

ISSN: 2617-409X

APMM



KARAZIN UNIVERSITY
CLASSICS AHEAD OF TIME

11`2023

ACTUAL PROBLEMS OF MODERN MEDICINE

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені В. Н. КАРАЗІНА
MINISTRY OF EDUCATION AND SCIENCE OF UKRAINE
V. N. KARAZIN KHARKIV NATIONAL UNIVERSITY

**Актуальні проблеми сучасної
медицини**

**Actual problems of modern
medicine**

**Випуск 11
Issue 11**

Започатковане 2017 р.

**електронне видання
electronic edition**

Харків 2023

The journal is a professional in the field of sciences in Ukraine, category «Б», 22 Health care, Specialties 222 Medicine, 224 Technologies of Medical Diagnosis and Treatment, 228 Pediatrics, 229 Public Health.

MES Ukraine Order № 1471 of 26.11.2020.

Approved for publication by the Academic Council of V. N. Karazin Kharkiv National University (protocol № 10 from 26.06.2023).

EDITOR-IN-CHIEF: Popov M. M., MD, PhD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

EDITORIAL COUNCIL

Deputy Editor-in-chief: Tsivenko O. I., MD, PhD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Section Editor: Matvieienko M. S., MD, PhD, Associate Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Technical editor: Matvieienko M. S., MD, PhD, Associate Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

EDITORIAL BOARD

Babadzhan V. D., MD, PhD, Full Professor, Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Belozorov I. V., MD, PhD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Danylenko G. M., MD, PhD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Kolesnichenko V. A., MD, PhD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Kurchenko A. I. MD, PhD, Full Professor, National Medical University Academician O. Bogomolets, Kyiv, Ukraine

Lisyany M. I., MD, PhD, Full Professor, State Organization «Romodanov Neurosurgery Institute of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, Ukraine

Liadova T. I., MD, PhD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Martynenko O. V., PhD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Mohammad Jafferany, MD, PhD, Full Professor, Central Michigan University College of Medicine, USA

Nartov P. V., MD, PhD, Full Professor, Kharkiv Regional Clinical Infectious Diseases Hospital, Kharkiv, Ukraine

Pastor H., MD, PhD, Full Professor, University of Barcelona, Spain

Protsenko O. S., MD, PhD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Raimondi G., MD, PhD, Full Professor, Sapienza University of Rome, Italy

Rzhepishevskaya O., MD, PhD, Full Professor, Umeå universitet, Sweden

Sotnikova-Meleschkina Zh. V., MD, PhD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Tykhonova T. M., MD, PhD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Chernuskyi V. H., MD, PhD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Chopyak V. V., MD, PhD, Full Professor, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Fedotova I. F., MD, PhD, Full Professor, Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Shalimova A., MD, PhD, Full Professor, Gdański Uniwersytet Medyczny, Poland

Shevchenko N. S., MD, PhD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Sherstyuk S. O., MD, PhD, Full Professor, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine

Frolov O. K., MD, PhD, Full Professor, Zaporizhzhia National University, Zaporizhzhia, Ukraine

Editorial office: V. N. Karazin Kharkiv National University School of Medicine.

Svobody sq., 4, Kharkiv, Ukraine, 61022

Phone: +38 (057) 702-04-55

E-mail: apmm.meddep@karazin.ua

Web-page: <http://periodicals.karazin.ua/apmm> (Open Journal System)

Published articles have been double-blind reviewing.

Наукове фахове видання України, категорії «Б», галузь знань: 22 Охорона здоров'я, спеціальність: 222 Медицина, 224 Технології медичної діагностики та лікування, 228 Педіатрія, 229 Громадське здоров'я.

Наказ МОН України № 1471 від 26.11.2020.

Затверджено до друку рішенням Вченої ради ХНУ імені В. Н. Каразіна (протокол № 10 від 26.06.2023 р).

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР: Попов М. М., д. мед. н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

РЕДАКЦІЙНА РАДА

Заступник головного редактора: Цівенко О. І., д. мед. н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

Відповідальний секретар: Матвєєнко М. С., доктор філософії, доцент, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

Технічний редактор: Матвєєнко М. С., доктор філософії, доцент, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Бабаджан В. Д., д. мед. н., професор, Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Белозьоров І. В., д. мед. н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

Даниленко Г. М., д. мед. н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

Колесніченко В. А., д. мед. н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

Курченко А. І., д. мед. н., професор, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

Лісяний М. І., д. мед. н., професор, ДУ Інститут нейрохірургії НАМН України, Київ, Україна

Лядова Т. І., д. мед. н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

Мартиненко О. В., д. фіз.-мат. н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

Мохамад Джафферані, д. мед. н., професор, Медичний коледж Центрального Мічиганського університету, США

Нартов П. В., д. мед. н., професор, КП Харківської обласної ради Обласна клінічна інфекційна лікарня, Харків, Україна

Пастор Хав'єр, д. мед. н., професор, Університет Барселони, Іспанія

Проценко О. С., д. мед. н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

Раймонді Джанфранко, д. мед. н., професор, Римський університет Сапієнці, Італія

Ржепішевська О., д. мед. н., професор, Університет Умео, Швеція

Сотнікова-Мелешкіна Ж. В., д. мед. н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

Тихонова Т. М., д. мед. н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

Чернуський В. Г., д. мед. н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

Чоп'як В. В., д. мед. н., професор, Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Львів, Україна

Федотова І. Ф., д. мед. н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

Шалімова А., д. мед. н., професор, медичний університет Гданська, Польща

Шевченко Н. С., д. мед. н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

Шерстюк С. О., д. мед. н., професор, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна

Фролов О. К., д. мед. н., професор, Запорізький національний університет, Запоріжжя, Україна

Адреса редакційної колегії:

Харківський Національний Університет імені В. Н. Каразіна, Медичний факультет, майдан Свободи, 4, Харків, Україна, 61022

Тел.: +38 (057) 702-04-55

E-mail: apmm.meddep@karazin.ua

Web-page: <http://periodicals.karazin.ua/apmm> (Open Journal System)

Статті пройшли двойне сліпе рецензування.

ЗМІСТ	CONTENTS	
ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	ORIGINAL RESEARCHES	
<i>Н. О. Гевкалюк</i> СТАН БАР'ЄРНОЇ ФУНКЦІЇ СЛИЗОВОЇ ПОРОЖНИНИ РОТА ПАЦІЄНТІВ, У АНАМНЕЗІ ЯКИХ ГОСТРА РЕСПІРАТОРНА ХВОРОБА COVID-19	<i>N. A. Gevkaliuk</i> THE STATE OF THE BARRIER FUNCTION OF THE ORAL CAVITY OF PATIENTS WITH A HISTORY OF ACUTE RESPIRATORY DISEASE OF COVID-19	3
<i>О. В. Кравченко</i> СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА КОРЕКЦІЮ ПОРУШЕНЬ ВАГІНАЛЬНОГО БІОТОПУ В ПЕРИМЕНОПАУЗІ	<i>O. Kravchenko</i> MODERN VIEWS ON THE CORRECTION OF VIOLATIONS OF THE VAGINAL BIOTOPE IN PERIMENOPAUSE	14
<i>Т. І. Лядова, О. В. Волобуєва, В. Г. Чернуський, М. М. Попов, Г. В. Лєтяго, К. В. Павлікова</i> ВИЗНАЧЕННЯ АКТИВНОСТІ Т-ЛІМФОЦИТІВ АКТИВОВАНИХ БРОНХОЛЕГЕНЕВИМИ АНТИГЕНАМИ ТА ЇХ ІМУНОДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ	<i>T. Liadova, O. Volobueva, V. Chernusky, M. Popov, H. Letiaho, K. Pavlikova</i> DETERMINATION OF THE ACTIVITY OF T-LYMPHOCYTES ACTIVATED BY BRONCHOPULMONARY ANTIGENS AND THEIR IMMUNODIAGNOSTIC SIGNIFICANCE IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA	21
<i>Т. І. Лядова, А. М. Попова</i> ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ХАРАКТЕРОМ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ, РІВНЕМ АНТИТІЛ ДО ПРАВЦЯ ТА ДИФТЕРІЇ ТА ПОКАЗНИКАМИ ЗАГАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ДОРΟΣЛИХ, ЯКІ ПЕРЕХВОРИЛИ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ	<i>T. Lyadova, A. Popova</i> THE RELATIONSHIP BETWEEN THE CHARACTER OF THE COURSE OF THE DISEASE, THE LEVEL OF TETANUS AND DIPHTHERIA ANTIBODIES, AND INDICATORS OF GENERAL IMMUNITY IN ADULTS WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS	29
<i>К. В. Миндзів, Н. І. Ярема</i> ОСОБЛИВОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ТА ЦИТОЛІТИЧНОГО СИНДРОМІВ ТА ЇХ ВПЛИВ НА РОЗВИТОК КАРДІОМІОФІБРОЗУ У ХВОРИХ НА МІОКАРДИТ З СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ	<i>K. Myndziv, N. Yarema</i> FEATURES OF INFLAMMATORY AND CYTOLYTIC SYNDROMES AND THEIR INFLUENCE ON THE DEVELOPMENT OF CARDIOMYOFIBROSIS IN PATIENTS WITH MYOCARDITIS WITH HEART FAILURE	37
<i>О. В. Огнівенко, М. М. Попов</i> ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ДЕФЛЮ СІЛВЕР НІС У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ РИНОСИНУСИТ	<i>O. Ohnivenko, M. Popov</i> EFFICIENCY OF USING DEFLU SILVER NOSE IN PATIENTS WITH ACUTE RHINOSINUSITIS	48

ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ	FUNDAMENTAL RESEARCHES	
<i>I. Я. Андрійчук, Л. Є. Грицишин, I. М. Іванчук, Ю. В. Сорока, Н. Є. Лісничук</i> КОРЕГУЮЧА ДІЯ НАНОЧАСТИНОК Au/Ag/Fe ЗА УМОВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ ІНДУКОВАНИЙ АДЕНОКАРЦИНОМІ ТОВСТОЇ КИШКИ	<i>I. Andriichuk, L. Grytsyshyn, I. Ivanchuk, Yu. Soroka, N. Lisnychuk</i> THE CORRECTIVE EFFECT OF Au/Ag/Fe NANOPARTICLES ON OXIDATIVE STRESS IN TERMS INDUCED COLON ADENOCARCINOMA	56
<i>I. Ю. Кузьміна</i> СИСТЕМНА ПРОДУКЦІЯ ЦИТОКІНІВ І ФАКТОРІВ ЗРОСТАННЯ У ЩУРІВ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ	<i>I. Yu. Kuzmina</i> SYSTEMIC PRODUCTION OF CYTOKINES AND GROWTH FACTORS IN RATS WITH METABOLIC SYNDROME	65

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-01>

УДК 616.311:616.98:578.834.1

Н. О. Гевкалюк
gevkalyuk@tdmu.edu.ua

СТАН БАР'ЄРНОЇ ФУНКЦІЇ СЛИЗОВОЇ ПОРОЖНИНИ РОТА ПАЦІЄНТІВ, У АНАМНЕЗІ ЯКИХ ГОСТРА РЕСПІРАТОРНА ХВОРОБА COVID-19

АНОТАЦІЯ. Вхідними воротами для вірусу SARS-CoV є система слизових оболонок верхніх дихальних шляхів і порожнини рота, що створює першу лінію оборони організму від вторгнення чужорідних агентів. **Мета** – вивчення характеру обсеменіння слизової оболонки рота, щільності бактеріального заселення та адсорбційної здатності букального епітелію у постковідний період.

Матеріали та методи. В дослідженні взяло участь 162 пацієнти, які перенесли гостру респіраторну хворобу COVID-19, з числа яких 54 чол. - легку форму, 69 чол. - середньої важкості та 39 чол. - важку форму. Контрольну групу склало 30 здорових пацієнтів. Клініко-лабораторне обстеження проводилось на базі стоматологічного відділення Університетської лікарні м. Тернопіль протягом 2020-2022 років.

Результати. У пацієнтів, в анамнезі яких перенесена легка форма COVID-19, проходить лише кількісне збільшення аутохтонної мікрофлори. Індекс колонізації букального епітелію нижчий ($1,54 \pm 0,09$) ум. од., ніж у пацієнтів групи контролю. У хворих при середньо-важкій формі відбуваються якісні та кількісні зміни мікрофлори порожнини рота, часто та у великій кількості виділяються патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми. Індекс колонізації знижується до $1,23 \pm 0,01$ ум. од. При важкій формі COVID-19 спостерігаються суттєві зміни в мікроекології СОПР – зменшення індекса колонізації до $0,57$ ум.од. та значимі відхилення в характері мікрофлори, особливістю якої була наявність асоціацій патогенних мікроорганізмів. Значні порушення в мікроекології СОПР, розвиток дисбактеріозу III-IV ступенів є ознаками істотного зниження захисних бар'єрних властивостей СОПР.

Висновки. Інтенсивний ріст патогенних та умовно-патогенних нерезидентних мікроорганізмів супроводжується зростанням «quorum sensing», що стимулює прояв їх патогенних властивостей, знижує бар'єрну функцію слизової оболонки порожнини рота.

Ключові слова: порожнина рота, слизова оболонка, букальний епітелій, природня колонізація, постковідний період

Для цитування: Гевкалюк Н.О. СТАН БАР'ЄРНОЇ ФУНКЦІЇ СЛИЗОВОЇ ПОРОЖНИНИ РОТА ПАЦІЄНТІВ, У АНАМНЕЗІ ЯКИХ ГОСТРА РЕСПІРАТОРНА ХВОРОБА COVID-19. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023;11:3-13. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-01>

Інформація про автора
 Наталя Олександрівна Гевкалюк,
 д-р мед. наук, професор, професор
 закладу вищої освіти кафедри дитячої

стоматології,
 національний медичний університет
 імені І. Я. Горбачевського МОЗ
 України, майдан Волі, 1, Тернопіль

46001, Україна, e-mail:
gevkalyuk@tdmu.edu.ua, ORCID ID:
<http://orcid.org/0000-0002-7718-4616>

Вступ

Проблема COVID-19 має надзвичайно важливе медико-соціальне та економічне значення, тому на сьогоднішній день залишається пріоритетною. Поява нового варіанту важкого гострого респіраторного синдрому, пов'язаного з коронавірусом (SARS-CoV-2) та наступною пандемією глобальної коронавірусної хвороби (COVID-19) справила значний вплив на системи охорони здоров'я у всьому світі. Встановлення карантину та карантинні обмеження на території більшості країн світу,

зокрема в Україні, про які йдеться в Постанові Кабінету Міністрів України [1], стали новим викликом. Попередні спалахи коронавірусів - епідемію CoV (SARS) людство пережило у 2003 році [2], Близькосхідний респіраторний синдром (MERS) - CoV у 2012 році [3]. Сьогодні пандемія коронавірусної хвороби COVID-19 є глобальною кризою охорони здоров'я для світу [4,5].

SARS-CoV-2 – раніше невідомий β-коронавірус, який належить до родини Coronaviridae, є сьомим коронавірусом, що може уражати людей. Потенційно тяжка гостра

респіраторна інфекція характеризується важким гострим респіраторним дистрес-синдромом [6]. Клінічна картина відповідає респіраторній симптоматиці з варіацією тяжкості від легкого захворювання, схожого на гостре респіраторне захворювання, до тяжкої вірусної пневмонії, що призводить до смертельного гострого респіраторного дистрес-синдрому. Ускладнення тяжкого захворювання охоплюють поліорганну недостатність, септичний шок і венозну тромбоемболію, але не обмежені ними. При COVID-19, викликаного дельта-штамом коронавіруса, є характерним діарейний синдром, коли уражається не лише ротоглотка, а й кишечник. На сьогодні встановлено, що в патогенезі гострого респіраторного дистрес-синдрому та органної недостатності у пацієнтів із COVID-19 відіграють важливу роль фактори, що сприяють розвитку тромбозу [7]. В першу чергу, це пошкодження ендотеліальних клітин внаслідок прямого проникнення в них віруса, що призводить до мікросудинного запалення, ендотеліального екзоцитозу, а також порушення кровотоку, гіперкоагуляція внаслідок змін циркулюючих протромботичних факторів і підвищеної в'язкості крові [7].

В останні роки опубліковано велику кількість досліджень, зосереджених на захворюваннях серцево-судинної, нервової, ендокринної системи, шлунково-кишкового тракту, в яких показано особливості перебігу пародонтиту при цих захворюваннях [8, 9]. При соматичних захворюваннях порушується мікробіоценоз - один з факторів ризику розвитку хронічного запалення пародонта [9]. У результаті досліджень мікроциркуляції слизової оболонки ротової порожнини (СОПР), здорового пародонта та при пародонтиті за допомогою лазерної доплерівської флоуметрії були виявлені особливості капілярного кровотоку в залежності від ступеня ураженості тканин пародонта [10]. Автори стверджують, що тканини пародонта стереотипно реагують на дію різних факторів внутрішнього середовища, включаючи й інфекційні захворювання.

В літературі ми знайшли відомості, які присвячені не стільки стоматологічній захворюваності пацієнтів у постковідний

період, скільки запобіганню ризикам, на які наражаються стоматологи під час виконання стоматологічних маніпуляцій [11, 12, 13, 14, 15]. Швидка і точна діагностика Covid-19 має вирішальне значення для контролю спалаху інфекції, тому мазки із носоглотки та ротоглотки є рекомендованими для діагностичного тестування на Covid-19. SARS-CoV можна виявити в слині при високих титрах, тому слина має величезний потенціал як діагностична рідина і демонструє перевагу над іншими біологічними рідинами, оскільки її метод збору не вимагає інвазивної процедури, економічний і об'єктивний тест для моніторингу системного здоров'я [16]. Сьогодні необхідні додаткові дослідження для розробки успішних стратегій профілактики, особливо для стоматологів, які виконують аерозольні процедури [17, 18]. Оцінки NHS England показують, що 44,5 % курсів лікування дорослих включають процедури препарування, полірування, скейлінгу, які несуть потенційну загрозу медичному персоналу [19].

Що стосується стоматологічних захворювань, то останнім часом з'явилися одиничні публікації, присвячені захворюванням тканин пародонта в постковідний період. Так, проведені Baima G та співавт. [20] епідеміологічні дослідження показали, що пацієнти з пародонтитом частіше мають більш важкий перебіг COVID-19. Marouf N. [21] та співавт. виявили сильний зв'язок між пародонтитом і тяжкістю інфекції COVID-19 у 568 пацієнтів. Tamimi F. та співавт. [22] припускають, що цей зв'язок можна пояснити прямою роллю пародонтиту в загостренні легеневої інфекції і непрямим впливом пародонтиту на ініціювання системного запалення та підготовку імунної системи до посилення відповіді на важку інфекцію COVID-19. Mishra S. та ін. [23] показали, що існує зв'язок між пародонтитом і важкою формою COVID-19 - ймовірність розвитку важкої форми COVID-19 була в 2,81 раза вищою у пацієнтів з пародонтитом. Крім того, в літературі описані можливі відтерміновані ускладнення - так званий «постковідний синдром».

Shamsoddin E. [24] припустив, що для з'ясування зв'язку між пародонтитом і COVID-19 знадобляться більш суворі методологія,

неупереджений підхід і дослідження в більш широкому масштабі.

Відомо, що первинна вірусна інфекція часто призводить до активації ендогенної умовно-патогенної флори, в тому числі, й ротової порожнини, причиною чого є порушення бар'єрної функції епітелію СОПР, зниження місцевого імунітету, суперінфікування бактеріальними та вірусними агентами. Враховуючи те, що вхідними воротами для вірусу SARS-CoV є система слизових оболонок верхніх дихальних шляхів і порожнини рота, зокрема, доцільно визначити роль стоматолога в реалізації інтегрованого підходу до діагностики та лікування таких пацієнтів як на етапі розпапу захворювання, так і реконвалесценції.

Колонізаційна резистентність слизової оболонки порожнини рота входить у першу лінію оборони організму від вторгнення чужорідних агентів. Гострі респіраторні вірусні інфекції призводять до порушення імунної функції СОПР, яка забезпечується її колонізацією нормальними для даного екологічного локусу мікроорганізмами. Встановлено, що на стан мікроекології порожнини рота в цілому впливають характер мікроекології окремих біотопів порожнини рота, здатність до адгезії та колонізації мікроорганізмів, якість гігієнічного догляду за порожниною рота, наявність чи відсутність вірусних інфекційних уражень [25]. Враховуючи сказане вище, ми провели дане дослідження.

Мета дослідження – вивчення характеру обсеменіння слизової оболонки порожнини рота, щільності бактеріального заселення та адсорбційної здатності букального епітелію у постковідний період пацієнтів.

Матеріали та методи дослідження

Дана робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри дитячої стоматології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України «Розробка та застосування нових методів діагностики, профілактики та лікування захворювань зубів та парадонта у осіб різного віку» (№ держреєстрації 0120 U104149).

Дизайн дослідження було одобрено етичним комітетом ТНМУ, що підтверджено

протоколом комісії з біоетики (протокол засідання № 21 від 08.01.2020 р). Пацієнтам, включеним у дослідження, пояснювалась мета дослідження, після чого пацієнти підписували інформовану згоду. В дослідженні взяло участь 162 пацієнти, за даними анамнезу яких була перенесена гостра респіраторна хвороба COVID-19, спричинена коронавірусом SARS-CoV-2 різного ступеня важкості. Пацієнти проходили клініко-лабораторне обстеження на базі стоматологічного відділення Університетської лікарні м. Тернопіль протягом 2020-2022 років.

Із числа обстежених 54 чол. перенесли легку форму перебігу захворювання, 69 чол. - середньої важкості та 39 чол. - важку форму COVID-19. Контрольну групу складало 30 здорових пацієнтів. Слід зазначити, що в анамнезі частини пацієнтів зафіксовано ряд предумов, що сприяли розвитку постковідного синдрому, зокрема, й стоматологічні захворювання, які в постковідний період мали тенденцію до загострення.

Стан бар'єрної функції СОПР оцінювали шляхом визначення природньої колонізації. Для дослідження щільності бактеріального заселення СОПР із визначенням адсорбційної здатності епітелію проводили бактеріологічне дослідження мазків із слизової порожнини рота, взяті у хворих. Відомо, що одним із чутливих індикаторів здоров'я є стан нормальної мікрофлори епітелію слизової оболонки порожнини рота. Вивчення природньої колонізації букального епітелію проводили за методикою Маянського А.Н. (1999). Робили завис букальних епітеліоцитів, отриманих при зіскобі із слизової оболонки пластмасовою ложечкою, у фізіологічному розчині, наносили тонким шаром на предметне скло, висувували на повітрі та після фіксації сумішшю Никифорова забарвлювали азуром А. Проривлялись (зб.630) 50 клітин, диференціюючи їх в балах за числом адгезованих бактерій: 0 балів – 0-30, 1 бал – 30-60, 2 бали – 60-100; 3 бали – 100-300, 4 бали – понад 300 бактерій. На основі цих

даних підраховували індекс колонізації букального епітелію (ІКБЕ) за формулою:

$$(0 \cdot n_0 + 1 \cdot n_1 + 2 \cdot n_2 + 3 \cdot n_3 + 4 \cdot n_4) : 50,$$

де n – число епітеліальних клітин з різним ступенем (0-4) колонізації.

Значення ІКБЕ більш 1,0 ум.од. рахували нормальними; 0,5 – 1,0 ум.од. – зниженими; менше 0,5 ум.од. – значно зниженими.

Для виявлення взаємозв'язку між важкістю перенесеного захворювання та видовим і кількісним складом мікрофлори проводили бактеріологічне дослідження мазків із слизової оболонки щік і перехідних складок. Матеріал для дослідження мікрофлори порожнини рота брали сухим тампоном. Тампони поміщали в стерильні пробірки і доставляли в лабораторію в максимально короткий термін (1-2 год.). Матеріал засівали на м'ясопептонний, жовчно-соловий і кров'яний агар, середовище Ендо і Сабуро, розлиті в чашках Петрі. Посіви витримували протягом 2-5 діб при температурі 37° С в аеробних та анаеробних умовах (в стаціонарному анаеростаті із закисом азоту), після чого визначали наявність та характер росту мікроорганізмів. Ідентифікацію культур проводили за морфо-функціональними і біохімічними показниками згідно загально прийнятих методик. При оцінці результатів дослідження враховували якісний та кількісний склад мікрофлори, що містилась в клінічному зразку.

Результати дослідження та їх обговорення

При огляді порожнини рота у всіх обстежених слизова оболонка, як правило, набрякла, гіперемована, іноді з ціанотичним відтінком, пастозна. Язик сухий, покритий біло-сірим нальотом, спостерігалась десквамація епітелію ниткоподібних сосочків язика. Червона кайма губ була сухою, відмічалась гіпосалівація, при цьому слина в'язка. З анамнезу захворювання пацієнтів встановлено, що в протоколи лікування гострої респіраторної інфекції COVID-19 було включено антибактеріальні препарати, системні глюкокортикоїди та підтримуюча киснева терапія. Очевидно, саме побічні ефекти медикаментозних препаратів могли негативно впливати на буферну здатність слини, тим самим сприяючи зростанню потенційно патогенних мікроорганізмів.

Оскільки патогенна мікрофлора порожнини рота є найбільш впливовим керованим місцевим фактором ризику розвитку хвороб слизової оболонки порожнини рота і пародонта, ми провели бактеріологічне дослідження та визначення щільності заселення букального епітелію.

У пацієнтів, в анамнезі яких перенесена легка форма COVID-19, проходить лише кількісне збільшення аутохтонної мікрофлори. Як і в пацієнтів групи контролю, виділялись в основному негемолітичні та α -гемолітичні стрептококи, коагулазо- і лецитиназонегативні стафілококи. Поодинокий ріст на поживних середовищах, засіяних матеріалом із поверхні СОПР цих пацієнтів, золотистого стафілокока, грибів *Candida* і кишкової палички є скоріше винятком і ознакою того, що ці мікроорганізми на поверхні СОПР є представниками нерезидентної мікрофлори. Підрахований нами індекс колонізації букального епітелію в пацієнтів із перенесеним легким COVID-19 був нижчим ($1,54 \pm 0,09$) ум. од., ніж аналогічний показник пацієнтів групи контролю ($1,69 \pm 0,03$) ум. од.

У хворих, в анамнезі яких перенесена середньо-важка форма COVID-19, відбуваються якісні та кількісні зміни мікрофлори порожнини рота, які проявляються у збільшенні кількості патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів - золотистого стафілокока, кишкової палички, грибів роду *Candida*, β -гемолітичного стрептокока. Так, у цієї групи хворих аутохтонна мікрофлора висівалась у 71,01 % випадків. Зате порівняно часто та у великій кількості виділялись патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми - золотистий стафілокок (у 14,49 % випадків), кишечна паличка (у 8,69 % випадків), гриби *Candida* (у 10,14 % випадків), і β -гемолітичний стрептокок (у 7,25 % випадків). Аутохтонні мікроорганізми виділялись тільки в 23,19 % випадків, як правило в асоціації з патогенними та умовно-патогенними мікроорганізмами – золотистим стафілококом, β -гемолітичним стрептококом чи грибами *Candida*. У 73,91 % випадків аутохтонна мікрофлора була відсутня: в досліджуваному матеріалі виділялась названі патогенні та умовно патогенні мікроорганізми у великій кількості. Пригнічення росту мікроорганізмів –

представників аутохтонної мікрофлори, поява та інтенсивний ріст патогенних і умовно-патогенних нерезидентних мікроорганізмів є проявом дисбіотичного зсуву – дисбактеріозу I-II ступеня. Визначення ІКБЕ у хворих із перенесеною середньо-важкою формою COVID-19 показало зниження показника до $1,23 \pm 0,01$ ум. од.

При перенесеній важкій формі COVID-19 проходять суттєві зміни в мікроекології СОПР – зменшення ІКБЕ до 0,57 ум.од. та значимі відхилення в характері мікрофлори, особливістю якої була наявність асоціацій патогенних мікроорганізмів. Найчастіше виділявся золотистий стафілокок (56,41 %), дещо рідше – гриби *Candida* (46,15 %) і β -гемолітичний стрептокок (30,77 %). Частота виявлення в ротовій порожнині кишкової палички суттєво не відрізнялась від частоти її виявлення від хворих із перенесеною середньо-важкою формою COVID-19. У 79,49 % випадків аутохтонна мікрофлора була відсутня: в досліджуваному матеріалі виділялась названі патогенні та умовно патогенні мікроорганізми у великій кількості. Характерною особливістю мікрофлори, виділеної з поверхні СОПР при перенесеній важкій формі COVID-19 є також наявність асоціацій патогенних мікроорганізмів – золотистого стафілокока з β -гемолітичним стрептококом (у 10,26 % випадків), золотистого стафілокока чи β -гемолітичного стрептокока з грибами *Candida* (у 17,95 % досліджуваних проб). Отже, нами виявлені ознаки дисбактеріозу II-III, а при наявності асоціації патогенних мікроорганізмів з грибами *Candida* - IV ступенів.

При перенесеній важкій формі COVID-19 відбуваються суттєві відхилення в мікробіоценозі ротової порожнини. Значні порушення в мікроекології СОПР, розвиток дисбактеріозу III-IV є ознаками істотного зниження захисних бар'єрних властивостей СОПР. Інтенсивний ріст патогенних та умовно-патогенних нерезидентних мікроорганізмів та зниження кількості аутохтонної мікрофлори є несприятливою прогностичною ознакою перебігу захворювання. Збільшення кількості умовно-патогенних та патогенних мікроорганізмів супроводжується зростанням «quorum sensing», що стимулює прояв їх

патогенних властивостей та спричиняє ураження слизової оболонки порожнини рота.

Отже, в результаті вивчення колонізаційної резистентності слизової оболонки порожнини рота пацієнтів, у анамнезі яких COVID-19, виявлено істотні зміни, внаслідок чого порушується бар'єрна функція епітелію СОПР. Так, нами встановлено, що в постковідний період розвиток дисбактеріозу I-III ступенів є ознаками істотного зниження захисних бар'єрних властивостей СОПР. Аналізуючи отримані дані, можна припустити, що такі процеси можуть бути спричинені взаємобумовлюючим впливом гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, а також результатом медикаментозного лікування, що, очевидно, призводить до дисбіотичних порушень, сприяючи виникненню та обтяженню стоматологічних захворювань.

За час пандемії COVID-19 було проведено велику кількість клінічних досліджень, значна частина з яких присвячена постковідному синдрому [26, 27, 28]. В 2021 році глобальний систематичний огляд, проведений дослідниками Стенфордського університету, повідомив, що широкий спектр симптомів зберігається у понад 70 % пацієнтів із COVID-19 через кілька місяців після одужання від початкової фази захворювання. Постковідний синдром може впливати майже на будь-яку систему органів із наслідками, в тому числі призводячи до змін в стані здоров'я порожнини рота [29]. Є повідомлення про те, що основні важкі симптоми COVID-19 обумовлені імунним ураженням, а не тільки впливом самого вірусного навантаження. Активація вірусом системи протеолізу та пошкодження клітин ендотелію капілярів призводить до підвищеної проникливості судин, крововиливів і додаткового пошкодження тканин.

Більшість вірусів, будучи інфекційними агентами чи антигенами, можуть викликати захворювання органів ротової порожнини. Встановлено, що захворювання органів порожнини рота визначаються індукованими зовнішніми факторами, в тому числі інфекційними, та системними внутрішніми факторами, в першу чергу реактивністю організму, станом імунної системи. Слизова оболонка порожнини рота внаслідок свого

топографічного положення першою піддається постійному антигенному навантаженню та забезпечує місцевий імунітет ротової порожнини, зокрема за рахунок вмісту численних захисних факторів у змішаній слині [30]. В дослідженні Langalia A. та співавт. [31] вказується, що на ранній фазі зараження SARS-CoV-2 слина також мала позитивний результат, отже може служити джерелом передачі інфекції. Роль слини розглядають не лише у передачі збудника COVID 19, а й ролі її в діагностиці захворювання та як біомаркера. Автори показали, що слина може бути надійним і фінансово доступним варіантом як для тестування вірусних титрів, так і для маркування біоаналітів завдяки її сприятливій специфічності та результатам чутливості, про які повідомляється в більшості досліджень.

Azzi та співавт. [32] запропонували використовувати для виявлення SARS-CoV-2 змішану слину як діагностичний зразок, що має численні переваги. Слина виробляється слинними залозами, які знаходяться поза дихальними шляхами, аналізувати її можна за допомогою стандартних або експрес-тестів молекулярної біології. Багатообіцяюча роль слини в діагностиці інфекції SARS-CoV-2 підкреслюється появою нових технологій, заснованих на аналізі латерального потоку, який виявляє присутність вірусу шляхом ідентифікації спайкового білка в слині протягом кількох хвилин. Описуються також неінвазивні аналізи на основі спектроскопії раманівського розсіювання для швидкого та чутливого виявлення патогенів - РНК-вірусів у слині з використанням аналітичного інструмента на основі графічного інтерфейсу користувача «RNA Virus Detector» [33]. Ця концептуальна основа для виявлення РНК-вірусів у слині може стати основою для широкого застосування.

Langford та співавт. [28], які вивчали поширеність бактеріальної інфекції серед пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, встановили, що бактеріальні ко-патогени зазвичай виявляються при вірусних респіраторних інфекціях і є важливими причинами захворюваності та смертності. При важких випадках захворювання, як правило, спостерігається зниження кількості лімфоцитів, підвищення кількості лейкоцитів і

співвідношення нейтрофілів і лімфоцитів, а також нижчий відсоток моноцитів, еозинофілів і базофілів. Більшість важких випадків продемонстрували підвищений рівень біомаркерів, пов'язаних з інфекцією, та запальних цитокінів [34]. Langalia A. та співавт. [35] було досліджено порівняння методів збору зразків, таких як мазки з носоглотки та ротоглотки, зі слиною та діагностичні властивості слини, роль рецепторів АПФ 2, здатність до утворення антитіл та противірусні властивості.

В постковідний період у багатьох пацієнтів розвивається виражений астеничний синдром, який значно погіршує їхню якість життя й істотно знижує працездатність. Найчастішою причиною цього є масивне медикаментозне навантаження під час лікування COVID-19, тривалий і виснажливий перебіг захворювання з дихальною недостатністю та водно-електролітними розладами, супутні захворювання. За останній рік було проведено багато клінічних випробувань або досліджень, які підтверджують або спростовують ефективність певних протизапальних препаратів у лікуванні COVID-19, включаючи глюкокортикоїди, антагоністи IL-6, інгібітори IL-1, інгібітори кінази, нестероїдні протизапальні засоби та інші [36]. Останні дослідження показали, що лікарські препарати, які застосовуються для лікування хворих на COVID, посилюють регуляцію рецептора ангіотензинперетворюючого фермента типу 2 (АПФ-2), який вірус SARS-CoV-2 використовує для входу в клітини хазяїна [37]. Нещодавно АПФ-2 був ідентифікований як рецептор SARS-CoV-2, який дозволяє потрапляти коронавірусам (SARS-CoV-2 та SARS-CoV) у клітини людини та забезпечує критичний зв'язок між імунітетом і запаленням [36, 38].

Для лікування гіпертермії при вірусних інфекціях, в тому числі й при COVID-19, використовують нестероїдні протизапальні засоби (39). В огляді NSAID [40] наводяться дані про те, що, хоч протизапальна дія НПЗП зменшує гострі симптоми, проте дані препарати можуть або не впливати, або погіршувати довгострокові результати лікування. Експериментальні дані свідчать про те, що нестероїдні протизапальні засоби

порушують внутрішні функції нейтрофілів, їх залучення до вогнища запалення та зникнення запальних процесів після гострого бактеріального зараження. В дослідженні Voirit G. та співавт. [41] висловлена тимчасова імунологічна гіпотеза, яка підтверджує зв'язок між прийомом нестероїдних протизапальних засобів і ускладненим перебігом COVID-19, хоч механізм його досі залишається невизначеними. Щодо застосування азитроміцину - антибіотика широкого спектра дії з групи макролідів, разом із гідроксихлорохіном при COVID-19, то на сьогодні існує недостатньо доказів їх ефективності, або ж докази суперечливі [41]. Не виключено, що азитроміцин, який має високу активність проти численних мікроорганізмів, може призводити до дисбіотичних порушень, зокрема й в порожнині рота.

Важливим для моніторингу COVID-19 та інших можливих вірусно-бактеріальних станів може стати відстеження динамічних змін антитіл проти SARS-CoV-2. Li K. та співавт. [42] повідомляють, що відсутність достатньої кількості антитіл проти SARS-CoV-2 може зробити пацієнтів сприйнятливими до повторного зараження, а також призвести до зниження загальної опірності організму, так як імунна система пацієнтів є відносно слабкою. У дослідженні Sohn Y та співавт. [43] показано, що наявність життєздатного вірусу в помірно симптоматичних пацієнтів на пізній стадії захворювання, що робить їх сприйнятливими до інших збудників вірусно-бактеріальної природи. Hossain M. M. та співавт. [44]

наголошують на необхідності визнати складну природу тривалого COVID-19, «довгого хвоста» захворювань, пов'язаних із COVID-19.

