana.dorosh@karazin.uaSamusenko D.S.^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0001-0290-5861>, e-mail: samusenko1213@gmail.com¹V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine²Communal non-commercial enterprise of the Kharkiv City Council
«City Clinical Hospital № 30», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

ІЛ-33, запалення, ЛОР-патологія, запальні захворювання порожнини носа.

Для кореспонденції:

Дорош Діана Миколаївна
Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти
і науки України;
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків,
Україна, 61022;
e-mail: diana.dorosh@karazin.ua

© Дорош Д.М., Самусенко Д.С., 2025

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Інтерлейкін-33 – ключовий алермін, що модулює запалення в дихальних шляхах. Після ушкодження епітелію носа він активує ILC2-клітини, тучні клітини та еозинофіли, сприяючи розвитку хронічного і алергічного риносинуситу. Незважаючи на зацікавленість до Інтерлейкіну-33 як терапевтичної мішені, його патогенетична роль і клінічне значення в цих захворюваннях потребують додаткових досліджень.**Мета роботи** – охарактеризувати сучасні уявлення про роль Інтерлейкіну-33 у патогенезі запальних захворювань порожнини носа та оцінити його перспективи як діагностичного маркера й терапевтичної мішені на основі аналізу відкритих наукових джерел.**Матеріали та методи.** Проведено систематичний пошук літератури в PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library та Google Scholar. Використано комбінації ключових слів: «Interleukin-33»/«IL-33», «nasal inflammation»/«rhinosinusitis», «chronic rhinosinusitis», «purulent rhinosinusitis», «IL-33 receptor»/«ST2», «cytokine». Відповідність PRISMA-рекомендаціям забезпечила прозорість і відтворюваність огляду.**Результати та їх обговорення.** Аналіз даних свідчить, що Інтерлейкін-33 експресується переважно в епітеліальних клітинах носової порожнини та синусів у відповідь на механічне або алергічне ушкодження. Активація IL-33/ST2-шляху призводить до продукції Th2-цитокінів (IL-5, IL-13) й інфільтрації еозинофілами й тучними клітинами, що поглиблює запалення при хронічному риносинуситі. Експериментальні моделі *in vitro* та *in vivo* демонструють зниження запальної відповіді після блокади ST2, а клінічні дослідження асоціюють підвищений рівень Інтерлейкіну-33 у секреті носа з тяжкістю симптомів і резистентністю до стандартної терапії. Попередні дані метааналізів вказують на потенціал Інтерлейкіну-33 як біомаркера для стратифікації пацієнтів із хронічним та алергічним риносинуситом.**Висновки.** Інтерлейкін-33 відіграє центральну роль у патогенезі запальних захворювань порожнини носа, спрямовуючи Th2-запалення через активацію ST2-експресуючих клітин. Рівень Інтерлейкіну-33 може стати корисним діагностичним маркером тяжкості процесу та прогнозу лікування, а таргетна інгібіція IL-33/ST2-шляху є перспективним підходом для розробки нових терапевтичних стратегій. Для підтвердження безпеки та ефективності таких інтервенцій необхідні подальші рандомізовані клінічні випробування.

Для цитування:

Дорош Д.М., Самусенко Д.С. Роль інтерлейкіну-33 при запальних захворюваннях порожнини носа. *Каразінський імунологічний журнал*. 2025. Т. 8, № 1(15). С. 160–172. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-11>

Key words:

IL-33, inflammation, ENT abnormality, inflammatory diseases of the nasal cavity.

For correspondence:

Dorosh Diana Mykolaivna

V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine;

4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: diana.dorosh@karazin.ua

© Dorosh D.M., Samusenko D.S., 2025

ABSTRACT

Background. Interleukin-33 is a key alarmin that modulates airway inflammation. Following nasal epithelial injury, it activates ILC2 cells, mast cells, and eosinophils, thereby promoting the development of chronic and allergic rhinosinusitis. Despite growing interest in Interleukin-33 as a therapeutic target, its pathogenetic role and clinical significance in these conditions require further investigation.

Purpose – to characterize current concepts of the role of Interleukin-33 in the pathogenesis of inflammatory diseases of the nasal cavity and to assess its potential as a diagnostic marker and therapeutic target based on an analysis of publicly available scientific sources.

Materials and Methods. A systematic literature search was conducted in PubMed, Scopus, Web of Science, Cochrane Library, and Google Scholar. The following keyword combinations were used: «Interleukin-33»/«IL-33», «nasal inflammation»/«rhinosinusitis», «chronic rhinosinusitis», «purulent rhinosinusitis», «IL-33 receptor»/ST2», and «cytokine». Adherence to PRISMA guidelines ensured transparency and reproducibility of the review.

Results. Data analysis indicates that Interleukin-33 is predominantly expressed in the epithelial cells of the nasal cavity and sinuses in response to mechanical or allergic injury. Activation of the IL-33/ST2 axis induces production of Th2 cytokines (IL-5, IL-13) and infiltration by eosinophils and mast cells, exacerbating inflammation in chronic rhinosinusitis. In vitro and in vivo experimental models demonstrate reduced inflammatory responses following ST2 blockade, while clinical studies correlate elevated IL-33 levels in nasal secretions with symptom severity and resistance to standard therapies. Preliminary meta-analytic evidence suggests the promise of Interleukin-33 as a biomarker for stratifying patients with chronic and allergic rhinosinusitis.

Conclusions. Interleukin-33 plays a central role in the pathogenesis of inflammatory diseases of the nasal cavity by driving Th2-mediated inflammation through activation of ST2-expressing cells. Interleukin-33 levels may serve as a useful diagnostic marker of disease severity and treatment prognosis, and targeted inhibition of the IL-33/ST2 pathway represents a promising strategy for the development of novel therapeutics. Further randomized clinical trials are required to confirm the safety and efficacy of such interventions.

For citation:

Dorosh D.M., Samusenko D.S. The role of interleukin-33 in inflammatory diseases of the nasal cavity. *Karazin Journal of Immunology*. 2025;8(1(15)):160–172. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2025-15-11>

ВСТУП

Актуальною проблематикою сучасної ринології є запальні захворювання носа та параназальних синусів. У патогенезі інфекційно-запальних захворювань різних органів і систем включаючи ЛОР-органи, особливе місце займають імунні порушення. Переважна більшість інфекційно-запальних та алергічних захворювань пов'язана з розвитком патологічних процесів слизової оболонки верхніх дихальних шляхів, яка затримує та або близько 70% інертних та агресивних антигенних факторів, що знаходяться у зовнішньому середовищі.

Запальні процеси, що мають тривалий перебіг у слизовій оболонці дихальних шляхів, призводять до пригнічення місцевих захисних механізмів і зниження загальної імунореактивності організму, тому для ефективної терапевтичної корекції захворювань цієї групи відіграє ключову роль вивчення характеру та ступеня імунних розладів, при цьому найбільше значення має дослідження факторів гуморального імунітету та стану регуляторних пептидів у ротоглоточному секреті.

Найважливіша роль у забезпеченні функціонування імунної системи відводиться міжклітинним імуномедіатором – цитокінам. Дослідження рівня цитокінів є важливою ланкою у визначенні стану як імунних механізмів, а й перебігу патологічного процесу в цілому.

INTRODUCTION

The current problem of modern rhinology is inflammatory diseases of the nose and paranasal sinuses. In the pathogenesis of infectious and inflammatory diseases of various organs and systems, including ENT organs, a special place is occupied by immune disorders. The vast majority of infectious and inflammatory and allergic diseases are associated with the development of pathological processes in the mucous membrane of the upper respiratory tract, which retains and or destroys about 70% of inert and aggressive antigenic factors found in the external environment.

Inflammatory processes that occur for a long time in the mucous membrane of the respiratory tract lead to the suppression of local protective mechanisms and a decrease in the overall immunoreactivity of the body, therefore, for effective therapeutic correction of diseases of this group, the study of the nature and degree of immune disorders plays a key role, while the study of factors of humoral immunity and the state of regulatory peptides in the oropharyngeal secretion is of the greatest importance.

The most important role in ensuring the functioning of the immune system is played by intercellular immunomediators – cytokines. The study of cytokine levels is an important link in determining the state of not only immune mechanisms, but also the course of the pathological process as a whole.

Мета роботи – охарактеризувати сучасні уявлення про роль інтерлейкіну-33 у патогенезі запальних захворювань порожнини носа та оцінити його потенціал як діагностичного маркера й терапевтичної мішені на основі аналізу відкритих наукових джерел.

Objective – the aim of this work is to characterize current concepts of the role of interleukin-33 in the pathogenesis of inflammatory diseases of the nasal cavity and to assess its potential as a diagnostic marker and therapeutic target on the basis of an analysis of publicly available scientific sources.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для підготовки цього огляду проведено систематичний пошук літературних джерел, що висвітлюють роль інтерлейкіну-33 при запальних захворюваннях порожнини носа. Пошук здійснювався у базах даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Scopus (<https://www.scopus.com/>), Web of Science (<https://www.webofscience.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>) та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>).

Пошукова стратегія включала два етапи:

Перший етап – ідентифікація релевантних публікацій за допомогою семантичного ядра ключових слів та їх комбінацій: «Interleukin-33» OR «IL-33»; «nasal inflammation» OR «rhinosinusitis» OR «nasal cavity»; «inflammatory diseases» OR «purulent rhinosinusitis» OR «chronic rhinosinusitis»; «IL-33 receptor» OR «ST2»; «cytokine». Пошук проводився з використанням англomовних термінів, у заголовках, анотаціях та ключових словах статей без обмеження року видання, але з пріоритетом на дослідження останніх 10 років.

Другий етап – відбір статей за заголовками та анотаціями. Із початкової когорти виключалися публікації, що не відповідали предмету огляду (наприклад, дослідження з іншими органами дихальної системи або з іншим цитокіном).

Після цього відібрані роботи аналізувалися на основі повних текстів з урахуванням критеріїв включення: дослідження, присвячені біологічній ролі IL-33 або його рецептора ST2 в патології носової порожнини; експериментальні моделі (*in vitro* або *in vivo*) і клінічні дослідження (когортні, «випадок–контроль», серії випадків); систематичні огляди та метааналізи за участю IL-33; наявність повнотекстового доступу англійською.

Виключалися огляди, коментарі, редакційні матеріали та книги без первинних даних.

Процес відбору публікацій та звітність підготовлено відповідно до рекомендацій настанови PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) [Schmitz et al., 2005; Page et al., 2021]. Усі етапи фільтрації та відбору відображені у блок-схемі PRISMA.