Довгострокові наслідки коронавірусної хвороби, відомої як «тривалий COVID», стали сьогодні глобальною проблемою охорони здоров'я. Подальші дослідження постковідного синдрому допоможуть краще зрозуміти природу взаємодії вірусу та хазяїна в патогенезі COVID-19, і скеровувати зусилля на оцінку виявлених порушень та їх лікування. Проведені дослідження свідчать про необхідність міждисциплінарних підходів і дій для усунення негативних наслідків у здоров'ї, пов'язаних із тривалим перебігом COVID і постковідним синдромом.

Висновок

Оцінка стану бар'єрної функції слизової порожнини рота пацієнтів дозволить клініцисту розглянути порушення в колонізаційній резистентності слизової оболонки порожнини рота постковідного синдрому як фактора, що взаємо обумовлює перебіг поєднаної патології. Отримані результати диктують необхідність розробки та впровадження в клінічну практику алгоритму обстеження стоматологічного хворого із постковідним синдромом. Відновлення та підтримання функціонування нормальної мікрофлори СОПР сприятиме нормалізації показників місцевого та загального імунітету.

Перспективи подальших досліджень

Подальші дослідження будуть направлені на вивчення стану місцевого імунітету порожнини рота у пацієнтів, в анамнезі яких гостра респіраторна хвороба COVID-19.

Список літератури

1. Постанова Кабінет Міністрів України від 20 травня 2020 р. № 392 «Про встановлення карантину з метою запобігання поширенню на території України гострої респіраторної хвороби COVID-19, спричиненої коронавірусом SARS-CoV-2, та етапів послаблення протиепідемічних заходів». Режим доступу: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/392-2020-%D0%BF#Text>
2. Lau SK, Woo PC, Huang KY, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. Natl Acad Sci. 2005;102(39):14040-5. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0506735102>
3. Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a new coronavirus from a person with

- pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med. 2012;367(19):1814-20. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>
4. Perlman S. Another decade, another coronavirus. N. Engl. J. Med. 2020;382(8):760-2. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2001126>
5. Hui DS, Zumla A. Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. Infect Dis Clin. 2019;33(4):869-89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.07.001>
6. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>

7. Ciceri F, Beretta L., Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *J. Austral. Acad. Critical Care Med.*, 2020, N 22(2):95-7. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294809/>
8. Гударян АА, Машенко ІС, Шандыба СІ. Генерализованный пародонтит у больных сахарным диабетом 2 типа. Lambert Academic Publishing. Днепр. 2020. 157 с. Режим доступа: <https://repo.dma.dp.ua/4061/2/МОНОГРАФИЯ%20Гударян.pdf>
9. Бойченко ОМ. Стан мікроциркуляції та регіонарної гемодинаміки тканин пародонта при хронічному генералізованому пародонтиті у хворих на ішемічну хворобу серця // Актуальні проблеми сучасної медицини. 2015;15-4(52):5-11. Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsm_2015_15_4_2
10. Онищенко ВС, Овчаренко ОМ, Дорошенко ОМ, та ін. Особливості показників мікроциркуляції клінічно здорових тканин пародонта та при пародонтитах різного ступеня тяжкості за даними ЛДФ. Мат. конф. «УЗД неотложных состояний». Судак, 2007. Режим доступа: <http://ultrasound.net.ua/materiali/materialii-konferencii-ta-zjizdiv/sudak-2007-uzd-neotlozhnykh-sostojanii/osoblivosti-pokaznikov-mikrocirkuljaciji-klinichno-zdorovikh-tkanin-parodonta-ta-pri-parodontitakh-raznogo-stupenja-tjazhkosti-za-danimi-ldf/>
11. The Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme (SDCEP). Rapid Review of Aerosol Generating Procedures in Dentistry. Published 2020-2021. Available: <https://www.sdcep.org.uk/published-guidance/covid-19-practice-recovery/rapid-review-of-agps/>
12. WHO-convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2: China Part Joint WHO-China Study 14 January-10 February 2021. Joint Report. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>
13. Swaminathan Y, Thomas T, Muralidharan J. The efficacy of preprocedural mouth rinse of 0.2percent chlorhexidine and commercially available herbal mouth rinse containing salvadora persica in reducing the bacterial load in saliva and aerosol produced during scaling. *Asian J Pharm Clin Res.* 2014;7:71-4. Available: <https://innovareacademics.in/journals/index.php/ajpcr/article/view/798>
14. Nibali L, Ide M, Ng D, Buontempo Z, Clayton Y, Asimakopoulou K. The perceived impact of Covid-19 on periodontal practice in the United Kingdom: A questionnaire study. *J Dent.* 2020;102:103481. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2020.103481>
15. Tolly W. Protecting our Health Our response in Wales to the first phase of COVID-19 Chief Medical Officer for Wales SPECIAL REPORT. The standard surgical procedure for dental treatment of patients other than COVID-19 is in Wales. Available: <https://www.gov.wales/sites/default/files/publications/2021-01/chief-medical-officer-for-wales-special-report.pdf>
16. Sadun AS, Taiyeb-Ali TB, Fathilah AR, Himratul-Aznita WH, Saub R. Effectiveness of Pre-Procedural Rinsing with Essential Oils-Based Mouthrinse to Reduce Aerosol Contamination of Periodontitis Patients. *Sains Malaysiana.* 2020;49:139-43. DOI: <https://doi.org/10.17576/jsm-2020-4901-17>
17. Santosh TS, Parmar R, Anand H, Srikanth K. A Review of Salivary Diagnostics and Its Potential Implication in Detection of Covid-19. 2020;17;12(4):e7708. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.7708>
18. Johnson IG, Jones RJ, Gallagher JE, Wade WG, Al-Yaseen W, Robertson M, McGregor S, et al. Dental periodontal procedures: a systematic review of contamination (splatter, droplets and aerosol) in relation to COVID-19. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41405-021-00070-9>
19. Takefuji Y. COVID and perio. *Br Dent J* 234, 197 (2023). DOI: <https://doi.org/10.1038/s41415-023-5585-3>
20. Baima G, Marruganti C, Sanz M, Aimetti M, Romandini M. Periodontitis and COVID-19: biological mechanisms and meta-analyses of epidemiological evidence. *J Dent Res* 2022; 101: 1430-1440. DOI: <https://doi.org/10.1177/00220345221104725>
21. Marouf N, Cai W, Said K N, et al. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. *J Clin Periodontol* 2021;48:483-491. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13435>
22. Tamimi F, Altigani S, Sanz M. Periodontitis and coronavirus disease 2019. *Periodontol* 2000 2022; 89: 207-214. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12434>
23. Mishra S, Gupta V, Rahman W, Gazala M P, Anil S. Association between periodontitis and COVID-19 based on severity scores of HRCT chest scans. *Dent J Basel.* 2022; DOI: <https://doi.org/10.3390/dj1006010>
24. Shamsoddin E. Is periodontitis associated with the severity of COVID-19? *Evid Based Dent* 2021; 22: 66-68. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41432-021-0179-x>
25. Савичук НО, Трубка ІА, Россоха ЗІ, Киряченко СІ. Колонізаційна резистентність порожнини рота. *Укр.мед.часопис*, 2018;3(125):V-VI. Режим доступа: <https://www.umj.com.ua/article/39590/kolonizacijna-rezistentnist-porozhnini-rota>
26. Living with COVID-19: A dynamic review of the evidence around ongoing COVID-19 symptoms (often called long COVID). National Institute for Health Research. <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19>. Accessed Nov. 10, 2020.
27. Post-COVID Novels: Information for healthcare providers. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>. Accessed Oct. 20, 2021.
28. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, Soucy JR, Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020 Dec;26(12):1622-1629. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>
29. Stanford University Global Systematic Review (2021). Режим доступа: <https://med.stanford.edu/covid19/research.html>
30. Гевкалюк НО, Сидлярук НІ, Пинда МЯ, Пудяк ВЕ, Крупей ВЯ. Состояние неспецифической резистентности слизистой оболочки полости рта при

гриппозном стоматите у детей в концепции общности MALT-системы. Georgian Medical News, 2018;7-8 (280-281):34-40.

31. Langalia A, Sinha N, Thakker V, Shah A, Shah J, Singh B. Saliva as a propitious diagnostic biofluid, biomarker, and bodies first line of defense against COVID-19: A review. J Family Med Prim Care, 2022;11(6):2292-2301. DOI: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1567_21

32. Azzi L, Maurino V, Baj A, Dani M, d'Aiuto A, Fasano M, Lualdi M, Sessa F, Alberio T. Diagnostic salivary tests for SARS-CoV-2. J Dent Res, 2021;100(2):115-123. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034520969670>

33. Desai S, Mishra SV, Joshi A, Sarkar D, Hole A, Mishra R, Dutt S, Chilakapati MK, Gupta S, Dutt A. Raman spectroscopy-based detection of RNA viruses in saliva: A preliminary report. J Biophotonics. 2020;13(10):e202000189. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbio.202000189>

34. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. Clin Infect Dis, 2020;28;71(15):762-768. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>

35. Langalia A, Sinha N, Thakker V, Shah A, Shah J, Singh B. Saliva as a propitious diagnostic biofluid, biomarker, and bodies first line of defense against COVID-19: A review. J Family Med Prim Care, 2022;11(6):2292-2301. DOI: https://doi.org/10.4103/jfmpc.jfmpc_1567_21

36. Zhang W, Qin C, Fei Y, Shen M, Zhou Y, Zhang Y, Zeng X, Zhang S. Anti-inflammatory and immune therapy in severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: An update. Clin Immunol, 2022;239:109022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109022>

37. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ. et al. Angiotensin Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-

Angiotensin System. Circ. Res, 2020;8. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015>

38. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. Hypertension. 2020;25. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082>

39. Zastosuvannya likiv pry COVID-19. Spetsproekt Derzhavnoho ekspertnoho tsentru MOZ. [The use of drugs in COVID-19. Special project of the State Expert Center of the Ministry of Health]. Retrieved from <http://covid19.dec.gov.ua>

40. Acute use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for people with or at risk of COVID-19. NICE Evidence review. <https://www.nice.org.uk/advice/es23/evidence/evidence-review-pdf-8717218669>

41. Voiriot G, Philpott Q, Elabbadi A, Elbim C, Chalumeau M, Fartoukh M. Risks Related to the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Community-Acquired Pneumonia in Adult and Pediatric Patients. J Clin Med, 2019;8(6):786. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8060786>

42. Li K, Huang B, Wu M et al. Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. Nat Commun. 2020;11:6044. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19943-y>

43. Sohn Y, Jeong SJ, Chung WS, Hyun JH, Baek YJ, Cho Y, Kim JH, Ahn JY, Choi JY, Yeom JS. Assessing viral shedding and infectivity of asymptomatic or mildly symptomatic patients with COVID-19 in a later phase. J Clin Med. 2020;9(9):2924. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9092924>

44. Hossain MM, Das J, Rahman F, Nesa F, Hossain P, Islam AMK, Tasnim S, Faizah F, Mazumder H, Purohit N, Ramirez G. Living with "long COVID": A systematic review and meta-synthesis of qualitative evidence. PLoS One. 2023;18(2):e0281884. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281884>

Отримано: 17.04.2023 року
Прийнято до друку: 09.06.2023 року

N. A. Gevkaliuk

gevkaljuk@tdmu.edu.ua

THE STATE OF THE BARRIER FUNCTION OF THE ORAL CAVITY OF PATIENTS WITH A HISTORY OF ACUTE RESPIRATORY DISEASE OF COVID-19

ABSTRACT. The entrance gate for the SARS-CoV virus is the system of mucous membranes of the upper respiratory tract and oral cavity, which creates the first line of defense of the body against the invasion of foreign agents.

Objective to the study is the nature of insemination of the oral mucosa, the density of bacterial population and the adsorption capacity of the buccal epithelium in the post-covid period.

Materials and methods. 162 patients who suffered acute respiratory disease of COVID-19 took part in the study, including 54 people. - light form, 69 people. - of medium difficulty and 39 persons. - heavy form. The control group consisted of 30 healthy patients. The clinical and laboratory examination was conducted on the basis of the dental department of the University Hospital of Ternopil during 2020-2022.

The results. In patients with a history of a mild form of COVID-19, there is only a quantitative increase in the autochthonous microflora. The colonization index of the buccal epithelium is lower (1.54 ± 0.09) um. units, than in patients of the control group. In patients with a medium-severe form, there are qualitative and quantitative

changes in the microflora of the oral cavity, pathogenic and opportunistic microorganisms are often released in large quantities. The colonization index decreases to 1.23 ± 0.01 um. With a severe form of COVID-19, significant changes in the microecology of the mucous membrane are observed - a decrease in the colonization index to 0.57 units. and significant deviations in the character of the microflora, a feature of which was the presence of associations of pathogenic microorganisms. Significant disturbances in the microecology of the mucous membrane of the oral cavity, the development of grade III-IV dysbacteriosis are signs of a significant decrease in the protective barrier properties of the mucous membrane.

Conclusions. The intensive growth of pathogenic and conditionally pathogenic non-resident microorganisms is accompanied by the growth of "quorum sensing", which stimulates the manifestation of their pathogenic properties and reduces the barrier function of the mucous membrane of the oral cavity. The obtained results of the assessment of the state of the barrier function of the oral mucosa, the detected violations in the colonization resistance of the oral mucosa of the post-covid syndrome dictate the need to develop and implement in clinical practice an algorithm for the examination of a dental patient with post-covid syndrome.

Key words: oral cavity, mucous membrane, buccal epithelium, natural colonization, postcovid period

For citation: Gevkaliuk NA. THE STATE OF THE BARRIER FUNCTION OF THE ORAL CAVITY OF PATIENTS WITH A HISTORY OF ACUTE RESPIRATORY DISEASE OF COVID-19. Actual problems of modern medicine. 2023;11:3-13. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-01> (in Ukrainian)

Information about author

Nataliia Alexandrivna Gevkaliuk, MD, PhD, Professor, Professor Department of Paediatric Dentistry, Ivan Horbachevsky

Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine, 1 Maydan Voli, Ternopil, 46001, Ukraine, e-mail: gevkalyuk@tdmu.edu.ua,

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7718-4616>

References

1. Postanova Kabinet Ministriv Ukrainy vid 20 travnia 2020 r. № 392 «Pro vstanovlennia karantynu z metoiu zapobihannia poshyrenniu na terytorii Ukrainy hostroi respiratornoi khvoroby COVID-19, sprychynenoi koronavirusom SARS-CoV-2, ta etapiv poslablennia protyepidemichnykh zakhodiv». [in Ukrainian]. Available: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/392-2020-%D0%BF#Text..>
2. Lau SK, Woo PC, Huang KY, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-like virus in Chinese horseshoe bats. Natl Acad Sci. 2005;102(39):14040-5. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0506735102>
3. Zaki AM, Van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a new coronavirus from a person with pneumonia in Saudi Arabia. N Engl J Med. 2012;367(19):1814-20. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211721>
4. Perlman S. Another decade, another coronavirus. N. Engl. J. Med. 2020;382(8):760-2. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMe2001126>
5. Hui DS, Zumla A. Severe Acute Respiratory Syndrome: Historical, Epidemiologic, and Clinical Features. Infect Dis Clin. 2019;33(4):869-89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2019.07.001>
6. WHO. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic. Available: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
7. Ciceri F, Beretta L, Scandroglio AM, et al. Microvascular COVID-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. J. Austral. Acad. Critical Care Med., 2020;22(2):95-7. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32294809/>
8. Hudarian AA, Mashchenko YS, Shandyba SY. Heneralizovannii parodontyt u bolnykh sakharnym dyabetom 2 typu. Lambert Academic Publishing. Dnepr. 2020;157 s. [in Ukrainian]. Available: <https://repo.dma.dp.ua/4061/2/МОНОГРАФІЯ%20Гударьян.pdf>
9. Boichenko OM. Stan mikrotsyrkuliatsii ta rehionarnoi hemodynamiki tkanyn parodonta pry khronichnomu heneralizovanomu parodontyti u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsia. Aktualni problemy suchasnoi medytyny. 2015;15-4(52):5-11. [in Ukrainian]. Available: http://nbuv.gov.ua/UJRN/apsm_2015_15_4_2
10. Onyshchenko VS, Ovcharenko OM, Doroshenko OM, ta in. Osoblyvosti pokaznykiv mikrotsyrkuliatsii klinichno zdorovykh tkanyn parodonta ta pry parodontytakh riznoho stupenia tiazhkosti za danymi LDF //Mat. konf. «UZD neotlozhnykh sostoiyaniy», Sudak, 2007. [in Ukrainian]. Available: <http://ultrasound.net.ua/materiali/materialii-konferencii-ta-zijzdiv/sudak-2007-uzd-neotlozhnykh-sostoiyaniy/osoblyvosti-pokaznykiv-mikrocirkuliacii-klinichno-zdorovykh-tkanin-parodonta-ta-pri-parodontitakh-riznoho-stupenia-tiazhkosti-za-danimi-ldf/>
11. The Scottish Dental Clinical Effectiveness Programme (SDCEP). Rapid Review of Aerosol Generating Procedures in Dentistry. Published 2020-2021. Available: <https://www.sdcep.org.uk/published-guidance/covid-19-practice-recovery/rapid-review-of-agps/>
12. WHO-convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2: China Part Joint WHO-China Study 14 January-10 February 2021. Joint Report. Available: <https://www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>
13. Swaminathan Y., Thomas T., Muralidharan J. The efficacy of preprocedural mouth rinse of 0.2percent chlorhexidine and commercially available herbal mouth rinse containing salvadora persica in reducing the bacterial load in saliva and aerosol produced during scaling. Asian J Pharm Clin Res. 2014;7:71-4. Available: <https://innovareacademics.in/journals/index.php/ajpcr/article/view/798>
14. Nibali L, Ide M, Ng D, Buontempo Z, Clayton Y, Asimakopoulou K. The perceived impact of Covid-19 on periodontal practice in the United Kingdom: A questionnaire study. J Dent. 2020;102:103481. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jdent.2020.103481>
15. Tolly W. Protecting our Health Our response in Wales to the first phase of COVID-19 Chief Medical Officer for Wales SPECIAL REPORT. The standard surgical procedure for dental treatment of patients other than COVID-19 is in Wales. Available: <https://www.gov.wales/sites/default/files/publications/2021-01/chief-medical-officer-for-wales-special-report.pdf>
16. Sadun AS, Taiyeb-Ali TB, Fathilah AR, Himratul-Aznita WH, Saub R. Effectiveness of Pre-Procedural Rinsing with Essential Oils-Based Mouthrinse to Reduce Aerosol Contamination of Periodontitis Patients. Sains Malaysiana. 2020;49:139-43. DOI: <https://doi.org/10.17576/jsm-2020-4901-17>
17. Santosh TS, Parmar R, Anand H, Srikanth K. A Review of Salivary Diagnostics and Its Potential Implication in Detection of Covid-19. 2020;17;12(4):e7708. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.7708>
18. Johnson IG, Jones RJ, Gallagher JE., Wade WG, Al-Yaseen W, Robertson M, McGregor S, et al. Dental periodontal procedures: a systematic review of contamination (splatter, droplets and aerosol) in relation to COVID-19. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41405-021-00070-9>
19. Takefuji Y. COVID and perio. Br Dent J. 2023;234:197. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41415-023-5585-3>
20. Baima G, Marruganti C, Sanz M, Aimettti M, Romandini M. Periodontitis and COVID-19: biological mechanisms and meta-analyses of epidemiological evidence. J Dent Res 2022;101:1430-1440. DOI: <https://doi.org/10.1177/00220345221104725>
21. Marouf N, Cai W, Said K N, et al. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: A case-control study. J Clin Periodontol 2021;48:483-491. DOI: <https://doi.org/10.1111/jcpe.13435>

22. Tamimi F, Altigani S, Sanz M. Periodontitis and coronavirus disease 2019. *Periodontol* 2000. 2022;89:207-214. DOI: <https://doi.org/10.1111/prd.12434>
23. Mishra S, Gupta V, Rahman W, Gazala MP, Anil S. Association between periodontitis and COVID-19 based on severity scores of HRCT chest scans. *Dent J Basel* 2022; DOI: <https://doi.org/10.3390/dj1006010>
24. Shamsoddin E. Is periodontitis associated with the severity of COVID-19? *Evid Based Dent* 2021; 22: 66-68. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41432-021-0179-x>
25. Savychuk NO, Trubka IA, Rossokha ZI, Kyriachenko SP. Kolonizatsiia rezystentnist porozhnyny rota. *Ukr.med.chasopys*. 2018;3(125):V-VI. [in Ukrainian]. Available: <https://www.umj.com.ua/article/39590/kolonizacijna-rezistentnist-porozhnini-rota>
26. Living with COVID-19: A dynamic review of the evidence around ongoing COVID-19 symptoms (often called long COVID). National Institute for Health Research. <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19>. Accessed Nov. 10, 2020.
27. Post-COVID conditions: Information for healthcare providers. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>. Accessed Oct. 20, 2021.
28. Langford BJ, So M, Raybardhan S, Leung V, Westwood D, MacFadden DR, Soucy JR, Daneman N. Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: a living rapid review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Dec;26(12):1622-1629. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>
29. Stanford University Global Systematic Review (2021). Режим доступу: <https://med.stanford.edu/covid19/research.html>
30. Hevkaliuk NO, Sydliaruk NY, Pynda Mfa, Pudiak VE, Krupci Vfa. Sostoianye nespetsyfycheskoi rezystentnosti slyzystoi obolochky polosty rta pry hryppoznom stomatyte u detei v kontseptsyy obshchnosti MALT-systemy. *Georgian Medical News*, 2018;7-8 (280-281):34-40.
31. Langalia A, Sinha N, Thakker V, Shah A, Shah J, Singh B. Saliva as a propitious diagnostic biofluid, biomarker, and bodies first line of defense against COVID-19: A review. *J Family Med Prim Care*, 2022;11(6):2292-2301. DOI: https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_1567_21
32. Azzi L, Maurino V, Baj A, Dani M, d'Aiuto A, Fasano M, Lualdi M, Sessa F, Alberio T. Diagnostic salivary tests for SARS-CoV-2. *J Dent Res*, 2021;100(2):115-123. DOI: <https://doi.org/10.1177/0022034520969670>
33. Desai S, Mishra SV, Joshi A, Sarkar D, Hole A, Mishra R, Dutt S, Chilakapati MK, Gupta S, Dutt A. Raman spectroscopy-based detection of RNA viruses in saliva: A preliminary report. *J Biophotonics*. 2020;13(10):e202000189. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbio.202000189>
34. Qin C, Zhou L, Hu Z, Zhang S, Yang S, Tao Y, Xie C, Ma K, Shang K, Wang W, Tian DS. Dysregulation of Immune Response in Patients With Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, 2020;28;71(15):762-768. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa248>
35. Langalia A, Sinha N, Thakker V, Shah A, Shah J, Singh B. Saliva as a propitious diagnostic biofluid, biomarker, and bodies first line of defense against COVID-19: A review. *J Family Med Prim Care*, 2022;11(6):2292-2301. DOI: https://doi.org/10.4103/jfmprc.jfmprc_1567_21
36. Zhang W, Qin C, Fei Y, Shen M, Zhou Y, Zhang Y, Zeng X, Zhang S. Anti-inflammatory and immune therapy in severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients: An update. *Clin Immunol*, 2022;239:109022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2022.109022>
37. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. *Circ. Res*, 2020;8. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015>
38. Danser AHJ, Epstein M, Batlle D. Renin-Angiotensin System Blockers and the COVID-19 Pandemic: At Present There Is No Evidence to Abandon Renin-Angiotensin System Blockers. *Hypertension*. 2020;25. DOI: <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15082>
39. Zastosuvannya likiv pry COVID-19. Spetsproekt Derzhavnoho ekspertnoho tsentru MOZ. [The use of drugs in COVID-19. Special project of the State Expert Center of the Ministry of Health]. Retrieved from <http://covid19.dec.gov.ua>
40. Acute use of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for people with or at risk of COVID-19. NICE Evidence review. <https://www.nice.org.uk/advice/es23/evidence/evidence-review-pdf-8717218669>
41. Voiriot G, Philippot Q, Elabbadi A, Elbim C, Chalumeau M, Fartoukh M. Risks Related to the Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Community-Acquired Pneumonia in Adult and Pediatric Patients. *J Clin Med*, 2019;8(6):786. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm8060786>
42. Li K, Huang B, Wu M et al. Dynamic changes in anti-SARS-CoV-2 antibodies during SARS-CoV-2 infection and recovery from COVID-19. *Nat Commun*. 2020;11:6044. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-020-19943-y>
43. Sohn Y, Jeong SJ, Chung WS, Hyun JH, Baek YJ, Cho Y, Kim JH, Ahn JY, Choi JY, Yeom JS. Assessing viral shedding and infectivity of asymptomatic or mildly symptomatic patients with COVID-19 in a later phase. *J Clin Med*. 2020;9(9):2924. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9092924>
44. Hossain MM, Das J, Rahman F, Nesa F, Hossain P, Islam AMK, Tasnim S, Faizah F, Mazumder H, Purohit N, Ramirez G. Living with "long COVID": A systematic review and meta-synthesis of qualitative evidence. *PLoS One*. 2023;18(2):e0281884. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281884>

Received: 17.04.2023

Accepted: 09.06.2023

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.**Конфлікт інтересів:** відсутній.

DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-02>

УДК 618.15-002-008.87-07-08:618.173

О. В. Кравченко

krle@ukr.net

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА КОРЕКЦІЮ ПОРУШЕНЬ ВАГІНАЛЬНОГО БІОТОПУ В ПЕРИМЕНОПАУЗІ

АНОТАЦІЯ. Забезпечення якості життя жінок клімактеричного періоду залишається сьогодні найактуальнішою проблемою сучасної медицини.

Мета - оцінити ефективність антисептичного засобу Гінодек при лікуванні змішаної вульвовагінальної інфекції у жінок в перименопаузі.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням було 52 пацієнтки зі змішаною бактеріально-кандидозною інфекцією віком від 44 до 52 років. Діагноз неспецифічної бактеріально-кандидозної інфекції був верифікований за даними клініко-лабораторних методів дослідження.

Критеріями ефективності лікування була повна клінічна та бактеріальна санація.

Хворі з бактеріально-кандидозною інфекцією отримували вагінальний гель Гінодек по 5 мл 1 раз на ніч 7 днів.

Результати. Аналіз клінічної ефективності після проведення лікування показав, що у жінок в перименопаузі в 4 рази зменшилися скарги на дискомфорт у піхві та вагінальні виділення, диспареунію відмічали лише 5,8 % пацієнток порівняно з 69,2 % до лікування.

Регенераторна ефективність клітин піхвового епітелію у пацієнток також покращилася, показник їх зрілості збільшився до 75-80.

Бактеріологічне обстеження проведене через 2 тижні після закінчення курсу лікування підтвердило ефективність дії препарату Гінодек щодо бактеріальної інфекції у 92,3 % випадків, кандидозної – у 86,5 %.

Висновки. Бактеріально-грибкові асоціації мікроорганізмів у вагінальному біотопі у жінок в перименопаузальному періоді призводять до формування складного комплексу не чітких клінічних симптомів, що утруднює своєчасну постановку діагнозу.

Лікарський засіб Гінодек демонструє високу мікробіологічну ефективність при змішаній бактеріально-кандидозній інфекції у пацієнток в перименопаузі, а також підвищує функціональну активність епітелію слизової оболонки піхви, що особливо важливо в даному періоді життя жінки.

Ключові слова: перименопауза, вагінальний біотоп, корекція

Для цитування: Кравченко ОВ. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА КОРЕКЦІЮ ПОРУШЕНЬ ВАГІНАЛЬНОГО БІОТОПУ В ПЕРИМЕНОПАУЗІ. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023;11:14-20. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-02>

Інформація про авторів

Олена Вікторівна Кравченко, д. мед. н., професор, завідувач кафедри акушерства, гінекології та

перинатології, державний медичний університет, Театральна площа, 2, 58002, м. Чернівці, e-mail: krle@ukr.net, ORCID

Буковинський ID: <https://orcid.org/0000-0001-8085-8637>, ResearcherID: E-2114-2017

Вступ

Забезпечення якості життя жінок клімактеричного періоду залишається сьогодні найактуальнішою проблемою сучасної медицини. За даними ВООЗ жінки проводять третину свого життя у стані дефіциту статевих гормонів. В 2030 році у світі в менопаузальному періоді перебуватиме 1,2 млрд жінок (1/6 населення планети) [1, 2, 3]. В Україні цей показник очікувано буде становити – 13,2 млн.

Незважаючи на те, що зміни гормонального фону починаються вже в пізньому

репродуктивному віці, період перименопаузи для жінки є найбільш складним і визначальним для подальшого здоров'я. Вікова гормональна та метаболічна перебудова, в даний період, призводить до морфологічних, функціональних, біохімічних змін як в генітальному тракті, так і у всіх органах і системах.

Вагінальний біотоп включає біля 50 видів мікроорганізмів, які знаходяться в тісному симбіотичному зв'язку зі структурними компонентами піхви, функціональною активністю імунної та ендокринної систем.

Склад вагінального мікробіома представлений як облигатними мікроорганізмами (лактобацили) та їх симбіонтами (біфідобактерії, пропіоновокислі лактобактерії), так і факультативними мікроорганізмами (умовно-патогенними) та транзитною мікрофлорою, джерелом, якої є кишечник. В вагінальному біотопі зустрічається до 20 видів лактобацил. Найбільш часто зустрічаються 4 види: *Lactobacillus crispatus*, *L. gasseri*, *L. iners*, *L. Jensenii* [4, 5]. Кожна жінка має свій індивідуальний лактобацилярний набір, в якому переважають штами одного виду. Селективні переваги вагінальних лактобацил забезпечують їх високу концентрацію 10^9 КОЕ/см³ в вагінальному секреті. Симбіонти лактобацил – біфідобактерії пригнічують ріст гарднерел, стафілококів, ешеріхій, грибів тощо. Пропіоновокислі бактерії синтезують пропіонову і оцтову кислоту, здійснюють антиоксидантну, антимутагенну, антиканцерогенну, імуностимулюючу та вітаміносинтезуючу дію [6].

Зниження концентрація глікогена в клітинах епітелію в перименопаузальному періоді створює неблагоприємні умови для розвитку глікогенспоживаючих бактерій, піхвове середовище стає нейтральним чи слаболужним [7]. На фоні зниження загального рівня облигатних мікроорганізмів починає домінувати умовно-патогенна та транзитрна мікрофлора [8].

Дефіцит лактофлори, який виникає в перименопаузі є причиною багатьох проблем таких як: умовний нормоценоз, бактеріальний вагіноз, неспецифічний вульвовагініт і навіть атрофічний віковий кольпіт [9, 10].

Низький рівень використання менопаузальної гормональної терапії в Україні (1-2 %), зростання резистентності до антибіотиків, підвищення обізнаності про шкідливу дію антибактеріальних засобів на мікробіом, зростання рецидивів інфекцій статевих шляхів спонукає до пошуку альтернативних шляхів лікування.

Лікарські засоби для корекції порушень мікробіоценозу та дистрофічних змін піхвового епітелію в перименопаузі мають бути спрямовані, з одного боку, на збереження рівня лактобацил та покращення

регенераторних можливостей епітелію піхви, з другого – повинні володіти широким спектром антимікробної дії (включаючи грампозитивні і грамнегативні бактерії, різні гриби роду *Candida*); бути зручними у застосуванні й максимально безпечними; характеризуватися мінімальною частотою рецидивів; мати оптимальні фармако-економічні показники [11, 12, 13].

Цим критеріям сьогодні, в повній мірі, відповідає універсальний антисептичний засіб для зовнішнього і внутрішньо-порожнинного застосування – декаметоксин. Декаметоксину притаманний широкий спектр антимікробної дії: бактерицидної; фунгіцидної; вірусцидної; протистцидної. Препарат не всмоктується слизовими оболонками, неущкодженою шкірою і раньовою поверхнею, безпечний при внутрішньо-порожнинному застосуванні. Декаметоксин - це поверхнево активна речовина, дія якої обумовлена порушенням цілісності клітинної стінки мікроорганізму. Лікарський засіб концентрується на цитоплазматичній мембрані мікробної клітини, з'єднується з фосфатидними групами коротких ліпідних ланцюжків, які швидко руйнуються [14].

Декаметоксин (0,02 %) є діючою речовиною препарату Гінодек – вагінального гелю, до складу якого входить також 0,5 % гіалуронова кислота, лактатний буфер. Гіалуронова кислота відновлює водний баланс клітин вагінального епітелію, забезпечує підтримку вологості в слизовій оболонці, покращує цервіко-вагінальну трофіку, проявляє регенеруючі та ранозагоювальні властивості, усуває дискомфорт та свербіж у піхві. Завдяки лактатному буферу, гель підтримує рН (3,8-4,5) піхвового середовища, що сприяє формуванню нормальної мікрофлори вагінального біотопу.

Мета – оцінити ефективність антисептичного засобу Гінодек при лікуванні змішаної вульвовагінальної інфекції у жінок в перименопаузі.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням було 52 пацієнтки зі змішаною бактеріально-кандидозною інфекцією віком від 44 до 52 років. Усім жінкам проводилось кольпоцитологічне,

кольпоскопічне, мікробіологічне дослідження, визначався рН піхового вмісту.

Діагноз неспецифічної бактеріально-кандидозної інфекції був верифікований за даними клініко-лабораторних методів дослідження.

Критеріями виключення з дослідження були гострі та хронічні захворювання органів малого тазу специфічної етіології та індивідуальна непереносимість препарату.

Ефективність лікування оцінювали за даними клінічного обстеження до лікування, на 7 день спостереження та лабораторними (бактеріоскопічними, бактеріологічними) даними до та після лікування. Критеріями ефективності лікування була повна клінічна та бактеріальна санація.

Хворі з верифікованою змішаною бактеріально-кандидозною інфекцією отримували вагінальний гель Гінодек по 5 мл 1 раз на ніч 7 діб.

Обстеження та лікування здійснювали лише після отримання інформованої згоди пацієнтки.

Проведення досліджень погоджене Комісією з питань біомедичної етики Буковинського

державного медичного університету щодо дотримання морально-правових правил проведення медичних наукових досліджень (протокол № 6 від 16.03.2023 р.).

Результати та обговорення

Проведені дослідження показали, що лише 65,4 % (34) пацієнток з бактеріально-кандидозною інфекцією в перименопаузальному періоді скаржилися на виділення зі статевих шляхів. Домінуючою клінічною ознакою в групі досліджень був дискомфорт у піхві – 84,6 % (44), диспареунією відмічали 69,2 % (36) жінок.

Результати кольпоцитологічного дослідження у всіх пацієнток констатували зниження показника зрілості вагінального епітелію до 65-75. рН піхового середовища у обстежених коливався в межах 4,0-5,0.

Аналіз клінічної ефективності після проведеного лікування показав, що у жінок в перименопаузі в 4 рази зменшилися скарги на дискомфорт у піхві та вагінальні виділення, диспареунією відмічали лише 5,8 % (3) пацієнток порівняно з 69,2 % (36) до лікування (рис 1.)

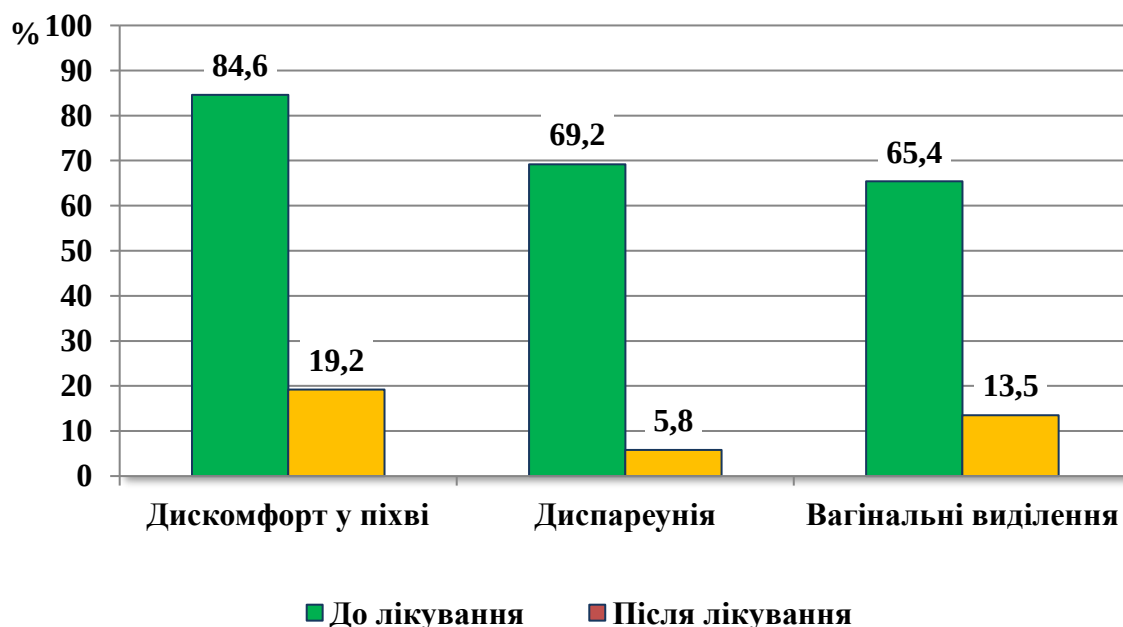


Рисунок 1. Аналіз клінічної ефективності запропонованої терапії
Fig. 1. Analysis of the clinical effectiveness of the proposed therapy

Регенераторна ефективність клітин піхвового епітелію у пацієнок також покращилася, показник їх зрілості збільшився до 75-80.