Зібрані дані узагальнені за такими категоріями: експресія IL-33 у тканинах порожнини носа та синусів; механізми активації і секреції IL-33; експериментальні результати *in vitro* та *in vivo*; результати клінічних досліджень, що оцінюють асоціацію рівня IL-33 із тяжкістю запалення; потенційні терапевтичні стратегії, спрямовані на блокаду IL-33/ST2.

Отриманий матеріал дозволив сформулювати сучасне уявлення про патофізіологічну роль IL-33 у запальних процесах порожнини носа та обґрунтувати перспективи його використання як діагностичного маркера й терапевтичної мішені.

MATERIALS AND METHODS

A systematic literature search was conducted to identify studies addressing the role of interleukin-33 in inflammatory diseases of the nasal cavity. The search was performed in the following databases: PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Scopus (<https://www.scopus.com/>), Web of Science (<https://www.webofscience.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), and Google Scholar (<https://scholar.google.com/>).

The search strategy comprised two stages:

Stage One – identification of relevant publications using a semantic core of keywords and their combinations: «Interleukin-33» OR «IL-33»; «nasal inflammation» OR «rhinosinusitis» OR «nasal cavity»; «inflammatory diseases» OR «purulent rhinosinusitis» OR «chronic rhinosinusitis»; «IL-33 receptor» OR «ST2»; «cytokine». Searches were conducted in article titles, abstracts, and keywords without limiting the year of publication, but with priority given to studies from the past ten years.

Stage Two – screening of titles and abstracts. Publications not pertaining to the focus of the review (e.g., studies on other regions of the respiratory tract or involving cytokines other than IL-33) were excluded.

Full texts of the remaining articles were then evaluated against the following inclusion criteria: Studies examining the biological role of IL-33 or its receptor ST2 in nasal cavity pathology; Experimental models (*in vitro* or *in vivo*) and clinical investigations (cohort studies, case-control studies, case series); Systematic reviews and meta-analyses involving IL-33; Availability of full-text access in English. Excluded were reviews without original data, commentaries, editorials, and books lacking primary research results.

The selection process and reporting were performed in accordance with the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines [Schmitz et al., 2005; Page et al., 2021]. All stages of filtering and inclusion are depicted in a PRISMA flow diagram.

Extracted data were summarized across the following categories: expression of IL-33 in nasal and sinus tissues; mechanisms of IL-33 activation and secretion; experimental findings from *in vitro* and *in vivo* studies; clinical study results assessing the association between IL-33 levels and inflammation severity; and potential therapeutic strategies targeting IL-33/ST2 blockade.

The assembled evidence allowed us to formulate an up-to-date understanding of the pathophysiological role of IL-33 in nasal cavity inflammatory processes and to substantiate its prospects as a diagnostic marker and therapeutic target.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Імуногенетичні аспекти інфекційно-запальних захворювань ЛОР-органів

Імунна система слизової оболонки верхніх дихальних шляхів складається з інтегрованих вроджених та адаптивних механізмів, які забезпечують гомеостаз за здорових умов. Існують докази того, що надмірна експресія Th2-цитокінів, таких як IL-4, IL-5 та IL-13, відіграє ключову роль в еозинофільному запаленні дихальних шляхів [1, 2]. Шляхи активації Th2-лімфоцитів досить добре вивчені та включають клітинно-опосередковану презентацію антигенних молекул та стимуляцію певними типами цитокінів. Активация нуоцитів ще не добре охарактеризована, але, здається, відбувається через рецептор ST2, лігандом якого є цитокін родини IL-1 IL-33.13 Основним джерелом IL-33 в епітелії дихальних шляхів є епітеліальні клітини [3].

Епітеліальні клітини існують на межі розділу організму хазяїна та навколишнього середовища і є першою лінією захисту від потенційних загроз, що передаються повітряно-крапельним шляхом [4]. Окрім забезпечення вродженого імунного захисту через слиз, мукоциліарне очищення та продукування антимікробних ефекторів, епітеліальні клітини експресують широкий спектр сигнальних молекул і цитокінів, які модулюють активність місцевої імунної системи слизової оболонки [5, 6]. Синоназальні епітеліальні клітини (Sinonasal epithelial cells, SNEC) здатні виявляти «небезпеку» на поверхні слизової оболонки за допомогою різноманітних рецепторів розпізнавання образів, специфічних для мікробних продуктів, а також для ендогенних молекул, пов'язаних з пошкодженням клітин [4]. У гомеостатичних умовах цитокіни, що продукуються SNEC, відіграють певну роль в оркестрації контрольованих локальних імунних відповідей та їх подальшому вирішенні. Двонаправлений зв'язок між SNEC та іншими популяціями резидентних клітин, такими як лімфоцити та клітини вродженого імунітету, є важливим для підтримки гомеостазу. Порушення цих механізмів, що призводять до експресії цитокінів Th2, можуть лежати в основі хронічного риносинуситу з носовими поліпами або без них.

Основні патогенетичні механізми розвитку та хронізації запальних захворювань ЛОР-органів багато в чому визначаються неадекватним станом загальних і особливо місцевих механізмів імунного захисту [7–9].

Сприятливим моментом переходу запального процесу в ЛОР-органах у хронічну форму є імуноглобуліновий дисбаланс, що виникає на тлі помірного зниження концентрації IgA у сироватці крові та різкого пригнічення секреції sIgA, особливо у поєднанні зі зниженим рівнем протизапальних цитокінів [10–12].

Імунобіологія IL-33

На сьогодні актуальною проблемою є вивчення ролі епітеліальних алармінів у патогенезі інфекційно-запальних захворювань носової порожнини, таких як IL-25, IL-33 та TSLP, оскільки дані цитокіни одними з перших беруть участь у розвитку запального процесу. IL-33 ідентифікується як ліганд для рецептора IL-1RL1 (також званий ST2, T1, Der4

Immunogenetic aspects of infectious and inflammatory diseases of the ENT organs

The immune system of the upper respiratory tract mucosa consists of integrated innate and adaptive mechanisms that ensure homeostasis under healthy conditions. There is evidence that overexpression of Th2 cytokines, such as IL-4, IL-5 and IL-13, plays a key role in eosinophilic inflammation of the respiratory tract [1, 2]. The pathways of activation of Th2 lymphocytes are quite well studied and include cell-mediated presentation of antigenic molecules and stimulation by certain types of cytokines. Activation of noocytes is not yet well characterized, but seems to occur through the ST2 receptor, the ligand of which is the IL-1 family cytokine IL-33.13 The main source of IL-33 in the epithelium of the respiratory tract is epithelial cells [3].

Epithelial cells exist at the interface between the host and the environment and are the first line of defense against potential airborne threats [4]. In addition to providing innate immune defense through mucus, mucociliary clearance, and the production of antimicrobial effectors, epithelial cells express a wide range of signaling molecules and cytokines that modulate the activity of the local mucosal immune system [5, 6]. Sinonasal epithelial cells (SNECs) are able to detect «danger» on the mucosal surface through a variety of pattern recognition receptors specific for microbial products as well as for endogenous molecules associated with cell damage [4]. Under homeostatic conditions, cytokines produced by SNECs play a role in orchestrating controlled local immune responses and their subsequent resolution. Bidirectional communication between SNEC and other resident cell populations, such as lymphocytes and innate immune cells, is essential for maintaining homeostasis. Dysfunction of these mechanisms, leading to the expression of Th2 cytokines, may underlie chronic rhinosinusitis with or without nasal polyps.

The main pathogenetic mechanisms of development and chronicity of inflammatory diseases of ENT organs are largely determined by the inadequate state of general and especially local immune defense mechanisms [7–9].

A favorable moment for the transition of the inflammatory process in ENT organs to a chronic form is immunoglobulin imbalance, which occurs against the background of a moderate decrease in the concentration of IgA in the blood serum and a sharp suppression of sIgA secretion, especially in combination with a reduced level of anti-inflammatory cytokines [10–12]

Immunobiology of IL-33

Today, the study of the role of epithelial alarmins in the pathogenesis of infectious and inflammatory diseases of the nasal cavity, such as IL-25, IL-33 and TSLP, is a topical problem, since these cytokines are among the first to participate in the development of the inflammatory process. IL-33 is identified as a ligand for the IL-1RL1 receptor (also called ST2, T1, Der4 and fi t-1),

та *fi t-1*), який є представником суперродини рецепторів Toll/IL-1 та експресується різними клітинами імунної системи. Вперше ген IL-33 ідентифікували 1999 р. Н. Onda та співавт. як ген DVS27, де його прозапальна роль підтверджувалася підвищеною експресією мРНК у клітинах HUASMC (human umbilical artery smooth muscle cells – гладеньком'язові клітини пуповини людини) у відповідь на вплив прозапальних факторів. Надалі незалежно від групи Н. Onda у 2003 р. E.S. Baekkevold та співавт. показали ядерну локалізацію білка, що кодується геном DVS27, що дозволило їм висловити припущення про його роль регулятора транскрипції [13]. У 2005 р. IL-33 був ідентифікований як представник IL-1-родини цитокінів і позначений, згідно з сучасною номенклатурою, як IL-1F11 або IL-33, оскільки мав подібність до структури інших представників сімейства IL-1 [14–16].

IL-33 широко експресується в різних типах клітин, насамперед у негемопоетичних, включаючи фібробласти, ендотеліальні клітини, адипоцити, бронхіальні та кишкові епітеліальні клітини [15, 58]. У гематопоетичних клітинах, таких як активовані дендритні клітини та макрофаги, експресія IL-33 проходить на нижчих рівнях [58]. При апоптозі, некрозі клітин, клітинному стресі або механічному пошкодженні тканин експресія збільшується та IL-33 вивільняється у позаклітинний простір [14, 59]. Після звільнення IL-33 цілеспрямовано впливає на різні імунні клітини, зокрема Т-клітини, базофіли, еозинофіли, огрядні клітини, вроджені лімфоїдні, дендритні клітини та макрофаги, запускаючи активацію запальної відповіді [16, 60].

IL-33, член родини цитокінів IL-1

Повнорозмірний людський білок IL-33 – це білок із 270 амінокислот, що належить до родини цитокінів IL-1. Білок IL-33FL складається з двох еволюційно консервативних доменів, N-кінцевого ядерного домену та C-кінцевого цитокінового домену, подібного до IL-1, розділених дивергентним доменом «протеазного сенсора» [17, 18]. C-кінцевий домен (цитокіновий домен, амінокислоти 112–270) має цитокінову активність [19] та має тривимірну структуру, подібну до інтерлейкіну-1 (IL-1), з 12 β-ланцюгами, розташованими в β-трилисниковій складці [20, 21]. Він зв'язується з гетеродимером, утвореним його специфічним первинним рецептором ST2 та допоміжним білком корецептора IL-1 (IL-1RAcP). Комплементарність поверхневого заряду є критичною для взаємодії IL-33-ST2 [21]. Кристалічна структура сигнального комплексу IL-33 показала, що IL-33 стабілізує ST2 у конформації, що дозволяє залученню IL-1RAcP для утворення потрійних комплексів [22]. Зіставлення цитоплазматичних доменів Toll-IL-1R (TIR) ST2 та IL-1RAcP у потрійних комплексах призводить до передачі сигналу через MyD88-залежні сигнальні шляхи [3]. Таким чином, IL-33 має багато спільних канонічних рис з іншими цитокінами IL-1 (структура, використання рецептора, сигналізація) та є повноправним членом підродини IL-1 та більшої родини IL-1 [24, 25].

Ендогенний IL-33 є ядерним фактором, пов'язаним з хроматином, *in vivo* [26]. N-кінцева частина білка (ядерний домен, амінокислоти 1–65) є необхідною та достатньою для доставки IL-33 у ядро [26, 27]. Вона містить хроматин-зв'язуючий мотив (chromatin-

which is a representative of the Toll/IL-1 receptor superfamily and is expressed by various cells of the immune system. The IL-33 gene was first identified in 1999 by H. Onda et al. as the DVS27 gene, where its pro-inflammatory role was confirmed by increased mRNA expression in HUASMC cells (human umbilical artery smooth muscle cells) in response to the influence of pro-inflammatory factors. Later, independently of the H. Onda group, in 2003 E.S. Baekkevold et al. showed nuclear localization of the protein encoded by the DVS27 gene, which allowed them to suggest its role as a transcriptional regulator [13]. In 2005, IL-33 was identified as a representative of the IL-1 family of cytokines and designated, according to modern nomenclature, as IL-1F11 or IL-33, since it had structural similarities to other members of the IL-1 family [14–16].

IL-33 is widely expressed in various cell types, primarily non-hematopoietic, including fibroblasts, endothelial cells, adipocytes, bronchial and intestinal epithelial cells [15, 58]. In hematopoietic cells, such as activated dendritic cells and macrophages, IL-33 expression occurs at lower levels [58]. During apoptosis, cell necrosis, cellular stress or mechanical tissue damage, expression increases and IL-33 is released into the extracellular space [14, 59]. Once released, IL-33 targets various immune cells, including T cells, basophils, eosinophils, mast cells, innate lymphoid, dendritic cells and macrophages, triggering the activation of the inflammatory response [16, 60].

IL-33, a member of the IL-1 cytokine family

The full-length human IL-33 protein is a 270-amino acid protein that belongs to the IL-1 cytokine family. The IL-33FL protein consists of two evolutionarily conserved domains, an N-terminal core domain and a C-terminal cytokine domain similar to IL-1, separated by a divergent «protease sensor» domain [17, 18]. The C-terminal domain (cytokine domain, amino acids 112–270) has cytokine activity [19] and has a three-dimensional structure similar to interleukin-1 (IL-1), with 12 β-strands arranged in a β-trefoil fold [20, 21]. It binds to a heterodimer formed by its specific primary receptor ST2 and the IL-1 coreceptor accessory protein (IL-1RAcP). Surface charge complementarity is critical for IL-33-ST2 interaction [21]. The crystal structure of the IL-33 signaling complex showed that IL-33 stabilizes ST2 in a conformation that allows recruitment of IL-1RAcP to form ternary complexes [22]. The association of the cytoplasmic Toll-IL-1R (TIR) domains of ST2 and IL-1RAcP in ternary complexes results in signal transduction via MyD88-dependent signaling pathways [3]. Thus, IL-33 shares many canonical features with other IL-1 cytokines (structure, receptor usage, signaling) and is a full member of the IL-1 subfamily and the larger IL-1 family [24, 25].

Endogenous IL-33 is a nuclear factor associated with chromatin *in vivo* [26]. The N-terminal part of the protein (nuclear domain, amino acids 1–65) is necessary and sufficient for delivery of IL-33 to the nucleus [26, 27]. It contains a chromatin-binding motif (CBM), which allows IL-33 to be attached to chromatin through the acidic pocket of histones H2A/H2B [27]. The chromatin-binding domain of IL-33, which contains the CBM, has

binding motif, CBM), який дозволяє приєднувати ІЛ-33 до хроматину через кислотну кишеню гістонів H2A/H2B [27]. Хроматин-зв'язуючий домен ІЛ-33, що містить CBM, має щільну шпилькову структуру, стабілізовану масивом внутрішньомолекулярних водневих зв'язків, подібних до CBM саркоми Капоші LANA [27]. Критичні залишки для асоціації з хроматином та гістонами ідентичні в ІЛ-33 та LANA CBM, що є унікальним прикладом молекулярної мімікрії хроматин-асоційованого цитокіну ДНК-вірусом пухлини [27]. Центральний домен «протеазного сенсора» ІЛ-33 (амінокислоти з 66 по 111 у людини) [17] є платформою розщеплення та активації для великої кількості протеаз, як ендогенних запальних протеаз [28, 29], так і екзогенних алергенних протеаз [17, 30].

Основними клітинами, що секретують ІЛ-33, є епітеліальні клітини, ендотеліальні клітини та макрофаги. Крім цього, було встановлено, що тучні клітини постійно експресують низькі концентрації ІЛ-33. При цьому значне збільшення продукції цитокіну реєструвалося після ІgE-опосередкованої активації клітин, причому вироблення ІЛ-33 тучними клітинами не залежало від ST2, а було пов'язане з активацією ІgE/FcεRI [31]. ІЛ-33 також сприяє дозріванню CD34+ клітин у тучні клітини і стимулює CD34+ клітини-попередники, тим самим сприяючи секреції ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-13, CXCL8 (CXC-хемокін), CCL1 (CC-хемокін) і CCL17 [32].

ІЛ-33 та запалення

ІЛ-33 конститутивно експресується на високих рівнях у тканинах людини [17, 33, 34], однак важливо зазначити, що експресія ІЛ-33 підвищується при різних захворюваннях та запальних процесах людини (алергічні та неалергічні запалення, інфекції паразитами або вірусами тощо) [17, 23, 35]. У більшості випадків ті ж тканинні клітини, які експресували ядерний ІЛ-33 на початку дослідження (тобто ендотеліальні, епітеліальні та/або фібробластичні стромальні клітини), є основними продуцентами цитокіну під час запалення [17, 35]. Підвищена експресія ІЛ-33 зумовлена підвищеними рівнями ІЛ-33 в окремих клітинах, часто в ІЛ-33-залежній петлі ампліфікації [36, 37]. Однак, індукція експресії ІЛ-33 *de novo* відбувається в інших клітинних субпопуляціях, включаючи кілька субпопуляцій фібробластоподібних клітин при захворюваннях людини, пов'язаних з фіброзом тканин або виразкою слизової оболонки [17, 23].

Тучні клітини, базофіли та еозинофіли ІЛ-33 є потужним індуктором прозапальних медіаторів тучних клітин [17, 61]. ІЛ-33 стимулює продукування прозапальних цитокінів і хемокінів (ІЛ-6, ІЛ-1β, TNFα, ІЛ-8, ІЛ-13, CCL1 і CXCL8) з тучних клітин людини [30, 62] і синергізує з ІgE для стимулювання продукції цитокінів [62]. Базофіли людини експресують високі рівні рецептора ST2 і реагують на ІЛ-33 зі збільшенням продукування ІЛ-1, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-13 та гранулоцитарно-макрофагального колоніестимулюючого фактора (GM-CSF) [62]. ІЛ-33 синергічно посилює ІgE-опосередковану декарбонізацію базофілів [62]. ІЛ-33 індукує дегрануляцію еозинофілів та продукування ІЛ-8 та супероксидного аніону [18, 63], а також посилює адгезію еозинофілів шляхом стимулювання експресії CD11b незалежно від ІЛ-4, ІЛ-5 та GM-CSF [63].

a tight hairpin structure stabilized by an array of intramolecular hydrogen bonds similar to the CBM of Kaposi's sarcoma LANA [27]. The critical residues for association with chromatin and histones are identical in the IL-33 and LANA CBMs, providing a unique example of molecular mimicry of a chromatin-associated cytokine by a tumor DNA virus [27]. The central «protease sensor» domain of IL-33 (amino acids 66 to 111 in humans) [17] is a cleavage and activation platform for a large number of proteases, both endogenous inflammatory proteases [28, 29] and exogenous allergenic proteases [17, 30].

The main cells that secrete IL-33 are epithelial cells, endothelial cells and macrophages. In addition, mast cells have been shown to consistently express low levels of IL-33. A significant increase in cytokine production was observed after IgE-mediated activation of cells, and IL-33 production by mast cells was independent of ST2 and was associated with IgE/FcεRI activation [31]. IL-33 also promotes the maturation of CD34+ cells into mast cells and stimulates CD34+ progenitor cells, thereby promoting the secretion of IL-5, IL-6, IL-13, CXCL8 (CXC chemokine), CCL1 (CC chemokine) and CCL17 [32].

ІЛ-33 and inflammation

IL-33 is constitutively expressed at high levels in human tissues [17, 33, 34], however, it is important to note that IL-33 expression is increased in various human diseases and inflammatory processes (parasitic or viral infections, allergic and non-allergic inflammation, etc.) [17, 23, 35]. In most cases, the same tissue cells that expressed nuclear IL-33 at baseline (i.e., endothelial, epithelial, and/or fibroblastic stromal cells) are the primary producers of the cytokine during inflammation [17, 35]. Increased IL-33 expression is due to increased levels of IL-33 in individual cells, often in an IL-33-dependent amplification loop [36, 37]. However, induction of *de novo* IL-33 expression occurs in other cell subpopulations, including several subpopulations of fibroblast-like cells in human diseases associated with tissue fibrosis or mucosal ulceration [17, 23].

Mast cells, basophils and eosinophils IL-33 is a potent inducer of proinflammatory mediators from mast cells [17, 61]. IL-33 stimulates the production of proinflammatory cytokines and chemokines (IL-6, IL-1β, TNFα, IL-8, IL-13, CCL1 and CXCL8) from human mast cells [30, 62] and synergizes with IgE to stimulate cytokine production [62]. Human basophils express high levels of the ST2 receptor and respond to IL-33 by increasing the production of IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-13, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) [62]. IL-33 synergistically enhances IgE-mediated basophil decarboxylation [62]. IL-33 induces eosinophil degranulation and the production of IL-8 and superoxide anion [18, 63], and also enhances eosinophil adhesion by stimulating CD11b expression independently of IL-4, IL-5, and GM-CSF [63].