Як видно з рисунку 2 рН піхвового середовища після лікування становив 3,8- 4,4, що свідчить про закислення вагінального секрету та сприяє нормальному формуванню мікрофлори піхви.

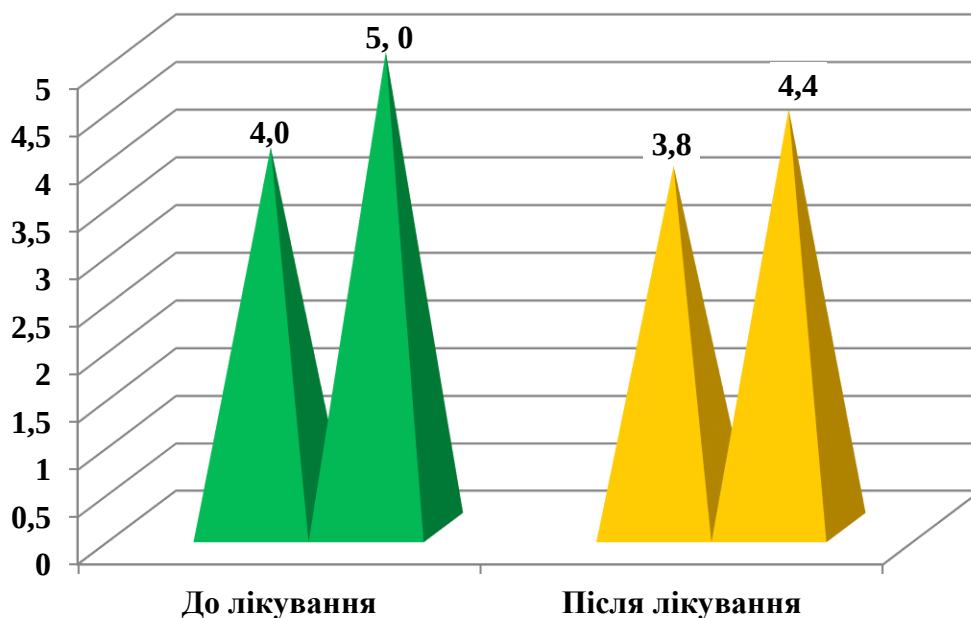


Рисунок 2. Зміна рН піхвового середовища
Fig. 2. Change in the pH of the vaginal environment

Бактеріологічне обстеження проведене через 2 тижні після закінчення курсу лікування підтвердило ефективність дії препарату Гінодек щодо бактеріальної інфекції у 92,3 % випадків, кандидозної – у 86,5 %. *Candida albicans* в значущих концентраціях (10^5 КУО/мл) після курсу терапії висівалась у 13,5 % (7) жінок. Рівень *Enterobacterium* spp., *Staphylococcus* spp.,

Streptococcus spp., *Peptostreptococcus* spp. в концентрації 10^7 КУО/мл відповідно зменшився з 32,7 % до 7,7 %; з 42,3 % до 5,9 %; з 40,4 % до 7,7 %; з 50 % до 1,9 %. Слід зазначити також, що *Lactobacillus* spp. в кількості 10^7 КУО/мл були виявлені у 69,2 % обстежених після лікування, що свідчить про швидке відновлення нормальної вагінальної мікрофлори (рис 3.).

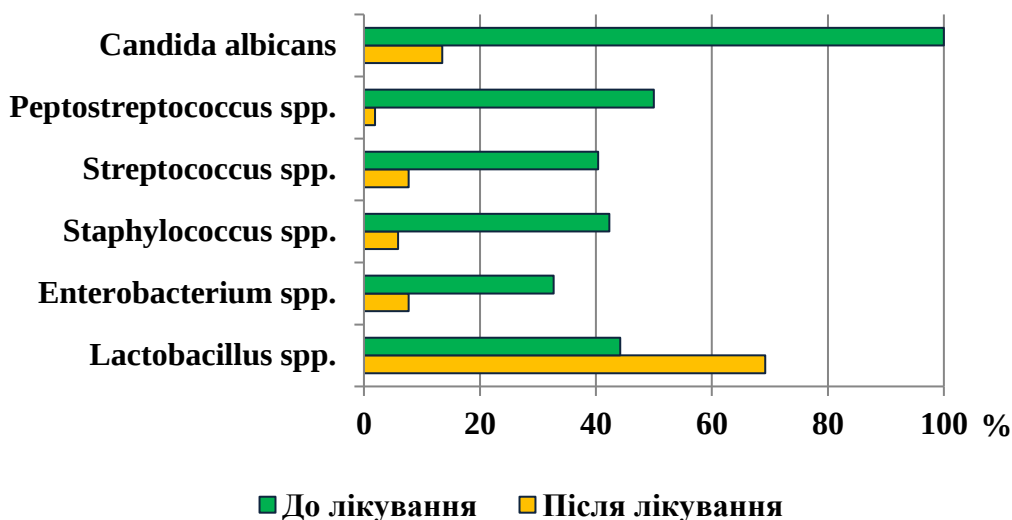


Рисунок 3. Результати мікробіологічного дослідження піхвового вмісту
Fig. 3. Results of microbiological examination of vaginal contents

Таким чином, проведені нами дослідження показали, що лікування змішаної бактеріально-кандидозної інфекції є досить складним процесом, особливо, в перименопаузальному періоді на тлі дистрофічних змін піхвового епітелію. Покращення регенераторних можливостей епітелію вагіни є однією з умов підбору лікарських засобів для корекції порушень мікробіоценозу піхви.

Запропонований нами препарат Гінодек, на відміну від інших антисептичних засобів, не тільки володіє широким спектром антимікробної дії, про що свідчать вище наведені результати досліджень, а й підтримує вологість слизової оболонки піхви, покращує цервіко-вагінальну трофіку.

Підтримка рН піхвового середовища, завдяки лактатному буферу, сприяє швидкому відновленню рівня лактобактерій та

формуванню нормального вагінального мікробіоценозу у жінок в перименопаузі.

Висновки

Бактеріально-грибкові асоціації мікроорганізмів у вагінальному біотопі у жінок в перименопаузальному періоді призводять до формування складного комплексу не чітких клінічних симптомів, що утруднює своєчасну постановку діагнозу.

Лікарський засіб Гінодек демонструє високу мікробіологічну ефективність при змішаній бактеріально-кандидозній інфекції у пацієнток в перименопаузі, а також підвищує функціональну активність епітелію слизової оболонки піхви, що особливо важливо в даному періоді життя жінки.

Перспективами подальших досліджень є вивчення рецидивів бактеріально-кандидозної інфекції в перименопаузі та розробка заходів щодо їх профілактики.

Список літератури

1. Давидова Ю, Лиманська А, Двудіт М, Федорова Н. Роль негормональних методів лікування сечостатевого синдрому менопаузи: сучасні погляди. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;9-10:17-22. DOI <https://doi.org/10.30841/2708-8731.9-10.2021.252578>
2. Шевченко ЄО. Соціально-психологічна дезадаптація на тлі штучного та природнього клімактерію. Матеріали V Всеукраїнської науково-практичної конференції «Особистісні та ситуативні детермінанти здоров'я» (м. Київ, 18 листопада 2020 р.) Київ. 2020:127-128. Доступно на: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiNjvG21eL9AhWPIYsKHbLzCfQQFnoECAQQAQ&url=https%3A%2F%2Fjhealth.donnu.edu.ua%2Farticl>

[e%2Fview%2F9220%2F9165&usg=AOvVaw2TSI9FcE6COc49dbVBo0t4](https://doi.org/10.30841/2708-8731.9-10.2021.252578)

3. United Nations. World Population Prospects 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/423) [Internet]. New York: United Nations; 2019:46. Available from: https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf

4. Гичка НМ, Щерба ОА, Ластовецька ЛД. Запальні захворювання органів малого таза: сучасні уявлення про етіологію, принципи діагностики та лікування. Здоров'я жінки. 2020;2(148):7-14. DOI <https://doi.org/10.15574/HW.2020.148.7>

5. Kovachev S. Deference factors of vaginal lactobacilli. Critical Reviews in Microbiology. 2018;44(1):31-39. DOI: <https://doi.org/10.1080/1040841X.2017.1306688>

6. Янковський ДС, Ширококов ВП, Антипкин ЮГ, Татарчук ТФ, Дымент ГС. Микробиом и здоровье женщины (обзор

літератури). Репродуктивна ендокринологія. 2015;4(24):13-28. DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2015.24.13-28>

7.Климнюк СІ, Михайлишин ГІ, Маланчук ЛМ. Мікробіологічні особливості бактеріальних вагінозів у жінок різних вікових категорій та шляхи їх мікробіологічної корекції. Здобутки клінічної і експериментальної медицини. 2019;3:21-31 DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10258>

8.Кравченко ОВ. Досвід використання препаратів хлоргексидину в акушерстві та гінекології. Здоров'я жінки. 2018;3(129):46-50 DOI: <https://doi.org/10.15574/HW.2018.129.46>

9.Кузнецова ИВ, Ших ЕВ. Аэробный вагинит: терминологические новости и выбор эмпирической терапии. Здоровье женщины. 2018;5(131):С. 23-25. Доступно на: <https://med-expert.com.ua/journals/ajerobnyj-vaginit-terminologicheskie-novosti-vybor-jempiricheskoy-terapii/>

10. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. European (IUSTI/WHO) Guideline on the management of vaginal discharge. Int. J. STD AIDS. 2018;29(13):1258-1272. DOI: <https://doi.org/10.1177/0956462418785451>

11. Медведев МВ. Сучасний менеджмент кандидозного вульвовагініту (огляд конференції). Медичні аспекти здоров'я жінки. 2019;4-5(125-126):36-37. Доступно на:

[https://mazzg.com.ua/uploads/issues/2019/4-5\(125-126\)/mazzg19_36-37_522fd0980f9df5da5ddcab16c3c4f449.pdf](https://mazzg.com.ua/uploads/issues/2019/4-5(125-126)/mazzg19_36-37_522fd0980f9df5da5ddcab16c3c4f449.pdf)

12. Asadi A, Razavi S, Talebi M, Gholami M. A review on anti-adhesion therapies of bacterial diseases. Infection. 2019;47:25-26. DOI: <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1222-5>

13. Palacios S, Losa F, Dexeus D, Cor-tés J. Beneficial effects of a *Coriolus versicolor*-based vaginal gel on cervical epithelization, vaginal microbiota and vaginal health: a pilot study in asymptomatic women. BMC Womens Health 2017;17:21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12905-017-0374-2>

14. Таран ОА, Булаченко ОВ, Коньков ДГ, Лобастова ТВ. Клінічний досвід в оптимізації репаративних процесів шийки матки після деструктивно-хірургічних втручань. Здоров'я жінки. 2019;3(139):38-42. DOI: <https://doi.org/10.15574/HW.2019.139.38>

Отримано: 11.04.2023 року
Прийнято до друку: 09.06.2023 року

O. Kravchenko

krle@ukr.net

MODERN VIEWS ON THE CORRECTION OF VIOLATIONS OF THE VAGINAL BIOTOPE IN PERIMENOPAUSE

ABSTRACT. Ensuring the quality of life of women in the climacteric period remains today the most urgent problem of modern medicine.

The goal is to evaluate the effectiveness of the antiseptic Ginodec in the treatment of mixed vulvovaginal infection in perimenopausal women.

Materials and methods. We monitored 52 patients with mixed bacterial and candidal infection aged 44 to 52 years. The diagnosis of non-specific bacterial and candidal infection was verified according to the data of clinical and laboratory research methods.

The criteria for the effectiveness of the treatment were complete clinical and bacterial sanitation.

Patients with bacterial candidal infection received 5 ml of Ginodek vaginal gel once a night for 7 days.

The results. Analysis of clinical effectiveness after treatment showed that in perimenopausal women, complaints of vaginal discomfort and vaginal discharge decreased by 4 times, dyspareunia was noted by only 5.8 % of patients compared to 69.2 % before treatment.

Regenerative efficiency of vaginal epithelial cells in patients also improved, their maturity index increased to 75-80. Bacteriological examination carried out 2 weeks after the end of the course of treatment confirmed the effectiveness of the Ginodek drug against bacterial infection in 92.3 % of cases, candidal - in 86.5 %.

Conclusions. Bacterial-fungal associations of microorganisms in the vaginal biotope in women in the perimenopausal period lead to the formation of a complex complex of unclear clinical symptoms, which makes it difficult to make a timely diagnosis.

The drug Ginodek demonstrates high microbiological effectiveness in mixed bacterial-candidal infection in patients in perimenopause, and also increases the functional activity of the epithelium of the mucous membrane of the vagina, which is especially important in this period of a woman's life.

Key words: perimenopause, vaginal biotope, correction

For citation: Kravchenko E. MODERN VIEWS ON THE CORRECTION OF VIOLATIONS OF THE VAGINAL BIOTOPE IN PERIMENOPAUSE. Actual problems of modern medicine. 2023;11:14-20. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-02> (in Ukrainian)

Information about author

Elena Viktorovna Kravchenko, MD,
Professor, Head of the Department of

Obstetrics, Gynecology and Perinatology of
the Bukovina State Medical University, e-
mail: krle@ukr.net, ORCID ID:

<https://orcid.org/0000-0001-8085-8637>,
ResearcherID: E-2114-2017

Reference

1. Davydova YU, Lymans'ka A, Dvulit M, Fedorova N. Rol' ne hormonal'nykh metodiv likuvannya sechostatevoho syndromu menopauzy: suchasni pohlyady. Reproduktyvne zdorov'ya zhinky. 2021;9-10:17-22. [in Ukrainian]. DOI <https://doi.org/10.30841/2708-8731.9-10.2021.252578>
2. Shevchenko YEO. Sotsial'no-psykholohichna dezadaptatsiya na tli shtuchnoho ta pryrodnoho klimakteriyu. Materialy V Vseukrayins'koyi naukovo-praktychnoyi konferentsiyi «Osobystisni ta sytuatyvni determinanty zdorov'ya» (m. Kyiv, 18 lystopada 2020 r.) Kyiv. 2020:127-128. [in Ukrainian]. Dostupno: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwiNjvG21eL9AhWPIYsKHbLzCfQQFnoECA0QAQ&url=https%3A%2F%2Fjhealth.donnu.edu.ua%2Farticle%2Fview%2F9220%2F9165&usg=AOvVaw2TSI9FcE6COc49dbVBo0t4>
3. United Nations. World Population Prospects 2019: Highlights (ST/ESA/SER.A/423) [Internet]. New York: United Nations; 2019:46. Available from: https://population.un.org/wpp/Publications/Files/WPP2019_Highlights.pdf
4. Hychka NM, Shcherba OA, Lastovets'ka LD. Zapal'ni zakhvoryuvannya orhaniv maloho taza: suchasni uyavleniya pro etiologiyu, pryntsyipy diahnozyky ta likuvannya. Zdorov'ya zhinky. 2020;2(148):7-14. [in Ukrainian]. DOI <https://doi.org/10.15574/HW.2020.148.7>
5. Kovachev S. Deference factors of vaginal lactobacilli. Critical Reviews in Microbiology. 2018;44(1):31-39. DOI: <https://doi.org/10.1080/1040841X.2017.1306688>
6. Yankovskyy DS, Shyrobokov VP, Antypkyn YUH, Tatarchuk TF, Dymant HS. Mykrobyom y zdorov'e zhenshchyny (obzor lyteratury). Reproduktyvna endokrynolohiya. 2015;4(24):13-28. [in Russian]. DOI: <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2015.24.13-28>
7. Klymnyuk SI, Mykhaylyshyn HI, Malanchuk LM. Mikrobiolohichni osoblyvosti bakterial'nykh vahinoziv u zhinok riznykh vikovykh katehoriy ta shlyakh yikh mikrobiolohichnoy korektsiyi. Zdobutky klinichnoy i eksperymental'noy medytsyny. 2019;3:21-31. [in Ukrainian]. DOI: <https://doi.org/10.11603/1811-2471.2019.v.i3.10258>
8. Kravchenko OV. Dosvid vykorystannya preparativ khlorheksydy v akusherstvi ta hinekolohiyi. Zdorov'ya zhenshchyny. 2018;3(129):46-50. [in Ukrainian]. DOI 10.15574/HW.2018.129.46
9. Kuznetsova YV, Shykh EV. Aërobnyy vahynyt: termynolohycheskye novosti y vybor émpyrycheskoy terapiy. Zdorov'e zhenshchyny. 2018;5(131):23-25. [in Ukrainian]. Dostupno: <https://med-expert.com.ua/journals/ajerobnyj-vaginit-terminologicheskije-novosti-vybor-jempiricheskoy-terapii/>
10. Sherrard J, Wilson J, Donders G, Mendling W, Jensen JS. European (IUSTI/WHO) Guideline on the management of vaginal discharge. Int. J. STD AIDS. 2018;29(13):1258-1272. DOI: <https://doi.org/10.1177/0956462418785451>
11. Medvedyev MV. Suchasnyy menedzhment kandydoznoho vul'vovahinitu (ohlyad konferentsiyi). Medychni aspekty zdorov'ya zhinky. 2019;4-5(125-126):36-37. [in Ukrainian]. Dostupno: [https://mazg.com.ua/uploads/issues/2019/4-5\(125-126\)/mazg19_36-37_522fd0980f9df5da5ddcab16c3c4f449.pdf](https://mazg.com.ua/uploads/issues/2019/4-5(125-126)/mazg19_36-37_522fd0980f9df5da5ddcab16c3c4f449.pdf)
12. Asadi A, Razavi S, Talebi M, Gholami M. A review on anti-adhesion therapies of bacterial diseases. Infection. 2019;47:25-26. DOI: <https://doi.org/10.1007/s15010-018-1222-5>
13. Palacios S, Losa F, Dexeus D, Cor-tés J. Beneficial effects of a Coriolus versicolor-based vaginal gel on cervical epithelization, vaginal microbiota and vaginal health: a pilot study in asymptomatic women. BMC Womens Health 2017;17:21. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12905-017-0374-2>
14. Taran OA, Bulavenko OV, Kon'kov DH, Lobastova TV. Klinichnyy dosvid v optymizatsiyi reparatyvnykh protsesiv shhyky matky pislya destruktyvno-khirusichnykh vtruchan'. Zdorov'ya zhinky. 2019;3(139):38-42. [in Ukrainian]. DOI: <https://doi.org/10.15574/HW.2019.139>

Received: 11.04.2023

Accepted: 09.06.2023

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.**Конфлікт інтересів:** відсутній.

Т. І. Лядова^{A, C, D}, *О. В. Волобуєва*^{A, C, D}, *В. Г. Чернуський*^{A, C, D},
М. М. Попов^{A, C, D}, *Г. В. Лєтяго*^{B, E}, *К. В. Павлікова*^{B, E}
chernusky@karazin.ua

ВИЗНАЧЕННЯ АКТИВНОСТІ Т-ЛІМФОЦИТІВ АКТИВОВАНИХ БРОНХОЛЕГЕНЕВИМИ АНТИГЕНАМИ ТА ЇХ ІМУНОДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

АНОТАЦІЯ. Відомо, що під впливом специфічних мітогенів сенсibilізовані Т-лімфоцити продукують в культуральне середовище №199 цитокини, які розподіляються на дві фракції: F₁ та F₂. Перша (F₁) з них визначає патогенез БА у дітей і цитокини цієї фракції виробляються при імунopatологічних реакціях, а друга (F₂) відповідає за імунологічні параметри активації Т-системи імунітету та їх регуляції.

Мета. Дослідити активність Т-лімфоцитів активованих бронхолегеневими антигенами та її значення у дітей хворих на БА.

Матеріали та методи. Для визначення цитокинів сенсibilізованих Т-лімфоцитів, якісний склад цитокинів Т-лімфоцитів в культуральній рідині №199 використовували дискфорез в поліакриламідному гелі у 105 дітей, хворих на БА та 20 здорових дітей у віці від 5 до 14 років зі специфічними антигенами бронхів і легеневої тканини, а також з неспецифічним мітогеном ФГА фірми «Reanal».

Результати. При БА у дітей більш кількісна наявність полос у дискфореграмах виявляється в залежності від тяжкості перебігу захворювання та характеризується високою продукцією цитокинів F₁-фракції сенсibilізованими Т-лімфоцитами. Структурний аналіз цитокинів Т-лімфоцитів в дискфореграмах при БА в умовах мітогенної активності сенсibilізованих Т-лімфоцитів комутованих з ліпополісахаридними антигенами бронхів та легеневої тканини, показав розбіжності в залежності від тяжкості перебігу захворювання у вигляді наявності двох полос, які визначені товщиною, при загальній нумерації від старту мають порядковий номер 8 та 9.

Висновки. Встановлено, що тяжкість перебігу БА корелює з вираженістю спектру продукції цитокинів сенсibilізованих Т-лімфоцитів в сироватку крові у дітей, хворих на БА, та дозволяє з високою точністю діагностувати тяжкість перебігу захворювання.

Ключові слова: бронхіальна астма, діти, цитокини сенсibilізованих Т-лімфоцитів, дискфорез, поліакриламідний гель, гіперчутливість польного типу, бронхолегеневі антигени

Для цитування: Лядова ТІ, Волобуєва ОВ, Чернуський ВГ, Попов ММ, Лєтяго ГВ, Павлікова КВ. ВИЗНАЧЕННЯ АКТИВНОСТІ Т-ЛІМФОЦИТІВ АКТИВОВАНИХ БРОНХОЛЕГЕНЕВИМИ АНТИГЕНАМИ ТА ЇХ ІМУНОДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023;11:20-28. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-03>

Інформація про авторів

Тетяна Іванівна Лядова, д. м. н., професор, декан медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: t.lyadova@karazin.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>
В'ячеслав Григорович Чернуський, д. м. н., професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: chernusky@karazin.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>
Ганна Володимирівна Лєтяго, к. м. н., доцент, доцент кафедри педіатрії, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: letyago@karazin.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>.

Ольга Вікторівна Волобуєва, к. м. н., доцент, завідувач кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: o.volobueva@karazin.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>
Микола Миколайович Попов, д. м. н., професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>
Ксенія Вячеславівна Павлікова, к. м. н., асистент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, медичний факультет, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 61022, e-mail: k.pavlikova@karazin.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>.

Вступ

За останні роки у всьому світі, в тому числі і в Україні, відмічається тенденція до зростання захворюваності на бронхіальну астму (БА) у дітей різних вікових груп та її тяжкого перебігу. В зв'язку з цим проблема діагностики та диференціації ступенів тяжкості перебігу БА набуває важливого значення [1, 2, 5, 6]. Нові погляди на механізми розвитку БА дозволили розробити концепцію її патогенезу, згідно якої основу астми складає хронічне алергічне запалення бронхолегеневої системи з домінуванням алергічних реакцій швидкого (АРШТ) та повільного типу (АРПТ) з включенням аутоімунного компонента. Ця концепція передбачає розробку нових підходів до диференційної імунодіагностики ступенів тяжкості перебігу та контролю ефективності проведеної терапії [1, 5].

Під впливом поліетіологічних факторів Т-лімфоцити в сироватці крові дітей, хворих на БА, продукують прозапальні цитокіни, які визначають специфіку патологічного процесу в бронхолегеневій системі. Згідно з прийнятими положеннями цитокіни Т-лімфоцитів, які характеризують АРПТ – це розчинні молекули білкової природи, які вивільняються Т-лімфоцитами або екстрагуються з них і здатні здійснювати ряд ефектів АРПТ. Проводячи оцінку ролі клітинного імунітету як захисного і пошкодженого механізму при БА у дітей, ми дослідили цитокінову функцію Т-лімфоцитів в залежності від тяжкості перебігу БА у дітей [3, 6, 7]. Було показано, що під впливом специфічних мітогенів сенсibilізованих Т-лімфоцити продукують в культуральне середовище №199 цитокіни, які розподіляються відносно альбуміну на дві фракції: F₁ та F₂. Перша (F₁) з них визначає патогенез БА у дітей і цитокіни цієї фракції виробляються при імунопатологічних реакціях, а друга (F₂) відповідає за імунологічні параметри активації Т-системи імунітету та їх регуляції. Фракція F₁ – група цитокінів, що найбільш інтенсивно вивчається. Вони виявляються після інкубації *in vitro* Т-лімфоцитів дітей, хворих на БА, з неспецифічним мітогеном

фітогемаглютинином (ФГА) та специфічними ліпополісахаридними антигенами бронхів та легеневої тканини або (для ряду цитокінів) інтактних Т-лімфоцитів з мітогеном. До неї відносяться: фактор інгібуючий міграцію макрофагів; фактор інгібуючий розповсюдження макрофагів; фактор агрегуючий проліферацію; хемотоксичний фактор; кластогенний фактор; фактор, активуючий фагоцитоз; цитотоксичний фактор та ін. Фракція F₂ – друга група цитокінів, які присутні в середині Т-лімфоцитів: фактор переносу; проникністю лімфовузлів; бластогенний; захищення макрофагів від некротизуючої дії бактерій та ін. Ефекторні цитокіни Т-лімфоцитів дітей, хворих на БА фракції F₁ можуть вивільнятися під впливом специфічних антигенів бронхолегеневої системи. Дана група цитокінів сенсibilізованих Т-лімфоцитів може набувати антигенних властивостей та проявляти цитотоксичну дію на клітинно-тканинних структурах бронхолегеневої системи, переводячи патологічний процес на аутоімунну основу [1, 6]. Таким чином, цитокіни фракції F₁ сенсibilізованих Т-лімфоцитів має пряме відношення до патогенезу захворювання, що раніше не досліджувалося. Цей факт обумовив мету нашої роботи.

Мета – дослідити активність Т-лімфоцитів активованих бронхолегеневими антигенами та її імунодіагностичне значення у дітей, хворих на БА.

Матеріали та методи

Проведений дискфорез в поліакриламідному гелі цитокінів сенсibilізованих Т-лімфоцитів у 105 дітей, хворих на БА та 20 здорових дітей у віці від 5 до 14 років зі специфічними антигенами бронхів і легеневої тканини, а також з неспецифічним мітогеном ФГА фірми «Reanal». Діагноз БА встановлювали згідно з рекомендаціями GINA та наказу МОЗ України № 2856 від 23.12.2021 р. Обстежені групи були репрезентативними, рандомізовані по віку, полу, формам та ступеням тяжкості перебігу захворювання, в періоді загострення захворювання до проведення терапії рекомендованої GINA та

МОЗ України. В ході роботи визначали розподіл та якісний склад цитокінів Т-лімфоцитів в культуральній рідині № 199 методом дискелектрофореза в поліакриламідному гелі під впливом струму на стовпчики 2-5 мА частина цитокінів, які мігрують зі швидкістю преальбуміну відносяться до фракції F_1 , а зі швидкістю альбуміну F_2 - до фракції F_2 [2].

Діагностична значимість дослідження полягає у тому, що Т-лімфоцити виділені з крові дітей, хворих на БА в культуральному середовищі №199 можуть активувати цитотоксичну функцію лише в присутності специфічних мітогенів (антигенів). Для Т-лімфоцитів дітей, хворих на БА, такими мітогенами є ліпополісахаридні антигени бронхів і легеневої тканини [2].

Результати ті їх обговорення

При проведенні дискелектрофорезу цитокінів Т-лімфоцитів здорових дітей не виявлено прозапальних цитокінів фракції F_1 , які розганяються в диск електрофорезі поліакриламідного гелю в преальбуміні, звертає на себе увагу продукція регуляторних цитокінів, які розганяються в поліакриламідному гелі після альбуміну (Рис. 1, 2, 3 полоси 5, 6, 7 в пробірці 1).

При комутації Т-лімфоцитів дітей, хворих на БА і здорових з неспецифічним мітогеном фітогемаглютиніном (ФГА) (Рис. 1, 2, 3, пробірка 3) не виявлений весь спектр продукції цитокінів Т-лімфоцитів, це вказує на те, що на неспецифічний мітоген сенсibilізовані Т-лімфоцити, дітей, хворих на БА, відповідають неспецифічною продукцією цитокінів F_1 фракції, які розганяються в дискелектрофорезі поліакриламідного гелю зі швидкістю преальбуміну. Регуляторні цитокіни Т-лімфоцитів під впливом мітогенів в сироватці крові розганяються зі швидкістю альбуміну представлені лише однією половою (Рис. 1, 2, 3, пробірка 2, полоса 7, 11).

Відмічається, що якісний склад цитокінів Т-лімфоцитів в дискфореграмах дітей, хворих на БА, суттєво вирізняються по кількісному складу, за розміром визначених полос, рухомістю в стовпчиках

поліакриламідному гелі. Встановлено, що при БА у дітей більш кількісна наявність полос і дискфореграмах виявляється в залежності від тяжкості перебігу захворювання та характеризується високою продукцією цитокінів F_1 -фракції сенсibilізованими Т-лімфоцитами, що дає підставу судити про їх участь в патогенезі захворювання (Рис. 1, 2, 3).

Структурний аналіз дискфореграм цитокінів Т-лімфоцитів отриманих від хворих на БА в умовах мітогенної активності сенсibilізованих Т-лімфоцитів комітованих з ліпополісахаридними антигенами бронхів та легеневої тканини, показав їх відмінність: дискфореграми цитокінів Т-лімфоцитів при активації антигеном бронхів відрізнялися від дискфореграм цитокінів Т-лімфоцитів при їх активації антигеном легеневої тканини наявністю двох полос, які мають якісні відмінності визначені товщиною полос, при загальній нумерації від старту мають порядковий номер 8 та 9. Відношення полос 8 та 9 до фракції F_1 цитокінів Т-лімфоцитів вказує на їх участь в імунпатогенезі БА та обумовлює тяжкість перебігу захворювання (Рис. 3).

Треба відмітити, що основна фізіологічна функція цитокінів Т-лімфоцитів, складається з регуляції імунітету, забезпечується їх синтезом у такій кількості, що повністю витрачається на імунологічну реакцію. У разі імунпатологічної реакції Т-лімфоцити продукуються в надмірній кількості і виявляються у вільному або у комплексному стані в різних рідинах органів і систем та можуть самостійно проявляти направлену цитотоксичну дію на клітинно-тканинну структуру бронхолегеневої системи у дітей, хворих на БА.

При дискелектрофорезі сироватки крові дітей, хворих БА, виявлено полоси, які повністю ідентичні полосам дискфореграм цитокінів сенсibilізованих Т-лімфоцитів у культуральне середовище №199. При цьому слід відмітити, що якісні характеристики виявлених в крові цитокінів Т-лімфоцитів (товщина полос) і частота їх зустрічі вирізнялись в залежності від тяжкості перебігу захворювання. Так, мінімальна

товщина і найменша частота полос цитокінів Т-лімфоцитів фракції F₁ встановлена у дітей з тяжким перебігом БА на специфічний антиген легеневої тканини (Рис. 1, 3).

При легкому перебігу БА у дітей до проведення протоколу терапії GINA (2022) дискфореграми цитокінів Т-лімфоцитів зі специфічними антигенами бронхів і легеневої тканини показують високу

продукцію цитокінів сенсibiliзованими Т-лімфоцитами на антиген легеневої тканини (АГЛ) і в меншій ступені на антиген бронхів (АГБ), що свідчить про напружений контроль зі сторони імунної системи антигенів легеневої тканини при даній ступені тяжкості перебігу захворювання (Рис. 1).

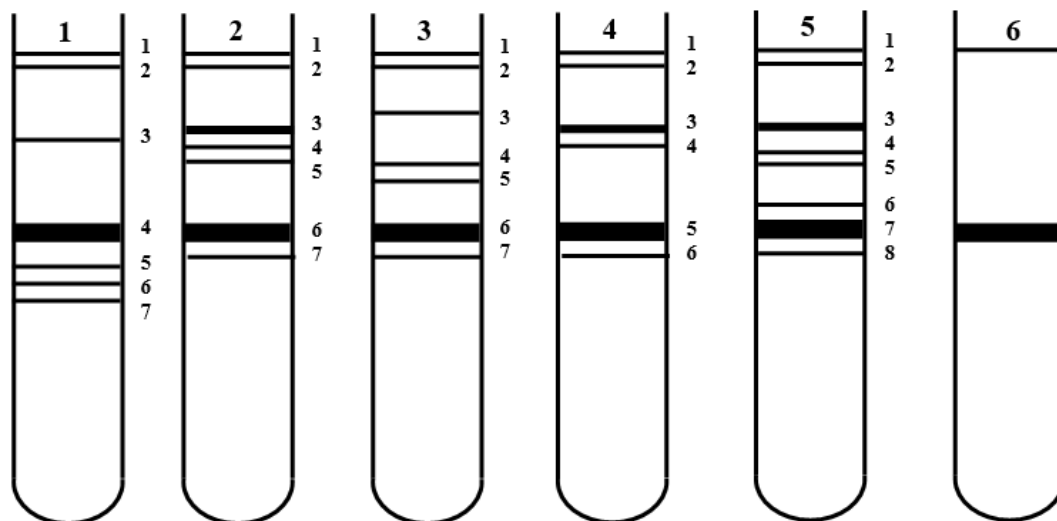


Рис. 1 Спектр дискфореграм цитокінів Т-лімфоцитів дітей, хворих на БА, легкий перебіг, період загострення до проведення протоколу терапії

Fig. 1 Spectrum of T-lymphocyte cytokine disc patterns of children with BA, mild course, period of exacerbation before the therapy protocol

- 1 – Дискфореграма цитокінів Т-лімфоцитів здорових дітей;
- 2 – Дискфореграма сироватки крові дітей, хворих на БА, легкий перебіг;
- 3 – Дискфореграма цитокінів Т-лімфоцитів, культивованих з ФГА;
- 4 – Дискфореграма цитокінів Т-лімфоцитів культивованих з АГБ;
- 5 – Дискфореграма цитокінів Т-лімфоцитів культивованих з АГЛ;
- 6 – Контроль альбумін.

При середньотяжкому перебігу БА відмічається підвищення цитокінової продукції Т-лімфоцитами на специфічні ліпополісахаридні антигени бронхів та легеневої тканини з появою додаткових полос цитокінів F₁ фракції, що розганяються

від старту під номерами 8 і 9, як в культуральне середовище № 199, так і в сироватку крові, що може вказувати на розвиток аутоімунного компоненту в структурах бронхолегеневої тканини (Рис. 2).

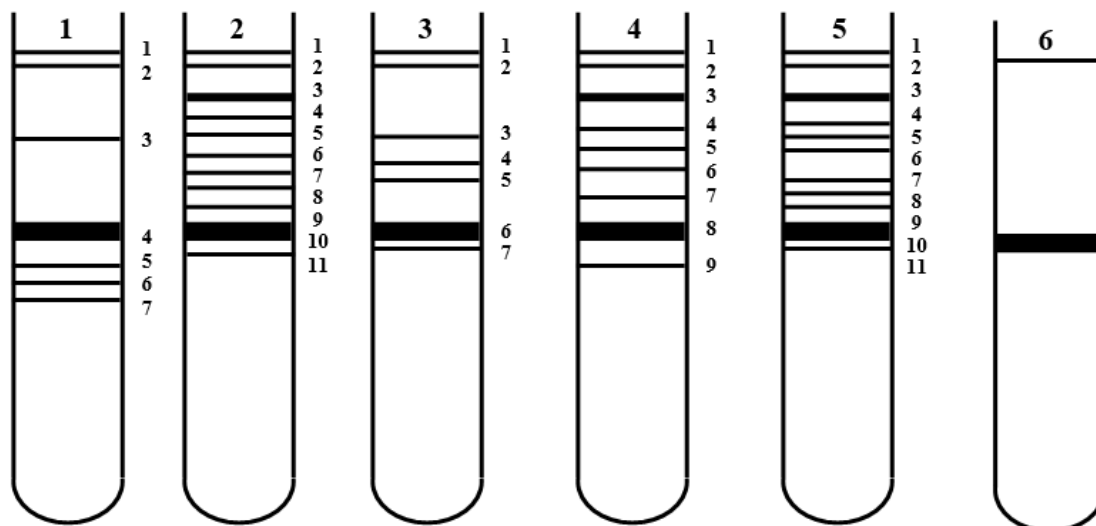


Рис. 2 Спектр дискфореграм цитокінів Т-лімфоцитів дітей, хворих на БА, середньотяжкий перебіг, період загострення

Fig. 2 The spectrum of T-lymphocyte cytokine cytokines of children with BA, moderate course, period of exacerbation

- 1 – Дискфореграма цитокінів Т-лімфоцитів здорових дітей;
- 2 – Дискфореграма сироватки крові дітей, хворих на БА, середньотяжкий перебіг;
- 3 – Дискфореграма цитокінів Т-лімфоцитів, культивованих з ФГА;
- 4 – Дискфореграма цитокінів Т-лімфоцитів культивованих з АГБ;
- 5 – Дискфореграма цитокінів Т-лімфоцитів культивованих з АГЛ;
- 6 – Контроль альбумін.