IL-33 promotes the development of dendritic cells [20, 64, 65]. Interestingly, IL-33-stimulated dendritic cells had increased expression levels of major histo-

ІЛ-33 сприяє розвитку дендритних клітин [20, 64, 65]. Цікаво, що стимульовані ІЛ-33 дендритні клітини мали збільшений рівень експресії головного комплексу гістосумісності II типу (МНС-II) та корецепторної молекули CD86, необхідні взаємодії з Т-лімфоцитами. Крім того, вони мали більш виражену здатність активувати CD4+Т-лімфоцити, що виявлялося значною продукцією ІЛ-5 та ІЛ-13 [37, 66]. Таким чином, експериментально було показано ефективну взаємодію ІЛ-33 та дендритних клітин з ініціацією імунної відповіді у напрямку Th2-типу.

Роль ІЛ-33 при ЛОР-патології

ІЛ-33 – це молекула, яка стимулює різноманітні типи клітин (наприклад, Th2-клітини, тучні клітини, базофіли, еозинофіли, природні клітини-кілери та вроджені лімфоїдні клітини) до продукування цитокінів та хемокінів [38–43]. Він конститутивно експресується та зберігається клітинами на поверхнях бар'єрів, що переконливо вказує на функцію в мукозальному імунитеті [44].

Два нещодавні великі дослідження виявили поліморфізми в гені ІЛ-33, що значно пов'язані з астмою [45, 46], а підвищена експресія ІЛ-33 присутня в дихальних шляхах осіб з тяжкою астмою [47]. Враховуючи гістопатологічну схожість між астмою та хронічним риносинуситом з поліпами носа (ХРСЗПН), доцільно постулювати подібну роль ІЛ-33 у запальному еозинофільному захворюванні синусів.

Коли відбувається пошкодження тканин, вивільняється широкий спектр молекул, які зазвичай секвеструються внутрішньоклітинно або в позаклітинному матриксі. Цей клас молекул, що називаються «молекулярними патернами, пов'язаними з пошкодженням» (damage-associated molecular patterns, DAMP), визнаний таким, що широко викликає вроджені імунні відповіді [48]. Аналогічно стимуляції вродженої імунної системи за допомогою патоген-асоційованих молекулярних патернів (pathogen-associated molecular patterns, PAMP), вважається, що DAMP діють як сигнали тривоги для локальних популяцій клітин у місці пошкодження, щоб ініціювати механізми відновлення та захисту господаря [49].

Спільні риси астми та ХРСЗПН включають не лише еозинофілну інфільтрацію та ремоделювання тканин, але й пошкодження епітелію дихальних шляхів, ймовірно, зі значним вивільненням DAMP. Хоча механізми експресії, обробки та секреції ІЛ-33 ще не з'ясовані, ІЛ-33 представляє великий інтерес як зв'язок між вродженими та адаптивними імунними реакціями Th2-типу, діючи на нові популяції не-Т/не-В-клітин, такі як нуоцити, для продукування Th2-цитокінів [50–52].

Деякі дослідження демонструють, що епітеліальні клітини пазух носа, отримані від резистентних пацієнтів з ХРСЗПН, експресують цитокін ІЛ-33 у відповідь на молекулярні патерни, пов'язані з пошкодженням, *in vitro*. Більше того, хоча експресія ІЛ-33 значною мірою обмежується ядрами базальних епітеліальних клітин у слизовій оболонці ґратчастої оболонки контрольної групи, зразки тканин з резистентної ХРСЗПН часто демонструють експресію білка ІЛ-33 у ядрах більш апікально розташованих клітин з поширенням у цитоплазму [53, 54]. Оскільки ІЛ-33 має здатність активувати вроджені лімфоїдні клітини, які продукують цитокін Th2, що знаходяться в слизовій оболонці пазух, порушення регуляції

compatibility complex type II (MHC-II) and the coreceptor molecule CD86, which are necessary for interaction with T lymphocytes. In addition, they had a more pronounced ability to activate CD4+ T lymphocytes, which was manifested by significant production of IL-5 and IL-13 [37, 66]. Thus, the effective interaction of IL-33 and dendritic cells with the initiation of an immune response in the direction of the Th2 type was experimentally demonstrated.

Role of IL-33 in ENT Pathology

IL-33 is a molecule that stimulates a variety of cell types (e.g., Th2 cells, mast cells, basophils, eosinophils, natural killer cells, and innate lymphoid cells) to produce cytokines and chemokines [38–43]. It is constitutively expressed and stored by cells at barrier surfaces, strongly suggesting a function in mucosal immunity [44].

Two recent large studies have identified polymorphisms in the IL-33 gene that are significantly associated with asthma [45, 46], and increased IL-33 expression is present in the airways of individuals with severe asthma [47]. Given the histopathological similarities between asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSN), it is reasonable to postulate a similar role for IL-33 in eosinophilic inflammatory sinus disease.

When tissue damage occurs, a wide range of molecules are released, which are normally sequestered intracellularly or in the extracellular matrix. This class of molecules, termed «damage-associated molecular patterns» (DAMPs), is recognized as a broad class that elicits innate immune responses [48]. Similar to the stimulation of the innate immune system by pathogen-associated molecular patterns (PAMPs), DAMPs are thought to act as alarm signals to local cell populations at the site of injury to initiate host repair and defense mechanisms [49].

Common features of asthma and CRS include not only eosinophilic infiltration and tissue remodeling, but also airway epithelial damage, likely with significant release of DAMPs. Although the mechanisms of IL-33 expression, processing, and secretion are not yet understood, IL-33 is of great interest as a link between innate and adaptive Th2-type immune responses, acting on novel non-T/non-B cell populations, such as nuocytes, to produce Th2 cytokines [50–52].

Several studies have demonstrated that sinus epithelial cells derived from resistant CRSvPN patients express the cytokine IL-33 in response to molecular patterns associated with injury *in vitro*. Furthermore, while IL-33 expression is largely confined to the nuclei of basal epithelial cells in the ethmoid mucosa of controls, tissue samples from resistant CRSvPN frequently demonstrate IL-33 protein expression in the nuclei of more apically located cells with distribution into the cytoplasm [53, 54]. Since IL-33 has the ability to activate innate lymphoid cells that produce Th2 cytokines located in the sinus mucosa, dysregulation of this pathway may play a role in the maintenance of eosinophilic inflammation in patients with CRSvPN that is resistant to medical and surgical treatment [53].

IL-33 is involved in the Th2-mediated immune response in allergic diseases through direct or indirect effects on Th cells, as they express the ST2 receptor chain and are one of the most important targets for IL-33.

цього шляху може відігравати певну роль у збереженні еозинофільного запалення у пацієнтів з ХРСЗПН, які резистентні до медикаментозного та хірургічного лікування [53].

ІЛ-33 залучений до Th2-опосередкованої імунної відповіді при алергічних захворюваннях за допомогою прямого або непрямого впливу на Th-клітини, оскільки вони експресують ST2-ланцюг рецептора і є одними з найважливіших мішеней для ІЛ-33. При цьому ST2 не виявляється на наївних T-клітинах, Th1-, Treg- та Th17-клітинах. Відомо, що диференціація наївних CD4⁺-T-клітин у субпопуляцію Th2-клітин відбувається під дією цитокіну ІЛ-4, а також факторів STAT6 та GATA3 [55, 56]. Однак Th-клітини, що експресують ST2, виявлялися у мишей, дефектних геном ІЛ4. Ці дані дозволили припустити можливість диференціювання наївних Th0-клітин у Th2-клітини під дією ІЛ-33 за ІЛ-4-незалежним механізмом. Th2-клітини, поляризовані під дією ІЛ-33, були здатні продукувати ІЛ-5 та ІЛ-13 (за GATA3-, STAT6- та ІЛ-4-незалежним механізмом), але не експресували ІЛ-4 і були названі атипovими Th2-клітинами. Також було зазначено, що у ST2- та ІЛ-33-дефіцитних мишей диференціювання Th2-клітин відбувалося нормально [57].

Порушення цілісності епітеліальних клітин під впливом специфічних та неспецифічних факторів призводить до секреції ІЛ-33, а при некротичних процесах ІЛ-33 секритується без попереднього протеолізу, але при цьому виявляє свої біологічні властивості. Однак у випадках апоптозу ІЛ-33 під впливом каспаз-3 та -7 розщеплюється та втрачає свою активність, що залишає відкритим питання про фактичну роль ІЛ-33 у запрограмованій смерті клітин [37]. У той же час при дії нейтрофільних серинових протеаз – катепсину G та еластази – на ІЛ-33 його біологічна активність зберігається, отже розщеплення ІЛ-33 не обов'язково веде до його інактивації [38].

Дослідження, в яких вивчалася концентрація ІЛ-33 у сироватці крові у пацієнтів з бронхіальною астмою, продемонстрували її підвищення в період загострення захворювання. Аналогічні дані були отримані і у пацієнтів з алергічним ринітом (АР) у загостренні [67], де високий рівень ІЛ-33 у сироватці крові корелював з тяжкістю симптомів, що може свідчити про домінуючу роль даного цитокіну у розвитку АР.

Роль ІЛ-33 у розвитку алергічного запалення також була наочно продемонстрована в експериментальній моделі на мишах, де було встановлено факт вираженої секреції ІЛ-33 клітинами епітелію після контакту з алергеном з його подальшою участю у запальному каскаді. Дизайн дослідження припускав сенсibilізацію мишей та розподіл їх за групами залежно від здатності до продукції ІЛ-33. У ході роботи у мишей, нокаутних за геном ІЛ33, як спостерігалось характерних для АР симптомів, а й були зафіксовані ознаки алергічного запалення при мікроскопії зразків назального епітелію. У мишей, здатних до продукції ІЛ-33 після контакту з алергенами були виявлені прояви АР, включаючи характерні гістологічні зміни в назальному епітелії [68].

У роботі R. Huang [69] було зареєстровано зниження вмісту ІЛ-33 та TSLP, що провокувало апоптоз у культурі клітин епітелію, але рівень секреції ІЛ-33 був вищим у культурі клітин назального епітелію, вирощених в умовах гіпоксії, а також у групі пацієнтів

ST2 is not detected on naive T cells, Th1, Treg, and Th17 cells. It is known that the differentiation of naive CD4⁺ T cells into a Th2 cell subpopulation occurs under the influence of the cytokine IL-4, as well as the factors STAT6 and GATA3 [55, 56]. However, ST2-expressing Th cells were detected in mice defective in the IL4 gene. These data suggested the possibility of differentiation of naive Th0 cells into Th2 cells under the influence of IL-33 by an IL-4-independent mechanism. Th2 cells polarized by the influence of IL-33 were able to produce IL-5 and IL-13 (by a GATA3-, STAT6- and IL-4-independent mechanism), but did not express IL-4 and were called atypical Th2 cells. It was also noted that in ST2- and IL-33-deficient mice, Th2 cell differentiation occurred normally [57].