При тяжкому перебігу БА у дітей відмічається висока продукція цитокінів F₁ фракції сенсibilізованими Т-лімфоцитами на специфічні ліпополісахаридні антигени бронхів і легеневої тканини з гіперпродукцією 8 і 9 як в культуральне середовище № 199, так і в сироватку крові, що свідчить про прогресуючий аутоімунний процес в структурах бронхів та легеневої тканини (Рис. 3). Згідно сучасній концепції патогенезу БА у дітей в його розвитку приймають участь ефекторні клітини (тучні, макрофаги, еозинофіли, тромбоцити), які продукують хемоаттрактанти з чітко визначеними властивостями бронхоконстрикції, яка підтримується та реалізується через цитокіни F₁ фракції сенсibilізованих Т-лімфоцитів та їх вплив на метаболізм арахідонової кислоти на ліпоксигеназний шлях синтезу лейкотриєнів C₄,

D₄, E₄, що обумовлює клінічні прояви захворювання у вигляді розвитку бронхоспазму, набряку і гіперсекреції слизу.

З проведеного дослідження видно, що тільки у контрольній групі здорових дітей (пробірка 1 на рис. 1, 2, 3,) має місце продукція F₂ фракція цитокінів Т-лімфоцитів, яка розганяється в поліакриламідному гелі зі швидкістю альбуміну та має регуляторні властивості, нормалізує імунологічний гомеостаз організму дитини. Регуляторні цитокіни F₂ фракції відсутні у хворих на БА при середньотяжкому та тяжкому перебігах БА, що обумовлює хронічний перебіг захворювання. Тому необхідна подальша розробка терапевтичних підходів з метою зняття патологічного впливу АРПТ на структури бронхолегеневої системи у дітей хворих на БА.

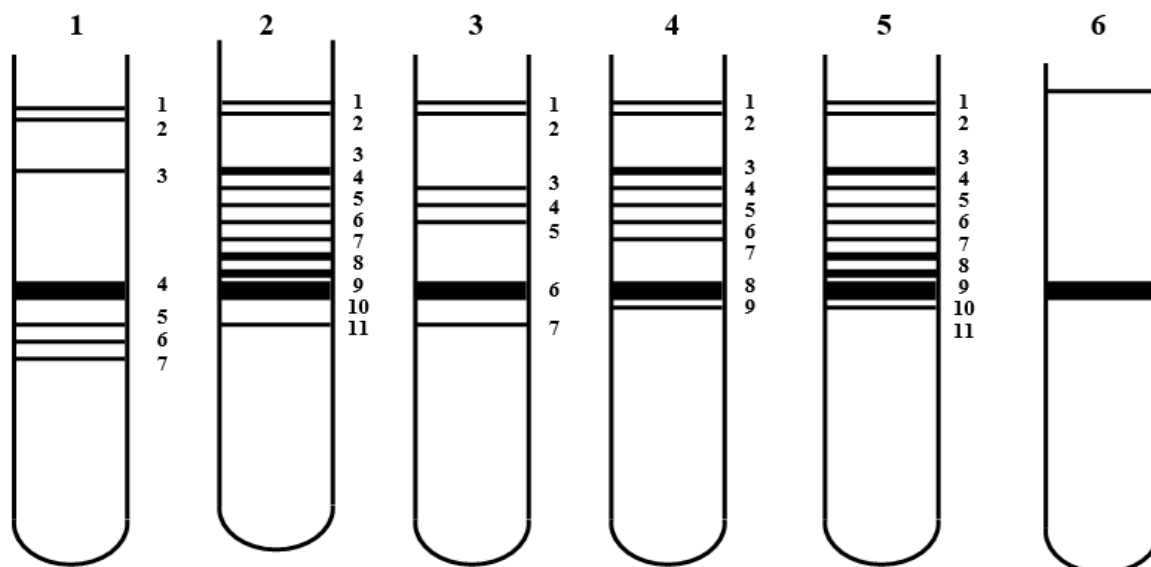


Рис. 3 Спектр дискфореграм цитокінів Т-лімфоцитів дітей, хворих на БА, тяжкий перебіг, період загострення

Fig. 3 Spectrum of T-lymphocyte cytokine cytochromes of children with BA, severe course, period of exacerbation

- 1 – Дискфореграма цитокінів Т-лімфоцитів здорових дітей;
- 2 – Дискфореграма сироватки крові дітей, хворих на БА, тяжкий перебіг;
- 3 – Дискфореграма цитокінів Т-лімфоцитів, культивованих з ФГА;
- 4 – Дискфореграма цитокінів Т-лімфоцитів культивованих з АГБ;
- 5 – Дискфореграма цитокінів Т-лімфоцитів культивованих з АГЛ;
- 6 – Контроль альбумін.

Висновки

1. При застосування специфічних ліпополісахаридних антигенів бронхів та легеневої тканини в дискелектрофорезі виявлені цитокіни сенсibilізованих Т-лімфоцитів як в надосадовій рідині, так і в сироватці крові дітей, хворих на БА.

2. Тяжкість перебігу БА корелює з вираженістю спектру продукції цитокінів сенсibilізованих Т-лімфоцитів в сироватку крові у дітей, хворих на БА.

3. По продукції цитокінів Т-лімфоцитами під впливом специфічних

антигенів бронхолегеневої системи, як в надосадову рідину, так і в сироватку крові можна з високою точністю діагностувати тяжкість перебігу захворювання.

4. Дискфореграми сенсibilізованих Т-лімфоцитів дітей, хворих на БА, показали чітку спрямованість продукції цитокінів F₁ фракції та їх роль в патогенезі та супресію регуляторних цитокінів F₂ фракції, що і обумовлює хронічний перебіг захворювання.

Список літератури

1. Бережний ВВ. Бронхіальна астма у дітей (лекція). Сучасна педіатрія. 2018;(93):128-132. DOI: <https://doi.org/10.15574/sp.2018.93.128>
2. Eckert R. Division of cells of the immune system. Immunological methods. World. 1987. 226-254 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):41-43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12503-021-0905-z>
5. Patel SJ, Teach SJ. Asthma. Pediatrics in Review. 2019;40(11):549-567. DOI: <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0282>
6. Umanets TR, Kreposniak AA. Asthma Combined With Eosinophilic Esophagitis In Children: Modern Condition Of The Problem. Asthma Allergy. 2019;1:36-43. DOI: <https://doi.org/10.31655/2307-3373-2019-1-36-43>

Отримано: 11.04.2023 року
Прийнято до друку: 09.06.2023 року

T. Liadova^{A, C, D}, **O. Volobueva**^{A, C, D}, **V. Chernusky**^{A, C, D},
M. Popov^{A, C, D}, **H. Letiaho**^{B, E}, **K. Pavlikova**^{B, E}
chernusky@karazin.ua

DETERMINATION OF THE ACTIVITY OF T-LYMPHOCYTES ACTIVATED BY BRONCHOPULMONARY ANTIGENS AND THEIR IMMUNODIAGNOSTIC SIGNIFICANCE IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

ABSTRACT. It is known that under the influence of specific mitogens, sensitized T-lymphocytes produce № 199 cytokines in the culture medium, which are divided into two fractions: F1 and F2. The first (F1) of them determines the pathogenesis of AD in children and the cytokines of this fraction are produced during immunopathological reactions, and the second (F2) is responsible for the immunological parameters of activation of the T-system of immunity and their regulation.

Goal. To investigate the functional activity of T-lymphocytes activated by bronchopulmonary antigens and its differential immunodiagnostic value in children with BA.

Materials and methods. To determine the cytokines of sensitized T-lymphocytes, the qualitative composition of cytokines of T-lymphocytes in the culture fluid, discphoresis in polyacrylamide gel was used in 105 children with asthma and 20 healthy children aged 5 to 14 years with specific antigens of bronchi and lung tissue, as well as with non-specific myogen FHA from the company «Reanal».

Results. In BA in children, the more quantitative presence of bands and discforograms is detected depending on the severity of the course of the disease and is characterized by high production of F1-fraction cytokines by sensitized T-lymphocytes. The structural analysis of cytokine disc-phorograms of T-lymphocytes in AD under the conditions of mitogenic activity of sensitized T-lymphocytes switched with lipopolysaccharide antigens of the bronchi and lung tissue showed discrepancies in the form of the presence of two bands that have qualitative differences determined by the thickness, with the total numbering from the start having the serial number 8 and 9.

Conclusions. It has been established that the severity of BA correlates with the expression of the spectrum of cytokine production of sensitized T-lymphocytes in the blood serum of children with BA, and allows diagnosing the severity of the disease with high accuracy.

Key words: *bronchial asthma, children, cytokines of sensitized T-lymphocytes, discphoresis, polyacrylamide gel, hypersensitivity of the field type, bronchopulmonary antigens*

For citation: Liadova T, Volobueva O, Chernusky V, Popov M, Letiaho H, Pavlikova K. DETERMINATION OF THE ACTIVITY OF T-LYMPHOCYTES ACTIVATED BY BRONCHOPULMONARY ANTIGENS AND THEIR IMMUNODIAGNOSTIC SIGNIFICANCE IN CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA. Actual problems of modern medicine. 2023;11:21-28. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-03> (in Ukrainian)

Information about authors

Tetiana Liadova, MD, PhD, full professor, professor of the department of infectious diseases and clinical immunology, dean of the medical faculty, V. N. Karazina Kharkiv National University, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: t.lyadova@karazin.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>

Olga Volobueva, PhD, associate professor, head of department of infectious diseases and clinical immunology, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: o.volobueva@karazin.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>

Viacheslav Chernusky, MD, PhD, full professor, department of infectious diseases and clinical immunology, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: chernusky@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>

Mykola Popov, MD, PhD, full professor, department of infectious diseases and clinical immunology, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>

Hanna Letiaho, PhD, associate professor, department of pediatrics, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: letyago@karazin.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>

Ksenia Pavlikova, PhD, associate professor, department of infectious diseases and clinical immunology, V. N. Karazin Kharkiv National University, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: k.pavlikova@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>

References

1. Berezhnyi VV. Bronchial asthma in children (a lecture). *Sovrem Pediatr*. 2018;(5(93)):128-32. [in Ukrainian]. DOI: <https://doi.org/10.15574/sp.2018.93.128>
2. Eckert R. Division of cells of the immune system. *Immunological methods*. World. 1987. 226-254.
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 SJ, Teach SJ. Asthma. *Pediatrics in Review*. 2019;40(11):549-67. DOI: <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0282>
6. Umanets TR, Kreposniak AA. Asthma Combined With Eosinophilic Esophagitis In Children: Modern Condition Of The Problem. *Asthma Allergy*. 2019;2019(1):36-43. [in Ukrainian]. DOI: <https://doi.org/10.31655/2307-3373-2019-1-36-43>

*Received: 11.04.2023**Accepted: 09.06.2023*

DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-04>

УДК 616.931-097:[616.98:578.825.13]-071.1:612.017.1

Т. І. Лядова^{A, C, E, F}, А. М. Попова^{B, C, D}alisa.popova96@ukr.net

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ХАРАКТЕРОМ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ, РІВНЕМ АНТИТІЛ ДО ПРАВЦЯ ТА ДИФТЕРІЇ ТА ПОКАЗНИКАМИ ЗАГАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ДОРΟΣЛИХ, ЯКІ ПЕРЕХВОРИЛИ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

АНОТАЦІЯ. Інфекційний процес, спричинений вірусом Епштейна-Барр є одним із найпоширеніших у світі. ВЕБ інфіковано біля 90 % населення земної кулі. Вірус Епштейна-Барр здатен вражати імунокомпетентні клітини, викликати лімфоаденопатію, гепато- та спленомегалію, довічно зберігатися в лімфоцитах організму, викликати різного роду імунодефіцитні стани.

Мета дослідження. Визначити наявність залежностей між характером перебігу захворювання на інфекційний мононуклеоз у дорослих, рівнем АТ до правця та дифтерії та загальною імунореактивністю.

Матеріали і методи. В першій серії досліджень був вивчений рівень АТ до дифтерії та правця у 79 дорослих. Контрольну групу склала 41 особа. В другій серії досліджень був вивчений імунний статус у 45 дорослих, які перехворіли на ІМ: у 19 осіб які не мали одночасно захисного рівня АТ до дифтерії та правця (1 гр) і 26 осіб (2 гр) які мали захисні рівні АТ до цих інфекцій. В роботі вивчали рівень АТ до дифтерійного та правцевого токсину методом ІФА, популяційний та субпопуляційний склад лімфоцитів крові з використанням моноклональних АТ: анти CD3, CD4, CD8, CD22, CD16 (eBioscience, Beckman Coulter, R&D System), проліферативну активність лімфоцитів крові в реакції бласттрансформації лімфоцитів, рівень в сироватці крові IgA, IgM, IgG та фагоцитарну активність лейкоцитів. Результати досліджень опрацьовано методом варіаційної та кореляційної статистики з використанням програми «Statistica 10.0 for Windows».

Результати. Було встановлено, що у дорослих які перехворіли на ІМ у середньотяжкій формі захисного рівня АТ одночасно до правця і дифтерії немає у 34,2 % і 54,5 % які перехворіли в тяжкій формі. Захисний рівень АТ одночасно до дифтерії та правця спостерігався у 53,5 % які перехворіли на ІМ в середньотяжкій формі і у 45,4 % які перехворіли в тяжкій формі. У осіб, що перехворіли в легкій формі на ІМ зниження рівня АТ до дифтерії і правця нижче захисного рівня не відбувалось. Вивчення імунного статусу засвідчило, що у дорослих які не мають захисного рівня АТ до дифтерії і правця рівень лейкоцитів, лімфоцитів, CD3⁺, CD4⁺ - клітин та бласттрансформуюча здатність Т-клітин, рівень IgA, IgM, IgG, фагоцитарна здатність лейкоцитів крові вірогідно нижче, ніж у дорослих які перехворіли на ІМ і мають захисні рівні АТ до цих інфекцій.

Висновки. У хворих, що перехворіли на ІМ відсутність захисного рівня АТ до дифтерії та правця у дорослих асоціюється з загальною низькою імунореактивністю організму. Низький рівень АТ до дифтерії та правця у осіб, які перехворіли на ІМ щільно пов'язані з характером перебігу захворювання. Найнижчий рівень АТ до цих інфекцій спостерігався у осіб, які перехворіли в тяжкій формі на ІМ, у осіб з легкою формою захворювання значних змін в рівні АТ до дифтерії та правця не спостерігалось, як і в імунному статусі.

Ключові слова: ВЕБ-інфекція, загальний імунітет, імунітет до дифтерії та правця

Для цитування: Лядова ТІ, Попова АМ. ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ ХАРАКТЕРОМ ПЕРЕБІГУ ЗАХВОРЮВАННЯ, РІВНЕМ АНТИТІЛ ДО ПРАВЦЯ ТА ДИФТЕРІЇ ТА ПОКАЗНИКАМИ ЗАГАЛЬНОГО ІМУНІТЕТУ У ДОРΟΣЛИХ ЯКІ ПЕРЕХВОРИЛИ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023;11:29-36. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-04>

Інформація про авторів

Тетяна Іванівна Лядова, д. мед. н., професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, МОН України,

майдан Свободи 4, Харків, 61022, Україна, e-mail: t.lyadova@karazin.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>

Аліса Миколаївна Попова, аспірант кафедри інфекційних хвороб та клінічної

імунології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, МОН України, майдан Свободи 4, Харків, 61022, Україна, e-mail: alisa.popova96@ukr.net

Вступ

Інфекційні захворювання, спричинені вірусом Епштейна-Барр – є одними із найпоширеніших інфекцій у світі. Вірусом Епштейна-Барр (ВЕБ) інфіковано біля 90 % населення земної кулі. Захворювання спостерігається як серед дітей так і у дорослого контингенту. Інфекційний процес може маніфестувати як у гострій так і хронічній формі. ВЕБ здатний вражати імунокомпетентні клітини, викликати лімфоаденопатію, гепато- та спленомегалію, довічно зберігатися в лімфоцитах організму, викликати імунодефіцитні стани, лімфопроліферативні та онкологічні процеси [1-4].

Активна проліферація вірусу у всіх лімфатичних органах здатна призводити до значних структурних змін і функціональної активності імунітету, які зачіпають всі ланки імунної системи, порушення яких мають комбінований характер, що є причиною тривалого перебігу захворювання [5].

Найефективнішим засобом боротьби з інфекційними хворобами є вакцинація. В Україні розроблено календарний план щеплень від найбільш небезпечних інфекцій. Це дозволяє зберігати життя та здоров'я мільйонам дітей та дорослих [6].

Оскільки довгостроковість та напруженість поствакцинального імунітету щільно пов'язана з клітинами імунної системи, активністю Т- і В-клітин «пам'яті», функціональний стан яких може бути порушеним в результаті активної реплікації ВЕБ та наслідків захворювання, тому важливим є визначення рівнів протективних антитіл у дітей та дорослих, що перехворіли на ВЕБ-інфекцію від захворювань, що включені до Календаря профілактичних щеплень в Україні.

Мета дослідження

Визначити наявність залежностей між характером перебігу захворювання на інфекційний мононуклеоз у дорослих, рівнем АТ до правця та дифтерії та загальною імунореактивністю.

Матеріали і методи

Дослідження виконано на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна - Комунального неприбуткового підприємства Харківської обласної ради «Обласна клінічна інфекційна лікарня» в рамках науково-дослідної

теми: «Роль імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому та затяжному та хронічному перебігу хвороби та оптимізація засобів лікування» державної реєстрації №0117U004874. Дизайн роботи погоджено з Комісією з питань біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна із висновком про відповідність до вимог морально-етичних норм біоетики згідно правилам ICH/GCP, Гельсінської декларації прав людини (1964), Конвенції Ради Європи по правах людини і біомедицини (1997), а також чинним законодавством України.

Включення пацієнтів до програми обстеження проводилось за наступними критеріями:

- 1) наявність клінічних проявів ВЕБ-інфекції;
- 2) етіологічні підтвердження захворювання маркерами реплікативної активності ВЕБ: серологічними та/або молекулярно-генетичними методами дослідження сироватки крові та ротоглоткового секрету;
- 3) добровільна згода пацієнта на участь в дослідженні.

Клінічний діагноз у хворих, що увійшли в дослідження визначався як В27 (МКХ-10). У пацієнтів старших за 18 років, верифікація клінічного діагнозу інфекційний мононуклеоз (ІМ) проводилася відповідно до рекомендацій Ж. І. Возіанової і співавт. (2001) [7].

У першій серії досліджень було вивчено рівень АТ до дифтерії та правця у 79 осіб, що перехворіли на ІМ (основна група): 30 осіб у легкій формі захворювання (Л), 38 осіб – у середньо-тяжкій формі (СрТ), 11 особа – у тяжкій формі (Т). Контрольну групу склали 41 особа (К група).

В другій серії досліджень був вивчений імунний статус у 45 дорослих, які перехворіли на ІМ. У групу обстежень увійшли 13 осіб, які перехворіли на ІМ в середньо-тяжкій формі і 6 осіб з тяжкою формою перебігу ІМ, які не мали одночасно захисного рівня антитіл (АТ) до дифтерії та правця (1-ша група – 19 осіб). У другу групу дослідження (2-а група – 26 осіб) було включено 21 особу з середньо-тяжким перебігом ІМ та 5 осіб із тяжким перебігом, які мали захисні рівні АТ одночасно до дифтерії та правця. Контрольну групу склали здорові особи того ж

віку (3-я група – 20 осіб). Вік обстежених пацієнтів хворих на ІМ знаходився в діапазоні від 18 до 24 років. Середній вік складав $20,3 \pm 2,3$ років.

Імунологічні дослідження були виконані в лабораторії «Аналітика» (ліцензія МОЗ України №554074 від 20.05.2010 р.). Матеріалом для дослідження були кров та сироватка пацієнтів, що перехворіли на ІМ.

Рівень АТ до дифтерійного та правцевого токсину вимірювали методом ІФА згідно з інструкцією. Захисним рівнем АТ до цих інфекцій, відповідно до рекомендацій ВООЗ, вважали $>0,1$ МО/мл.

Популяційний та субпопуляційний склад лімфоцитів крові визначали за допомогою проточної лазерної цитометрії на апараті FACS-Calibur (США) з використанням моноклональних АТ: анти-CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD22⁺, CD16⁺ (eBioscience, Beckman Coulter, R&D System). Усі стадії підготовки проб для лазерної цитофлюориметрії проводили у відповідності з протоколами виробника.

Проліферативну активність лімфоцитів крові оцінювали за рівнем спонтанної та ФГА-індукованої (фітогемаглютинін-індукованої) бласттрансформації клітин у культурі *in vitro* (РБТЛ). Інтенсивність проліферації клітин оцінювали морфологічно за відсотком формованих бластних форм. Клітини культивували 72 год в повному середовищі RPMI-1640, що містило 20 % ембріональної телячої сироватки, в атмосфері 5% CO₂. ФГА додавали в культуральне середовище в дозі 5 мг/мл [8].

Рівні IgA, IgM, IgG у сироватці крові вимірювали методом ІФА згідно з інструкцією. Отримані дані виражали у г/л.

Фагоцитарну активність лейкоцитів крові оцінювали за їхньою здатністю поглинати бактерії *S.aureus* (штам 209) [9]. Визначали фагоцитарне число (ФЧ) – число клітин, які фагоцитували та фагоцитарний індекс (ФІ) – число бактерій, які поглиналися однією клітиною. Бактерицидну здатність – біоцидність (БЦ) фагоцитів оцінювали за методом S. Nielsen [10].

Кисень-залежну метаболічну активність фагоцитів вивчали в спонтанному та індукованому замазаном НСТ-тесті, відповідно до рекомендацій Е. У. Пастер [9].

Результати досліджень опрацьовано методом варіаційної та кореляційної статистики з використанням програми «Statistica 10.0 for Windows». Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (М), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку середньої арифметичної (m). Оцінка вірогідності різниць середніх величин в групах (p) проводилася за допомогою критерія Стюдента (t). Відмінності вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати досліджень

В проведених дослідженнях було встановлено, що у жодної особи, яка перехворіла на ІМ в легкій формі, не спостерігалось зниження титрів АТ до дифтерії та правця нижче захисного рівня ($<0,1$ МО/мл). Після одужання імунний статус цих осіб відповідав показникам контрольної групи. У 54,5 % (у 6 з 11 осіб) дорослих що перехворіли в Т формі на ІМ і у 44,7 % (у 17 з 38 осіб) що перехворіли в СрТ формі не реєструються АТ в крові в захисному рівні до дифтерійного токсину і відповідно у 61,9 % (у 13 з 21 особи) та 34,2 % (у 13 з 38 осіб) до правцевого токсину. (Табл. 1, 2).

Аналіз отриманих даних засвідчив, що у дорослих, які перехворіли на ІМ, захисного рівня АТ одночасно до правця і дифтерії немає у 34,2 % (у 13 з 38 осіб), які перехворіли в СрТ формі і у 54,5 % (у 6 з 11 осіб), які перехворіли у Т формі (1 група). Захисний рівень АТ одночасно до дифтерії та правця спостерігався у 55,2 % (у 21 з 38 осіб) які перехворіли на ІМ в СрТ формі та у 45,4 % (у 5 з 11 особи), які перехворіли у Т формі (2-а група) (Табл. 1, 2).

При вивченні імунного статусу дорослих 1 та 2 групи було встановлено, що у дорослих 1 групи у яких в крові не було захисного рівня АТ до дифтерії та правця кількість лейкоцитів та лімфоцитів було вірогідно нижче ніж у дорослих 2 групи, які мали захисний рівень АТ до цих інфекцій. Також у 1 групи дорослих було вірогідно нижче відсоток CD3⁺ - клітин (на 22,4 %), CD4⁺ - клітин (на 27,0 %) в периферичній крові ніж у дорослих 2 групи. Вміст CD8⁺, CD16⁺, CD22⁺ - клітин у дорослих 1 групи і 2 групи вірогідно не відрізнялись. Функціональна активність Т-клітин визначена у реакції бласттрансформації (РБТЛ) у дорослих не маючих захисного рівня АТ була нижче на 22,9 % ніж у дорослих з захисним рівнем АТ (табл. 3).

Також у дорослих 1 групи концентрація всіх класів IgA і IgM, IgG в сироватці крові була вірогідно нижче ніж у дорослих 2 групи. (Табл. 4)

У дорослих 1 групи в порівнянні з дорослими 2 групи також нижчими були показники функціональної активності

лейкоцитів крові: ФЧ, ФІ, БЦ. Так, ФЧ було знижено на 16,8 %, ФІ – на 18,9 %, БЦ – на 37,7 %. Низка БЦ лейкоцитів крові як засвідчують показники НСТ - тестів пов'язана зі зниженою здатністю клітин продукувати активні форми кисню, які є важливим фактором антимікробного захисту (Табл. 5).

Таблиця 1. Рівень протидифтерійних антитоксинів у дорослих, що перехворіли на ІМ і були щеплені за календарем вакцинації

Table 1. Level of anti-diphtheria antitoxins in adults who became ill with IM and were vaccinated according to the vaccination calendar

		Рівень АТ МО/мл					Кількість обстежених
		<0,01	0,015-0,099	0,1-0,3	0,31-1,0	>1,0	
Осн гр	Л	3	5	6	13	3	30
		10,0%	16,6%	20,0%	43,3%	10%	
	СрТ	7	10	11	8	2	38
		18,4%	26,3%	28,9%	21,0%	5,2%	
	Т	3	3	4	1	0	11
		27,2%	27,2%	36,3%	9,0%	0%	
К гр		4	7	6	19	5	41
		9,7%	17,0%	14,6%	46,3%	12,1%	

Примітка: 1) Рівень АТ <0,01 – серонегативний; 2) 0,015-0,099 – умовно-захисні; 3) 0,1-0,3 – низький рівень АТ; 4) 0,31-1,0 – середній рівень АТ; 5) >1,0 – високий рівень АТ;

2) над ризикою – абсолютна кількість обстежених з відповідним рівнем АТ; під ризикою – відсоток обстежених від загальної кількості обстежених.

3) Л – легкий перебіг захворювання; СрТ – середньо-тяжкий; Т – тяжкий.

4) мінімальний захисний рівень АТ – 0,1 МО/мл (ВООЗ).

Таблиця 2. Рівень протитетанових антитоксинів у дорослих, що перехворіли на ІМ, і були щеплені за календарем вакцинації

Table 2. The level of anti-tetanus antitoxins in adults who got sick with IM and were vaccinated according to the vaccination calendar

		Рівень АТ МО/мл						Кількість обстежених
		<0,10	0,11-0,25	0,26-0,5	0,51-1,0	1,1-3,0	>3,0	
Осн гр	Л	4	4	5	8	6	3	30
		1,3%	13,3%	16,6%	26,6%	20,0%	10,0%	
	СрТ	13	8	7	6	4	0	38
		34,2%	21,0%	18,4%	15,7%	10,5%	0%	
	Т	6	4	1	0	0	0	11
		54,5%	36,3%	9,0%	0%	0%	0%	
К гр		5	3	6	10	11	6	41
		12,1%	7,3%	14,6%	24,3%	26,8%	14,6%	

Примітки: 1) Рівень АТ <0,10 – серонегативний; 2) 0,11-0,25 – мінімальний рівень АТ; 3) 0,25-0,5 – низький рівень АТ; 4) 0,51-3,0 – середній рівень АТ; 5) > 3,0 – високий рівень АТ;

2) над ризикою – абсолютна кількість обстежених з відповідним рівнем АТ; під ризикою – відсоток обстежених від загальної кількості обстежених;

3) Л – легкий перебіг захворювання; СрТ – середньотяжкий; Т – тяжкий;

4) мінімальний захисний рівень АТ – 0,1 МО/мл (ВООЗ).

Таблиця 3. Популяційний і субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові дорослих що перехворіли на ІМ

Table 3. Population and subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes of adults who have had IM

Показники	Групи обстежених		
	1	2	3
Лейкоцити $\times 10^9/\text{л}$	$5,8 \pm 0,3^{**}$	$7,3 \pm 0,3^*$	$6,5 \pm 0,2$
Лімфоцити $\times 10^9/\text{л}$, %	$1,8 \pm 0,09^{***}$	$2,7 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1$
	$31,1 \pm 1,6^{***}$	$38,2 \pm 1,9$	$35,9 \pm 1,3$
CD3 ⁺ -кл, %	$54,1 \pm 2,7^{**}$	$69,7 \pm 2,5$	$62,9 \pm 2,0$
CD4 ⁺ -кл, %	$34,2 \pm 2,0^{**}$	$46,8 \pm 1,8$	$39,4 \pm 1,6$
CD8 ⁺ -кл, %	$26,0 \pm 1,5^*$	$26,9 \pm 1,6^*$	$21,7 \pm 1,3$
CD22 ⁺ -кл, %	$21,9 \pm 1,1$	$22,6 \pm 1,3$	$19,5 \pm 1,0$
CD16 ⁺ -кл, %	$13,4 \pm 0,9^*$	$14,3 \pm 0,9^*$	$11,3 \pm 0,7$
РБТ, сп %	$7,6 \pm 0,4$	$8,5 \pm 0,4$	$8,1 \pm 0,4$
РБТ, інд ФГА, %	$46,7 \pm 4,1^{***}$	$60,5 \pm 3,9$	$63,2 \pm 3,7$

Примітки: 1.1 гр – дорослі, які не мали захисного рівня АТ до правцевого та дифтерійного токсину одночасно; 2 гр – дорослі з захисним рівнем АТ до правцевого та дифтерійного токсинів; 3 гр – контрольна група (здорові особи).

2. *- $p < 0,05$ між показниками 1 гр, 2 гр і 3 гр; **- $p < 0,05$ між показниками 1 гр і 2 гр.

Таблиця 4. Концентрація IgA, M, G у сироватці крові дорослих, що перехворіли на ІМ

Table 4. The concentration of IgA, M, G in the blood serum of adults who have had IM

Показники	Групи обстежених		
	1	2	3
IgA, г/л	$1,6 \pm 0,08^{***}$	$2,1 \pm 0,1^*$	$1,21 \pm 0,08$
IgM, г/л	$1,4 \pm 0,08^{***}$	$1,8 \pm 0,09^*$	$1,13 \pm 0,06$
IgG, г/л	$11,1 \pm 1,1^{**}$	$14,5 \pm 1,2^*$	$12,37 \pm 0,7$

Примітки:

1.1 гр – дорослі, які не мали захисного рівня АТ до правцевого та дифтерійного токсину одночасно; 2гр – дорослі з захисним рівнем АТ до правцевого та дифтерійного токсинів; 3гр – контрольна група (здорові особи).

2. *- $p < 0,05$ між показниками 1гр, 2гр і 3гр; **- $p < 0,05$ між показниками 1гр і 2гр.

Таблиця 5. Фагоцитарна та біоцидна активність лейкоцитів периферичної крові дорослих, що перехворіли на ІМ

Table 5. Phagocytic and biocidal activity of peripheral blood leukocytes of adults who had IM

Показники	Групи обстежених		
	1	2	3
Фагоцитарне число (ФЧ)	$51,8 \pm 2,9^{***}$	$62,2 \pm 3,3$	$69,1 \pm 2,63$
Фагоцитарний індекс (ФІ)	$4,3 \pm 0,2^{***}$	$5,3 \pm 0,3$	$6,6 \pm 0,31$
Число бактерій, що вижили після фагоцитозу (БЦ)	$6,9 \pm 0,4^{***}$	$4,3 \pm 0,5$	$4,1 \pm 0,3$
НСТ сп.	$12,2 \pm 0,8$	$13,9 \pm 5,0$	$11,3 \pm 0,6$
НСТ інд.	$20,4 \pm 2,0^{***}$	$26,8 \pm 2,1$	$29,6 \pm 2,1$

Примітки:

1. 1 гр – дорослі, які не мали одночасно захисного рівня АТ до правцевого та дифтерійного токсинів; 2 гр – дорослі з захисним рівнем АТ до правцевого та дифтерійного токсинів; 3 гр – контрольна група (здорові особи).

2. *- $p < 0,05$ між показниками 1 гр, 2 гр і 3 гр; **- $p < 0,05$ між показниками 1 гр і 2 гр.

Обговорення

Отримані нами данні свідчать, що ВЕБ-інфекція здатна пригнічувати у хворих як загальний так і специфічний імунітет. Пригнічення загального імунітету може індукувати підвищення чутливості організму до збудників різних інфекцій, ГРЗ, активувати хронічні захворювання, сприяти виникненню ускладнень, а також негативно впливати на перебіг інфекційних захворювань, надавати їм більш тяжкий характер та утруднювати лікування.

Зниження специфічного імунітету може сприяти поширенню небезпечних інфекцій і розвитку епідемії. Відомо що для попередження епідемії важливо підтримувати у 80-95% населення АТ у захисному рівні до керованих інфекцій. В Україні згідно з календарем вакцинації передбачені щеплення від гепатиту В, туберкульозу, дифтерії, правця, кашлюку, поліомієліту, гемофільної інфекції, корі, краснухи, паротиту. Отримані нами данні імовірно свідчать про те що у осіб які перехворіли на ВЕБ-інфекцію зниження рівня захисних антитіл може спостерігатись не тільки по відношенню якоїсь однієї інфекції, а може мати загальний характер. Оскільки довготривалий і напружений імунітет підтримується загальними механізмами контролю і регуляції імунних реакцій.

Зниження рівня основних класів імуноглобулінів IgA, M, G в сироватці крові у осіб що перехворіли на ІМ вказує що під впливом ВЕБ-інфекції відбувається пригнічення і зниження антитілоутворення.

В підтримці поствакцинального імунітету беруть участь клітини і гуморальні фактори вродженого та адаптивного імунітету. Неспецифічні фактори імунітету діють на різних рівнях розвитку специфічного імунітету, а також на етапах його реалізації, що проявляється в продукції специфічних антитіл. Стан специфічного імунітету в значній мірі залежить від функціональної активності Т- і В-клітин «пам'яті» а також факторів та механізмів, що впливають на їх стан. Серед клітин здатних на них впливати є клітини з фагоцитарною активністю - макрофаги, дендритні клітини які здатні переробляти антиген до імуногенної форми, а також спроможні довготривало утримувати антиген в

нативному виді, фагоцити здатні активно впливати на Т-клітини, а також є джерелом багатьох цитокінів що контролюють і регулюють процеси антитілоутворення. Стан Т- і В-клітин «пам'яті» також знаходиться під щільним впливом контролем Т-системи імунітету. Трансформація В-клітин в плазматичні клітини які є єдиними продуцентами АТ потребує участі Т-хелперів і продукції ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5. В активації Т- і В-клітин «пам'яті» важливу роль відіграють ІЛ-15, ІЛ-21, ІЛ-23, які продукуються макрофагами, Т-лімфоцитами, дендритними клітинами.

Отримані нами дані, свідчать що у осіб які перехворіли на інфекційний мононуклеоз спостерігається пригнічення антитілоутворення, яке асоціюється з пригніченням активності як фагоцитарної так і Т-клітинної ланки імунітету. Відомо, що продукція будь-яких антитіл залежить від активності і кооперації імунокомпетентних клітин на різних рівнях і етапах імунного процесу, і пригнічення будь-якої ланки імунітету може негативно впливати на продукцію ефektorних одиниць імунітету.

Аналіз захворюваності населення на інфекційні хвороби свідчить, що значну частку серед них складають діти та дорослі раніше щеплені, що вказує на те, що після перенесення будь-яких захворювань з тяжким перебігом доцільним є визначення рівня захисних антитіл до небезпечних інфекцій і в разі їх низького рівня слід рекомендувати позачергове щеплення.

Висновки

Відсутність захисного рівня АТ до дифтерії та правця у дорослих, що перехворіли на ІМ, асоціюється з загальною низькою імунореактивністю організму, низькими показниками Т-клітинної, гуморальної та фагоцитарної ланок імунітету. Низький рівень АТ до дифтерії та правця у осіб, які перехворіли на ІМ, щільно пов'язаний з характером перебігу захворювання. Найнижчий рівень АТ до цих інфекцій спостерігався у осіб, які перехворіли в тяжкій формі на ІМ, у осіб з легкою формою захворювання значних змін у рівні АТ до дифтерії та правця, не спостерігалось, як і в імунному статусі.

Встановлено прямий зв'язок між тяжкістю перебігу захворювання на ІМ, рівнем захисних

АТ до дифтерії та правця та загальним станом імунореактивності дорослих.

Список літератури

1. Balfour HH Jr, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. Clin Transl Immunology. 2015 Feb 27;4(2):e33. DOI: <https://doi.org/10.1038/cti.2015.1>
2. Rostgaard K, Balfour HH Jr, Jarrett R, Erikstrup C, Pedersen O, Ullum H, et al. Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. PLoS One. 2019 Dec 17;14(12):e0226436. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226436>
3. Sylvester JE, Buchanan BK, Silva TW. Infectious Mononucleosis: Rapid Evidence Review. Am Fam Physician. 2023 Jan;107(1):71-78.
4. Shetty K, Bronze MS, Bengt E. Epstein-Barr Virus (EBV) Infectious Mononucleosis (Mono) Clinical Presentation. Medscape. 2021. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/222040-clinical#showall>
5. [Голубовська](#) ОА, [Андрейчин](#) МВ, [Шкурба](#) АД.
6. Чернишова ЛІ, Лапій ФІ, Волоха АП. Імунопрофілактика інфекційних хвороб: навч. – метод. посіб. К: ВСВ «Медицина»; 2018. с. 304.
7. Возіанова ЖІ. Інфекційні і паразитарні хвороби. Київ: Здоров'я; 2001. Т.1., 2-е вид., перероб. і доп. с 884.
8. Sachs B, Fatangare A, Sickmann A, Glässner A. Lymphocyte transformation test: History and current approaches. Journal of Immunological Methods. 2021;V:493.DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2021.113036>
9. Пастер ЕУ, Овод ВВ, Позур ВК, Вихоть НЕ. Иммунология: Практикум. К.: Вища школа, 1989. с. 274–275.
10. Nielsen SL, Black FT, Storgaard M, Obel N. Evaluation of a method for measurement of intracellular killing of Staphylococcus aureus in human neutrophil granulocytes. APMIS. 1995 Jun;103(6):460-8. PMID: 7546649.

Отримано: 11.04.2023 року
Прийнято до друку: 09.06.2023 року

T. Lyadova ^{A, C, E, F}, **A. Popova** ^{B, C, D}
alisa.popova96@ukr.net

THE RELATIONSHIP BETWEEN THE CHARACTER OF THE COURSE OF THE DISEASE, THE LEVEL OF TETANUS AND DIPHTHERIA ANTIBODIES, AND INDICATORS OF GENERAL IMMUNITY IN ADULTS WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS

A – research concept and design; B – collection of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

ABSTRACT. EBV infection is one of the most common infections in the world. About 90 % of the world's population is infected with the Epstein-Barr virus. The Epstein-Barr virus is capable of affecting immunocompetent cells, causing lymphadenopathy, hepato- and splenomegaly, being stored forever in the body's lymphocytes, and causing an immunodeficient state.

The aim of the study. The purpose of the study was to determine the relationships between the nature of the course of the disease for infectious mononucleosis (IM) in adults, the level of blood antibodies before tetanus and diphtheria, and general immunoreactivity.

Materials and methods. In the first series of studies, blood antibodies was studied before diphtheria and tetanus in 79 adults. The control group consisted of 41 people. In the second series of studies, the immune status of 45 adults who became ill with IM was studied: 19 people who did not have a protective level of blood antibodies to diphtheria and tetanus (1st group) at the same time and 26 people (2nd group) who had a protective level of blood antibodies to these infections. In this work, the level of blood antibodies to diphtheria and tetanus toxin was studied by the ELISA method; population and subpopulation composition of blood lymphocytes using monoclonal antibodies: anti-CD3, CD4, CD8, CD22, CD16 (eBioscience, Beckman Coulter, R&D System). The proliferative activity of blood lymphocytes in the reaction of lymphocyte blast transformation was studied and the level of IgA, IgM, IgG in blood serum and the phagocytic activity of leukocytes. The results of the research were processed by the method of variation and correlation statistics using the "Statistica 10.0 for Windows" program.

Results. It was established that 34.2% and 54.5 % of adults who developed IM in a moderate form did not have a protective level of blood antibodies for tetanus and diphtheria at the same time. A protective level of blood antibodies simultaneously before diphtheria and tetanus was observed in 55.2% of those who fell ill with IM in a moderate form and in 45.4 % of those who fell ill in a severe form. In persons who had a mild form of IM, the blood antibodies did not drop below the protective level before diphtheria and tetanus.

The study of the immune status proved that in adults who do not have a protective level of blood antibodies against diphtheria and tetanus, the level of leukocytes, lymphocytes, CD3+, CD4+ - cells and the blast-transforming ability of T cells, the level of IgA, IgM, IgG, and the phagocytic ability of blood leukocytes are probably lower than in adults who have had an IM and have the protective blood antibodies level before these infections.

Conclusions. The lack of a protective level of blood antibodies against diphtheria and tetanus in adults who have had IM is associated with a general low immunoreactivity of the body. A low level of blood antibodies before diphtheria and tetanus in persons who have had IM is closely related to the course of the disease. The lowest level of blood antibodies before these infections was observed in patients who fell ill with a severe form of IM, in patients with a mild form of the disease, significant changes in the level of blood antibodies before diphtheria and tetanus were not observed, as well as in the immune status.

Key words: VEB infection, general immunity, immunity to diphtheria and tetanus

For citation: Lyadova T, Popova A. THE RELATIONSHIP BETWEEN THE CHARACTER OF THE COURSE OF THE DISEASE, THE LEVEL OF TETANUS AND DIPHTHERIA ANTIBODIES, AND INDICATORS OF GENERAL IMMUNITY IN ADULTS WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS. Actual problems of modern medicine. 2023;11:29-36. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-04> (in Ukrainian)

Information about author

Tetyana Ivanivna Lyadova, MD, PhD, professor, professor of the department of infectious diseases and clinical immunology, dean of the medical faculty, V. N. Karazina

Kharkiv National University, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, e-mail: t.lyadova@karazin.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>

Alisa Mykolaivna Popova, graduate student of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V. N. Karazina Kharkiv National University, Svobody Square, 6, Kharkiv, Ukraine, 61022, Ukraine

References

1. Balfour HH Jr, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. Clin Transl Immunology. 2015 Feb 27;4(2):e33. DOI: <https://doi.org/10.1038/cti.2015.1>
2. Rostgaard K, Balfour HH Jr, Jarrett R, Erikstrup C, Pedersen O, Ullum H, et al. Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. PLoS One. 2019 Dec 17;14(12):e0226436. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226436>
3. Sylvester JE, Buchanan BK, Silva TW. Infectious Mononucleosis: Rapid Evidence Review. Am Fam Physician. 2023 Jan;107(1):71-78.
4. Shetty K, Bronze MS, Bengt E. Epstein-Barr Virus (EBV) Infectious Mononucleosis (Mono) Clinical Presentation. Medscape. 2021. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/222040-clinical#showall>
5. Holubovska OA, Andreichyn MV, Shkurba AD. Infektsiini khvoroby. K: VSV «Medytsyna», 2022. 464 s. [in Ukrainian].
6. Chernyshova LI, Lapii FI, Volokha AP. Immunoprofilaktyka infektsiynykh khvorob: navch. – metod. posib. K: VSV «Medytsyna»; 2018. s. 304. [in Ukrainian].
7. Vozianova ZhI. Infektsiini i parazytni khvoroby. Kyiv: Zdorovia; 2001. T.1., 2-e vyd., pererob. i dop. s 884. [in Ukrainian].
8. Sachs B, Fatangare A, Sickmann A, Glässner A. Lymphocyte transformation test: History and current approaches. Journal of Immunological Methods. 2021;V:493. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2021.113036>
9. Paster EU, Ovod VV, Pozur VK, Vykhod NE. Ymmunohyia: Praktykum. K.: Vyshcha shkola, 1989. s. 274–275. [in Ukrainian].
10. Nielsen SL, Black FT, Storgaard M, Obel N. Evaluation of a method for measurement of intracellular killing of Staphylococcus aureus in human neutrophil granulocytes. APMIS. 1995 Jun;103(6):460-8. PMID: 7546649.

Received: 11.04.2023

Accepted: 09.06.2023

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-05>

УДК: 616-002+616.36-008.6]:616.127-004-06:616.127-002:616.12-008.46

К. В. Миндзів^{A, B, C, D}, Н. І. Ярема^{A, E, F}
myndziv@tdmu.edu.ua

ОСОБЛИВОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ТА ЦИТОЛІТИЧНОГО СИНДРОМІВ ТА ЇХ ВПЛИВ НА РОЗВИТОК КАРДІОМІОФІБРОЗУ У ХВОРИХ НА МІОКАРДИТ З СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

АНОТАЦІЯ. Активність та тривалість запального процесу при міокардиті впливає на тяжкість перебігу міокардиту та визначає розвиток кардіоміофіброзу, аритмій, дилатаційного синдрому, виникнення та прогресування серцевої недостатності. Досі не з'ясовані механізми, які впливають на перехід від активного запального процесу до хронічної шлуночкової дисфункції.

Мета. Дослідити особливості перебігу гострого міокардиту та вплив на якість життя хворих, зв'язок показників запального синдрому, лізису кардіоміоцитів і серцевої недостатності з фактором росту фібробластів 23.

Матеріали та методи. Проаналізовано особливості клінічного перебігу гострого міокардиту нез'ясованої етіології у 42 дорослих, лабораторні параметри, пов'язані з тяжкістю перебігу та процесами фіброзування міокарда. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою програми StatSoft Statistica v 10.0 з відомою кількістю спостережень (n). Розраховували коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

Результати. Міокардит був переважно середньо-тяжкого перебігу (69,1 %) із серцевою недостатністю (СН) II А стадії (59,5 %). Складні порушення ритму і провідності були у 35,7% хворих. Встановлено достовірне зростання КФК-МВ і тропоніну Т, яке було більш виражене при тяжкому перебігу міокардиту. Маркери запалення (СРП, фібриноген), лізису кардіоміоцитів (КФК-МВ, тропонін Т) і фактора росту фібробластів 23 (FGF-23) достовірно корелювали між собою. Запальний процес у міокарді сприяв наростанню серцевої недостатності, що підтверджувалось достовірною кореляцією С-реактивний протеїном з NT-pro BNP ($r=0,64$, $p<0,001$).

Висновки. У пацієнтів з гострим міокардитом встановлено прояви вираженого цитолітичного синдрому. Запальний процес був тісно пов'язаний з лізисом кардіоміоцитів та сприяв наростанню серцевої недостатності. Фактор росту фібробластів 23 достовірно підвищувався з наростанням тяжкості перебігу міокардиту та достовірно корелював з маркерами запалення, лізису кардіоміоцитів та серцевої недостатності. Якість життя пацієнтів з гострим міокардитом достовірно знижуються із погіршенням тяжкості перебігу захворювання та вираженістю серцевої недостатності.

Ключові слова: міокардит, серцева недостатність, фактор росту фібробластів FGF-23, якість життя

Для цитування: Миндзів КВ, Ярема НІ. ОСОБЛИВОСТІ ЗАПАЛЬНОГО ТА ЦИТОЛІТИЧНОГО СИНДРОМІВ ТА ЇХ ВПЛИВ НА РОЗВИТОК КАРДІОМІОФІБРОЗУ У ХВОРИХ НА МІОКАРДИТ З СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023;11:37-47. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-05>

Інформація про авторів

Катерина Володимирівна Миндзів,
асистент кафедри фізичної терапії,
ерготерапії та фізичного виховання,
Тернопільський національний
медичний університет імені
І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль,

майдан Волі, 1, 46001, e-mail:
myndziv@tdmu.edu.ua, ORCID ID:
<https://orcid.org/0000-0003-1025-973X>

Надія Іванівна Ярема, д. мед. н.,
професор кафедри внутрішньої
медицини № 1, Тернопільський
національний медичний університет

імені І. Я. Горбачевського МОЗ
України, м. Тернопіль, майдан Волі, 1,
46001, e-mail: nyarema@yahoo.com,
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4378-1084>

Вступ

Кардіоміопатія, не пов'язана з ішемічною хворобою серця, особливо міокардит, є поширеним захворюванням серцево-судинної системи в даний час. Всесвітня федерація серця вважає некоронарогенні захворювання міокарда однією з основних причин раптової смерті, дилатаційної кардіоміопатії та

застійної серцевої недостатності (СН) [1, 2, 3, 4]. За даними Глобального реєстру досліджень захворювань, поширеність міокардиту становить 22 випадки на 100 тис. населення на рік [5, 6]. За даними Ammirati et al. міокардит вважається причиною раптової серцево-судинної смерті в 10-42 % випадків у дітей і молодих людей [5, 6].

Міокардит, як запальне захворювання міокарда, діагностується гістологічними, імунологічними та імуногістологічними методами і може бути зумовлений прямим чи опосередкованим впливом інфекції, інвазії паразитів чи найпростіших, хімічних і фізичних факторів, а також виникати при алергії, аутоімунних захворюваннях і трансплантації серця. Захворювання має різноманітну етіологію та шляхи розвитку, переважно зустрічається у молодого, працездатного населення, призводить до тривалої тимчасової непрацездатності, а важкі випадки є причиною інвалідності та смерті хворих [2, 6]. На сьогодні немає консенсусу щодо механізмів, які визначають процес трансформації гострого міокардиту у хронічну форму та розвитку хронічної шлуночкової дисфункції, що негативно впливає на перебіг захворювання і прогноз [6]. Своєчасна діагностика гострого міокардиту є складною не тільки через варіабельність ступеня вираженості симптомів, але й у зв'язку з відсутністю абсолютно специфічних симптомів і діагностичних критеріїв, тому необхідне подальше вивчення клінічних, етіопатогенетичних особливостей перебігу міокардиту з метою прогнозування несприятливого перебігу захворювання та своєчасного етіопатогенетичного лікування [2].

Мета: дослідити особливості перебігу гострого міокардиту та вплив на якість життя у пацієнтів кардіологічного відділення Тернопільської обласної клінічної лікарні (ТОКЛ), а також зв'язок показників запального синдрому, лізису кардіоміоцитів і серцевої недостатності з фактором росту фібробластів FGF-23.

Матеріали і методи

В процесі дослідження нами було обстежено 42 хворих на гострий неуточненого міокардит. Хворі на міокардит лікувалися протягом 2020-2022 років у кардіологічному відділенні Тернопільської обласної клінічної лікарні. Усі обстежені пацієнти проживали у Тернопільській області. Вік хворих коливався від 18 до 65 років та в середньому становив $(42,1 \pm 1,6)$ роки, тобто це було населення працездатного віку. Аналіз за статтю показав перевагу щодо чоловіків 34 (80,9 %), а жінок було 8 (19,1 %).

За результатами обстеження встановлено, що у 73,8 % хворих початок захворювання був

пов'язаний із застудою та переохолодженням, ще у 26,2 % пацієнтів не вдалося встановити причину виникнення хвороби.

Діагноз міокардиту встановлювали на підставі ретельного вивчення клінічних ознак, даних анамнезу та результатів лабораторно-інструментальних досліджень. Тяжкість перебігу визначалася об'ємом ураження міокарда (вогнищевий або дифузний міокардит), стадією і функціональним класом (ФК) серцевої недостатності, наявністю систолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ), загрозливих для життя порушень ритму і провідності. Усім пацієнтам проводили загальноприйняте клініко-лабораторне обстеження, відповідно до рекомендацій 2014 року Української асоціації кардіологів щодо лікування хворих на міокардит, а також враховували рекомендації Європейської асоціації кардіологів (ESC) 2020 р. [1, 6]. Аналізували наступні показники маркерів запалення: швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), фібриноген, С-реактивний протеїн (СРП); маркерів лізису кардіоміоцитів (креатинфосфокіназа-МВ (КФК-МВ) і тропонін Т); маркерів серцевої недостатності (натрійуретичний пептид (NT-pro BNP)). Усім обстеженим провели визначення фактора росту фібробластів Fibroblast growth factor-23 (FGF-23) як фактора ризику міокардіофіброзу. Визначення рівня С-кінцевого фрагменту FGF-23 в сироватці крові проводили за допомогою набору імуно-ферментного аналізу для *in vitro* діагностики фірми «Elabscience» (США), згідно з відповідною методикою.

Для оцінки якості життя у пацієнтів з гострим міокардитом з проявами СН було проведено опитування із застосуванням Мінесотського опитувальника (Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire). Методика полягала у опитуванні пацієнта щодо наявності фізичних, психологічних симптомів серцевої недостатності, фізично-соціальної функції, а також психоемоційних функцій. При обрахунку результатів підсумовувалися відповіді на 21 запитання, кожне з яких оцінювалося пацієнтом за 6-бальною шкалою Лікерта, де 0 – відсутність ознаки, 5 – значно виражене порушення. Згідно методики 0 – це найкраща якість життя, 105, відповідно, найгірша.

До контрольної групи увійшло 15 практично здорових осіб, співставних за віком і статтю з обстеженими хворими.

Дослідження проводили після підписання поінформованої згоди обстежених пацієнтів та виконане з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», які були затверджені Гельсінкською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Отримані результати опрацьовували статистично в програмі StatSoft Statistica v 10.0. з використанням сформованої бази та при відомому числі спостережень (n). За допомогою критерію Манна-Уїтні визначали відмінності між кількісними ознаками. Статистичну залежність між показниками обчислювали, використовуючи коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

Дослідження виконувалося у рамках науково-дослідної роботи Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України «Комплексний підхід до контролю симптомів, безпосереднього і віддаленого прогнозу в умовах коморбідної патології в клініці внутрішніх хвороб та практиці сімейного лікаря» (№ державної реєстрації 0118U000361).

Результати

За отриманими результатами обстежень встановили наявність міокардиту середньої тяжкості у 29 (69,1 %) госпіталізованих хворих (І група), тяжкий перебіг захворювання діагностовано у 13 (30,9 %) пацієнтів (ІІ група). У хворих на неуточнений міокардит середньої тяжкості середній вік становив $(36,7 \pm 3,2)$ років, а у пацієнтів із тяжким перебігом – $(44,3 \pm 2,9)$ роки.

На інтенсивний біль в ділянці серця, не пов'язаний з фізичним навантаженням скаржились 11 (26,2 %) хворих. Біль був ниючого або колючого характеру та не іррадіював. Ще 5 (11,9 %) хворих відмічали

дискомфорт за грудиною. Задишка, яка посилювалась при незначному фізичному навантаженні була у 33 (78,6 %) обстежених та у низки пацієнтів передувала виникненню болю в ділянці серця. 39 (92,8 %) пацієнтів відмічали підвищену втому, 16 (38,1 %) – відчуття серцебиття, перебоїв в роботі серця були у 12 (28,6 %). Температура підвищувалась до субфебрильних цифр у 12 (28,6 %) хворих на неуточнений міокардит, 7 (16,7 %) пацієнтів відмічали наявність синкопальних та передсинкопальних станів в анамнезі. У результаті аналізу супутніх діагнозів була виявлена гіпертонічна хвороба І ст. у 1 хворого, гіпертонічна хвороба ІІ ст. у 8 пацієнтів, ішемічна хвороба серця у 2 обстежених, хронічний холецистит у 1 пацієнта, аліментарно-конституційного ожиріння у 1 хворого та хронічний тонзиліт у фазі ремісії у 2 пацієнтів.

При аналізі даних об'єктивного обстеження пацієнтів встановлено, що середнє значення систолічного артеріального тиску становило $(129,8 \pm 4,9)$ мм рт. ст., а діастолічного – $(77,2 \pm 1,4)$ мм рт. ст. У 26 хворих (61,9 %) спостерігалася аритмічна активність серця, у 35 (83,3 %) пацієнтів – ослаблення першого тону, у 11 (26,2 %) – систолічний шум над верхівкою серця, у 8 (19,1 %) – посилення другого тону над аортою. При аускультатії легень встановлено ослаблене дихання або наявність вологих хрипів у нижніх відділах у 11 (26,2 %) обстежених. У 15 (35,7 %) хворих відмічено наявність периферичних набряків або пастозності нижніх кінцівок.

За результатом проведених обстежень було встановлено І стадія СН у 11 (26,2 %) хворих, СН ІІ А – у 24 (57,1 %) і СН ІІ Б – у 7 (16,7 %) пацієнтів згідно з класифікацією М. Д. Стражеска і В. Х. Василенка. І функціональний клас (ФК) за класифікацією Нью-Йоркської асоціації серця – NYHA за результатами тесту 6-хвилинної ходи встановлено у 8 (19,0 %) хворих, ФК ІІ – у 12 (28,6 %), ФК ІІІ – у 21 (50 %) пацієнтів (рис. 1), а у 1 (2,4 %) – ІV ФК (NYHA).

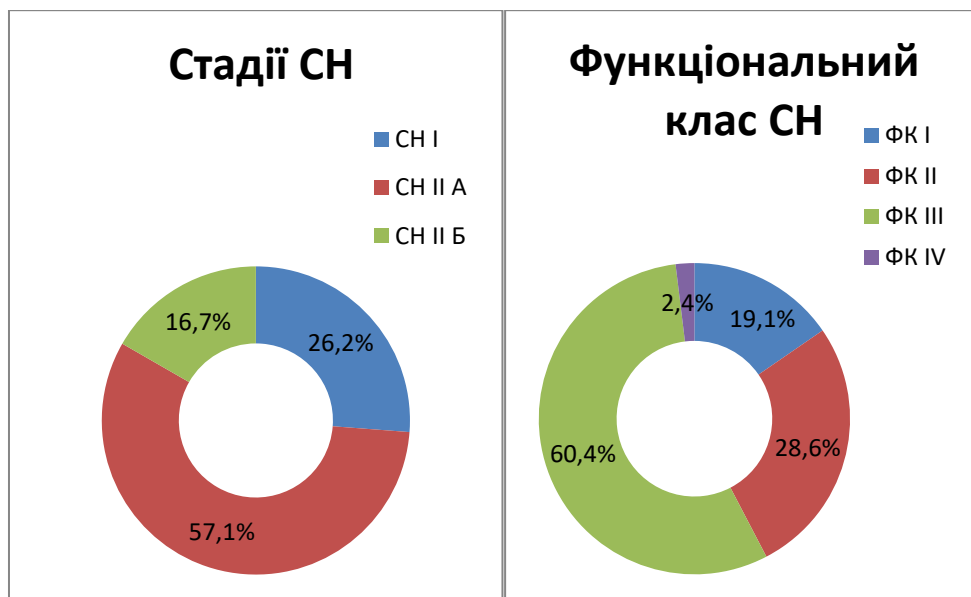


Рисунок 1. Розподіл хворих на міокардит за стадією СН та ФК (NYHA)

Fig. 1. Distribution of patients with myocarditis according to the stage of HF and FC (NYHA)

Обстежені хворі були поділені на групи в залежності від тяжкості перебігу міокардиту: I групу склало 29 (69,1 %) пацієнтів з перебігом середньої тяжкості, а II групу – 13 (30,9 %) хворих з тяжким перебігом.

Оскільки, як відомо, міокардит – це ураження серцевого м'язу запального характеру, нами проводилося визначення маркерів запалення, а саме ШОЕ, СРП та фібриногену (табл. 1). Встановлено, що ШОЕ, СРП та фібриноген в усіх хворих з міокардитом були достовірно вищими у порівнянні з контролем. Середні показники ШОЕ у хворих

з середньо-тяжким перебігом перевищували дані контрольної групи у 2,1 рази ($p < 0,05$), а СРП – у 4,2 рази ($p < 0,05$). ШОЕ та СРП достовірно зростали при порівнянні даних групи хворих з середньо-тяжким та тяжким перебігом. Так, ШОЕ у хворих з тяжким перебігом було на 27,3 % вище ($p < 0,05$), ніж у пацієнтів з середньо-тяжким перебігом, а рівень СРП у II групі перевищував показники I на 35,4 % ($p < 0,05$). Однак, виявлено, що фібриноген достовірно не відрізнявся при порівнянні груп середньо-тяжкого і тяжкого перебігу.

Таблиця 1. Лабораторні показники у пацієнтів з гострим міокардитом ($M \pm m$)Table 1. Laboratory parameters in patients with acute myocarditis ($M \pm m$)

Показники	I група (середньо-тяжкий перебіг) (n=29)	II група (n=13) (тяжкий перебіг)	Контрольна група (n=15)	p
ШОЕ, мм/год	16,8 ± 1,2*	23,1 ± 1,8*	8,1 ± 0,9	=0,02
СРП, мг/л	13,7 ± 1,8*	21,2 ± 2,6*	3,3 ± 0,2	=0,03
КФК-МВ, Од/л	28,6 ± 1,4*	38,9 ± 2,9*	7,4 ± 0,7	=0,001
Фібриноген, г/л	4,6 ± 0,5*	4,8 ± 0,7*	2,9 ± 0,2	=0,6
Тропонін Т, нг/мл	32,6 ± 1,4*	71,7 ± 4,3*	17,7 ± 0,5	=0,001
NT-pro BNP, пг/мл	1286,4 ± 201,3*	3086,9 ± 401,2*	84,2 ± 3,8	=0,001
FGF-23, пг/мл	129,8 ± 8,6*	171,6 ± 16,9*	41,8 ± 3,9	=0,04

Примітка. * - достовірна різниця показників груп хворих і контрольної групи;

p – достовірність різниці між середньо-тяжким і тяжким перебігом міокардиту.

Дані наукової літератури підтверджують діагностичних критеріїв для виявлення цінність тропоніну Т та КФК-МВ як міокардиту. Більше 50 % пацієнтів з

підтвердженням біопсією міокардитом мають підвищений рівень тропоніну Т [6, 7, 8] Рівні маркерів цитолізу (КФК-МВ та тропоніну Т) були проаналізовані для виявлення наявності пошкодження міокарда та його можливого взаємозв'язку з маркерами запального процесу. Наявність цитолітичного синдрому підтверджувалась достовірним зростанням КФК-МВ та тропоніну Т у всіх пацієнтів у порівнянні з контрольною групою. У хворих II групи КФК-МВ перевищував показники пацієнтів з середньо-тяжким перебігом у 1,4 рази ($p=0,001$). Тропонін Т у I групі перевищував показники контролю у 1,8 рази ($p=0,0004$), а у II групі у 4,1 рази ($p=0,0001$). Також спостерігалися достовірно вищі показники тропоніну Т у групі з тяжким перебігом, порівняно з середньо-тяжким ($p=0,001$).

З метою підтвердження наявності СН у обстежених хворих, а також показань до терапії і моніторингу її ефективності було проведено визначення NT-pro BNP. Встановлено значне достовірне підвищення NT-pro BNP у хворих обох груп у порівнянні з контролем. Так, у пацієнтів I групи цей показник був у 12,8 разів вище, ніж у контрольній групі ($p=0,006$), а у хворих II групи зріс у 30,8 разів ($p=0,0001$). При цьому

значення NT-pro BNP у групі з тяжким перебігом міокардиту були у 2,4 рази вищі, ніж у пацієнтів з середньотяжким перебігом ($p=0,001$). Оскільки концентрація пептиду в сироватці крові, за результатами нашого дослідження, була достовірно вищою у хворих II групи, можна стверджувати про асоціацію рівня NT-pro BNP з тяжкістю перебігу захворювання.

У всіх пацієнтів з гострим неуточненим міокардитом було проведено дослідження рівня FGF-23. Встановлено, що в обох групах хворих FGF-23 достовірно перевищував показники контрольної групи. Так, у пацієнтів I групи цей показник зростав у 3,1 рази ($p<0,05$), а II групи – у 3,8 рази ($p<0,05$) порівняно з контролем. При аналізі рівня FGF-23 у групі з тяжким перебігом встановлено зростання на 24,4 % у порівнянні з середньотяжким перебігом ($p=0,04$). Отримані нами результати свідчать про тісний взаємозв'язок FGF-23 з профіброзними процесами у серці в умовах запального ураження міокарда. Ці процеси посилюються з наростанням тяжкості перебігу міокардиту.

Для встановлення взаємозв'язків між лабораторними показниками був здійснений розрахунок коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (табл. 2).

Таблиця 2. Кореляція між лабораторними показниками у пацієнтів з гострим міокардитом.

Table 2. Correlation between laboratory indicators in patients with acute myocarditis.

Показники	ШОЕ	СРП	Фібриноген	КФК-МВ	Тропонін Т	NT-pro BNP	FGF-23
ШОЕ		$r=0,22$, $p>0,14$	$r=0,11$, $p>0,48$	$r=0,27$, $p>0,07$	$r=0,31$, $p<0,03$	$r=0,32$, $p<0,02$	$r=0,33$, $p<0,02$
СРП	$r=0,22$, $p>0,14$		$r=0,28$, $p<0,03$	$r=0,51$, $p<0,001$	$r=0,58$, $p<0,001$	$r=0,64$, $p<0,001$	$r=0,55$, $p<0,001$
Фібриноген	$r=0,11$, $p>0,48$	$r=0,29$, $p<0,03$		$r=0,13$, $p>0,6$	$r=0,13$, $p>0,4$	$r=0,19$, $p>0,2$	$r=0,45$, $p<0,001$
КФК-МВ	$r=0,27$, $p>0,07$	$r=0,51$, $p<0,001$	$r=0,09$, $p>0,6$		$r=0,52$, $p<0,001$	$r=0,32$, $p<0,03$	$r=0,44$, $p<0,003$
Тропонін Т	$r=0,31$, $p<0,03$	$r=0,60$, $p<0,001$	$r=0,13$, $p>0,4$	$r=0,52$, $p<0,001$		$r=0,58$, $p<0,001$	$r=0,46$, $p<0,001$
NT-pro BNP	$r=0,33$, $p<0,02$	$r=0,64$, $p<0,001$	$r=0,19$, $p>0,2$	$r=0,32$, $p<0,03$	$r=0,56$, $p<0,001$		$r=0,47$, $p<0,001$
FGF-23	$r=0,34$, $p<0,02$	$r=0,55$, $p<0,001$	$r=0,45$, $p<0,001$	$r=0,43$, $p<0,003$	$r=0,46$, $p<0,001$	$r=0,46$, $p<0,001$	

За отриманими даними встановлено наявність достовірних зв'язків між СРП та

маркерами цитолізу: КФК-МВ ($r=0,51$, $p<0,001$) та тропоніну Т ($r=0,60$, $p<0,001$).

Також СРП достовірно корелював з фібриногеном ($r=0,29$, $p<0,03$), NT-pro BNP ($r=0,64$, $p<0,001$) та FGF-23 ($r=0,55$, $p<0,001$).

ШОЕ достовірно корелювала з підвищенням тропоніну T ($r=0,31$, $p<0,03$) та NT-pro BNP ($r=0,32$, $p<0,02$), а також з FGF-23 ($r=0,33$, $p<0,02$). Кореляційний аналіз виявив прямий достовірний зв'язок середньої сили між рівнями КФК-МВ та NT-pro BNP ($r=0,32$, $p<0,03$), КФК-МВ та FGF-23 ($r=0,44$, $p<0,003$), та між рівнями КФК-МВ і тропоніну T ($r=0,52$, $p<0,001$). Зростання тропоніну T, в свою чергу, мало достовірний зв'язок з підвищенням NT-pro BNP ($r=0,58$, $p<0,001$). Рівні FGF-23 достовірно корелювали з показником фібриногену ($r=0,45$, $p<0,001$) та тропоніну T ($r=0,46$, $p<0,001$). Також встановлено значну пряму кореляцію між FGF-23 та рівнями маркера серцевої недостатності – NT-pro BNP ($r=0,46$, $p<0,001$).

При оцінці показників якості життя за допомогою Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire було виявлено, що середні значення бального індексу якості життя у пацієнтів з тяжким перебігом міокардиту становили ($59,5 \pm 1,8$), а у групі з перебігом середньої тяжкості – ($49,9 \pm 1,9$). За даними аналізу встановлено достовірне підвищення суми балів у пацієнтів II групи ($p=0,002$), що вказує на погіршення якості життя з наростанням серцевої декомпенсації та тяжкості перебігу міокардиту.

Обговорення

Клінічна картина перебігу міокардиту є різноплановою і залежить від багатьох факторів, зокрема, вираженості запального процесу та поширення ураження міокарда. За патогенезом, клінічними проявами, особливостями перебігу та наслідками міокардиту можна розглядати як гетерогенну групу захворювань, що базуються на спільній гістологічній ознаці — запальному процесі міокарда. Однак, незважаючи на об'єднуючу ознаку, тяжкість перебігу та наслідки захворювання важко передбачити та спрогнозувати, оскільки у 40-60% випадків порушення функції міокарда може відновлюватися спонтанно [9, 10]. У ряді інших випадків може розвиватися дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП), і такі пацієнти часто потребують трансплантації серця [5, 6, 11, 12].

За даними численних спостережень, 5-річна виживаність без трансплантації серця у пацієнтів з ендоміокардіально підтвердженим міокардитом становить 55-80%. Деякі хворі на міокардит раптово помирають, і діагноз міокардиту встановлюється при розтині [10, 11].

Запальний синдром у обстежених нами пацієнтів проявлявся зростанням та ШОЕ. Хоча, за даними літератури ШОЕ і СРП не є специфічними показниками для міокардиту, деякі автори зазначають, що ці показники є позитивними у 80-95 % випадків [5, 6]. Цю інформацію підтверджують і отримані дані проведеного нами дослідження, за результатами якого можна стверджувати про домінуючу роль запального процесу у розвитку клінічного перебігу гострого міокардиту, коли клінічні прояви запальної відповіді організму можуть бути проявами багатьох патогенних шляхів, значною мірою залежати від етіології, яка не завжди може бути встановлена. Різноманіття патогенетичних шляхів може бути результатом прямого проникнення у міокард інфекційних агентів або впливу токсинів, що виділяються патогенами безпосередньо в міокарді чи пошкодження судинного ендотелію [6].

Хоча імунна відповідь організму на запальний процес, зазвичай, специфічна і залежить від етіології міокардиту, загальні ознаки запалення включають інфільтрацію кардіоміоцитів, що призводить до кардіоміолізу і, як наслідок, до патологічного ремоделювання позаклітинного матриксу та прогресування фіброзу міокарда. Активність і поширеність запального процесу у хворих на міокардит тісно пов'язана з тяжкістю захворювання, але навіть якщо клінічні прояви міокардиту неочевидні, вид, ступінь і тривалість запальної реакції організму також визначають результат захворювання, а саме можливість одужання пацієнта без ускладнень, або ж розвитку фіброзу, дилатаційної кардіоміопатії, серцевої недостатності, порушень ритму [8, 12].

З метою встановлення наявності цитолітичного синдрому та підтвердження діагнозу гострого міокардиту застосовують визначення біомаркерів некрозу міокарда (тропонін T, КФК-МВ). За даними деяких

авторів, існує слабка кореляція між виділенням тропоніну Т та тяжкістю серцевої дисфункції [6, 13]. Інші ж науковці стверджують, що у більшості гістологічно підтверджених випадків міокардиту відмічено достовірне зростання маркерів кардіолілізу [8]. Виявлені зміни рівня КФК-МВ та тропоніну Т у нашому дослідженні відображають розвиток цитолітичного синдрому, який, очевидно, виникає внаслідок прямого ураження міокарда з пошкодженням цитоскелету чи руйнування структури кардіоміоцитів з можливою наступною неконтрольованою реакцією імунної системи, яка продовжується навіть після зникнення тригерного фактору [14]. У пацієнтів з тяжким перебігом міокардиту етіологічні чинники можуть викликати розпад компонентів клітин міокарда (дистрофіну і саркогліканового комплексу). Як наслідок, відбуваються зміни структури кардіоміоцитів, порушується регулювання скоротливої функції серця, що обумовлює некроз, або апоптоз кардіоміоцитів. Такі процеси проявляються зростанням маркерів цитолізу та прогресування серцевої недостатності [15].

Серцева недостатність – це комплексний клінічний синдром, що визначає перебіг і прогноз у хворих серцево-судинною патологією, зокрема і міокардитом. За даними авторів, щорічна смертність у пацієнтів з СН І, або безсимптомною дисфункцією ЛШ становить 10 %, а при IV ФК СН цифри сягають 50 % [16]. На сьогоднішній день багато питань щодо виникнення та прогресування серцевої недостатності у пацієнтів з запальними захворюваннями міокарда залишаються без відповіді. Проте, автори одностайно відмічають вплив запального пошкодження серця на процеси патологічного ремоделювання та фіброзу і, як наслідок, розвиток серцевої недостатності [17, 18]. Отримані нами результати дослідження підтверджують дані світової літератури. Так, маркери цитолізу (КФК-МВ та тропонін Т) достовірно корелювали з СРП, а також з NT-про BNP, що свідчить про те, що запальний процес провокує пошкодження кардіоміоцитів, та раптову серцеву смерть [3, 22, 23, 24]. Таким чином, отримані дані свідчать про те, що запальний синдром при гострому міокардиті спричинює пошкодження кардіоміоцитів,

що в свою чергу призводить до розвитку серцевої недостатності.

Фактори росту фібробластів регулюють широкий спектр біологічних функцій, а саме, клітинну проліферацію, відновлення тканин, виживання, міграцію та диференціювання [19]. Згідно з найсучаснішими науковими даними, FGF-23 обговорюється як перспективний біомаркер і предиктор серцево-судинного ризику. FGF-23 експресується у своїй більшості остеоцитами та остеобластами, пригнічує реабсорбцію фосфатів із сечі і знижує активний рівень вітаміну D, а саме $1\alpha, 25$ -дигідроксिवітаміна D3 ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) у нирках [20, 21]. Нещодавні дослідження вказують на можливість вироблення FGF-23 в серці та збільшення його концентрації в умовах серцевого ремоделювання та серцевої недостатності незалежно від функції нирок. На клітинному рівні FGF-23 експресується в кардіоміоцитах та інших клітинах, включаючи серцеві фібробласти, гладкі м'язи судин, ендотеліальні клітини коронарних артерій, а також в запальних макрофагах. Сучасні дані свідчать про те, що секретований серцевими міоцитами FGF-23 може стимулювати профіброзні фактори в міоцитах, індукуючи у фібробластах процеси, які пов'язані з фіброзом, а отже, зумовлюючи паракринним механізмом і серцевий фіброз. Також FGF-23 індукуює прогіпертрофічні гени та сприяє прогресуванню ГЛШ аутокринним і паракринним способом [22].