Violation of the integrity of epithelial cells under the influence of specific and nonspecific factors leads to the secretion of IL-33, and in necrotic processes IL-33 is secreted without prior proteolysis, but at the same time exhibits its biological properties. However, in cases of apoptosis, IL-33 is cleaved by caspases-3 and -7 and loses its activity, which leaves open the question of the actual role of IL-33 in programmed cell death [37]. At the same time, when neutrophil serine proteases – cathepsin G and elastase – act on IL-33, its biological activity is preserved, therefore, the cleavage of IL-33 does not necessarily lead to its inactivation [38].

Studies examining serum IL-33 levels in patients with asthma have shown that they are elevated during exacerbations of the disease. Similar findings have been reported in patients with allergic rhinitis (AR) during exacerbations [67], where high serum IL-33 levels were correlated with symptom severity, suggesting a dominant role for this cytokine in the development of AR.

The role of IL-33 in the development of allergic inflammation was also clearly demonstrated in an experimental model in mice, where the fact of pronounced secretion of IL-33 by epithelial cells after contact with an allergen with its subsequent participation in the inflammatory cascade was established. The study design involved sensitization of mice and their division into groups depending on the ability to produce IL-33. In the course of work, mice with IL-33 gene knockouts not only exhibited symptoms characteristic of AR, but also showed signs of allergic inflammation when microscopically examining nasal epithelial samples. Mice capable of producing IL-33 after allergen challenge showed signs of AR, including characteristic histological changes in the nasal epithelium [68].

AR, including characteristic histological changes in the nasal epithelium [68].

In the work of R. Huang [69], a decrease in the content of IL-33 and TSLP was recorded, which provoked apoptosis in epithelial cell culture, but the level of IL-33 secretion was higher in nasal epithelial cell culture grown under hypoxia conditions, as well as in the group of patients with AR compared with the control group. When analyzing the interaction of the signaling pathways of IL-33 and TSLP, it was shown that the suppression of TSLP expression significantly reduces the expression of IL-33 and ST2. Further studies were conducted to study the changes in serum IL-33 production in seasonal allergic rhinoconjunctivitis caused by *Cryptomeria japonica* pollen. The data obtained confirmed the association of the rs1929992 polymorphism of the IL-33 gene with the risk of developing seasonal allergic

з АР порівняно з групою порівняння. При аналізі взаємодії сигнальних шляхів ІЛ-33 та TSLP показано, що при пригніченні експресії TSLP значно знижується експресія ІЛ-33 та ST2. У подальшому проводилися дослідження щодо вивчення зміни продукції сироваткового ІЛ-33 при сезонному алергічному ринокон'юнктивіті, викликаному пилом *Cryptomeria japonica*. Отримані дані підтвердили наявність асоціації поліморфізму rs1929992 гена ІЛ-33 із ризиком розвитку сезонного алергічного ринокон'юнктивіту [70]. Крім того, цитокіновий профіль на різних стадіях розвитку сезонного алергічного ринокон'юнктивіту відрізнявся. Також, реактивність до ІЛ-33 Th2-клітин була вищою у пацієнтів з симптомами АР порівняно з пацієнтами з латентною сенсibilізацією без симптомів АР.

На відміну від інших цитокінів сімейства ІЛ-1, ІЛ-33 асоційований із запуском та ампліфікацією системної та локальної Т-клітинної відповіді. Повна форма ІЛ-33 – про-ІЛ-33 – локалізована в ядрі. Його роль недостатньо вивчена, але останні дослідження показали, що він пов'язується з димеризованими гістонами H2a та H2b на поверхні нуклеосоми та може сприяти активації транскрипційного репресора [67]. За даними ретроспективного дослідження, де у дітей, госпіталізованих у віці 6 місяців у зв'язку з бронхіолітом, вивчалася асоціація поліморфізму rs1342326 гена ІЛ33 з АР. Korppi M. та співавт. показали, що це поліморфізм асоційований з триразовим збільшенням ризику розвитку АР у дітей у майбутньому. Також отримані попередні дані, що цей варіант генотипу може бути пов'язаний з розвитком бронхіальної астми [71].

rhinoconjunctivitis [70]. In addition, the cytokine profile at different stages of the development of seasonal allergic rhinoconjunctivitis differed. Also, the reactivity to IL-33 Th2 cells was higher in patients with symptoms of AR compared with patients with latent sensitization without symptoms of AR.

Unlike other cytokines of the IL-1 family, IL-33 is associated with the initiation and amplification of systemic and local T-cell responses. The full-length form of IL-33, pro-IL-33, is localized in the nucleus. Its role is not well understood, but recent studies have shown that it binds to dimerized histones H2a and H2b on the nucleosome surface and may contribute to the activation of a transcriptional repressor [67].

According to a retrospective study, where children hospitalized at the age of 6 months due to bronchiolitis, the association of the rs1342326 polymorphism of the IL33 gene with AR was studied. M. Korppi et al. showed that this polymorphism is associated with a threefold increase in the risk of developing AR in children aged 6 months in the future. There is also preliminary evidence that this genotype variant may be associated with the development of bronchial asthma [71].

ВИСНОВКИ

Узагальнюючи нові дані біологічної ролі ІЛ-33, можна зробити висновок про його значну залученість у патогенезі запальних захворювань. Згідно з сучасними уявленнями, ІЛ-33 продукується епітеліальними клітинами та надає біологічний ефект на широкий спектр клітин імунної системи. Оскільки ІЛ-33 має здатність активувати вроджені лімфоїдні клітини, які продукують цитокін Th2, що знаходяться в слизовій оболонці пазух, порушення регуляції цього шляху може відігравати певну роль у збереженні еозинофільного запалення у пацієнтів з запальними захворюваннями порожнини носа, які стійкі до медикаментозного та хірургічного лікування.

CONCLUSIONS

Summarizing the new data on the biological role of IL-33, we can conclude that it is significantly involved in the pathogenesis of inflammatory diseases. According to current ideas, IL-33 is produced by epithelial cells and has a biological effect on a wide range of cells of the immune system. Since IL-33 has the ability to activate innate lymphoid cells that produce Th2 cytokines located in the sinus mucosa, dysregulation of this pathway may play a role in the maintenance of eosinophilic inflammation in patients with inflammatory diseases of the nasal cavity that are resistant to medical and surgical treatment.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Bachert C., Gevaert P., Holtappels G., van Cauwenberge P. Mediators in nasal polyposis. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2002. Vol. 2, № 6. P. 481–487. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11882-002-0088-9>
2. Meltzer E.O., Hamilos D.L., Hadley J.A., et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2004. Vol. 131, № 6 Suppl. P. S1–S62.
3. Saenz S.A., Taylor B.C., Artis D. Welcome to the neighborhood: epithelial cell-derived cytokines license innate and adaptive immune responses at mucosal sites. *Immunological Reviews*. 2008. Vol. 226. P. 172–190.
4. Lane A.P. The role of innate immunity in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2009. Vol. 9, № 3. P. 205–212. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11882-009-0030-5>
5. Diamond G., Legarda D., Ryan L.K. The innate immune response of the respiratory epithelium. *Immunological Reviews*. 2000. Vol. 173. P. 27–38.
6. Proud D., Leigh R. Epithelial cells and airway diseases. *Immunological Reviews*. 2011. Vol. 242, № 1. P. 186–204.

REFERENCES

1. Bachert C, Gevaert P, Holtappels G, van Cauwenberge P. Mediators in nasal polyposis. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2002;2(6):481–7. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11882-002-0088-9>
2. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, et al. Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2004;131(6):S1–62.
3. Saenz SA, Taylor BC, Artis D. Welcome to the neighborhood: epithelial cell-derived cytokines license innate and adaptive immune responses at mucosal sites. *Immunological Reviews*. 2008;226:172–90.
4. Lane AP. The role of innate immunity in the pathogenesis of chronic rhinosinusitis. *Current Allergy and Asthma Reports*. 2009;9(3):205–12. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11882-009-0030-5>
5. Diamond G, Legarda D, Ryan LK. The innate immune response of the respiratory epithelium. *Immunological Reviews*. 2000;173:27–38.
6. Proud D, Leigh R. Epithelial cells and airway diseases. *Immunological Reviews*. 2011;242(1):186–204.