FGF-23 бере участь у збереженні структурної цілісності серця шляхом активації і трансформації фібробластів до фенотипу міофібробластів. У фізіологічних умовах цей механізм є адаптивним, проте в умовах запального процесу серцеві фібробласти реагують на профіброзні фактори посиленням проліферації та міграції клітин, що призводить до фіброзування серцевого м'язу і проявляється збільшенням жорсткості міокарда, порушенням скоротливості та електричної активності міокарда, провокує виникнення порушень ритму, прогресування серцевої недостатності

провокує зростання профіброзного маркера FGF-23 і, як наслідок, відбувається розвиток серцевої недостатності.

За даними авторів у 25 % пацієнтів із вираженою дисфункцією ЛШ спостерігається розвиток хронічної систолічної дисфункції, ще 25 % прогресує до кінцевої стадії кардіоміопатії. За даними деяких авторів близько половини хворих страждає на ДКМП через декілька років після перенесеного, гістологічно підтвердженого міокардиту [9, 11].

Досі існують суперечки щодо механізмів, які визначають перехід від початкового тригера до запалення міокарда та від гострого ураження міокарда до хронічної дисфункції, проте численні результати досліджень вказують на важливість подальшого вивчення процесів, які обумовлюють перебіг міокардиту, впливають на прогресування серцевої недостатності і, як наслідок не лише істотно погіршують якість життя пацієнтів, але й призводять до необхідності трансплантації серця або смерті [6, 25].

Висновки

1. У всіх обстежених пацієнтів з гострим міокардитом встановлено прояви вираженого цитолітичного синдрому, що підтверджувалося достовірним зростанням КФК МВ і тропоніну Т, яке було більш виражене при тяжкому перебігу міокардиту.

2. Встановлено тісний зв'язок запального процесу і лізису кардіоміоцитів що підтверджувалося прямою достовірною кореляцією між рівнями СРП та КФК-МВ ($r=0,51$, $p<0,001$). Запальний процес у міокарді сприяв наростанню серцевої недостатності, що підтверджувалося достовірною кореляцією СРП з NT-pro BNP ($r=0,64$, $p<0,001$).

3. Рівень фактора росту фібробластів FGF-23 достовірно підвищувався у всіх хворих у порівнянні з контрольною групою та був достовірно вищим у хворих з тяжким перебігом порівняно з середньо-тяжким.

4. Маркери запалення, лізису кардіоміоцитів та серцевої недостатності достовірно корелювали з FGF-23, що підтверджує вплив FGF-23 на характер, тяжкість перебігу міокардиту, прогресування серцевої недостатності.

5. Параметри якості життя у пацієнтів з гострим неуточненим міокардитом достовірно знижуються із погіршенням тяжкості перебігу захворювання та вираженістю серцевої недостатності що підтверджується індексом якості життя ($59,5 \pm 1,8$) у групі з тяжким перебігом та у групі з перебігом середньої тяжкості – ($49,9 \pm 1,9$).

Список літератури

1. Kovalenko VM, Nesukay EG, Cherniuk SV, Kozliuk AS, Kirichenko RM. Діагностика та лікування міокардиту. УКЖ [інтернет]. 9Вер2021 [cited 27Квіт2023];28(3):67-8. DOI: <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.3.6788>
2. Коваленко ВМ, Несукай ОГ, Чернюк СВ., Поленова НС, Кириченко РМ, Гіреш ІЙ, та ін. Діагностика міокардиту як одна з актуальних проблем кардіології. Український кардіологічний журнал. 2020;4(27):78–89. DOI: <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.4.7889>
3. Valiton V, Carballo D, Seebach JD, Meyer P. La myocardite en 2020 [Myocarditis in 2020]. Revue medicale suisse. 2020;16(696):1133–1139. PMID: 32496701.
4. Lampejo T, Durkin SM, Bhatt N, Guttman O. Acute myocarditis: aetiology, diagnosis and management. Clinical medicine (London, England). 2021;21(5):e505–e510. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0121>
5. Ammirati E, Cipriani M, Moro C, Raineri C, Pini D, Sormani P et.al. Registro Lombardo delle Miocarditi. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry. Circulation. 2018;138(11):1088–1099. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035319>
6. Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Birnie DH, Brambatti M, et.al. Management of Acute Myocarditis and

- Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. Circulation. Heart failure. 2020;13(11):e007405. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405>
7. Waliany S, Neal J, Reddy S, Wakelee H, Shah SA, Srinivaset et. al. Myocarditis Surveillance With High-Sensitivity Troponin I During Cancer Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors. J Am Coll Cardiol CardioOnc. 2021;3(1):137–139. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.004>
8. Al-Akchar M, Shams P, Kiel J. Acute Myocarditis. [Updated 2022 Nov 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 28722877.
9. Escher F, Kühl U, Lassner D, Schultheiss HP. Cardiomyopathies - The special entity of myocarditis and inflammatory cardiomyopathy. Journal of Cardiology and Cardiovascular Medicine. (2019);4:053-070. DOI: <https://doi.org/10.29328/journal.jccm.1001041>
10. Kim MJ, Jung HO, Kim H, Bae Y, Lee SY, Jeon DS. 10-year survival outcome after clinically suspected acute myocarditis in adults: A nationwide study in the pre-COVID-19 era. PLoS One. 2023;18(1):e0281296. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281296>

11. Fu M, Kontogeorgos S, Thunström E, Zverkova Sandström T, Kroon C, Bollano E et al. Trends in myocarditis incidence, complications and mortality in Sweden from 2000 to 2014. Scientific reports. 2022;12(1):1810. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05951-z>
12. Suresh A, Martens P, Tang WHW. Biomarkers for Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. Current heart failure reports. 2022;19(5):346–355. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11897-022-00569-8>
13. Gilotra NA, Minkove N, Bennett MK, Tedford RJ, Steenbergen C, Judge DP et al. Lack of relationship between serum cardiac troponin i level and giant cell myocarditis diagnosis and outcomes. J Card Fail. 2016;22:583–585. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.12.022>
14. Badorff C, Lee GH, Lamphear BJ, Martone ME, Campbell KP, Rhoads RE, Knowlton KU. Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin: evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy. Nat Med. 1999;5(3):320–6. DOI: <https://doi.org/10.1038/6543>
15. Basso C. Myocarditis. N Engl J Med. 2022;387(16):1488–1500. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2114478>
16. Василенко АМ. Павлова ЮВ. Структурно-функціональні зміни серця у хворих на міокардит при різних ступенях серцевої недостатності та на тлі лікування. Медичні перспективи. 2010;15(2):47–53. Доступно на: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mp_2010_15_2_12
17. Xuan Y, Chen C, Wen Z, Wang DW. The Roles of Cardiac Fibroblasts and Endothelial Cells in Myocarditis. Frontiers in cardiovascular medicine. 2022;9:882027. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.882027>
18. Jiang W, Xiong Y, Li X, Yang Y. Cardiac Fibrosis: Cellular Effectors, Molecular Pathways, and Exosomal Roles. Frontiers in cardiovascular medicine. 2021;8:715258. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.715258>
19. Petit I, Levy A, Estrach S, Féral CC, Trentin AG, Dingli F et al. Fibroblast growth factor-2 bound to specific dermal fibroblast-derived extracellular vesicles is protected from degradation. Sci Rep. 2022;12(1):22131. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26217-8>
20. Ishigami J, Honda Y, Karger AB, Coresh J, Selvin E, Lutsey PL et al. Changes in Serum Intact Fibroblast Growth Factor 23 Concentrations From Midlife to Late Life and Their Predictors in the Community: The ARIC Study. Mayo Clinic proceedings. Innovations, quality & outcomes. 2022;6(3):209–217. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2022.03.002>
21. Nakano T, Kishimoto H, Tokumoto M. Direct and indirect effects of fibroblast growth factor 23 on the heart. Frontiers in endocrinology. 2023;14:1059179. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1059179>
22. Leifheit-Nestler M, Haffner D. Paracrine Effects of FGF23 on the Heart. Front Endocrinol (Lausanne). 2018;9:278. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00278>
23. Elzayat RS, Bahbah WA, Elzaia RS, Elgazzar BA. Fibroblast growth factor 23 in children with or without heart failure: a prospective study. BMJ paediatrics open. 2023;7(1):e001753. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2022-001753>
24. Hao H, Li X, Li Q, Lin H, Chen Z, Xie J et al. FGF23 promotes myocardial fibrosis in mice through activation of β -catenin. Oncotarget. 2016;7(40):64649–64664. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11623>
25. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT Jr. The Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology. 2016;68(21):2348–2364. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.937>

Отримано: 11.04.2023 року
Прийнято до друку: 09.06.2023 року

K. Myndziv^{A, B, C, D}, N. Yarema^{A, E, F}
myndziv@tdmu.edu.ua

FEATURES OF INFLAMMATORY AND CYTOLYTIC SYNDROMES AND THEIR INFLUENCE ON THE DEVELOPMENT OF CARDIOMYOFIBROSIS IN PATIENTS WITH MYOCARDITIS WITH HEART FAILURE

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

ABSTRACT. The activity and duration of the inflammatory process in myocarditis affects the severity of the course of myocarditis and determines the development of cardiomyofibrosis, arrhythmias, dilatation syndrome, the occurrence and progression of heart failure. The mechanisms that affect the transition from an active inflammatory process to chronic ventricular dysfunction have not yet been elucidated.

Aim. To study the peculiarities of the course of acute myocarditis and the impact on the quality of life of patients, the relationship between indicators of the inflammatory syndrome, cardiomyocyte lysis and heart failure with FGF-23.

Materials and methods. The clinical course of acute myocarditis of unknown etiology in 42 adults, laboratory parameters related to the severity of the course and the processes of myocardial fibrosis were analyzed. Statistical

processing of the research results was carried out using the StatSoft Statistica v 10.0 program with a known number of observations (n). Spearman's rank correlation coefficient was calculated.

Results. Myocarditis was mainly of medium-severe course (69.1%) with heart failure (HF) of II A stage (59.5%). 35.7% of patients had complex rhythm and conduction disorders. A reliable increase in Creatine Kinase-MB and troponin T was established, which was more pronounced in severe myocarditis. Markers of inflammation (CRP, fibrinogen), cardiomyocyte lysis (Creatine Kinase-MB, troponin T) and fibroblast growth factor 23 (FGF-23) were reliably correlated with each other. The inflammatory process in the myocardium contributed to the growth of heart failure, which was confirmed by a reliable correlation of CRP with NT-pro BNP ($r=0.64$, $p<0.001$).

Conclusions. In patients with acute myocarditis, manifestations of pronounced cytolytic syndrome were established. The inflammatory process was closely related to the lysis of cardiomyocytes and contributed to the development of heart failure. Fibroblast growth factor FGF-23 significantly increased with increasing severity of myocarditis and significantly correlated with markers of inflammation, cardiomyocyte lysis, and heart failure. The quality of life of patients with acute myocarditis significantly decreases with the worsening of the severity of the course of the disease and the severity of heart failure.

Key words: myocarditis, heart failure, fibroblast growth factor FGF-23, quality of life

For citation: Myndziv I, Yarema N. Features of inflammatory and cytolytic syndromes and their influence on the development of cardiomyofibrosis in patients with myocarditis with heart failure. Actual problems of modern medicine. 2023;11:37-47. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-05> (in Ukrainian)

Information about author

Kateryna Myndziv, Assistant Professor of the Department of Physical Therapy, Occupational Therapy and Physical Education, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maydan

Voli, 1, 46001, Ternopil, Ukraine, e-mail: myndziv@tdmu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1025-973X>
Nadiya Yarema, DSc, Medicine, Professor of Higher Education Institution of the Department of Internal Medicine No.1, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Maydan Voli, 1, 46001, Ternopil, Ukraine, e-mail: nyarema@yahoo.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4378-1084>

References

- Kovalenko VM, Nesukay EG, Cherniuk SV, Kozliuk AS, Kirichenko RM. Diagnosis and treatment of myocarditis. UJC [Internet]. 9Sep.2021 [cited 16Mar.2023];28(3):67-8. [in Ukrainian]. DOI: <https://doi.org/10.31928/1608-635X-2021.3.6788>.
- Kovalenko VM, Nesukay EG, Cherniuk SV, Polenova NS, Kirichenko RM, Giresch II, Titov EY, Kozliuk AS, Botsiuk YA. Diagnosis of myocarditis as one of the actual problems in cardiology. UJC [Internet]. 1Oct.2020 [cited 16Mar.2023];27(4):78-9. [in Ukrainian]. DOI: <http://doi.org/10.31928/1608-635X-2020.4.7889>
- Valiton V, Carballo D, Seebach JD, Meyer P. La myocardite en. [Myocarditis in 2020]. Rev Med Suisse. 2020; 16(696):1133-1139. French. PMID: 32496701.
- Lampejo T, Durkin SM, Bhatt N, Guttmann O. Acute myocarditis: aetiology, diagnosis and management. Clin Med (Lond). 2021; 21(5):e505-e510. DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmed.2021-0121>
- Ammirati E, Cipriani M, Moro C, Raineri C, Pini D, Sormani P, et al. Registro Lombardo delle Miocarditi. Clinical Presentation and Outcome in a Contemporary Cohort of Patients With Acute Myocarditis: Multicenter Lombardy Registry. Circulation. 2018; 138(11):1088-1099. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035319>
- Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, Basso C, Bimie DH, Brambatti M, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. Circ Heart Fail. 2020; 13(11):e007405. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405>
- Waliany S, Neal JW, Reddy S, Wakelee H, Shah SA, Srinivas S, et al. Myocarditis Surveillance with High-Sensitivity Troponin I During Cancer Treatment with Immune Checkpoint Inhibitors. JACC CardioOncol. 2021; 3(1):137-139. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.004>
- Al-Akchar M, Shams P, Kiel J. Acute Myocarditis. [Updated 2022 Nov 27]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 28722877.
- Escher F, Tschöpe C, Lassner D, Schultheiss HP. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: from diagnosis to treatment. Turk Kardiyol Dern Ars. 2015; 43(8):739-48. DOI: <https://doi.org/10.29328/journal.iccm.1001041>
- Kim MJ, Jung HO, Kim H, Bae Y, Lee SY, Jeon DS. 10-year survival outcome after clinically suspected acute myocarditis in adults: A nationwide study in the pre-COVID-19 era. PLoS One. 2023; 18(1):e0281296. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281296>
- Fu M, Kontogeorgos S, Thunström E, Zverkova Sandström T, Kroon C, Bollano E, Schauffelberger M, Rosengren A. Trends in myocarditis incidence, complications and mortality in Sweden from 2000 to 2014. Sci Rep. 2022; 12(1):1810. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-05951-z>
- Suresh, A., Martens, P. & Tang, W.H.W. Biomarkers for Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. Curr Heart Fail Rep. 2022; 19: 346–355. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11897-022-00569-8>
- Gilotra NA, Minkove N, Bennett MK, Tedford RJ, Steenberg C, Judge DP, et al. Lack of Relationship Between Serum Cardiac Troponin I Level and Giant Cell Myocarditis Diagnosis and Outcomes. J Card Fail. 2016; 22(7):583-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.12.022>
- Mohamud Y, Li B, Bahreyni A, Luo H. Mitochondria Dysfunction at the Heart of Viral Myocarditis: Mechanistic Insights and Therapeutic Implications. Viruses. 2023; 15(2):351. DOI: <https://doi.org/10.1038/6543>
- Basso C. Myocarditis. N Engl J Med. 2022; 387(16):1488-1500. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra2114478>
- Vasylenko A, Pavlova Yu. Structural and functional changes of the heart in patients with myocarditis with various degrees of heart failure and on the background of treatment. Medycyna perspektyvi. 2010;15(2):47-53. [in Ukrainian]. Available: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Mp_2010_15_2_12
- Xuan Y, Chen C, Wen Z, Wang DW. The Roles of Cardiac Fibroblasts and Endothelial Cells in Myocarditis. Front Cardiovasc Med. 2022; 9:882027. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.882027>
- Jiang W, Xiong Y, Li X, Yang Y. Cardiac Fibrosis: Cellular Effectors, Molecular Pathways, and Exosomal Roles. Front Cardiovasc Med. 2021; 8:715258. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.715258>
- Petit I, Levy A, Estrach S, Féral CC, Trentin AG, Dingli F, et al. Fibroblast growth factor-2 bound to specific dermal fibroblast-derived extracellular vesicles is protected from degradation. Sci Rep. 2022; 12(1):22131. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-26217-8>
- Ishigami J, Honda Y, Karger AB, Coresh J, Selvin E, Lutsey PL, Matsushita K. 18-year change in serum intact fibroblast growth factor 23 from midlife to late life and risk of mortality: the ARIC Study. Eur J Endocrinol. 2022; 187(1):39-47. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mavocpigo.2022.03.002>
- Nakano T, Kishimoto H, Tokumoto M. Direct and indirect effects of fibroblast growth factor 23 on the heart. Front Endocrinol (Lausanne). 2023; 14:1059179. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1059179>
- Leifheit-Nestler M, Haffner D. Paracrine Effects of FGF23 on the Heart. Front Endocrinol (Lausanne). 2018; 9:278. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00278>

23. Elzayat RS, Bahbah WA, Elzaia RS, Elgazzar BA. Fibroblast growth factor 23 in children with or without heart failure: a prospective study. *BMJ Paediatr Open*. 2023; 7(1):e001753. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmjpo-2022-001753>
24. Hao H, Li X, Li Q, Lin H, Chen Z, Xie J, et al. FGF23 promotes myocardial fibrosis in mice through activation of β -catenin. *Oncotarget*. 2016; 7(40):64649-64664. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.11623>
25. Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, Cooper LT Jr. The Quest for New Approaches in Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2016; 68(21):2348-2364. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.09.937>

Received: 11.04.2023

Accepted: 09.06.2023

DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-06>

УДК 616.216.1: 616.379-008.64

О. В. Огнівенко^{A, B, C, D}, **М. М. Попов**^{A, C, E, F}
ognivo38@gmail.com

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ДЕФЛЮ СІЛЬВЕР НІС У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ РИНОСИНУСИТ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

АНОТАЦІЯ. Гострий риносинусит є одним із найпоширеніших захворювань, яке охоплює до 15% населення світу щороку і може спостерігатися в будь-якому віці. Положення EPOS 2020 не передбачають призначення антибіотиків при гострому вірусному та гострому поствірусному риносинуситі. Так виникає необхідність пошуку лікарських засобів для поліпшення самопочуття пацієнтів, прискорення одужання та запобігання ускладнень. Одними з таких перспективних засобів боротьби з вірусною та бактеріальною інфекцією Лор-органів є застосування препаратів з наночастинами срібла.

Мета. Вивчення ефективності застосування Дефлю Сільвер Ніс в лікуванні хворих на гострий риносинусит, дослідження його впливу на клінічний перебіг захворювання та параметри місцевого імунітету.

Матеріали та методи. Під нашим спостереженням знаходилися дві групи хворих на гострий риносинусит. Першу групу (основну) склали 32 пацієнти, які разом із традиційною симптоматичною терапією (сольовий розчин ітраназально по 2 впорскування 3 рази на добу, полівітаміни) отримували спрій Дефлю Сільвер Ніс (інтраназально по 2 впорскування 3 рази на день протягом 7 діб). Препарат застосовували з 3 доби від початку захворювання. Другу групу (група порівняння) склали 30 пацієнтів, які отримували аналогічну терапію, за винятком Дефлю Сільвер Ніс. Клінічні обстеження та дослідження місцевого імунітету проводилися до та після початку терапії на 3 та 7 добу (на 6 та 10 день захворювання). Як показник норми використовували результати обстеження 10 здорових осіб. Були вивчені риноцитограми (цитологічні дослідження зішкрябу зі слизової оболонки носу), дослідження імуноглобулінів, лізоциму, катіонних білків проводили в ротоглотковому секреті.

Результати. Клінічні спостереження показали, що під впливом Дефлю Сільвер Ніс у хворих на гострий риносинусит на 3 добу від початку лікування відзначалось помітне зменшення або повне зникнення клінічних симптомів захворювання. У риноциторгмах вже на 3 добу лікування у хворих основної групи відмічалось зменшення в слизовій оболонці носа зруйнованих клітин та відсотка лімфоцитів в зішкрябі клітин плоского та призматичного епітелію. На 7 добу застосування Дефлю Сільвер Ніс у пацієнтів 1 групи відбувається зниження до показників норми в носовому секреті рівня всіх протимікробних факторів. В цей строк запальний процес було купіровано і у переважній більшості пацієнтів основної групи не спостерігалось надмірного набряку слизової оболонки носа. У 2 групі пацієнтів таких позитивних зрушень не відмічалось.

Висновок. Застосування інтраназально Дефлю Сільвер Ніс позитивно впливає на клінічний перебіг гострого риносинуситу, сприяє як попередженню бактеріальних ускладнень, так і підвищенню місцевої імунореактивності організму. Під впливом назального спрею зменшується тривалість захворювання та покращується якість життя пацієнтів.

Ключові слова: риносинусит, Дефлю Сільвер Ніс, імунітет

Для цитування: Огнівенко ОВ, Попов ММ. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ДЕФЛЮ СІЛЬВЕР НІС У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ РИНОСИНУСИТ. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023;11:48-55. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-06>

Інформація про авторів

Олена Володимирівна Огнівенко, к. мед. н., доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків,

Україна, 06122, e-mail: ognivo38@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3936-0305>
 Микола Миколайович Попов, д. мед. н., професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету, Харківський національний

університет імені В. Н. Каразіна, майдан Свободи, 6, Харків, Україна, 06122, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>

Вступ

Гострий риносинусит (ГРС) є одним із найпоширеніших захворювань, яке охоплює до 15% населення світу щороку і може спостерігатися в будь-якому віці [1, 2].

Запальний процес може бути як гострим, так і мати хронічний перебіг [3].

У рекомендаціях EPOS 2020 наведена класифікація ГРС, відповідно до якої розрізняють гострий вірусний риносинусит (ГВРС) – до 5 діб, гострий поствірусний риносинусит (ГПВРС) – після 5 діб, і гострий бактеріальний РС (ГБРС) – після 10 діб. Згідно з критеріями EPOS 2020, симптоми ГРС зберігаються до 12 тижнів [4].

Ключовим моментом патогенезу ГРС є порушення дренажної функції навколоносових пазух та порожнини носу, запалення та гіперсекреція слизу. У виникненні та розвитку ГРС велику роль відіграють імунні порушення місцевого характеру.

У 60-65% випадків хворі на ГРС лікуються амбулаторно.

Ведення хворих на ГВРС на засадах доказової медицини передбачає використання інтраназальних кортикостероїдів, деконгестантів, фітотерапії, сольових назальних спреїв або крапель [5].

Положення EPOS 2020 не передбачають призначення антибіотиків при ГВРС та ГПВРС [4].

Через поширення ГРС виникає необхідність пошуку лікарських засобів для поліпшення самопочуття пацієнтів, прискорення одужання та запобігання ускладнень.

Одними з таких перспективних засобів боротьби з вірусною та бактеріальною інфекцією Лор-органів є застосування препаратів з наночастинами срібла [6]. Антивірусна активність наночастинок може бути обумовлена блокуванням зв'язування вірусу з клітиною за рахунок зміни структури вірусних капсидних білків, а також через модифікацію мембранного потенціалу клітини [7]. Механізм протибактеріальної дії наночастинок срібла полягає у взаємодії з пептидогліканом клітинної стінки бактерій, порушення її структури та індукція загибелі клітини [8].

Кожен з компонентів Дефлю Сільвер Ніс відіграє важливу роль в усуненні нежитю та

запобіганні фарингіту і аденоїдиту. Разом вони утворюють активну комбінацію і підсилюють дію один одного.

Колоїдне срібло має широкий спектр антибактеріальної, протівірусної та протигрибкової дії. Екстракт ісландського моху має чудові бактерицидні та в'яжучі властивості, ефективно усуває запалення.

Тимол (похідне чебрецю) має потужну антисептичну дію. Вітамін Е, А та декспантенол допомагають відновити тканини, які ушкоджені.

Метою цієї роботи стало вивчення ефективності застосування Дефлю Сільвер Ніс в лікуванні хворих на ГРС, дослідження його впливу на клінічний перебіг захворювання та параметри місцевого імунітету.

Матеріали та методи

Під нашим спостереженням знаходилися дві групи хворих на гострий риносинусит (ГРС). Першу групу (основну) склали 32 пацієнти, які разом із традиційною симптоматичною терапією (сольовий розчин ітраназально по 2 впорскування 3 рази на добу, полівітаміни) отримували спрій Дефлю Сільвер Ніс (інтраназально по 2 впорскування 3 рази на день протягом 7 діб). Препарат застосовували на 3 добу від початку захворювання.

Другу групу (група порівняння) склали 30 пацієнтів, які отримували аналогічну терапію, за винятком Дефлю Сільвер Ніс.

Клінічні обстеження та дослідження місцевого імунітету проводилися до та після початку терапії на 3 та 7 добу (на 6 та 10 день захворювання). Як показник норми використовували результати обстеження 10 здорових осіб.

Були вивчені риноцитограми (цитологічні дослідження зішкрябу зі слизової оболонки носу), дослідження імуноглобулінів, лізоциму, катіонних білків проводили в ротоглотковому секреті.

Рівень sIg A, mIgA, Ig G вивчали методом ІФА, згідно з інструкцією.

Рівень лізоциму в ротоглотковому секреті визначали методом дифузії в агарі [9].

Катіонні білки (HNP, α -дефензини) визначали імуноферментним методом за допомогою реактивів фірми Bender Medsystems (Австрія).

У роботі використовували методи математичної статистики для аналізу отриманих даних. Зокрема, методи оцінки, за допомогою яких з певною імовірністю зроблені висновки відповідно параметрів розподілу; для визначення розбіжності між середніми значеннями використовували параметричний *t*-критерій Ст'юдента і непараметричний – *T*-критерій Вілкоксона. Перевірка знайдених розбіжностей проводилася на рівні вагомості $p < 0,05$. Дані у тексті наведені у вигляді середнього арифметичного значення *M* та середньої похибки середнього арифметичного ($M \pm m$).

Результати та обговорення

Клінічні спостереження показали, що під впливом Дефлю Сільвер Ніс у хворих на ГРС, на 3

добу від початку лікування відзначалось помітне зменшення або повне зникнення окремих клінічних симптомів захворювання: відновлення носового подиху спостерігалось у 50,0 % хворих (у групі порівняння – 30,0 %), зменшення виділень із носа у 68,7 % хворих (у групі порівняння – 30,0 %), і повне їхнє припинення у 31,2 % пацієнтів (у групі порівняння у 3,3 %). Відновлення нюху відбувалося у 50,0 % пацієнтів (у групі порівняння – 10,0 %), у 84,3 % пацієнтів зникала біль при пальпації V пари черепно-мозкових нервів (ЧМН) і перкусії в проекції верхньощелепної пазухи (у групі порівняння – 40,0 %) (табл. 1). У всіх хворих, що застосовували Дефлю Сільвер Ніс, помітно поліпшувалося загальне самопочуття.

Таблиця 1. Динаміка клінічних показників хворих на ГРС під впливом терапії

Table 1. Dynamics of clinical indicators of patients with ARS under the influence of therapy

Динаміка клінічних даних		Основна група	Група порівняння
До лікування		32	30
Носова обструкція		32	30
Виділення	Слизові	31	30
	Слизово-гнійні	-	-
Погіршення нюху		20	21
Підвищення температури тіла (37,5 – 38,0 С)		19	20
Набряк слизової оболонки носа		32	30
3-я доба лікування (6 доба захворювання)			
Носова обструкція		16	21
Виділення	Слизові	18	12
	Слизово-гнійні	4	17
Погіршення нюху		16	27
Підвищення температури тіла (37,2 – 37,5 С)		3	8
Набряк слизової оболонки носа		25	28
7-а доба лікування (10 доба захворювання)			
Носова обструкція		2	15
Виділення з носа	Слизові	-	3
	Слизово-гнійні	-	12
Погіршення нюху		-	4
Підвищення температури тіла (37,2 – 37,5 С)		-	12
Набряк слизової оболонки носа		12	26

На 7 добу лікування 6,2 % пацієнтів основної групи відзначали закладеність носа (у групі порівняння - 50,0 %) і не один не скаржився на виділення з носа. У групі порівняння 10,0 % хворих відзначали слизові, а 40,0 % - слизово-гнійні виділення з носа. У всіх пацієнтів основної групи повністю відновлювався нюх (у групі порівняння – у 86,7 %). При передній риноскопії у 37,5 % пацієнтів основної групи й у 86,6 пацієнтів групи порівняння спостерігалась помірна набряклість слизової оболонки порожнини носа.

Вивчення риноциторгам хворих 1 та 2 групи до лікування засвідчило, що у зішкрябу з слизової оболонки носа спостерігається підвищений відсоток зруйнованих клітин, а також клітин плоского та призматичного епітелію у порівнянні зі здоровими особами.

Також у хворих відмічалось підвищення більше ніж в 6 разів відсотка лімфоцитів (табл. 2). Під впливом застосування Дефлю Сільвер Ніс вже на 3 добу лікування у хворих 1 групи відмічалось зменшення в слизовій оболонці носа зруйнованих клітин та відсотка лімфоцитів в зішкрябі клітин плоского та призматичного епітелію. У 2 групі пацієнтів таких зрушень не відмічалось. На 7 добу лікування у пацієнтів 2 групи риноцитограма відносно не відрізнялась від осіб контрольної групи, що вказувало на купіровання гострого запального процесу та відновлення архітектоніки слизової оболонки носу. У 2 групи пацієнтів показники риноцитограми були вище ніж у пацієнтів 1 групи та осіб контрольної групи (табл. 2). У цих хворих гострий запальний процес мав лише тенденцію до зменшення.

Таблиця 2. Риноцитограма хворих на ГРС до та після застосування Дефлю Сільвер Ніс
Table 2. Rhinocytogram of patients with ARS before and after using Deflu Silver Nose

Показники	1 група	2 група	Контрольна група	Доба лікування
Зруйновані клітини, %	24,6 ±2,1* 16,5 ±1,9* 9,3 ±1,1**	23,7 ±2,2* 20,9 ±2,1* 14,6 ±1,5*	8,6 ±0,9	До лікування 3 доба лікування 7 доба лікування
Клітини плоского епітелію, %	20,5 ±2,1 15,3 ±1,6*** 9,1 ±0,9**	21,2 ±2,2 19,8 ±1,7* 15,5 ±1,5*	7,3 ±0,8	До лікування 3 доба лікування 7 доба лікування
Клітини призматичного епітелію, %	6,3 ±0,5 4,2 ±0,3*** 3,2 ±0,2*	6,0 ±0,6 5,1 ±0,4* 4,3 ±0,3	2,8 ±0,2	До лікування 3 доба лікування 7 доба лікування
Лімфоцити, %	19,6 ±1,8* 11,3 ±1,2*** 3,5 ±1,0	18,9 ±1,9* 17,5 ±1,1* 6,8 ±0,8	2,9 ± 0,2	До лікування 3 доба лікування 7 доба лікування
Нейтрофільні лейкоцити, %	27,5 ±2,0 51,4 ±6,0 74,8 ±6,8	28,3 ±1,8 35,3 ±4,1 57,6 ±6,2	77,3 ±5,4	До лікування 3 доба лікування 7 доба лікування
Базофільні лейкоцити, %	1,5 ±0,1* 1,3 ±0,2 1,1 ±0,1	1,6 ±0,1* 1,4 ±0,2 1,2 ±0,2	1,1 ± 0,1	До лікування 3 доба лікування 7 доба лікування

Примітка: * - $p < 0.05$ між показниками 1, 2 групи 3 групи
* * - $p < 0.05$ між показниками 1 і 2 групи

Таблиця 3. Рівень sIgA, mIgA, Ig та лізоциму в ротоглотковому секреті хворих на ГРС до та після лікування Дефлю Сільвер Ніс

Table 3. The level of sIgA, mIgA, Ig and lysozyme in the oropharyngeal secretions of patients with ARS before and after the treatment with Deflu Silver Nose

Показники	1 група	2 група	Контрольна група	Доба лікування
sIg A , г/л	0,77 ±0,08 0,82 ±0,07 0,35 ±0,08	0,75 ±0,06 0,69 ±0,08 0,47 ±0,07	0,33 ±0,03	До лікування 3 доба лікування 7 доба лікування
mIgA, г/л	0,34 ±0,03 0,22 ±0,02 0,17 ±0,03	0,33 ±0,02 0,27 ±0,03 0,21 ±0,02	0,16 ±0,02	До лікування 3 доба лікування 7 доба лікування
Ig G, г/л	0,91 ±0,09 * 0,83 ±0,08 * 0,67 ±0,06 **	0,90 ±0,08 * 0,85 ±0,07 * 0,79 ±0,07 *	0,66 ±0,03	До лікування 3 доба лікування 7 доба лікування
Лізоцим, мг/л	610,2 ±31,5 * 742,1 ± 28,7 *** 477,5 ±26,3 **	609,2 ± 28,5 * 582,5 ±29,3 * 538,3 ±27,5 *	461,6 ±25,1	До лікування 3 доба лікування 7 доба лікування

Примітка: * - $p < 0.05$ між показниками 1, 2 групи 3 групи

** - $p < 0.05$ між показниками 1 і 2 групи

Таблиця 4. Рівень HNP в ротоглотковому та носовому секреті хворих на ГРС до та після лікування Дефлю Сільвер Ніс

Table 4. The level of HNP in the oropharyngeal and nasal secretions of patients with ARS before and after the treatment with Deflu Silver Nose

Показники, нг/мл	1 група	2 група	Контрольна група	Доба лікування
Носовий секрет	201,5 ±19,6 253,3 ±19,4 * 90,6 ± 11,2 **	201,5 ±19,6 163,8 ±18,2 139,4 ±14,8	-	До лікування 3 доба лікування 7 доба лікування
Ротоглотковий секрет	164,9 ± 17,1 * 190,5 ±1 7,6 *** 81,2 ± 9,6 **	165,5 ±18,2 * 112,8 ±18,7 * 113,6 ± 12,1 *	79,1 ±6,3	До лікування 3 доба лікування 7 доба лікування

Примітка: * - $p < 0.05$ між показниками 1, 2 групи 3 групи

** - $p < 0.05$ між показниками 1 і 2 групи

В показниках місцевого імунітету відбувались наступні зміни (табл. 3, 4). Під впливом Дефлю Сільвер Ніс у хворих першої групи на 3 добу лікування спостерігалось помірне підвищення в ротоглотковому секреті рівня sIgA, лізоциму та дефензинів, а рівні сироваткових mIgA та IgG при цьому декілька знижувались. Підвищення вмісту цих антимікробних факторів в ротоглотковому та носовому секреті імовірно було пов'язано зі здатністю Дефлю Сільвер Ніс чинити активуючий вплив на лімфоцити та нейтрофільні лейкоцити, які інфільтрують слизову оболонку носа. Зниження рівня сироваткових mIgA та IgG в

носовому секреті скоріш за все пов'язано зі зниженням запального процесу в порожнині носа та зменшенням трансудації білків крові через судинну стінку. На 7 добу застосування Дефлю Сільвер Ніс відбувається зниження до показників норми в носовому секреті рівня всіх протимікробних факторів. Слід зауважити, що в цей строк запальний процес було купіровано і у переважної більшості пацієнтів не спостерігалось надмірного набряку слизової оболонки носа. У хворих 2 групи, які не отримували Дефлю Сільвер Ніс, на відміну від хворих 1 групи, які отримували Дефлю Сільвер Ніс, на 3 добу лікування не один з факторів місцевого імунітету не підвищувався, а

на 7 добу лікування (10 день захворювання) залишались підвищеними, що кореспондувалось з подовженням запального процесу в порожнині носу та відповідними порушеннями в архітектоніці слизової оболонки носа.

Обговорення

Застосування спрею Дефлю Сільвер Ніс впливає на мікробну флору носової порожнини та фагоцитарні фактори захисту організму. Під впливом препаратів срібла спостерігались зміни рівня імуноглобулінів, лізоциму та катіонних білків у ротоглотковому та носовому секреті. Це пов'язано зі здатністю Дефлю Сільвер Ніс активно впливати на лімфоцити та нейтрофільні лейкоцити, які інфільтрують слизову оболонку носа, а також трансудацію катіонних білків, які

мають антимікробну та імунну активність. Разом ці фактори зупиняють запалення та утворюють підґрунтя для відновлення слизової оболонки носу.