7. Wang M., Bu X., Luan G., Lin L., Wang Y., Jin J., Zhang L., Wang C. Distinct type 2-high inflammation associated molecular signatures of chronic rhinosinusitis with nasal polyps with comorbid asthma. *Clinical and Translational Allergy*. 2020. Vol. 10. P. 26. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00332-z>
8. McHugh T., Snidvongs K., Xie M., Banglawala S., Sommer D. High tissue eosinophilia as a marker to predict recurrence for eosinophilic chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2018. Vol. 8. P. 1421–1429. DOI: <https://doi.org/10.1002/alar.22194>
9. Pyo J.S., Kim S.J. Relationship between histologic changes and inflammatory markers in chronic rhinosinusitis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2021. Vol. 14. P. 501–507.
10. Brescia G., Contro G., Giacomelli L., Barion U., Frigo A.C., Marioni G. Blood eosinophilic and basophilic trends in recurring and non-recurring eosinophilic rhinosinusitis with nasal polyps. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2021. Vol. 35. P. 296–301. DOI: <https://doi.org/10.1177/19458924209539>
11. Ren H.L., Li J.D., Yue F.S., Sun J.L., Rebeiz E.E., Theoharides T.C. Nasal cytology with emphasis on mast cells can improve the diagnosis and treatment of chronic rhinosinusitis. *Chinese medical journal*. 2019. Vol. 132. P. 2237–2241. DOI: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000387>
12. Ma Y., Tian P., Zhong H., Wu F., Zhang Q., Liu X., Dang H., Chen Q., Zou H., Zheng Y. WPCP modulates cilia beating through the MAPK/ERK pathway in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Frontiers in cell and developmental biology*. 2021. Vol. 8. P. 1930. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.630340>
13. Gao Y., Li J., Zhang Y., Zhang L. Replication study of susceptibility variants associated with allergic rhinitis and allergy in Han Chinese. *Allergy asthma & clinical immunology*. 2020. Vol. 16. P. 13.
14. Dwyer G.K., D'Cruz L.M., Turnquist H.R. Emerging functions of IL-33 in homeostasis and immunity. *Annual review of immunology*. 2022. Vol. 40. P. 15–43. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101320-124243>
15. Bou Saba J., Turnquist H.R. The reparative roles of IL-33. *Transplantation*. 2023. Vol. 107. P. 1069–1078.
16. Demyanets S., Kaun C., Pentz R., Krychtiuk K.A., Rauscher S., Pfaffenberger S., Zuckermann A., Aliabadi A., Groger M., Maurer G., Huber K., Wojta J. Components of the interleukin-33/ST2 system are differentially expressed and regulated in human cardiac cells and in cells of the cardiac vasculature. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 2013. Vol. 60. P. 16–26.
17. Cayrol C., Girard J.P. Interleukin-33 (IL-33): a nuclear cytokine from the IL-1 family. *Immunological reviews*. 2018. Vol. 281. P. 154–168. DOI: <https://doi.org/10.1111/imr.12619>
18. Cayrol C., Duval A., Schmitt P., Roga S., Camus M., Stella A. Environmental allergens induce allergic inflammation through proteolytic maturation of IL-33. *Nature immunology*. 2018. Vol. 19. P. 375–385. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0067-5>
19. Schmitz J., Owyang A., Oldham E., Song Y., Murphy E., McClanahan T.K. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005. Vol. 23. P. 479–490.
20. Lingel A., Weiss T.M., Niebuhr M., Pan B., Appleton B.A., Wiesmann C. Structure of IL-33 and its interaction with the ST2 and IL-1RAcP receptors – insight into heterotrimeric IL-1 signaling complexes. *Structure*. 2009. Vol. 17. P. 1398–1410.
21. Liu X., Hammel M., He Y., Tainer J.A., Jeng U.S., Zhang L. Structural insights into the interaction of IL-33 with its receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013. Vol. 110. P. 14918–14923. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1308651110>
22. Gunther S., Deredge D., Bowers A.L., Luchini A., Bonsor D.A., Beadenkopf R. IL-1 family cytokines use distinct molecular mechanisms to signal through their shared co-receptor. *Immunity*. 2017. Vol. 47. P. 510–523. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.004>
23. Liew F.Y., Girard J.P., Turnquist H.R. Interleukin-33 in health and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2016. Vol. 16. P. 676–689. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.06.006>
24. Sims J.E., Smith D.E. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2010. Vol. 10. P. 89–102.
25. Dinarello C.A. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunological Reviews*. 2018. Vol. 281. P. 8–27. DOI: <https://doi.org/10.1111/imr.12621>
26. Carriere V., Roussel L., Ortega N., Lacorre D.A., Americh L., Aguilar L. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007. Vol. 104. P. 282–287. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0606854104>
27. Roussel L., Erard M., Cayrol C., Girard J.P. Molecular mimicry between IL-33 and KSHV for attachment to chromatin through the H2A–H2B acidic pocket. *EMBO Reports*. 2008. Vol. 9. P. 1006–1012. DOI: <https://doi.org/10.1038/embor.2008.145>
7. Wang M., Bu X., Luan G., Lin L., Wang Y., Jin J., Zhang L., Wang C. Distinct type 2-high inflammation associated molecular signatures of chronic rhinosinusitis with nasal polyps with comorbid asthma. *Clinical and Translational Allergy*. 2020;10:26. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13601-020-00332-z>
8. McHugh T, Snidvongs K, Xie M, Banglawala S, Sommer D. High tissue eosinophilia as a marker to predict recurrence for eosinophilic chronic rhinosinusitis: a systematic review and meta-analysis. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2018;8:1421–9. DOI: <https://doi.org/10.1002/alar.22194>
9. Pyo JS, Kim SJ. Relationship between histologic changes and inflammatory markers in chronic rhinosinusitis. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2021;14:501–7.
10. Brescia G, Contro G, Giacomelli L, Barion U, Frigo AC, Marioni G. Blood eosinophilic and basophilic trends in recurring and non-recurring eosinophilic rhinosinusitis with nasal polyps. *American Journal of Rhinology & Allergy*. 2021;35:296–301. DOI: <https://doi.org/10.1177/19458924209539>
11. Ren HL, Li JD, Yue FS, Sun JL, Rebeiz EE, Theoharides TC. Nasal cytology with emphasis on mast cells can improve the diagnosis and treatment of chronic rhinosinusitis. *Chinese Medical Journal*. 2019;132:2237–41. DOI: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000387>
12. Ma Y, Tian P, Zhong H, Wu F, Zhang Q, Liu X, Dang H, Chen Q, Zou H, Zheng Y. WPCP modulates cilia beating through the MAPK/ERK pathway in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2021;8:1930. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.630340>
13. Gao Y, Li J, Zhang Y, Zhang L. Replication study of susceptibility variants associated with allergic rhinitis and allergy in Han Chinese. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*. 2020;16:13.
14. Dwyer GK, D'Cruz LM, Turnquist HR. Emerging functions of IL-33 in homeostasis and immunity. *Annual Review of Immunology*. 2022;40:15–43. DOI: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-101320-124243>
15. Bou Saba J, Turnquist HR. The reparative roles of IL-33. *Transplantation*. 2023;107:1069–78.
16. Demyanets S, Kaun C, Pentz R, Krychtiuk KA, Rauscher S, Pfaffenberger S, Zuckermann A, Aliabadi A, Groger M, Maurer G, Huber K, Wojta J. Components of the interleukin-33/ST2 system are differentially expressed and regulated in human cardiac cells and in cells of the cardiac vasculature. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*. 2013;60:16–26.
17. Cayrol C, Girard JP. Interleukin-33 (IL-33): a nuclear cytokine from the IL-1 family. *Immunological Reviews*. 2018;281:154–68. DOI: <https://doi.org/10.1111/imr.12619>
18. Cayrol C, Duval A, Schmitt P, Roga S, Camus M, Stella A. Environmental allergens induce allergic inflammation through proteolytic maturation of IL-33. *Nature Immunology*. 2018;19:375–85. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41590-018-0067-5>
19. Schmitz J, Owyang A, Oldham E, Song Y, Murphy E, McClanahan TK. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005;23:479–90.
20. Lingel A, Weiss TM, Niebuhr M, Pan B, Appleton BA, Wiesmann C. Structure of IL-33 and its interaction with the ST2 and IL-1RAcP receptors – insight into heterotrimeric IL-1 signaling complexes. *Structure*. 2009;17:1398–410.
21. Liu X, Hammel M, He Y, Tainer JA, Jeng US, Zhang L. Structural insights into the interaction of IL-33 with its receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2013;110:14918–23. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1308651110>
22. Gunther S, Deredge D, Bowers AL, Luchini A, Bonsor DA, Beadenkopf R. IL-1 family cytokines use distinct molecular mechanisms to signal through their shared co-receptor. *Immunity*. 2017;47:510–23. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.08.004>
23. Liew FY, Girard JP, Turnquist HR. Interleukin-33 in health and disease. *Nature Reviews Immunology*. 2016;16:676–89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2015.06.006>
24. Sims JE, Smith DE. The IL-1 family: regulators of immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2010;10:89–102.
25. Dinarello CA. Overview of the IL-1 family in innate inflammation and acquired immunity. *Immunological Reviews*. 2018;281:8–27. DOI: <https://doi.org/10.1111/imr.12621>
26. Carriere V, Roussel L, Ortega N, Lacorre DA, Americh L, Aguilar L. IL-33, the IL-1-like cytokine ligand for ST2 receptor, is a chromatin-associated nuclear factor in vivo. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2007;104:282–7. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0606854104>
27. Roussel L, Erard M, Cayrol C, Girard JP. Molecular mimicry between IL-33 and KSHV for attachment to chromatin through the H2A–H2B acidic pocket. *EMBO Reports*. 2008;9:1006–12. DOI: <https://doi.org/10.1038/embor.2008.145>

28. Lefrancais E., Roga S., Gautier V., Gonzalez-de-Peredo A., Monsarrat B., Girard J.P. IL-33 is processed into mature bioactive forms by neutrophil elastase and cathepsin G. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012. Vol. 109. P. 1673–1678. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1115884109>
29. Lefrancais E., Duval A., Mirey E., Roga S., Espinosa E., Cayrol C. Central domain of IL-33 is cleaved by mast cell proteases for potent activation of group-2 innate lymphoid cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014. Vol. 111. P. 15502–15507. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1410700111>
30. Scott I.C., Majithiya J.B., Sanden C., Thornton P., Sanders P.N., Moore T. Interleukin-33 is activated by allergen- and necrosis-associated proteolytic activities to regulate its alarmin activity during epithelial damage. *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8. P. 3363. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21589-2>
31. Hsu C.L., Neilsen C.V., Bryce P.J. IL-33 is produced by mast cells and regulates IgE-dependent inflammation. *PLoS One*. 2010. Vol. 5. No. 8. P. e11944. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011944>
32. Lüthi A.U., Cullen S.P., McNeela E.A., Duriez P.J., Afonina I.S., Sheridan C., Brumatti G., Taylor R.C., Kerse K., Vandenabeele P., Lavelle E.C., Martin S.J. Suppression of interleukin-33 bioactivity through proteolysis by apoptotic caspases. *Immunity*. 2009. Vol. 31. No. 1. P. 84–98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.05.007>
33. Moussion C., Ortega N., Girard J.P. The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: a novel 'alarmin'? *PLoS One*. 2008. Vol. 3. P. e3331. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003331>
34. Pichery M., Mirey E., Mercier P., Lefrancais E., Dujardin A., Ortega N. Endogenous IL-33 is highly expressed in mouse epithelial barrier tissues, lymphoid organs, brain, embryos, and inflamed tissues. In situ analysis using a novel IL-33-LacZ gene trap reporter strain. *Journal of Immunology*. 2012. Vol. 188. P. 3488–3495. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101977>
35. Cayrol C., Girard J.P. IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. *Current Opinion in Immunology*. 2014. Vol. 31C. P. 31–37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.09.004>
36. Hardman C.S., Panova V., McKenzie A.N. IL-33 citrine reporter mice reveal the temporal and spatial expression of IL-33 during allergic lung inflammation. *European Journal of Immunology*. 2013. Vol. 43. P. 488–498. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201242863>
37. Allinne J., Scott G., Lim W.K., Birchard D., Erjefalt J.S., Sanden C. IL-33 blockade affects mediators of persistence and exacerbation in a model of chronic airway inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019. Vol. 144. P. 1624–1637. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.08.039>
38. Borish L., Steinke J.W. Interleukin-33 in asthma: how big of a role does it play? *Current Allergy and Asthma Reports*. 2011. Vol. 11. No. 1. P. 7–11.
39. Kurowska-Stolarska M., Stolarski B., Kewin P. IL-33 amplifies the polarization of alternatively activated macrophages that contribute to airway inflammation. *Journal of Immunology*. 2009. Vol. 183. No. 10. P. 6469–6477.
40. Rank M.A., Kobayashi T., Kozaki H., Bartemes K.R., Squillace D.L., Kita H. IL-33-activated dendritic cells induce an atypical TH2-type response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009. Vol. 123. No. 5. P. 1047–1054. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.02.026>
41. Schmitz J., Owyang A., Oldham E. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005. Vol. 23. No. 5. P. 479–490.
42. Cherry W.B., Yoon J., Bartemes K.R., Iijima K., Kita H. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potentially activates human eosinophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008. Vol. 121. No. 6. P. 1484–1490.
43. Komai-Koma M., Xu D., Li Y., McKenzie A.N., McInnes I.B., Liew F.Y. IL-33 is a chemoattractant for human Th2 cells. *European Journal of Immunology*. 2007. Vol. 37. No. 10. P. 2779–2786.
44. Liew F.Y., Pittman N.I., McInnes I.B. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nature Reviews Immunology*. 2010. Vol. 10. No. 2. P. 103–110.
45. Moffatt M.F., Gut I.G., Demenais F. A large-scale, consortium-based genome-wide association study of asthma. *New England Journal of Medicine*. 2010. Vol. 363. No. 13. P. 1211–1221.
46. Torgerson D.G., Ampleford E.J., Chiu G.Y. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nature Genetics*. 2011. Vol. 43. No. 9. P. 887–892.
47. Poon A.H., Eidelman D.H., Martin J.G., Laprise C., Hamid Q. Pathogenesis of severe asthma. *Clinical and Experimental Allergy*. 2012. Vol. 42. No. 5. P. 625–637.
48. Tang D., Kang R., Coyne C.B., Zeh H.J., Lotze M.T. PAMPs and DAMPs: signal Os that spur autophagy and immunity. *Immunological Reviews*. 2012. Vol. 249. No. 1. P. 158–175.
49. Bianchi M.E. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *Journal of Leukocyte Biology*. 2007. Vol. 81. No. 1. P. 1–5. DOI: <https://doi.org/10.1189/jlb.0306164>
50. Orlandi R.R., Marple B.F. Fungus and chronic rhinosinusitis: weighing the evidence. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2010. Vol. 143. No. 5. P. 611–613.
28. Lefrancais E., Roga S., Gautier V., Gonzalez-de-Peredo A., Monsarrat B., Girard J.P. IL-33 is processed into mature bioactive forms by neutrophil elastase and cathepsin G. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2012;109:1673–78. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1115884109>
29. Lefrancais E., Duval A., Mirey E., Roga S., Espinosa E., Cayrol C. Central domain of IL-33 is cleaved by mast cell proteases for potent activation of group-2 innate lymphoid cells. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2014;111:15502–07. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.1410700111>
30. Scott IC, Majithiya JB, Sanden C, Thornton P, Sanders PN, Moore T. Interleukin-33 is activated by allergen- and necrosis-associated proteolytic activities to regulate its alarmin activity during epithelial damage. *Scientific Reports*. 2018;8:3363. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21589-2>
31. Hsu CL, Neilsen CV, Bryce PJ. IL-33 is produced by mast cells and regulates IgE-dependent inflammation. *PLoS One*. 2010;5(8):e11944. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011944>
32. Lüthi AU, Cullen SP, McNeela EA, Duriez PJ, Afonina IS, Sheridan C, et al. Suppression of interleukin-33 bioactivity through proteolysis by apoptotic caspases. *Immunity*. 2009;31(1):84–98. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2009.05.007>
33. Moussion C, Ortega N, Girard JP. The IL-1-like cytokine IL-33 is constitutively expressed in the nucleus of endothelial cells and epithelial cells in vivo: a novel 'alarmin'? *PLoS One*. 2008;3:e3331. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0003331>
34. Pichery M, Mirey E, Mercier P, Lefrancais E, Dujardin A, Ortega N. Endogenous IL-33 is highly expressed in mouse epithelial barrier tissues, lymphoid organs, brain, embryos, and inflamed tissues. In situ analysis using a novel IL-33-LacZ gene trap reporter strain. *Journal of Immunology*. 2012;188:3488–95. DOI: <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1101977>
35. Cayrol C, Girard JP. IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. *Current Opinion in Immunology*. 2014;31C:31–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.coi.2014.09.004>
36. Hardman CS, Panova V, McKenzie AN. IL-33 citrine reporter mice reveal the temporal and spatial expression of IL-33 during allergic lung inflammation. *European Journal of Immunology*. 2013;43:488–98. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201242863>
37. Allinne J, Scott G, Lim WK, Birchard D, Erjefalt JS, Sanden C. IL-33 blockade affects mediators of persistence and exacerbation in a model of chronic airway inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2019;144:1624–37. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.08.039>
38. Borish L, Steinke JW. Interleukin-33 in asthma: how big of a role does it play? *Current Allergy and Asthma Reports*. 2011;11(1):7–11.
39. Kurowska-Stolarska M, Stolarski B, Kewin P. IL-33 amplifies the polarization of alternatively activated macrophages that contribute to airway inflammation. *Journal of Immunology*. 2009;183(10):6469–77.
40. Rank MA, Kobayashi T, Kozaki H, Bartemes KR, Squillace DL, Kita H. IL-33-activated dendritic cells induce an atypical TH2-type response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2009;123(5):1047–54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.02.026>
41. Schmitz J, Owyang A, Oldham E. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005;23(5):479–90.
42. Cherry WB, Yoon J, Bartemes KR, Iijima K, Kita H. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potentially activates human eosinophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(6):1484–90.
43. Komai-Koma M, Xu D, Li Y, McKenzie AN, McInnes IB, Liew FY. IL-33 is a chemoattractant for human Th2 cells. *European Journal of Immunology*. 2007;37(10):2779–86.
44. Liew FY, Pittman NI, McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nature Reviews Immunology*. 2010;10(2):103–10.
45. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F. A large-scale, consortium-based genome-wide association study of asthma. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(13):1211–21.
46. Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nature Genetics*. 2011;43(9):887–92.
47. Poon AH, Eidelman DH, Martin JG, Laprise C, Hamid Q. Pathogenesis of severe asthma. *Clinical and Experimental Allergy*. 2012;42(5):625–37.
48. Tang D, Kang R, Coyne CB, Zeh HJ, Lotze MT. PAMPs and DAMPs: signal Os that spur autophagy and immunity. *Immunological Reviews*. 2012;249(1):158–75.
49. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *Journal of Leukocyte Biology*. 2007;81(1):1–5. DOI: <https://doi.org/10.1189/jlb.0306164>
50. Orlandi R.R., Marple B.F. Fungus and chronic rhinosinusitis: weighing the evidence. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2010;143(5):611–3.

51. Schmitz J, Owyang A, Oldham E. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005. Vol. 23, No. 5. P. 479–490. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.09.015>
52. Cherry W.B., Yoon J., Bartemes K.R., Iijima K., Kita H. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potentially activates human eosinophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008. Vol. 121, No. 6. P. 1484–1490. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.03.016>
53. Komai-Koma M., Xu D., Li Y., McKenzie A.N., McInnes I.B., Liew F.Y. IL-33 is a chemoattractant for human Th2 cells. *European Journal of Immunology*. 2007. Vol. 37, No. 10. P. 2779–2786. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.200737499>
54. Liew F.Y., Pitman N.I., McInnes I.B. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nature Reviews Immunology*. 2010. Vol. 10, No. 2. P. 103–110. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri2692>
55. Moffatt M.F., Gut I.G., Demenais F. A large-scale, consortium-based genome-wide association study of asthma. *New England Journal of Medicine*. 2010. Vol. 363, No. 13. P. 1211–1221. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906312>
56. Torgerson D.G., Ampleford E.J., Chiu G.Y. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nature Genetics*. 2011. Vol. 43, No. 9. P. 887–892. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.888>
57. Poon A.H., Eidelman D.H., Martin J.G., Laprise C., Hamid Q. Pathogenesis of severe asthma. *Clinical and Experimental Allergy*. 2012. Vol. 42, No. 5. P. 625–637. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03950.x>
58. Tang D., Kang R., Coyne C.B., Zeh H.J., Lotze M.T. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunological Reviews*. 2012. Vol. 249, No. 1. P. 158–175. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01146.x>
59. Bianchi M.E. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *Journal of Leukocyte Biology*. 2007. Vol. 81, No. 1. P. 1–5. DOI: <https://doi.org/10.1189/jlb.0306164>
60. Orlandi R.R., Marple B.F. Fungus and chronic rhinosinusitis: weighing the evidence. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2010. Vol. 143, No. 5. P. 611–613. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2010.07.007>
61. Dieplinger B., Mueller T. Soluble ST2 in heart failure. *Clinica Chimica Acta*. 2015. Vol. 443. P. 57–70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.09.001>
62. Smithgall M.D., Comeau M.R., Yoon B.R., Kaufman D., Armitage R., Smith D.E. IL-33 amplifies both Th1- and Th2-type responses through its activity on human basophils, allergen-reactive Th2 cells, iNKT and NK cells. *International Immunology*. 2008. Vol. 20. P. 1019–1030. DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxn070>
63. Cherry W.B., Yoon J., Bartemes K.R., Iijima K., Kita H. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potentially activates human eosinophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008. Vol. 121, No. 6. P. 1484–1490. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.02.034>
64. Cayrol C., Girard J.-P. Interleukin-33 (IL-33): A critical review of its biology and the mechanisms involved in its release as a potent extracellular cytokine. *Cytokine*. 2022. Vol. 156. P. 155891. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155891>
65. Xu H., Turnquist H.R., Hoffman R., Billia T.R. Role of the IL-33-ST2 axis in sepsis. *Military Medical Research*. 2017. Vol. 4. P. 3. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-017-0112-5>
66. Sanada S., Hakuno D., Higgins L.J., Schreiter E.R., McKenzie A.N., Lee R.T. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *Journal of Clinical Investigation*. 2007. Vol. 117. P. 1538–1549. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI30634>
67. Glück J., Rymarczyk B., Rogala B. Serum IL-33 but not ST2 level is elevated in intermittent allergic rhinitis and is a marker of the disease severity. *Inflammation Research*. 2012. Vol. 61, No. 6. P. 547–550. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-012-0443-9>
68. Haenueki Y., Matsushita K., Futatsugi-Yumikura S., Ishii K.J., Kawagoe T., Imoto Y., et al. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012. Vol. 130, No. 1. P. 184–194.e11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.04.007>
69. Huang R., Mao W., Wang G., et al. Synergistic relationship between TSLP and IL-33/ST2 signaling pathways in allergic rhinitis and the effects of hypoxia. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2020. Vol. 10, No. 4. P. 511–520. DOI: <https://doi.org/10.1002/alr.22504>
70. Sakashita M., Yoshimoto T., Hirota T., Harada M., Okubo K., Osawa Y., et al. Association of serum interleukin-33 level and the interleukin-33 genetic variant with Japanese cedar pollinosis. *Clinical and Experimental Allergy*. 2008. Vol. 38, No. 12. P. 1875–1881. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03038.x>
71. Korppi M., Teräsjarvi J., Lauhkonen E., Huhtala H., Nuolivilta K., He Q. IL33 rs1342326 gene variation is associated with allergic rhinitis at school age after infant bronchiolitis. *Acta Paediatrica*. 2020. Vol. 109, No. 10. P. 2112–2116. DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.15175>
51. Schmitz J, Owyang A, Oldham E. IL-33, an interleukin-1-like cytokine that signals via the IL-1 receptor-related protein ST2 and induces T helper type 2-associated cytokines. *Immunity*. 2005;23(5):479–90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2005.09.015>
52. Cherry WB, Yoon J, Bartemes KR, Iijima K, Kita H. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potentially activates human eosinophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(6):1484–90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.03.016>
53. Komai-Koma M, Xu D, Li Y, McKenzie AN, McInnes IB, Liew FY. IL-33 is a chemoattractant for human Th2 cells. *European Journal of Immunology*. 2007;37(10):2779–86. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.200737499>
54. Liew FY, Pitman NI, McInnes IB. Disease-associated functions of IL-33: the new kid in the IL-1 family. *Nature Reviews Immunology*. 2010;10(2):103–10. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri2692>
55. Moffatt MF, Gut IG, Demenais F. A large-scale, consortium-based genome-wide association study of asthma. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(13):1211–21. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0906312>
56. Torgerson DG, Ampleford EJ, Chiu GY. Meta-analysis of genome-wide association studies of asthma in ethnically diverse North American populations. *Nature Genetics*. 2011;43(9):887–92. DOI: <https://doi.org/10.1038/ng.888>
57. Poon AH, Eidelman DH, Martin JG, Laprise C, Hamid Q. Pathogenesis of severe asthma. *Clinical and Experimental Allergy*. 2012;42(5):625–37. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2011.03950.x>
58. Tang D, Kang R, Coyne CB, Zeh HJ, Lotze MT. PAMPs and DAMPs: signal 0s that spur autophagy and immunity. *Immunological Reviews*. 2012;249(1):158–75. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-065X.2012.01146.x>
59. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *Journal of Leukocyte Biology*. 2007;81(1):1–5. DOI: <https://doi.org/10.1189/jlb.0306164>
60. Orlandi RR, Marple BF. Fungus and chronic rhinosinusitis: weighing the evidence. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 2010;143(5):611–3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2010.07.007>
61. Dieplinger B, Mueller T. Soluble ST2 in heart failure. *Clinica Chimica Acta*. 2015;443:57–70. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.09.001>
62. Smithgall MD, Comeau MR, Yoon BR, Kaufman D, Armitage R, Smith DE. IL-33 amplifies both Th1- and Th2-type responses through its activity on human basophils, allergen-reactive Th2 cells, iNKT and NK cells. *International Immunology*. 2008;20:1019–30. DOI: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxn070>
63. Cherry WB, Yoon J, Bartemes KR, Iijima K, Kita H. A novel IL-1 family cytokine, IL-33, potentially activates human eosinophils. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2008;121(6):1484–90. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2008.02.034>
64. Cayrol C, Girard JP. Interleukin-33 (IL-33): A critical review of its biology and the mechanisms involved in its release as a potent extracellular cytokine. *Cytokine*. 2022;156:155891. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2022.155891>
65. Xu H, Turnquist HR, Hoffman R, Billia TR. Role of the IL-33-ST2 axis in sepsis. *Military Medical Research*. 2017;4:3. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-017-0112-5>
66. Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *Journal of Clinical Investigation*. 2007;117:1538–49. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI30634>
67. Glück J, Rymarczyk B, Rogala B. Serum IL-33 but not ST2 level is elevated in intermittent allergic rhinitis and is a marker of the disease severity. *Inflammation Research*. 2012;61(6):547–50. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00011-012-0443-9>
68. Haenueki Y, Matsushita K, Futatsugi-Yumikura S, Ishii KJ, Kawagoe T, Imoto Y, et al. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2012;130(1):184–94.e11. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2012.04.007>
69. Huang R, Mao W, Wang G, et al. Synergistic relationship between TSLP and IL-33/ST2 signaling pathways in allergic rhinitis and the effects of hypoxia. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 2020;10(4):511–20. DOI: <https://doi.org/10.1002/alr.22504>
70. Sakashita M, Yoshimoto T, Hirota T, Harada M, Okubo K, Osawa Y, et al. Association of serum interleukin-33 level and the interleukin-33 genetic variant with Japanese cedar pollinosis. *Clinical and Experimental Allergy*. 2008;38(12):1875–81. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2222.2008.03038.x>
71. Korppi M, Teräsjarvi J, Lauhkonen E, Huhtala H, Nuolivilta K, He Q. IL33 rs1342326 gene variation is associated with allergic rhinitis at school age after infant bronchiolitis. *Acta Paediatrica*. 2020;109(10):2112–6. DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.15175>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Перспективи подальших досліджень ІЛ-33 полягають у глибшому вивченні його ролі в патогенезі гнійно-запальних захворювань носової порожнини. Необхідно з'ясувати молекулярні механізми активації ІЛ-33 в епітелії дихальних шляхів та його взаємодію з різними типами імунних клітин. Особливу увагу слід приділити вивченню впливу ІЛ-33 на імунний баланс між Th1/Th2 та регуляторними Т-клітинами. Варто дослідити зв'язок між рівнем ІЛ-33 у локальних секретах та тяжкістю перебігу ЛОР-захворювань. Перспективним є пошук можливостей таргетної терапії із блокуванням ІЛ-33/ST2-сигнального шляху. Такі дослідження можуть сприяти створенню нових методів діагностики та лікування хронічних риносинуситів.

Future research on IL-33 should focus on its role in the pathogenesis of purulent-inflammatory diseases of the nasal cavity. It is important to elucidate the molecular mechanisms of IL-33 activation in the respiratory epithelium and its interaction with various immune cell types. Special attention should be paid to the influence of IL-33 on the immune balance between Th1/Th2 cells and regulatory T cells. The correlation between IL-33 levels in local secretions and the severity of ENT diseases requires further investigation. Targeted therapy involving the inhibition of the IL-33/ST2 signaling pathway appears to be a promising direction. Such studies may contribute to the development of new diagnostic and therapeutic approaches for chronic rhinosinusitis.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чії продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

The authors of the manuscript hereby explicitly declare the absence of any actual or potential conflicts of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, biomedical device manufacturers, or other organizations whose products, services, or financial support may be related to the subject matter of the presented materials or have sponsored the conducted research.

Інформація про фінансування

Funding information

Робота виконана без фінансової підтримки.

This work was carried out without financial support.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Дорош Діана Миколаївна – доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: diana.dorosh@karazin.ua
моб.: +38 (099) 288-56-39

Внесок автора: проведення експериментальних досліджень, аналіз та інтерпретація отриманих даних.

Самусенко Дмитро Сергійович – аспірант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; лікар Комунального некомерційного підприємства Харківської міської ради «Міська клінічна лікарня № 30», вул. Гуданова, буд. 5/7, м. Харків, 61024;
e-mail: samusenko1213@gmail.com
моб.: +38 (063) 499-21-20

Внесок автора: формулювання мети роботи, проведення експериментальних досліджень, аналіз отриманих даних та їх статистична обробка.

Dorosh Diana Mykolaivna – Doctor of Philosophy in Health Care in Specialty «Medicine», Associate Professor of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: diana.dorosh@karazin.ua
tel.: +38 (099) 288-56-39

Author's contribution: experimental research, analysis and interpretation of the data.

Samusenko Dmytro Serhiyovych – Postgraduate student of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; doctor Communal non-commercial enterprise of the Kharkiv City Council «City Clinical Hospital № 30», 5/7 Hudanova Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: samusenko1213@gmail.com
tel.: +38 (063) 499-21-20

Author's contribution: formulating the purpose of the work, conducting experimental studies, analyzing the obtained data and their statistical processing.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
21.04.2025

Отримано після рецензування
Received after review
25.05.2025

Прийнято до друку
Accepted for printing
07.06.2025

Опубліковано
Published
30.06.2025

Науково-практичне видання

Research and practice edition

**КАРАЗІНСЬКИЙ
ІМУНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ**

**KARAZIN JOURNAL
OF IMMUNOLOGY**

**ТОМ VIII
1(15) | 2025**

**VOLUME VIII
1(15) | 2025**

Відповідальний за випуск *М.С. Матвєєнко*
Редактор випуску *Ф.В. Гладких*
Технічний редактор *О.М. Гребенюк*
Літературні редактори *Т.І. Кобзар*
Н.М. Волошина
Комп'ютерна верстка *Л.Ю. Світайло*

Responsible for Edition *M.S. Matvieienko*
Issue Editor *F.V. Hladkykh*
Technical Editor *O.M. Hrebeniuk*
Literary Editors *T.I. Kobzar*
N.M. Voloshyna
Computer layout *L.Yu. Svietailo*

**Макет виготовлено
на медичному факультеті
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України,
майдан Свободи, буд. 4,
м. Харків, Україна, 61022,
e-mail: apmm.meddep@karazin.ua**

**The layout is made
at the School of Medicine of
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine,
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022,
e-mail: apmm.meddep@karazin.ua**

Формат 60×84 1/8. Ум. друк. арк. 20,1.

Format 60×84 1/8. Conventional printed sheets 20,1.

**Видавець і виготовлювач
Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготовлювачів
і розповсюджувачів видавничої продукції
ДК No 3367 від 13.01.2009 р.**

**Publisher and Manufacturer
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022.
Certificate of registration
in the State Register of publishers,
manufacturers and distributors of printed products
ДК No 3367, 13/01/2009.**