Висновки

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що Дефлю Сільвер Ніс позитивно впливає на клінічний перебіг гострого риносинуситу, сприяє як попередженню бактеріальних ускладнень, так і підвищенню місцевої імунореактивності організму. Під впливом Дефлю Сільвер Ніс зменшується тривалість захворювання та покращується якість життя окремих пацієнтів. Отримані дані підтверджують високу терапевтичну ефективність Дефлю Сільвер Ніс й доцільність його застосування в лікуванні ГРС.

Список літератури

1. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Kumar KA, Kramper M, et al. Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Apr;152(4):598-609. DOI: <https://doi.org/10.1177/0194599815574247>
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology.* 2012 Mar;50(1):1-12. DOI: <https://doi.org/10.4193/Rhino50E2>
3. Koskinen A, Numminen J, Markkola A, Karjalainen J, Karstila T, Seppälä M, et al. Diagnostic Accuracy of Symptoms, Endoscopy, and Imaging Signs of Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyps Compared to Allergic Rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2018 May;32(3):121-131. DOI: <https://doi.org/10.1177/1945892418762891>
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020. Suppl. 29:1-464. DOI: <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>
5. Berezhniy VV. Modern Technologies in Rhinosinusitis Treatment in Children (lecture). *Modern pediatrics. Ukraine.* 2019;4(100):79-87. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2019.100.79>
6. Харченко ЄІ, Лазюка ЮВ, Скроцька ОІ. Отримання біогенних наночасток срібла з використанням дріжджів і перспективи їх застосування у протимікробній терапії. *НУХТ.* 2021;3(27):32-42. DOI: <https://doi.org/10.24263/2225-2924-2021-27-3-6>
7. Jeremiah SS, Miyakawa K, Morita T, Yamaoka Y, Ryo A. Potent antiviral effect of silver nanoparticles on SARS-CoV-2. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2020;1(533):195—200. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.09.018>
8. Iqtedar M. Extracellular biosynthesis, characterization, optimization of silver nanoparticles (AgNPs) using *Bacillus mojavensis* BTCB15 and its antimicrobial activity against multidrug resistant pathogens. *Prep. Biochem. Biotechnol.* 2019;2(49):136—142. DOI: <https://doi.org/10.1080/10826068.2018.1550654>
9. Чернушенко ЕФ, Когосова ЛС. Імунологічні дослідження в клініці. К.: Здоров'я. 1978. 28–29 с.

Отримано: 11.04.2023 року
Прийнято до друку: 09.06.2023 року

O. Ohnivenko A, B, C, D, **M. Popov** A, C, E, F
ognivo38@gmail.com

EFFICIENCY OF USING DEFLU SILVER NOSE IN PATIENTS WITH ACUTE RHINOSINUSITIS

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

ABSTRACT. Acute rhinosinusitis is one of the most common diseases that affects up to 15% of the world's population every year and can occur at any age. The provisions of EPOS 2020 do not provide

for the appointment of antibiotics in acute viral and acute post-viral rhinosinusitis. Thus, there is a need to find medicines to improve the well-being of patients, speed up recovery and prevent complications. One of such promising means of combating viral and bacterial infection of the ENT organs is the use of drugs with silver nanoparticles.

Purposes. The purpose of this work was to study the effectiveness of using Deflu Silver Nose in the treatment of patients with acute rhinosinusitis. There was a study of its influence on the clinical course of the disease and parameters of local immunity.

Materials and methods. Two groups of patients with acute rhinosinusitis were under our observation. The first group (main) consisted of 32 patients who, together with traditional symptomatic therapy (saline solution intranasally for 2 injections 3 times a day, multivitamins) received the aid Deflu Silver Nose (intranasally for 2 injections 3 times a day for 7 days). The drug was used from the 3rd day after the onset of the disease. The second group (comparison group) consisted of 30 patients who received similar therapy, except for Deflu Silver Nose.

Clinical examinations and studies of local immunity were carried out before and after the start of therapy (on the 3rd and 7th day, on the 6th and 10th day of the disease). The results of the examination of 10 healthy people were used as an indicator of the norm. Rhinocytograms (cytological studies of scrapings from the nasal mucosa) were studied. Immunoglobulins, lysozyme, and cationic proteins were carried out in oropharyngeal secretions.

Results. Clinical observations showed that under the influence of Deflu Silver Nose, patients with acute rhinosinusitis on the 3rd day from the start of treatment had a noticeable reduction or complete disappearance of the clinical symptoms of the disease. On the 3rd day of treatment, in the rhinocytograms, in the patients of the main group, there was a decrease in the nasal mucosa of destroyed cells and the percentage of lymphocytes in the scraping of cells of the flat and prismatic epithelium. On the 7th day of using Deflu Silver Nose, the level of all antimicrobial factors in nasal secretions in patients of group 1 decreases to normal levels.

During this period, the inflammatory process was stopped and excessive swelling of the nasal mucosa was not observed in the vast majority of patients in the main group. No such positive changes were observed in the 2nd group of patients.

Conclusion. Intranasal use of Deflu Silver Nose has a positive effect on the clinical course of acute rhinosinusitis, contributes to the prevention of bacterial complications, and increases the local immunoreactivity of the body. Under the influence of the nasal spray, the duration of the disease is reduced and the quality of life of patients improves.

Key words: rhinosinusitis, Deflu Silver Nose, immunity

For citation: Ohnivenko O, Popov M. EFFICIENCY OF USING DEFLU SILVER NOSE IN PATIENTS WITH ACUTE RHINOSINUSITIS. Actual problems of modern medicine. 2023;11:48-55. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-06> (in Ukrainian)

Information about authors

Olena Ohnivenko, PhD, Associate Professor at the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Medical Faculty of V. N. Karazin Kharkiv National University, 6

Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 06122, e-mail: ognivo38@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3936-0305>
Mykola Popov, MD, PhD, Full Professor at the Department of Infectious Diseases and

Clinical Immunology, Medical Faculty of V. N. Karazin Kharkiv National University, 6 Svobody sq., Kharkiv, Ukraine, 06122, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>

References

1. Rosenfeld RM, Piccirillo JF, Chandrasekhar SS, Brook I, Kumar KA, Kramper M, et al. Clinical practice guideline (update): Adult sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Apr;152(4):598-609. DOI: <https://doi.org/10.1177/0194599815574247>
2. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology.* 2012 Mar;50(1):1-12. DOI: <https://doi.org/10.4193/Rhino50E2>
3. Koskinen A, Numminen J, Markkola A, Karjalainen J, Karstila T, Seppälä M, et al. Diagnostic Accuracy of Symptoms, Endoscopy, and Imaging Signs of Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyps Compared to Allergic Rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2018 May;32(3):121-131. DOI: <https://doi.org/10.1177/1945892418762891>
4. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology.* 2020. Suppl. 29:1-464. DOI: <https://doi.org/10.4193/Rhin20.600>
5. Berezhniy VV. Modern Technologies in Rhinosinusitis Treatment in Children (lecture). *Modern pediatrics. Ukraine.* 2019;4(100):79-87. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2019.100.79>
6. Kharchenko YeI, Lazyuka YuV, Skrots'ka OI. Otrymannya biohennykh nanochastok sribla z vykorystannyam drizhdzhiv i perspektvy yikh zastosuvannya u protymikrobnii terapiyi. *NUKHT.* 2021;3(27):32-42. DOI: <https://doi.org/10.24263/2225-2924-2021-27-3-6> [in Ukrainian]
7. Jeremiah SS, Miyakawa K, Morita T, Yamaoka Y, Ryo A. Potent antiviral effect of silver nanoparticles on SARS-CoV-2. *Biochemical and Biophysical*

Research Communications. 2020;1(533):195—200.
<https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.09.018>

DOI:

8. Iqtedar M. Extracellular biosynthesis, characterization, optimization of silver nanoparticles (AgNPs) using *Bacillus mojavensis* BTCB15 and its antimicrobial activity against multidrug resistant pathogens. *Prep. Biochem. Biotechnol.* 2019;2(49):136—142.

DOI:

<https://doi.org/10.1080/10826068.2018.1550654>

9. Chernushenko EF, Kohosova LS. *Imunologichni doslidzhennya v klinitsi.* K.: Zdorov'ya. 1978. 28 – 29 p. [in Ukrainian]

Received: 11.04.2023

Accepted: 09.06.2023

ФУНДАМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-07>

УДК 616.345-006.6:612.014.1:546.57/.59/.72-022.532]-092.9

І. Я. Андрійчук^{C, D}, **Л. Є. Грицишин**^{A, B},
І. М. Іванчук^{B, D}, **Ю. В. Сорока**^{B, C}, **Н. Є. Лісничук**^{E, F}
demkiv@tdmu.edu.ua

КОРЕГУЮЧА ДІЯ НАНОЧАСТИНОК Au/Ag/Fe ЗА УМОВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ ІНДУКОВАНІЙ АДЕНОКАРЦИНОМІ ТОВСТОЇ КИШКИ

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті;
 F – остаточне затвердження статті

АНОТАЦІЯ. Вивчення біологічних маркерів оксидативного стресу є надзвичайно важливим і актуальним, оскільки воно може бути одним із ініціаторів переходу від «нормального стану» органу до «злоскісного ураження». Використання наночастинок металів з метою корекції проявів оксидативного стресу при онкології є одним з найулюбленіших об'єктів сучасної науки, яке активно впроваджують в сучасне життя. Практично всі можливі типи наночастинок знайшли своє використання стосовно вирішення проблем онкології.

Мета. Тому метою дослідження було з'ясувати можливість застосування наночастинок Au/Ag/Fe для корекції порушень окисно-відновної процесів антиоксидантної системи при індукованій аденокарциномі товстого кишечника.

Матеріали та методи. Дослідження виконано на 150 білих щурах-самцях, які утримувались у стандартних умовах віварію. Поділ на групи: I - контрольна група (40 особини); II - дослідна група, якій протягом 30 тижнів вводили N,N-диметилгідразин дигідрохлорид (70 особин). III – дослідна група, якій впродовж 21 дня після змодельованої аденокарциноми, щоденно інтрагастрально вводили наночастинки Au/Ag/Fe (40 тваринам). Оксидативний стрес оцінювали у гомогенаті тканини товстої кишки за зміною концентрацій 8-ізопростагландину F_{2α}(8-ізо-PGF_{2α}), ТБК-активних продуктів, дієнових та трієнових кон'югатів, основ Шифа, а також за активностями каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та відновленого глутатіону.

Результати. У результаті проведеного дослідження було встановлено, що застосування наночастинок Au/Ag/Fe призводить до пригнічення концентрації 8-ізопростагландину F_{2α}(8-ізо-PGF_{2α}), ТБК-активних субстанцій, дієнових, трієнових кон'югатів, основ Шифа, і як наслідок спостерігається зменшення проявів оксидативного стресу та відновлення ензимів антиоксидантної системи та її біологічних медіаторів неензимної природи. А саме відновлюється активність каталази, супероксиддисмутази, глутатіонпероксидази та концентрація відновленого глутатіону до контрольних показників.

Висновки. Отже, застосування з метою корекції наночастинок Au/Ag/Fe призводить до відновлення балансу окисно-відновних процесів, покращення показників антиоксидантної системи при індукованій аденокарциномі товстого кишечника.

Ключові слова: наночастинки Au/Ag/Fe, оксидативний стрес, антиоксидантна система, 8-ізопростани, аденокарцинома

Для цитування: Андрійчук І.Я., Грицишин Л.Є., Іванчук І.М., Сорока Ю.В., Лісничук Н.Є. КОРЕГУЮЧА ДІЯ НАНОЧАСТИНОК Au/Ag/Fe ЗА УМОВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ПРИ ІНДУКОВАНІЙ АДЕНОКАРЦИНОМІ ТОВСТОЇ КИШКИ. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023;11:56-64. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-07>

Інформація про авторів

Ірина Ярославівна Андрійчук, ст. наук. спів., к. біол. н., Центральної науково-дослідної лабораторії, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, МОЗ України, вул. Глибока 19 а, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: demkiv@tdmu.edu.ua,

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3354-7032>

Лілія Євгенівна Грицишин, к. мед. н., доцент, доцент кафедри інфекційних хвороб з епідеміологією, шкірними та венеричними хворобами, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, МОЗ України,

вул. Князя Острозького, 39, Тернопіль, 46001, e-mail: grucushunle@tdmu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2619-3800>

Ірина Михайлівна Іванчук, аспірант кафедри гістології та ембріології, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського,

МОЗ України, вул. Руська 12, м. Тернопіль, 46001, е-mail: shepetim@tdmu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1814-6318>
 Юрій Вікторович Сорока, к. мед. н., доцент, доцент кафедри анестезіології та інтенсивної терапії, Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, вул. Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Клінічна, 1, м. Тернопіль, 46001, е-mail: soroka@tdmu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8943-2680>
 Наталія Євгенівна Лісничук, к. біол. н., доцент, завідувач Центральної науково-дослідної лабораторії, МОЗ України, майдан Волі, 1, Тернопіль, 46001, Україна, е-mail: irof_tsmu@i.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1321-5679>

Вступ

На сьогодні науковцями виявлено прямий зв'язок між онкологічними захворюваннями та вільнорадикальним окисненням (ВРО). Процеси ВРО, які вийшли з-під контролю антиоксидантного захисту (АОЗ), можуть бути причиною стрімкого розвитку канцерогенезу. Значну роль у регуляції перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) відіграють інгібітори вільнорадикальних реакцій - антиоксиданти. Антиоксидантна система (АОС) забезпечує адаптаційну стійкість організму в цілому та регулює реакції ПОЛ завдяки функціонуванню системи ензимних і неензимних механізмів контролю за вмістом активних форм кисню (АФО), вільних радикалів (ВР) та ПОЛ [1, 2]. Порушення у цій системі призводять до розвитку різноманітних патологій, обумовлених окисненням у ліпідах клітин поліненасичених жирних кислот АФО [3]. Високий рівень антиоксидантів у тканинах пухлини сприяє їх проліферативній активності. В умовах злоякісного росту пухлина інтенсивно накопичує біоантиоксиданти з крові, забезпечуючи тим самим умови для подальшої пухлинної прогресії і росту. При цьому ресурси фізіологічної АОС виснажуються, протипухлинна реактивність організму знижується, що є передумовою подальшого пухлинного росту [4].

На сьогодні світове виробництво нанчастинок металів, за різними оцінками, становить в межах 360–450 тон на рік. Передові позиції в цьому рейтингу займають США, Європейський Союз і Японія. Властивості даних нанчастинок є поліфункціональними [5]. Наразі вже достовірно встановлено, що нанчастинки золота і срібла проявляють антимікробні, протигрибкові, антивірусні, каталітичні/фотокаталітичні, антиоксидантні/антирадикальні та інші властивості. Особливо цікавими і в той же час найменше вивченими є антиоксидантні/антирадикальні властивості

нанчастинок металів [6, 7, 8]. Тема впливу нанчастинок на ВР реакції продовжує привертати підвищену увагу з боку наукового співтовариства. Незважаючи на чисельність наукових досліджень у напрямі пошуку та синтезу сполук, що мають антиоксидантну/антирадикальну дію, зберігається потреба в додаткових експериментальних даних із вивчення антирадикальних властивостей нанчастинок металів, а особливо нанодисперсій у поєднанні Ag, Au, Fe [9].

Тому **метою** експериментального дослідження було з'ясувати можливість застосування нанчастинок Au/Ag/Fe з метою корекції порушень окисно-відновних процесів антиоксидантної системи за умов окислативного стресу при індукованій аденокарциномі.

Матеріали та методи досліджень

Дослідження виконано на 150 статевозрілих аутбредних білих щурах-самцях з масою тіла (175,0±4,2) г, які утримувались у стандартних умовах віварію. Тваринам був забезпечений вільний доступ до питної води та основного харчового раціону *ad libitum*. Піддослідні тварини рандомно були розділені на такі групи: контрольна група тварин (І) – 40 особин; дослідна група тварин (ІІ), яким протягом 30 тижнів вводили N,N-диметилгідразин дигідрохлорид – 70 особин. 40 тваринам із змодельованою аденокарциномою товстої кишки впродовж 21 дня (після закінчення введення ДМГ) щоденно інтрагастрально вводили композицію нанчастинок металів Au/Ag/Fe (ІІІ група). Через 30 тижнів введення ДМГ аденокарцинома товстої кишки *in situ* була патогістологічно підтверджена у всіх тварин ІІ групи [10].

Аденокарциному товстої кишки моделювали шляхом введення N,N-диметилгідразину дигідрохлориду (ДМГ) (Sigma-Aldrich Chemie, Японія; серія D161802), попередньо розведеного ізотонічним розчином

натрію хлориду. Канцероген вводили підшкірно в міжлопаткову ділянку в дозі 7,9 мг/кг маси тіла тварини раз на тиждень впродовж 30 тижнів. Контролем для групи тварин, яким вводили ДМГ, були щури, яким в аналогічну ділянку тіла щотижня підшкірно вводили фізіологічний розчин у розрахунок 0,1 мл на 100 г маси тіла з метою імітації можливих стресових ефектів [11].

Склад наночастинок (НЧ) Au/Ag/Fe був отриманий шляхом механічного змішування сумішей водних дисперсій НЧ срібла, золота, заліза.

Розмір наночастинок: Au – 30 нм, Ag – 30 нм, Fe – 40 нм. Концентрація металів в 1 мл вихідного водного розчину: Au – 3,1 мкг, Ag – 1,6 мг, Fe – 0,1 мг. Піддослідні тварини отримували водну дисперсію НЧ Au/Ag/Fe внутрішньощлунково раз на добу впродовж 21 доби в дозі 0,842 мг Ag / 0,0526 мг Fe / 1,625 мкг Au на кілограм маси тіла тварини. Перед введенням вихідний водний розчин НЧ розводили дистильованою водою в співвідношенні 1:10.

Введення канцерогена, коригуючого чинника, а також наступний забір крові для біохімічних досліджень здійснювали в один час доби (10.00–12.00 год) у спеціальному приміщенні при температурі повітря 18–20°C. Всі маніпуляції з експериментальними тваринами здійснювали із дотриманням правил «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей», а також згідно «Науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин та роботи з ними» [12, 13] та Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3447-IV, 2006.

Вміст 8-ізопростанів (8-iso PGF_{2α}) визначали імуноферментним методом із використанням діагностичних наборів реагентів 8-Isoprostane ELISA Kit # 516351 (Cayman chemical, USA). Оксидативний стрес оцінювали у гомогенаті тканини товстої кишки за зміною концентрацій ТБК-активних продуктів (ТБК-АП), дієнових та трієнових кон'югатів (ДК, ТК), основ Шифа (ОШ), а також за активностями каталази (Кат), супероксиддисмутази (СОД), глутатіонпероксидази (ГП), глутатіонредуктази (ГР) та відновленого глутатіону (GSH) згідно загальноприйнятих методик [14].

Статистичну обробку цифрових даних виконано за допомогою комп'ютерної програми Microsoft Excel XP (USA). Отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA з допомогою програми Originpro 7.5. Відмінності між середніми величинами були достовірними за вірогідності альтернативної гіпотези не менше ніж 0,95 [15].

Результати

Нами було досліджено основні ланки окисно-відновного гомеостазу за умов розвитку злякисного процесу в товстій кишці, індукованого введенням ДМГ. Через 30 тижнів від початку моделювання індукованої аденокарциноми спостерігається достовірне зростання концентрації 8-ізопростанів у тканині товстої кишки у 4,3 раза відносно аналогічного показника групи контрольних тварин (табл. 1).

Аналогічна тенденція до збільшення за вказаних патологічних умов спостерігається у концентраціях ДК та ТК у 8,8 та у 8,0 раза ($p < 0,001$) відповідно порівняно з аналогічними показниками контрольної групи тварин.

Таблиця 1. Показники оксидативного стресу у тканині товстої кишки при ДМГ-індукованій аденокарциномі товстої кишки ($M \pm m$)

Table 1. Oxidative stress under DMH-induced colon adenocarcinoma ($M \pm m$)

Показник	Контроль	ДМГ
8-ізопростани, пг/мг	63,5±1,14	275,4± 3,61***
ДК, ум.од./г	1,22±0,04	10,72±0,17***
ТК, ум.од./г	1,51±0,03	12,11±0,31***
ОШ, ум.од./мг	5,62±0,53	21,66±0,44***
ТБК-АП, мкмоль/кг	1,47±0,09	9,59±0,008***

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних показників у контрольній групі тварин

Встановлено, що концентрація ОШ та ТБК-АП в умовах ДМГ-індукованої аденокарциноми достовірно зростає у 3,9 та у 6,5 рази ($p<0,001$) відповідно порівняно з аналогічним показником у контрольній групі тварин (табл. 1).

За умов індукованої аденокарциноми товстої кишки ДК і ТК утворюються в кількостях, на порядок більших ніж ТБК-АП, і дуже швидко розпадаються. Розпад ДК і ТК призводить до появи токсичних продуктів (ТБК-АП, основ Шифа, альдегідів, кетонів), які здатні утворювати полімерні молекули з білками і фосфоліпідами, що призводить до зниження проникності мембран, активності мембранних ферментів і швидкості обміну фосфоліпідів. Неензимне пероксидне окиснення арахідонової кислоти призводить до утворення F2 - ізопропанів, які через механізм їх утворення, специфічні структурні особливості, що відрізняють їх від інших продуктів, що утворюються ВР, та їх хімічну стійкість, найвірогідніше відображають процес ПОЛ в організмі [16, 17].

Вищенаведене наростання оксидативного стресу призводить до інактивації антиоксидантних ензимів. Експериментально встановлено, що при розвитку аденокарциноми товстої кишки активності СОД та КТ в тканині досліджуваного органа знижується у 2,1 та у 1,4 рази ($p<0,001$) порівняно з аналогічним показником у групі контрольних тварин.

Встановлено, що при індукованому онкогенезі у тканині товстої кишки

спостерігається зниження концентрації GSH (у 1,9 рази), а також активності ферментів ГП (у 2,3 рази) та ГР (у 2,2 рази) ($p<0,001$), які проявляють високу спорідненість до GSH (табл. 2).

Причиною декомпенсації системи глутатіону є інтенсифікація процесів його окиснення та сповільнення його відновлення через низьку активність ГР і також пригнічення активності ключового антиоксидантного ферменту – ГП [18].

За розвитку канцерогенезу АФО генеруються у клітинах головним чином через високу швидкість метаболізму в мітохондріях, ендоплазматичному ретикулумі і клітинних мембранах. Більша частина енергетичного постачання ракових клітин відбувається за рахунок збільшення швидкості гліколізу з подальшим окисненням пірувату в мітохондріях. Гліколіз замінює, принаймні, частину окисного фосфорилування для генерації АТФ в пухлинних клітинах. цей метаболічний «перемикач» є істотним для адаптації ракових клітин до гіпоксичних станів [19]. АФО беруть участь у кожній стадії розвитку пухлини, включно з її ініціюванням і прогресом [20]. Саме тому у пухлинних клітинах вміст АФО значно вищий, а баланс про- та антиоксидантних процесів відрізняється від нормальних клітин. Тому виражене розбалансування окисно-відновної рівноваги (що саме і продемонстрували наші дослідження) в пухлинних клітинах може призвести до незворотних змін: Від зупинки проліферації до індукування апоптозу.

Таблиця 2. Ферменти антиоксидантної системи білих щурів за умов індукованої аденокарциноми товстої кишки ($M\pm m$)

Table 2. Enzymes of the antioxidant system of white rats under conditions of induced colon adenocarcinoma ($M\pm m$)

Показник	Контроль	ДМГ
СОД, пит.од/мг	2,18±0,04	1,03±0,02***
КТ, мккат/кг	1,21±0,02	0,85±0,01***
GSH, ммоль/кг	0,275±0,004	0,148±0,003***
ГП, ммоль/(хв·кг)	0,266±0,004	0,114±0,002***
ГР, ммоль/(хв·кг)	0,273±0,004	0,126±0,003***

Примітка. * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$ - величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних показників у контрольній групі тварин.

Для того, щоб встановити чи впливають наночастинки металів на покращення окисно-відновного гомеостазу при індукованому канцерогенезі товстої кишки ми досліджували їх антиоксидантний/антирадикальний ефект. Для цього НЧ Au/Ag/Fe їх вводили 21 день тваринам із індукованою аденокарциномою товстої кишки. З'ясовано, що за корекції НЧ Au/Ag/Fe рівень 8-ізопростану (маркеру окислативного стресу) у гомогеннаті товстої кишки достовірно знижується у 1,5 раза порівняно з аналогічним показником у групі тварин, яким моделювали аденокарциному товстої кишки (табл. 3).

Щодо інших маркерів окисного пошкодження – вмісту пероксидів ліпідів, то,

як видно з таблиці 3, застосування НЧ Au/Ag/Fe призводить до суттєвого зниження концентрації ДК та ТК у тканині товстої кишки у 3,7 та 4,5 раза відповідно ($p < 0,001$) порівняно з аналогічними показниками у групі тварин без корекції.

При введенні НЧ металів концентрація ОШ у тканині товстої кишки в умовах індукованої аденокарциноми достовірно знижується у 1,7 раза ($p < 0,001$) порівняно з аналогічним показником у групі тварин без введення коригуючого чинника. Використання даної композиції НЧ призвело до достовірного зниження концентрації ТБК-АП у 4,0 раза у порівнянні з аналогічним показником у групі тварин, де НЧ не застосовували.

Таблиця 3. Застосування наночастинок Au/Ag/Fe за умов розвитку окислативного стресу у білих щурів при індукованому канцерогенезі ($M \pm m$)

Table 3. The use of Au/Ag/Fe nanoparticles under the conditions of oxidative stress development in white rats with modeled carcinogenesis ($M \pm m$)

Показник	Контроль	ДМГ	ДМГ+ НЧ Au/Ag/Fe
8-ізопростани, пг/мг	63,5±1,14	275,4± 3,61***	185,9±2,14###
ДК, ум.од./г	1,22±0,04	10,72±0,17***	2,89±0,05###
ТК, ум.од./г	1,51±0,03	12,11±0,31***	2,72±0,02###
ОШ, ум.од./мг	5,62±0,53	21,66±0,44***	12,48±0,21###
ТБК-АП, мкмоль/кг	1,47±0,09	9,59±0,08***	2,38±0,03###

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних показників у контрольній групі тварин. # - $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$ - величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних показників у групі тварин з ДМГ-ураженням, яким корекцію НЧ не проводили.

Оскільки рівень продуктів ПОЛ та супероксидрадикалу регулюється активністю ферментів антиоксидантного захисту, актуальним завданням було з'ясувати яким є вплив НЧ на активність ферментів антиоксидантної системи захисту за умов канцерогенезу (СОД, КТ).

Як видно з таблиці 4, результати наших досліджень показали, що за умов застосування при ДМГ-індукованій аденокарциномі НЧ Au/Ag/Fe відбувається суттєве і достовірно значиме зростання активностей СОД і КТ у порівнянні з

тваринами групи ураження: у 2,0 і 1,3 раза ($p < 0,001$) відповідно.

Застосування піддослідним тваринам НЧ Au/Ag/Fe з метою покращення та активації ензимів глутатіонової системи призвело до достовірного зростання у тканині товстої кишки рівня внутрішньоклітинного GSH (у 1,7 раза) та активності таких ензимів селензалежної АОС, як ГП та ГР у 1,8 та 1,9 раза відповідно порівняно з аналогічними показниками у групі тварин із ДМГ-аденокарциномою товстої кишки (табл. 4).

Таблиця 4. Вплив наночастинок Au/Ag/Fe на активність ензимів антиоксидантного захисту білих щурів за умов канцерогенезу ($M \pm m$)

Table 4. Effect of Au/Ag/Fe NPs on antioxidant system enzymes of white rats under conditions of induced carcinogenesis ($M \pm m$)

Показник	Контроль	ДМГ	ДМГ+ наночастинки Au/Ag/Fe
СОД, пит.од/мг	2,18±0,04	1,03±0,02***	2,11±0,03###
КТ, мккат/кг	1,21±0,02	0,85±0,01***	1,14±0,02###
GSH, ммоль/кг	0,275±0,004	0,148±0,003***	0,252±0,005###
ГП, ммоль/(хв·кг)	0,266±0,004	0,114±0,002***	0,209±0,003###
ГР, ммоль/(хв·кг)	0,273±0,004	0,126±0,003***	0,241±0,004###

Примітка. * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$ - величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних показників у контрольній групі тварин. # - $p < 0,05$; ## - $p < 0,01$; ### - $p < 0,001$ - величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних показників у групі тварин з ДМГ-ураженням, яким корекцію НЧ не проводили.

Ці факти свідчать, що за умов введення НЧ Au/Ag/Fe експериментальним тваринам із ДМГ-індукованою аденокарциномою відбувається пригнічення утворення АФО та зниження активності ВР, що призводить до зменшення проявів оксидативного стресу. ГП, каталізуючи відновлення H_2O_2 , не тільки інактивує цей метаболіт, але й попереджує нагромадження гідроксил-аніону, запобігаючи утворенню органічних гідропероксидів. Відновлення ензимом ГП органічних гідропероксидів, особливо ліпідів мембран, знижує пероксидацію та появу вторинних токсичних метаболітів, а також спричиняє відновлення вмісту GSH та активності ГР.

Отже, досліджувані наночастинки Au/Ag/Fe призводять до підвищення активності СОД, КТ і ГП, що може зумовлювати зниження накопичення H_2O_2 у пухлинних клітинах, який є токсичним і спричиняє розриви ДНК, апоптоз у пухлинних клітинах та знижує інтенсивність гліколізу.

З огляду на це ферменти СОД, КТ і ГП, як ключові ферменти антиоксидантного захисту, можуть бути мішенями для НЧ металів, оскільки зміни ферментативної активності впливатимуть на рівень вмісту первинних та вторинних продуктів ПОЛ. Таким чином, можна припустити, що такі зміни активності ферментів антиоксидантної системи за дії наночастинок Au/Ag/Fe вказують на їх спрямовану протипухлинну дію.

Висновки

1. ДМГ-індукована аденокарцинома товстої кишки призводить до наростання оксидативного

стресу, що розвивається на тлі достовірного зростання концентрації 8-ізопростагландину $F_{2\alpha}$ (8-ізо-PGF $_{2\alpha}$), накопичення продуктів ПОЛ і ТБК-АП та зниження активностей антиоксидантних ензимів. На тлі оксидативного стресу суттєво порушується синтез ГП і ГР в ендоплазматичному ретикулумі, що призводить до пригнічення функціональної активності глутатіонзалежної ланки антиоксидантної системи.

2. При застосуванні наночастинок Au/Ag/Fe в уражених піддослідних тварин відбувається пригнічення активності вільнорадикальних процесів, зменшення рівня 8-ізопростагландину $F_{2\alpha}$ (8-ізо-PGF $_{2\alpha}$), ТБК-АП що закономірно призводить до зменшення проявів оксидативного стресу та відновлення функціональної спроможності ензимів антиоксидантної системи.

3. Враховуючи позитивний вплив наночастинок Au/Ag/Fe на біохімічні прояви оксидативного стресу з великою ймовірністю можна стверджувати, що дані наночастинки володіють корегуючою антиоксидантною/антирадикальною дією в умовах окисного стресу, притаманного ДМГ-індукованій аденокарциномі товстої кишки.

Фінансування

Дослідження виконано за підтримки Міністерства охорони здоров'я України у рамках науково-дослідної роботи «Імуногенетика злоякісного росту: вплив експресії гена Bcl-2 на стан протипухлинного імунітету та в умовах коригуючого впливу наноматеріалів». № держреєстрації 0119U002307.

Список літератури

1. Lisnychuk NYe, Soroka YuV, Andriichuk IYa, Stravska MYa, Yavorska SI. Influence of induced carcinogenesis on biological markers of endotoxemia. *World of Medicine and Biology*. 2018;1(63):137-140. DOI: <https://doi.org/10.26.724/2079-8334-2018-1-63-137-140>
2. Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stresses and their classifications. *Ukr. Biochem. J.* 2015;6(87):11-18. DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj87.06.011>
3. Zińczuk J, Maciejczyk M, Zaręba K. Antioxidant barrier, redox status, and oxidative damage to biomolecules in patients with colorectal cancer. Can malondialdehyde and catalase be markers of colorectal cancer advancement? *Biomolecules*. 2019;9(10):63-71. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom9100637>
4. Soroka Y, Andriichuk I, Lykhatskyi P, Fira L, Lisnychuk N. (2020) Violation of the prooxidant-antioxidant balance in the spleen tissue under experimental carcinogenesis. *Georgian Med News*. 2020; (308):123–128. PMID: 33395653. Available from: https://www.geomednews.com/Articles/2020/11_2020/123-128.pdf
5. Ou X, Liu Y, Zhang M. Plasmonic gold nanostructures for biosensing and bioimaging. *Microchim Acta*. 2021;188:304. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00604-021-04964-1>
6. Rieznichenko LS, Doroshenko AM. Safety assessment of the iron NP – a substance with antianemic properties – under the oral administration to rats. *Veterinary biotechnology*. 2020; 37:63-75. DOI: https://doi.org/10.31073/vet_biotech37-07
7. Datta A, Mishra S, Manna K. Pro-oxidant therapeutic activities of cerium oxide nanoparticles in colorectal carcinoma cells. *ACS Omega*. 2020;26(17):9714-9723. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b04006>
8. Трахтенберг ІМ, Іщейкін КЄ, Дмитруха НМ, Андрусишина ІМ, Козлов КП, Легкоступ ЛА, Цапко ВГ. Експериментальне дослідження впливу колоїдних розчинів оксиду заліза з наночастинками на серцево-судинну систему шурів. *Світ медицини та біології*. 2022;3(81):236-241. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-3-81-236-241>
9. Lisnychuk N, Dybkova S, Rieznichenko L, Vivchar Z. Can Au/Ag/Fe nanoparticle composition restore blood cell counts in terms of DMH-induced colon adenocarcinoma. *Modern issues of medicine and management*. 2021;2(22):18-32. DOI: <https://doi.org/10.52340/mid.2021.638>
10. ASC De-Souza, TA Costa-Casagrande. Animal models for colorectal cancer. *ABCD Arq Bras Cir Dig*. 2018;31(2):1365-1369. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-672020180001e1369>
11. Rytsyk O, Soroka Y, Shepet I, Vivchar Z, Andriichuk I, Lykhatskyi P, Fira L, Nebesna Z, Kramar S, Lisnychuk N. Experimental Evaluation of the Effectiveness of Resveratrol as an Antioxidant in Colon Cancer Prevention. *Natural Product Communications*. 2020;6(15):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1177/1934578X20932742>
12. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986:56.
13. Кожем'якін ЮМ, Хромов ОС, Філоненко МА. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними. Київ: Авіцена, 2002. 156 с.
14. Влізла В.В., Федорук Р.С., Ратич І.Б. Лабораторні методи досліджень у біології, тваринництві та ветеринарній медицині: довідник. За редакцією В. В. Влізла. Львів: СПОЛОН, 2012. 764 с.
15. Статистичні методи обробки результатів медикобіологічних досліджень: методичні вказівки. Упоряд.: Т. В. Левченко, Є. Б. Радзішевська. Харків: ХНМУ, 2016. 39 с.
16. Nour Eldin EEM, Nour Eldein MM, El-Readi MZ, Mirza AA, Fatani SH. Evaluation of the diagnostic and predicative values of 8-Iso-Prostaglandin F2α as a biomarker of breast cancer. *Oncology research and treatment*. 2020;10;(43):506-516. DOI: <https://doi.org/10.1159/000509671>
17. Herasymchuk NM. 8-isoprostane as the main marker of oxidative stress. *Zaporozhye medical journal*. 2018;20(6):853–859. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.6.146780>
18. Годованець ОІ, Вітковський ОО, Кузняк ЛВ, Муринюк ТІ. Функціонування глутатіонової системи ротової рідини дітей за умов розвитку одонтогенного запального процесу. *Буковинський медичний вісник*. 2020;3(95):16-21. DOI: <https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.3.95.2020.66>

Отримано: 11.04.2023 року
Прийнято до друку: 09.06.2023 року

I.Andriichuk ^{C, D}, L. Grycshyn ^{A, B},
I. Ivanchuk ^{B, D}, Yu. Soroka ^{B, C}, N. Lisnychuk ^{E, F}
demkiv@tdmu.edu.ua

THE CORRECTIVE EFFECT OF Au/Ag/Fe NANOPARTICLES ON OXIDATIVE STRESS IN TERMS INDUCED COLON ADENOCARCINOMA

A – research concept and design; B – collection and/or assembly of data; C – data analysis and interpretation; D – writing the article; E – critical revision of the article; F – final approval of the article

ABSTRACT. Studying biological markers of oxidative stress is crucial and relevant, as this process can trigger the transition from an organ's "normal state" to a "malignant lesion". The use of metal nanoparticles to correct oxidative stress manifestations in oncology is one of the most popular subjects of modern science and is actively being introduced into modern medicine. Practically all possible types of nanoparticles have found their use in solving different problems in oncology.

Therefore, our study aimed to investigate the possibility of Au/Ag/Fe nanoparticles use for the correction of redox balance disorders of the antioxidant system under the conditions of induced colon adenocarcinoma.

Materials and methods. The study was performed on 150 white male rats. Animals were kept in standard vivarium conditions. Division of experimental rats into groups: I - control intact group (40 individuals); II - experimental group (70 individuals) with N,N-dimethylhydrazine hydrochloride administration once a week for 30 weeks; III – an experimental group (40 animals) with daily intragastric administration of Au/Ag/Fe nanoparticles. Oxidative stress was assessed in colon tissue homogenate by changes in the concentrations of 8-iso-prostaglandin F_{2α} (8-iso-PGF_{2α}), TBC-active products, diene and triene conjugates, Schiff bases, as well as by the activities of catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, glutathione reductase, and reduced glutathione.

Results. Due to this research, we established that Au/Ag/Fe nanoparticles use leads to a decrease in the concentration of 8-iso-prostaglandin F_{2α} (8-iso-PGF_{2α}), TBC-active substances, diene, triene conjugates, Schiff bases. As a result of the above, we observed a reduction of manifestations of oxidative stress and restoration of enzymes of the antioxidant system and its biological mediators of a non-enzymatic nature. The activity of catalase, superoxide dismutase, glutathione peroxidase, and the concentration of reduced glutathione was restored to control indicators.

Conclusions. Therefore, the use of Au/Ag/Fe nanoparticles leads to the restoration of the balance of redox equilibrium, improving the antioxidant system with induced adenocarcinoma of the large intestine.

Key words: Au/Ag/Fe nanoparticles, oxidative stress, antioxidant system, 8-isoprostanes, adenocarcinoma

For citation: Andriychuk I, Grytsyshyn L, Ivanchuk I, Soroka Yu, Lisnychuk N. THE CORRECTIVE EFFECT OF AU/AG/FE NANOPARTICLES ON OXIDATIVE STRESS IN TERMS INDUCED COLON ADENOCARCINOMA. Actual problems of modern medicine. 2023;11:56-64. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-07> (in Ukrainian)

Information about author

Iryna Andriychuk, PhD, Senior research fellow Central research lab, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, 19A Hlyboka St., Ternopil, 46014, Ukraine, e-mail: demkiv@tdmu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3354-7032>

Liliia Grytsyshyn, PhD, MD, associate professor department of Infectious diseases with epidemiology, dermatology and venerology I. Horbachevsky Ternopil national medical university, 39 Kniaz Ostrozkyi Street, Ternopil, 46001, e-mail: grucushunle@tdmu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2619-3800>

Iryna Ivanchuk, PhD Student department of Histology and embryology, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, 12 Rus'ka Street, Ternopil, 46001, e-mail: shepetim@tdmu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1814-6318>

Yurii Soroka, PhD, MD, associate professor department of Anaesthesiology and intensive-care medicine, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Klinichna str, 1. Ternopil, 46001, e-mail: sorokauv@tdmu.edu.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8943-2680>

Natalia Lisnychuk, PhD, Head of Central research lab, senior researcher, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, 1 maiden Voli, Ternopil, 46001, e-mail: irof_tsmu@i.ua, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1321-5679>

References

- Lisnychuk NYe, Soroka YuV, Andriichuk IYa, Stravska MYa, Yavorska SI. Influence of induced carcinogenesis on biological markers of endotoxemia. World of Medicine and Biology. 2018;1(63):137-140. DOI: <https://doi.org/10.26.724/2079-8334-2018-1-63-137-140>
- Lushchak VI. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stresses and their classifications. Ukr. Biochem. J. 2015;6(87):11-18. DOI: <https://doi.org/10.15407/ubj87.06.011>
- Zińczuk J, Maciejczyk M, Zaręba K. Antioxidant barrier, redox status, and oxidative damage to biomolecules in patients with colorectal cancer. Can malondialdehyde and catalase be markers of colorectal cancer advancement? Biomolecules. 2019;9(10):63-71. DOI: <https://doi.org/10.3390/biom9100637>
- Soroka Y, Andriichuk I, Lykhatskyi P, Fira L, Lisnychuk N. (2020) Violation of the prooxidant-antioxidant balance in the spleen tissue under experimental carcinogenesis. Georgian Med News. 2020; (308):123-128. PMID: 33395653. Available from: https://www.geomednews.com/Articles/2020/11_2020/123-128.pdf
- Ou X, Liu Y, Zhang M. Plasmonic gold nanostructures for biosensing and bioimaging. Microchim. Acta. 2021;188:304. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00604-021-04964-1>
- Rieznichenko LS, Doroshenko AM. Safety assessment of the iron NP – a substance with antianemic properties – under the oral administration to rats. Veterinary biotechnology. 2020; 37:63-75. DOI: https://doi.org/10.31073/vet_biotech37-07
- Datta A, Mishra S, Manna K. Pro-oxidant therapeutic activities of cerium oxide nanoparticles in colorectal carcinoma cells. ACS Omega. 2020;26(17):9714-9723. DOI: <https://doi.org/10.1021/acsomega.9b04006>
- Trahtenberg IM, Ischeikin KE, Dmytruha NM, Andrusyshyna IM, Kozlov KP, Legkostup LA, Capko VG. Eksperymentalne doslidzhennya vplyvu koloidnyh rozchyniv oksydu zalaza z nanjchastynkami na sercevo-sudynnu system schuriv. Svit medycyny ta biologii. 2022;3(81):236-241. [in Ukrainian]. DOI: <https://doi.org/10.26724/2079-8334-2022-3-81-236-241>
- Lisnychuk N, Dybkova S, Rieznichenko L, Vivchar Z. Can Au/Ag/Fe nanoparticle composition restore blood cell counts in terms of DMH-induced colon adenocarcinoma. Modern issues of medicine and management. 2021;2(22):18-32. DOI: <https://doi.org/10.52340/mid.2021.638>
- ASC De-Souza, TA Costa-Casagrande. Animal models for colorectal cancer. ABCD Arq Bras Cir Dig. 2018;31(2):1365-1369. DOI: <https://doi.org/10.1590/0102-672020180001e1369>
- Rytsyk O, Soroka Y, Shepet I, Vivchar Z, Andriichuk I, Lykhatskyi P, Fira L, Nebesna Z, Kramar S, Lisnychuk N. Experimental Evaluation of the Effectiveness of Resveratrol as an Antioxidant in Colon Cancer Prevention. Natural Product Communications. 2020;6(15):1-10. DOI: <https://doi.org/10.1177/1934578X20932742>
- European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. – Council of Europe, Strasbourg, 1986:56.
- Kozhemyakin YuM, Hromov OS, Filonenko MA. Naukovo-praktychni rekomendacii z utrymannya laboratornyh tvaryn ta roboty z nymy. K.: Avicena, 2002:156. [in Ukrainian].
- Vlizlo VV, Fedoruk RS, Ratych IB. Laboratorni metody doslidzhen u biologii, tvarynnyctvi ta veterynarii medycyni: dovidnyk.; za redakcieyu V.V. Vlizla. L.: Spolom, 2012:764. [in Ukrainian].
- Statystychni metody obrobky rezultativ medykobiologichnyh doslidzhen: metodychni vkazivky./ uporjadkovano: TV Levchmko, EB Radzishevsk. Harkiv: HNNU, 2016:39. [in Ukrainian]. Available from: <https://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/13270>
- Nour Eldin EEM, Nour Eldein MM, El-Readi MZ, Mirza AA, Fatani SH. Evaluation of the diagnostic and predicative values of 8-Iso-

Prostaglandin F2 α as a biomarker of breast cancer. Oncology research and treatment. 2020.10;(43):506-516.

DOI: <https://doi.org/10.1159/000509671>

17. Herasymchuk NM. 8-isoprostane as the main marker of oxidative stress. Zaporozhye medical journal 2018;20(6):853–859. DOI:

<https://doi.org/10.14739/2310-1210.2018.6.146780>

18. Godovanec OI, Vitkovskyi OO, Kuznyak LV, Murynyuk TI. Funkcionuvannya glutationovoi systemy rotovoi ridyny ditei za umov

rozvytku odontogenного запального процесу. Bukovynskyi medychnyi visnyk. 2020;3(95):16-21. [in Ukrainian]. DOI:

<https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXIV.3.95.2020.66>

Received: 11.04.2023

Accepted: 09.06.202

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-08>

УДК: 616.72-002.78-097:577.175.1

І. Ю. Кузьміна

irina.u.kuzmina@gmail.com

СИСТЕМНА ПРОДУКЦІЯ ЦИТОКІНІВ І ФАКТОРІВ ЗРОСТАННЯ У ЩУРІВ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ

АНОТАЦІЯ. Характеристикою стану імунної системи є продукція цитокінів, що визначають розвиток обмінних процесів і спрямованих на імунну відповідь. Зміни імунної відповіді відбувається при порушеннях системи гемостазу, які змінюють реологічні особливості крові та сприяють розвитку метаболічного синдрому.

Метою дослідження стало вивчення змін функціональної активності цитокінів та ангіогенних факторів росту при експериментальному метаболічному синдромі у щурів залежно від віку.

Матеріали. Моделювання метаболічного синдрому проведено на 21 щурі, які були розділені на 3 групи, по 7 тварин у кожній (1а підгрупа – 6 міс. віку, 2а підгрупа – 9 міс. віку, 3а підгрупа – 12 міс.). Вивчено роль метаболічного синдрому у розвитку системної продукції цитокінів та факторів ризику, представлені дані про вміст прозапальних цитокінів у периферичній крові залежно від віку щурів.

Результати. Вміст фактора росту та ендотеліну в периферичній крові при метаболічному синдромі мали тенденцію до зниження зі збільшенням віку щурів, що забезпечують морфо- та ангіогенез ($p < 0,01$). Збільшення концентрації ендотеліну в сироватці крові щурів при метаболічному синдромі сприяє активації клітин ендотелію судин та підвищенню рівня фібриногену в судинній системі. Рівень циркулюючих у периферичній крові цитокінів у щурів при метаболічному синдромі достовірно відрізнявся від такого, що виявлялося підвищенням рівня ІЛ-4, ІЛ-8 та ІЛ-10. Спонтанна продукція цитокінів лімфоцитами периферичної крові при метаболічному синдромі збільшувалася з віком, що свідчило про підвищення секреції ІЛ-6 та ІЛ-10, та зменшення продукції ІФН-1 і ФНП- α . Зменшення спонтанної продукції ІЛ-1 β та ІЛ-10 у 24-годинних культурах моноцитів периферичної крові у щурів було достовірно вище ІЛ-6 ($p < 0,001$) порівняно з 2-ю та 3-ю групами спостереження. Вміст ІЛ-8 і ФНП- α достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$), а ІЛ-12 був нижчим за межу чутливості тест-системи (3 пг/мл).

Висновки. У периферичній крові щурів при метаболічному синдромі із віком зменшується секреція прозапальних, регуляторних цитокінів і факторів росту. Інгібуючий вплив на продукцію цитокінів макрофагами мають також гормони, рівень яких значно змінюється при метаболічному синдромі. Результати дослідження свідчать про різні патогенетичні механізми формування метаболічного синдрому у щурів, що супроводжуються порушенням імунної відповіді мононуклеарних клітин та ангіогенних факторів росту на системному рівні.

Ключові слова: імунна відповідь, цитокіни, фактори росту, метаболічний синдром

Для цитування: Кузьміна І. Ю. СИСТЕМНА ПРОДУКЦІЯ ЦИТОКІНІВ І ФАКТОРІВ ЗРОСТАННЯ У ЩУРІВ ПРИ МЕТАБОЛІЧНОМУ СИНДРОМІ. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2023;11:65-73. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-08>

Інформація про автора

Ірина Юріївна Кузьміна, д. мед. н.,
професор, професор кафедри загальної та

клінічної патофізіології ім. Д. О. Альперна,
Харківський національний медичний
університет, проспект Науки, 4, м. Харків,

Україна, e-mail: irina.u.kuzmina@gmail.com,
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-4180-2045>

Вступ

Патогенетичні механізми розвитку метаболічного синдрому (МС) недостатньо вивчені. При його формуванні в периферичній крові розвиваються ознаки порушення імунної відповіді, що проявляється зміною співвідношення різних клітинних популяцій, параметрів активації апоптозу клітин, продукції цитокінів [1]. Метаболічний синдром (МС) є багатфакторним комплексом

патологічних змін, в основі яких лежать інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія, гіперліпідемія та ожиріння [2]. МС впливає на функціонування системи гемостазу при різній патології, змінює реологічні особливості формених елементів крові [3]. Як відомо, поверхня активованих тромбоцитів є необхідною умовою для всіх процесів гемостазу, проте з віком змінюються

дезагрегаційні механізми крові, що призводять до оклюзії різних судин [4].

Останнім часом у літературі з'являються дані, що дозволяють припустити, що в основі порушень розвитку МС лежать зміни механізмів імунорегуляції [5]. Важливою характеристикою стану імунної системи є продукція цитокінів, що визначають розвиток обмінних процесів і спрямованих на імунну відповідь. Поверхня активованих цитокінів є необхідною умовою для процесів, пов'язаних з порушеннями ангіогенезу. У зв'язку з чим становить практичний інтерес проведення експериментальних робіт з вивчення впливу МС на функціональну активність цитокінів та розвиток порушень на ранніх етапах виникнення дисліпідемії [6]. Важливу роль ангіогенезу, поруч із провоспалительними і регуляторними цитокинами, грають чинники зростання (ФР), у разі порушення продукції яких формуються метаболічні порушення. У літературі відсутні дані про зміни імунної відповіді та характер експресії ФР при розвитку МС у щурів.

У зв'язку з чим, **метою** нашого дослідження стало вивчення змін функціональної активності цитокінів та ангіогенних факторів росту при експериментальному метаболічному синдромі у щурів залежно від віку.

Для з'ясування питання вивчення впливу МС на функціональну продукцію цитокінів, нами проведені експериментальні дослідження на лабораторних тваринах з моделюванням у них МС.

Матеріали та методи дослідження

Моделювання МС проведено на 21 щурі, які були розділені на 3 групи, по 7 тварин у кожній: 1а група – 6 міс. віку, 2а група – 9 міс. віку, 3а група – 12 міс. віку.

Експерименти проведені відповідно до "Загальних принципів експериментів на тваринах", схвалених І Національним конгресом з біоетики (20.09.01 р., Київ, Україна) та погодженими з положеннями "Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей".

МС моделювали шляхом одноразової на тиждень підшкірної ін'єкції Бетаспану (20 мкг/кг маси), розчиненої в 0,2 мл очищеної та

стерилізованої оливкової олії протягом 6 тижнів. Ауротіоглюкоза застосовувалася інтраперитонеально шляхом введення щурів 10 мкг/кг одноразово 1 раз на тиждень протягом 6 тижнів. Використовували для щурів висококалорійну дієту протягом період експерименту [7]. Ця експериментальна модель призводить до розвитку добровільної гіперфагії, оскільки тваринам разом із стандартним раціоном пропонують висококалорійні продукти. Змішаний раціон призводить до збільшення ваги тварин, підвищення площі адипоцитів та поступового розвитку гіперглікемії та інсулінорезистентності. Зміст цитокінів, ФР та ендотеліну в крові оцінювали з використанням методу ELISA на мікропланшетному рідері Multiscan EX Labsystems (Фінляндія).

Статистична обробка даних проведена за стандартною методикою з використанням програми Microsoft Excel з комплексу Microsoft Office 2000 та програми STUD BAT з комплексу Statistica. Достовірність відмінностей визначали за t-критерієм Стьюдента.

Результати та їх обговорення

Для встановлення ролі імунної системи в патогенезі розвитку МС, нами вивчена системна продукція цитокінів та ФР, представлені дані про вміст прозапальних цитокінів у периферичній крові в залежності від віку щурів (табл. 1).

У периферичній крові щурів при МС відзначали підвищення рівня ІЛ-4 та ІЛ-8 у порівнянні з щурами 1 групи ($p < 0,01 - 0,001$). Достовірні відмінності змісту ФНП α – у 2 та 3-х групах не встановлені. Рівень ІЛ-1 β р, ІЛ-6 та ІФН γ - в периферичній крові в обох групах був нижчим за межу чутливості тест - систем для ELISA, що не дозволило зробити висновок про зміни вмісту цих цитокінів при формуванні МС.

Відмінності рівня регуляторних цитокінів у периферичній крові у щурів 2-ї та 3-ї груп з МС виявлялися підвищеним рівнем ІЛ-10 (табл. 2).

У периферичній крові цих щурів при МС відзначено тенденцію до підвищення рівня TGF β 2 порівняно з 3-ю групою ($p < 0,05$). Рівень ІЛ-12 p70 у сироватці у 2-ї та 3-ї групах достовірно не відрізнявся ($p > 0,05$). Зміст ІЛ-2-в

обох групах був меншим за межу чутливості використаної тест-теми (менше 8 пг/мл). Відзначено тенденцію до підвищення рівня TGF β 2, що, ймовірно, відображає активацію імуносупресорних реакцій, що сприяють стримуванню патологічної імунної відповіді.

Сумарний вміст цитокінів при метаболічному синдромі у щурів може визначитися їх секрецією різними клітинними популяціями в периферичній крові. У деяких ситуаціях при

ендокринному впливі цитокінів їх рівень може залежати від розвитку МС при ожирінні [8].

Крім того, високий рівень клітинних популяцій, що внутрішньоклітинно продукують ті чи інші цитокіни, не є абсолютними показниками їх активності. Вони визначають лише потенційні можливості клітин, без урахування ролі активаційних та інгібуючих сигналів, що впливають на інтенсивність продукції і секції цитокінів.

Таблиця 1. Вміст прозапальних цитокінів у сироватці крові щурів при метаболічному синдромі залежно від віку

Table 1. The content of pro-inflammatory cytokines in the blood serum of rats with metabolic syndrome depending on age

Показник, пг/мл	Розмір показника (x $\pm$ m)		
	Групи тварин (21 щур)		
	1 група (7 щурів)	2 група (7 щурів)	3 група (7 щурів)
ІЛ-1	Nd	Nd	Nd
ІЛ-4	0,91 $\pm$ 0,33	4,18 $\pm$ 0,52*	6,41 $\pm$ 0,77*
ІЛ-6	Nd	Nd	Nd
ІЛ-8	22,19 $\pm$ 6,22	60,27 $\pm$ 16,33*	89,37 $\pm$ 25,14*
ФНП α -	34,55 $\pm$ 11,56	30,17 $\pm$ 10,11	28,14 $\pm$ 8,86
ІФН- γ	Nd	Nd	Nd

Примітка: ІЛ – інтерлейкін; ФНП- α -фактор некрозу пухлин – α ; ІФН- γ – інтерферон- γ ; * - відмінності показників достовірні при ($p < 0,05$ - 0,001). Nd - зміст менше меж чутливості тест-системи

Таблиця 2. Вміст регуляторних цитокінів у сироватці крові щурів при метаболічному синдромі залежно від віку

Table 2. The content of regulatory cytokines in the blood serum of rats with metabolic syndrome depending on age

Показник, пг/мл	Розмір показника (x $\pm$ m)		
	Групи тварин (21 щур)		
	1 група (7 щурів)	2 група (7 щурів)	3 група (7 щурів)
ІЛ-2	Nd	Nd	Nd
ІЛ-10	142,33 $\pm$ 16,56	195,39 $\pm$ 12,11*	238,32 $\pm$ 14,18*
ІЛ-12p70	123,67 $\pm$ 18,13	137,18 $\pm$ 18,32	149,52 $\pm$ 19,64
TGF β 2	1596,08 $\pm$ 216,22	1646,16 $\pm$ 246,33	26126,26 $\pm$ 355,56*

Примітка: ІЛ – інтерлейкін; TGF β 2 – активація імуносупресорних реакцій

У зв'язку з цим, вивчено зміст цитокінів спонтанно продукованих лімфоцитами і моноцитами периферичної крові у 24-годинних клітинних культурах при МС, залежності від віку у щурів (табл. 3).

При порівняльному аналізі встановлено, що лімфоцити периферичної крові значно інтенсивніше секретували в культуральне середовище ІЛ-6 та ІЛ-10 ($p < 0,001$), однак

менше, ніж лімфоцити продукували ФНП- α та ІФН- β ($p < 0,05$).

Секреція ІЛ-2 лімфоцитами у всіх трьох групах щурів достовірно не відрізнялася за даними культуральних досліджень ($p > 0,05$). Вміст TGF β 2 в супернатантах спонтанних культур лімфоцитів в досліджуваних групах був меншим за межі чутливості тест-системи.

Таблиця 3. Спонтанна продукція цитокінів у 24-годинних культурах лімфоцитів периферичної крові щурів при метаболічному синдромі

Table 3. Spontaneous production of cytokines in 24-hour cultures of peripheral blood lymphocytes of rats with metabolic syndrome

Показник, пг/мл	Розмір показника (x ±m)		
	Групи тварин (21 щур)		
	1 група (7 щурів)	2 група (7 щурів)	3 група (7 щурів)
ІЛ-2	12,31 ± 2,14	10,18 ± 1,88	9,72 ± 1,44
ІЛ-4	Nd	Nd	Nd
ІЛ-6	65,42 ± 8,12	638,61 ± 56,22*	913,64 ± 66,38*
ІЛ-10	88 ± 10,24	179 ± 12,56*	187 ± 13,41*
ФНП-α	48,47 ± 12,64	41,61 ± 1,93*	39,82 ± 1,71*
ІФН-γ	26,73 ± 1,68	19,12 ± 2,11*	16,56 ± 2,25*
TGFβ2	Nd	Nd	Nd

Оскільки моноцити, як і лімфоїдні клітини, роблять свій внесок у сумарний вміст цитокінів у периферичній крові, нами вивчені показники спонтанної продукції цитокінів у 24-годинних культурах моноцитів (табл. 4).

За результатами дослідження, спостерігали достовірне зменшення секреції в культуральне

середовище ІЛ-1β та ІЛ-10 (p<0,001), однак рівень ІЛ-6 був значно вищим (p<0,001) такого при МС у щурів 2-ї та 3-ї груп.

Вміст ІЛ-8 і ФНП-α достовірно не відрізнявся в порівнянних групах (p>0,05), а концентрація ІЛ-12 була менше межі чутливості тест- системи (3 пг/мл).

Таблиця 4. Спонтанна продукція цитокінів у 24-годинних культурах моноцитів у периферичній крові щурів при метаболічному синдромі

Table 4. Spontaneous production of cytokines in 24-hour cultures of monocytes of peripheral blood of rats with metabolic syndrome

Показник, пг/мл	Розмір показника (x ±m)		
	Групи тварин (21 щур)		
	1 група (7 щурів)	1 група (7 щурів)	1 група (7 щурів)
ІЛ-1β	315,12 ± 22,14	117,56 ± 16,48*	88,73 ± 8,91*
ІЛ-6	56,55 ± 6,77	371,45 ± 31,16*	592,16 ± 72,12*
ІЛ-8	137,62 ± 12,58	148,12 ± 13,81	161,32 ± 14,58
ІЛ-10	361 ± 8,48	272 ± 7,66*	169,17 ± 6,82*
ІЛ-12	Nd	Nd	Nd
ФНП-α	81,11 ± 21,61	78,15 ± 16,62	75,24 ± 14,66

Результати дослідження вмісту фактора росту (ФР) та ендотеліну в периферичній крові при МС мали тенденцію до зниження зі збільшенням віку щурів, що регулюють

морфо- та ангиогенез (p<0,01). Рівень судинно-ендотеліального фактора зростання (СЕФР-Р1) та інсуліноподібного фактора (ІФР-1) були достовірно вище (p<0,01 - 0,001), табл.5.

Таблиця 5. Вміст факторів фосту та ендотеліну у сироватці периферичної крові щурів при метаболічному синдромі

Table 5. The content of fast factors and endothelin in the serum of peripheral blood of rats with metabolic syndrome

Показник, пг/мл	Величина показателя ($\bar{x} \pm m$)		
	Группы животных (21 крыса)		
	1 группа (7 шт)	2 группа (7 шт)	3 группа (7 шт)
ФР, пг/мл	356,32 $\pm$ 43, 56	256,72 $\pm$ 36,23*	168,57 $\pm$ 21,58*
СЕФР, пг/мл	147,45 $\pm$ 19,57	135,17 $\pm$ 15,44	104,26 $\pm$ 12,12*
СЕФР - P1, нг/мл	3,61 $\pm$ 0,48	6,22 $\pm$ 0,26*	10,01 $\pm$ 0,12*
ІФР – 1, нг/мл	137,62 $\pm$ 12,58	151,12 $\pm$ 13,81*	166,32 $\pm$ 14,58*
Ендотелин ,фмоль/мл	0,68 $\pm$ 0,15	1,89 $\pm$ 0,23*	2,54 $\pm$ 0,34*

Примітка: ФР - фактор росту, СЕФР-судинно-ендотеліальний фактор росту, ІФР-інсуліноподібний ФС

Рівень ендотеліну в периферичній крові щурів мав достовірну тенденцію до підвищення в порівнянні з 2-ї та 3-ї групами ($p < 0,05$). Збільшення концентрації ендотеліну в сироватці крові щурів при МС, можливо, сприяє активації клітин ендотелію судин та підвищенню рівня фібриногену в судинній системі зі збільшенням віку.

Обговорення результатів дослідження

Патогенез запалення при абдомінальному ожирінні та МС складний, і у його формуванні значну роль відіграє жирова тканина, що синтезує велику кількість адипокінів, серед яких за вагику увагу приділяється лептину. Він активує запалення та змінює цитокінову регуляцію, що відіграє важливу роль у патогенезі запальних порушень, що зумовлені підвищеним рівнем цитокінів у крові.

Рівень цитокінів у щурів в периферичній крові при МС, залежно від віку, достовірно відрізнявся від такого, що виявлялося підвищенням рівня ІЛ-4, ІЛ-8 та ІЛ-10. у всіх 3-х групах спостережень. Статистично значуще переважання концентрації цитокінів при цьому свідчить про здатність їхньої стимуляції клітинного імунітету та впливати на продукцію прозапальних цитокінів. ІЛ-4, ІЛ-8 та ІЛ-10 у 1 групі спостережень підвищувався майже у 14,1%, 24,8% та 59,7% порівняно з 3-ю групою, що свідчить про розвиток хронічного запального процесу при МС. ІЛ-1, ІЛ-6 у щурів, залежно від віку, був нижчим за межу чутливості тест - систем для

ELISA, що не дозволило зробити висновок про зміни вмісту цих цитокінів при формуванні МС.

Спонтанна продукція цитокінів лімфоцитами периферичної крові при МС відрізнялася в віковому аспекті у щурів 1, 2 та 3 груп спостереження та свідчило про зменшення продукції ІФН-і ФНП- α .

Вивчено концентрація цитокінів спонтанно продукованих лімфоцитами і моноцитами периферичної крові у 24-годинних клітинних культурах при МС. Статистично значуще зменшення концентрації цитокінів свідчить про здатність впливати на інактивацію клітинного імунітету та зумовлює переважно локальний характер дії цитокінів. У 1-й групі спостережень при цьому відбувалось зменшення ІФН-і ФНП- α у 1,21 та 1,42 рази порівняно з 3-ю групою.

Секреція ІЛ-2 лімфоцитами у всіх трьох групах щурів достовірно не відрізнялася за даними культуральних досліджень ($p > 0,05$). При цьому, вміст TGF β 2 в супернатантах спонтанних культур лімфоцитів в досліджуваних групах був меншим за межі чутливості тест-системи (Nd).

Зменшення спонтанної продукції ІЛ-1 β та ІЛ-10 у 24-годинних культурах моноцитів периферичної крові у щурів було достовірно вищим у порівнянні з ІЛ-6 ($p < 0,001$) за віком. Вміст ІЛ-8 і ФНП- α достовірно не розрізнявся у порівнюваних групах ($p > 0,05$), а ІЛ-12 був менший за межу чутливості тест-системи (менше 3 пг/мл).

Зміст СЕФР у сироватці крові щурів мало тенденцію до зниження у віковому аспекти порівняно з 2-ї та 3-ї групами ($p > 0,05$), а СЕФР-Р1 та ІФР - 1 - було достовірно більшим.

Спонтанна продукція цитокінів при МС це такий симптом, що характеризує функціональний стан жирової тканини та патогенетично взаємопов'язаний із системною запальною відповіддю. Враховуючи результати дослідження можна розглядати порушення імунної відповіді як індуктор запалення і окислювального стресу при патологічному процесі.

Список літератури

1. Сукманський ОІ. Цитокіни - нова система біорегуляторів. Вісник стоматології. 2005;3:69-74.
2. Amaral FA, Bastos LF, Oliveira TH, Dias AC, Oliveira VL, Tavares LD, et al. Transmembrane TNF- α is sufficient for articular inflammation and hypernociception in a mouse model of gout. Eur J Immunol. 2016 Jan;46(1):204-11. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201545798>
3. Kuzmina IU, Shutova NA. The role of metabolic syndrome in the development of chronic inflammation of adipative tissue. The VIII International Scientific and Practical Conference Challenges in Science of Nowadays Held, on April 4-5, 2021 in Washington, USA. P. 715-720.
4. Шутова НА, Кузьміна ІЮ. Зміни морфологічної структури жирової тканини у щурів різного віку при експериментальному метаболічному синдромі. Від експериментальної та клінічної патофізіології до досягнень сучасної медицини і фармації : матеріали III науково-практичної конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю (12 травня 2021 р., м. Харків). Харків : НФаУ, 2021. С. 20–22.

Висновки

Отримані дані свідчать, що в периферичній крові щурів при МС з віком зменшується синтез та секреція багатьох прозапальних та регуляторних цитокінів, а також ФР. Інгібуючий вплив на продукцію цитокінів макрофагами мають також гормони, рівень яких значно змінюється при МС.

Результати дослідження свідчать про різні патогенетичні механізми формування МС у щурів, що супроводжуються порушенням імунної відповіді мононуклеарних клітин та ангіогенних ФР на системному рівні.

5. Шутова НА, Кузьміна ІЮ. Роль жирової тканини та адипокінів у розвитку хронічного запалення на фоні метаболічного синдрому. Міжнародний медичний журнал. 2021;1(105):83-87. DOI: <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2021-1-15>
6. Lee HL, Jang JW, Lee SW, Yoo SH, Kwon JH, Nam SW, et al. Inflammatory cytokines and change of Th1/Th2 balance as prognostic indicators for hepatocellular carcinoma in patients treated with transarterial chemoembolization. Sci Rep. 2019 Mar 1;9(1):3260. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40078-8>
7. Кузьміна ІЮ, Шутова НА, Ніколаєва ОВ. Патент на винахід №118945 «Спосіб моделювання метаболічного синдрому в експерименті». Опубл.25.03.-2019. Бюлл №6.
8. Lee BC, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. Biochim Biophys Acta. 2014 Mar;1842(3):446-62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2013.05.017>
9. Hao G, Duan W, Sun J, Liu J, Peng B. Effects of febuxostat on serum cytokines IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α and COX-2. Exp Ther Med. 2019 Jan;17(1):812-816. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6972>

Отримано: 17.04.2023 року
Прийнято до друку: 09.06.2023 року

I. Yu. Kuzmina

irina.u.kuzmina@gmail.com

SYSTEMIC PRODUCTION OF CYTOKINES AND GROWTH FACTORS IN RATS WITH METABOLIC SYNDROME

ABSTRACT. An important characteristic of the state of the immune system is the production of cytokines, which determine the development of metabolic processes and are aimed at the immune response. Changes in the immune response occur with the development of homeostasis system disorders that change the rheological characteristics of the blood and contribute to the development of the metabolic syndrome (MS).

The aim of the study was to study changes in the functional activity of cytokines and angiogenic growth factors (GF) during experimental MS in rats depending on age.

Materials. MS modeling was carried out on 21 rats, which were divided into 3 groups, 7 animals each, of the same age (1a subgroup - 6 months of age, 2a subgroup - 9 months of age, 3a subgroup - 12 months). In the pathogenesis of the development of MS The role of MS in the development of systemic production of cytokines and FR has been studied, and data on the content of pro-inflammatory cytokines in the peripheral blood depending on the age of rats have been presented.

The results of the study of the content of growth factor (GF) and endothelin in peripheral blood in MS tended to decrease with increasing age of rats providing morpho- and angiogenesis ($p < 0.01$). An increase in the concentration of endothelin in the blood serum of rats with MS may contribute to the activation of vascular

endothelial cells and an increase in the level of fibrinoid in the vascular system with increasing age. The level of cytokines circulating in the peripheral blood in rats with MS significantly differed from that, which was manifested by an increase in the level of IL-4, IL-8 and IL-10. Spontaneous production of cytokines by peripheral blood lymphocytes in MS increased with the age of rats, which indicated an increase in the secretion of IL-6 and IL-10, and a decrease in the production of IFN-1 and TNF- α . The decrease in spontaneous production of IL-1 β and IL-10 in 24-hour cultures of peripheral blood monocytes in rats was significantly higher compared to IL-6 ($p < 0.001$) compared to the 2nd and 3rd - observation groups. The content of IL-8 and TNF- α did not differ significantly ($p > 0.05$), and IL-12 was below the sensitivity limit of the test system (less than 3 pg/ml).

Conclusion. The data obtained indicate that in the peripheral blood of rats with MS, the secretion of pro-inflammatory and regulatory cytokines, as well as FR, decreases with age. Hormones also have an inhibitory effect on the production of cytokines by macrophages, the level of which changes significantly during MS. The results of the study indicate various pathogenetic mechanisms of the formation of MS in rats, accompanied by a violation of the immune response of mononuclear cells and angiogenic RF at the system level.

Key words: immune response, cytokines, growth factors, metabolic syndrome

For citation: Kuzmina IYu. SYSTEMIC PRODUCTION OF CYTOKINES AND GROWTH FACTORS IN RATS WITH METABOLIC SYNDROME. Actual problems of modern medicine. 2023;11:65-73. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-08> (in Ukrainian)

Information about author

Iryna Yuriivna Kuzmina, MD, PhD, professor,
professor of the department of general and

clinical pathophysiology named after D.O.
Alperna of the Kharkiv National Medical
University, 4, Nauky Avenue, Kharkiv. e-mail:

irina.u.kuzmina@gmail.com, ORCID ID:
<https://orcid.org/0000-0003-4180-2045>

References

1. Sukmanskyi OI. Tsytokiny - nova systema biorehuliatoriv. Visnyk stomatolohii. 2005;3:69-74. [in Ukrainian]
2. Amaral FA, Bastos LF, Oliveira TH, Dias AC, Oliveira VL, Tavares LD, et al. Transmembrane TNF- α is sufficient for articular inflammation and hypernociception in a mouse model of gout. Eur J Immunol. 2016 Jan;46(1):204-11. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201545798>
3. Kuzmina IU, Shutova NA. The role of metabolic syndrome in the development of chronic inflammation of adipative tissue. TheVIII International Scientific and Practical Conference Challenges in Science of Nowadays Held, on April 4-5, 2021 in Washington, USA. P. 715-720.
4. Shutova NA, Kuzmina IU. Zminy morfolohichnoi struktury zhyrovoi tkanyny u shchuriv riznoho viku pry eksperymentalnomu metabolichnomu syndromi. Vid eksperymentalnoi ta klinichnoi patofiziologii do dosiahnen suchasnoi medytsyny i farmatsii : materialy III naukovo-praktychnoi konferentsiiu studentiv ta molodykh vchenykh z mizhnarodnoiu uchastiu (12 travnia 2021 r., m. Kharkiv). Xarkiv : NFaU, 2021. S. 20–22. [in Ukrainian]
5. Shutova NA, Kuzmina IU. Rol zhyrovoi tkanyny ta adypokiniv u rozvytku khronichnoho zapalennia na foni metabolichnoho syndromu. Mizhnarodnyi medychnyi zhurnal. 2021;1(105):83-87. [in Ukrainian]. DOI: <https://doi.org/10.37436/2308-5274-2021-1-15>
6. Lee HL, Jang JW, Lee SW, Yoo SH, Kwon JH, Nam SW, et al. Inflammatory cytokines and change of Th1/Th2 balance as prognostic indicators for hepatocellular carcinoma in patients treated with transarterial chemoembolization. Sci Rep. 2019 Mar 1;9(1):3260. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-40078-8>
7. Kuzmina IU, Shutova NA, Nikolaieva OV. Patent na vynakhid №118945 «Sposib modeliuвання metabolichnoho syndromu v eksperymentii». Opubl.25.03.-2019. Biull №6. [in Ukrainian]
8. Lee BC, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. Biochim Biophys Acta. 2014 Mar;1842(3):446-62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2013.05.017>
9. Hao G, Duan W, Sun J, Liu J, Peng B. Effects of febxostat on serum cytokines IL-1, IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α and COX-2. Exp Ther Med. 2019 Jan;17(1):812-816. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2018.6972>

Received: 17.04.2023

Accepted: 09.06.2023

Conflicts of interest: author has no conflict of interest to declare.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Наукове електронне видання

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ

Випуск 11

Українською і англійською мовами

Відповідальний за випуск: Матвеєнко М. С.

Комп'ютерне верстання: Гребенюк О. М.
Технічний редактор: Голубнича Г. І.

61022, Україна, м. Харків, майдан Свободи, 4.
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна