

ISSN 3083-5615 (Online)
УДК 577.27+616



KARAZIN UNIVERSITY
CLASSICS AHEAD OF TIME

**КАРАЗІНСЬКИЙ
ІМУНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ**

**No. 1(13)
Том 7 (2024)
Volume 7 (2024)**

**KARAZIN JOURNAL
OF IMMUNOLOGY**



КАРАЗІНСЬКИЙ УНІВЕРСИТЕТ
КЛАСИКА, ЩО ВИПЕРЕДЖАЄ ЧАС

ТОМ VII
1(13) | 2024

ISSN 3083-5615 (Online)

УДК 577.27+616

Унікальний префікс DOI
видавництва журналу:
10.26565

Затверджено
розміщення в мережі Інтернет
рішенням Вченої ради
Харківського національного
університету
імені В. Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки
України
(протокол №3 від 04.03.2024 р.)

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

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

Науково-практичне видання

КАРАЗІНСЬКИЙ ІМУНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ

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

Засновник і видавець: Харківський національний університет
імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України
Засновано 2017 року
Періодичність виходу – 2 рази на рік



**МІНІСТЕРСТВО
ОСВІТИ І НАУКИ
УКРАЇНИ**

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



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

Контент доступний за ліцензією Creative Commons «Attribution» 4.0

Research and practice edition

KARAZIN JOURNAL OF IMMUNOLOGY

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

Founder and publisher: V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine
Established in 2017
Published 2 times a year



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



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

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



KARAZIN UNIVERSITY
CLASSICS AHEAD OF TIME

VOLUME VII
1(13) | 2024

ISSN 3083-5615 (Online)

UDC 577.27+616

DOI unique prefix of the
Journal publishing house:
10.26565

Approved
for distribution in the Internet
by the decision
of the Academic Council
of V. N. Karazin
Kharkiv National University
of the Ministry
of Education and Science
of Ukraine
(record No 3 of 04/03/2024)

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

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ EDITORIAL BOARD

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

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

CHIEF EDITOR

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

ЗАСТУПНИК ГОЛОВНОГО РЕДАКТОРА

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

DEPUTY EDITOR

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

ВИКОНАВЧИЙ РЕДАКТОР

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

EXECUTIVE EDITOR

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

НАУКОВІ РЕДАКТОРИ

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

SCIENCE EDITORS

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦІЙНА РАДА EDITORIAL COUNCIL

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

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

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

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

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

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

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

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

ЗМІСТ

CONTENTS

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

**Кушнір В.Б., Грек І.І., Дорош Д.М., Козлов О.П.,
Огнівенко О.В., Павлікова К.В., Віннікова Н.В.**
Можливості прогнозування
динаміки рентгенологічних змін
у хворих на інфільтративний туберкульоз легень

Самусенко Д.С., Попов М.М.
Стан гуморального імунітету
у хворих на гнійно-запальні захворювання
порожнини носа

**Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Чернуський В.Г.,
Попов М.М., Летяго Г.В., Павлікова К.В.**
Вплив змін ліпідних компонентів плазми
на ендотеліальну регуляцію судинного тону
та фагоцитарну активність нейтрофілів
у дітей, хворих на бронхіальну астму

**Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Чернуський В.Г.,
Попов М.М., Летяго Г.В., Павлікова К.В.**
Вплив на стан імунної системи
ліпосомальної форми ліпіну
у фізіологічному та ектеричидному розчинах
у дітей, хворих на бронхіальну астму

Кузьміна І.Ю., Кузьміна О.О.
Морфологічні та морфометричні особливості
жирової тканини у щурів
при розвитку хронічного запалення
на фоні метаболічного синдрому

**Голуб О.І., Лядова Т.І.,
Волобуєва О.В., Чернуський В.Г.,
Попов М.М., Летяго Г.В., Павлікова К.В.**
Особливості грам-позитивної
та грам-негативної мікрофлори,
яка колонізується у клітинно-тканинних структурах
мигдаликів у хворих на вторинний остеоартрит

Лядова Т.І., Попова А.М.
Активність продукції цитокінів у осіб,
які перехворіли на інфекційний мононуклеоз,
у взаємозв'язку зі станом імунітету
до дифтерії та правця

**Богмат Л.Ф., Шевченко Н.С., Головка Т.О.,
Фадєєва А.О., Павлова О.С.**
Незворотні пошкодження та якість життя дітей
із ювенільним ідіопатичним артритом
в процесі динамічного спостереження

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

Матвієнко М.С., Гладких Ф.В., Олексюк О.Б.
Терапевтичний потенціал екзосом
із мезенхімальних стромальних клітин при сепсисі

**Монакова О.С., Захарченко В.С.,
Харківська Д.О.**
Ризик розповсюдження інфекційних захворювань
внаслідок війни в Україні
в період з 2014 року і до сьогодні

ORIGINAL RESEARCH

**Kushnir V.B., Hrek I.I., Dorosh D.M., Kozlov O.P.,
Ohnivenko O.V., Pavlikova K.V., Vinnikova N.V.**
Predicting the dynamics
of radiological changes in patients
with infiltrative pulmonary tuberculosis

Samusenko D.S., Popov M.M.
The state of humoral immunity
in patients with purulent-inflammatory diseases
of the nasal cavity

**Liadova T.I., Volobueva O.V., Chernusky V.H.,
Popov M.M., Letiaho G.V., Pavlikova K.V.**
Influence of changes in plasma lipid components
on endothelial regulation of vascular tone
and phagocytic activity of neutrophils
in children with bronchial asthma

**Liadova T.I., Volobueva O.V., Chernusky V.H.,
Popov M.M., Letiaho G.V., Pavlikova K.V.**
The effect on the state of the immune system
of the liposomal form of lipin
in physiological and ectericial solutions
in children with bronchial asthma

Kuzmina I.Yu., Kuzmina O.O.
Morphological and morphometric features
of adipose tissue in rats
with the development of chronic inflammation against
the background of metabolic syndrome

**Golub O.I., Liadova T.I.,
Volobueva O.V., Chernusky V.H.,
Popov M.M., Letiaho G.V., Pavlikova K.V.**
Characteristics of gram-positive
and gram-negative microflora
colonizing in cellular tissue structures
of tonsils in patients with secondary osteoarthritis

Liadova T.I., Popova A.M.
Cytokine production activity in persons
with infectious mononucleosis
in relationship with status of immunity
to diphtheria and tetanus

**Bogmat L.F., Shevchenko N.S., Holovko T.O.,
Fadieieva A.O., Pavlova O.S.**
Irreversible damage and health-related quality
of life of patients with juvenile idiopathic arthritis
in dynamics

LITERATURE REVIEW

Matvieienko M.S., Hladkykh F.V., Oleksiuk O.B.
Therapeutic potential of exosomes
from mesenchymal stromal cells in sepsis

**Monakova O.S., Zakharchenko V.S.,
Kharkivska D.O.**
The risk of spreading infectious diseases
as a result of the war in Ukraine
from 2014 to the present

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-01>

УДК: 616.24-002.5-073.7-085-036



Можливості прогнозування динаміки рентгенологічних змін у хворих на інфільтративний туберкульоз легень

Кушнір В.Б., <https://orcid.org/0000-0002-0545-6838>, e-mail: dikaryok@gmail.comГрек І.І., <https://orcid.org/0000-0002-2305-8630>, e-mail: i.grek@karazin.uaДорош Д.М., <https://orcid.org/0000-0002-4461-8051>, e-mail: diana.dorosh@karazin.uaКозлов О.П., <https://orcid.org/0000-0003-0320-1505>, e-mail: kozlov@karazin.uaОгнівенко О.В., <https://orcid.org/0000-0003-3936-0305>, e-mail: ognivenko@karazin.uaПавлікова К.В., <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>, e-mail: k.pavlikova@karazin.uaВіннікова Н.В., <https://orcid.org/0000-0003-2598-4264>, e-mail: n.vinnikova@karazin.ua*Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна*

Predicting the dynamics of radiological changes in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis

Kushnir V.B., <https://orcid.org/0000-0002-0545-6838>, e-mail: dikaryok@gmail.comHrek I.I., <https://orcid.org/0000-0002-2305-8630>, e-mail: i.grek@karazin.uaDorosh D.M., <https://orcid.org/0000-0002-4461-8051>, e-mail: diana.dorosh@karazin.uaKozlov O.P., <https://orcid.org/0000-0003-0320-1505>, e-mail: kozlov@karazin.uaOhnivenko O.V., <https://orcid.org/0000-0003-3936-0305>, e-mail: ognivenko@karazin.uaPavlikova K.V., <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>, e-mail: k.pavlikova@karazin.uaVinnikova N.V., <https://orcid.org/0000-0003-2598-4264>, e-mail: n.vinnikova@karazin.ua*V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine*

Ключові слова:

вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень, деструкція, прогнозування, предиктори.

Для кореспонденції:

Грек Іван Ігорович

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

© Кушнір В.Б., Грек І.І., Дорош Д.М., Козлов О.П., Огнівенко О.В., Павлікова К.В., Віннікова Н.В., 2024.

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Глобальна проблема туберкульозу залишається актуальною і на сьогоднішній день. Одним із основних критеріїв позитивної динаміки під час лікування туберкульозу залишається закриття порожнин розпаду. Дослідження, спрямовані на визначення прогностичних факторів успішності закриття порожнин розпаду, та розробку методів прогнозування ефективності лікування є актуальними. **Мета роботи** – виявлення клініко-лабораторних предикторів та розроблення способу прогнозування ефективності терапії у хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень (ІВДТБЛ).

Матеріали та методи. Залучено 80 пацієнтів з ІВДТБЛ, чутливим до антимікобактеріальних препаратів (АМБП). Збереження деструктивних змін за даними контрольної рентгенографії після закінчення інтенсивної фази (ІФ) лікування було критерієм оцінки динаміки лікування, відносно якого пацієнти основної когорти розподілені на дві групи. До групи Дестр– (n = 37) увійшли хворі, які мали деструктивні зміни у легенях на початку лікування, та після двох місяців терапії на контрольній рентгенографії ознак деструкції не виявилось. До групи Дестр+ (n = 43) належали пацієнти, в яких залишалися деструктивні зміни легеневої тканини після ІФ лікування.

Результати та їх обговорення. За ознакою залишкових деструктивних змін у легенях після ІФ лікування було виявлено, що пацієнти групи Дестр+ мали достовірно більше випадків мікобактеріовиділення та наявності інтоксикаційного синдрому (p < 0,05). Пацієнти, у яких були виявлені залишкові деструктивні зміни, порівняно з хворими групи Дестр–, характеризувались достовірно вищими рівнями показників системного запалення та виснаженням і дисфункцією фагоцитарної ланки імунного захисту (p < 0,05).

При оцінці незалежних факторів прогнозування залишкових деструктивних явищ на контрольній рентгенографії після ІФ лікування визначено, що такими предикторами є початкові рівні гаптоглобіну, γ -інтерферону, кількість ділянок деструкцій (n Дестр) та середній цитохімічний коефіцієнт спонтанний СЦК(сп). Створена прогностична модель, яка має необхідні параметри значущості, і може бути використана для оцінки ймовірності залишкових деструктивних змін за даними контрольної рентгенографії після ІФ лікування у чоловіків з ІВДТБЛ.

Висновки. Предикторами ефективності лікування хворих чоловіків з ІВДТБЛ в умовах стандартної терапії є кількість ділянок деструкції до початку лікування, вихідні величини рівнів гаптоглобіну, γ -інтерферону та СЦК(сп) ($p < 0.05$). Запропонована модель прогнозування має необхідні параметри значущості і може бути використана для оцінки ймовірності несприятливого результату ІФ лікування чоловіків з вперше діагностованим інфільтративним туберкульозом легень щодо наявності залишкових деструктивних змін у легенях.

Для цитування:

Кушнір В.Б., Грек І.І., Дорош Д.М., Козлов О.П., Огнівенко О.В., Павлікова К.В., Віннікова Н.В. Можливості прогнозування динаміки рентгенологічних змін у хворих на інфільтративний туберкульоз легень. *Каразінський імунологічний журнал*. 2024. Т. 7, № 1 (13). С. 8–17. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-01>

Key words:

newly diagnosed infiltrative tuberculosis, destruction, prognosis, predictors.

For correspondence:

Hrek Ivan Ihorovych

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

© Kushnir V.B., Hrek I.I., Dorosh D.M., Kozlov O.P., Ohnivenko O.V., Pavlikova K.V., Vinnikova N.V., 2024

ABSTRACT

Background. The global problem of tuberculosis is still relevant today. One of the main criteria for positive dynamics in the treatment of tuberculosis is the closure of decay cavities. Studies aimed at identifying prognostic factors for the success of cavity closure and developing methods for predicting the effectiveness of treatment are relevant.

Purpose – to identify clinical and laboratory predictors and to develop a method for predicting treatment efficacy in patients with newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis (NDIPTB).

Materials and Methods. We included 80 patients with newly diagnosed infiltrative drug-sensitive TB. Preservation of destructive changes on control radiography at the end of intensive phase (IP) of treatment was a criterion for assessing treatment dynamics, according to which patients in the main cohort were divided into two groups. The Destr– group ($n = 37$) included patients who had destructive changes in the lung at the start of treatment and had no evidence of destruction on control radiography after two months of therapy. The Destr+ group ($n = 43$) included patients who had destructive changes in lung tissue after intensive phase of treatment.

Results. In the groups of patients based on residual destructive changes in the lung after IP of treatment, it was found that patients in the Destr+ group had significantly more cases of mycobacterial shedding and the presence of intoxication syndrome ($p < 0.05$). In addition, patients with residual destructive changes were characterised by significantly higher levels of systemic inflammation and depletion and dysfunction of the phagocytic component of the immune defence compared to the Destr– group ($p < 0.05$). After assessing independent factors for predicting residual destructive phenomena on control radiographs after IP of treatment, it was determined that such predictors are initial levels of haptoglobin, γ -interferon, number of destruction sites (n Destr) and ACC (sp). A prognostic model was created that has the necessary parameters of significance and can be used to assess the likelihood of residual destructive changes according to control radiography after IP of treatment in men with NDIPTB.

Conclusions. Predictors of the efficacy of treatment of men with NDIPTB in the conditions of standard therapy are the number of destruction sites before treatment, baseline values of haptoglobin, γ -interferon and spontaneous average cytochemical coefficient (ACC(sp)) ($p < 0.05$). The proposed prediction model has the necessary parameters of significance and can be used to assess the likelihood of an unfavourable outcome of IP of treatment in men with newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis in terms of the presence of residual destructive changes in the lung.

For citation:

Kushnir VB, Hrek II, Dorosh DM, Kozlov OP, Ohnivenko OV, Pavlikova KV, Vinnikova NV. Predicting the dynamics of radiological changes in patients with infiltrative pulmonary tuberculosis. *Karazin Journal of Immunology*. 2024;7(1(13)):8–17. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-01>

ВСТУП

Глобальна проблема туберкульозу, яка триває вже не одне тисячоліття, залишається актуальною і на сьогоднішній день. Сучасні тенденції в діагностиці туберкульозу легень показують зростання кількості інфільтративних форм, які становлять більшість нових випадків. Ця форма туберкульозу легень

INTRODUCTION

The global problem of tuberculosis, which has existed for more than a millennium, is still relevant today. Current trends in the diagnosis of pulmonary tuberculosis show an increase in the number of infiltrative forms, which account for the majority of new cases. This form of pulmonary tuberculosis often

часто призводить до утворення порожнин розпаду, що, в свою чергу, збільшує кількість випадків з мікобактеріовиділенням та необхідністю у хірургічному лікуванні [1–3].

Тривале перебування у стаціонарах, соціальна стигматизація хворих, зловживання алкоголем та наркотиками, паління, відсутність соціальної та фінансової підтримки, побічні ефекти від медикаментозного лікування, тривалий інтоксикаційний синдром відіграють важливу роль у загостренні патологічного процесу. У випадку повільного клінічного та рентгенологічного поліпшення, тривалого мікобактеріовиділення або наявності серйозних побічних реакцій на етіотропну терапію, тривалість інтенсивної фази (ІФ) лікування може бути подовжена. Це призводить до додаткових економічних витрат для держави та психологічного тиску на пацієнтів [4–6].

Одним з основних критеріїв позитивної динаміки під час лікування туберкульозу залишається закриття порожнин розпаду. Пацієнти, у яких не відбувається своєчасне закриття порожнин, належать до групи ризику несприятливого перебігу хвороби, тривалого мікобактеріовиділення, розвитку резистентності та більшої вірогідності рецидиву у майбутньому [7–9]. Враховуючи розповсюдженість інфільтративної форми туберкульозу серед загальної популяції хворих та значний економічний тягар, яким вона є для системи охорони здоров'я, дослідження, спрямовані на визначення прогностичних факторів успішності терапії та розробку методів прогнозування ефективності лікування, є актуальними.

Мета роботи – виявлення клініко-лабораторних предикторів та розроблення способу прогнозування ефективності терапії у хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень (ІВДТБЛ).

leads to the formation of cavities, which in turn increases the number of cases with mycobacterial excretion and the need for surgical treatment. [1–3].

Prolonged hospitalization, social stigmatization of patients, alcohol and drug abuse, smoking, lack of social and financial support, side effects of drug treatment and prolonged intoxication syndrome play an important role in exacerbating the pathological process. In the case of slow clinical and radiological improvement, prolonged mycobacterial excretion or serious adverse reactions to etiotropic therapy, the duration of the intensive phase (IP) of treatment may be extended. This results in additional economic costs for the state and psychological pressure on patients [4–6].

One of the main criteria for positive dynamics in TB treatment is the closure of cavities. Patients who do not have their cavities closed in time are at risk of unfavorable disease progression, prolonged mycobacterial shedding, development of resistance and increased likelihood of future relapse [7–9]. Given the prevalence of infiltrative TB in the general population and the significant economic burden it places on healthcare systems, research to identify prognostic factors for treatment success and to develop methods to predict treatment efficacy is relevant.

Objective – was to identify clinical and laboratory predictors and develop a method for predicting the effectiveness of therapy in patients with newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis (NDIPTB).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Дослідження проведено в 2018–2021 рр. на базі: Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласний протитуберкульозний диспансер №1», Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласна протитуберкульозна лікарня № 1», Державного закладу охорони здоров'я «Обласний протитуберкульозний диспансер № 3», Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласний клінічний протитуберкульозний диспансер № 7».

До дослідження залучено 133 пацієнти з ІВДТБЛ, чутливим до антимікобактеріальних препаратів (АМБП). Серед досліджених пацієнтів 80 осіб мали ознаки деструктивних змін легеневої тканини за даними рентгенологічного дослідження (рентгенологічного або КТ) та були залучені до наступного етапу дослідження. Збереження деструктивних змін за даними контрольної рентгенографії після закінчення ІФ лікування було критерієм оцінки динаміки лікування, відносно якого пацієнти основної когорти розподілені на дві групи. До групи Дестр– (n = 37) увійшли хворі, які мали деструктивні зміни у легенях на початку лікування, а після двох місяців терапії ознак деструкції на контрольній рентгенографії не виявилось. До групи Дестр+ (n = 43) належали

The study was performed in 2018–2021 on the bases of: Municipal Non-Profit Enterprise of Kharkiv Regional Council «Regional Anti-TB Dispensary No. 1», Municipal Non-Profit Enterprise of Kharkiv Regional Council «Regional Anti-TB Hospital No. 1», State Health Care Institution «Regional Anti-TB Dispensary No. 3», Municipal Non-Profit Enterprise of Kharkiv Regional Council «Regional Clinical Anti-TB Dispensary No. 7».

133 patients with infiltrative susceptible TB were enrolled. Among the patients studied, 80 had signs of destructive changes in lung tissue according to X-ray or CT scan and were included in the next stage of the study. Preservation of destructive changes on control radiography at the end of IP of treatment was a criterion used to assess treatment dynamics, according to which patients in the main cohort were divided into two groups. The Destr– group (n = 37) included patients who had destructive changes in the lung at the start of treatment and had no evidence of destruction on control radiography after two months of therapy. The Destr+ group (n = 43) included patients with destructive changes in lung tissue after IP of treatment.

All patients underwent clinical and laboratory investigations in accordance with current tuberculosis care guidelines [10, 11]. In addition, blood immunolo-

пацієнти, у яких залишалися деструктивні зміни легеневої тканини після ІФ лікування.

Усім пацієнтам проведено клініко-лабораторне обстеження відповідно до чинного порядку надання медичної допомоги хворим на туберкульоз [10, 11]. Додатково досліджувались імунологічні показники крові, проводилася оцінка фагоцитарної активності нейтрофілів, визначались рівні цитокінів (IL-4, IL-10, IFN- γ) у сироватці крові, рівень церулоплазміну (ЦП) та гаптоглобіну.

Для визначення предикторного значення досліджуваних факторів (клінічних та лабораторних) в оцінці ефективності лікування використовували метод логістичної регресії та ROC-аналіз з оцінкою показника AUC (Area Under Curve – площа під ROC-кривою). Значення AUC в межах 0,5–0,6 відповідає незадовільним прогностичним можливостям моделі, 0,6–0,7 – задовільним, 0,7–0,8 – добрим, 0,8–0,9 – дуже добрим, більше 0,9 – відмінним. Під час побудови рівнянь регресії використовували метод покрокового включення предикторів, який ранжував ознаки відповідно до їхнього внеску в модель. Для всіх видів аналізу критичний рівень значущості становив 0,05.

Дослідження проведено відповідно до вимог належної клінічної практики, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації. Всі пацієнти підписали інформовану згоду на участь у клінічному дослідженні.

gical parameters were studied, neutrophil phagocytic activity was assessed, serum cytokine levels (IL-4, IL-10, IFN- γ), ceruloplasmin (CP) and haptoglobin levels were determined.

The method of logistic regression and ROC analysis with the estimation of the AUC (area under the curve) was used to determine the predictive value of the studied factors (clinical and laboratory) in assessing the effectiveness of treatment. The AUC value in the range of 0.5–0.6 corresponds to unsatisfactory predictive ability of the model, 0.6–0.7 – satisfactory, 0.7–0.8 – good, 0.8–0.9 – very good, and more than 0.9 – excellent. When constructing the regression equations, we used the method of stepwise inclusion of predictors, which ranks the features according to their contribution to the model. The critical significance level for all types of analyses was 0.05.

The study was conducted in accordance with the requirements of good clinical practice, the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine, and the Declaration of Helsinki of the World Medical Association. All patients signed an informed consent to participate in the clinical trial.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Серед пацієнтів групи Дестр– не виявлялося мікобактеріовиділення за контрольним мазком після ІФ лікування, однак серед хворих з наявністю залишкових деструктивних змін, мікобактерії туберкульозу за контрольною мікроскопією визначалися у 7 (16,3%) осіб ($p < 0,01$).

Аналіз характеру скарг та симптомів у групах порівняння після двох місяців лікування показали, що питома вага пацієнтів, у яких залишалися скарги в групі Дестр–, була в 2,51 рази меншою, порівняно до групи Дестр+ ($p = 0,008$). Зокрема пацієнтів з кашлем у групі без деструктивних змін було у 3,5 рази менше, з задихом – у 3,6 рази, а виділення мокротиння відмічалася достовірно рідше: у 3,25 рази ($p < 0,01$). Наявність інтоксикаційного синдрому відмічали 8 (21,6%) пацієнтів групи Дестр–, що було достовірно менше порівняно до групи Дестр+ (29 (67,4%)) ($p < 0,01$).

Оцінка запальних показників у групах порівняння після ІФ лікування показала позитивну динаміку у пацієнтів обох груп. Хворі групи Дестр– за всіма основними параметрами запалення мали достовірно кращі рівні, порівняно з групою Дестр+ ($p < 0,05$). Середній рівень швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) у групі з залишковими деструкціями був вище за референтні значення, та у 1,79 рази переважав цей показник у групі Дестр– ($p < 0,05$). Рівні запальних білків (СРБ, гаптоглобін, церулоплазмін) у пацієнтів групи Дестр+ після лікування також були вищими за нормальні значення та відповідно у 1,51, 1,29 і 1,22 рази переважали аналогічні показники групи Дестр– ($p < 0,01$). Середні значення цитокінів ІЛ-4 та

In the Destr– group, no mycobacterial excretion was detected in the control smear after IP of treatment, but in the patients with residual destructive changes, Mycobacterium tuberculosis was detected in the control microscopy in 7 (16.3%) patients ($p < 0.01$).

Analysis of the type of complaints and symptoms in the comparison groups after two months of treatment showed that the proportion of patients with complaints in the Destr– group was 2.51 times lower than in the Destr+ group ($p=0.008$). In particular, there were 3.5 times fewer patients with cough in the group without destructive changes, 3.6 times fewer patients with dyspnea, and sputum production was significantly less frequent: 3.25 times ($p < 0.01$). The presence of intoxication syndrome was noted in 8 (21.6%) patients in the Destr– group, which was significantly less compared to the Destr+ group (29 (67.4%)) ($p < 0.01$).

Evaluation of inflammatory parameters in the comparison groups after IP of treatment showed positive dynamics in patients of both groups. Patients in the Destr– group had significantly better levels of all major inflammatory parameters compared to the Destr+ group ($p < 0.05$). The mean ESR level in the Destr– group was higher than the reference values and 1.79 times higher than in the Destr– group ($p < 0.05$). The levels of inflammatory proteins (CRP, haptoglobin, ceruloplasmin) in the Destr+ group after treatment were also higher than normal values and 1.51, 1.29 and 1.22 times higher than those in the Destr– group, respectively ($p < 0.01$). The average levels of IL-4 and IL-10 cytokines during therapy reached the reference limits in

ІЛ-10 у процесі терапії в обох групах досягли референтних меж, проте навіть у таких умовах їх значення у групі Дестр+ були статистично нижчими ($p < 0,01$). Показники γ -інтерферону серед пацієнтів без залишкових деструктивних змін були в межах нормального середнього рівня, проте у групі Дестр+ динаміка цього цитокіну в процесі лікування була незначною і рівень після лікування мав досить низькі цифри (табл. 1).

both groups, but their levels were statistically lower in the Destr+ group ($p < 0.01$). γ -Interferon levels in patients without residual destructive changes were within the normal average level, but in the Destr+ group the dynamics of this cytokine during treatment was insignificant and the level after treatment was quite low (Table 1).

Таблиця 1. Порівняльний аналіз параметрів запалення у групах відносно наявності залишкових деструктивних змін після ІФ лікування ($X \pm \text{STD}$)
Table 1. Comparative analysis of inflammation parameters in the groups regarding the presence of residual destructive changes after IP of treatment ($X \pm \text{STD}$)

Показник / Indicators	Дестр– / Destr– (n = 37)	Дестр+ / Destr+ (n = 43)	p
ШОЕ, мм/год ESR, mm/h	8,87 $\pm$ 5,42	15,86 $\pm$ 6,9	0,029
СРБ, мг/л CRP, mg/l	6,17 $\pm$ 3,1	9,32 $\pm$ 4,26	< 0,01
Гаптоглобін, г/л Haptoglobin, g/l	1,91 $\pm$ 0,56	2,47 $\pm$ 0,64	< 0,01
Церулоплазмін, мг/л Ceruloplasmin, mg/l	396,65 $\pm$ 83,34	482,1 $\pm$ 69,94	< 0,01
ІЛ-4, пг/мл IL-4, pg/ml	3,41 $\pm$ 0,52	4,06 $\pm$ 1,03	< 0,01
ІЛ-10, пг/мл IL-10, pg/ml	21,62 $\pm$ 3,07	26,5 $\pm$ 5,26	< 0,01
γ -INF, пг/мл γ -INF, pg/ml	6,31 $\pm$ 2,2	2,71 $\pm$ 1,93	< 0,01

Проведене лікування протягом двох місяців мало позитивний вплив на показники ендогенної інтоксикації та клітинної ланки імунної відповіді в обох групах пацієнтів. Рівні ЦІК та ПСММ у пацієнтів групи Дестр+ не досягли референтних значень та були вищими відповідно у 1,43 та 1,2 рази, ніж у пацієнтів групи Дестр– ($p < 0,01$). Показники фагоцитарного індексу (ФІ) та фагоцитарного числа (ФЧ) в обох групах після ІФ лікування повернулись до нормальних рівнів, при цьому у групі пацієнтів без залишкових деструктивних змін їх значення були достовірно вищими ($p < 0,05$). Індекс завершеності фагоцитозу (ІЗФ) у групі з залишковими деструктивними змінами був достовірно нижчим, ніж у групі Дестр–, та після двох місяців лікування не повернувся до нормальних значень. Таку ситуацію у групі Дестр+ можна пояснити низьким рівнем окиснювально-відновлювальної активності гранулоцитарних нейтрофілів, яка виявилась у 2,15 рази нижчою, ніж у групі Дестр–, та гранично низькою активністю спонтанних ферментативних процесів, середні рівні яких після лікування були у 1,18 рази достовірно нижчими, ніж серед пацієнтів Дестр– ($p < 0,01$) (рис. 1) [12].

Отже, у групах пацієнтів за ознакою залишкових деструктивних змін у легенях після ІФ лікування було виявлено, що пацієнти групи Дестр+ мали достовірно більше випадків мікобактеріовиділення та наявності інтоксикаційного синдрому. Також пацієнти, у яких були виявлені залишкові деструктивні зміни, порівняно з групою Дестр–, характеризувались достовірно вищими рівнями показників системного запалення та виснаженням і дисфункцією фагоцитарної ланки імунного захисту ($p < 0,05$), що свідчило про присутність ендогенної

Treatment for two months had a positive effect on indicators of endogenous intoxication and cellular component of immune response in both groups of patients. The levels of circulating immune complexes and peptides of medium molecular weight in the Destr+ group did not reach the reference values and were 1.43 and 1.2 times higher, respectively, than in the Destr– group ($p < 0.01$). Phagocytosis index (PI) and phagocyte count (PC) back to normal levels in both groups after IP of treatment, with significantly higher values in the group of patients without residual destructive changes ($p < 0.05$). The phagocytosis completion index (PCI) in the group with residual destructive changes was significantly lower than in the Destr– group and did not return to normal values after two months of treatment. This situation in the Destr+ group can be explained by the low level of redox activity of granulocytic neutrophils, which was 2.15 times lower than in the Destr– group, and the extremely low activity of spontaneous enzymatic processes, the average level of which after treatment was 1.18 times significantly lower than in the Destr– patients ($p < 0.01$) (Fig. 1) [12].

Thus, in the groups of patients based on residual destructive changes in the lung after IP of treatment, it was found that patients in the Destr+ group had significantly more cases of mycobacterial shedding and intoxication syndrome. Also, patients with residual destructive changes were characterized by significantly higher levels of systemic inflammation and dysfunction of the phagocytic branch of immune defense compared to the Destr– group ($p < 0.05$), indicating the presence of endogenous intoxication, including autolysis products, preservation of inflammatory activity

інтоксикації, у тому числі продуктами аутолізу, збереження активності запального процесу та порушення імунологічної реактивності, а також про можливий недостатній обсяг проведених заходів стосовно дезінтоксикаційної терапії у групі Дестр+ [13].

and impaired immunological reactivity, as well as a possible insufficient amount of detoxification therapy in the Destr+ group [13].

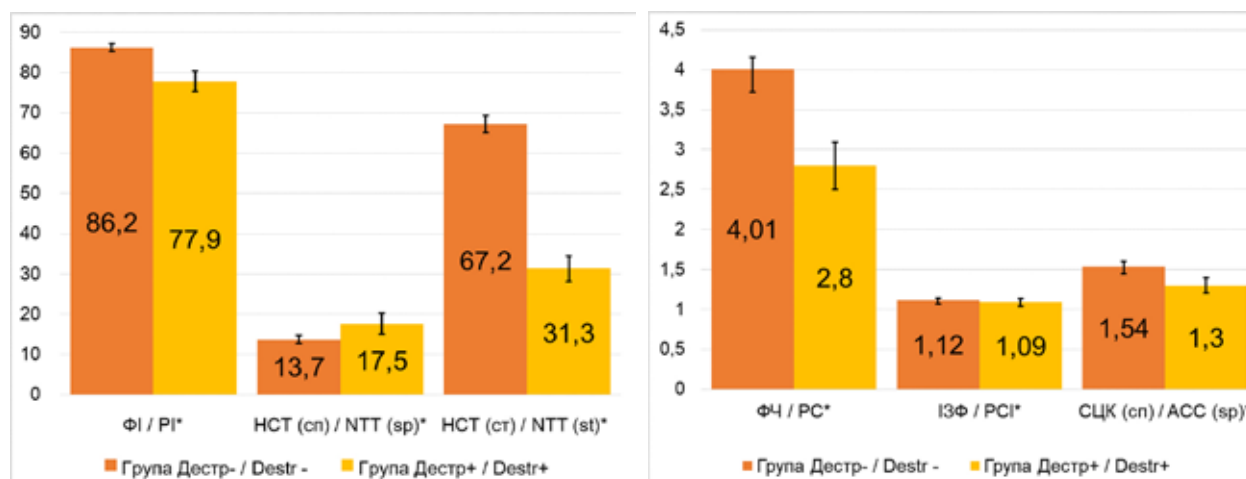


Рис. 1. Показники фагоцитарної активності нейтрофілів у групах порівняння після ІФ лікування:
*позначені параметри, за якими спостерігались достовірні відмінності між групами, $p < 0,05$;
НСТ (СП, СТ) – тест з нітросинім тетразолієм (спонтанний, стимульований);
СЦК(сп) – середній цитохімічний коефіцієнт (спонтанний).

Fig. 1. Indicators of neutrophil phagocytic activity in the comparison groups after IP of treatment:
*Indicates parameters for which significant differences between groups were observed; $p < 0.05$;
NTT (sp, st) – nitroblue tetrazolium test (spontaneous, stimulated);
ACC (sp) – average cytochemical coefficient (spontaneous).

Наступним етапом дослідження було визначення незалежних факторів, вихідні рівні яких можуть відігравати роль у прогнозуванні наявності залишкових деструктивних явищ на контрольній рентгенографії після ІФ лікування і створенні моделі прогнозування рентгенологічної динаміки. Після проведення мультиваріативного та покрокового логістичного уніваріативного аналізів визначено, що такими предикторами є початкові рівні гаптоглобіну, γ -інтерферону, кількість ділянок деструкцій (n Дестр) та СЦК(сп).

Для визначення якості цих предикторів за показниками чутливості і специфічності та порогового значення, що розділяє хворих на групи з високою та низькою імовірністю залишкових деструктивних змін після ІФ лікування, був використаний аналіз ROC-кривих з оцінкою AUC. У результаті проведення ROC-аналізу доведена достовірність ($p \leq 0,01$) предикторна цінність усіх чинників. При зазначенні точки розподілу > 2 ділянок деструкції (n Дестр) чутливість параметра складала 51,2%, а специфічність – 94,6%, AUC мала значення 0,729 (95% довірчий інтервал – 0,618–0,822). Роздільний рівень γ -інтерферону $\leq 2,1$ пг/мл мав чутливість 79,1%, специфічність – 81,1%, AUC мала значення 0,834 (95% довірчий інтервал – 0,734–0,908). При рівні розподілу гаптоглобіну $> 2,76$ ум. од. чутливість предиктора складала 74,4%, специфічність – 89,2%, AUC мала значення 0,865 (95% довірчий інтервал – 0,771–0,932). Граничний розподільний показник СЦК(сп) на рівні $\leq 1,54$ ум. од. отримав чутливість 95,3% та специфічність – 51,4%, AUC дорівнювала 0,728 (95% довірчий інтервал) – 0,617–0,821 (рис. 2).

The next stage of the study was to determine the independent factors, the initial levels of which can play a role in predicting the presence of residual destructive findings on control X-rays after IF treatment, and to create a model for predicting radiological dynamics. After performing multivariate and stepwise logistic univariate analyses, it was determined that such predictors are the initial levels of haptoglobin, γ -interferon, the number of destruction sites (n Destr) and ACC (sp).

ROC curve analysis with AUC estimation was used to determine the quality of these predictors in terms of sensitivity and specificity, as well as the threshold separating patients into groups with high and low probability of residual destructive changes after IP of treatment. The ROC analysis showed a significant ($p \leq 0.01$) predictive value of all factors. When indicating the distribution point of > 2 destruction sites (n Destr), the sensitivity of the parameter was 51.2%, the specificity was 94.6%, and the AUC was 0.729 (95% confidence interval: 0.618 – 0.822). At the cutoff level of γ -interferon ≤ 2.1 pg/mL, the sensitivity was 79.1%, specificity – 81.1%, AUC was 0.834 (95% confidence interval – 0.734 – 0.908). At the level of haptoglobin distribution > 2.76 units, the predictor sensitivity was 74.4%, specificity was 89.2% and AUC was 0.865 (95% confidence interval – 0.771 – 0.932). The cut-off value of ACC (sp) at the level of ≤ 1.54 units had a sensitivity of 95.3% and a specificity of 51.4%, AUC was 0.728 with a 95% confidence interval of 0.617–0.821 (Figure 2).

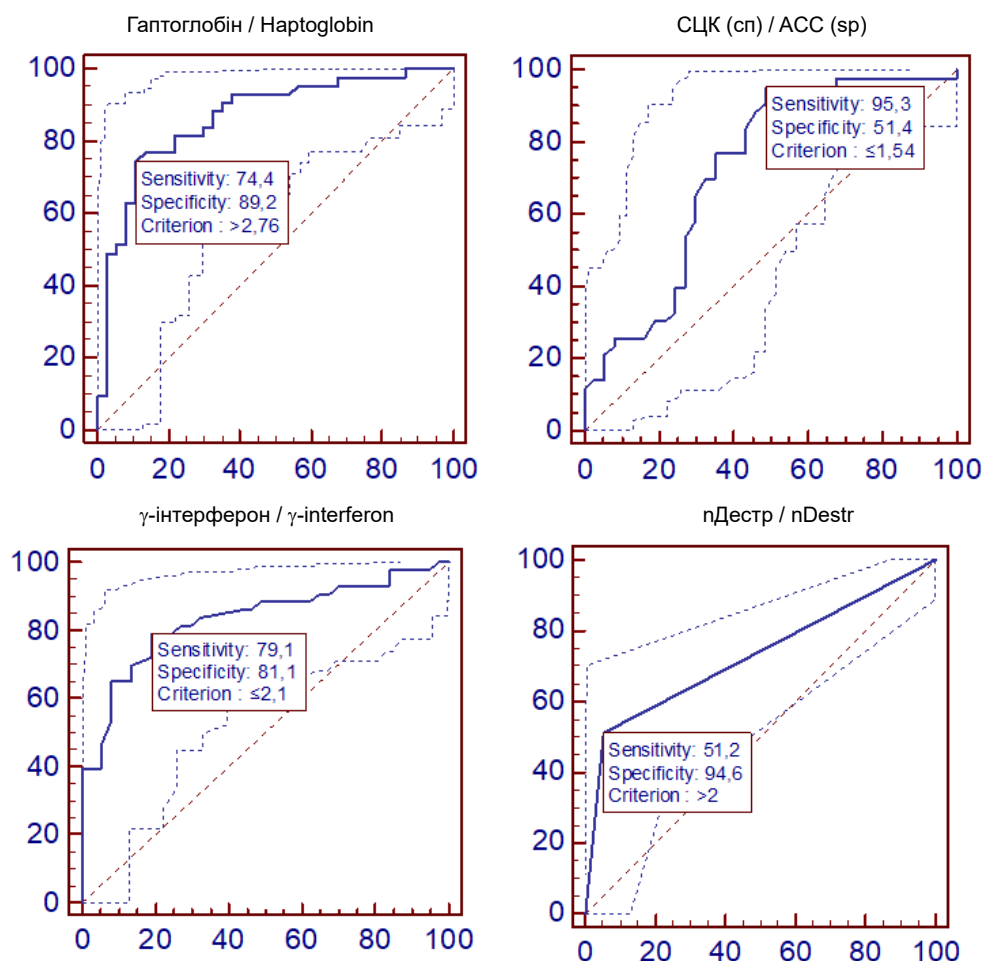


Рис. 2. Фрагменти протоколу результатів ROC-аналізу предикторів залишкових деструктивних змін в легенях
Fig. 2. Fragments of the protocol of the results of the ROC analysis of predictors of residual destructive changes in the lung

Модель, за якою можливо прогнозувати наявність залишкових деструктивних змін у легенях хворих на ІВДТБЛ після ІФ лікування мала такий вигляд:

The model capable of predicting the presence of residual destructive changes in the lungs of patients with NDIPTB after IP of treatment was as follows:

$$Y = \frac{\exp(-4,56 - 2,82\text{СЦК}(\text{сн}) + 1,60\Gamma_2 - 0,64\gamma\text{-INF} + 2,77n\text{Дестр})}{1 + \exp(-4,56 - 2,82\text{СЦК}(\text{сн}) + 1,60\Gamma_2 - 0,64\gamma\text{-INF} + 2,77n\text{Дестр})},$$

$$Y = \frac{\exp(-4,56 - 2,82\text{ACC}(\text{сп}) + 1,60H_2 - 0,64\gamma\text{-INF} + 2,77n\text{Дестр})}{1 + \exp(-4,56 - 2,82\text{ACC}(\text{сп}) + 1,60H_2 - 0,64\gamma\text{-INF} + 2,77n\text{Дестр})},$$

де Γ – гаптоглобін.

where H – haptoglobin.

Вищезазначена модель використовується таким чином: у хворих, які мають за результатами розрахунків показник $(Y) > 0,5$ після двох місяців лікування вірогідність наявності залишкових деструкцій у легенях буде низькою, а пацієнти з результатом $(Y) \leq 0,5$ матимуть високу вірогідність збереження ознак деструкції легеневої тканини. Згідно з розрахунками ця модель правильно класифікує пацієнтів у 87,5% випадків.

The above model is used as follows: patients with $(Y) > 0.5$ after 2 months of treatment have a low probability of having residual lung destruction, and patients with $(Y) \leq 0.5$ have a high probability of having preserved signs of lung tissue destruction. According to the calculations, this model correctly classifies patients in 87.5% of cases.

Отримані результати підтверджують прогностичну значущість вихідної кількості ділянок деструкції легеневої тканини, рівнів гаптоглобіну, γ -інтерферону та СЦК(сн). Регресійна модель має необхідні параметри значущості і може бути використана для оцінки ймовірності залишкових деструктивних змін за даними контрольної рентгенографії після ІФ лікування у чоловіків з ІВДТБЛ.

The results confirm the prognostic significance of the initial number of lung tissue destruction sites, haptoglobin, γ -interferon and ACC(sp) levels. The regression model has the necessary parameters of significance and can be used to assess the likelihood of residual destructive changes according to control radiography after IP of treatment in men with NDIPTB.

Отже, на ефект від лікування стосовно наявності залишкових деструкцій, першочергово має вплив

Thus, the effect of treatment on the presence of residual destruction is primarily determined by the number of destruction sites prior to treatment. The effect of the baseline level of γ -interferon can be explained

кількість ділянок деструкції до початку лікування. Вплив вихідного рівня γ -інтерферону цілком можна пояснити його участю в активації макрофагів та здатністю збільшувати функціональну активність антигенпрезентуючих клітин та цитотоксичну активність моноцитів, що не в останню чергу впливає на вираженість протитуберкульозного імунітету та формування специфічної туберкульозної гранульоми [14]. Ще одним прогностичним чинником став показник середнього цитохімічного коефіцієнта фагоцитуючих нейтрофілів, що відображає активність гідролітичних лізосомальних ферментів та, як результат, ефективність фагоцитозу у стримуванні туберкульозної інфекції [15, 16]. Останнім предиктором, який був залучений у прогностичну модель для визначення імовірності залишкових деструктивних змін, став гаптоглобін, який за даними численних досліджень є одним з найчутливіших серед білків «гострої» фази, концентрація якого в крові значно підвищується у хворих на активний туберкульоз при наявності деструктивних змін у легенях [17].

ВИСНОВКИ

Предикторами ефективності лікування хворих чоловіків на ІВДТБЛ в умовах стандартної терапії є кількість ділянок деструкції до початку лікування, вихідні величини рівнів гаптоглобіну, γ -інтерферону та СЦК(сп) ($p < 0,05$). Запропонована модель прогнозування має необхідні параметри значущості і може бути використана для оцінки ймовірності несприятливого результату ІФ лікування чоловіків із вперше діагнованим інфільтративним туберкульозом легень щодо наявності залишкових деструктивних змін у легенях.

CONCLUSIONS

Predictors of the effectiveness of treatment of men with NDIPTB with standard therapy are the number of destructive sites before treatment, baseline values of haptoglobin, γ -interferon and ACC (sp) ($p < 0.05$). The proposed prediction model has the necessary parameters of significance and can be used to assess the likelihood of an unfavorable outcome of IF treatment in men with newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis in terms of the presence of residual destructive changes in the lungs.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Туберкульоз в Україні: Аналітично-статистичний довідник за 2022 рік. ДУ «Центр громадського здоров'я Міністерства охорони здоров'я України». 2023. 86 с. URL: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB_surveillance_statistical-information_2022_dovidnyk.pdf
2. Фещенко Ю.І., Мельник В.М., Гуменик М.І. Епідеміологічна ситуація з туберкульозу в Україні. *Інфузія & Хіміотерапія*. 2019. № 4. С. 5–9. DOI: <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2019-4-5-9>
3. Alsayed S.S.R., Gunosewoyo H. Tuberculosis: pathogenesis, current treatment regimens and new drug targets. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. № 24(6). 5202 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24065202>
4. Nuttall C., Fuady A., Nuttall H., Dixit K., Mansyur M., Wingfield T. Interventions pathways to reduce tuberculosis-related stigma: a literature review and conceptual framework. *Infectious Diseases of Poverty*. 2022. № 11(101). DOI: <https://doi.org/10.1186/s40249-022-01021-8>
5. Foster I., Galloway M., Human W., Anthony M., Myburgh H., Vanqa N. et al. Analysing interventions designed to reduce tuberculosis-related stigma: A scoping review. *PLOS Global Public Health*. 2022. № 2(10). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0000989>
6. Aranas L.L., Alam K., Gyawali P., Alam R.M. Drug-Resistant Tuberculosis Stigma among HealthCare Workers Toward the Development of a Stigma-Reduction Strategy: A Scoping Review. *Inquiry*. 2023. № 60. DOI: <https://doi.org/10.1177/00469580231180754>
7. Ong C. Targeting tuberculosis and tissue destruction. *International journal of infectious diseases*. 2023. № 130. P. 49–59. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.04.120>
8. Шевченко О.С., Овчаренко А.В., Тодоріко Л.Д. Патоморфологічні механізми руйнації сполучної тканини легень при туберкульозі. *Інфузія & Хіміотерапія*. 2019. № (2). С. 14–20. DOI: <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2019-2-14-20>
9. Савенков Ю.Ф. Концепція прискореного вилікування хворих на деструктивний туберкульоз легень. *Інфузія & Хіміотерапія*. 2023. № (4.1). 48 с. DOI: <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2022-4.1-40>

REFERENCES

1. Tuberculosis in Ukraine: Analytical and Statistical Handbook for 2022. *Public Health Center of the Ministry of Health of Ukraine*. 2023;86. (In Ukrainian). URL: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/TB_surveillance_statistical-information_2022_dovidnyk.pdf
2. Feshchenko YI, Melnyk VM, Gumeniuk MI, Lynnyk MI. Tuberculosis epidemiological situation in Ukraine. *Infusion & Chemotherapy*. 2019;(4):5–9. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2019-4-5-9>
3. Alsayed SSR, Gunosewoyo H. Tuberculosis: pathogenesis, current treatment regimens and new drug targets. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(6):5202. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24065202>
4. Nuttall C, Fuady A, Nuttall H, Dixit K, Mansyur M, Wingfield T. Interventions pathways to reduce tuberculosis-related stigma: a literature review and conceptual framework. *Infectious Diseases of Poverty*. 2022;11(101). DOI: <https://doi.org/10.1186/s40249-022-01021-8>
5. Foster I, Galloway M, Human W, Anthony M, Myburgh H, Vanqa N et al. Analysing interventions designed to reduce tuberculosis-related stigma: A scoping review. *PLOS Global Public Health*. 2022;2(10). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0000989>
6. Aranas LL, Alam K, Gyawali P, Alam RM. Drug-Resistant Tuberculosis Stigma among HealthCare Workers Toward the Development of a Stigma-Reduction Strategy: A Scoping Review. *Inquiry*. 2023;60. DOI: <https://doi.org/10.1177/00469580231180754>
7. Ong C. Targeting tuberculosis and tissue destruction. *International journal of infectious diseases*. 2023;130:49–59. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.04.120>
8. Shevchenko OS, Ovcharenko IA, Todoriko LD. Pathophysiological Mechanisms Destruction of the Lung Connective Tissue in Tuberculosis. *Infusion & chemotherapy*. 2019;(2):14–20. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2019-2-14-20>
9. Savenkov YF. The concept of accelerated cure of patients with destructive pulmonary tuberculosis. *Infusion & chemotherapy*. 2023;(4.1):48. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32902/2663-0338-2022-4.1-40>

10. Туберкульоз. Клінічна настанова, заснована на доказових даних. Державний експертний центр міністерства охорони здоров'я України. Центр громадського здоров'я міністерства охорони здоров'я України. 2023. 514 с. URL: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/klinichna-nastanova-tuberkuloz-sichen-2023.pdf>
11. Про затвердження стандартів охорони здоров'я при туберкульозі (№ 530). Міністерство охорони здоров'я України. 2020. 49 с. URL: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/Nakaz_MOZ_vid_25.02.2020_530_Standarty_medopomogy_pry_TB.pdf
12. Hilda J.N., Das S., Tripathy S.P., Hanna L.E. Role of neutrophils in tuberculosis: A bird's eye view. *Innate immunity*. 2020. № 26(4). P. 240–247. DOI: <https://doi.org/10.1177/1753425919881176>
13. Morrison H., McShane H. Local pulmonary immunological biomarkers in tuberculosis. *Frontiers in Immunology*. 2021. 12 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.640916>
14. Sharma R., Battu P., Singla M., Goyal N., Sharma V.L. Expression profile of markers of oxidative stress, injury and apoptosis in anti-tuberculosis drugs induced nephrotoxicity. *Nephrology*. 2019. № 24(7). P. 689–695. DOI: <https://doi.org/10.1111/nep.13399>
15. Putra M.D., Rahyussalim A.J., Jusman S.W.A., Iswanti F.C., Sadikin M. Phagocytosis and the antigen-processing abilities of macrophages derived from monocytes in spinal tuberculosis patients. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*. 2021. № 23. 100215 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2021.100215>
16. Echeverría-Valencia G. Phagocytosis of Mycobacterium tuberculosis: A Narrative of the Uptaking and Survival. Phagocytosis – Main Key of Immune System. *IntechOpen*. 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.110067>
17. Kumar N.P., Moideen K., Nancy A., Viswanathan V., Thiruvengadam K., Sivakumar S. et al. Acute phase proteins are baseline predictors of tuberculosis treatment failure. *Frontiers in Immunology*. 2021. № 12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.731878>
10. Tuberculosis. Evidence-based clinical practice guideline. State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine. *Center of Public Health of the Ministry of Health of Ukraine*. 2023:514. (In Ukrainian). URL: <https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2023/01/klinichna-nastanova-tuberkuloz-sichen-2023.pdf>
11. On approval of health care standards for tuberculosis (№ 530). *Ministry of Health of Ukraine*. 2020:49. (In Ukrainian). Available from: https://phc.org.ua/sites/default/files/users/user90/Nakaz_MOZ_vid_25.02.2020_530_Standarty_medopomogy_pry_TB.pdf
12. Hilda J.N., Das S., Tripathy S.P., Hanna L.E. Role of neutrophils in tuberculosis: A bird's eye view. *Innate immunity*. 2020;26(4):240–247. DOI: <https://doi.org/10.1177/1753425919881176>
13. Morrison H., McShane H. Local pulmonary immunological biomarkers in tuberculosis. *Frontiers in Immunology*. 2021;12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.640916>
14. Sharma R., Battu P., Singla M., Goyal N., Sharma V.L. Expression profile of markers of oxidative stress, injury and apoptosis in anti-tuberculosis drugs induced nephrotoxicity. *Nephrology*. 2019;24(7):689–95. DOI: <https://doi.org/10.1111/nep.13399>
15. Putra M.D., Rahyussalim A.J., Jusman S.W.A., Iswanti F.C., Sadikin M. Phagocytosis and the antigen-processing abilities of macrophages derived from monocytes in spinal tuberculosis patients. *Journal of Clinical Tuberculosis and Other Mycobacterial Diseases*. 2021;23:100215. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jctube.2021.100215>
16. Echeverría-Valencia G. Phagocytosis of Mycobacterium tuberculosis: A Narrative of the Uptaking and Survival. Phagocytosis – Main Key of Immune System. *IntechOpen*. 2023. DOI: <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.110067>
17. Kumar NP, Moideen K, Nancy A, Viswanathan V, Thiruvengadam K, Sivakumar S, et al. Acute phase proteins are baseline predictors of tuberculosis treatment failure. *Frontiers in Immunology*. 2021;12. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.731878>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

У процесі дослідження нам вдалося виявити певні клініко-лабораторні предиктори ефективності терапії у хворих чоловіків на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень та, на підставі отриманих даних, розроблений метод прогнозування ефективності інтенсивної фази терапії у цієї когорти пацієнтів. Проте перспективою подальших досліджень є проведення подібних досліджень із залученням різних когорт хворих та пошук універсальних предикторів із розробленням методів прогнозування ефективності терапії, які б були релевантні для більшості хворих на туберкульоз.

During the course of the study, we were able to identify certain clinical and laboratory predictors of treatment response in men with newly diagnosed infiltrative pulmonary tuberculosis and, based on the data obtained, to develop a method for predicting the effectiveness of the intensive phase of treatment in this cohort of patients. However, the prospect of further research is to carry out similar studies with different cohorts of patients and to search for universal predictors by developing methods for predicting the effectiveness of therapy that would be relevant for most patients with tuberculosis.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи.

The authors of the manuscript declare that they have no actual or potential conflicts of interest with regard to the results of this work.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування дослідження відбувалося за власний рахунок авторів.

The study was funded at the authors' own expense.

БІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Кушнір Василь Борисович – доктор філософії за спеціальністю медицина, доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: dikaryok@gmail.com
mob.: +38 (096) 211-39-89

Внесок автора: концепція та дизайн дослідження, збір даних, формулювання мети роботи, написання тексту статті.

Kushnir Vasyl Borysovych – PhD in Medicine, Associate Professor of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: dikaryok@gmail.com
tel.: +38 (096) 211-39-89

Author's contribution: concept and design of the study, data collection, formulation of the aim of the work, writing the text of the article.

Грек Іван Ігорович – доктор філософії за спеціальністю медицина, доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: i.grek@karazin.ua
моб.: +38 (066) 065-43-70

Внесок автора: збір даних, участь у проведенні експериментальних досліджень, написання тексту статті, формулювання висновків.

Дорош Діана Миколаївна – доктор філософії за спеціальністю медицина, доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: diana.dorosh@karazin.ua
моб.: +38 (067) 872-36-33

Внесок автора: проведення експериментальних досліджень, аналіз та інтерпретація отриманих даних.

Козлов Олександр Петрович – кандидат медичних наук, доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: kozlov@karazin.ua
моб.: +38 (095) 451-51-37

Внесок автора: статистична обробка даних, формулювання висновків, редагування статті.

Огнівенко Олена Володимирівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: ognivenko@karazin.ua
моб.: +38 (057) 707-55-00

Внесок автора: участь у проведенні експериментальних досліджень, написання тексту статті, остаточне затвердження статті.

Павлікова Ксенія Вячеславівна – доктор філософії за спеціальністю медицина, доцент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: k.pavlikova@karazin.ua
моб.: +38 (050) 873-37-08

Внесок автора: участь у проведенні експериментальних досліджень, написання тексту статті, редагування статті.

Віннікова Наталія Валеріївна – асистент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: n.vinnikova@karazin.ua
моб.: +38 (067) 872-36-33

Внесок автора: підбір літературних джерел за темою роботи, написання огляду та редагування.

Hrek Ivan Ihorovich – PhD in Medicine, Associate Professor of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: i.grek@karazin.ua
tel.: +38 (066) 065-43-70

Author's contribution: participation in experimental studies, writing the text of the article, formulation of conclusions.

Dorosh Diana Mykolaivna – PhD in Medicine, Associate Professor of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: diana.dorosh@karazin.ua
tel.: +38 (067) 872-36-33

Author's contribution: experimental research, analysis and interpretation of the data.

Kozlov Oleksandr Petrovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: kozlov@karazin.ua
tel.: +38 (095) 451-51-37

Author's contribution: statistical processing of data, formulation of conclusions, editing the article.

Ognivenko Olena Volodymyrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: ognivenko@karazin.ua
tel.: +38 (057) 707-55-00

Author's contribution: participation in experimental research, writing the text of the article, final approval of the article.

Pavlikova Kseniia Viacheslavivna – PhD in Medicine, Associate Professor of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: k.pavlikova@karazin.ua
tel.: +38 (050) 873-37-08

Author's contribution: participation in experimental research, writing the text of the article, editing the article.

Vinnikova Nataliia Valeriivna – Associate Professor of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: n.vinnikova@karazin.ua
tel.: +38 (067) 872-36-33

Author's contribution: selection of literature sources on the topic of the work, writing of the review and editing.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
06.01.2024

Отримано після рецензування
Received after review
20.02.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
21.02.2024

Опубліковано
Published
14.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-02>
УДК: 616.211-002.34-092.19:612.017



Стан гуморального імунітету у хворих на гнійно-запальні захворювання порожнини носа

Самусенко Д.С.^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0001-0290-5861>, e-mail: samusenko1213@gmail.com

Попов М.М.¹, <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Комунальне некомерційне підприємство Харківської міської ради
«Міська клінічна лікарня № 30», Харків, Україна

The state of humoral immunity in patients with purulent-inflammatory diseases of the nasal cavity

Samusenko D.S.^{1,2}, <https://orcid.org/0009-0001-0290-5861>, e-mail: samusenko1213@gmail.com

Popov M.M.¹, <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua

¹V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

²Communal non-commercial enterprise of the Kharkiv City Council
«City Clinical Hospital No. 30», Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

фурункульоз носа, імунна відповідь, гуморальний імунітет.

Для кореспонденції:

Попов Микола Миколайович
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua

© Самусенко Д.С., Попов М.М., 2024

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Однією із актуальних проблем сучасної отоларингології є інфекційні захворювання порожнини носа, які найчастіше асоційовані з бактеріальними агентами. Серед них найбільш розповсюджений фурункульоз носа (ФН), який є найбільш частою патологією, що зустрічається в отоларингологічній практиці, при якій з високою вірогідністю можливий розвиток гнійних ускладнень. В осіб з імундепресивними станами, ендокринною патологією та маленьких дітей ФН може мати тяжкий перебіг з ускладненнями, що можуть призвести до станів, що загрожують життю. Оскільки тенденції до зниження рівня захворюваності на ФН не спостерігається, це визначає актуальність досліджуваної проблеми, його соціальну значущість та вивчення особливостей імунопатогенезу та необхідність пошуків ефективної раціональної терапії.

Мета роботи – вивчення особливостей гуморального імунітету у хворих на фурункульоз носової порожнини.

Матеріали та методи. Імунологічне дослідження було проведено у 42 хворих на фурункульоз носової порожнини віком 22–68 років. Серед них 25 жінок (59,5%), чоловіків – 17 (40,5%). Середній вік пацієнтів склав $(34,3 \pm 12,2)$ роки. У першу групу дослідження було включено 22 особи з частотою рецидивів ФН один-два рази на рік, друга група – 20 осіб із частотою рецидивів ФН чотири та більше разів на рік. Контрольну групу склали 25 здорових осіб без ознак явної гострої та хронічної отоларингологічної патології. Стан місцевого імунітету оцінювався за вмістом у слині лізоциму, мономерного та димерного імуноглобулінів IgA, IgM, IgG. Стан системної імунної відповіді був оцінений за показниками фагоцитарної можливості лейкоцитів крові, вмісту основних класів імуноглобулінів та комплементу в сироватці крові. Дослідження було проведено у гострому періоді. Статистичну обробку даних проводили з використанням програмного пакета «Statistica 10.0 for Windows». Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку середньої арифметичної (m). Для виявлення вірогідних відмінностей використовували t-критерій Стюдента. Відмінності вважали вірогідними при рівні значень $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Проведені дослідження довели, що ФН у хворих 1-ї та 2-ї групи має перебіг на фоні зниженого вмісту і активності місцевих факторів гуморального імунітету – лізоциму та sIgA. При дослідженні загального вмісту імуноглобулінів та комплементу у сироватці крові хворих на ФН було встановлено, що показники всіх класів імуноглобулінів вірогідно перевищували показники контрольної групи ($p < 0,05$), однак між групами дослідження не відрізнялися статистичною вірогідністю ($p > 0,05$). Дослідження показників фагоцитарної ланки імунітету у хворих на ФН встановило, що показники ФЧ, ФІ та біоцидності відрізнялися статистично вірогідно, порівняно з показниками контрольних значень ($p < 0,05$).

Висновки. Дослідження стану гуморального імунітету дозволило встановити, що показники імунного статусу у хворих на ФН мали вірогідні відмінності, порівняно з показниками контрольної групи хворих. Практичне використання даних показників може бути застосовано у діяльності лікарів отоларингологів та сімейних лікарів.

Для цитування:

Самусенко Д.С., Попов М.М. Стан гуморального імунітету у хворих на гнійно-запальні захворювання порожнини носа. *Каразінський імунологічний журнал*. 2024. Т. 7, № 1 (13). С. 18–24. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-02>

Key words:

nasal furunculosis, immune response, humoral immunity.

For correspondence:

Popov Mykola Mykolayovych
V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua

© Samusenko D.S., Popov M.M., 2024

ABSTRACT

Background. One of the urgent problems of modern otolaryngology is infectious diseases of the nasal cavity, which are most often associated with bacterial agents. Among them, the most widespread is furunculosis of the nose, which is the most frequent pathology encountered in otolaryngological practice, in which the development of purulent complications is highly likely. In persons with immunosuppressive conditions, endocrine pathology and young children, FN can have a severe course with complications that can lead to life-threatening conditions. Taking into account that there is no tendency to decrease the incidence of FN, this determines the relevance of the investigated problem, its social significance and the study of the features of immunopathogenesis and the need to search for effective rational therapy.

Purpose – to study the peculiarities of humoral immunity in patients with furunculosis of the nasal cavity.

Materials and Methods. An immunological study was conducted in 42 patients with furunculosis of the nasal cavity aged 22–68 years. Among them, 25 are women (59,5%), 17 are men (40,5%). The average age of the patients was 34.3 ± 12.2 years. The first group of the study included 22 people with a frequency of FN relapses 1–2 times a year, the 2nd group consisted of 20 people with a frequency of FN relapses 4 or more times a year. The control group consisted of 25 healthy individuals without signs of obvious acute and chronic otolaryngological pathology.

The state of the systemic immune response was assessed by indicators of the phagocytic ability of blood leukocytes, the content of the main classes of immunoglobulins and complement in blood serum. The study was conducted in the acute period. In patients, the content of lysozyme, immunoglobulins and saliva was determined spectrometrically.

Statistical data processing was carried out using the software package «Statistica 10.0 for Windows». For each variation series, the arithmetic mean (M), the mean square deviation (σ), and the mean error of the arithmetic mean (m) were calculated. Student's T-test was used to detect probable differences. Differences were considered probable at the level of values $p < 0.05$.

Results. The conducted studies proved that FN in patients of the 1st and 2nd groups occurs against the background of reduced content and activity of local factors of humoral immunity – lysozyme and sIgA. When studying the total content of immunoglobulins and complement in the blood serum of patients with FN, it was established that the indicators of all classes of immunoglobulins probably exceeded the indicators of the control group ($p < 0.05$), however, there was no statistical difference between the study groups ($p > 0.05$). The study of indicators of the phagocytic link of immunity in patients with FN (Table 3) established that the indicators of PF, FI and biocidal differed by statistical probability compared to the indicators of control values ($p < 0.05$).

Conclusions. The study of the state of humoral immunity made it possible to establish that the indicators of the immune status in patients with FN had probable differences compared to the indicators of the control group of patients. The practical use of these indicators can be applied in the practice of otolaryngologists and family physicians.

For citation:

Samusenko DS, Popov MM. The state of humoral immunity in patients with purulent-inflammatory diseases of the nasal cavity. *Karazin Journal of Immunology*. 2024;7(1(13)):18–24. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-02>

ВСТУП

Однією з актуальних проблем сучасної отоларингології є інфекційні захворювання порожнини носа, які найчастіше асоційовані з бактеріальними агентами [1, 2]. Серед них найбільш розповсюдженим є фурункульоз. Фурункульоз носа (ФН) є найбільш

INTRODUCTION

One of the urgent problems of modern otolaryngology is infectious diseases of the nasal cavity, which are most often associated with bacterial agents [1, 2]. Among them, furunculosis is the most common. Nasal furunculosis (FN) is the most common pathology encountered in otola-

частою патологією, що зустрічається в отоларингологічній практиці, при якій з високою вірогідністю можливий розвиток гнійних ускладнень у вигляді внутрішньочерепних та внутрішньоорбітальних абсцесів та сепсису. ФН – гостре гнійне запалення волосяного фолікула і сальної залози зовнішньої або внутрішньої поверхні крила носа, кінчика носа, шкірної частини перегородки носа. Фурункули найчастіше розташовуються на кінчику і крилах носа, спереду, поблизу перегородки носа [1–4]. Причиною виникнення таких ускладнень є особливості кровопостачання цих анатомічних ділянок, пов'язаних із наявністю великої кількості анастомозів між поверхневими та глибокими венами обличчя та мозку. Слід зазначити, що в осіб з імуносупресивними станами, ендокринною патологією та маленьких дітей, ФН може мати тяжкий перебіг з ускладненнями, які можуть призводити до станів, що загрожують життю. Оскільки тенденції до зниження рівня захворюваності на ФН не спостерігається, це визначає актуальність досліджуваної проблеми, його соціальну значущість, вивчення особливостей імунопатогенезу та необхідність пошуків ефективної раціональної терапії [5, 6].

Мета роботи – є вивчення особливостей гуморального імунітету у хворих на фурункульоз носової порожнини.

ryngological practice, with a high probability of developing purulent complications in the form of intracranial and intraorbital abscesses and sepsis. FN is an acute purulent inflammation of the hair follicle and sebaceous gland of the outer or inner surface of the wing of the nose, the tip of the nose, and the skin of the nasal septum. Furuncles are most often located on the tip and wings of the nose, in front, near the nasal septum [1–4]. The cause of such complications is contributed by the peculiarities of the blood supply of these anatomical areas associated with the presence of a large number of anastomoses between the superficial and deep veins of the face and brain. It should be noted that in persons with immunodepressive conditions, endocrine pathology and young children, FN can have a severe course with complications that can lead to life-threatening conditions. Given that there is no trend towards a decrease in the incidence of FN, this determines the relevance of the investigated problem, its social significance and study of features of immunopathogenesis and the need to search for effective rational therapy [5, 6].

Objective – is to study the peculiarities of humoral immunity in patients with furunculosis of the nasal cavity.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Дослідження виконано на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Комунального некомерційного підприємства Харківської міської ради «Міська клінічна лікарня № 30».

Включення пацієнтів до програми обстеження та лікування проводилося після підтвердження діагнозу ФН. Під час дослідження дотримувалися положень Гельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації [7].

Імунологічне дослідження було проведено у 42 хворих на фурункульоз носової порожнини віком 22–68 років. Серед них 25 жінок (59,5%), чоловіків – 17 (40,5%). Середній вік пацієнтів склав $(34,3 \pm 12,2)$ роки.

У першу групу дослідження було включено 22 особи з частотою рецидивів ФН один-два рази на рік, друга група – 20 осіб з частотою рецидивів ФН чотири та більше разів на рік. Контрольну групу склали 25 здорових осіб без ознак явної гострої та хронічної отоларингологічної патології.

Стан місцевого імунітету оцінювався за вмістом у слині лізоциму, мономерного та димерного імуноглобулінів IgA, IgM, IgG.

Стан системної імунної відповіді було оцінено за фагоцитарної можливості лейкоцитів крові, вмісту основних класів імуноглобулінів та комплементу у сироватці крові. Дослідження було проведено у гострому періоді та через 3 тижні після лікування. Вміст лізоциму у слині визначався методом дифузії в агарі [8]. Вміст імуноглобулінів у сироватці крові та слині визначалися спектрометрично [9].

Фагоцитарну активність нейтрофілів оцінювали за здатністю клітин поглинати *S. aureus* (штам 209) [10, 11]. Визначали фагоцитарне число (ФЧ – число

The study was performed at the clinical base of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the Faculty of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Communal Non-Commercial Enterprise of the Kharkiv City Council «City Clinical Hospital No. 30».

Patients were included in the examination and treatment program after confirmation of the diagnosis of FN. During the study, the provisions of the Helsinki Declaration of the World Medical Association were followed [7].

An immunological study was conducted in 42 patients with furunculosis of the nasal cavity aged 22–68 years. Among them, 25 are women (59.5%), 17 are men (40.5%). The average age of the patients was 34.3 ± 12.2 years.

The first group of the study included 22 people with a frequency of FN relapses 1–2 times a year, the 2nd group consisted of 20 people with a frequency of FN relapses 4 or more times a year. The control group consisted of 25 healthy individuals without signs of obvious acute and chronic otolaryngological pathology.

The state of local immunity was assessed by the content of lysozyme, monomeric and dimeric IgA, IgM, IgG in saliva.

The state of the systemic immune response was assessed by the phagocytic ability of blood leukocytes, the content of the main classes of immunoglobulins and complement in blood serum. The research was carried out in the acute period and 3 weeks after treatment. The content of lysozyme in saliva was determined by the diffusion method in agar [8]. The content of immunoglobulins in blood serum and saliva was determined spectrometrically [9]. The phagocytic activity of neutrophils was assessed by the ability of cells to absorb *S. aureus* (strain 209) [10, 11]. The phagocytic number (PF – the number of phagocytizing cells) and the phagocytic index (FI – the number of bacteria absorbed

фагоцитуючих клітин) та фагоцитарний індекс (ФІ – число бактерій, поглинутих однією клітиною). Біоцидність лейкоцитів (внутрішньоклітинний кілінг) визначався за методом S.Nielsen [12]. Кількість поглинутих, але живих бактерій, визначали після висіву лізату клітин за методом Гольда на чашки Петрі із м'ясопептонним агаром. Лізис лейкоцитів проводили шляхом додавання триразового об'єму води. Активність комплементу сироватки оцінювали за 50% гемолізом тест-системи [13]. Статистичну обробку даних проводили з використанням програмного пакета «Statistica 10.0 for Windows». Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку середньої арифметичної (m). Для виявлення вірогідних відмінностей використовували t-критерій Стюдента. Відмінності вважали вірогідними при рівні значень $p < 0,05$.

by one cell) were determined. The biocide of leukocytes (intracellular killing) was determined according to the method of S. Nielsen [12]. The number of absorbed but living bacteria was determined after seeding the cell lysate using Gold's method on Petri dishes with meat peptone agar. Leukocyte lysis was performed by adding three times the volume of water. Serum complement activity was assessed by 50% hemolysis of the test system [13]. Statistical data processing was carried out using the software package «Statistica 10.0 for Windows». For each variation series, the arithmetic mean (M), the mean square deviation (σ), and the mean error of the arithmetic mean (m) were calculated. Student's t-test was used to detect probable differences. Differences were considered probable at the level of values $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Відомо, що слина за вмістом Ig схожа з секретом гортані, та саме її фактори можуть відображати імунний стан слизових оболонок ротової та носової порожнини.

Проведені дослідження довели, що ФН у хворих 1-ї та 2-ї групи має перебіг на фоні зниженого вмісту і активності місцевих факторів гуморального імунітету – лізоциму та sIgA (табл. 1).

It is known that the Ig content of saliva is similar to the secretion of the larynx, and its factors can reflect the immune state of the mucous membranes of the oral and nasal cavities.

The conducted studies proved that FN in patients of the 1st and 2nd groups occurs against the background of reduced content and activity of local factors of humoral immunity – lysozyme and sIgA (Table 1).

Таблиця 1. Вміст різних класів Ig та лізоциму у слині хворих на ФН при надходженні до стаціонару
Table 1. The content of different classes of Ig and lysozyme in the saliva of patients with FN when admitted to the hospital

Показник Indexes	Група дослідження / Research groups		
	1 група / Group 1 (n = 22)	2 група / Group 2 (n = 20)	Контроль / Control (n = 25)
sIgA, г/л sIgA, g/l	0,17 ± 0,02 ¹	0,15 ± 0,019 ¹	0,24 ± 0,02
IgA, г/л IgA, g/l	0,20±0,01	0,21±0,02	0,18 ± 0,02
IgG, г/л IgG, g/l	0,093 ± 0,009	0,096 ± 0,008 ¹	0,073 ± 0,008
Лізоцим, мг/мл Lysozyme, mg/ml	18,9 ± 1,4 ¹	19,5 ± 1,5 ¹	26,3 ± 1,8

Примітки:

¹вірогідна відмінність між показниками контрольних значень та групами дослідження;

²вірогідна відмінність між показниками груп дослідження.

Notes:

¹probable difference between indicators of control values and study groups;

²probable difference between the indicators of the research groups.

Так, вміст секреторного IgA (sIgA) у хворих 1-ї та 2-ї групи дослідження був вірогідно меншим і відрізнявся, порівняно з показниками контрольної групи, у 1,4 та 1,6 рази відповідно ($p < 0,05$). Рівні IgA у хворих досліджуваних груп не мали статистично значущих відмінностей між показниками груп порівняння та контрольних значень. Однак, рівні IgG у слині хворих на ФН мали вірогідні відмінності, порівняно з показниками контрольних значень у хворих 2-ї групи, перевищуючи контрольні показники у 1,3 рази ($p < 0,05$). Вміст лізоциму у досліджуваних групах хворих був зниженим, та мав вірогідні відмінності, порівняно з показниками контрольної групи, які перевищували у 1,4 та у 1,3 рази ($p < 0,05$).

Thus, the content of secretory IgA (sIgA) in patients of the 1st and 2nd groups of the study was probably lower and differed compared to the indicators of the control group by 1.4 and 1.6 times, respectively ($p < 0.05$). The levels of IgA in patients of the studied groups did not have statistically significant differences between the indicators of the comparison groups and control values. However, the levels of IgG in the saliva of patients with FN had significant differences compared to the indicators of control values in patients of the 2nd group, exceeding the control indicators by 1.3 times ($p < 0.05$). The content of lysozyme in the studied groups of patients was reduced and had probable differences compared to the indicators of the control group, which were 1.4 and 1.3 times higher ($p < 0.05$).

Під час дослідження загального вмісту імуноглобулінів та комплементу у сироватці крові хворих на ФН було встановлено, що показники всіх класів імуноглобулінів вірогідно перевищували показники контрольної групи ($p < 0,05$), однак між групами дослідження не відрізнялися статистичною вірогідністю ($p > 0,05$) (табл. 2).

When studying the total content of immunoglobulins and complement in the blood serum of patients with FN, it was established that the indicators of all classes of immunoglobulins probably exceeded the indicators of the control group ($p < 0.05$), however, there was no statistical difference between the study groups ($p > 0.05$) (table 2).

Таблиця 2. Вміст імуноглобулінів та комплементу у сироватці крові хворих на ФН при надходженні до стаціонару
Table 2. The content of immunoglobulins and complement in the blood serum of patients with FN when admitted to the hospital

Показник Indexes	Груп дослідження / Research groups		
	1-ша група / 1 group (n = 22)	2-га група / 2 group (n = 20)	Контроль / Control (n = 25)
IgA, г/л IgA, g/l	1,91 ± 0,02 ¹	2,13 ± 0,02 ¹	1,21 ± 0,13
IgM, г/л IgM, g/l	2,31 ± 0,2 ¹	2,42 ± 0,2 ¹	1,8 ± 0,1
IgG, г/л IgG, g/l	12,77 ± 0,58 ¹	13,19 ± 0,63 ¹	10,18 ± 0,49
Комплемент CH50 Complement CH50	68,21 ± 5,84	67,82 ± 3,7	61,4 ± 3,83

Примітки:

¹вірогідна відмінність між показниками контрольних значень та групами дослідження;

²вірогідна відмінність між показниками груп дослідження.

Notes:

¹probable difference between indicators of control values and study groups;

²probable difference between the indicators of the research groups.

Так, рівні IgA перевищували показники контрольної групи у 1,6 та 1,8 рази та складали 1,91±0,02 та 2,13±0,02 г/л проти 1,21±0,13 г/л, відповідно ($p < 0,05$). Вміст IgM також перевищував показники контрольних значень у 0,8 та 1,3 рази ($p < 0,05$). Дослідження загального рівня IgG у хворих на ФН дозволило встановити їх вірогідне збільшення, порівняно з показниками контрольних значень. IgG у хворих першої групи складав 12,77 ± 0,58 г/л, що перевищувало показники контрольної групи у 1,25 рази, у хворих другої групи вміст IgG складав 13,19 ± 0,63 г/л, перевищуючи показники контрольних значень у 1,3 рази. Між групами дослідження показники не мали статистично значущих відмінностей ($p > 0,05$).

Слід зазначити, що показники комплементу у досліджуваних групах мали тенденцію до підвищення, не відрізняючись статистичною вірогідністю між показниками груп дослідження та контрольних значень ($p > 0,05$).

Дослідження показників фагоцитарної ланки імунітету у хворих на ФН (табл. 3) встановило, що показники ФЧ, ФІ та біоцидності відрізнялися статистично вірогідно, порівняно з показниками контрольних значень ($p < 0,05$).

Так, показники ФЧ були вірогідно нижчими, порівняно з контрольними показниками, і складали у хворих першої групи – 45,7 ± 2,14%, другої групи – 42,9 ± 1,95% проти 67,37 ± 2,18% контрольних значень ($p < 0,05$). Показники ФІ у хворих досліджуваних груп були вірогідно нижчими, порівняно з контрольними значеннями, і мали вірогідні відмінності, порівняно з показниками контрольних значень біоцидності ($p < 0,05$), однак між групами порівняння такої вірогідності не було встановлено ($p > 0,05$). Показники біоцидності значно перевищували контрольні значення у 3,3 рази у хворих 1-ї та 2-ї груп, складаючи 16,98 ± 1,53 та 16,94 ± 1,62 відповідно.

Thus, the levels of IgA exceeded the indicators of the control group by 1.6 and 1.8 times and were 1.91±0.02 and 2.13±0.02 g/l versus 1.21±0.13 g/l, respectively ($p < 0.05$). The content of IgM also exceeded the control values by 1.3 and 1.4 times ($p < 0.05$). The study of the total level of IgG in patients with FN allowed to establish their probable increase compared to the indicators of control values. IgG in patients of the 1st group was 12.77±0.58 g/l, which exceeded the indicators of the control group by 1.25 times, in patients of the second group, the IgG content was 13.19±0.63 g/l, exceeding the indicators control values by 1.3 times. There were no statistically significant differences between the study groups ($p > 0.05$).

It should be noted that the indicators of complement in the studied groups had a tendency to increase, with no difference in statistical probability between the indicators of the study groups and control values ($p > 0.05$).

The study of indicators of the phagocytic link of immunity in patients with FN (Table 3) established that the indicators of PF, FI and biocidal differed by statistical probability compared to the indicators of control values ($p < 0.05$).

Thus, the FH indicators were probably lower compared to the control indicators and amounted to 45.7±2.14% in the patients of the first group, 42.9±1.95% in the second group against 67.37±2.18% of the control values ($p < 0.05$). The indicators of FI in the patients of the studied groups were probably lower compared to the control values and had probable differences compared to the indicators of the control biocidal values ($p < 0.05$), however, such a probability was not established between the comparison groups ($p > 0.05$). Biocidal indicators significantly exceeded control values by 3.3 times in patients of the 1st group and 2nd group, being 16.98±1.53 and 16.94±1.62, respectively.

Таблиця 3. Показники фагоцитарної ланки хворих на ФН при надходженні до стаціонару
Table 3. Indicators of the phagocytic link of patients with FN when admitted to the hospital

Показник Indexes	Група дослідження / Research groups		
	1-ша група/ 1 group (n = 22)	2-ра група/ 2 group (n = 20)	Контроль/ Control (n = 25)
ФЧ / FC, %	45,7 ± 2,14 ¹	42,9 ± 1,95 ¹	67,37 ± 2,18
ФІ / FI	3,03 ± 0,32 ¹	3,3 ± 0,29 ¹	6,74 ± 0,27
Біоцидність (% бактерій, що вижили після фагоцитозу) Biocide (% of bacteria surviving after phagocytosis)	16,98 ± 1,53 ¹	16,94 ± 1,62 ¹	5,1 ± 0,58

Примітки:

¹вірогідна відмінність між показниками контрольних значень та групами дослідження;

²вірогідна відмінність між показниками груп дослідження.

Notes:

¹probable difference between indicators of control values and study groups;

²probable difference between the indicators of the research groups.

ВИСНОВКИ

Дослідження стану гуморального імунітету дозволило встановити, що показники імунного статусу у хворих на ФН мали вірогідні відмінності, порівняно з показниками контрольної групи хворих.

Практичне використання даних показників може бути застосовано у діяльності лікарів отоларингологів та сімейних лікарів.

CONCLUSIONS

The study of the state of humoral immunity made it possible to establish that the indicators of the immune status in patients with FN had probable differences compared to the indicators of the control group of patients.

The practical use of these indicators can be applied in the practice of otolaryngologists and family physicians.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

- Bakshi S.S. Nasal furunculosis. *Visual Journal of Emergency Medicine*. 2021. T. 25. 101185 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.visj.2021.101185>
- Sil A., Panigrahi A. Rudolph Sign in Nasal Vestibular Furunculosis. *Journal of Pediatrics*. 2022. № 241. P. 258–259. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.10.018>
- Протасевич Г.С., Савчук Е.В. Фурункул і карбункул носа. *Ринологія*. 2009. № 3. С. 74–80.
- Лупир А.В. Особливості деяких клініко-епідеміологічних показників у хворих на поліпозний риносинусит. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. 2015. № 3. С. 10–20. URL: https://orlife.kiev.ua/2015/2015_3_10.pdf
- Dahle K.W., Sontheimer R.D. The rudolph sign of nasal vestibular furunculosis: Questions raised by this common but under-recognized nasal mucocutaneous disorder. *Dermatology Online Journal*. 2012. № 18(3). 6 p. URL: http://dermatology.cdlib.org/1803/03_vig/06_11-00282/article.html <https://escholarship.org/uc/item/0bm7d4x0>
- Marra P., Colacurcio V., De Luca P., Bisogno A., Calvanese M., Scarpa A. et al. Nasal Vestibulitis and Vestibular Furunculosis: a systematic review about two common nasal infections and considerations about correct diagnosis and management. *La Clinica terapeutica*. 2022. № 173 (6). P. 590–596. DOI: <https://doi.org/10.7417/CT.2022.2487>
- Гельсінська декларація Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження». 2008. URL: http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/990_005
- Лаповець Л.С., Акімова В.М., Лебедь Г.Б. Лабораторна імунологія: навчальний посібник. Магнолія. 2006. 2021. 318 с.
- Hay F.C., Olwyn M.R. Practical immunology. Westwood. 4th ed. Oxford: Blackwell Publishing Company. 2002. 409 p. DOI: <https://doi.org/10.1002/9780470757475>
- Чоп'як В.В., Потьомкіна Г.О., Гаврилюк А.М. та ін. Клінічна імунологія та алергологія: навчальний посібник (ВНЗ III–IV р.а.). К.: ВСВ «Медицина». 2017. 224 с.
- Кузнецова Л.В., Фролов В.М., Бабаджан В.Д. Клінічна та лабораторна імунологія. Національний підручник. Київ: ООО «Полиграф плюс», 2012. 922 с.
- Nielsen S.L., Blak F.T., Storgaard V., Obel N. Evaluation of a method for measurement of intracellular killing of *Staphylococcus aureus* in human neutrophilic granulocyte. *Arms*. 1995. № 103. P. 460–468.
- Гаркава К.Г., Дразнікова А.В. Основи імунології: лабораторний практикум. Київ: НАУ. 2015. 60 с.

REFERENCES

- Bakshi SS. Nasal furunculosis. *Visual Journal of Emergency Medicine*. 2021;25:101185. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.visj.2021.101185>
- Sil A., Panigrahi A. Rudolph Sign in Nasal Vestibular Furunculosis. *Journal of Pediatrics*. 2022;241:258–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2021.10.018>
- Protasevich GS, Savchuk EV. Furuncle and carbuncle of the nose. *Rhinology*. 2009;3:74–80. (In Ukrainian).
- Lupir AV. Features of some clinical and epidemiological indicators in patients with polypous rhinosinusitis. *Journal of Ear, Nose and Throat Diseases*. 2015;3:10–20. (In Ukrainian). URL: https://orlife.kiev.ua/2015/2015_3_10.pdf
- Dahle KW, Sontheimer RD. The rudolph sign of nasal vestibular furunculosis: Questions raised by this common but under-recognized nasal mucocutaneous disorder. *Dermatology Online Journal*. 2012;18(3):6. URL: http://dermatology.cdlib.org/1803/03_vig/06_11-00282/article.html <https://escholarship.org/uc/item/0bm7d4x0>
- Marra P, Colacurcio V, De Luca P, Bisogno A, Calvanese M, Scarpa A, Ralli M, De Vincentis M, Camaioni A, Salzano FA. Nasal Vestibulitis and Vestibular Furunculosis: a systematic review about two common nasal infections and considerations about correct diagnosis and management. *La Clinica terapeutica*. 2022;173(6):590–6. DOI: <https://doi.org/10.7417/CT.2022.2487>
- Declaration of Helsinki of the World Medical Association «Ethical principles of medical research with the participation of a person as an object of research». 2008. (In Ukrainian). URL: http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/990_005
- Lapovets LE, Akimova VM, Lebed GB. Laboratory immunology: study guide. Magnolia. 2006; 2021:318. (In Ukrainian).
- Hay FC, Olwyn MR. Practical immunology. Westwood. 4th ed. Oxford: Blackwell Publishing Company. 2002;409. DOI: <https://doi.org/10.1002/9780470757475>
- Chopyak VV, Potemkina GO, Gavrilyuk AM et al. Clinical immunology and allergology: a study guide (III–IV University of Applied Sciences). K.: Medical University «Medicine». 2017:224.
- Kuznetsova LV, Frolov VM, Babazhan VD. Clinical and laboratory immunology. National textbook. Kyiv: Polygraph Plus LLC, 2012;922. (In Ukrainian).
- Nielsen SL, Blak FT, Storgaard V, Obel N. Evaluation of a method for measurement of intracellular killing of *Staphylococcus aureus* in human neutrophilic granulocyte. *Arms*. 1995;103:460–8.
- Harkava KG, Drazhnikova AV. Fundamentals of immunology: laboratory practice. Kyiv: NAU. 2015;60. (In Ukrainian).

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Порушення, пов'язані зі зміною імунного статусу хворих на фурункульоз носа, потребують подальшого вивчення для попередження негативних наслідків при неадекватних підходах до терапії, що зумовлює необхідність удосконалення клініко-лабораторної діагностики та лікування цього захворювання. Тому дослідження щодо вивчення прогнозування перебігу та профілактики рецидивів та ускладнень є дуже актуальними та перспективними.

Disturbances associated with a change in the immune status of patients with nasal furunculosis require further study to prevent negative consequences in case of inadequate approaches to therapy, which necessitates the improvement of clinical and laboratory diagnostics and treatment of this disease. Therefore, research on the study of predicting the course and prevention of relapses and complications is very relevant and promising.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного чи потенційного конфлікту інтересів щодо результатів даної роботи.

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

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України. Робота виконана на кафедрі інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України та клінічній базі кафедри Комунального некомерційного підприємства Харківської міської ради «Міська клінічна лікарня № 30» в рамках науково-дослідної теми: «Вивчення ролі імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі та наслідках інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому, затяжному та хронічному перебігу хвороби та удосконалення тактики лікування», номер державної реєстрації №0123U105022 фундаментальна, термін виконання: 11.2023–11.2028 рр., керівник – завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, кандидат медичних наук, доцент О.В. Волобуєва.

Financed by the state budget of Ukraine. The work was performed at the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the Faculty of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine and the clinical base of the department of the Communal Non-Commercial Enterprise of the Kharkiv City Council «City Clinical Hospital No. 30» within the framework of the research topic: «Study of the role of immune, autoimmune and metabolic disorders in the pathogenesis and consequences of the infectious process, that is caused by bacteria, viruses, viral-bacterial associations in the acute, prolonged and chronic course of the disease and improvement of treatment tactics» state registration number №0123U105022, fundamental implementation period: 11.2023–11.2028, head – head of the department, Doctor of Medicine, associate professor O.V. Volobueva.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Самусенко Дмитро Сергійович – аспірант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; e-mail: samusenko1213@gmail.com
моб.: +38 (063) 499-21-20

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

Попов Микола Миколайович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua
моб.: +38 (067) 869-68-57

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

Samusenko Dmytro Serhiyovych – Postgraduate of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: samusenko1213@gmail.com
tel.: +38 (063) 499-21-20

Author's contribution: formulating the purpose of the work, conducting experimental studies, analyzing the obtained data and their statistical processing.

Popov Mykola Mykolaiovych – Doctors of Medicine, Full Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua
tel.: +38 (067) 869-68-57

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

Рукопис надійшов
Manuscript was received
13.12.2023

Отримано після рецензування
Received after review
01.02.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
21.02.2024

Опубліковано
Published
14.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-03>

УДК: 616.22+616.72-008.8]-022.7:616.72-007.248



Вплив змін ліпідних компонентів плазми на ендотеліальну регуляцію судинного тону та фагоцитарну активність нейтрофілів у дітей, хворих на бронхіальну астму

Лядова Т.І., <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua

Волобуєва О.В., <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>, e-mail: o.volobyeva@karazin.ua

Чернуський В.Г., <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>, e-mail: chernusky@karazin.ua

Попов М.М., <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua

Летяго Г.В., <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>, e-mail: letyago@karazin.ua

Павлікова К.В., <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>, e-mail: k.pavlikova@karazin.ua

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

Influence of changes in plasma lipid components on endothelial regulation of vascular tone and phagocytic activity of neutrophils in children with bronchial asthma

Liadova T.I., <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua

Volobueva O.V., <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>, e-mail: o.volobyeva@karazin.ua

Chernusky V.H., <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>, e-mail: chernusky@karazin.ua

Popov M.M., <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua

Letiaho G.V., <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>, e-mail: letyago@karazin.ua

Pavlikova K.V., <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>, e-mail: k.pavlikova@karazin.ua

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

Ключові слова:

бронхіальна астма, діти, ендотелій судин, ліпіди, NO-синтезна активність, холестерин.

Для кореспонденції:

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

© Лядова Т.І., Волобуєва О.В.,
Чернуський В.Г., Попов М.М.,
Летяго Г.В., Павлікова К.В., 2024.

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Бронхіальна астма займає одне з провідних місць у структурі алергічних захворювань серед дітей різних вікових груп, відрізняючись різноманітним клінічним проявом, складністю діагностики, особливо на початкових стадіях її формування.

Мета роботи – визначити вплив змін ліпідного спектра плазми крові на ендотеліальну регуляцію судинного тону та фагоцитарну активність нейтрофілів у дітей, хворих на бронхіальну астму.

Матеріали та методи. Обстежено 115 дітей, хворих на бронхіальну астму, віком від 5 до 14 років (100 хворих – основна група і 15 практично здорових – контрольна група). Усім дітям проводили електроплетизмографічну оцінку NO-синтезної активності ендотелію судин на фоні проведення базисної терапії згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 25856 в пульмонологічному відділенні Державної установи «Дитяча дорожня клінічна лікарня» (м. Харків). Вивчення ліпідного спектра плазми включало визначення загальних ліпідів, ліпопротеїнів нізкої щільності (ЛПНЩ) (HDL-холестерол), ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) (HDL-холестерол), холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ) з використанням діагностичних наборів реактивів фірми Termo-electron Corporation (Фінляндія) на автоматичному біохімічному аналізаторі «Конелаб-30». Рівень сироваткового ІФН, вірусіндуковану продукцію ІФН- α , мітогенстимульовану продукцію ІФН- γ визначали методом імуноферментного аналізу. Фагоцитарну активність нейтрофілів оцінювали за їх здатністю поглинати інактивовані клітини однодобової культури стафілококів. Спонтанну та індуковану зимозаном активність нейтрофілів визначали у реакції хемілюмінесценції за допомогою хемілюмінометра Bio-Orbit (Pribiри-Or).

Результати та їх обговорення. При бронхіальній астмі у дітей після проведення електроплетизмографічного дослідження змін NO-синтезної активності ендотелію судин було відзначено, що у 80% дітей з бронхіальною астмою виявлено NO-синтезну активність ендотеліоцитів та діагностовано дисфункцію

ендотелію ($p < 0,001$), і тільки у 20% дітей NO-синтетазна активність ендотелію судин зберігалася на рівні нормальних значень. Діти, хворі на бронхіальну астму з ознакою дисфункції ендотелію судин, мають зміни ліпідного спектра крові – зниження ЛПВЩ, підвищення рівня ХС та ТГ, що приводить до порушення ефektorних клітин, підвищення цитотоксичності, гіперпродукції цитокінів та хемоатрактантів.

Висновки. У дітей, хворих на бронхіальну астму, має місце зниження NO-синтетазної активності ендотелію судин. Підвищення у плазмі крові холестерину, тригліцеридів та зниження ЛПВЩ приводить до зміни плинності мембран ефektorних клітин, підвищення прозапальних цитокінів, що таким чином посилює тяжкість перебігу бронхіальної астми у дітей.

Для цитування:

Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Чернуський В.Г., Попов М.М., Летяго Г.В., Павлікова К.В. Вплив змін ліпідних компонентів плазми на ендотеліальну регуляцію судинного тону та фагоцитарну активність нейтрофілів у дітей, хворих на бронхіальну астму. *Каразінський імунологічний журнал*. 2024. Т. 7, № 1 (13). С. 25–34. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-03>

Key words:

bronchial asthma, children, vascular endothelium, lipids, NO-synthetase activity, cholesterol.

For correspondence:

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

© *Liadova T.I., Volobueva O.V., Chernusky V.H., Popov M.M., Letiaho H.V., Pavlikova K.V., 2024*

ABSTRACT

Background. Bronchial asthma (BA) occupies one of the leading places in the structure of allergic diseases among children of different age groups, distinguished by the variety of clinical manifestations, the complexity of diagnosis, especially in the initial stages of its formation.

Purpose is to determine the effect of changes in the lipid spectrum of blood plasma on endothelial regulation of vascular tone and phagocytic activity of neutrophils in children with asthma.

Materials and Methods. 115 children with asthma aged from 5 to 14 years old were examined (100 patients – the main group and 15 practically healthy – the control group). All children were subjected to electroplethysmographic evaluation of the NO-synthetase activity of the vascular endothelium against the background of basic therapy in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 25856 in the pulmonology department of the «Children's Road Clinical Hospital» (Kharkov). The study of the plasma lipid spectrum included the determination of total lipids, LDL (HDL-cholesterol), HDL (HDL-cholesterol), cholesterol, triglycerides (TG) using diagnostic kits of reagents from Termo-electron Corporation (Finland) on an automatic biochemical analyzer «Konelab-30». The level of serum IFN, virus-induced production of IFN- α , mitogen-stimulated production of IFN- γ was determined by enzyme immunoassay (ELISA). The phagocytic activity of neutrophils was assessed by their ability to absorb inactivated cells of a one-day culture of staphylococci. Spontaneous and zymosan-induced activity of neutrophils was determined in the chemiluminescence reaction using the Vio-Orbit (Pribiri-O γ) chemiluminometer.

Results. In BA in children, after carrying out an electroplethysmographic study of changes in NO-synthetase activity of the vascular endothelium, it was shown that in 80% of children with BA, NO-synthetase activity of endotheliocytes was detected and endothelial dysfunction was diagnosed ($p < 0.001$), only 20% of children had NO-synthetase activity of the endothelium vessels remained at the level of normal values. Children with asthma with signs of vascular endothelium dysfunction have changes in the lipid spectrum of the blood – a decrease in HDL, an increase in the level of cholesterol and TG, which leads to a violation of effector cells, an increase in cytotoxicity, hyperproduction of cytokines and chemoattractants.

Conclusions. In children with BA, there is a decrease in NO-synthetase activity of the vascular endothelium. An increase in plasma cholesterol, triglycerides and a decrease in HDL leads to a change in the fluidity of effector cell membranes, an increase in pro-inflammatory cytokines, which thus increases the severity of AD in children.

For citation:

Liadova TI, Volobueva OV, Chernusky VH, Popov MM, Letiaho HV, Pavlikova KV. Influence of changes in plasma lipid components on endothelial regulation of vascular tone and phagocytic activity of neutrophils in children with bronchial asthma. *Karazin Journal of Immunology*. 2024;7(1(13)):25–34. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-03>

ВСТУП

На сьогоднішній день бронхіальна астма (БА), незважаючи на певні успіхи у вивченні патогенезу та лікуванні, залишається одним з найбільш поши-

INTRODUCTION

To date, bronchial asthma (BA), despite certain successes in the study of pathogenesis and treatment, remains one of the most common diseases in all age

рених захворювань у всіх вікових групах. За даними ВООЗ, захворюваність і смертність від цього захворювання неухильно зростає. БА відносять до групи захворювань, що призводять до раннього старіння організму і передчасної інвалідизації [1, 7]. На даний час не викликає сумнівів той факт, що БА являє собою хронічне запалення в бронхолегеневій системі, яке лежить в основі клінічної картини цього патологічного стану. У механізмах розвитку БА у дітей істотне значення мають алергічні, імуноінфільтративні та генетичні фактори, вплив подразнюючих речовин та інфекційних агентів. Процес алергічного рецидивуючого запалення відбувається за участю опасистих клітин базофілів, що визначають ранню фазу перебігу БА, а також макрофагів (моноцитів), еозинофілів, лімфоцитів, тромбоцитів, що зумовлюють пізню фазу хронічного рецидивуючого запалення в бронхолегеневій системі [3, 6, 8, 9]. Відомо, що певний внесок у патогенез захворювання можуть робити й інші фактори, відповідальні за активність ефektorних клітин. Так, порушення кровообігу впливає на формування виражених морфологічних змін, а також ускладнює системного характеру при даній патології [2, 5, 10]. Стан системного кровообігу та мікроциркуляції визначається станом ендотелію судин. Вивчення особливостей ендотеліальної регуляції судинного тону при БА у дітей дозволяє поглибити уявлення про патогенетичні ланки БА, а також має велике значення для діагностики, лікування, профілактики ускладнень та рецидивування захворювання. Ліпіди у плазмі крові представлені в основному жирними кислотами (ЖК), тригліцеридами (ТГ), холестерином (ХС) і фосфоліпідами (ФЛ). Більшість ліпідів (ХС, ТГ та ін.) є важливими компонентами мембранної структури, у тому числі імунокомпетентних клітин. Ліпіди не розчиняються у воді, тому у плазмі вони транспортуються в комплексі з білками, відомими під назвою ліпопротеїни. Останні класифікуються на основі щільності: хіломікрони (найнижча щільність), ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ), проміжної щільності (ЛППЩ), низької щільності (ЛПНЩ), високої щільності (ЛПВЩ). Слід зазначити, що легені є першим органом на шляху хіломікронів, частина яких затримується мезенхімальними елементами. Це так звана ліпопектична функція легень – виконувати роль буфера, що регулює надходження жиру в артеріальну кров. Поряд з цим у легенях розщеплюються ТГ, окиснюються вищі ЖК та кетонів тіла. Надходження хіломікронів у русло крові після прийому жирної їжі призводить до виникнення аліментарної гіперліпідемії. Вона досягає максимуму через 3–4 години після їжі, а через 6–9 годин у здорових дітей концентрація ліпідів у крові повертається до норми. У дітей, хворих на БА, хіломікрони проникають у кров швидше внаслідок підвищеної проникності кишкової стінки. Тривалість гіперліпідемії залежить ще й від вихідного рівня ліпідів, якості жиру, функціонального стану шлунково-кишкового тракту, жовчовиділення, активності ліполітичних ферментів та інших факторів. Гіперхолестеринемія та гіпертригліцеридемія сприяють підвищенню рівня цитотоксичної активності ефektorних клітин, синтезу та продукції цитокінів з бронхоконстрикторними властивостями. Зазначені зміни можуть впливати на ендотеліальну регуляцію судинного тону при БА, що на сьогоднішній день у дітей вивчено недостатньо.

groups. According to the WHO, morbidity and mortality from this disease is steadily increasing. BA belongs to the group of diseases that lead to early aging of the body and premature disability [1, 7]. Currently, there is no doubt that BA is a chronic inflammation in the bronchopulmonary system, which is the basis of the clinical picture of this pathological condition. Allergic, immunoinfiltrative and genetic factors, the influence of irritating substances and infectious agents are of great importance in the mechanisms of BA development in children. The process of allergic recurrent inflammation takes place with the participation of mastoid cells of basophils, which determine the early phase of the course of BA, as well as macrophages (monocytes), eosinophils, lymphocytes, platelets, which determine the late phase of chronic recurrent inflammation in the bronchopulmonary system [3, 6, 8, 9]. It is known that other factors responsible for the activity of effector cells can make a certain contribution to the pathogenesis of the disease. Thus, impaired blood circulation affects the formation of pronounced morphological changes, as well as complications of a systemic nature in this pathology [2, 5, 10]. The state of systemic blood circulation and microcirculation is determined by the state of the vascular endothelium. The study of the features of endothelial regulation of vascular tone in BA in children allows to deepen the understanding of pathogenetic links of BA, and is also of great importance for diagnosis, treatment, prevention of complications and recurrence of the disease. Lipids in the blood plasma are represented mainly by fatty acids (FA), triglycerides (TG), cholesterol (HC) and phospholipids (FL). Most lipids (HC, TG, etc.) are important components of the membrane structure, including those of immunocompetent cells. Lipids do not dissolve in water, so they are transported in plasma in a complex with proteins known as lipoproteins. The latter are classified on the basis of density: chylomicrons (lowest density), very low density lipoprotein (LDL), intermediate density (LDL), low density (LDL), high density (HDL). It should be noted that the lungs are the first organ on the path of chylomicrons, part of which is retained by mesenchymal elements. This is the so-called lipopeptic function of the lungs – to act as a buffer that regulates the flow of fat into the arterial blood. Along with this, TG is split in the lungs, higher fatty acids and ketone bodies are oxidized. The entry of chylomicrons into the bloodstream after eating fatty food leads to alimentary hyperlipidemia. It reaches a maximum 3–4 hours after eating, and after 6–9 hours in healthy children, the concentration of lipids in the blood returns to normal. In children with BA, chylomicrons penetrate into the blood faster due to the increased permeability of the intestinal wall. The duration of hyperlipidemia also depends on the initial level of lipids, the quality of fat, the functional state of the gastrointestinal tract, bile secretion, the activity of lipolytic enzymes and other factors. Hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia contribute to an increase in the level of cytotoxic activity of effector cells, synthesis and production of cytokines with bronchoconstrictor properties. The specified changes can influence the endothelial regulation of vascular tone in AD, which is currently insufficiently studied in childhood.

Мета роботи – визначити вплив змін ліпідного спектра плазми крові на ендотеліальну регуляцію судинного тону та фагоцитарну активність нейтрофілів у дітей, хворих на БА.

Objective is to determine the effect of changes in the lipid spectrum of blood plasma on endothelial regulation of vascular tone and phagocytic activity of neutrophils in children with BA.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Під наглядом знаходилося 115 дітей, хворих на БА, в період загострення, віком від 5 до 14 років (100 хворих – основна група і 15 практично здорових – контрольна група). Згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України № 25856 у пульмонологічному відділенні Державної установи «Дитяча дорожня клінічна лікарня» (м. Харків), проводилась базисна терапія, яка призначалась у дозах згідно зі ступенем тяжкості перебігу БА та з урахуванням віку хворих дітей. Усім дітям проводили електроплетизмографічну оцінку NO-синтезної активності ендотелію судин. З цією метою використовували тест з постоклюзійною реактивною гіперемією, що характеризує ступінь вираженості залежної від ендотелію дилатації судин передпліччя. За ступенем пригнічення ендотелію-залежної вазодилатації діти з БА були розподілені на дві групи: перша – 20 дітей із збереженою здатністю до ендотелію-залежної вазодилатації, або без дисфункції ендотелію, друга – 80 дітей з патологічно низькою здатністю до ендотелію-залежної дилатації, або з дисфункцією ендотелію. Електроплетизмографічну оцінку NO-синтезної активності ендотелію судин передпліччя здійснювали за загальноприйнятою методикою в модифікації на реоаналізаторі 5A-05 (Україна) [4]. Проводили тест з постоклюзійною реактивною гіперемією, що характеризує ступінь вираженості ендотелію-залежної дилатації судин передпліччя в перші дві хвилини після 4-хвилинної оклюзії кровотоку плечової артерії. Оклюзія кровотоку плечової артерії досягалася шляхом накладання на плече манжети манометра для вимірювання артеріального тиску та підвищення тиску до 180–200 мм рт. ст. Як контроль використовували оцінку ступеня приросту кровотоку в передпліччя у дітей у відповідь на прийом нітрогліцерину (0,01 мг/кг), що характеризує стан ендотелію-незалежних або міогенних механізмів вазодилатації судин передпліччя. Збільшення пульсового кровотоку в передпліччя після оклюзії на 10% і менше трактували як зниження NO-синтезної активності ендотелію, а після прийому нітрогліцерину збільшення на 19% і більше – як збереження здатності міоцитів реагувати на дію екзогенного чинника, адекватного гуанілатциклазного або ендотелію-залежного механізму дилатації судин.

Рівень сироваткового ІФН, вірусіндуковану продукцію ІФН- α , мітогенстимульовану продукцію ІФН- γ визначали методом імуноферментного аналізу (ІФА) [4]. Фагоцитарну активність нейтрофілів оцінювали за їх здатністю поглинати інактивовані клітини одноклонової культури стафілококів. Спонтанну та індуковану зимозаном активність нейтрофілів визначали у реакції хемілюмінесценції за допомогою хемілюмінометра Bio-Orbit (Pribiri-O γ).

Вивчення ліпідного спектра плазми включало визначення загальних ліпідів, ЛПНЩ (або HDL-холестерол), ЛПВЩ (або HDH-холестерол), ТГ з використанням діагностичних наборів реактивів фірми Termo-electron Corporation (Фінляндія) на автома-

115 children aged from 5 to 14 years old with BA in the period of exacerbation were under supervision (100 patients – the main group and 15 practically healthy – the control group). Against the background of basic therapy in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 25856 in the pulmonology department of the «Children's Road Clinical Hospital» (Kharkiv), which was prescribed in doses according to the degrees of severity of the BA course and taking into account the age of the sick children, all children were subjected to an electroplethysmographic assessment of NO-synthetase activity of vascular endothelium. For this purpose, a test with postocclusion reactive hyperemia was used, which characterizes the degree of severity of endothelium-dependent dilatation of the vessels of the forearm. According to the degree of inhibition of endothelium-dependent vasodilatation, children with BA were divided into two groups: the first – 20 children with a preserved ability for endothelium-dependent vasodilatation, or without endothelial dysfunction, the second – 80 children with a pathologically low ability for endothelium-dependent dilation or with endothelial dysfunction. Electroplethysmographic evaluation of NO-synthetase activity of the endothelium of the forearm vessels was carried out according to the generally accepted method in a modification on the 5A-05 reoanalyzer (Ukraine) [4]. A post-occlusion reactive hyperemia test was performed, which characterizes the severity of endothelium-dependent dilatation of the forearm vessels in the first two minutes after a 4-minute brachial artery blood flow occlusion. Occlusion of the blood flow of the brachial artery was achieved by placing a manometer cuff on the shoulder to measure blood pressure and increasing the pressure to 180–200 mm Hg. Art. As a control, we used the assessment of the degree of increase in blood flow in the forearm in children in response to taking nitroglycerin (0.01 mg/kg), which characterizes the state of endothelium-dependent or myogenic mechanisms of vasodilatation of the vessels of the forearm. An increase in pulse blood flow in the forearm after occlusion by 10% or less was interpreted as a decrease in NO-synthetase activity of the endothelium, and after taking nitroglycerin an increase by 19% or more – as preservation of the ability of myocytes to respond to the action of an exogenous factor, an adequate guanylyl cyclase or endothelium-dependent mechanism of vascular dilatation.

The level of serum IFN, virus-induced production of IFN- α , and mitogen-stimulated production of IFN- γ were determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) [4]. The phagocytic activity of neutrophils was assessed by their ability to absorb inactivated cells of a one-day culture of staphylococci. Spontaneous and zymosan-induced activity of neutrophils was determined in the chemiluminescence reaction using the Vio-Orbit (Pribiri-O γ) chemiluminometer.

The study of the plasma lipid spectrum included the determination of total lipids, LDL (or HDL-cholesterol), HDL (or HDH-cholesterol), TG using diagnostic kits of

тичному біохімічному аналізаторі «Конелаб-30» [1]. ЛПНЩ є головними переносниками ХС і регулюють його рівень у плазмі крові. При народженні у дитини концентрація ХС у сироватці крові дуже низька – менше 2,6 ммоль/л, ХС-ЛПНЩ – менше 1,0 ммоль/л. Рівень ХС підвищується в перший рік життя дитини і залишається незмінним до початку статевого дозрівання. Рівень загального холестерину у дітей, як правило, не перевищує 4,1 ммоль/л. Концентрація ЛПНЩ досягає рівня дорослих після статевого дозрівання дітей. Значення, що відповідають фізіологічній нормі, представлені у табл. 1.

reagents from Termo-electron Corporation (Finland) on the automatic biochemical analyzer «Konelab-30» [1]. LDL are the main carriers of cholesterol and regulate its level in blood plasma. At birth, the concentration of cholesterol in blood serum is very low – less than 2.6 mmol/l, cholesterol-LDL – less than 1.0 mmol/l. The level of CH increases in the first year of a child's life and remains unchanged until the onset of puberty. The level of total cholesterol in children, as a rule, does not exceed 4.1 mmol/l. LDL concentrations reach adult levels after children reach puberty. The values corresponding to the physiological norm are presented in the table. 1.

Таблиця 1. Концентрація ліпідів плазми крові, ммоль/л
Table 1. Blood plasma lipid concentration, mmol/l

Концентрація / Concentration	ХСзаг / Total cholesterol	ХС-ЛПНЩ / LDL	ХС-ЛПВЩ / HDL	ТГ / TG	ФЛ / FL
Бажана / Desired	< 5,2	< 3,36	> 1,0	< 2,0	< 2,12
Гранично висока / Extremely high	5,2–6,5	3,36–4,14	0,9–1,0	2,0–2,5	2,12–2,60
Висока / High	> 6,5	> 4,14	< 0,9	> 2,5	> 2,6

Кров для дослідження ліпідів брали вранці, після 14-годинної перерви між прийомами їжі. Матеріал для дослідження збирали натще із ліктьової вени у кількості 5 мл у стерильну пробірку типу «Епендорф». Згода на проведення дослідження отримувалася від батьків, які були проінформовані про характер досліджень. Під час дослідження дотримувалися положень Гельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації, етичного кодексу лікаря України, принципів біоетики та вимог законодавства щодо проведення біометричних досліджень: Конституція України (1996), Основи законодавства України про охорону здоров'я (1992).

Blood for lipid research was taken in the morning, after a 14-hour break between meals. The material for research was collected on an empty stomach from the ulnar vein in the amount of 5 ml in a sterile test tube of the «Eppendorf» type. Consent for the study was obtained from the parents, who were informed about the nature of the research. During the study, the provisions of the Helsinki Declaration of the World Medical Association, the ethical code of a doctor of Ukraine, the principles of bioethics and the requirements of the legislation on conducting biometric research were observed: the Constitution of Ukraine (1996), the Basics of Ukrainian legislation on health care (1992).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Показники тесту з реактивною гіперемією представлені у табл. 2. Встановлено, що у здорових дітей (контрольна група) ендотелійзалежна постоклюзійна дилатація судин виявилася збереженою ($p < 0,001$). Максимальний приріст пульсового кровотоку в передпліччя після проведення оклюзійної проби у дітей основної групи виявився на $(7,2 \pm 4,76)\%$ вище від вихідних даних ($p < 0,001$).

Приріст пульсового кровотоку передпліччя після прийому нітрогліцерину у дітей першої та другої групи виявився на 19% вище вихідних даних (табл. 3). Аналіз показав, що у 80% хворих на БА (друга група) максимальний приріст пульсового кровотоку в передпліччі на перших двох хвилинах після оклюзії, в порівнянні з вихідними даними, склав $(5,10 \pm 2,32)\%$, у той час як у іншій частині дітей з БА (перша група, $n = 20$) – $(15,3 \pm 3,1)\%$ ($p < 0,001$).

Таким чином, максимальний приріст пульсового кровотоку в передпліччі на перших двох хвилинах після оклюзії у дітей з БА другої групи виявився нижчим, ніж у контролі – $(19,8 \pm 4,45)\%$, $p < 0,001$, а у дітей першої групи не відрізнявся від такого, порівняно зі здоровими дітьми.

Приріст пульсового кровотоку в передпліччя після прийому нітрогліцерину у дітей контрольної групи, а також першої та другої груп відповідав нормативним даним і був вищим за 19%. Таким чином, у 80% дітей

The indicators of the test with reactive hyperemia are presented in the table. 2. It was established that in healthy children (control group), endothelium-dependent postocclusion dilatation of blood vessels was preserved ($p < 0,001$). The maximum increase in pulse blood flow in the forearm after the occlusion test in the children of the main group was $(7.2 \pm 4.76)\%$ higher than the initial data ($p < 0,001$).

The increase in pulse blood flow of the forearm after taking nitroglycerin in children of the first and second groups was 19% higher than the initial data (Table 3). The analysis showed that in 80% of patients with BA (the second group), the maximum increase in pulse blood flow in the forearm in the first two minutes after occlusion, compared to the initial data, was $(5.10 \pm 2.32)\%$, while in other part of children with BA (first group, $n=20$) – $(15.3 \pm 3.1)\%$ ($p < 0,001$).

Thus, the maximum increase in pulse blood flow in the forearm in the first two minutes after occlusion in children with BA of the second group was lower than in the control – $(19.8 \pm 4.45)\%$, $p < 0,001$, and it did not differ in children of the first group from this compared to healthy children.

The increase in pulse blood flow in the forearm after taking nitroglycerin in children of the control group, as well as the first and second groups, corresponded to normative data and was higher than 19%. Thus, in 80%

з БА виявлено зниження NO-синтезної активності ендотеліоцитів та діагностовано дисфункцію ендотелію ($p < 0,001$), тоді як у 20% дітей NO-синтезна активність ендотелію судин зберігалася на нормальному рівні. Отримані дані вказують на дисфункцію ендотелію, що патогенетично проявляється зниженням фагоцитарної активності ендотеліоцитів, підвищенням проникності, активації кінінкалікрейнової системи, зниженні елімінації алергенів, підвищенні сенсibiliзації та порушенні обміну ліпідів у даного контингенту дітей.

of children with AD, a decrease in NO-synthetase activity of endotheliocytes was detected and endothelial dysfunction was diagnosed ($p < 0.001$), while in 20% of children, NO-synthetase activity of vascular endothelium remained at a normal level. The obtained data indicate endothelial dysfunction, which is pathogenetically manifested by a decrease in the phagocytic activity of endotheliocytes, an increase in permeability, activation of the kinin-kallikrein system, a decrease in the elimination of allergens, an increase in sensitization and a violation of lipid metabolism in this contingent of children.

Таблиця 2. Пульсовий кровотік у передпліччя при виконанні тесту з реактивною гіперемією у хворих на бронхіальну астму і здорових дітей ($M \pm SD$)

Table 2. Pulse blood flow in the forearm during the reactive hyperemia test in patients with bronchial asthma and healthy children ($M \pm SD$)

Група / Group	Од. вимір. Unit measurement	Пульсовий кровотік (максимальний) / Pulse blood flow (maximum)				
		вих. Output level	Після реоклюзії плечової артерії, хв After reocclusion of the brachial artery, min			
			0,5	1	1,5	2
Основна / General group (n = 100)	мл / ml	1,85 $\pm$ 1,03	1,87 $\pm$ 1,06*	1,98 $\pm$ 1,11	1,94 $\pm$ 1,13	1,86 $\pm$ 1,05
	%	7,20 $\pm$ 4,76**	1,40 $\pm$ 5,12**	6,80 $\pm$ 4,68**	5,20 $\pm$ 4,18**	2,20 $\pm$ 3,12**
1 група / 1 group (n = 20)	мл / ml	2,12 $\pm$ 1,15##	2,26 $\pm$ 1,21#	2,44 $\pm$ 1,24#	2,28 $\pm$ 1,18	2,26 $\pm$ 1,20
	%	15,30 $\pm$ 3,1	6,70 $\pm$ 6,16	14,50 $\pm$ 3,38	11,60 $\pm$ 3,71	5,40 $\pm$ 3,21
2 група / 2 group (n = 80)	мл / ml	1,77 $\pm$ 1,02	1,80 $\pm$ 1,01##	1,86 $\pm$ 1,010#	1,86 $\pm$ 1,030#	1,78 $\pm$ 1,020
	%	5,10 $\pm$ 2,32##	0,10 $\pm$ 3,70##00	5,20 $\pm$ 2,36##00	3,30 $\pm$ 2,11##00	1,10 $\pm$ 2,36##00
Контрольна / Control (n = 15)	мл / ml	1,91 $\pm$ 0,91	2,15 $\pm$ 1,01	2,26 $\pm$ 1,02	2,14 $\pm$ 1,00	2,02 $\pm$ 0,81
	%	19,80 $\pm$ 4,45	12,70 $\pm$ 8,16	17,30 $\pm$ 4,27	13,00 $\pm$ 2,84	5,70 $\pm$ 2,92

Примітка:

*, ** відмінності показників основної та контрольної груп ($p < 0,05$ та $p < 0,001$ відповідно);
#, ## відмінності показників першої, другої груп з контролем ($p < 0,05$ і $p < 0,001$ відповідно);
0, 00 відмінності показників першої групи з другою групою ($p < 0,05$ і $p < 0,01$ відповідно).

Note:

*, ** differences in indicators of the main and control groups ($p < 0.05$ and $p < 0.001$, respectively);
#, ## differences in indicators of the first and second groups with the control ($p < 0.05$ and $p < 0.001$, respectively);
0.00 differences between the indicators of the first group and the second group ($p < 0.05$ and $p < 0.01$, respectively).

Таблиця 3. Пульсовий кровотік у передпліччі після прийому нітрогліцерину у хворих на бронхіальну астму і здорових дітей, ($M \pm SD$) мл

Table 3. Pulse blood flow in the forearm after taking nitroglycerin in patients with bronchial asthma and healthy children, ($M \pm SD$), ml

Група / Group	Пульсовий кровотік (максимальний) / Pulse blood flow (maximum)		
	вих. / Output level	Після прийому нітрогліцерину, хв / After taking nitroglycerin, min	
		2	5
Основна/ General group (n = 100)	1,84 $\pm$ 1,02	2,42 $\pm$ 1,38	2,46 $\pm$ 1,36
Перша група/ 1 group (n = 20)	2,12 $\pm$ 1,13	2,87 $\pm$ 1,44	2,83 $\pm$ 1,55
Друга група/ 2 group (n = 80)	1,77 $\pm$ 1,01	2,28 $\pm$ 1,24	2,36 $\pm$ 1,33
Контроль/ Control (n = 15)	1,92 $\pm$ 0,84	1,48 $\pm$ 1,15	2,59 $\pm$ 1,28

Порушення ліпідного обміну призводить до дисфункції макрофагоцитів клітин, які утилізують ліпіди, пов'язуючи апопротеїнову частину ліпопротеїдів сироватки через специфічні рецептори на мембрані. Рецептори, що відповідають за транспортування ліпідів у клітину, відмінні від імунорегуляторних рецепторів ліпопротеїдів, основний біологічний ефект яких полягає у пригніченні проліферації імунокомпетентних

Violation of lipid metabolism leads to dysfunction of macrophage cells, which utilize lipids by binding the apoprotein part of serum lipoproteins through specific receptors on the membrane. The receptors responsible for the transport of lipids into the cell are different from the immunoregulatory lipoprotein receptors, the main biological effect of which is to inhibit the proliferation of immunocompetent cells, provided the LDL receptors are

клітин за умови повного насичення рецепторів ЛПНЩ. При недостатньому насиченні рецепторів ЛПНЩ можна спостерігати, навпаки, посилення проліферації імунокомпетентних клітин. Крім того, ліпопротеїди всіх видів пригнічують диференціювання В-клітин за продукцією імуноглобулінів, а ЛПВЩ пригнічують каскад системи комплементу і впливають на вираженість цитотоксичної дії на клітинно-тканинні структури бронхолегеневої системи.

Аналіз динаміки показників ліпідного обміну у досліджуваних групах представлено у табл. 4.

completely saturated. In case of insufficient saturation of LDL receptors, on the contrary, increased proliferation of immunocompetent cells can be observed. In addition, lipoproteins of all types suppress the differentiation of B-cells by the production of immunoglobulins, and HDL inhibits the cascade of the complement system and affects the severity of the cytotoxic effect on the cellular and tissue structures of the bronchopulmonary system.

The analysis of the dynamics of lipid metabolism indicators in the studied groups is presented in table. 4.

Таблиця 4. Рівень холестерину та його фракцій у плазмі крові у хворих на бронхіальну астму та здорових дітей, ($M \pm SD$) ммоль/л

Table 4. The level of cholesterol and its fractions in the blood plasma of patients with bronchial asthma and healthy children, ($M \pm SD$) mmol/l

Група / Group	ХС / Cholesterol	ЛПНЩ / LDL	ЛПВЩ / HDL	Фосфоліпіди / FL	ТГ / TG
Основна/General group (n = 100)	5,72 $\pm$ 0,78	1,73 $\pm$ 0,54	0,93 $\pm$ 0,26	6,68 $\pm$ 1,09*	4,29 $\pm$ 1,28*
Перша група / 1 group (n = 20)	5,02 $\pm$ 0,69	2,09 $\pm$ 0,47	0,99 $\pm$ 0,30	5,18 $\pm$ 1,07**	2,83 $\pm$ 0,87**
Друга група / 2 group (n = 80)	6,43 $\pm$ 0,76*	1,36 $\pm$ 0,31*	0,84 $\pm$ 0,22*	8,16 $\pm$ 1,24*	5,76 $\pm$ 1,34*
Контроль/Control (n = 15)	4,62 $\pm$ 0,52	2,15 $\pm$ 0,49	1,19 $\pm$ 0,33	2,12 $\pm$ 0,27	1,70 $\pm$ 0,32

Примітка:

* $p < 0,05$ – відмінності показників досліджуваних та контрольної груп;

** $p < 0,01$ – відмінності показників першої та другої груп.

Note:

* $p < 0,05$ – differences in indicators of the studied and control groups;

** $p < 0,01$ – differences in the indicators of the first and second groups.

Відповідно до даних табл. 4, показники холестеринного обміну достовірно змінюються у дітей другої групи з дисфункцією ендотелію, що посилює тяжкість перебігу БА та її прогноз. Дані зміни у вигляді гіперхолестеринемії, гіперфосфоліпідемії та гіпертригліцеридемії вказують на порушення плинності мембран соматичних та ефektorних клітин з подальшими десенситизацією рецепторів, підвищенням цитотоксичності, гіперпродукцією цитокінів та хемоатрактантів ефektorними клітинами.

Для розвинування цього положення нами проведено дослідження фагоцитарної активності нейтрофілів, у яких було виявлено зниження NO-синтезної активності ендотеліоцитів, діагностовано ендотеліальну дисфункцію, що поєднується зі змінами ліпідів у плазмі крові.

Як видно з даних таблиці 5, можна відзначити зниження продукції інтерферонів: IFN- α , IFN- γ , показників фагоцитарної спонтанної та індукованої активності нейтрофілів,

На підвищену цитотоксичність макрофагів і сенсibilізованих Т-лімфоцитів дітей, хворих на БА, вказує достовірне зниження в плазмі крові ЛПВЩ, підвищення рівня ХС і ТГ. Зміни показників ліпідного обміну у хворих дітей основної та, особливо, другої групи послаблюють потенціал процесів функціональної та морфологічної стійкості ендотелію судин, призводячи до порушення судинного тонуусу в бронхолегеневій системі, що визначає тяжкість перебігу БА. Це, у свою чергу, уповільнює процес елімінації інфекційних та алергічних факторів, створюючи можливість їхньої участі у патогенезі захворювання.

According to the data in the table. 4, the indicators of cholesterol metabolism change reliably in children of the second group with endothelial dysfunction, which increases the severity of the BA course and its prognosis. These changes in the form of hypercholesterolemia, hyperphospholipidemia, and hypertriglyceridemia indicate a violation of the fluidity of the membranes of somatic and effector cells with further desensitization of receptors, increased cytotoxicity, and hyperproduction of cytokines and chemoattractants by effector cells.

Developing this position, we conducted a study of the phagocytic activity of neutrophils, in which a decrease in NO-synthetase activity of endotheliocytes was detected, endothelial dysfunction was diagnosed, which is combined with changes in lipids in the blood plasma.

As can be seen from the data in Table 5, there is a decrease in the production of interferons: IFN- α , IFN- γ , indicators of spontaneous and induced phagocytic activity of neutrophils,

The increased cytotoxicity of macrophages and sensitized T-lymphocytes in children with BA is indicated by a significant decrease in HDL blood plasma, an increase in the level of cholesterol and TG. Changes in the indicators of lipid metabolism in sick children of the main and especially the second group weaken the potential of processes of functional and morphological stability of the endothelium of vessels, leading to a violation of vascular tone in the bronchopulmonary system, which determines the severity of the course of BA. This, in turn, slows down the process of elimination of infectious and allergic factors, creating the possibility of their participation in the pathogenesis of the disease.

Таблиця 5. Дані зміни макрофагональної ланки імунітету у дітей, хворих на бронхіальну астму, в періоді ремісії, (M±m)
Table 5. Data on changes in the macrophage link of immunity in children with bronchial asthma in the remission period, (M±m)

Показники Indicator	Контрольна група (здорові діти) Control n = 15	Група дітей хворих на БА A group of children with asthma n = 80
Рівень сироваткового ІФН-α, МЕ/мл Level of serum IFN-α, IU/ml	8,3 ± 2,8	4,5 ± 1,6
Вірусіндукована продукція ІФН-γ, МЕ/мл Virus-induced production of IFN-γ, IU/ml	32,1 ± 6,9	8,4 ± 1,2*
Мітогенстимульована продукція ІФН-γ, МЕ/мл Mitogen-stimulated production of IFN-γ, IU/ml	38,2 ± 8,7	5,6 ± 1,4*
Фагоцитарна активність нейтрофілів, % Phagocytic activity of neutrophils, %	58,1 ± 6,9	15,3 ± 3,7*
Показник спонтанної активності нейтрофілів, ум. од. Indicator of spontaneous activity of neutrophils, conditional units	2,63 ± 0,83	1,3 ± 0,2
Показник індукованої активності нейтрофілів, ум.од. Indicator of induced activity of neutrophils, conditional units	29,82 ± 8,2	10,3 ± 3,4*

Примітки:

* розрізнення показників досліджуваних і контрольної груп (p < 0,05).

Notes:

* difference between the indicators of the subjects and the control (p<0.05).

ВИСНОВКИ

У 80% дітей, хворих на БА, визначається зниження NO-синтезної активності ендотеліоцитів, що вказує на дисфункцію ендотелію судин.

У дітей, хворих на БА, дисфункція ендотелію судин поєднується з дисліпідемією, що може бути одним із маркерів зниження функціональної активності макрофагоцитів.

Підвищення в плазмі крові рівнів холестерину, тригліцеридів і зниження ЛПВЩ призводять до зміни в мембранах макрофагоцитів та посилюють їх цитотоксичні властивості і продукцію прозапальних цитокінів, визначаючи тяжкість перебігу захворювання.

Дисфункція ліпідів плазми може визначати порушення судинного тону у дітей, розвитку гіпоксії та тяжкості перебігу БА.

CONCLUSIONS

In 80% of children with AD, a decrease in NO-synthesis activity of endotheliocytes is determined, which indicates dysfunction of the vascular endothelium.

In children with BA, vascular endothelium dysfunction is combined with dyslipidemia, which can be one of the markers of a decrease in the functional activity of macrophages.

An increase in blood plasma levels of cholesterol, triglycerides and a decrease in HDL leads to changes in the membranes of macrophages and increases their cytotoxic properties and the production of pro-inflammatory cytokines, determining the severity of the course of the disease.

Dysfunction of plasma lipids can determine the violation of vascular tone in children, the development of hypoxia and the severity of the course of BA.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Попов М.М., Солошенко Е.М., Чернуський В.Г. Алергічні хвороби: Керівництво для практичних лікарів. Х.: ХНУ імені В.Н. Каразіна. 2011. 291 с.
2. Бережний В.В. Бронхіальна астма у дітей. *Сучасна педіатрія*. 2018. № 5(93). С. 128–132. DOI: <https://doi.org/10.15574/sp.2018.93.128>
3. Лядова Т., Волобуєва О., Чурнуський В., Попов М., Лєтяго Г., Павлікова К. Визначення активності Т-лімфоцитів активованих бронхолегеневими антигенами та їх імунодіагностичне значення у дітей, хворих на бронхіальну астму. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2023. № 11. С. 21–28. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-03>.
4. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунологические исследования в клинике. Київ: Здоров'я, 1978. 159 с.
5. Celemajer D.S. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992. № 340. P. 1111–1115.
6. Male D.R., Peeples Jr.S., Male V.. Immunology. Niuth edition. Elsevier. 2020. 432 p.
7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. URL: www.ginasthma.org.
8. Honkoop P. Astma. *TvPO*. 2021. № 16(6). P. 41–43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12503-021-0905-z>

REFERENCES

1. Popov MM, Soloshenko EM, Chernusky VG. Allergic diseases: Guide for practicing doctors. Kharkiv: V.N. Karazin Kharkiv National University. 2011;291. (In Ukrainian).
2. 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>
3. Lyadova T, Volobuyeva O, Churnusky V, Popov M, Letyago G, Pavlikova K. Determination of the activity of T-lymphocytes activated by bronchopulmonary antigens and their immunodiagnostic value in children with bronchial asthma. *Actual problems of modern medicine*. 2023;11:21–8. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-03>
4. Chernushenko YeF, Kogosova LS. Immunological studies in the clinic. Kyiv: Zdorov'ya; 1978;159 (In Ukrainian).
5. Celemajer DS. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet*. 1992;340:1111–15.
6. Male RD, Peeples JrS, Male V. Immunology. Niuth edition. Elsevier. 2020:432.
7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. URL: www.ginasthma.org
8. Honkoop P. Astma. *TvPO*. 2021;16(6):41–3. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12503-021-0905-z>

9. Patel S.J., Teach S.J. Asthma. *Pediatrics in Review*. 2019. № 40(11). P. 549–567. DOI: <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0282>
10. Vogel R.A. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review. *Clinical Cardiology*. 1997. № 20. P. 426–432.

9. Patel S.J., Teach S.J. Asthma. *Pediatrics in Review*. 2019;40(11):549–67. DOI: <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0282>
10. Vogel R.A. Coronary risk factors, endothelial function, and atherosclerosis: a review. *Clinical Cardiology*. 1997;20:426–32.

Перспективи подальших досліджень

Виявлені зміни дозволяють з нових позицій намітити шляхи профілактики та патогенетичної корекції виявлених порушень ліпідного обміну та дисфункції ендотелію судин у дітей, хворих на бронхіальну астму.

Prospects for further research

The identified changes make it possible to outline ways of prevention and pathogenetic correction of detected disorders of lipid metabolism and vascular endothelium dysfunction from new positions in children with bronchial asthma.

Конфлікт інтересів

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

Conflict of interest

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

Інформація про фінансування

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

Funding information

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

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Лядова Тетяна Іванівна – доктор медичних наук, професор, декан медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: t.lyadova@karazin.ua
моб.: +38 (050) 692-56-41

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

Волобуєва Ольга Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: o.volobueva@karazin.ua
моб.: +38 (099) 048-31-18

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

Liadova Tetiana Ivanivna – Doctors of Medicine, Full Professor, Dean of the School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: t.lyadova@karazin.ua
tel.: +38 (050) 692-56-41

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

Volobueva Olga Viktorivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: o.volobueva@karazin.ua
tel.: +38 (099) 048-31-18

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

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

e-mail: chernusky@karazin.ua

моб.: +38 (095) 146-36-17

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

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

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

моб.: +38 (067) 869-68-57

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

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

e-mail: letyago@karazin.ua

моб.: +38 (099) 778-37-23

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

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

e-mail: k.pavlikova@karazin.ua

моб.: +38 (050) 873-37-08

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

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

e-mail: chernusky@karazin.ua

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

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

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

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

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

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

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

e-mail: letyago@karazin.ua

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

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

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

e-mail: k.pavlikova@karazin.ua

tel.: +38 (050) 873-37-08

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

Рукопис надійшов
Manuscript was received
21.01.2024

Отримано після рецензування
Received after review
14.02.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
21.02.2024

Опубліковано
Published
14.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-04>
УДК: 616.246-053:612.017



Вплив на стан імунної системи ліпосомальної форми ліпіну у фізіологічному та ектерицидному розчинах у дітей, хворих на бронхіальну астму

Лядова Т.І., <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua
Волобуєва О.В., <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>, e-mail: o.volobyeva@karazin.ua
Чернуський В.Г., <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>, e-mail: chernusky@karazin.ua
Попов М.М., <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua
Летяго Г.В., <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>, e-mail: letyago@karazin.ua
Павлікова К.В., <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>, e-mail: k.pavlikova@karazin.ua

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

The effect on the state of the immune system of the liposomal form of lipin in physiological and ectericidal solutions in children with bronchial asthma

Liadova T.I., <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua
Volobueva O.V., <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>, e-mail: o.volobyeva@karazin.ua
Chernusky V.H., <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>, e-mail: chernusky@karazin.ua
Popov M.M., <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua
Letiaho H.V., <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>, e-mail: letyago@karazin.ua
Pavlikova K.V., <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>, e-mail: k.pavlikova@karazin.ua

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

Ключові слова:

бронхіальна астма, діти, фосфодіетил-холінові ліпосоми, ектерицид, гуморальний імунітет, клітинний імунітет.

Для кореспонденції:

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

© Лядова Т.І., Волобуєва О.В.,
Чернуський В.Г., Попов М.М.,
Летяго Г.В., Павлікова К.В., 2024.

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Бронхіальна астма (БА) у дітей є хронічним запальним захворюванням бронхолегеневої системи, і при всьому різноманітті поліетіологічного потенціалу й клінічних проявів розвивається як імунопатологічний процес. Нові підходи до терапії бронхіальної астми у дітей є найбільш актуальною проблемою. Перспективним напрямком є використання лікарських форм фосфодіетилхолінових ліпосом з розширеним спектром їх фармакологічної спрямованості, зокрема застосування як дисперсійного середовища препарату «Ектерицид» з широким спектром антибактеріальної, імуномодуючої та антиоксидантної активності.

Мета роботи – визначити вплив на стан імунної системи ліпосомальної форми ліпіну у фізіологічному та ектерицидному розчинах у дітей, хворих на бронхіальну астму.

Матеріали та методи. Обстежено 126 дітей, хворих на бронхіальну астму, віком від 5 до 14 років, у періоді ремісії. Оцінювали вплив ліпосомальних форм ліпіну на стан їх імунної системи. В роботі використовували імунологічні методи дослідження гуморальної та клітинної ланки імунітету. Отримані результати опрацьовувались шляхом оцінки вірогідності різниць середніх величин у групах (р) за допомогою критерію Стюдента (t). Відмінності вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Застосування ліпосомальних форм в ектерицидному розчині інгаляційно через ультразвуковий інгалятор у комплексній схемі терапії БА приводить до нормалізації гуморальної та клітинної ланок імунітету, знижує запальний процес та IgE при всіх ступенях тяжкості перебігу бронхіальної астми, нормалізації маркерів CD8 Т-супресорів/кілерів, суттєво знижує кількість мононуклеарів, що несуть на своїй мембрані один з маркерів апоптозу – CD95.

Висновки. Використання ліпосомальної форми ліпіну в ектерицидному розчині приводить до нормалізації імунологічних показників імунітету та дозволяє знизити застосування інгаляційних і пероральних глюкокортикостероїдів у дітей, хворих на бронхіальну астму.

Для цитування:

Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Чернуський В.Г., Попов М.М., Летяго Г.В., Павлікова К.В. Вплив на стан імунної системи ліпосомальної форми ліпіну у фізіологічному та ектерицидному розчинах у дітей, хворих на бронхіальну астму. *Каразінський імунологічний журнал*. 2024. Т. 7, № 1(13). С. 35–43. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-04>

Key words:

bronchial asthma, children, phosphatidylcholine liposomes, ektericide, humoral immunity, cellular immunity.

For correspondence:

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

© Liadova T.I., Volobueva O.V.,
Chernusky V.H., Popov M.M.,
Letiaho H.V., Pavlikova K.V., 2024

ABSTRACT

Background. Bronchial asthma (BA) in children is a chronic inflammatory disease of the bronchopulmonary system and, with all the diversity of polyetiological potential and clinical manifestations, develops as an immunopathological process. New approaches to the therapy of bronchial asthma in children are the most urgent problem. A promising direction is the use of dosage forms of phosphodiethylcholine liposomes with an expanded spectrum of their pharmacological focus using the drug «Ektericide» with a wide spectrum of antibacterial, immunomodulatory and antioxidant activity as a dispersion medium.

Purpose is to determine the effect of the liposomal form of lipin in physiological and bactericidal solutions on the state of the immune system in children with bronchial asthma.

Materials and Methods. 126 children with bronchial asthma between the ages of 5 and 14 in remission were examined. The influence of liposomal forms of Lipin on the state of the immune system in children with bronchial asthma was evaluated. In the work, immunological methods of research of the humoral and cellular links of immunity were used. The obtained results were processed by assessing the probability of differences in mean values in groups (p) using the Student's test (t). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

Results. The use of liposomal forms in an extericeidal solution by inhalation through an ultrasonic inhaler in a complex scheme of BA therapy leads to the normalization of the humoral and cellular links of immunity, reduces the inflammatory process and IgE at all degrees of severity of the course of bronchial asthma, normalizes markers of CD8 T-suppressors/killers, significantly reduces the number of mononuclear cells, which carry one of the markers of apoptosis – CD95 – on their membrane.

Conclusions. The use of the liposomal form of lipin in an extericeidal solution leads to the normalization of immunological indicators of immunity and allows to reduce the use of inhaled and oral glucocorticosteroids in children with bronchial asthma.

For citation:

Liadova TI, Volobueva OV, Chernusky VH, Popov MM, Letiaho HV, Pavlikova KV. The effect on the state of the immune system of the liposomal form of lipin in physiological and extericeidal solutions in children with bronchial asthma. *Karazin Journal of Immunology*. 2024;7(1(13)):35–43. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-04>

ВСТУП

Бронхіальна астма (БА) у дітей є хронічним запальним захворюванням бронхолегеневої системи і при всьому різноманітті поліетиологічного потенціалу й клінічних проявів розвивається як імунопатологічний процес [1, 2, 7–10]. Дослідники зазначають, що у патогенезі БА провідне значення належить механізмам, які реалізуються через гуморальний і клітинний імунітет, з подальшим формуванням гіперчутливості негайного і уповільненого типу, розвитком вторинного імунодефіциту, зниженням факторів неспецифічної резистентності, формуванням аутоенсибілізації, що розвивається, як правило, на первинні та вторинні антигени [2–4]. У зв'язку з цим під час лікування дітей з БА суттєвого значення набувають нові форми лікарських препаратів – ліпосоми, що забезпечують доставку лікарської речовини в незміненому вигляді у бронхолегеневу систему і у внутрішньоклітинне середовище. Ліпосомальні препарати можуть ефективно використовуватися для корекції імунного гомеостазу при інфекційно-алергічних та аутоімунних захворюваннях, до яких належить і БА у дітей. Вони мають

INTRODUCTION

Bronchial asthma (BA) in children is a chronic inflammatory disease of the bronchopulmonary system and, with all the diversity of polyetiological potential and clinical manifestations, develops as an immunopathological process [1, 2, 7–10]. The researchers note that in the pathogenesis of BA, the leading importance belongs to the mechanisms that are implemented through humoral and cellular immunity, with the subsequent formation of hypersensitivity of the immediate and delayed type, the development of secondary immunodeficiency, the reduction of factors of nonspecific resistance, the formation of autosensitization, which develops, as a rule, on primary and secondary antigens [2–4]. In this regard, in the treatment of children with asthma, new forms of drugs – liposomes, which ensure the delivery of the medicinal substance in an unchanged form into the bronchopulmonary system and into the intracellular environment – are of significant importance. Liposomal drugs can be effectively used to correct immune homeostasis in infectious-allergic and autoimmune diseases, which include asthma, in children.

безперечну перевагу перед рекомендованими експертною групою Консенсусу глюкокортикостероїдів, які як при інгаляційному, так і при пероральному застосуванні, не забезпечують ефективного контролю клінічних симптомів захворювання при середньотяжкому і, особливо, при тяжкому перебігу, а також не призводять до відновлення імунного гомеостазу [3, 4].

У зв'язку з цим у клінічній практиці з метою корекції імунного гомеостазу все ширше використовують інгаляційне застосування фосфодіетилхолінових ліпосом («Ліпін») [5]. Ліпін є мультівезикулярною ліпосомою, в якій кожен шар розділений водною фазою, а наявність ліпідної мембрани та її структурної будови оберігає ліпосому від дії ферментних систем крові та тканинних трансудатів. Крім того, ліпосоми мають унікальну здатність внутрішньоклітинної доставки лікарських препаратів, що досягається завдяки злиттю ліпосом з клітинною мембраною (при цьому її ліпідні компоненти вбудовуються в мембрану) або при захопленні ліпосом клітинами внаслідок фагоцитозу. При останньому деградація ліпідної оболонки починається вже в ендовакуолях до її потрапляння у лізосоми. При цьому забезпечується вихід неушкодженого лікарського препарату в клітинну цитоплазму. Це відкриває перспективи підвищення ефективності пролонгації терапевтичної дії самих препаратів, включених у ліпосому, при одночасному зниженні їх доз, а також самостійного впливу ненавантажених ліпосом на структурні компоненти ефektorних клітин, стабілізацію лізосомальних структур та інгібіцію синтезу біологічно активних речовин та хемоатрактантів. Різні форми ліпіну отримано за допомогою зміни дисперсійного середовища ліпосом, що забезпечує розширення терапевтичного спектра їхньої активності.

До даного спектра активності належить:

- особлива сукупність біологічних властивостей, притаманних функціям клітинних мембран;
- фармакодинаміка в організмі з послідовним розподілом та накопиченням у бронхолегеневій системі;
- біологічна сумісність з ферментними та імунологічними системами організму;
- адгезивність;
- особливий характер взаємодії з клітинами у вигляді ендочитозу або прямого злиття з їх мембранами;
- стимуляція фагоцитозу;
- імунокорегувальний та імуносупресивний ефекти залежно від складу фосфоліпідів та лікарських препаратів, що входять до ліпосом.

Лікарські властивості ліпосом базуються на варіюванні деякими типами фосфоліпідів, включенні до їх складу різних хімічних сполук, що підвищують їх стабільність і вибіркового транспорту, етіотропізм щодо клітин-мішеней.

У зв'язку з цим нами пропонується новий тип ліпосомальної форми «Ліпін» на основі зміни складу дисперсійного середовища шляхом застосування розчинів, що мають біологічну активність. Для цього застосовували антибактеріальний препарат «Ектерицид». У роботі використані як фосфодіетилхолінові ліпосоми («Ліпін») без наповнювача, так і його ліпосомальна форма з препаратом «Ектерицид».

Мета роботи – визначити вплив на стан імунної системи ліпосомальної форми ліпіну у фізіологічному та ектерицидному розчинах у дітей, хворих на бронхіальну астму.

They have an indisputable advantage over the glucocorticosteroids recommended by the expert group of the Consensus, which both when inhaled and when used orally do not provide effective control of the clinical symptoms of the disease in moderate and especially severe cases, and also do not lead to the restoration of immune homeostasis [3, 4].

In this regard, the inhalation use of phosphodiethylcholine liposomes («Lipin») is increasingly used in clinical practice to correct immune homeostasis [5]. Lipin is a multivesicular liposome in which each layer is separated by an aqueous phase, and the presence of a lipid membrane and its structural structure protects liposomes from the action of enzyme systems of blood and tissue transudates. In addition, liposomes have a unique ability to deliver drugs intracellularly, which is achieved due to the fusion of the liposome with the cell membrane (at the same time, its lipid components are embedded in the membrane) or when liposomes are captured by cells due to phagocytosis. With the latter, degradation of the lipid membrane begins already in endovacuoles before it enters lysosomes. At the same time, the release of the intact drug into the cell cytoplasm is ensured. This opens up prospects for increasing the effectiveness of prolonging the therapeutic effect of the drugs included in liposomes, while simultaneously reducing their doses, as well as the independent effect of unloaded liposomes on the structural components of effector cells, stabilization of lysosomal structures, and inhibition of the synthesis of biologically active substances and chemoattractants. Different forms of lipin are obtained by changing the dispersion medium of liposomes, which provides an expansion of the therapeutic spectrum of their activity.

This spectrum of activity includes:

- a special set of biological properties inherent in the functions of cell membranes;
- pharmacodynamics in the body with sequential distribution and accumulation in the bronchopulmonary system;
- biological compatibility with enzyme and immunological systems of the body;
- adhesiveness;
- special nature of interaction with cells in the form of endocytosis or direct fusion with their membranes;
- stimulation of phagocytosis;
- immunocorrective and immunosuppressive effects depending on the composition of phospholipids and drugs included in liposomes.

Medicinal properties of liposomes are based on the variation of some types of phospholipids, the inclusion of various chemical compounds in their composition, which increase their stability and selective transport, etiotropism in relation to target cells.

In this regard, we offer a new type of liposomal form of «Lipin» based on changing the composition of the dispersion medium by using solutions that have biological activity. For this, the antibacterial drug «Ektericide» was used. Both phosphodiethylcholine liposomes («Lipin») without a filler and its liposomal form with the drug «Ektericide» were used in the work.

Objective – is to determine the effect of the liposomal form of lipin in physiological and bactericidal solutions on the state of the immune system in children with BA.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Нами проведено дослідження 126 дітей, хворих на БА, віком від 5 до 14 років, у періоді ремісії, та 25 здорових дітей віком 7–14 років. Діагноз БА встановлювали згідно з критеріями, рекомендованими GINA (2021) та наказом Міністерства охорони здоров'я України № 2856 [8]. З легким персистуючим перебігом БА було 42 (33,3%) дитини, з середньотяжким персистуючим 42 (33,3%) та тяжким персистуючим перебігом 42 (33,3%) дитини. Усі групи дітей були репрезентативними, рандомізовані за віком, статтю та ступенем тяжкості перебігу захворювання.

У пульмонологічному відділенні Державної установи «Дитяча дорожня клінічна лікарня» (м. Харків), відповідно до наказу Міністерства охорони здоров'я України № 2856, усім дітям проводилась базисна терапія, яка призначалась в дозах згідно зі ступенем тяжкості перебігу БА та з урахуванням віку хворих дітей. Імунологічні дослідження проводились на фоні базисної терапії, які додатково отримували лікування ліпосомами без наповнювача («Ліпін») у фізіологічному розчині та його ліпосомальну форму в екстеридному розчині. 20 дітей з легким, 20 із середньотяжким і 20 з тяжким перебігом БА, отримували ліпосомальний препарат «Ліпін» з розрахунку 5–10 мг/кг маси тіла на одну інгаляцію, розчинений в 10 мл стерильного фізіологічного розчину (1 флакон об'ємом 50 мл містить 500 мг стерильного ліпосомального лецитину). Інгаляцію проводили через ультразвуковий інгалятор аерозольного типу двічі на день протягом 7–10 днів. 22 дитини з легким, 22 із середньотяжким і 22 з тяжким перебігом БА отримували ліпосомальний препарат «Ліпін» інгаляційно через ультразвуковий інгалятор у дозі 5–10 мг/кг маси тіла, розчинений у 20 мл екстериду на одну інгаляцію, 3 рази на день протягом 7–10 днів. Всі препарати застосовувалися згідно з інструкціями щодо їх застосування, затвердженими Міністерством охорони здоров'я України.

У роботі використовували імунологічні методи. Імуноглобуліни (Ig) класів М, А, G визначали методом реакції імунодифузії за Манчині (1965), загальний сироватковий IgE – за допомогою імуоферментної тест-системи (test-system determination IgE hominis totum immunofermentale). Визначення титру комплексу у сироватці крові здійснювали за Л.С. Резниковим (1967), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) – Haskowa зі співавт. (1978) спектрофотометричним способом селективної преципітації поліетиленгліколем (ПЕГ-6000) [5, 6]. Абсолютне число Т-лімфоцитів встановлювали непрямою реакцією імуофлюоресценції за допомогою моноклональних антитіл. Визначали такі антигени (кластери) диференціювання на клітинах імунної системи: CD3 – для ідентифікації загальної популяції Т-клітин, CD4 – для ідентифікації Т-хелперів (індукторів), CD8 – для ідентифікації Т-супресорів/кілерів, CD19 – для ідентифікації В-лімфоцитів, CD95 – для ідентифікації мононуклеарів, що несуть на клітинній мембрані один з маркерів апоптозу, визначали за допомогою проточної лазерної цитометрії на апараті FACS– Calibur (США) з використанням моноклональних антитіл [5, 6].

Кров для дослідження збирали натще із ліктьової вени у кількості 5 мл у стерильну пробірку типу «Еппендорф». Згода на проведення дослідження

We conducted research on 126 children with asthma aged 5 to 14 years in remission and 25 healthy children aged 7 to 14 years. The diagnosis of AD was established according to the criteria recommended by GINA (2021) and the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 2856 [8]. There were 42 (33.3%) children with mild persistent BA, 42 (33.3%) with moderate persistent and 42 (33.3%) with severe persistent. All groups of children were representative, randomized according to age, sex, and severity of the disease.

All children were given basic therapy in accordance with the order of the Ministry of Health of Ukraine No. 2856 in the pulmonology department of the «Children's Road Clinical Hospital» (Kharkov), which was prescribed in doses according to the severity of BA and taking into account the age of the sick children. Immunological studies were carried out against the background of basic therapy, which additionally received treatment with liposomes without a filler («Lipin») in a physiological solution and its liposomal form in an exterid solution. 20 children with mild, 20 with moderate, and 20 with severe AD who received the liposomal drug lipin at the rate of 5–10 mg/kg per 1 inhalation, dissolved in 10 ml of sterile physiological solution (1 bottle of 50 ml contains 500 mg sterile liposomal lecithin). It was inhaled through an aerosol-type ultrasonic inhaler 2 times a day for 7–10 days. 22 children with mild, 22 with moderate and 22 with severe asthma received the liposomal drug lipin by inhalation through an ultrasonic inhaler at a dose of 5–10 mg/kg of body weight, dissolved in 20 ml of extericide, for one inhalation 3 times a day for 7–10 days. All drugs were used in accordance with the instructions for their use approved by the Ministry of Health of Ukraine.

Immunological methods were used in the work. Immunoglobulins (Ig) of classes M, A, G were determined by the immunodiffusion reaction method according to Manchini (1965), total serum IgE was determined using an immunoenzymatic test system (test-system determination IgE hominis totum immunofermentale). Determination of complement titer in blood serum was carried out according to L.S. Reznikova (1967), circulating immune complexes (CIK) – Haskowa et al. (1978) by the spectrophotometric method of selective precipitation with polyethylene glycol (PEG-6000) [5, 6]. The absolute number of T-lymphocytes was determined by an indirect immunofluorescence reaction using monoclonal antibodies. The following antigens (clusters) of differentiation on the cells of the immune system were determined: CD3 – to identify the general population of T cells, CD4 – to identify T-helpers (inducers), CD8 – to identify T-suppressors/killers, CD19 – to identify B-lymphocytes, CD95 – to identify mononuclear cells carrying one of the markers of apoptosis on the cell membrane was determined by laser flow cytometry on a FACS-Calibur machine (USA) using monoclonal antibodies [5, 6].

Blood for the study was collected on an empty stomach from the elbow vein in the amount of 5 ml in a sterile Eppendorf tube. Consent for the study was obtained from the parents. During the study, the provisions of the Declaration of Helsinki of the World Medical Association, the ethical code of a doctor of Ukraine, informing parents about the nature of the study were

була отримана від батьків. Під час дослідження дотримувалися положень Гельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації, етичного кодексу лікаря України. Під час проведення дослідження дотримувались принципів біоетики та вимог законодавства щодо проведення біометричних досліджень: Конституції України (1996), Основ законодавства України про охорону здоров'я (1992).

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

observed. During the research, the principles of bioethics and the requirements of the legislation on conducting biometric research were followed: the Constitution of Ukraine (1996), the Fundamentals of the Legislation of Ukraine on Health Care (1992).

The probability of differences in mean values in groups (p) was assessed using the Student's test (t). The difference was considered statistically significant at $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

При проведенні клініко-імунологічних досліджень у дітей, хворих на БА, відзначено підвищений вміст загальної фракції системи комплементу та ЦІК, що корелює з тяжкістю перебігу захворювання. При цьому встановлено закономірне зниження вмісту в сироватці крові фракцій IgM та IgG, різке підвищення рівня IgE та незначне – IgA, а також підвищення маркерів В-лімфоцитів CD19 та мононуклеарів, що несуть на клітинній мембрані один з маркерів апоптозу – CD95 (табл. 1). Зміни в імунологічних показниках свідчать про те, що механізми розвитку БА у дітей відбуваються з порушеннями функцій гуморального імунітету під знаком алергічної перебудови імунної системи, а з боку клітинного імунітету має місце зростаючий дисбаланс маркерів CD4/CD8 Т-лімфоцитів від легкого перебігу до тяжкого за рахунок Т-супресорів/кілерів.

When conducting clinical and immunological studies in children with BA, an increased content of the total fraction of the complement system and CIC was noted, which correlates with the severity of the course of the disease. At the same time, there was a natural decrease in the content of IgM and IgG fractions in the blood serum, a sharp increase in the level of IgE and a slight increase in IgA, as well as an increase in the markers of B-lymphocytes CD19 and mononuclear cells, which carry one of the markers of apoptosis – CD95 on the cell membrane (Table 1). Changes in immunological indicators indicate that the mechanisms of BA development in children occur with disorders of humoral immunity under the sign of allergic restructuring of the immune system, and on the part of cellular immunity, there is a growing imbalance of CD4/CD8 T-lymphocyte markers with a mild course to severe due to T-suppressors/killers.

Таблиця 1. Дані імунограм дітей, хворих на БА, до проведення терапії різними формами ліпосомальних препаратів (M±m)
Table 1. Data of immunograms in children with BA before therapy with various forms of liposomal drugs (M±m)

Імунологічний показник Immunological index	Здорові діти Healthy children (n=25)	Тяжкість перебігу БА / The severity of the course of bronchial asthma		
		легкий / mild course (n=42)	середньотяжкий medium difficulty course (n=42)	тяжкий / hard course (n=42)
Со, гем. од. / Co, cond.un.	55,4±3,2	58,90±2,45	70,30±4,18	81,50±4,16
ЦІК, ум. од. / CIC, cond.un.	30,2±2,3	149,80±8,16*	180,4±11,2*	226,90±5,94*
ЦІК/С / CIC/Co	0,54	2,54*	2,56*	2,78*
IgM, г/л / IgM, g/l	1,52±0,04	1,28±0,36	1,24±0,26	1,14±0,23
IgA, г/л / IgA, g/l	1,20±0,06	1,16±0,32	1,74±0,38	2,26±0,21*
IgG, г/л / IgG, g/l	13,18±0,38	10,40±1,36	9,2±1,5*	6,50±1,11*
IgE, КЕ/л / IgE, KE/l	53,34±31,9	100,60±8,14*	219,10±16,3*^	246,48±13,98*^
CD19, %	18,15±1,2	23,60±1,19*	27,30±1,12*	29,60±1,63*
CD3, %	61,42±1,8	59,34±4,17	57,75±3,18	56,29±2,89
CD4, %	30,15±1,6	31,90±2,16	33,20±2,27	35,40±2,86
CD8, %	26,18±1,3	23,60±1,38	19,0±2,15	13,3±1,1*
CD4/CD8	1,15±0,1	1,4	1,7	2,6*^
CD95, %	5,8±0,73	16,32±1,14*	28,12±2,48*	38,72±3,15*^

Примітки:

* достовірна відмінність від групи здорових дітей ($p < 0,05$);

^ достовірна відмінність від групи дітей з легким перебігом БА ($p < 0,05$)

Notes:

* significant difference from the group of healthy children ($p < 0.05$);

^ significant difference from the group of children with a mild course of BA ($p < 0.05$)

Інгаляційна терапія ліпіном у фізіологічному та в екстерицидному розчинах (табл. 2) ліпіну сприяла нор-

Inhalation therapy with lipin in physiological and extericial solutions (table 2) of lipin contributed to the

малізації вмісту загальної фракції системи комплементу при легкому та середньотяжкому перебігу БА та значно при тяжкому, що вплинуло на суттєве зниження рівня ЦІК. Привертає увагу і значне зниження ІgЕ при всіх ступенях тяжкості перебігу захворювання та відновлення до нормальних значень маркерів CD8 Т-супресорів/кілерів, а також зниження мононуклеарів, що несуть на клітинній мембрані один з маркерів апоптозу – CD95 (див. табл. 2). Клінічний ефект відновлення порушеного імунного гомеостазу залежав передусім від компонентного складу фосфоліпідів, що входять до складу ліпосом, і антибактеріального препарату «Ектерицид», який використовувався як дисперсійне середовище.

normalization of the content of the total fraction of the complement system in mild and moderately severe BA and significantly in severe, which affected a significant decrease in the level of CIC. Attention is also drawn to a significant decrease in IgE at all degrees of severity of the disease course and recovery to normal values of CD8 markers of T-suppressors/killers, as well as a decrease in mononuclear cells carrying on the cell membrane one of the markers of apoptosis – CD95 (Table 2). The clinical effect of restoration of disturbed immune homeostasis depended primarily on the component composition of phospholipids included in liposomes and the antibacterial drug «Ektericide», which was used as a dispersion medium.

Таблиця 2. Дані імунограм дітей, хворих на БА, після лікування різними формами ліпосомальних препаратів (M±m)
Table 2. Data of immunograms in children with BA after treatment with various forms of liposomal drugs (M±m)

Імунологічний показник Immunological index	Тяжкість перебігу БА / The severity of the course of bronchial asthma					
	легкий / mild course		середньотяжкий medium difficulty course		тяжкий / hard course	
	ліпін без наповнення Lipin without filling (n=20)	ектерицидна форма ліпину Ectericidal form of lipin (n=22)	ліпін без наповнення Lipin without filling (n=20)	ектерицидна форма ліпину Ectericidal form of lipin (n=22)	ліпін без наповнення Lipin without filling (n=20)	ектерицидна форма ліпину Ectericidal form of lipin (n=22)
Со, гем. од. / Co, cond.un.	57,50±3,18	55,40±2,46	64,70±3,26	58,90±2,18	75,30±4,12	62,60±3,24
ЦІК, ум. од. / CIC, cond.un.	99,60±4,12	60,30±3,51 ^α	121,50±5,17	102,1±4,1 ^ν	142,70±6,85	109,80±5,12 [#]
ЦІК/С / CIC/Co	1,73	1,10	1,97	1,73	1,89	1,75
IgM, г/л / IgM, g/l	1,46±0,23	1,51±0,27	1,38±0,16	1,49±0,19	1,29±0,12	1,40±0,20
IgA, г/л / IgA, g/l	1,17±0,10	1,19±0,18	1,42±0,23	1,33±0,16	1,58±0,26	1,39±0,21
IgG, г/л / IgG, g/l	11,60±1,43	12,80±1,51	10,70±1,36	12,20±1,48	10,10±1,24	12,630±1,42
IgE, КЕ/л / IgE, KE/l	79,80±6,24	58,30±3,16 ^α	134,80±7,61	94,80±5,35 ^ν	141,80±8,12	106,70±6,11 [#]
CD19, %	22,80±1,19	22,10±1,29	24,60±1,46	23,50±1,37	26,30±1,62	24,20±1,56
CD3, %	61,60±3,99	62,80±4,25	59,40±3,48	60,10±4,83	58,30±3,61	59,10±4,15
CD4, %	30,00±1,26	30,60±2,18	31,30±1,13	31,70±2,28	32,90±1,14	33,40±2,37
CD8, %	24,00±1,17	25,70±1,18	23,60±1,26	24,60±1,31	22,40±2,25	23,50±1,33
CD4/CD8	1,3	1,2	1,3	1,2	1,5	1,4
CD95, %	10,39±1,68	7,10±1,82 ^α	16,43±1,14	13,50±1,47 ^ν	19,24±2,12 ^ν	18,52±1,69 [#]

Примітки:

α – достовірні відмінності від групи дітей з легким перебігом БА (p < 0,05);
ν – достовірна відмінність від групи дітей із середньотяжким перебігом після проведення терапії ектерицидною формою ліпину (p < 0,05);
– достовірна відмінність від групи дітей з тяжким перебігом після проведення терапії ектерицидною формою ліпину (p < 0,05)

Препарат «Ектерицид» є водорозчинним продуктом окиснення риб'ячого жиру до жирних кислот, їх альдегідів і перекисних сполук, яким властивий широкий спектр бактерицидної дії щодо стійких до антибіотиків грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів, а також виражений імуномодулюючий, антиоксидантний та репаративний ефекти. Встановлено, що ектерицидні ліпосоми мали здатність сорбуватися на ерозивних ділянках слизової оболонки бронхів, забезпечуючи лікувальний ефект безпосередньо в зоні ураження. Ектерицидна форма ліпину має виражену пролонговану дію завдяки послідовному руйнуванню контактних з ерозованою поверхнею ліпосом.

Notes:

α – significant differences from the group of children with a mild BA (p<0.05);
ν – a significant difference from the group of children with a moderately severe course after therapy with an ectericidal form of lipin (p<0.05);
– a significant difference from the group of children with a severe course after therapy with the ectericidal form of lipin (p<0.05)

The drug «Ektericide» is a water-soluble product of oxidation of fish oil to fatty acids, their aldehydes and peroxide compounds, which have a wide spectrum of bactericidal action against antibiotic-resistant gram-negative and gram-positive microorganisms, as well as pronounced immunomodulatory, antioxidant and reparative effects. It was established that ectericidal liposomes had the ability to be absorbed on erosive areas of the mucous membrane of the bronchi, providing a therapeutic effect directly in the affected area. The ectericidal form of lipin has a pronounced prolonged effect due to the sequential destruction of liposomes in contact with the eroded surface.

Ектерицид, що входить у ліпосому, надає синергізм антибактеріальної спрямованості з фосфодіетилхоліном, що і зумовлює виражений протизапальний, антиоксидантний і вибірково імуносупресивний ефект на плазматичні клітини, які продукують як цитотоксичні антитіла до структур легеневої тканини, так і IgE. Ліпосомальні форми ліпину без наповнення лікарськими препаратами та ектерицидні ліпосоми здатні перешкоджати гіперреактивності та зменшувати обструкцію бронхів завдяки модулюванню функціональної активності мембранних рецепторних систем, змінюючи їх фосфоліпідне оточення, відновлювати зруйнований шар сурфактанту і цілісність плазматичних мембран шляхом заміщення порушення в результаті тривалої гіпоксії і хронічного запалення фосфоліпідного шару, а також прямого впливу на імунну систему, виявляючи імунокорегуючий ефект.

Таким чином, застосування ліпосомальних форм ліпину в лікуванні дітей з БА приводить до нормалізації гуморальної та клітинної ланок імунітету, зниження запального процесу в бронхолегеневій системі, що дозволяє виключити з комплексної терапії БА у дітей інгаляційне та пероральне використання глюкокортикостероїдів.

The ectericide included in the liposome provides antibacterial synergy with phosphodiethylcholine, which causes a pronounced anti-inflammatory antioxidant and selective immunosuppressive effect on plasma cells that produce both cytotoxic antibodies to lung tissue structures and IgE. Liposomal forms of lipin without filling with drugs and ectericidal liposomes are able to prevent hyperreactivity and reduce bronchial obstruction due to the modulation of the functional activity of membrane receptor systems, changing their phospholipid environment, restore the destroyed surfactant layer and the integrity of plasma membranes by replacing the disruption resulting from prolonged hypoxia and chronic inflammation of the phospholipid layer, as well as a direct effect on the immune system, showing an immunocorrective effect.

Thus, the use of liposomal forms of lipin in the treatment of children with asthma leads to the normalization of the humoral and cellular links of immunity, the reduction of the inflammatory process in the bronchopulmonary system, which makes it possible to exclude the use of inhaled and oral glucocorticosteroids from the complex therapy of asthma in children.

ВИСНОВКИ

Застосування ліпосомальних форм ліпину інгаляційно у дітей, хворих на бронхіальну астму, приводить до нормалізації гуморального та клітинного імунітету.

Використання ліпосомальної форми ліпину в ектерицидному розчині інгаляційно знижує запальний процес у бронхолегеневій системі у дітей, хворих на бронхіальну астму.

Застосування ектерицидної форми ліпину в комплексній терапії бронхіальної астми у дітей інгаляційно дозволяє знизити дози інгаляційних та пероральних глюкокортикостероїдів.

CONCLUSIONS

The use of liposomal forms of lipin by inhalation in children with bronchial asthma leads to the normalization of humoral and cellular immunity.

The use of the liposomal form of lipin in an ectericidal solution by inhalation reduces the inflammatory process in the bronchopulmonary system in children with bronchial asthma.

The use of the ectericidal form of lipin in the complex therapy of bronchial asthma in children by inhalation allows to reduce the doses of inhaled and oral glucocorticosteroids.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Попов М.М., Солошенко Е.М., Чернущий В.Г. Алергічні хвороби: Керівництво для практичних лікарів. Х.: ХНУ імені В.Н. Каразіна. 2011. 291 с.
2. Бережний В.В. Бронхіальна астма у дітей. *Сучасна педіатрія*. 2018. № 5(93). С. 128–132. DOI: <https://doi.org/10.15574/sp.2018.93.128>
3. Лядова Т., Волобуєва О., Чурнущий В., Попов М., Лєтяго Г., Павлікова К. Визначення активності Т-лімфоцитів активованих бронхолегеневими антигенами та їх імунодіагностичне значення у дітей, хворих на бронхіальну астму. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2023. № 11. С. 21–28. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-03>
4. Лядова Т., Волобуєва О., Чернущий В., Попов М., Лєтяго Г., Павлікова К. Вплив препаратів протокольної терапії на продукцію прозапальних цитокінів Т-лімфоцитів дітей, хворих на бронхіальну астму. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2023. № 12. С. 29–37. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-04>
5. Дикий І.Л., Стрельников Л.С., Чуешов В.І., Яковенко В.Д., Базавлук А.Д., Ковалева Т.І. і др. / под общ. ред. Шевченко В. С. Технологические основы получения и перспективы клинического применения липосом: Метод. Рекомендации. К., 1989. 29 с.
6. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунологические исследования в клинике. Київ: Здоров'я, 1978. 159 с.
7. Male D., Stoker Peeples Jr.R., Male V. Immunology. Niuth edition. Elsevier, 2020. 432 p.
8. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. URL: www.ginasthma.org

REFERENCES

1. Popov MM, Soloshenko EM, Chernusky VG. Allergic diseases: Guide for practicing doctors. Kharkiv: V.N. Karazin Kharkiv National University. 2011:291. (In Ukrainian).
2. Berezhnyi VV. Bronchial asthma in children. *Sovrem Pediatr*. 2018;5(93):128–32. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.15574/sp.2018.93.128>
3. Lyadova T, Volobuyeva O, Churnusky V, Popov M, Letyago G, Pavlikova K. Determination of the activity of T-lymphocytes activated by bronchopulmonary antigens and their immunodiagnostic value in children with bronchial asthma. *Actual problems of modern medicine*. 2023;11:21–8. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-03>
4. Lyadova T, Volobuyeva O, Chernusky V, Popov M, Letyago H, Pavlikova K. Influence of drugs of protocol therapy on the production of pro-inflammatory cytokines of t-lymphocytes of children with bronchial asthma. *Actual problems of modern medicine*. 2023;12:29–37. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-04>
5. Dykiy I L, Strelnikov LS, Chueshov VI, Yakovenko VD, Bazavluk AD, Kovaleva TI. / ed. Shevchenko VS. Technological basis for the production and prospects for clinical use of liposomes : method. Recommendations. Kyiv: RMK Ministry of Health of the Ukrainian SSR. 1989:25. (In Ukrainian).
6. Chernushenko YeF, Kogosova LS. Immunological studies in the clinic. Kyiv: Zdorov'ya; 1978;159. (In Ukrainian).
7. Male D, Stoker Peeples JrR, Male V. Immunology. Niuth edition. Elsevier. 2020;432.
8. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. URL: www.ginasthma.org

9. Honkoop P. Astma. *TvPO*. 2021. № 16(6). P. 41–43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12503-021-0905-z>
10. Patel S.J., Teach S.J. Asthma. *Pediatrics in Review*. 2019. № 40(11). P. 549–567. DOI: <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0282>

9. Honkoop P. Astma. *TvPO*. 2021;16(6):41–43. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12503-021-0905-z>
10. Patel SJ, Teach SJ. Asthma. *Pediatrics in Review*. 2019;40(11):549–67. DOI: <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0282>

Перспективи подальших досліджень

Виявлені зміни дозволяють з нових позицій намітити шляхи профілактики та патогенетичної корекції виявлених порушень ліпідного обміну та дисфункції ендотелію судин у дітей, хворих на бронхіальну астму.

Prospects for further research

The identified changes make it possible to outline ways of prevention and pathogenetic correction of detected disorders of lipid metabolism and vascular endothelium dysfunction from new positions in children with bronchial asthma.

Конфлікт інтересів

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

Conflict of interest

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

Інформація про фінансування

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

Funding information

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

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Лядова Тетяна Іванівна – доктор медичних наук, професор, декан медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; e-mail: t.lyadova@karazin.ua
моб.: +38 (050) 692-56-41

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

Волобуєва Ольга Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022; e-mail: o.volobueva@karazin.ua
моб.: +38 (099) 048-31-18

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

Liadova Tetiana Ivanivna – Doctors of Medicine, Full Professor, Dean of the School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: t.lyadova@karazin.ua
tel.: +38 (050) 692-56-41

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

Volobueva Olga Viktorivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022; e-mail: o.volobueva@karazin.ua
tel.: +38 (099) 048-31-18

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

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

e-mail: chernusky@karazin.ua
моб.: +38 (095) 146-36-17

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

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

e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua
моб.: +38 (067) 869-68-57

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

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

e-mail: letyago@karazin.ua
моб.: +38 (099) 778-37-23

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

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

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

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

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

e-mail: chernusky@karazin.ua
tel.: +38 (095) 146-36-17

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

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

e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua
tel.: +38 (067) 869-68-57

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

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

e-mail: letyago@karazin.ua
tel.: +38 (099) 778-37-23

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

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

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

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

Рукопис надійшов
Manuscript was received
19.12.2023

Отримано після рецензування
Received after review
20.01.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
21.02.2024

Опубліковано
Published
14.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-05>
УДК: 613.25:612.13



Морфологічні та морфометричні особливості жирової тканини у щурів при розвитку хронічного запалення на фоні метаболічного синдрому

Кузьміна І.Ю., <https://orcid.org/0000-0003-4180-2045>, e-mail: irina.u.kuzmina@gmail.com

Кузьміна О.О., <https://orcid.org/0000-0001-8311-9493>, e-mail: keleyos21091979@gmail.com

Харківський національний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

Morphological and morphometric features of fat tissue in rats with the development of chronic inflammation against the background of the metabolic syndrome

Kuzmina I.Yu., <https://orcid.org/0000-0003-4180-2045>, e-mail: irina.u.kuzmina@gmail.com

Kuzmina O.O., <https://orcid.org/0000-0001-8311-9493>, e-mail: keleyos21091979@gmail.com

Kharkiv National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

метаболічний синдром, ожиріння, морфологічні та морфометричні механізми, лептин, адипоцити, гіпертрофічні процеси.

Для кореспонденції:

Кузьміна Ірина Юріївна
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра загальної та клінічної патофізіології ім. Д.О. Альперна; проспект Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: irina.u.kuzmina@gmail.com

© Кузьміна І.Ю., Кузьміна О.О., 2024.

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Ожиріння у гризунів розглядають як збільшення маси тіла за рахунок жирових депо при призначенні їм високожирової дієти, яка сприяє підвищенню внутрішньої маси організму. Проведено моделювання метаболічного синдрому (МС) на білих самках-щурах, віком 5–6 місяців для визначення морфологічних та морфометричних змін у жировій тканині та встановлення взаємозв'язку з розвитком хронічного запалення.

Мета роботи – вивчити морфологічні та морфометричні особливості жирової тканини при ожирінні у щурів, встановити взаємозв'язок з маркерами системного запалення, рівнем лептину і прозапальними цитокинами в сироватці крові при метаболічному синдромі.

Матеріали та методи. Дослідження проведені на 30 білих самках-щурах популяції WAG/G Sto, віком 5–6 місяців. Для моделювання МС щури були розподілені на дві групи: основну (20 щурів) та контрольну (10 щурів). Для кількісної оцінки стану жирової тканини виконували морфологічне та морфометричне дослідження адипоцитів. Концентрацію цитокинів та лептину у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу. Для підтвердження розвитку МС у тварин основної групи оцінювали масу тіла, концентрацію глюкози, інсуліну, тригліцеридів, загального холестерину в крові (ЗХК), ліпопротеїнов низької та високої щільності (ЛПНЩ, ЛПВЩ), С-реактивного білка (СРБ).

Результати та їх обговорення. Морфологічне та морфометричне дослідження жирової тканини підтверджують зміну маси жирової тканини за рахунок розмірів жирових клітин – гіпертрофії адипоцитів. Маркером метаболічного синдрому є специфічний адипокін – лептин, концентрація якого у сироватці характеризує ступінь його гормональної активності. Доведено, що підвищення рівня лептину при МС є не тільки симптомом, що характеризує функціональний стан жирової тканини, але і зумовлює спонтанну продукцію прозапальних цитокинів у крові та патогенетично взаємопов'язане із розвитком недиференційованого хронічного запалення.

Висновки. Морфологічне та морфометричне дослідження підвищення об'ємної щільності адипоцитів, розміру їх діаметра та кількості інфільтратів відповідає положенню про запалення жирової тканини в основній групі щурів.

Зміна цитокінового профілю в сироватці крові щурів може бути не тільки маркером розвитку даного виду запалення жирової тканини, а також прогностичною ознакою ефективності лікування метаболічного синдрому.

Для цитування:

Кузьміна І.Ю., Кузьміна О.О. Морфологічні та морфометричні особливості жирової тканини у щурів при розвитку хронічного запалення на фоні метаболічного синдрому. *Каразінський імунологічний журнал*. 2024. Т. 7, № 1(13). С. 44–53. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-05>

Key words:

metabolic syndrome, obesity, morphological and morphometric mechanisms, leptin, adipocytes, hypertrophic processes.

For correspondence:

Kuzmina Iryna Yuriivna
Kharkiv National Medical University of the
Ministry of Health of Ukraine, Department
of General and Clinical Pathophysiology
named after D.O. Alperna;
4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: irina.u.kuzmina@gmail.com

© Kuzmina I. Yu., Kuzmina O. O., 2024

ABSTRACT

Background. Obesity in rodents is considered as an increase in body weight due to fat depots when they are given a high-fat diet, which contributes to an increase in the internal body weight. Modeling of metabolic syndrome (MS) was carried out on white female rats, aged 5–6 months, to determine morphological and morphometric changes in adipose tissue and to establish the relationship with the development of chronic inflammation

Purpose of the work is to study the morphological and morphometric features of adipose tissue in obesity in rats, to establish a relationship with markers of systemic inflammation, the level of leptin and pro-inflammatory cytokines in blood serum in metabolic syndrome.

Materials and Methods. The research was conducted on 30 white female rats of the WAG / G Sto population, aged 5–6 months. For MC modeling, rats were divided into 2 groups: main (20 rats) and control (10 rats). Morphological and morphometric study of adipocytes was performed to quantitatively assess the state of adipose tissue. The concentration of cytokines and leptin in blood serum was determined by enzyme immunoassay. To confirm the development of MS in the animals of the main group, body weight, concentration of glucose, insulin, triglycerides, total blood cholesterol (TBH), low- and high-density lipoproteins (LDL, HDL), and C-reactive protein (CRP) were evaluated.

Results. Morphological and morphometric studies of adipose tissue confirm a change in the mass of adipose tissue due to the size of fat cells – hypertrophy of adipocytes. Metabolic markers of the metabolic syndrome are a specific adipokine – leptin, the concentration of which in blood serum characterizes the degree of its hormonal activity. It has been proven that an increase in leptin level in MS is not only a symptom that characterizes the functional state of adipose tissue, but also determines the spontaneous production of pro-inflammatory cytokines in the blood and is pathogenetically interconnected with the development of non-differentiated chronic inflammation.

Conclusions. The morphological and morphometric study of the increase in the volume density of adipocytes, the size of their diameter and the number of infiltrates corresponds to the statement about inflammation of adipose tissue in the main group of rats. A change in the cytokine profile in the blood serum of rats can be not only a marker of the development of this type of adipose tissue inflammation, but also a prognostic sign of the effectiveness of the treatment of metabolic syndrome

Key words: Metabolic syndrome, obesity, morphological and morphometric mechanisms, leptin, adipocytes, hypertrophic processes.

For citation:

Kuzmina IYu, Kuzmina OO. Morphological and morphometric features of adipose tissue in rats with the development of chronic inflammation against the background of metabolic syndrome. *Karazin Journal of Immunology*. 2024;7(1(13)):44–53. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-05>

ВСТУП

Метаболічний синдром (МС) – це комплекс метаболічних, гормональних та клінічних порушень, який характеризується ожирінням, артеріальною гіпертензією, дисліпідемією, гіперглікемією та резистентністю до інсуліну [1]. Ожиріння можна розглядати як фактор, що впливає на механізм розвитку МС при надмірній масі тіла. Кількість вісцеральної жирової тканини має важливе прогностичне значення у розвитку захворювань, пов'язаних з ожирінням. Жирова тканина не тільки зосереджує основний запас енергетичних субстратів організму, але й впливає на ендокринну активність [2].

Виділяють два основні жирові депо: підшкірне та вісцеральне. Залежно від топографічного розташування жирова тканина має морфологічні та фізіологічні особливості. Вісцеральне ожиріння та інсулінорезистентність є одним із найбільш актуальних процесів, які сприяють розвитку хронічного запалення [3]. Вісцеральна жирова тканина є джерелом низки високоактивних речовин – адипокінів, які не тільки відповідають за гомеостаз тканини,

INTRODUCTION

Metabolic syndrome (MS) is a complex of metabolic, hormonal and clinical disorders, which is a condition characterized by obesity, arterial hypertension, dyslipidemia, hyperglycemia, and insulin resistance [1]. Obesity can be considered as a factor influencing the mechanism of development of MS with excess body weight. The amount of visceral adipose tissue has an important prognostic value in the development of obesity-related diseases. Adipose tissue not only concentrates the body's main supply of energy substrates, but also affects endocrine activity [2]. There are two main fat depots: subcutaneous and visceral. Depending on the topographic location, adipose tissue has morphological and physiological features. Visceral obesity and subsequent insulin resistance is one of the most relevant processes that contributes to the development of chronic inflammation [3]. Visceral adipose tissue is a source of a number of highly active substances – adipokines, which are not only responsible for tissue homeostasis, but also affect the development of a chronic inflammatory process in the body [4]. A specific marker of adipose

але й впливають на розвиток хронічного запального процесу в організмі [4]. Специфічним маркером жирової тканини при МС є адипокін – лептин, концентрація якого у сироватці крові характеризує ступінь його гормональної активності та спрямована на пригнічення апетиту та витрати енергії в організмі [5].

Запалення вирішальним чином позначається на метаболічній та секреторній функції жирової тканини та відіграє провідну роль у розвитку патологічних процесів, що супроводжують ожиріння. Морфологічною основою запалення жирової тканини при ожирінні є інфільтрація останньої імунокомпетентними клітинами, що дозволяє розглядати її не лише як ендокринний орган, а й як орган імунної системи [6].

Найбільш актуальним є питання, що об'єднує ожиріння та інсулінорезистентність – це хронічне субклінічне запалення, яке позначається на метаболічній і секреторній функції жирової тканини і відіграє провідну роль у розвитку патологічних процесів [7].

Жирова тканина має ауто-, пара- та ендокринні функції і може впливати на роботу інших органів та систем, та бере участь у секреції великої кількості супутніх ожирінню речовин та викликає хронічний запальний процес [8].

Адипоцитокіни це клітини, в яких у нормальних умовах відбувається синтез ліпідів, накопичення і секреція біологічно активних речовин (БАР).

Лептин, білковий гормон, який секретується виключно у адипоцитах. При розвитку МС концентрація адипонектину в крові знижується, а лептину – підвищується, що є безперечним маркером розвитку ожиріння. Існують дані, що лептин стимулює клітинну імунну відповідь та збільшує продукцію прозапальних цитокінів. Адипонектин – це колагеноподібний білок, що виділяється із адипоцитів та має проти-запальні властивості [9].

Мета роботи – вивчити морфологічні та морфометричні особливості жирової тканини при ожирінні у щурів, встановити взаємозв'язок з маркерами системного запалення, рівнем лептину і прозапальними цитокінами в сироватці крові при метаболічному синдромі.

tissue in MS is adipokine – leptin, the concentration of which in blood serum characterizes the degree of its hormonal activity and is aimed at suppressing appetite and energy consumption in the body [5]. Inflammation decisively affects the metabolic and secretory function of adipose tissue and plays a leading role in the development of pathological processes accompanying obesity. The morphological basis of adipose tissue inflammation in obesity is the infiltration of the latter by immunocompetent cells, which allows it to be considered not only as an endocrine organ, but also as an organ of the immune system [6]. The most relevant issue is the link between obesity and insulin resistance – this is a chronic subclinical inflammation that affects the metabolic and secretory function of adipose tissue and plays a leading role in the development of pathological processes [7]. Adipose tissue has auto-, para- and endocrine functions and can affect the work of other organs and systems, which is involved in the secretion of a large number of substances associated with obesity and causes a chronic inflammatory process. The morphological basis of adipose tissue inflammation in obesity is the infiltration of adipose tissue by immunocompetent cells, which allows it to be considered not only as an endocrine organ, but also as an organ of the immune system [8]. Adipocytokines are cells in which lipid synthesis, accumulation and secretion of biologically active substances (BAR) occur under normal conditions. Leptin, a protein hormone secreted exclusively by adipocytes. During the development of MS, the concentration of adiponectin in the blood decreases, and leptin increases, which is an indisputable marker of the development of obesity. There is evidence that leptin stimulates the cellular immune response and increases the production of pro-inflammatory cytokines. Adiponectin is a collagen-like protein secreted from adipocytes and has anti-inflammatory properties [9].

Purpose – of the study is to study the morphological and morphometric features of adipose tissue in obese rats, to establish the relationship with markers of systemic inflammation, the level of leptin and pro-inflammatory cytokines in blood serum in metabolic syndrome.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Дослідження проведені на 30 білих самках-щурах популяції WAG/G Sto, віком 5–6 місяців, масою тіла до початку експерименту $240 \pm 14,7$ г.

Всі піддослідні щури були розподілені на 2 групи: основну (20 щурів) та контрольну (10 щурів).

Експерименти проведені відповідно до «Загальних принципів експериментів на тваринах», схваленими І Національним конгресом з біоетики (20.09.2001 р., Київ, Україна) і узгодженими з положеннями «Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей».

Контрольна група тварин знаходилась в стандартних умовах виварію, їм не було проведено моделювання МС і вони були практично здорові. Щурам основної групи один раз на тиждень робили підшкірні ін'єкції бетаспану (20 мкг/кг маси), розчиненого в 0,2 мл очищеної і стерилізованої оливкової олії

The research was conducted on 30 white female rats of the WAG/G Sto population, aged 5–6 months, body weight before the start of the experiment was 240 ± 14.7 g.

All experimental rats were divided into 2 groups: main (20 rats) and control (10 rats).

The experiments were conducted in accordance with the «General principles of animal experiments», approved by the 1st National Congress on Bioethics (September 20, 2001, Kyiv, Ukraine) and in accordance with the provisions of the «European Convention on the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes». The control group of animals was in standard vivarium conditions, they were not subjected to MS modeling and were practically healthy. Rats of the main group were given subcutaneous injections of Betaspan (20 µg/kg of body weight) dissolved in 0.2 ml of purified and sterilized olive oil once a week for 6 weeks. Aurothioglucose was administered

протягом 6 тижнів. Ауротіоглюкоза застосовувалась інтраперитонеально, шляхом введення щурам 10 мкг/кг один раз на тиждень протягом 6 тижнів. Використовували для щурів висококалорійну дієту прягом усього періоду експерименту [10]. Ця експериментальна модель (патент на винахід) призводить до розвитку «добровільної» гіперфагії, оскільки тваринам, поряд зі стандартним раціоном, пропонують висококалорійні продукти. Змішаний раціон призводить до збільшення маси тіла тварин, збільшення площі адипоцитів і поступового розвитку гіперглікемії, інсулінорезистентності та розвитку МС. У цьому випадку механізм інсулінорезистентності – рецепторний. За рахунок збільшення площі адипоцитів відбувається зменшення кількості інсулінових рецепторів на одиницю площі [11].

У кожному випадку вирізали по два фрагменти жирової тканини із сальника та підшкірно-жирової клітковини (ПЖК). Тварин виводили з експерименту CO₂ асфіксією. Для морфологічного дослідження матеріал фіксували у 10% розчині формаліну. З приготовлених блоків робили серійні зрізи товщиною 4–5 мм³, які забарвлювали гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за ван Гізоном, Маллорі, суданом III. Виготовляли парафінові зрізи товщиною 5–7 мкм, які потім монтували на предметне скло і забарвлювали гематоксиліном та еозином за загальноприйнятою методикою.

Для кількісної оцінки стану жирової тканини виконували морфометричне дослідження. Визначали діаметр адипоцитів (мкм), а також об'ємну щільність (мм³/мм³) таких структур: адипоцитів, судин, міжчасточкової сполучної тканини, клітин інфільтрату, кількість інфільтратів в 1 мм² (за наявності).

У тварин обох груп оцінювали масу тіла, концентрацію глюкози, інсуліну, тригліцеридів, загального холестерину в крові (ЗХК), ліпопротеїнів низької та високої щільності (ЛПНЩ і ЛПВЩ), С-реактивного білка (СРБ). Біохімічні показники визначали за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора ABX Pentra 400 (Франція). Концентрацію цитокінів та лептину в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу з використанням сендвіч-методу (ELISA).

Статистична обробка отриманих даних проводилася із застосуванням пакета програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США). Відмінності кількісних показників між досліджуваними групами оцінювали методами статистичного аналізу за допомогою непараметричного критерію Манна–Уїтні.

intraperitoneally by administering 10 µg/kg to rats once a week for 6 weeks. A high-calorie diet was used for rats throughout the entire period of the experiment [10]. This experimental model (a patent for the invention) leads to the development of «voluntary» hyperphagia, as animals are offered high-calorie foods along with a standard diet. A mixed diet leads to an increase in the weight of animals, an increase in the area of adipocytes and the gradual development of hyperglycemia, insulin resistance and the development of MS. In this case, the mechanism of insulin resistance is receptor. Due to the increase in the area of adipocytes, the number of insulin receptors per unit area decreases [11].

In each case, two fragments of adipose tissue were cut from the omentum and subcutaneous adipose tissue (SAF). Animals were removed from the experiment by CO₂ asphyxiation. For morphological research, the material was fixed in a 10% formalin solution. From the prepared blocks, serial sections with a thickness of 4–5 mm³ were prepared, which were stained with hematoxylin and eosin, picrofuchsin according to van Gieson, Mallory, Sudan III. Paraffin sections with a thickness of 5–7 µm were made, which were then mounted on a glass slide and stained with hematoxylin and eosin according to the generally accepted method. A morphometric study was performed to quantitatively assess the state of adipose tissue. The diameter of adipocytes (µm), as well as the volume density (mm³/mm³) of the following structures were determined: adipocytes, blood vessels, interlobular connective tissue, infiltrate cells, the number of infiltrates per mm² (if available). Body weight, concentration of glucose, insulin, triglycerides, total blood cholesterol (TBH), low and high density lipoproteins (LDL and HDL), C-reactive protein (CRP) were evaluated in animals of both groups. Biochemical indicators were determined using an automatic biochemical analyzer ABX Pentra 400 (France). The concentration of cytokines and leptin in blood serum was determined by enzyme immunoassay using the sandwich method (ELISA).

Statistical processing of the obtained data was carried out using the Statistica 10.0 program package (StatSoft Inc., USA). Differences in quantitative indicators between the studied groups were evaluated by methods of statistical analysis using the non-parametric Mann–Whitney test.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Ожиріння у гризунів розглядають як збільшення маси тіла за рахунок жирових депо, порівняно з контрольною групою. Критерії оцінки ожиріння тварин включають такі показники, як приріст маси тіла, індекс маси тіла і маса жирової тканини, при цьому більш чутливим показником є вимірювання загальної маси жирової тканини. В результаті проведеного експерименту встановлено, що висококалорійна дієта у щурів призводить до збільшення маси тіла тварин на 28,8%, що свідчить про підвищення питомої маси жирової тканини майже втричі ($p < 0,01$), порівняно з контрольною групою щурів, які отримували стандартну дієту (рис.1).

Obesity in rodents is considered as an increase in body weight due to fat depots compared to the control group. Criteria for assessing obesity in animals include such indicators as body weight gain, body mass index and adipose tissue mass, while the more sensitive indicator is the measurement of total adipose tissue mass. As a result of the experiment, it was established that a high-calorie diet in rats leads to an increase in the body weight of animals by 28.8%, which indicates an increase in the specific mass of adipose tissue by almost 3 times ($p < 0.01$) compared to the control group of rats that received standard diet (Fig. 1).



Рис. 1. Збільшення маси тіла у щурів через 6 тижнів спостереження при стандартній та висококалорійній дієті
Fig. 1. Body weight gain in rats after 6 weeks of observation on a standard and high-calorie diet

Маса жирової тканини залежить від кількості адипоцитів та їх розміру, а зміна маси жирової тканини пов'язана зі зміною розмірів жирових клітин, тобто з гіпертрофією адипоцитів. Результати наших співставлень узгоджуються з результатами інших досліджень, і свідчать про те, що збільшені адипоцити – це фактор ожиріння, який найбільш тісно корелює з інсулінорезистентністю [12].

Морфологічне дослідження щурів показало, що вони мали типову будову в усіх досліджуваних фрагментах жирової тканини. У частині препаратів відзначали присутність в одному полі зору адипоцитів, які значно різняться за розмірами (анізотоз).

Проведені морфометричні дослідження показали, що у деяких щурів кількість клітинних інфільтратів в 1 мм² була майже вдвічі вищою в основній групі, ніж у контрольній. Найбільш значущим морфометричним показником при ожирінні є середній розмір (18,3%) та об'ємна щільність адипоцитів (11,6%), які були значно збільшені у порівнянні з контрольною групою тварин. Об'ємна щільність сполучної тканини контрольної групи (мм³/мм³, %) була дещо підвищеною (0,8%), оскільки ожиріння, що розвилось у щурів за рахунок гіпертрофії, сприяє розвитку запалення жирової тканини (табл. 1).

Через 6 тижнів після початку експерименту у тварин спостерігалось поступове розвинення ожиріння, гіперглікемії, гіперінсулінемії, жирового гепатозу, що, в свою чергу, призводить до розвитку резистентності тканин до інсуліну.

При експериментальному моделюванні МС доведено, що у тварин основної групи є достовірні відмінності порівняно з контрольною групою щурів у концентрації глюкози та інсуліну майже удвічі. Загальний холестерин (3X) до кінця експерименту підвищився в 4,31 рази, тригліцериди – в 1,9 рази, ліпопротеїди низької щільності – в 12,1 рази, ліпопротеїди високої щільності – в 1,4 рази (табл. 2).

Проведені дослідження з визначення концентрації лептину та цитокінів у сироватці крові в досліджуваних групах підтверджують розвиток у щурів ожиріння та МС (табл. 3).

Виявлено статистично значуще переважання концентрації прозапальних цитокінів: IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α при підвищенні концентрації

The mass of adipose tissue depends on the number of adipocytes and their size, and changes in the mass of adipose tissue are associated with changes in the size of adipose cells, that is, with hypertrophy of adipocytes. The results of our comparisons are consistent with the results of other studies, which indicate that increased adipocytes are the obesity factor most closely correlated with insulin resistance [12].

A morphological study of the rats showed that they had a typical structure in all studied fragments of adipose tissue. In some of the preparations, the presence of adipocytes, which differ significantly in size (anisocytosis), was noted in one field of view. The conducted morphometric studies showed that in some rats the number of cellular infiltrates per 1 mm² was almost 2 times higher in the main group than in the control group. The most significant morphometric indicator in obesity is the average size (18.3%) and volumetric density of adipocytes (11.6%), which were significantly increased compared to the control group of animals. The volume density of the connective tissue of the control group (mm³/mm³, %) was slightly increased (0.8%), because obesity, which developed in rats due to hypertrophy, contributes to the development of adipose tissue inflammation (Table 1).

6 weeks after the start of the experiment, the animals observed a gradual development of obesity, hyperglycemia, hyperinsulinemia, fatty hepatosis, which, in turn, will lead to the development of tissue resistance to insulin.

In the experimental modeling of MS, it was proved that the animals of the main group have significant differences with the control group of rats in the concentration of glucose and insulin by almost 2 times. By the end of the experiment, total cholesterol increased by 4.31 times, triglycerides by 1.9 times, low-density lipoproteins by 12.1 times, and high-density lipoproteins by 1.4 times (Table 2).

Conducted studies to determine the concentration of leptin and cytokines in blood serum in the studied groups confirm the development of obesity and MS in rats (Table 3).

A statistically significant predominance of the concentration of pro-inflammatory cytokines: IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α was revealed when the concentration

лептину, що узгоджується з точкою зору про здатність лептину стимулювати клітинний імунітет і впливати на продукцію прозапальних цитокінів [13].

of leptin increased, which is consistent with the point of view about the ability of leptin to stimulate cellular immunity and influence the production of pro-inflammatory cytokines [13].

Таблиця 1. Морфологічна та морфометрична характеристика щурів контрольної та основної групи через 6 тижнів спостереження при стандартній та висококалорійній дієті

Table 1. Morphological and morphometric characteristics of rats in the control and main groups after 6 days of control on a standard and high-calorie diet

Досліджуваний показник Researched Indexes	Контрольна група (стандартна дієта) Control group (stand) n = 10	Основна група (висококалорійна дієта) Main group, (high fat diet) n = 20
	Час спостереження (6 тижнів) / Observation time (6 weeks)	
Маса тіла, г Body weight, g	245 ± 14,2	480 ± 16,4*
Питома маса жирової тканини, г Specific mass of adipose tissue, g	32, 8 ± 5,6	87,3 ± 13,8*
Середній розмір адипоцитів, мкм (%) The average size of adipocytes, μm (%)	81,1 ± 5,3	99,7 ± 6,2*
Об'ємна щільність адипоцитів, (мм³/мм³, %) Volume density of adipocytes, (mm³/mm³, %)	92,8 ± 4,1	104,4 ± 7,2*
Об'ємна щільність судин, (мм³/мм³, %) Volume density of blood vessels, (mm³/mm³, %)	1,7 ± 0,3	1,2 ± 0,1*
Об'ємна щільність сполучної тканини, (мм³/мм³, %) Volume density of connective tissue, (mm³/mm³, %)	2,3 ± 0,4	1,5 ± 0,3*
Об'ємна щільність інфільтратів в 1 мм Volume density of infiltrates in 1 mm	0,6 ± 0,1	1,2 ± 0,3*

Примітка:

p < 0,05 – значущість відмінностей порівняно з іншими групами проводилася за допомогою непараметричного критерію Манна–Уїтні.

Note:

p < 0.05 – the significance of differences compared to other groups was carried out using the non-parametric Mann–Whitney test.

Таблиця 2. Біохімічні показники у щурів у залежності від тривалості розвитку МС при стандартній та висококалорійній дієті

Table 2. Biochemical indicators in rats depending on the duration of MS development with a standard and high-calorie diet

Досліджуваний показник Researched Indexes	Контрольна група Control group, n = 10	Основна група / Main group, n = 20			
		час спостереження (тижні) / observation time (weeks)			
		3-й тиждень 3 week	4-й тиждень 4 week	5-й тиждень 5 week	6-й тиждень 6 week
Глюкоза, ммоль/л Glucose, mmol/l	4,5 ± 0,2	7,2 ± 1,1*	8,3 ± 1,5*	9,2 ± 1,6*	10,1 ± 0,5*
Інсулін нг/мл Insulin ng/ml	0,61 ± 0,1	0,72 ± 0,1	0,76 ± 0,2	0,79 ± 0,2	1,1 ± 0,2*
СРБ, мг/л CRP, mg/l	4,21 ± 0,12	4,58 ± 0,15	4,62 ± 0,12	5,23 ± 0,22*	6,10 ± 0,34*
ЗХК ммоль/л ZHC mmol/l	0,82 ± 0,14	1,41 ± 0,31*	2,15 ± 0,42*	3,05 ± 0,24*	3,54 ± 0,22*
Тригліцериди, ммоль/л Triglycerides, mmol/l	0,70 ± 0,05	0,91 ± 0,03	1,21 ± 0,04*	1,29 ± 0,03*	1,42 ± 0,09*
ЛПНЩ, ммоль/л LDL, mmol/l	0,24 ± 0,05	0,82 ± 0,03	1,72 ± 0,03*	2,11 ± 0,05*	2,9 ± 0,25*
ЛПВЩ, ммоль/л HDL, mmol/l	0,28 ± 0,03	0,30 ± 0,03	0,35 ± 0,02	0,38 ± 0,06*	0,39 ± 0,04*

Примітка:

значущість відмінностей в порівнянні з контрольною групою (p < 0,05) за допомогою непараметричного критерію Манна–Уїтні.

Note:

significance of differences in comparison with the control group (p<0.05) using the non-parametric Mann–Whitney test.

Таблиця 3. Порівняльний аналіз вмісту лептину та цитокінів в досліджуваних групах при стандартній та висококалорійній дієті
Table 3. Comparative analysis of the content of leptin and cytokines in the studied groups with a standard and high-calorie diet. standard and high-calorie diet

Показник Researched Indexes	Контрольна група Control group n = 10	Основна група / Main group n = 20			
		час спостереження (тижні) / observation time (weeks)			
		3-й тиждень 3 week	4-й тиждень 4 week	5-й тиждень 5 week	6-й тиждень 6 week
Лептин, нг/мл Leptin, ng/ml	4,2 ± 1,2	6,2 ± 0,9	8,5 ± 0,5	11,3 ± 1,5	14,9 ± 1,2
IL-1β, пг/мл IL-1β, pg/ml	53,3 ± 7,7	65,3 ± 6,5	73,2 ± 4,4*	81,3 ± 6,2*	109,7 ± 9,2*
IL-4, пг/мл IL-4, pg/ml	1,43 ± 0,06	1,36 ± 0,01*	1,32 ± 0,06*	1,23 ± 0,04*	1,11 ± 0,03*
IL-6, пг/мл IL-6, pg/ml	108,5 ± 12,6	159,5 ± 11,4*	195,2 ± 17,4*	266,1 ± 22,6*	311,0 ± 29,9*
IL-8, пг/мл IL-8, pg/ml	213,2 ± 11,1	226,6 ± 5,7	237,1 ± 6,3*	244,2 ± 10,5*	259,9 ± 14,3*
IL-10, пг/мл IL-10, pg/ml	35,7 ± 2,6	31,6 ± 1,2	28,5 ± 1,3*	24,9 ± 2,4*	22,7 ± 1,8*
TNF-α, пг/мл TNF-α, pg/ml	24,3 ± 3,9	31,5 ± 6,2	43,6 ± 4,5*	59,2 ± 6,2*	72,3 ± 7,5*

Примітка:

значущість відмінностей в порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$) за допомогою непараметричного критерію Манна–Уїтні.

Note:

significance of differences compared to the control group ($p < 0.05$) using the non-parametric Mann–Whitney test.

Порівняльний аналіз вмісту лептину та цитокінів в досліджуваних групах виявив типові ознаки хронічного запального синдрому з наявністю у щурів з ожирінням та МС. Це також підтверджує збільшення у щурів основної групи СРБ (з $4,21 \pm 0,12$ до $6,10 \pm 0,34$) та ЗХК (з $0,82 \pm 0,14$ до $3,54 \pm 0,22$), порівняно з контрольною групою.

Виявлені зміни імунного статусу відповідають наявності імуносупресії (IL-4, IL-10, пг/мл), що також є результатом активності запального процесу. TNF-α, при прогресуванні МС підвищений та пропорційний індексу маси тіла і концентрацією лептину в крові. Можливо, що експресія TNF-α збільшується з розвитком ожиріння за рахунок здатності лептину пригнічувати експресію ферментів, які беруть участь в ліпогенезі.

Прогресуючий розвиток ожиріння і формування метаболічних ускладнень є результатом хронічного запалення жирової тканини і її дисфункції як ендокринного та імунокомпетентного органа [14]. Патогенез запалення при ожирінні і МС складний і у його формуванні беруть участь адипоцитокіни, серед яких велика увага приділяється лептину. Провідними етіологічними чинниками запалення ЖТ є аліментарний надлишок жирів і вуглеводів, зміна секреції адипоцитокінів і цитокінів. Відомо, що лептин стимулює активацію симпатоадреналової системи, яка лежить в основі інсулінорезистентності та артеріальної гіпертонії [15]. Стан інсулінорезистентності сприяє зниженню концентрації лептинових рецепторів і підвищенню рівня лептину в крові. В таких умовах розвивається трансформація ефектів лептину: він активує запалення, стимулює кальцифікацію судин, ініціює окиснювальний стрес, підвищує тонус симпатичної нервової системи,

Comparative analysis of the content of leptin and cytokines in the studied groups revealed typical signs of chronic inflammatory syndrome with the presence of rats with obesity and MS. A statistically significant predominance of the concentration of pro-inflammatory cytokines: IL-1β, IL-6, IL-8, IL-10, TNF-α was revealed when the concentration of leptin increased, which is consistent with the point of view about the ability of leptin to stimulate cellular immunity and influence the production of pro-inflammatory cytokines [13]. Comparative analysis of the content of leptin and cytokines in the studied groups revealed typical signs of chronic inflammatory syndrome with the presence of rats with obesity and MS. This also confirms the increase in rats of the main group of CRP (from 4.21 ± 0.12 to 6.10 ± 0.34) and ZHC (from 0.82 ± 0.14 to 3.54 ± 0.22) compared to the control group group. The detected changes in the immune status correspond to the presence of immunosuppression (IL-4, IL-10, pg/ml), which is also a result of the activity of the inflammatory process. TNF-α, during the progression of MS, is increased and is proportional to the body mass index and the concentration of leptin in the blood. It is possible that the expression of TNF-α increases with the development of obesity due to the ability of leptin to suppress the expression of enzymes involved in lipogenesis. The progressive development of obesity and the formation of metabolic complications are the result of chronic inflammation of adipose tissue and its dysfunction as an endocrine and immunocompetent organ [14]. The pathogenesis of inflammation in obesity and MS is complex and adipocytokines take part in its formation, among which leptin is the focus of attention. The leading etiological factors of VT inflammation are a dietary excess of fats and carbohydrates, a change

змінює цитокинову регуляцію, що відіграє важливу роль в патогенезі запальних уражень [16].

Адиipoцити синтезують широкий спектр адипокінів, беруть участь в активації комплементу, запускаючи ланцюг запальних процесів, при цьому запалення приймає стійкий, системний характер невисокої інтенсивності, яке визначають, як недиференційоване хронічне запалення.

Структурні особливості лептину дозволяють віднести його до сімейства прозапальних цитокинів – білків, що підтримують запалення. На гуморальному рівні лептин стимулює продукцію деяких прозапальних цитокинів, які сприяють синтезу в печінці білків гострої фази. Дані імунологічні порушення, зумовлені підвищеним рівнем лептину та деяких інших цитокинів у крові щурів, дозволяють розглядати ожиріння як хронічне запальне захворювання [17].

in the secretion of adipocytokines and cytokines. It is known that leptin stimulates the activation of the sympathoadrenal system, which is the basis of insulin resistance and arterial hypertension [15]. The state of insulin resistance contributes to a decrease in the concentration of leptin receptors and an increase in the level of leptin in the blood. In such conditions, the transformation of the effects of leptin develops: it activates inflammation, stimulates vascular calcification, initiates oxidative stress, increases the tone of the sympathetic nervous system, changes cytokine regulation, which plays an important role in the pathogenesis of inflammatory lesions [16]. Adipocytes synthesize a wide range of adipokines, participate in the activation of complement, starting a chain of inflammatory processes, while the inflammation assumes a persistent, systemic nature of low intensity, which is defined as undifferentiated chronic inflammation. The structural features of leptin make it possible to attribute it to the family of pro-inflammatory cytokines – proteins that support inflammation. At the humoral level, leptin stimulates the production of a number of pro-inflammatory cytokines, which contribute to the synthesis of acute phase proteins in the liver. These immunological disorders, due to the increased level of leptin and some other cytokines in the blood of rats, allow us to consider obesity as a chronic inflammatory disease [17].

ВИСНОВКИ

Морфологічне та морфометричне дослідження жирової тканини підтверджують зміну маси жирової тканини за рахунок гіпертрофії адипоцитів та ступеня інфільтративних змін залежно від концентрації лептину в сироватці крові. Найбільш інформативним показником при метаболічному синдромі є діаметр адипоцитів, оскільки ожиріння, що розвинулося у щурів за рахунок гіпертрофії жирової тканини, відповідає причині розвитку запалення жирової тканини.

Дослідження підвищення об'ємної щільності адипоцитів, розміру їх діаметра та кількості інфільтратів, відповідає положенню про запалення жирової тканини в основній групі щурів.

Зміна цитокинового профілю в сироватці крові щурів може бути не тільки маркером розвитку даного виду запалення жирової тканини, а також прогностичною ознакою ефективності лікування метаболічного синдрому.

CONCLUSIONS

Morphological and morphometric studies of adipose tissue confirm the change in adipose tissue mass due to adipocyte hypertrophy and the degree of infiltrative changes depending on the concentration of leptin in blood serum. The most informative indicator in metabolic syndrome is the diameter of adipocytes, since obesity, which developed in rats due to hypertrophy of adipose tissue, corresponds to the cause of inflammation of adipose tissue.

The study of the increase in the volumetric density of adipocytes, the size of their diameter and the number of infiltrates corresponds to the statement about inflammation of adipose tissue in the main group of rats. A change in the cytokine profile in the blood serum of rats can be not only a marker of the development of this type of adipose tissue inflammation, but also a prognostic sign of the effectiveness of the treatment of metabolic syndrome.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Литкін Д.В., Брюханова Т.О., Ємець М.О., Загайко А.Л. Вплив летрозолу на морфологічний стан вісцеральної жирової тканини на фоні експериментального метаболічного синдрому. *Актуальні питання розробки нових лікарських засобів: Тези доповідей XXVI міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених і студентів*, Харків. 2019. 211 р.
2. Shutova N.A. Rat peripheral blood leucocyte reaction in the age aspect on the background of metabolic syndrome experimental modeling. *Journal of Education. Health and Sport*. 2020. № 10(9). P. 952–964. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.09.115>
3. Вінницька Є.В., Сандлер Ю.Г., Бордин Д.С. Нова парадигма неалкогольної жирової хвороби печінки: фенотипічне різноманіття метаболічно асоційованої жирової хвороби печінки. *Ефективна фармакотерапія*. 2020. № 16(24). С. 54–63.
4. Longo M., Zatterale F., Naderi J., Parrillo L., Formisano P., Raciti G. A. et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. № 20(9). 2358 p. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20092358>

REFERENCES

1. Lytkin DV, Briukhanova TO, Yemets MO, Zagayko AL. The effect of letrozole on the morphological state of visceral adipose tissue against the background of experimental metabolic syndrome. *Topical issues of new drugs development: Abstracts of XXVI International Scientific And Practical Conference Of Young Scientists And Student*, Kharkiv. 2019;211. (In Ukrainian).
2. Shutova NA. Rat peripheral blood leucocyte reaction in the age aspect on the background of metabolic syndrome experimental modeling. *Journal of Education. Health and Sport*. 2020;10(9):952–64. DOI: <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2020.10.09.115>
3. Vinnytska EV, Sandler YuG, Bordin DS. A new paradigm for nonalcoholic fatty liver disease: phenotypic diversity of metabolically associated fatty liver disease. *Effective pharmacotherapy*. 2020;16(24):54–63. (In Ukrainian).
4. Longo M, Zatterale F, Naderi J, Parrillo L, Formisano P, Raciti GA et al. Adipose Tissue Dysfunction as Determinant of Obesity-Associated Metabolic Complications. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(9):2358. DOI: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20092358>

5. Bray G., Kim K., Wilding J. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obesity Reviews*. 2017. № 18(7). P. 715–723. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/obr.12551>
6. Ferrannini E., Natali A., Bell P., Cavallo-Perin P., Lalic N., Mingrone G. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *The Journal of Clinical Investigation*. 2020. № 100. P. 1166–1173. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI119628>
7. Загайко А.Л., Литкін Д.В., Смець М.О. Вплив летрозолу на підвищення рівня ліпідів у сироватці крові на тлі експериментального метаболічного синдрому. *Фізіологічні та біохімічні механізми розвитку і корекції патологічних станів: матеріали міжвузівської науково-практичної конференції молодих учених та студентів з міжнародною участю*, Харків. 2019. 19 с.
8. Arner E., Westermark P. O., Spalding K. L., Britton T., Ryden M., Frisen J. et al. Adipocyte turnover: Relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes*. 2022. № 59. P. 105–109. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db09-0942>
9. Gil-Iturbe E., Arbones-Mainar J.M., Moreno-Aliaga M.J., Lostao M.P. GLUT12 and adipose tissue: Expression, regulation and its relation with obesity in mice. *Acta physiologica*. 2019. № 226(4). e13283 p. DOI: <https://doi.org/10.1111/apha.13283>
10. Соколова Л.К., Пушкарєв В.М., Тронько М.Д. Предіабет і метаболічний синдром. Характеристика і маркери. *Endocrinology*. 2021. Vol. 26, № 2. P. 179–187. DOI: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2021.26-2.179>
11. Кузьміна І.Ю., Шутова Н.А., Ніколаєва О.В. Спосіб моделювання метаболічного синдрому в експерименті: пат. № 118945 Україна, МПК G09B 23/28; опубл. 25.03.19. Бюл. 6.
12. Banerjee A., Singh J. Remodeling adipose tissue inflammasome for type 2 diabetes mellitus treatment: Current perspective and translational strategies. *Bioengineering & Translational Medicine*. 2019. № 5(2). P. 333–342. DOI: <https://doi.org/10.1002/btm2.10150>
13. Клименко М.О. С-реактивный белок как маркер прѣбегу хронических запальных захворювань. *Медицина сьогодні і завтра*. 2013. № 1. С. 76–80.
14. Faloia E., Michetti M., Robertis D. Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2012. P. 2–7. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/476380>
15. Arner P., Bernard S., Salehpour M., Possnert G., Liebl J., Steier P. et al. Dynamics of human adipose lipid turnover in health and metabolic disease. *Nature*. 2011. № 478. P. 110–113. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature10426>
16. Spalding K.L., Arner E., Westermark P.O., Bernard S., Buchholz B. A. et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*. 2021. № 453. P. 783–787. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature06902>
17. Lytkin D.V., Zagayko A.L., Briukhanova T.O. Exemestane leads to hormone-associated ascites in female hamsters with experimental metabolic syndrome. *Journal of Unexplored Medical Data*. 2019. № 4. P. 74–79. DOI: <https://doi.org/10.20517/2572-8180.2019.002>
5. Bray G., Kim K., Wilding J. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obesity Reviews*. 2017;18(7):715–23. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/obr.12551>
6. Ferrannini E., Natali A., Bell P., Cavallo-Perin P., Lalic N., Mingrone G. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Insulin resistance and hypersecretion in obesity. *The Journal of Clinical Investigation*. 2020;100:1166–73. DOI: <http://dx.doi.org/10.1172/JCI119628>
7. Zagayko A L, Lytkin DV, Yemets MO. The effect of letrozole on the serum lipid elevation against the background of experimental metabolic syndrome. *Physiological and biochemical mechanisms of development and correction of pathological conditions: materials of the interuniversity scientific and practical conference of young scientists and students with international participation*, Kharkiv. 2019;19. (In Ukrainian).
8. Arner E, Westermark PO, Spalding KL, Britton T, Ryden M, Frisen J, Bernard S, Arner P. Adipocyte turnover: Relevance to human adipose tissue morphology. *Diabetes*. 2022;59:105–9. DOI: <http://dx.doi.org/10.2337/db09-0942>
9. Gil-Iturbe E, Arbones-Mainar JM, Moreno-Aliaga MJ, Lostao MP. GLUT12 and adipose tissue: Expression, regulation and its relation with obesity in mice. *Acta physiologica*. 2019;226(4):e13283. DOI: <https://doi.org/10.1111/apha.13283>
10. Sokolova LK, Pushkarev VM, Tronko MD. Prediabetes and metabolic syndrome. Characteristics and markers. *Endocrinology*. 2021;26(2):179–87. (in Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2021.26-2.179>
11. Kuzmina IYu, Shutova NA, Nikolayeva OV. The method of modeling the metabolic syndrome in the experiment: pat. No. 118945 Ukraine, IPC G09B 23/28; published 25.03.19. Bul. 6. (In Ukrainian).
12. Banerjee A, Singh J. Remodeling adipose tissue inflammasome for type 2 diabetes mellitus treatment: Current perspective and translational strategies. *Bioengineering & Translational Medicine*. 2019;5(2):333–42. DOI: <https://doi.org/10.1002/btm2.10150>
13. Klymenko MO. C-reactive protein as a marker of the course of chronic inflammatory diseases. *Medical today and tomorrow*. 2013;1:76–80. (In Ukrainian).
14. Faloia E, Michetti M, Robertis D. Inflammation as a Link between Obesity and Metabolic Syndrome. *Journal of Nutrition and Metabolism*. 2012;2012:2–7. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/476380>
15. Arner P, Bernard S, Salehpour M, Possnert G, Liebl J, Steier P et al. Dynamics of human adipose lipid turnover in health and metabolic disease. *Nature*. 2011;478:110–3. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature10426>
16. Spalding KL, Arner E, Westermark PO, Bernard S, Buchholz BA et al. Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*. 2021;453:783–787. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature06902>
17. Lytkin DV, Zagayko AL, Briukhanova TO. Exemestane leads to hormone-associated ascites in female hamsters with experimental metabolic syndrome. *Journal of Unexplored Medical Data*. 2019;4:74–9. DOI: <https://doi.org/10.20517/2572-8180.2019.002>

Перспективи подальших досліджень

Перспективи подальших досліджень стосуються порівняльної патофізіологічної оцінки метаболічних змін у різних органах і тканинах (сполучна тканина, жирова тканина, серце, печінка, нирки, головний мозок), що відбуваються внаслідок підвищення активності жирової тканини, яка вважається ініціальною ланкою патогенезу низькоступеневого хронічного запалення на тлі розвитку метаболічного синдрому.

Prospects for further research

Prospects for further research relate to the comparative pathophysiological assessment of metabolic changes in various organs and tissues (connective tissue, adipose tissue, heart, liver, kidneys, brain), which occur as a result of increased activity of adipose tissue, which is considered the initial link in the pathogenesis of low-grade chronic inflammation against the background of development metabolic syndrome.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи.

Conflict of interest

The authors of the manuscript declare that they have no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work. Financial support may be related to the subject of the provided materials or who sponsored the research conducted.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine. The article is a fragment of the planned research work of the D.O. Alpern Department of General and Clinical Pathophysiology of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of

Міністерства охорони здоров'я України «Роль хронічного запалення в розвитку морфофункціональних змін різних органів при експериментальному метаболічному синдромі у щурів», номер державної реєстрації: 0118U000952, прикладна, термін виконання: 2021–2025 рр., науковий керівник – доктор медичних наук, професор М.С. Мирошніченко.

Health of Ukraine «The role of chronic inflammation in the development of morphofunctional changes of various organs in experimental metabolic syndrome in rats», state registration number: 0118U000952, specialization, applied, deadline 2021–2025, scientific supervisor – Doctor of Medical Sciences, professor M.S. Myroshnychenko.

Подяка

Автори висловлюють щирю подяку співробітникам кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, що були задіяні у виконанні науково-дослідної роботи.

Acknowledgments

The authors express their sincere gratitude to all employees of the D.O. Alpern Department of General and Clinical Pathophysiology of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Кузьміна Ірина Юріївна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри загальної та клінічної патофізіології ім. Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; проспект Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: irina.u.kuzmina@gmail.com
тел.: +38 (057) 707-73-40

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

Кузьміна Ольга Олександрівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри акушерства та гінекології № 1 Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; проспект Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: keleyos21091979@gmail.com
тел.: +38 (057) 712-00-82

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Kuzmina Iryna Yuriivna – Doctor of Medical Sciences, Professor, Professor of the D.O. Alpern Department of General and Clinical Pathophysiology of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: irina.u.kuzmina@gmail.com
tel.: +38 (057) 707-73-40

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

Kuzmina Olha Oleksandrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Obstetrics and Gynecology № 1 of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: keleyos21091979@gmail.com
tel.: +38 (057) 712-00-82

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

Рукопис надійшов
Manuscript was received
10.01.2024

Отримано після рецензування
Received after review
15.02.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
20.02.2024

Опубліковано
Published
14.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-06>

УДК: 616.22+616.72-008.8]-022.7:616.72-007.248



Особливості грампозитивної та грамнегативної мікрофлори, яка колонізується у клітинно-тканинних структурах мигдаликів у хворих на вторинний остеоартрит

Голуб О.І., <https://orcid.org/0009-0000-6239-7902>, e-mail: o.golub.med@gmail.com

Лядова Т.І., <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua

Волобуєва О.В., <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>, e-mail: o.volobyeva@karazin.ua

Чернуський В.Г., <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>, e-mail: chernusky@karazin.ua

Попов М.М., <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua

Летяго Г.В., <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>, e-mail: letyago@karazin.ua

Павлікова К.В., <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>, e-mail: k.pavlikova@karazin.ua

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

Characteristics of gram-positive and gram-negative microflora colonizing in cellular tissue structures of tonsils in patients with secondary osteoarthritis

Golub O.I., <https://orcid.org/0009-0000-6239-7902>, e-mail: o.golub.med@gmail.com

Liadova T.I., <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua

Volobueva O.V., <https://orcid.org/0000-0002-5569-1748>, e-mail: o.volobyeva@karazin.ua

Chernusky V.H., <https://orcid.org/0000-0001-5657-9486>, e-mail: chernusky@karazin.ua

Popov M.M., <https://orcid.org/0000-0002-5759-9654>, e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua

Letiaho H.V., <https://orcid.org/0000-0002-6327-1321>, e-mail: letyago@karazin.ua

Pavlikova K.V., <https://orcid.org/0000-0002-1228-4915>, e-mail: k.pavlikova@karazin.ua

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

Ключові слова:

вторинний остеоартрит, мікроорганізми, антитіла, хімічно однотипні антигени мигдаликів та суглобового хряща.

Для кореспонденції:

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

© Голуб О.І., Лядова Т.І.,
Волобуєва О.В., Чернуський В.Г.,
Попов М.М., Летяго Г.В.,
Павлікова К.В., 2024.

РЕЗЮМЕ

Актуальність. В останні роки має місце неухильне зростання вторинного остеоартриту (ОА) у людей різних вікових груп, в етіопатогенезі якого одне з провідних місць відводиться грампозитивним та грамнегативним мікроорганізмам. Цей факт визначає особливості патогенезу, клінічного перебігу та прогнозу захворювання, і є основним моментом діагностики та вибору ефективного етіопатогенетичного лікування.

Мета роботи – визначити особливості грампозитивної та грамнегативної мікрофлори, колонізованої в мигдаликах, у хворих на вторинний ОА.

Матеріали та методи. Обстежено 47 пацієнтів віком від 19 до 45 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в Artz Clinic (м. Харків) з приводу вторинного ОА колінного суглоба. Діагноз встановлювали згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10)-M18.1. Хворим, у яких було діагностовано хронічний тонзиліт, проводили мікробіологічне дослідження мазків із лакун мигдаликів. Для визначення антитіл до мікроорганізмів використовували методику кількісного визначення антитіл у сироватці крові з використанням мікробних антигенів, отриманих шляхом ультразвукової дезінтеграції мікроорганізмів у нефелометричній реакції Уан'є в модифікації Н.М. Клемпарської.

Результати та їх обговорення. Проведене дослідження показало, що в сироватці крові та в синовіальній рідині у хворих на вторинний ОА без хронічного тонзиліту, визначається на слабо позитивних значеннях рівень антитіл до грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів та грибів роду *C.albicans*. Рівень антитіл до цих мікроорганізмів, виділених з лакун мигдаликів у групі хворих на вторинний ОА з хронічним тонзилітом, та антитіл у синовіальній рідині визначався на позитивних значеннях за рахунок секвестрованих антигенів мигдаликів, хімічно однотипних до клітинно-тканинних структур суглобового хряща та синовіальної оболонки, що переводять патологічний процес на аутоімунну основу.

Висновки. Вторинний ОА формується на первинній основі сенсibiliзації організму, у клінічних проявах часто поєднується з atopічними та соматичними

захворюваннями, із загостренням яких можуть бути пов'язані рецидиви остеоартриту у даного контингенту хворих. У хворих на вторинний ОА рівень антитіл у сироватці крові до грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів та грибів роду *C.albicans* залежить від колонізації їх у клітинно-тканинних структурах ротоглотки, хімічно однотипних до клітинно-тканинних компонентів суглобового хряща та синовіальної оболонки, що переводять патологічний процес на аутоімунну основу.

Для цитування:

Голуб О.І., Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Чернуський В.Г., Попов М.М., Летяго Г.В., Павлікова К.В. Особливості грампозитивної та грамнегативної мікрофлори, яка колонізується у клітинно-тканинних структурах мигдаликів у хворих на вторинний остеоартрит. *Каразінський імунологічний журнал*. 2024. Т. 7, № 1(13). С. 54–62. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-06>

Key words:

secondary osteoarthritis, microorganisms, antibodies, chemically identical antigens of tonsils and articular cartilage.

For correspondence:

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

© Golub O.I., Liadova T.I.,
Volobueva O.V., Chernusky V.H.,
Popov M.M., Letiaho H.V.,
Pavlikova K.V., 2024

ABSTRACT

Background. In recent years, there has been a steady increase in secondary osteoarthritis (OA) in people of different age groups, in the etiopathogenesis of which one of the leading places is assigned to gram-positive and gram-negative microorganisms. This fact determines the features of pathogenesis, clinical course and prognosis of the disease and is the main point of diagnosis and selection of effective etiopathogenetic treatment.

Purpose is to determine the characteristics of gram-positive and gram-negative microflora colonized in the tonsils of patients with secondary OA.

Materials and Methods. 47 patients aged from 19 to 45 years who were undergoing inpatient treatment at Artz Clinic (Kharkov) for secondary OA of the knee joint were examined. The diagnosis was established according to the International Classification of Diseases of the 10th revision (ICD-10)-M18.1. Patients who were diagnosed with chronic tonsillitis underwent a microbiological examination of smears from lacunae of the tonsils. To determine antibodies to microorganisms, the method of quantitative determination of antibodies in blood serum using microbial antigens obtained by ultrasonic disintegration of microorganisms in the nephelometric reaction of Ouanier in the modification of N.M. Klemparska was used.

Results. The conducted study showed that the level of antibodies to gram-positive, gram-negative microorganisms and fungi of the genus *C. Albicans* is determined at weakly positive values in the blood serum and synovial fluid of patients with secondary OA without chronic tonsillitis. The level of antibodies to these microorganisms isolated from the lacunae of the tonsils in the group of patients with secondary OA with chronic tonsillitis and antibodies in the synovial fluid was determined at positive values due to the sequestered antigens of the tonsils chemically identical to the cellular tissue structures of the articular cartilage and synovial membrane, transferring the pathological process to an autoimmune basis

Conclusions. Secondary OA is formed on the primary basis of sensitization of the body, in clinical manifestations it is often combined with atopic and somatic diseases, the exacerbation of which may be associated with relapses of osteoarthritis in this contingent of patients. The level of antibodies in the blood serum of patients with secondary OA to gram-positive, gram-negative microorganisms and fungi of the genus *C. albicans* depends on their colonization in the cell-tissue structures of the oropharynx that are chemically identical to the cell-tissue components of the articular cartilage and synovial membrane, transferring the pathological process to an autoimmune basis.

For citation:

Golub OI, Liadova TI, Volobueva OV, Chernusky VH, Popov MM, Letiaho HV, Pavlikova KV. Characteristics of gram-positive and gram-negative microflora colonizing in cellular tissue structures of tonsils in patients with secondary osteoarthritis. *Karazin Journal of Immunology*. 2024;7(1(13)):54–62. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-06>

ВСТУП

Остеоартрит (ОА) займає провідне місце у структурі дегенеративно-дистрофічних захворювань суглобів і виявляється у 54,8–69,7% осіб різних вікових груп. Важлива роль в етіопатогенезі остеоартриту відводиться хронічній патології ротоглотки та колонізації в її клітинно-тканинних структурах патогенної та умовнопатогенної мікрофлори з поступовим розвитком клінічної симптоматики, яка через секвестро-

INTRODUCTION

Osteoarthritis (OA) takes a leading place in the structure of degenerative-dystrophic joint diseases and accounts for 54.8–69.7% of people of different age groups. An important role in the etiopathogenesis of osteoarthritis is assigned to the chronic pathology of the oropharynx and colonization in its cellular and tissue structures, pathogenic and opportunistic microflora with the gradual development of clinical symptoms, which,

вані антигени мигдаликів запускає аутоімунний процес [5–8, 10]. Цей механізм приводить до деградації матриксу суглобового хряща і клітинних мембран, продукти яких проникають у великих кількостях у синовіальну рідину та синовіальну оболонку. Проникнення збудників антигенів та секвестрованих антигенів мигдаликів у суглоб відбувається переважно шляхом гематогенної дисемінації з вогнищ інфекції, розташованих у мигдаликах (хронічний тонзиліт), тропних до структури клітинно-тканинних компонентів суглобового хряща та синовіальної оболонки, що зумовлює участь алергічного компонента у зв'язку з антигенною дією, переводячи патологічний процес на аутоімунну основу [1, 2, 4, 9]. Розробка етіопатогенетичної класифікації остеоартриту утруднена через складність патогенезу, оскільки важко врахувати все різноманіття сенсibiliзуючих мікробних та немикробних факторів екзо- та ендогенного походження. Сенсibiliзація може бути моновалентною при підвищеній чутливості до одного алергену (антигену), та полівалентною при сенсibiliзації до багатьох алергенів, а також у результаті перехресної сенсibiliзації до інших антигенів, які мають загальні детермінанти з алергеном, що викликає сенсibiliзацію.

У зв'язку з цим проведення мікробіологічного, а за необхідності і серологічного дослідження синовіальної рідини та сироватки крові з визначенням антигін до патогенної та умовнопатогенної мікрофлори у хворих на ОА, у яких виявлено хронічний тонзиліт, є важливим моментом як для діагностики, так і для вибору тактики лікування.

Мета роботи – визначити особливості грампозитивної та грамнегативної мікрофлори, колонізованої в мигдаликах, у хворих на вторинний ОА.

through sequestered antigens of the tonsils, triggers an autoimmune process [5–8, 10]. This mechanism leads to the degradation of the articular cartilage matrix and cell membranes, the products of which penetrate in large quantities into the synovial fluid and the synovial membrane. Penetration of causative antigens and sequestered antigens of the tonsils into the joint occurs mainly through hematogenous dissemination from foci of infection located in the tonsils (chronic tonsillitis), tropic to the structure of cellular and tissue components of the articular cartilage and synovial membrane, which determines the participation of the allergic component in connection with the antigenic effect, transferring the pathological process to an autoimmune basis [1, 2, 4, 9]. The development of an etiopathogenetic classification of osteoarthritis is difficult due to the complexity of pathogenesis, as it is difficult to take into account all the diversity of sensitizing microbial and non-microbial factors of exo- and endogenous origin. Since sensitization can be monovalent with increased sensitivity to one allergen (antigen) and polyvalent with sensitization to many allergens, as well as as a result of cross-sensitization to other antigens that have common determinants with the allergen that causes sensitization.

In this regard, conducting a microbiological and, if necessary, serological examination of synovial fluid and blood serum to determine antibodies to pathogenic and opportunistic microflora in patients with OA in whom chronic tonsillitis is detected is an important point for both diagnosis and the choice of treatment tactics.

Objective of the work is to determine the characteristics of gram-positive and gram-negative microflora colonized in the tonsils of patients with secondary OA.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Нами проведено дослідження щодо виявлення сенсibiliзації до мікроорганізмів, виділених із лакун мигдаликів, у 47 пацієнтів віком від 19 до 45 років, які перебували на стаціонарному лікуванні в Artz Klinik (м. Харків) з приводу вторинного ОА колінного суглоба в період загострення. Діагноз встановлювали згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10)-M18.1. Усі хворі були розподілені на дві групи: перша – 24 (51,1%) особи з вторинним ОА без хронічного тонзиліту, і друга – 23 (48,9%) з вторинним ОА з хронічним тонзилітом. У наукову розробку не входили пацієнти, які приймали антибактеріальні препарати за 30 днів до дослідження, а також місцеві антисептичні препарати напередодні. Мазки з лакун мигдаликів брали з ранку натще до проведення туалету ротової порожнини. Синовіальну рідину для дослідження у пацієнтів отримували у спеціальному приміщенні стерильною голкою з урахуванням правил асептики та антисептики до проведення внутрішньосуглобової терапії. Усі подальші дослідження щодо виділення та ідентифікації здійснювали з використанням загальноприйнятих вітчизняних та зарубіжних методик. В якості мікробних антигенів застосовували ультразвукові дезінтегранти з мікроорганізмів, виділених з лакун мигдаликів у хворих на вторинний ОА, вбитих шляхом нагрівання протягом двох годин на водяний бані [3]. Для визначення

We conducted a study on the detection of sensitization to microorganisms isolated from lacunae of the tonsils in 47 patients aged 19 to 45 years who were undergoing inpatient treatment at Artz Klinik (Kharkiv) due to secondary OA of the knee joint during an exacerbation. The diagnosis was established according to the International Classification of Diseases of the 10th revision (ICD-10)-M18.1. All patients were divided into two groups: first – 24 (51.1%) with secondary OA without chronic tonsillitis and the second – 23 (48.9%) with secondary OA with chronic tonsillitis. The scientific development did not include patients who took antibacterial drugs 30 days before the study, as well as local antiseptic drugs the day before. Smears from the lacunae of the tonsils were taken in the morning on an empty stomach before the toilet of the oral cavity. Synovial fluid for research was obtained from patients in a special room with a sterile needle, taking into account the rules of asepsis and antiseptics before intra-articular therapy. All further research on isolation and identification was carried out using generally accepted domestic and foreign methods. As microbial antigens, ultrasonic disintegrants were used from microorganisms isolated from tonsil lacunae in patients with secondary OA, killed by heating for 2 hours in a water bath [3]. To determine antibodies to microbial antigens obtained by ultrasonic disintegration, the

антитіл до мікробних антигенів, отриманих шляхом ультразвукової дезінтеграції, використовували методу кількісного визначення антитіл у сироватці крові у нефелометричній реакції Уан'є в модифікації Н.М. Клемпарської [3].

Групу контролю складали 20 здорових добровольців. Кров збирали натще із ліктьової вени у кількості 5 мл у стерильну пробірку типу «Еппендорф». Під час проведення дослідження дотримувалися принципів біоетики та вимог законодавства щодо проведення біометричних досліджень: Конституції України (1996), Основ законодавства України про охорону здоров'я (1992) та отримували інформаційну згоду від пацієнтів на проведення дослідження.

Оцінка вірогідності різниць середніх величин у групах (p) проводилась за допомогою критерію Стюдента (t). Відмінності вважали статистично значущими при $p < 0,05$. Оцінку відхилення значення показника від нормативу критерію Стюдента ($t=1,96$), який є адекватним методом аналізу, тому що вибірка вибірок за показниками, які визначаються, на їх нормативність, показали відсутність вибірок із ненормальним розподілом показників (показник E_x – ексцесу).

method of quantitative determination of antibodies in blood serum was used in the nephelometric reaction of Ouanier in the modification of N.M. Klemparska [3].

The control group consisted of 20 healthy volunteers. Blood was collected on an empty stomach from the ulnar vein in the amount of 5 ml into a sterile Eppendorf tube. During the study, the principles of bioethics and the requirements of the legislation on conducting biometric studies were followed: the Constitution of Ukraine (1996), the Fundamentals of the Legislation of Ukraine on Health Care (1992), and informed consent was obtained from the patients for the study.

The probability of differences in mean values in groups (p) was assessed using the Student's test (t). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. The evaluation of the deviation of the value of the indicator from the norm of the Student's criterion ($t=1.96$), which is an adequate method of analysis, because the selection of samples according to the indicators that are determined, for their normativity, showed the absence of samples with an abnormal distribution of indicators (the indicator E_x – kurtosis).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Нами проведено дослідження різноманітних супутніх захворювань у 47 хворих на вторинний ОА, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в період загострення.

Звертає на себе увагу високий відсоток хронічного тонзиліту – 23 (48,9%), хронічного фарингіту – 18 (38,3%), ішемічної хвороби серця – 14 (29,8%), а також високий відсоток гастроентерологічних захворювань: хронічний гастрит – 24 (51,1%), хронічний панкреатит – 12 (25,5%), хронічний холецистит – 19 (40,4%), порушення біоценозу кишечника – 18 (38,3%), що формує підвищений фон для сенсibilізації організму. Цей факт підтверджується проявами харчової алергії – 12 (25,5%) та лікарської алергії – 9 (19,1%) (табл. 1). Тобто, вторинний ОА формується на початковій основі сенсibilізації організму, та у своїх клінічних проявах поєднується з atopічними та соматичними захворюваннями, із загостреннями яких можуть бути пов'язані загострення ОА.

Як видно з представлених у таблиці 1 даних, відзначається найбільший відсоток хронічного тонзиліту та фарингіту, етіологічним фактором яких найчастіше виступає патогенна та умовнопатогенна мікрофлора. В етіологічній структурі одне з провідних місць відводиться β -гемолітичному стрептококу з групи А, який виділяється в 53–90% випадків.

Рідше виявляються: *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *Pr. vulgaris*, *E. coli*, *C. albicans*. Останнім часом зростає частота різних асоціацій: *S. aureus* + *S. pyogenes*, *S. aureus* + *E. coli* та вірусно-бактеріальні поєднання.

Пусковим фактором розвитку хронічного тонзиліту та вторинного ОА є особливості збудників патогенної та умовнопатогенної мікрофлори, які мають знижений потенціал гнійності. Через секвестровані антигени мигдаликів, хімічно однотипних до суглобового хряща та суглобової оболонки, вони виявляють свої сенсibilізаційні властивості, що характеризуються нівелюванням антигенного стимулу,

We conducted a study of various concomitant diseases in 47 patients with secondary OA undergoing inpatient treatment during the exacerbation period.

Attention is drawn to the high percentage of chronic tonsillitis – 23 (48.9%), chronic pharyngitis – 18 (38.3%), coronary heart disease – 14 (29.8%), as well as the high percentage of gastroenterological diseases: chronic gastritis – 24 (51.1%), chronic pancreatitis – 12 (25.5%), chronic cholecystitis – 19 (40.4%), violation of intestinal biocenosis – 18 (38.3%), which forms an increased background for sensitization of the body. This fact is confirmed by manifestations of food allergy – 12 (25.5%) and drug allergy – 9 (19.1%) (Table 1). That is, secondary OA is formed on the initial basis of sensitization of the body and in its clinical manifestations is combined with atopic and somatic diseases, the exacerbations of which may be associated with exacerbations of OA.

As can be seen from the presented data (Table 1), the highest percentage of chronic tonsillitis and pharyngitis is noted, the etiological factor of which is most often pathogenic and opportunistic microflora. In the etiological structure, one of the leading places is assigned to β -hemolytic streptococcus from group A, which is isolated in 53–90% of cases.

Rarely found: *S. aureus*, *S. haemolyticus*, *Pr. vulgaris*, *E. coli*, *C. albicans*. Recently, the frequency of various associations has increased: *S. aureus* + *S. pyogenes*, *S. aureus* + *E. coli* and viral-bacterial combinations.

The triggering factor for the development of chronic tonsillitis and secondary OA are the characteristics of pathogens of pathogenic and opportunistic microflora, which have a reduced potential for suppuration. Due to the sequestered antigens of the tonsils, which are chemically identical to the articular cartilage and the articular membrane, they reveal their sensitizing properties, characterized by the leveling of the antigenic stimulus, and due to this, they fall out of adequate immunological control. In the tonsils and articular

і завдяки цьому випадають з-під адекватного імунологічного контролю. В мигдаликах та суглобовому хрящі, поряд з елементами продуктивного запалення, йде повільне заміщення паренхіми мигдаликів та клітинно-тканинних структур суглобів сполучною тканиною за рахунок клітинно-волоконистої трансформації фібробластів. Одночасно секвестровані антигени мигдаликів і суглобового хряща індукують імунопатологічний процес, що проявляється формуванням аутоімунних реакцій гуморального і клітинного типу по відношенню до тканин мигдаликів і клітинно-тканинних структур суглобового хряща. Це неминуче призводить до зриву імунологічної толерантності з формуванням аутоімунного компонента.

cartilage, along with the elements of productive inflammation, there is a slow replacement of the parenchyma of the tonsils and the cell-tissue structures of the joints with connective tissue due to the cell-fibrous transformation of fibroblasts. At the same time, sequestered antigens of tonsils and articular cartilage induce an immunopathological process, which is manifested by the formation of autoimmune reactions of the humoral and cellular type in relation to the tissues of the tonsils and the cell-tissue structures of the subarticular cartilage. This inevitably leads to a breakdown of immunological tolerance with the formation of an autoimmune component.

Таблиця 1. Наявність супутніх захворювань у хворих на вторинний остеоартрит
Table 1. Presence of concomitant diseases in patients with secondary osteoarthritis

№	Супутнє захворювання Concomitant disease	Частота визначення / Frequency of determination (n = 47)	
		абс. / abs.	%
1	ОРЗ / Acute respiratory diseases	3	6,4
2	Карієс / Caries	9	19,1
3	Хронічний тонзиліт / Chronic tonsillitis	23	48,9
4	Хронічний фарингіт / Chronic pharyngitis	18	38,3
5	Хронічний гайморит / Chronic sinusitis	6	12,7
6	Хронічний бронхіт / Chronic bronchitis	5	10,6
7	Хронічна ішемічна хвороба серця Chronic ischemic heart disease	14	29,8
8	Гіпертонічна хвороба / Hypertensive disease	13	27,6
9	Хронічний гастрит / Chronic gastritis	24	51,1
10	Хронічний панкреатит / Chronic pancreatitis	12	25,5
11	Хронічний холецистит / Chronic cholecystitis	19	40,4
12	Хронічний пієлонефрит / Chronic pyelonephritis	4	8,5
13	Харчова алергія / Food allergy	12	25,5
14	Лікарська алергія / Drug allergy	9	19,1
15	Порушення біоценозу кишечника Violation of intestinal biocenosis	18	38,3

За даними літератури налічується понад 300 захворювань внутрішніх органів, у тому числі і суглобів, пов'язаних з хронічними осередками інфекції у мигдаликах. Сенсибілізуючий вплив клітинно-тканинних структур мигдалин при хронічному тонзиліті та формування декретованих зон в організмі, зокрема в суглобовому хрящі та синовіальній оболонці, в даний час не викликає сумнівів і дозволяє трактувати патологічний процес у хворих на вторинний ОА як інфекційно-алергічний. Цій процес розвивається в організмі в результаті впливу антигенів патогенної та умовно-патогенної мікрофлори та секвестрованих антигенів мигдаликів, які мають хімічно однотипні антигенні компоненти з клітинно-тканинними структурами суглобового хряща та синовіальної оболонки [1, 2, 4, 5]. Для розв'язання цього положення нами проведено дослідження щодо виявлення у сироватці крові антитіл до мікроорганізмів, виділених із лакун мигдаликів хворих на вторинний ОА, у яких діагностовано хронічний тонзиліт у періоді загострення захворювання.

Як видно з даних (табл. 2) у групі хворих на вторинний ОА без хронічного тонзиліту у сироватці крові відзначається на слабопозитивних значеннях рівень

According to the literature, there are more than 300 diseases of internal organs, including joints, associated with chronic foci of infection in the tonsils. The sensitizing effect of cell-tissue structures of the tonsils in chronic tonsillitis and the formation of secreted zones in the body, including in the articular cartilage and synovial membrane, is currently not in doubt and allows us to interpret the pathological process in patients with secondary OA as an infectious-allergic and developing in the body as a result of exposure to antigens of pathogenic and opportunistic microflora and sequestered tonsil antigens, which have chemically identical antigenic components with cellular and tissue structures of articular cartilage and synovial membrane [1, 2, 4, 5]. Developing this position, we conducted a study on the detection of antibodies in blood serum to microorganisms isolated from lacunae of tonsils in patients with secondary OA, in whom chronic tonsillitis was detected during the exacerbation of the disease.

As can be seen from the data (Table 2), in the group of patients with secondary OA without chronic tonsillitis, the level of antibodies to gram-positive and gram-negative microorganisms and fungi of the genus

антитіл до грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів і грибів роду *C.albicans*, виділених з лакун мигдаликів та в синовіальній рідині, достовірно ($p < 0,05$) відрізняючись від значень рівня антитіл у групі здорових донорів та від рівня антитіл до цих мікроорганізмів, виділених з лакун мигдаликів та синовіальної рідини у хворих на вторинний ОА з хронічним тонзилітом.

C.albicans, isolated from lacunae of the tonsils and in the synovial fluid, is marked at weakly positive values in the blood serum, reliably ($p < 0.05$) differing from the values of the level of antibodies in the group of healthy donors and from the level of antibodies to these microorganisms isolated from lacunae of the tonsils and synovial fluid in patients with secondary OA with chronic tonsillitis.

Таблиця 2. Дані кількісного визначення антитіл до мікроорганізмів у сироватці крові хворих на вторинний остеоартрит у періоді загострення, ($M \pm m$) ум.од

Table 2. Quantitative data of antibodies to microorganisms, in the blood serum of patients with secondary osteoarthritis in the period of exacerbation, ($M \pm m$) conditional units

Мікроорганізми Microorganisms	Здорові донори Control	Кількісні показники антитіл до мікроорганізмів Quantitative indicators of antibodies to microorganisms			
		Сироватка хворих без тонзиліту Serum of patients without tonsillitis	Синовіальна рідина хворих без тонзиліту Synovial fluid of patients without tonsillitis	Сироватка хворих з тонзилітом Serum of patients with tonsillitis	Синовіальна рідина хворих з тонзилітом Synovial fluid of patients with tonsillitis
		n=20	n=24	n=23	n=23
<i>S. aureus</i>	0,062±0,006	0,125±0,016* ^{Λα} $E_x=0,28$	0,132±0,024* ^{νD} $E_x=0,19$	0,287±0,043* ^{αD} $E_x=0,27$	0,268±0,026* ^{Λν} $E_x=0,25$
<i>S. haemolyticus</i>	0,059±0,005	0,124±0,012* ^{Λα} $E_x=0,26$	0,138±0,035* ^{νD} $E_x=0,38$	0,299±0,029* ^{αD} $E_x=0,23$	0,279±0,024* ^{Λν} $E_x=0,32$
<i>S. saprophyticus</i>	0,054±0,004	0,126±0,022* ^{Λα} $E_x=0,32$	0,136±0,025* ^{νD} $E_x=0,27$	0,286±0,030* ^{αD} $E_x=0,33$	0,275±0,032* ^{Λν} $E_x=0,37$
<i>S. pyogenes</i>	0,057±0,007	0,127±0,024* ^{Λα} $E_x=0,35$	0,143±0,032* ^{νD} $E_x=0,38$	0,318±0,045* ^{αD} $E_x=0,36$	0,287±0,023* ^{Λν} $E_x=0,42$
<i>E. coli</i>	0,063±0,008	0,132±0,019* ^{Λα} $E_x=0,28$	0,152±0,023* ^{νD} $E_x=0,26$	0,347±0,046* ^{αD} $E_x=0,27$	0,315±0,043* ^{Λν} $E_x=0,34$
<i>Pr. vulgaris</i>	0,058±0,005	0,128±0,018* ^{Λα} $E_x=0,24$	0,160±0,027* ^{νD} $E_x=0,32$	0,394±0,044* ^{αD} $E_x=0,23$	0,328±0,039* ^{Λν} $E_x=0,27$
<i>Pr. mirabilis</i>	0,64±0,009	0,123±0,015* ^{Λα} $E_x=0,32$	0,154±0,017* ^{νD} $E_x=0,29$	0,382±0,033* ^{αD} $E_x=0,28$	0,323±0,028* ^{Λν} $E_x=0,22$
<i>C.albicans</i>	0,052±0,003	0,134±0,022* ^{Λα} $E_x=0,35$	0,139±0,022* ^{νD} $E_x=0,24$	0,363±0,046* ^{αD} $E_x=0,26$	0,283±0,045* ^{Λν} $E_x=0,37$

Примітки:

* – достовірні відмінності показників антитіл до мікроорганізмів у сироватці крові у хворих з тонзилітом ($p < 0,05$);
Λ – достовірні відмінності показників антитіл до мікроорганізмів у синовіальній рідині у хворих з тонзилітом ($p < 0,05$);
ν – достовірні відмінності показників антитіл до мікроорганізмів у сироватці крові у хворих з тонзилітом ($p < 0,05$);
α – достовірні відмінності показників антитіл до мікроорганізмів у синовіальній рідині у хворих з тонзилітом ($p < 0,05$);
D – достовірні відмінності показників антитіл до мікроорганізмів синовіальної рідини та поверхні мигдаликів ($p < 0,05$).
 $Q_p = 0,004 - 0,1236$ – негативна реакція;
 $Q_p = 0,1237 - 0,1633$ – слабо позитивна реакція;
 $Q_p = 0,1634 - 0,6411$ – позитивна реакція;
 $Q_p = 0,6412 - 1,4248$ – різко позитивна реакція;
 E_x – показник нормальності розподілу вибірки ($E_x = 0$).

Notes:

* – significant differences in indicators of antibodies to microorganisms in blood serum in patients with tonsillitis ($p < 0.05$);
Λ – significant differences in indicators of antibodies to microorganisms in synovial fluid in patients with tonsillitis ($p < 0.05$);
ν – significant differences in indicators of antibodies to microorganisms in the blood serum of patients with tonsillitis ($p < 0.05$);
α – significant differences in indicators of antibodies to synovial fluid microorganisms in patients with tonsillitis ($p < 0.05$);
D – significant differences in the indicators of antibodies to microorganisms of the synovial fluid and the surface of the tonsils ($p < 0.05$).
 $Q_p = 0.004 - 0.1236$ – negative reaction;
 $Q_p = 0.1237 - 0.1633$ – weakly positive reaction;
 $Q_p = 0.1634 - 0.6411$ – positive reaction;
 $Q_p = 0.6412 - 1.4248$ – sharply positive reaction;
 E_x is an indicator of the normality of the sample distribution ($E_x = 0$).

Звертає на себе увагу наростання до позитивних значень рівня антитіл до грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів та грибів роду *C.albicans* у групі хворих на вторинний ОА з хронічним тонзилітом ($p < 0,05$), порівняно із значеннями рівня антитіл у групі здорових донорів та групі хворих без тонзиліту, у яких дані мікроорганізми виділялися з лакун мигда-

The increase in the positive values of the level of antibodies to gram-positive, gram-negative microorganisms and fungi of the genus *C.albicans* in the group of patients with secondary OA with chronic tonsillitis ($p < 0.05$) compared to the values of the level of antibodies in the group of healthy donors and the group of patients is noteworthy. without tonsillitis, in which these microorga-

лин та синовіальної рідини. Це очевидно можна пояснити тим, що тривале персистування в клітинно-тканинних структурах мигдалин, наближених за хімічною структурою до клітинно-тканинних структур суглобового хряща і синовіальної оболонки, створює можливість більш інтенсивного зростання секвестрованих антигенів мигдалин та переведення патологічного процесу на аутоімунну основу. На цей процес може вказувати відсутність достовірних відмінностей значень рівня антитіл до мікроорганізмів, виділених з лакун мигдаликів та синовіальної рідини, у хворих на вторинний ОА з хронічним тонзилітом (табл. 2).

Необхідно відзначити, що особливістю виділеної з лакун мигдаликів у хворих на вторинний ОА з хронічним тонзилітом грампозитивної, грамнегативної мікрофлори та грибів роду *C.albicans*, є її здатність модулювати імунну відповідь через реакції I, III, IV типу та здійснювати стимуляцію Т-лімфоцитів за продукцією каскаду прозапальних цитокінів. Тому, залежно від переважання типу підвищеної чутливості, можливі різні механізми реалізації патологічного процесу як у мигдаликах, так і у структурах суглобового хряща та синовіальної оболонки, що обтяжують перебіг ОА.

Таким чином, відмова від уяви про безпосередній токсико-деструктивний вплив патогенної та умовнопатогенної мікрофлори на клітинно-тканинні структури суглобового хряща і синовіальної оболонки при здатності сенсibilізації організму антигенними структурами мигдаликів, суглобового хряща і синовіальної оболонки значною мірою об'єднує інфекційні і неінфекційні фактори вторинного ОА, патогенез якого залежить від прогресуючих аутоімунних реакцій організму.

nisms were isolated from tonsil lacunae and synovial fluid. This can obviously be explained by the fact that long-term persistence in the cell-tissue structures of the tonsils, close in chemical structure to the cell-tissue structures of the articular cartilage and synovial membrane, creates the possibility of a more intense growth of sequestered antigens of the tonsils and the switching of the pathological process to an autoimmune basis. This process can be indicated by the absence of significant differences in the levels of antibodies to microorganisms isolated from lacunae of tonsils and in synovial fluid in patients with secondary OA with chronic tonsillitis (Table 2).

It should be noted that the peculiarity of gram-positive, gram-negative microflora and fungi of the genus *C.albicans* isolated from tonsil lacunae in patients with secondary OA with chronic tonsillitis is its ability to modulate the immune response through type I, III, IV reactions and to stimulate T-lymphocytes by production cascade of pro-inflammatory cytokines. Therefore, depending on the predominance of the type of increased sensitivity, different mechanisms of the implementation of the pathological process are possible both in the tonsils and in the structures of the articular cartilage and synovial membrane, aggravating the severity of the course of OA.

Thus, the rejection of the idea of a direct toxic-destructive effect of pathogenic and opportunistic microflora on the cell-tissue structures of the articular cartilage and synovial membrane with the ability to sensitize the body with antigenic structures of the tonsils, articular cartilage and synovial membrane largely combines infectious and non-infectious factors of secondary OA, the pathogenesis of which depends on the progressive autoimmune reactions of the body.

ВИСНОВКИ

Вторинний остеоартрит може формуватися на первинній основі сенсibilізації організму і в клінічних проявах часто поєднується з atopічними та соматичними захворюваннями, із загостренням яких можуть бути пов'язані загострення остеоартриту у даного контингенту хворих.

У хворих на вторинний остеоартрит рівень антитіл у сироватці крові до грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів та грибів роду *C.albicans* залежить від колонізації їх в клітинно-тканинних структурах ротоглотки, хімічно однотипних до клітинно-тканинних компонентів суглобового хряща та синовіальної оболонки.

CONCLUSIONS

Secondary osteoarthritis can be formed on the primary basis of sensitization of the body, in clinical manifestations it is often combined with atopic and somatic diseases, the exacerbation of which may be associated with the exacerbation of osteoarthritis in this contingent of patients.

The level of antibodies in the blood serum of patients with secondary osteoarthritis to gram-positive, gram-negative microorganisms and fungi of the genus *C.albicans* depends on its colonization in the cellular tissue structures of the oropharynx chemically identical to the cellular tissue components of the articular cartilage and synovial membrane.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Голуб О.І., Лядова Т.І., Волобуєва О.В., Чернуський В.Г., Попов М.М., Летяго Г.В., Павлікова К.В. Роль патогенної та умовнопатогенної мікрофлори, що локалізується в ротоглотці в етіопатогенезі вторинного остеоартрозу. *Актуальні проблеми сучасної медицини*, 2023. № 12. С. 22–28. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-03>
2. Сміян С.І., Гусак С.Р. Септичний артрит. Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського, 2020. № 82(4). С. 1644–1648. DOI: <https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.82.15770>
3. Чернушенко Е.Ф. Когосова Л.С. Иммунологические исследования в клинике. Київ: Здоров'я, 1978. 159 с.
4. Широкова В.П. Медична мікробіологія, вірусологія та імунологія: підручник для студ. вищих мед. навч. закладів. Вінниця: Нова Книга, 2021. 920 с.

REFERENCES

1. Golub O, Liadova T, Volobueva O, Chernusky V, Popov M, Letiaho H, Pavlikova K. Role of pathogenic and mentally pathogenic microflora, which are localized in the oropharynx in the etiopathogenesis of secondary osteoarthritis. *Actual problems of modern medicine*. 2023;12:22–8. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-12-03>
2. Smiyan SI, Husak SR. Septic arthritis. I. Horbachevsky Ternopil National Medical University. 2020;82(4):1644–8. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.32471/rheumatology.2707-6970.82.15770>
3. Chernushenko YeF, Kogosova LS. Immunological studies in the clinic; Kiiiv : Zdorov'ya; 1978;159. (In Ukrainian).
4. Shirobokova VP. Medical microbiology, virology and immunology: textbook for students. higher med. education institutions. Vinnytsia: Nova Kniga. 2021;920. (In Ukrainian).

5. Binivignat M., Sokol H., Mariotti-Ferrandiz E., Berenbaum F., Sellam J. Osteoarthritis and Gut Microbiome. *Joint Bone Spine*. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105203>
6. Chisari E., Wouthuyzen-Bakker M., Friedrich Alex W., Parvizi J. The relation between the gut microbiome and osteoarthritis: A systematic review of literature. *Plos One*. 2021. № 88(5). DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261353>
7. Dunn C.M., Velasco C., Rivas A., Andrews M., Garman C., Jacob P.B., Jeffries M.A. Identification of Cartilage Microbial DNA Signatures and Associations With Knee and Hip Osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatology*. 2020. № 72(7). P. 1111–1122. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.41210>
8. Korotkyi O.H., Luhovska T.V., Serhiychuk T.M., Dvorshchenko K.O., Falalyeyeva T.M., Ostapchenko L.I. The gut microbiota of rats under experimental osteoarthritis and administration of chondroitin sulfate and probiotic. *Мікробіологічний журнал*. 2020. Т. 82, № 6. С. 64–73. DOI: <https://doi.org/10.15407/microbiolj82.06.064>
9. Favazzo L.J., Hendesi H., Villani D.A., Soniwal S., Dar Q.A., Schott E.M., Gill S.R., Zuscik M.J. The gut microbiome-joint connection: implications in osteoarthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2020. № 32. P. 92–101. DOI: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000681>
10. Zhentian W., Feng L., Guofu P. Association Between Gut Microbiota and Osteoarthritis: A Review of Evidence for Potential Mechanisms and Therapeutics. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022. № 12. P. 1–20. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.812596>
5. Binivignat M., Sokol H., Mariotti-Ferrandiz E., Berenbaum F., Sellam J. Osteoarthritis and Gut Microbiome. *HAL Id*. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2021.105203>
6. Chisari E., Wouthuyzen-Bakker M., Friedrich Alex W., Parvizi J. The relation between the gut microbiome and osteoarthritis: A systematic review of literature. *Plos One*. 2021. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0261353>
7. Dunn Christopher M., Velasco C., Rivas A., Andrews M., Garman C., Jacob PB, Jeffries Matlock A. Identification of Cartilage Microbial DNA Signatures and Associations With Knee and Hip Osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatology*. 2020;72(7):1111–22. DOI: <https://doi.org/10.1002/art.41210>
8. Korotkyi OH, Luhovska TV, Serhiychuk TM, Dvorshchenko KO, Falalyeyeva TM, Ostapchenko LI. The gut microbiota of rats under experimental osteoarthritis and administration of chondroitin sulfate and probiotic. *Мікробіологічний журнал*. 2020;82(6):64–73. DOI: <https://doi.org/10.15407/microbiolj82.06.064>
9. Lacey J. Favazzo, Honey Hendesi, David A. Villani The gut microbiome-joint connection: implications in osteoarthritis. *Current opinion in rheumatology*. 2020;32:92–101. DOI: <https://doi.org/10.1097/BOR.0000000000000681>
10. Zhentian W, Feng L, Guofu P. Association Between Gut Microbiota and Osteoarthritis: A Review of Evidence for Potential Mechanisms and Therapeutics. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2022;12:1–20. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2022.812596>

Перспективи подальших досліджень

Проведене дослідження показало, що виявлені зміни дозволяють з нових позицій намітити шляхи ранньої імунодіагностики та імунокорекуючої терапії у пацієнтів із вторинним остеоартритом, що є перспективним напрямком для подальших досліджень.

Prospects for further research

The conducted study showed that the detected changes allow from new positions to outline the ways of early immunodiagnosis and immunocorrective therapy in patients with secondary osteoarthritis, which is a promising direction for further research.

Конфлікт інтересів

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

Conflict of interest

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

Інформація про фінансування

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

Funding information

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

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Голуб Олексій Ігорович – аспірант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: o.golub.med@gmail.com
mob.: +38 (063) 499-21-20

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

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Golub Oleksiy Ihorovich – Postgraduate of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: o.golub.med@gmail.com
tel.: +38 (063) 499-21-20

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

Лядова Тетяна Іванівна – доктор медичних наук, професор, декан медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: t.lyadova@karazin.ua
mob.: +38 (050) 692-56-41

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

Волобуєва Ольга Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент, завідувачка кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: o.volobueva@karazin.ua
mob.: +38 (099) 048-31-18

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

Чернуський В'ячеслав Григорович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: chernusky@karazin.ua
mob.: +38 (095) 146-36-17

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

Попов Микола Миколайович – доктор медичних наук, професор, професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua
mob.: +38 (067) 869-68-57

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

Летяго Ганна Володимирівна – кандидат медичних наук, доцент, доцент кафедри педіатрії медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: letyago@karazin.ua
mob.: +38 (099) 778-37-23

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

Павлікова Ксенія В'ячеславівна – доктор філософії, асистент кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: k.pavlikova@karazin.ua
mob.: +38 (050) 873-37-08

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

Liadova Tetiana Ivanivna – Doctors of Medical Sciences, Full Professor, Dean of the School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: t.lyadova@karazin.ua
tel.: +38 (050) 692-56-41

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

Volobueva Olga Viktorivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: o.volobueva@karazin.ua
tel.: +38 (099) 048-31-18

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

Chernusky Viacheslav Hryhorovych – Doctors of Medical Sciences, Full Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: chernusky@karazin.ua
tel.: +38 (095) 146-36-17

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

Popov Mykola Mykolaiovych – Doctors of Medical Sciences, Full Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: mykola.m.popov@karazin.ua
tel.: +38 (067) 869-68-57

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

Letiaho Hanna Volodymyrivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Department of Pediatrics V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: letyago@karazin.ua
tel.: +38 (099) 778-37-23

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

Pavlikova Ksenia Viacheslavivna – PhD in Medicine, Associate Professor, Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: k.pavlikova@karazin.ua
tel.: +38 (050) 873-37-08

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

Рукопис надійшов
Manuscript was received
12.01.2024

Отримано після рецензування
Received after review
12.02.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
21.02.2024

Опубліковано
Published
14.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-07>
УДК: 616.931-097:[616.98:578.825.13]-071.1:612.017.1



Активність продукції цитокінів у осіб, які перехворіли на інфекційний мононуклеоз, у взаємозв'язку зі станом імунітету до дифтерії та правця

Лядова Т.І., <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua

Попова А.М., <https://orcid.org/0009-0005-7713-5776>, e-mail: alisa.popova96@ukr.net

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

Cytokine production activity in persons with infectious mononucleosis in relationship with status of immunity to diphtheria and tetanus

Liadova T.I., <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>, e-mail: t.lyadova@karazin.ua

Popova A.M., <https://orcid.org/0009-0005-7713-5776>, e-mail: alisa.popova96@ukr.net

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

Ключові слова:

ВЕБ-інфекція, імунітет до дифтерії та правця, цитокіни.

Для кореспонденції:

Попова Аліса Миколаївна
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, кафедра інфекційних хвороб та клінічної імунології; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: alisa.popova96@ukr.net

© Лядова Т.І., Попова А.М., 2024.

РЕЗЮМЕ

Актуальність. За останні 10 років інфікованість населення вірусом Епштейна – Барра (ВЕБ) у світі збільшилось в декілька разів і варює від 90 до 100%. ВЕБ-інфекція здатна викликати імунодефіцитний стан та пригнічувати специфічний імунітет. Процеси антитілоутворення (АТ) контролюються системою імунітету як через прямі контакти Т- і В-клітин, так і через продукцію цитокінів.

Мета роботи – вивчити активність лімфоцитів крові продукувати цитокіни, які регулюють процеси антитілоутворення у осіб, які перехворіли на інфекційний мононуклеоз (ІМ).

Матеріали та методи. Було вивчено активність лімфоцитів у культурі *in vitro*, продукували цитокіни (ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-15, ІЛ-21, ІЛ-23) у осіб, які перехворіли на ІМ, порівняно з особами, які не мають захисний рівень антитіл до дифтерії та правця (19 осіб – 1-ша група), і в осіб, які мають захисний рівень антитіл до цих інфекцій (26 осіб – 2-га група). Контрольну групу склали 20 осіб. Вік обстежених складав 18–25 років. Рівень цитокінів у культуральному середовищі вимірювали методом імуноферментного аналізу. Визначали спонтанну продукцію цитокінів, ФГА індуковану і потенціал лімфоцитів до продукції цитокінів.

Результати та їх обговорення. Було встановлено, що у осіб 1-ї групи, порівняно з особами 2-ї та контрольної групи, знижена здатність лімфоцитів продукувати ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-15, ІЛ-21 і ІЛ-23 і підвищена продукція ІЛ-10, а також спостерігається дисбаланс між цитокінами з активуючою та супресуючою дією на процеси антитілоутворення.

Висновки. Під впливом ВЕБ-інфекції в імунній системі порушуються Т-залежні цитокінові механізми контролю і регуляції антитілоутворення.

ВЕБ-інфекція пригнічує потенціал Т-лімфоцитів продукувати основні цитокіни, регулюючи активність В-лімфоцитів.

Відсутність захисного рівня антитіл до дифтерії та правця в осіб, які перехворіли на інфекційний мононуклеоз, асоціюється зі зниженням потенціалу лімфоцитів продукувати цитокіни та дисбалансом у цитокіновій мережі.

Для цитування:

Лядова Т.І., Попова А.М. Активність продукції цитокінів у осіб, які перехворіли на інфекційний мононуклеоз, у взаємозв'язку зі станом імунітету до дифтерії та правця. *Каразінський імунологічний журнал*. 2024. Т. 7, № 1(13). С. 63–71. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-07>

Key words:

VEB infection, immunity to diphtheria and tetanus, cytokines.

ABSTRACT

Background. Over the past 10 years, the infection rate of the population with EBV in the world has increased several times and varies from 90 to 100%. EBV infection

For correspondence:

Popova Alisa Mykolaivna

V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Infectious
Diseases and Clinical Immunology;
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: alisa.popova96@ukr.net

© Liadova T.I., Popova A.M., 2024

can cause immunodeficiency and suppress specific immunity. The processes of antibody formation are controlled by the immune system both through direct contact of T- and B-cells and through the production of cytokines.

Purpose – of the work was to study the activity of blood lymphocytes to produce cytokines that regulate the processes of antibody formation in people who have contracted infectious mononucleosis.

Materials and Methods. The activity of lymphocytes in vitro culture, the production of cytokines (IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-15, IL-21, IL-23) was studied in persons who had an IM compared to those who did not have a protective level of antibodies against diphtheria and tetanus (19 people – 1 group) and in people who have a protective level of antibodies against these infections (26 people – 2 group). The control group consisted of 20 people. The age of the examinees was 18–25 years. The level of cytokines in the culture medium was measured by ELISA. Spontaneous production of cytokines, induced by FHA and the potential of lymphocytes to produce cytokines were determined.

Results. It was established that compared to individuals of group 2 and the control group, the ability of lymphocytes to produce IL-2, IL-4, IL-5, IL-15, IL-21, and IL-23 and increased production of IL-10 was reduced in individuals of group 1, and there is also an imbalance between cytokines with an activating and suppressing effect on the processes of antibody formation.

Conclusions. T-dependent cytokine mechanisms of control and regulation of antibody formation are disrupted under the influence of EBV infection in the immune system.

EBV infection suppresses the potential of T-lymphocytes to produce basic cytokines by regulating the activity of B-lymphocytes.

The lack of a protective level of antibodies against diphtheria and tetanus in people who have contracted infectious mononucleosis is associated with a decrease in the potential of lymphocytes to produce cytokines and an imbalance in the cytokine network.

For citation:

Liadova TI, Popova AM. Cytokine production activity in persons with infectious mononucleosis in relationship with status of immunity to diphtheria and tetanus. *Karazin Journal of Immunology*. 2024;7(1(13)):63–71. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-07>

ВСТУП

Інфекційний мононуклеоз – гостре інфекційне захворювання, що викликано вірусом Епштейна – Барра. Вірус відноситься до родини герпесвірусів 4-го типу, здатен інфікувати імунокомпетентні клітини, має тропізм до Т- і В-лімфоцитів із тривалою персистенцією в них. За останні 10 років інфікованість населення ВЕБ у світі збільшилась у декілька разів і варіює від 90 до 100% [1–5]. Перебіг інфекційного мононуклеозу відбувається на тлі ураження мигдаликів ротоглотки, лімфоаденопатії, гепато- та спленомегалії, інтоксикації та підвищення температури тіла до 38–39°C. У осіб з імунною недостатністю можливий розвиток генералізованого перебігу ВЕБ-інфекції з ураженням центральної та периферичної нервової системи. ВЕБ-інфекція може призводити до розвитку синдрому хронічної втоми та імунodefіцитного стану.

В попередніх наших дослідженнях було встановлено, що хронічна форма ВЕБ-інфекції викликає розлади в імунній системі і призводить до зниження рівня захисних АТ до дифтерії та правця або до повної їх втрати [6–8]. Відомо, що процеси антитілоутворення контролюються Т-системою імунітету як через прямі контакти Т- і В-лімфоцитів, так і через продукцію цитокінів. Цитокіни забезпечують взаємодію між різними категоріями клітин, здатні активувати або пригнічувати активність хелперів, супресорів, цитотоксичних клітин, макрофагів, активувати продукцію АТ та функціональну активність клітин «пам'яті».

Мета роботи – вивчити активність лімфоцитів крові продукувати цитокіни, які регулюють процеси

INTRODUCTION

Infectious mononucleosis is an acute infectious disease caused by the Epstein – Barr virus. The virus belongs to the family of herpes viruses of the 4th type, is capable of infecting immunocompetent cells, has a tropism for T- and B-lymphocytes with long-term persistence in them. Over the past 10 years, the infection rate of the population with VEB in the world has increased several times and varies from 90 to 100% [1–5]. Infectious mononucleosis occurs against the background of damage to the oropharyngeal tonsils, lymphadenopathy, hepato- and splenomegaly, intoxication and an increase in body temperature to 38–39°C. People with immune deficiency may develop a generalized course of EBV infection with damage to the central and peripheral nervous system. EBV infection can lead to the development of chronic fatigue syndrome and immunodeficiency.

In our previous studies, it was established that the chronic form of EBV infection causes disorders in the immune system and leads to a decrease in the level of protective antibodies against diphtheria and tetanus or to their complete loss [6–8]. It is known that the processes of antibody formation are controlled by the T-system of immunity both through direct contacts of T- and B-lymphocytes and through the production of cytokines. Cytokines provide interaction between different categories of cells, are able to activate or inhibit the activity of helpers, suppressors, cytotoxic cells, macrophages, activate the production of antibodies and the functional activity of «memory» cells.

Objective – of the work is to study the activity of blood lymphocytes to produce cytokines that regulate

антитілоутворення у осіб, що перехворіли на інфекційний мононуклеоз.

the processes of antibody formation in people who have contracted infectious mononucleosis.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Дослідження виконано на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, 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, затяжному та хронічному перебігу хвороби та оптимізація засобів лікування». Дизайн роботи погоджено з Комісією з питань біоетики медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України із висновком про відповідність до вимог морально-етичних норм біоетики згідно з правилами 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 такими 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 у дослідженні.

Клінічний діагноз у хворих, що увійшли в дослідження, визначався як B27.0 (МКХ-10).

У роботі було вивчено активність лімфоцитів продукувати цитокіни, в порівнянні в осіб, які не мають захисного рівня антитіл до дифтерії та правця, та в осіб, що мають захисний рівень антитіл до цих інфекцій. Було сформовано дві групи осіб, що перехворіли на ІМ: 1-ша група – 19 осіб без захисного рівня антитіл і 2-га група – 26 осіб із захисним рівнем антитіл. Контрольну групу склали 20 осіб. Вік обстежених 18–25 років.

Активність лімфоцитів продукувати цитокіни ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-15, ІЛ-21, ІЛ-23 було вивчено в культурі клітин *in vitro*. ІЛ-2 активує перехід клітин з G1 у S фазу клітинного циклу, запускає В-лімфоцити у проліферацію. ІЛ-4 і ІЛ-5 продукуються Th2-клітинами, є ростовими і диференціюючими факторами для В-клітин, активують їх трансформацію в плазматичні клітини. ІЛ-10 виробляється Т-лімфоцитами, належить до багатфункціональних цитокінів, здатен пригнічувати активність Т- і В-лімфоцитів, макрофагів і продукцію цими клітинами цитокінів. ІЛ-15 є комітогеном проліферації і диференціювання активованих В-клітин, В-клітин «пам'яті». ІЛ-23 разом з ІЛ-15 активує Т-клітини «пам'яті». ІЛ-21 виробляється переважно активованими CD4+ Т-лімфоцитами. В поєднанні з ІЛ-15 активує Т-лімфоцити і клітини «пам'яті».

У культурі лімфоцитів *in vitro* була вивчена спонтанна і індукована ФГА продукція цитокінів. Лімфоцити з периферичної крові отримували на градієнті щільності фікол-верографін 1,076–1,078. Клітини в кіль-

The study was performed at the clinical base of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the Faculty of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine Communal non-profit enterprise of the Kharkiv Regional Council «Regional Clinical Infectious Disease Hospital» within the framework of the research topic: «The role of immune, autoimmune and metabolic disorders in the pathogenesis of the infectious process caused by bacteria, viruses, viral-bacterial associations in acute, prolonged and chronic of the course of the disease and optimization of the means of treatment» state registration No. 0117U004874. The design of the work was agreed with the Commission on Bioethics of the Medical Faculty of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine with a conclusion on compliance with the requirements of moral and ethical norms of bioethics according to the rules of ICH/GCP, the Helsinki Declaration of Human Rights (1964), the Convention of the Council of Europe on Human Rights and Biomedicine (1997), as well as the current legislation of Ukraine.

Patients were included in the examination program according to the following criteria:

- 1) the presence of clinical manifestations of VEB infection;
- 2) etiological confirmation of the disease by markers of replicative activity of EBV: by serological and/or molecular genetic methods of research of blood serum and oropharyngeal secretion;
- 3) voluntary consent of the patient to participate in the study.

The clinical diagnosis of the patients included in the study was determined as B27.0 (ICX-10).

In the work, the activity of lymphocytes to produce cytokines was studied in comparison with people who do not have a protective level of antibodies to diphtheria and tetanus and in people who have a protective level of antibodies to these infections. 2 groups of people who fell ill with MI were formed: 1 group – 19 adults without a protective level of antibodies and 2 group – 26 adults with a protective level of antibodies. The control group consisted of 20 people. The age of the examinees was 18–25 years.

The activity of lymphocytes to produce cytokines IL-2, IL-4, IL-5, IL-10, IL-15, IL-21, IL-23 was studied in cell culture *in vitro*. IL-2 activates the transition of cells from G1 to the S phase of the cell cycle, triggers B-lymphocytes to proliferate. IL-4 and IL-5 are produced by Th2 cells, are growth and differentiation factors for B cells, and activate their transformation into plasma cells. IL-10 is produced by T-lymphocytes and belongs to multifunctional cytokines. Able to inhibit the activity of T- and B-lymphocytes, macrophages and the production of cytokines by these cells. IL-15 is a comitogen of proliferation and differentiation of activated B cells, «memory» B cells. IL-23 together with IL-15 activates «memory» T-cells. IL-21 is mainly produced by activated CD4+ T-lymphocytes. In combination with IL-15, it activates T-lymphocytes and «memory» cells.

кості $1,5 \times 10^6$ /мл культивували в повному середовищі RPMI-1640, що містило 20% ембріональної телячої сироватки, при 37°C , в атмосфері 5% CO_2 . В одну частину проб вносили ФГА в дозі 5 мг/мл (індукована продукція), друга частина лімфоцитів культивувалась без ФГА (спонтанна продукція). Через 24 години культивування клітини осаджували при 1,5 тис. об/хв протягом 10 хвилин. Отриманий супернатант заморожували і зберігали при -20°C до моменту тестування. Рівень цитокінів у культуральному середовищі вимірювали методом ІФА з використанням тест-систем Ridascreen (Німеччина) та DRG Instruments GmbH (США). Потенціал клітин до продукції цитокінів визначали у відносних величинах як співвідношення рівня цитокінів в ФГА-індукованому середовищі до рівня їх спонтанної продукції.

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

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

Spontaneous and FHA-induced production of cytokines was studied in lymphocyte culture *in vitro*. Lymphocytes from peripheral blood were obtained on a ficol-verografin density gradient of 1.076–1.078. Cells in the amount of $1,5 \times 10^6$ /ml were cultured in complete RPMI-1640 medium containing 20% fetal calf serum at 37°C in an atmosphere of 5% CO_2 . One part of the samples was injected with PHA at a dose of 5 mg/ml (induced production), the second part of lymphocytes was cultured without PHA (spontaneous production). After 24 hours of cultivation, the cells were sedimented at 1.5 thousand rpm for 10 minutes. The resulting supernatant was frozen and stored at -20°C until testing. The level of cytokines in the culture medium was measured by ELISA using Ridascreen (Germany) and DRG Instruments GmbH (USA) test systems. The potential of cells to produce cytokines was determined in relative values as the ratio of the level of cytokines in the FHA-induced environment to the level of their spontaneous production.

The blood pressure level to diphtheria and tetanus toxin was measured by the ELISA method according to the instructions. According to WHO recommendations, the protective level of blood pressure before these infections was considered to be > 0.1 IU/ml.

The research results were processed by the method of variation and correlation statistics using the «Statistica 10.0 for Windows» program. For each variation series, the arithmetic mean (M), the mean square deviation (σ), and the mean error of the arithmetic mean (m) were calculated. The estimation of the probability of differences in mean values in groups (p) was carried out using the Student's test (t). Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Вивчення активності лімфоцитів продукувати цитокіни, які відіграють провідну роль в антитілоутворенні, засвідчило, що в осіб 1-ї групи, які перехворіли на ІМ і не мають у крові захисного рівня АТ до дифтерії та правця, вона значно нижча, ніж у осіб 2-ї групи, які мають захисні АТ до цих інфекцій. В цих дослідженнях було доведено, що в осіб 2-ї групи цитокінпродукуюча активність лімфоцитів вірогідно не відрізняється від такої в осіб контрольної групи (табл. 1).

Для осіб, що перехворіли на ІМ з відсутністю захисного рівня АТ до дифтерії та правця (1-ша група), було характерним зниження спонтанної та індукованої здатності лімфоцитів продукувати ІЛ-2 відповідно в 1,80 і 2,78 рази, ІЛ-4 – у 1,47 і 1,81 рази, ІЛ-5 – у 1,35 і 1,65 рази, ІЛ-15 – у 1,42 і 2,65 рази, ІЛ-21 – у 1,91 і 2,88 рази, ІЛ-23 – у 1,81 і 2,29 рази, в порівнянні з особами, які мали захисні рівні АТ до цих інфекцій (табл. 1).

Проте, спонтанна та індукована продукція ІЛ-10 в осіб 1-ї групи були значно вище, ніж у осіб 2-ї групи і контрольної групи. Так, спонтанна продукція ІЛ-10 в осіб 1-ї групи була вище у 1,91 рази, індукована – у 1,94 рази, порівняно з особами 2-ї групи (табл. 2).

Відомо, що спонтанна продукція цитокінів характеризує активність лімфоцитів у поточному стані, а індукована – потенціал клітин до продукції цитокінів. Отримані дані свідчать, що в осіб, які не мають захисного рівня АТ до дифтерії та правця, знижена

The study of the activity of lymphocytes to produce cytokines, which play a leading role in the formation of antibodies, showed that in persons of group 1 who have contracted MI and do not have a protective level of antibodies to diphtheria and tetanus in their blood, it is significantly lower than in persons of group 2 who have protective antibodies to these infections. In these studies, it was proved that the cytokine-producing activity of lymphocytes in people of group 2 probably does not differ from people in the control group (Table 1).

Individuals who became ill with MI and lacked a protective level of antibodies to diphtheria and tetanus (group 1) were characterized by a decrease in the spontaneous and induced ability of lymphocytes to produce IL-2 by 1.80 and 2.78 times, respectively, and IL-4 by 1.47 and 1.81 times, IL-5 – 1.35 and 1.65 times, IL-15 – 1.42 and 2.65 times, IL-21 – 1.91 and 2.88 times, IL-23 – 1.81 and 2.29 times, compared to individuals who had protective levels of antibodies against these infections (Table 1).

However, spontaneous and induced production of IL-10 in individuals of group 1 was significantly higher than in individuals of group 2 and the control group. Thus, spontaneous production of IL-10 in persons of group 1 was 1.91 times higher, induced – by 1.94 times, in comparison with persons of group 2 (Table 2).

It is known that spontaneous production of cytokines characterizes the activity of lymphocytes in the current state, and induced production characterizes the potential

як поточна продукція цитокінів, так і виснажений функціональний резерв клітин до продукції цитокінів. Слід зазначити, що через продукцію цитокінів лімфоцити здатні активувати, контролювати й регулювати антитілоутворення, та активність Т- і В-клітин «пам'яті».

of cells to produce cytokines. The obtained data indicate that in persons who do not have a protective level of antibodies to diphtheria and tetanus, both the current production of cytokines and the depleted functional reserve of cells for cytokine production are reduced. It should be noted that due to the production of cytokines, lymphocytes are able to activate, control and regulate the formation of antibodies, and the activity of «memory» T and B cells.

Таблиця 1. Рівень цитокінів у культурі лімфоцитів *in vitro* у осіб, що перехворіли на інфекційний мононуклеоз
Table 1. The level of cytokines in the culture of lymphocytes *in vitro* in persons who have had an IM

Показник, пк/мл Indexes, pc/ml	Група обстежених / Groups of examinees		
	1	2	контрольна / control group
ІЛ-2 / IL-2	$49,6 \pm 5,0^{*,**}$ $63,4 \pm 6,1^{*,**}$	$89,6 \pm 9,1$ $176,3 \pm 17,3$	$83,4 \pm 9,6$ $174,5 \pm 18,1$
ІЛ-4 / IL-4	$31,5 \pm 3,2^{*,**}$ $40,6 \pm 4,1^{*,**}$	$46,6 \pm 4,7$ $77,3 \pm 7,6$	$40,5 \pm 3,9$ $72,6 \pm 7,1$
ІЛ-5 / IL-5	$30,6 \pm 3,1^{*,**}$ $41,9 \pm 4,1^{*,**}$	$41,5 \pm 4,2$ $66,6 \pm 6,3$	$37,7 \pm 4,0$ $63,9 \pm 6,1$
ІЛ-15 / IL-15	$17,1 \pm 1,7^{*,**}$ $21,6 \pm 2,0^{*,**}$	$24,4 \pm 2,3$ $54,3 \pm 5,1$	$26,3 \pm 2,3$ $60,6 \pm 5,9$
ІЛ-21 / IL-21	$16,5 \pm 1,5^{*,**}$ $20,9 \pm 1,9^{*,**}$	$31,6 \pm 3,0$ $60,4 \pm 6,3$	$33,5 \pm 3,1$ $69,4 \pm 6,5$
ІЛ-23 / IL-23	$21,1 \pm 2,0^{*,**}$ $30,6 \pm 2,9^{*,**}$	$36,5 \pm 3,4$ $70,3 \pm 6,9$	$41,5 \pm 3,8$ $86,4 \pm 8,7$
ІЛ-10 / IL-10	$141,1 \pm 14,0^{*,**}$ $295,4 \pm 30,1^{*,**}$	$73,6 \pm 7,1$ $151,4 \pm 14,9$	$70,6 \pm 6,9$ $148,9 \pm 14,6$

Примітки:

Над рискою спонтанна продукція цитокінів, під рискою – ФГА – індукована;

* $p < 0,05$ між показниками осіб 1-ї групи, 2-ї групи і контрольною групою;

** $p < 0,05$ між показниками осіб 1-ї та 2-ї груп.

Notes:

Above the line, spontaneous production of cytokines, below the line – FGA – induced;

* $p < 0.05$ between the indicators of individuals of group 1, group 2 and the control group;

** $p < 0.05$ between the indicators of persons of groups 1 and 2.

Таблиця 2. Потенціал лімфоцитів у продукції цитокінів у осіб, що перехворіли на інфекційний мононуклеоз
Table 2. The potential of lymphocytes in the production of cytokines in persons who have had an IM

Показник, віднос. од. Indexes, relative units	Група обстежених / Groups of examinees		
	1	2	контрольна / control group
ІЛ-2 / IL-2	$1,27 \pm 0,1^{*,**}$	$1,96 \pm 0,2$	$2,09 \pm 0,2$
ІЛ-4 / IL-4	$1,28 \pm 0,1^{*,**}$	$1,65 \pm 0,1$	$1,79 \pm 0,2$
ІЛ-5 / IL-5	$1,36 \pm 0,1^{*,**}$	$1,60 \pm 0,1$	$1,69 \pm 0,1$
ІЛ-15 / IL-15	$1,26 \pm 0,1^{*,**}$	$2,25 \pm 0,2$	$2,30 \pm 0,2$
ІЛ-21 / IL-21	$1,26 \pm 0,1^{*,**}$	$1,91 \pm 0,2$	$2,07 \pm 0,2$
ІЛ-23 / IL-23	$1,52 \pm 0,1^{*,**}$	$1,92 \pm 0,2$	$2,08 \pm 0,2$
ІЛ-10 / IL-10	$2,09 \pm 0,2^{*,**}$	$2,05 \pm 0,2$	$2,10 \pm 0,2$

Примітки:

* $p < 0,05$ між показниками осіб 1-ї групи, 2-ї групи і контрольною групою;

** $p < 0,05$ між показниками осіб 1-ї та 2-ї груп.

Notes:

* $p < 0.05$ between indicators of individuals of group 1, group 2 and the control group;

** $p < 0.05$ between the indicators of persons of groups 1 and 2.

Під час визначення потенціалу лімфоцитів у продукції регуляторних цитокінів антитілоутворення було встановлено, що в осіб 1-ї групи він значно нижчий, ніж у осіб 2-ї групи (табл. 2). Так, потенціал продукції ІЛ-2 був нижче у 1,54 рази, ІЛ-4 – у 1,28 рази, ІЛ-5 – у 1,17 рази, ІЛ-15 – у 1,78 рази, ІЛ-21 – у 1,51 рази,

When determining the potential of lymphocytes in the production of regulatory cytokines of antibody formation, it was established that it is significantly lower in persons of group 1 than in persons of group 2 (Table 2). Thus, the production potential of IL-2 was lower by 1.54 times, IL-4 by 1.28 times, IL-5 by 1.17 times, IL-15

ІЛ-23 – у 1,26 рази. Напроти, здатність лімфоцитів до продукції ІЛ-10 у хворих 1-ї групи була збережена і вірогідно не відрізнялася від такої в осіб 2-ї групи і контрольної групи.

Слід зазначити, що основними продуцентами цитокінів, які підтримують і регулюють антитілоутворення, а також активують Т- та В-клітини «пам'яті», є Т-лімфоцити хелпери (CD4+). Головним продуцентом ІЛ-10 є Т-лімфоцити супресори (CD8+CD28-).

У наших попередніх дослідженнях було встановлено, що в осіб 1-ї групи знижена на 27,0% кількість CD4+-клітин у крові, знижена бласттрансформуюча здатність Т-лімфоцитів на ФГА, а рівень CD8+-клітин вище на 75,0%, ніж у осіб 2-ї групи.

При аналізі рівня продукції цитокінів встановлено, що в осіб 1-ї групи порушений баланс між продукцією цитокінів з активуючою та супресуючою дією на процеси антитілоутворення, завдяки зниженню рівня продукції цитокінів із стимулюючою дією і підвищенню рівня продукції ІЛ-10, який має супресорні властивості. Так, у осіб 1-ї групи, які не мають захисного рівня АТ до дифтерії та правця, спостерігалась інверсія у продукції цитокінів ІЛ-2/ІЛ-10 та значне зниження відношення у продукції ІЛ-4/ІЛ-10, ІЛ-5/ІЛ-10, ІЛ-15/ІЛ-10, ІЛ-21/ІЛ-10, ІЛ-23/ІЛ-10, у порівнянні з продукцією цитокінів лімфоцитами в осіб контрольної групи та осіб 2-ї групи, які мали захисні рівні АТ. Так, відношення ІЛ-4/ІЛ-10 в осіб 1-ї групи було нижче, ніж у осіб 2-ї групи у 3,0 рази, ІЛ-5/ІЛ-10 – у 2,6 рази, ІЛ-15/ІЛ-10 – у 2,7 рази, ІЛ-21/ІЛ-10 – у 3,8 рази, ІЛ-23/ІЛ-10 – у 3,5 рази (табл. 3).

by 1.78 times, IL-21 by 1.51 times, IL-23 – 1.26 times. On the contrary, the ability of lymphocytes to produce IL-10 in patients of group 1 was preserved and probably did not differ from individuals of group 2 and the control group.

It should be noted that the main producers of cytokines that support and regulate antibody formation, as well as activate «memory» T- and B-cells, are helper T-lymphocytes (CD4+). The main producer of IL-10 is T-lymphocytes suppressors (CD8+CD28-).

In our previous studies, it was established that the number of CD4+ cells in the blood is reduced (by 27.0%), the blast-transforming ability of T-lymphocytes on FHA is reduced, and the level of CD8+ cells is higher (by 75.0%) in group 1 individuals. than in persons of the 2nd group.

When analyzing the level of cytokine production, it was established that the balance between the production of cytokines with an activating and suppressive effect on the processes of antibody formation is disturbed in individuals of group 1, due to a decrease in the level of production of cytokines with a stimulating effect and an increase in the level of production of IL-10, which has suppressive properties. Thus, in individuals of group 1 who do not have a protective level of antibodies against diphtheria and tetanus, an inversion in the production of IL-2/IL-10 cytokines and a significant decrease in the ratio of production of IL-4/IL-10, IL-5/IL-10, IL-15/IL-10, IL-21/IL-10, IL-23/IL-10 in comparison with the production of cytokines by lymphocytes in individuals of the control group and individuals of group 2 who had protective levels of antibodies. Thus, the ratio of IL-4/IL-10 in persons of group 1 was lower than in persons of group 2 by 3.0 times, IL-5/IL-10 by 2.6 times, IL-15/IL-10 by 2.7 times, IL-21/IL-10 – 3.8 times, IL-23/IL-10 – 3.5 times (Table 3).

Таблиця 3. Співвідношення між окремими цитокінами, що спонтанно продукуються лімфоцитами осіб, які перехворіли на інфекційний мононуклеоз

Table 3. Correlation between individual cytokines spontaneously produced by lymphocytes of persons with IM

Показник, віднос. од. Indexes, relative units	Група обстежених / Groups of examinees		
	1	2	контрольна / control group
ІЛ-2/ІЛ-10 IL-2/IL-10	0,35 ± 0,04***	1,21 ± 0,1	1,18 ± 0,1
ІЛ-4/ІЛ-10 IL-4/IL-10	0,22 ± 0,02***	0,66 ± 0,07	0,57 ± 0,06
ІЛ-5/ІЛ-10 IL-5/IL-10	0,21 ± 0,02***	0,56 ± 0,06	0,53 ± 0,06
ІЛ-15/ІЛ-10 IL-15/IL-10	0,12 ± 0,01***	0,33 ± 0,04	0,37 ± 0,04
ІЛ-21/ІЛ-10 IL-21/IL-10	0,11 ± 0,01***	0,42 ± 0,04	0,47 ± 0,05
ІЛ-23/ІЛ-10 IL-23/IL-10	0,14 ± 0,01***	0,49 ± 0,05	0,58 ± 0,06

Примітки:

* p < 0,05 між показниками осіб 1-ї групи, 2-ї групи і контрольної групи;

** p < 0,05 між показниками осіб 1-ї та 2-ї груп.

Notes:

* p<0.05 between the indicators of individuals of group 1, group 2 and the control group;

** p<0.05 between the indicators of persons of groups 1 and 2

Дисбаланс у продукції цитокінів відображається дисбалансом у цитокіновій мережі, що в свою чергу віддзеркалюється на активності і повноцінності антитілоутворення в осіб, що перехворіли на ІМ.

An imbalance in the production of cytokines is reflected by an imbalance in the cytokine network, which in turn is reflected in the activity and completeness of antibody formation in persons who have had an IM.

Отримані дані свідчать, що під впливом ВЕБ-інфекції порушуються цитокінзалежні Т-клітинні механізми регуляції антитілоутворення. В попередніх дослідженнях було встановлено, що в осіб 1-ї групи, в порівнянні з особами 2-ї групи і контрольної групи, значно нижче вміст у крові В-клітин «пам'яті».

Таким чином, відсутність захисного рівня АТ до дифтерії та правця в осіб, що перехворіли на ВЕБ-інфекцію, асоціюється зі зниженням вмісту В-клітин «пам'яті», їх низькою функціональною активністю, низькою здатністю лімфоцитів продукувати регуляторні цитокіни антитілоутворення (ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-5), а також з низькою здатністю продукувати цитокіни, що регулюють (ІЛ-15, ІЛ-21, ІЛ-23) активність клітин «пам'яті». Зниження вмісту клітин «пам'яті» у крові ми розглядаємо, скоріше, як показник їх низької функціональної активності і не здатності брати активну участь в імунних процесах антитілоутворення. При зниженні функціональної активності будь-яких клітин, зокрема і клітин «пам'яті», на клітинах зменшується експресія активаційних рецепторів і молекул CD. Зазвичай клітини вступають у стан анергії і не здатні відповідати на активаційні стимули.

Враховуючи, що період напіврозпаду IgG становить 21 добу, підтримка на високому рівні захисних АТ до інфекцій потребує постійної їх продукції, що, в свою чергу, потребує високої функціональної активності Т-, В-лімфоцитів та клітин «пам'яті».

Отримані нами результати свідчать, що під впливом ВЕБ-інфекції в імунній системі порушуються механізми контролю і регуляції імунних процесів і антитілоутворення. У периферичній крові знижується відсоток Т-хелперів, підвищується відсоток Т-супресорів, збільшується кількість лімфоцитів з апоптозом, зменшується кількість лімфоцитів, що експресують CD28 [8–10]. Кластер CD28 є ко-стимулюючою молекулою, за відсутності імпульсу з якого в ряду Т-лімфоцитів розвивається стан анергії, який не дозволяє Т-лімфоцитам повноцінно допомагати В-лімфоцитам у процесах антитілоутворення. Цілком імовірно, що під впливом ВЕБ-інфекції клітини «пам'яті» стають функціонально неактивними і не здатними брати участь в імунних процесах антитілоутворення.

The obtained data indicate that under the influence of EBV infection, cytokine-dependent T-cell mechanisms of regulation of antibody formation are disturbed. In previous studies, it was established that in comparison with individuals of group 1 and the control group, the content of «memory» B cells in the blood is significantly lower.

Thus, the absence of a protective level of antibodies against diphtheria and tetanus in persons who have contracted EBV infection is associated with a decrease in the content of «memory» B cells, their low functional activity, and a low ability of lymphocytes to produce regulatory cytokines of antibody formation (IL-2, IL-4, IL-5), as well as with a low ability to produce cytokines regulating (IL-15, IL-21, IL-23) the activity of «memory» cells. We consider a decrease in the content of «memory» cells in the blood, rather, as an indicator of their low functional activity and inability to take an active part in the immune processes of antibody formation. When the functional activity of any cells, including «memory» cells, decreases, the expression of activation receptors and CD molecules on the cells decreases. Usually, cells enter a state of anergy and are unable to respond to activation stimuli.

Given that the half-life of IgG is 21 days, maintaining a high level of protective antibodies against infections requires their constant production, which in turn requires high functional activity of T-, B-lymphocytes and «memory» cells.

The results obtained by us indicate that under the influence of VEB infection in the immune system, the mechanisms of control and regulation of immune processes and antibody formation are disturbed. In the peripheral blood, the percentage of T-helpers decreases, the percentage of T-suppressors increases, the number of lymphocytes with apoptosis increases, and the number of lymphocytes expressing CD28 decreases [8–10]. CD28 cluster is a co-stimulatory molecule, in the absence of an impulse from which a state of anergy develops in a number of T-lymphocytes, which does not allow full participation of T-lymphocytes in helping B-lymphocytes in antibody formation processes. It is likely that under the influence of EBV infection, «memory» cells become functionally inactive and are unable to participate in the immune processes of antibody formation.

ВИСНОВКИ

Під впливом ВЕБ-інфекції в імунній системі порушуються Т-залежні цитокінові механізми контролю і регуляції антитілоутворення.

ВЕБ-інфекція пригнічує потенціал Т-лімфоцитів продукувати основні цитокіни, регулюючи активність В-лімфоцитів.

Відсутність захисного рівня антитіл до дифтерії та правця в осіб, що перехворіли на інфекційний мононуклеоз, асоціюється зі зниженням потенціалу лімфоцитів продукувати цитокіни та дисбалансом у цитокіновій мережі.

CONCLUSIONS

T-dependent cytokine mechanisms of control and regulation of antibody formation are disrupted under the influence of EBV infection in the immune system.

EBV infection suppresses the potential of T-lymphocytes to produce basic cytokines by regulating the activity of B-lymphocytes.

The lack of a protective level of antibodies to diphtheria and tetanus in people who have contracted infectious mononucleosis is associated with a decrease in the potential of lymphocytes to produce cytokines and an imbalance in the cytokine network.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Holubovska O.A., Andreichyn M.A., Shkurban A.V. et al. Infectious Diseases: textbook (IV a. I.). Kyiv: AUS Medicine Publishing, 2022. 464 p.

REFERENCES

1. Holubovska OA, Andreichyn MA, Shkurban AV et al. Infectious Diseases: textbook (IV a. I.). Kyiv: AUS Medicine Publishing, 2022;464.

- Balfour H.H., Dunmire S.K., Hogquist K.A. Infectious mononucleosis. *Clinical & translational immunology*. 2015. № 4(2). e33 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/cti.2015.1>
- Rostgaard K., Balfour H. H., Jarrett R., Erikstrup C., Pedersen O. Primary Epstein–Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. *Plos one*. 2019. № 14(12). e0226436 p. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226436>
- Sylvester J. E., Buchanan B. K., Silva T. W. Infectious Mononucleosis: Rapid Evidence Review. *American Family Physician*. 2023. № 107(1). 71 p.
- Shetty K., Bronze M. S., Bengt E. Epstein-Barr Virus (EBV) Infectious Mononucleosis (Mono) Clinical Presentation. *Medscape*. 2021. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/222040-clinical#showall>
- Лядова Т., Попова А. Стан поствакцинального імунітету до дифтерії та правця у дорослих, що перехворіли на ВЕБ-інфекцію. *Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Серія «Медицина»*. 2023. № 47. С. 57–63. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2023-47-06>
- Лядова Т.І., Попова А.М. Стан імунної системи та характер імунних порушень у взаємозв'язку з напруженістю імунітету до дифтерії та правця в осіб, які перехворіли на ХВЕБІ. *Інфекційні хвороби*. 2023. № 3(113). С. 38–42. DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2023.3.14203>
- Лядова Т., Попова А. Взаємозв'язок між характером перебігу захворювання, рівнем антитіл до правця та дифтерії та показниками загального імунітету у дорослих, які перехворіли на інфекційний мононукл. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2023. № 11. С. 29–36. DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-04>
- Balfour Jr. H.H. The burden of Epstein- in children Barr virus infections. *Jornal de Pediatria*. 2022. № 98. P. 115–116. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2021.06.001>
- Колесник Я.В., Брюханова Т.О., Слєпченко М.Ю., Наконечна О.А., Сорокіна О.Г. Структурно-функціональний стан лімфоцитів крові хворих на інфекційний мононуклеоз із різним його перебігом. *Патологія*. 2021. № 18(3). С. 286–294. DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.3.239166>
- Balfour HH, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. *Clinical & translational immunology*. 2015;4(2):e33. DOI: <https://doi.org/10.1038/cti.2015.1>
- Rostgaard K, Balfour HH, Jarrett R, Erikstrup C, Pedersen O. Primary Epstein–Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. *Plos one*. 2019;14(12):e0226436. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226436>
- Sylvester JE, Buchanan BK, Silva TW. Infectious Mononucleosis: Rapid Evidence Review. *American Family Physician*. 2023;107(1):71. DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2023-47-06>
- Shetty K, Bronze MS, Bengt E. Epstein-Barr Virus (EBV) Infectious Mononucleosis (Mono) Clinical Presentation. *Medscape*. 2021. URL: <https://emedicine.medscape.com/article/222040-clinical#showall>
- Lyadova TI, Popova AM. Status of post-vaccination immunity to diphtheria and tetanus in adults with EBV infection. *The Journal of V.N. Karazin Kharkiv National University. Series «Medicine»*. 2023;47:57–63. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2023-47-06>
- Lyadova TI, Popova AM. Status of the immune system and character of immune disorders in relation to immunity strength to diphtheria and tetanus in persons who have had EBV infection. *Infectious diseases*. 2023;3(113):38–42. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.11603/1681-2727.2023.3.14203>
- Lyadova TI, Popova AM. 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. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-04>
- Balfour JrHH. The burden of Epstein- in children Barr virus infections. *Jornal de Pediatria*. 2022;(98):115–6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2021.06.001>
- Kolesnyk YV, Bryukhanova TO, Slepchenko MY, Nakonechna OA, Sorokina OH. Structural and functional state of blood lymphocytes of patients with infectious mononucleosis with different course. *Pathology*. 2021;18(53):286–94. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2021.3.239166>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Важливе вивчення впливу ВЕБ-інфекції на клітини вродженого імунітету.

It is important to study the effect of ebv infection on cells of innate immunity.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів.

The authors of the manuscript declare that they have no actual or potential conflict of interest.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України. Дослідження виконано на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти та науки України, 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, затяжному та хронічному перебігу хвороби та оптимізація засобів лікування»; номер державної реєстрації № 0117U004874, термін виконання 2022–2025 рр. Керівник науково-дослідної роботи – професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, декан медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, доктор медичних наук, професор Т.І. Лядова.

Financed by the state budget of Ukraine. The study was performed at the clinical base of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the Faculty of Medicine of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine. Communal non-profit enterprise of the Kharkiv Regional Council «Regional Clinical Infectious Disease Hospital» within the framework of the research topic: «The role of immune, autoimmune and metabolic disorders in the pathogenesis of the infectious process caused by bacteria, viruses, viral-bacterial associations in acute, prolonged and chronic of the course of the disease and optimization of the means of treatment» state registration No. 0117U004874, implementation period: 2022–2025; head of the scientific research work – Dean of the School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Doctors of Medicine, Full Professor T.I. Liadova.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Лядова Тетяна Іванівна – доктор медичних наук, професор, декан медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: t.lyadova@karazin.ua
моб.: +38 (050) 692-56-41

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

Попова Аліса Миколаївна – аспірант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: alisa.popova96@ukr.net
моб.: +38 (099) 045-54-25

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

Liadova Tetiana Ivanivna – Doctors of Medicine, Full Professor, Dean of the School of Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: t.lyadova@karazin.ua
tel.: +38 (050) 692-56-41

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

Popova Alisa Mykolaivna – Graduate student of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: alisa.popova96@ukr.net
tel.: +38 (099) 045-54-25

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

Рукопис надійшов
Manuscript was received
27.12.2023

Отримано після рецензування
Received after review
05.02.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
21.02.2024

Опубліковано
Published
14.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-08>
УДК: 616.72-002-053.2/.5:616-06

Незворотні пошкодження та якість життя дітей із ювенільним ідіопатичним артритом при динамічному спостереженні

Богмат Л.Ф.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5144-3686>, e-mail: bogmatlf@gmail.com
Шевченко Н.С.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4407-6050>, e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua
Головко Т.О.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3815-7874>, e-mail: golovko@karazin.ua
Фадєєва А.О.¹, <https://orcid.org/0000-0002-1652-2183>, e-mail: mdstasy@gmail.com
Павлова О.С.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2365-4827>, e-mail: pavlova@karazin.ua

¹Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

Irreversible damage and health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis in dynamics

Bogmat L.F.¹, <https://orcid.org/0000-0001-5144-3686>, e-mail: bogmatlf@gmail.com
Shevchenko N.S.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-4407-6050>, e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua
Holovko T.O.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-3815-7874>, e-mail: golovko@karazin.ua
Fadieieva A.O.¹, <https://orcid.org/0000-0002-1652-2183>, e-mail: mdstasy@gmail.com
Pavlova O.S.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0003-2365-4827>, e-mail: pavlova@karazin.ua

¹State Institute «Institute for children and adolescences health care
of the National Academy of Medical Science of Ukraine» Kharkiv, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

ювенільний артрит, коморбідність, незворотні ураження, серцево-судинна система, ліпідний спектр, нирки.

Для кореспонденції:

Шевченко Наталя Станіславівна
Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти
і науки України, кафедра педіатрії;
проспект Ювілейний, буд. 52-А,
м. Харків, Україна, 61153;
e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua

© Богмат Л.Ф., Шевченко Н.С.,
Головко Т.О., Фадєєва А.О.,
Павлова О.С., 2024.

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Хронічний прогресуючий характер перебігу ревматичних захворювань у дітей і призначена терапія супроводжуються розвитком незворотних уражень органів і систем, накопиченням метаболічних порушень. У зв'язку з наявністю ревматичного захворювання кожна третя дитина не відвідує освітній заклад і змушена навчатися вдома, у зв'язку з чим ускладнюється можливість одержання знань, що знижує рівень освіти дітей, погіршує якість життя, пов'язану зі здоров'ям, а в подальшому утруднює соціалізацію пацієнта, що суттєво впливає на трудовий і інтелектуальний потенціал країни. Зменшення віку дебюту хвороби у дітей, збільшення загальної його тривалості, інвалідизація в дитячому віці внаслідок розвитку стійких функціональних порушень, зниження показників якості життя та їх соціалізації визначають необхідність розробки і впровадження заходів щодо попередження формування незворотних стійких порушень органів і систем уже в дитячому віці, ранньої їх діагностики, покращення показників якості життя.

Мета роботи – дослідити динаміку змін незворотних пошкоджень у дітей із ювенільним ідіопатичним артритом та оцінити якість їх життя.

Матеріал та методи. Обстежено 118 хворих на ювенільний ідіопатичний артрит, із них 47 з поліартрикулярним, 43 – з олігоартрикулярним, 28 – з увеїт-асоційованим варіантами. Наявність незворотних пошкоджень вивчалась з боку серцево-судинної системи, легень, нирок, а також ліпідного спектра та системи коагуляції крові.

Результати та їх обговорення. Визначено, що у дітей з ювенільним ідіопатичним артритом протягом року хвороби відбувається збільшення розміру лівого передсердя та тенденції до зниження фракції викиду лівого шлуночка, що можуть бути початковими ознаками формування діастолічної дисфункції міокарда. Дослідження функціонального стану нирок не виявило патологічних відмінностей. На тлі базисної терапії ювенільного ідіопатичного артриту відбуваються зміни позитивного характеру: підвищення швидкості клубочкової фільтрації ($p < 0,05$), тенденція до зниження рівня креатиніну сироватки крові ($p < 0,1$). Порушення функції зовнішнього дихання за даними спірометрії встановлено у 24 (21,1%) дітей з ювенільним ідіопатичним артритом. Також зберігаються атерогенні зміни ліпідного спектра крові, але на тлі довготривалої базисної терапії

атерогенність спектра дещо знижується (зменшення рівня ліпопротеїдів низької щільності та коефіцієнта атерогенності).

Висновки. У дітей із ювенільним ідіопатичним артритом при динамічному спостереженні зберігаються незворотні позасуглобові пошкодження, а саме: серця з ознаками формування дисфункції міокарда, порушення функції зовнішнього дихання за рестриктивним типом, незворотні пошкодження нирок зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації, атерогенні зміни ліпідного спектра крові. Факторами їх стабілізації та прогресування є довготривалий перебіг захворювання зі збереженою активністю процесу, позитивність за ревматоїдним фактором та антинуклеарним антитілом.

Для цитування:

Богмат Л.Ф., Шевченко Н.С., Головко Т.О., Фадєєва А.О., Павлова О.С. Незворотні пошкодження та якість життя дітей із ювенільним ідіопатичним артритом в процесі динамічного спостереження. *Каразінський імунологічний журнал*. 2024. Т. 7, № 1(13). С. 72–83. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-08>

Key words:

juvenile arthritis, comorbidity, irreversible damage, cardiovascular system, lipid spectrum, kidneys.

For correspondence:

Shevchenko Natalia Stanislavivna
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science
of Ukraine, Department of Pediatrics;
52-a Yuvileyniy Ave., Kharkiv, Ukraine,
61153;
e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua

© Bogmat L.F., Shevchenko N.S.,
Holovko T.O., Fadieieva A.O.,
Pavlova O.S., 2024

ABSTRACT

Background. Significant limitations of the body's functional capabilities in children with rheumatic diseases are caused by the chronic, progressive nature of the course of the disease and concomitant, sometimes life-long, prescribed therapy. Thus, due to rheumatic diseases, every third patient with this pathology does not attend an educational institution and is forced to study at home, which limits the possibility of acquiring knowledge, which reduces the level of children education and the health-related quality of life. A decrease in the age of onset of rheumatic disease in children, an increase in its total duration, disability in childhood due to persistent functional disorders, a decrease in the indicators of chronic diseases and their socialization determine the need to develop and implement measures to prevent the formation of irreversible persistent disorders of organs and systems already in childhood, their early diagnostics, improvement of quality-of-life indicators.

Purpose – to determine the dynamics of changes in irreversible damage in children with juvenile idiopathic arthritis and to assess their quality of life.

Materials and Methods. 118 patients with jia were diagnosed, of which 47 were with polyarticular, 43 with oligoarticular, 28 with uveitis-associated variants. The presence of irreversible damage was studied from the side of the cardiovascular system, lungs, kidneys, as well as the lipid spectrum and blood coagulation system.

Results. It was determined that in children with juvenile idiopathic arthritis, during the year of the disease, there is an increase in the size of the left atrium and a tendency to decrease the ejection fraction of the left ventricle, which may be the initial signs of the formation and progression, first of all, of diastolic dysfunction of the myocardium.

The study of the functional state of the kidneys did not reveal any pathological differences. Against the background of the basic therapy of the main disease, positive changes occur: an increase in the level of glomerular filtration ($p < 0.05$), a tendency to decrease the level of creatinine in the blood serum ($p < 0.1$). During spirometry, 24 (21.1%) children with juvenile idiopathic arthritis were found to have a violation of the function of external respiration. Atherogenic changes in the lipid spectrum of the blood also persist, but against the background of long-term basic therapy, the atherogenicity of the spectrum is slightly reduced.

Conclusion. In children with juvenile idiopathic arthritis, under dynamic observation, irreversible heart damage with signs of myocardial dysfunction, impaired external breathing function of the restrictive type, irreversible kidney damage with a decrease of glomerular filtration, and atherogenic changes in the lipid spectrum of the blood remain. The factors of their stabilization and progression are the long-term course of the disease with the preserved activity of the process, positivity on rheumatoid factor and antinuclear antibodies.

For citation:

Bogmat LF, Shevchenko NS, Holovko TO, Fadieieva AO, Pavlova OS. Irreversible damage and health-related quality of life of patients with juvenile idiopathic arthritis in dynamics. *Karazin Journal of Immunology*. 2024;7(1(13)):72–83. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-08>

ВСТУП

Хронічний прогресуючий характер перебігу ревматичних захворювань (РЗ) у дітей і супутня, деколи на все життя призначена терапія, супроводжуються

INTRODUCTION

Significant limitations of the body's functional capabilities in children with rheumatic diseases (RD) are caused by the chronic, progressive nature of the course

розвитком незворотних уражень органів і систем, а також побічних ефектів, які проявляються порушеннями сну, емоційною лабільністю, фізичним дискомфортом, значними обмеженнями функціональних можливостей організму в цілому. При рецидивному характері перебігу РЗ постійно відбувається залучення в патологічний процес нових органів-мішеней та поглиблення органних уражень, що вже раніше сформувалися, і все це призводить до накопичення незворотних пошкоджень [1–7]. Крім того, у зв'язку з наявністю РЗ кожен третій пацієнт не відвідує освітній заклад і змушений навчатися вдома, через що ускладнюється можливість одержання знань, що знижує рівень освіти дітей, погіршує якість життя, пов'язаної зі здоров'ям (ЯЖПЗ), а в подальшому ускладнює соціалізацію особи та її працевлаштування, що суттєво впливає на трудовий і інтелектуальний потенціал країни [8, 9].

Зменшення віку дебюту РЗ у дітей, збільшення загальної його тривалості, інвалідизація в дитячому віці внаслідок розвитку стійких функціональних порушень, зниження показників ЯЖПЗ та їх соціалізації визначають необхідність розробки і впровадження заходів щодо попередження формування незворотних стійких порушень органів і систем уже в дитячому віці, ранньої їх діагностики, покращення показників ЯЖ.

Мета роботи – дослідити динаміку змін незворотних пошкоджень у дітей із ювенільним ідіопатичним артритом (ЮІА) та оцінити якість їх життя.

of the disease and concomitant, sometimes life-long, prescribed therapy. This is accompanied by the development of irreversible damage to organs and systems, as well as the appearance of side effects, which are manifested by sleep disturbances, emotional lability, physical discomfort. With the recurrent nature of the course of RD, new target organs are constantly involved in the pathological process and organ lesions that have already formed are deepened, and all this leads to the accumulation of irreversible damage [1–7]. Thus, due to rheumatic diseases, every third patient with this pathology does not attend an educational institution and is forced to study at home, which limits the possibility of acquiring knowledge, which reduces the level of children education and the health-related quality of life (HRQL). This further complicates the socialization and employment of patients, which significantly affects the labor and intellectual potential of the country [8, 9].

A decrease in the age of onset of rheumatic disease in children, an increase in its total duration, disability in childhood due to persistent functional disorders, a decrease in the indicators of chronic diseases and their socialization determine the need to develop and implement measures to prevent the formation of irreversible persistent disorders of organs and systems already in childhood, their early diagnostics, improvement of quality of life indicators.

Objective – to determine the dynamics of changes in irreversible damage in children with juvenile idiopathic arthritis and to assess their quality of life.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 118 хворих на ЮІА, з них 47 з поліартикулярним, 43 – з олігоартикулярним, 28 – з увеїт-асоційованим (ЮІА-у) варіантами. В дослідженні взяли участь 77 дівчат та 41 хлопчик, віком від 2 до 18 років ($11,11 \pm 0,38$ роки). Більшість (112 пацієнтів, 94,91%) отримували терапію метотрексатом (MTX), 30 осіб (26,79%) з них – сульфасалазином. Жоден з пацієнтів на момент огляду не отримував гормональну терапію. Тривалість хвороби, відповідно до варіанту перебігу, склала: у дітей з поліартикулярним – $49,2 \pm 6,7$ міс., з олігоартикулярним – $35,4 \pm 4,2$ міс., з ЮІА-у – $76,8 \pm 10,2$ міс., а тривалість терапії базисними засобами відповідно $28,57 \pm 4,14$, $21,35 \pm 3,07$ та $57,46 \pm 8,94$ міс. Проведено оцінку активності хвороби за анкетною шкалою JADAS27 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), функціонального стану – за шкалою CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire) та ЯЖ за анкетною PedsQLTM 4.0 Generic Core Scales. Активність хвороби визначалась як висока при балах вище 4,2 для олігоартриту та 8,5 для поліартриту. Індекс функціональної недостатності (ІФН) за CHAQ оцінювався від 0 до 3 балів, де 3 бали вважаються за найгірший результат.

Наявність незворотних пошкоджень вивчалась з боку серцево-судинної системи (ССС), легень, нирок, а також ліпідного спектра та системи коагуляції крові. Дослідження функціонального стану СССР включало визначення частоти серцевих скорочень (ЧСС), артеріального тиску (АТ), показників електрокардіографії. Морфофункціональні параметри серця вивчались шляхом ультразвукового доплерівського

MATERIALS AND METHODS

118 patients with JIA were examined, 47 of them with polyarticular, 43 with oligoarticular, and 28 with uveitis-associated (JIA-u) variants. 77 girls and 41 boys aged 2 to 18 (13.1 ± 6.7 years) took part in the study. The majority (112 patients) received methotrexate (MTX), 30 of them – MTX in combination with immunobiological therapy (29 – adalimumab, 1 – tocilizumab), 6 – with sulfasalazine. None of the patients received hormonal therapy at the time of examination. The duration of the disease, according to the variant of the course, was: in children with polyarticular – (49.2 ± 6.7), with oligoarticular – (35.4 ± 4.2), in JIA – (76.8 ± 10.2) months, and the duration of therapy with basic means, respectively, 28.57 ± 4.14 , 21.35 ± 3.07 and 57.46 ± 8.94 months.

Disease activity was evaluated according to the JADAS-27 (Juvenile Arthritis Disease Activity Score), functional status according to the CHAQ (Childhood Health Assessment Questionnaire), and quality of life according to the Peds QLTM 4.0 Generic Core Scales questionnaire.

The cardiovascular system functional state study included determination of heart rate (HR), blood pressure (BP), electrocardiography indicators. Morpho-functional parameters of the heart were studied by Doppler ultrasound (ECHO-KG, Doppler-ECHO-KG) using normative data of children of the Kharkiv region (Rak L.I., Kharkiv, 2012). Kidney function assessment was carried out on the basis of laboratory tests (general urinalysis, urinalysis according to S.S. Zimnitsky, determination of serum creatinine level. Lung's state was assessed on the basis of clinical examination, X-ray examination and the function of external respiration (FPR) according to spirometry data. Indicators

дослідження (ЕХО-КГ, Допплер-ЕХО-КГ) з використанням нормативних даних дітей Харківського регіону (Рак Л.І., Харків, 2012)). Оцінка функції нирок проводилась на підставі лабораторних показників (загальний аналіз сечі, аналіз сечі за С.С.Зімницьким, визначення швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) за оригінальною формулою Schwartz). Стан легень оцінювався на підставі клінічного та рентгенологічного обстеження, дослідження функції зовнішнього дихання (ФЗД) за даними спірографії. Визначались показники ліпідного спектра крові (рівень загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїдів низької (ЛПНЩ) та дуже низької щільності (ЛПДНЩ), коефіцієнта атерогенності (КА)) та компонентів системи згортання крові (рівень фібриногену, міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), протромбінового індексу (ПТИ), тромбінового часу (ТЧ), Д-димеру).

Для оцінки ЯЖ використано валідований для України опитувальник PedsQLTM 4.0 Generic Core Scales. Опитування стосувалось стану дитини протягом останнього тижня та за останній місяць. Анкета PedsQLTM містить 4 шкали (фізичного, емоційного, соціального та шкільного функціонування), складається з 23 питань та має 4 вікові версії (для дітей від 2 до 18 років). Варіанти відповідей можливі від «ніколи» до «майже завжди». Час заповнення анкети в середньому складав 15–20 хвилин. Оцінка отриманих результатів проводилась за методикою шкали Лікерта (найвищий результат 100 балів демонструє найкращу ЯЖ). Анкетування проходили діти від 8 років і старше та батьки дітей до 8 років. Отримані результати аналізувались з урахуванням таких параметрів: тривалість та активність захворювання, вік дебюту, кількість уражених та активних суглобів, оцінка загального стану хворого та болю за ВАШ, отримання лікування. Для визначення динаміки встановлених порушень з боку ССС, нирок, легень, ліпідного спектра і системи згортання крові проведено повторні дослідження в зазначеному обсязі через один рік.

Статистична обробка матеріалу проведена з використанням пакета прикладних програм (MSExcel, SPSS). Для визначення достовірності відмінностей отриманих результатів використовувались параметричні (t-критерій Стюдента (p), параметр кутового перетворення Фішера (φ)) й непараметричні критерії (Вілкоксона–Манна–Уїтні). Для визначення взаємозв'язків параметрів, що вивчались, використовувався кореляційний аналіз. Критичний рівень значимості для перевірки статистичних гіпотез при порівнянні груп приймався менший 0,05.

of the blood lipid spectrum (level of total cholesterol (TC), triglycerides (TG), high-density lipoprotein (HDL), low-density lipoprotein (LDL), and very low-density lipoprotein (VLDL), atherogenic index (AI)) and components of the blood coagulation system were also determined (level of fibrinogen, international normalization ratio (INR), prothrombin index (PTI), thrombin time (TH), D-dimer). The assessment of the state of internal organs was carried out after a year of the disease onset with control after 1 year (first and second study).

To assess the quality of life, the Peds QLTM 4.0 Generic Core Scales questionnaire validated for Ukraine was used for the last week and month. The Peds QLTM questionnaire contains 4 scales (physical, emotional, social and school functioning), consists of 23 questions and has 4 age versions (for children from 2 to 18 years). Answer options range from «never» to «almost always». The average time to fill out the questionnaire was 15–20 minutes. The evaluation of obtained results was carried out using the Likert scale method (the highest result of 100 points demonstrates the best quality of life). Disease activity was defined as high with scores above 4.2 for oligoarthritis and 8.5 for polyarthritis. The functional disability index (FDI) according to the CHAQ was evaluated from 0 to 3 points, where 3 is the worst result. Children aged 8 years and older and parents of children under 8 years of age completed the survey.

Repeated studies were conducted after a year in children with JIA to determine the dynamics of the established disorders of the cardiovascular system, kidneys, lungs, lipid spectrum and blood coagulation system.

Statistical analysis was carried out using a package of application programs (MSExcel, SPSS). Parametric (Student's t-test (p), Fisher's angular transformation) and non-parametric (Wilcoxon–Mann–Whitney) tests were used to determine the reliability of differences in indicators. The critical level of significance for testing statistical hypotheses when comparing groups was assumed to be 0.05.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що рівень активності за JADAS27 у дітей в підгрупах як із поліартрикулярним варіантом, так і олигоартрикулярним, був високим і склав $11,2 \pm 7,04$ та $9,8 \pm 4,2$ бали. Дуже високі показники були у 12 пацієнтів з поліартритом (від 8,5 до 19,2 бали) та у 9 – з олигоартритом (від 4,2 до 14,2 бали). Функціональний стан за CHAQ був задовільним, відповідав $0,23 \pm 0,17$ (для поліартрикулярного – $0,22 \pm 0,14$, олигоартрикулярного $0,18 \pm 0,12$ бали, що

RESULTS AND DISCUSSION

It was established that the level of activity according to JADAS-27 in children in the subgroups with both the polyarticular variant and the oligoarticular variant was high and amounted to (11.2 ± 7.04) and (9.8 ± 4.2) points. Very high indicators were found in 12 patients with polyarthritis (from 8.5 to 19.2 points) and in 9 with oligoarthritis (from 4.2 to 14.2 points). The functional status (CHAQ) was satisfactory and corresponded to (0.23 ± 0.17) (for polyarticular – (0.22 ± 0.14) , oligo-

свідчить про мінімальні функціональні порушення, збережену здатність пацієнтів до самообслуговування та комфортного виконання повсякденних справ (табл. 1).

articular (0.18 ± 0.12), which indicates minimal functional impairment in of these children, as well as patients' preserved ability to self-care and comfortably perform everyday tasks (Table 1).

Таблиця 1. Клінічна характеристика хворих, залучених до дослідження ($M \pm m$)
Table 1. Clinical characteristics of patients with JIA involved in the study ($M \pm m$)

Характеристика / Indexes	Частота / Results (n = 118)
Вік, міс. / Age, months	133,3 $\pm$ 4,6
Стать пацієнтів / Sex:	
хлопчики / Boys, n, %	41 (34,7 $\pm$ 4,5%)
дівчатка / Girls, n, %	77 (65,2 $\pm$ 3,8%)
Варіант ЮІА / due to JIA variant:	
поліартрит / Polyarthritis, n, %	47 (39,8 $\pm$ 4,5%)
олігоартрит / Oligoarthritis, n, %	43 (36,4 $\pm$ 4,5%)
ЮІА-у / Uveitis-associated JIA, n, %	28 (23,7 $\pm$ 4,1%)
Тривалість хвороби міс. / Duration of illness, months:	
загальна група / in the general group	50,7 $\pm$ 4,1
поліартикулярний ЮІА / JIA variant: polyarticular	49,2 $\pm$ 6,7
олігоартикулярний ЮІА / JIA variant: oligoarticular	35,4 $\pm$ 4,2
ЮІА-у / uveitis-associated JIA	76,8 $\pm$ 10,2
Тривалість базисної терапії, міс.: / Duration of treatment, months:	
загальна група / in the general group	32,7 $\pm$ 3,1
поліартикулярний ЮІА / JIA variant: polyarticular	28,5 $\pm$ 4,1
олігоартикулярний ЮІА / JIA variant: oligoarticular	21,3 $\pm$ 3,0
ЮІА-у / uveitis-associated JIA	57,4 $\pm$ 8,9
Активність за JADAS 27, бали: / Activity according to JADAS-27, points, due to JIA variant:	
поліартикулярний ЮІА / polyarticular	6,4 $\pm$ 0,6
олігоартикулярний ЮІА / oligoarticular	3,5 $\pm$ 0,5
ЮІА-у / uveitis-associated JIA	2,6 $\pm$ 0,5
Тривалість активної стадії, міс. / High activity (n, %), months,	
в загальній групі / in the general group	31 (26,2 $\pm$ 4,2)
поліартикулярний ЮІА / JIA variant: polyarticular	12 (25,5 $\pm$ 4,7)
олігоартикулярний ЮІА / JIA variant: oligoarticular	10 (23,2 $\pm$ 4,5)
увеїт-асоційований ЮІА / uveitis-associated JIA	9 (32,1 $\pm$ 5,4)
Кількість активних суглобів, відповідно до варіанту ЮІА / Number of active joints, considering the JIA variant:	
поліартикулярний / polyarticular	3,80 $\pm$ 0,38*
олігоартикулярний / oligoarticular	1,20 $\pm$ 0,17
увеїт-асоційований ЮІА / uveitis-associated JIA	1,25 $\pm$ 0,30
СНАQ, бали: / СНАQ, points	
загальна група / in general group	0,2 $\pm$ 0,0
поліартикулярний ЮІА / JIA variant: polyarticular	0,4 $\pm$ 0,1
олігоартикулярний ЮІА / JIA variant: oligoarticular	0,2 $\pm$ 0,6
ЮІА-у / uveitis-associated JIA	0,2 $\pm$ 0,6

Примітка:

* $p < 0,05$ – статистична достовірність відмінностей показників у хворих на різні типи артриту.

Note:

* $p < 0,05$ – statistical significance of differences in indicators in patients with different types of arthritis

Проведено аналіз змін показників морфофункціональних параметрів серця у дітей із ЮІА з інтервалом в один рік (табл. 2). Достовірних відмінностей морфофункціональних параметрів серця протягом року спостереження при дослідженні не встановлено

Changes in indicators of morpho-functional parameters of the heart in children with JIA with an interval of one year were analyzed. There were no significant differences between the heart parameters during first and second examinations, except for an increase in the

за виключенням збільшення розміру лівого передсердя та тенденції до зниження ФВ лівого шлуночка, що можуть бути початковими ознаками формування діастолічної дисфункції міокарда.

size of the left atrium and a tendency to decrease the PV of the left ventricle, which may be the initial signs of the formation and progression, first of all, of diastolic dysfunction of the myocardium (Table 2).

Таблиця 2. Динаміка змін морфофункціональних параметрів серцево-судинної системи у хворих на ЮІА (М ± м)
Table 2. Dynamics of changes in morphofunctional parameters of the cardiovascular system in patients with JIA (M ± m)

Показник / Index	1 дослідження / 1 study, n = 42	2 дослідження / 2 study, n = 42
Товщина міокарда правого шлуночка (ТМПШ), см Right ventricular outflow tract (RVT), cm	2,2 ± 0,07	2,3 ± 0,1
Діаметр аорти (ДА), см Diameter of the aorta (DAo), cm	2,1 ± 0,12	2,2 ± 0,1
Діаметр лівого передсердя (ДЛП), см Left atrium diameter (LAD), cm	2,0 ± 0,09	2,3 ± 0,1
Кінцевий діастолічний розмір лівого шлуночка (КДР ЛШ), см Left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD), cm	3,7 ± 0,13	3,9 ± 0,14
Кінцевий діастолічний об'єм лівого шлуночка (КДО ЛШ), мл Left ventricular end-diastolic volume (LVEDV), ml	60,5 ± 5,11	66,4 ± 5,79
Кінцевий систолічний розмір лівого шлуночка (КСР ЛШ), см Left ventricular end-systolic diameter (LVESD), cm	2,4 ± 0,12	2,5 ± 0,13
Кінцевий систолічний об'єм лівого шлуночка (КСО ЛШ), мл Left ventricular end-systolic volume (LVESV), ml	24,0 ± 2,28	22,4 ± 2,26
Товщина міокарда задньої стінки лівого шлуночка (ТМзс ЛЖ), см Posterior wall myocardial thickness (PWT), cm	0,6 ± 0,02	0,7 ± 0,02
Товщина міжшлуночкової перегородки (ТМШП), см Interventricular septum thickness (IVSd), cm	0,6 ± 0,03	0,6 ± 0,03
Діаметр правого шлуночка (ДПШ), см Right ventricular diameter (RVD), cm	1,8 ± 0,08	1,9 ± 0,09
Маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ), г Left ventricular myocardial mass (LVM), g	66,9 ± 8,23	70,4 ± 10,14
Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ), г/м ² Left ventricular myocardial mass index (LVMI), g/m ²	50,4 ± 3,33	47,2 ± 4,37
Ударний об'єм (УО), мл Stroke volume (SV), ml	42,4 ± 3,74	42,7 ± 2,62
Хвилинний об'єм (ХО), л/хв Minute volume (MV), l/min	3,4 ± 0,34	3,4 ± 0,37
Фракція викиду (ФВ) / Ejection fraction (EF), %	68,2 ± 1,20	66,3 ± 0,9

Примітка:

*p < 0,05 – достовірність відмінностей між першим і другим дослідженням.

Note:

*p < 0,05 – statistical significance of differences in indicators of two groups of patients.

Дослідження функціонального стану нирок не виявило патологічних відмінностей. Обстеження в динаміці (через рік) показало, що на тлі базисної терапії ЮІА відбуваються зміни позитивного характеру: підвищення ШКФ (p < 0,05), тенденція до зниження рівня креатиніну сироватки крові (p < 0,1), (табл. 3).

Разом із тим, у більшості дітей із ЮІА, серопозитивних за антинуклеарними антитілами (АНА) та/або за ревматоїдним фактором (РФ), відбуваються зміни показників функції нирок зовсім іншої спрямованості (табл. 4). У цих пацієнтів, незважаючи на базисну терапію, істотно підвищується рівень креатиніну сироватки крові (p < 0,02) та зростає протеїнурія (p < 0,02). За даними попередніх досліджень у дітей із ЮІА, при тривалості хвороби більше трьох років, відбувається формування порушень з боку нирок, які характеризуються як протеїнурією, так і порушеннями ШКФ та зниженням концентраційної функції нирок [10]. Доведено, що найбільш частим клінічним проявом ураження нирок у хворих з РЗ, в тому числі

Examination after a year of children with impaired kidney function indicators shows that, against the background of the basic therapy of the main disease, positive changes occur: an increase in the level of glomerular filtration (p < 0.05), a tendency to decrease the level of creatinine in the blood serum (p < 0.1) (Table 3).

At the same time, in most children with JIA, seropositive for ANA⁺ and/or RF⁺, there are changes in indicators of kidney function in a completely different direction (Table 4). In these patients, regardless of basic therapy, the level of serum creatinine (p < 0.02) and proteinuria (p < 0.02) increase significantly. In children with JIA, with a disease duration of more than 3 years, there is a formation of kidney disorders, which are characterized by both proteinuria and violations of the glomerular filtration rate and a decrease in kidneys concentration function [10]. It has been proven that the most frequent clinical manifestation of kidney damage in patients with RD, including JIA, is proteinuria, which can indicate the development of both amyloidosis and

і з ЮІА, є протеїнурія, яка може свідчити про розвиток як амілоїдозу, так і гломерулонефриту, однак зниження ШКФ може розвиватися і при відсутності сечового синдрому [11]. Крім того, персистуючий високий рівень С-реактивного протеїну (СРП) як мінімум протягом шести місяців, так само як і прозапальні інтерлейкіни (ІЛ-6 та ФНП- α), є незалежними предикторами зниження ШКФ при ревматоїдному артриті (РА) [12–14].

glomerulonephritis, but a decrease in GFR can also develop in the absence of urinary syndrome [11]. Persistent high levels of C-reactive protein (CRP) for at least 6 months, as well as pro-inflammatory interleukins (IL 6 and TNF- α) are independent predictors of GFR reduction [12–14].

Таблиця 3. Показники функції нирок у хворих із ЮІА в динаміці (М $\pm$ m)

Table 3. Indicators of kidney function of patients with JIA in the dynamics of observation with an interval of 1 year (M $\pm$ m)

Показник / Index	1 дослідження / 1 st study, n = 56	2 дослідження / 2 nd study, n = 56
Креатинін, ммоль/л Creatinine, mmol/l	0,074 $\pm$ 0,002	0,070 $\pm$ 0,002*
Сечовина, ммоль/л Urea, mmol/l	5,28 $\pm$ 0,21	6,13 $\pm$ 0,23*
ШКФ, мл/хв GFR, ml/min	100,26 $\pm$ 2,50	106,44 $\pm$ 2,27*
Рівень білка в добовій сечі, г/л/д Protein, g/l/d	0,032 $\pm$ 0,001	0,033 $\pm$ 0,001
Щільність сечі мінімальна, ммоль/л Density min	1,006 $\pm$ 0,001	1,009 $\pm$ 0,001
Щільність сечі максимальна, ммоль/л Density max	1,023 $\pm$ 0,001	1,022 $\pm$ 0,001

Примітка:

*p < 0,05 – достовірність відмінностей між першим і другим дослідженням.

Note:

*p < 0,05, when compared with the first group.

Таблиця 4. Динаміка показників функції нирок у пацієнтів із ЮІА при серопозитивності за АНА та/або РФ (М $\pm$ m)

Table 4. Dynamics of kidney function indicators in patients with JIA in the presence of ANA+ and/or RF+, (M $\pm$ m)

Показник / Index	1 дослідження / 1 st study, n = 24	2 дослідження / 2 nd study, n = 24
Креатинін, ммоль/л / Creatinine, mmol/l	0,065 $\pm$ 0,003	0,072 $\pm$ 0,002*
Сечовина, ммоль/л / Urea, mmol/l	5,02 $\pm$ 0,25	5,84 $\pm$ 0,28
ШКФ, мл/хв / GFR, ml/min	105,14 $\pm$ 2,50	108,67 $\pm$ 2,83
Білок, г/л/д / Protein, g/l/d	0,031 $\pm$ 0,001	0,054 $\pm$ 0,003*
Щільність min / Density min	1,007 $\pm$ 0,001	1,007 $\pm$ 0,001
Щільність max / Density max	1,021 $\pm$ 0,001	1,020 $\pm$ 0,001

Примітка:

*p < 0,02 – достовірність відмінностей між першим і другим дослідженням.

Note:

*p < 0,02 – when compared with the first group.

Порушення ФЗД за даними спірометрії встановлено у 24 (21,1%) дітей з ЮІА. Серед них переважали діти з поліарткулярним варіантом (22 пацієнти) і всі вони отримували базисну терапію метотрексатом у середній дозі (13,4 $\pm$ 1,58 мг/м²), тривалість якої становила понад 4 роки (51,9 $\pm$ 31,82 міс.).

Зміни ФЗД реєструвалися як при першому, так і при повторному (через рік) обстеженні. У всіх випадках це були порушення рестриктивного типу, що проявлялося зниженням показників форсованої життєвої ємності легень (FVC) до 80% від належної, при цьому об'єм форсованого видиху за першу секунду (FEV1) та індекс Тиффно (FEV1/FVC) залишалися у межах норми. Переважали зміни легкого ступеня (при первинному обстеженні – у 90%, при повторному – у 100%). Серед дітей із порушеннями ФЗД позитивність за РФ

During spirometry, 24 (21.1%) children with JIA were found to have a violation of the function of external respiration. Among them, children with polyarticular variant predominated (22 patients) and all of them received basic therapy with methotrexate in an average dose of (13.36 $\pm$ 1.58) mg/m², the duration of which was (51.93 $\pm$ 31.82) months. Function of external respiration violations were registered both at the first and at the second (after a year) examination.

In all cases, these were violations of the restrictive type, manifested by a decrease in the forced vital capacity of the lungs (FVC) – 80% of the appropriate FVC, while the forced expiratory volume in the first second (FEV1) and the Tiffno index (FEV1/ FVC) remained within normal limits. Changes of a mild degree prevailed (90% at the initial examination, 100% at the second examination).

встановлено в 40,0% випадків, що значно вище, ніж по групі в цілому (12,39%; $p < 0,05$).

Вважають, що серологічний профіль хворих на РА значно впливає на можливість розвитку уражень легень. Рівень РФ корелює з виразністю фіброзу легень, частотою і ступенем бронхообструкції, а при АЦЦП-позитивності існує більша частота виявлення ревматоїдних вузликів у легенях. Крім того, серологічний профіль РА визначає варіанти бронхолегеневих уражень, а також їх частоту і тяжкість, що не виключає патогенетичну роль РФ та АЦЦП у розвитку уражень респіраторного тракту при РА [15, 16]. Отже, у дітей із ЮІА, переважно із поліартикулярним варіантом захворювання, формуються незворотні ураження органів дихання у вигляді порушень ФЗД рестриктивного типу, які зберігаються при динамічному спостереженні. Факторами їх стабілізації є довготривалий перебіг захворювання зі збереженою імунологічною активністю процесу.

В ході даного дослідження було виділено 42 дитини із підвищенням рівня загального холестерину та проаналізовано динаміку показників ліпідного спектра крові цих пацієнтів (табл. 5).

Як значиться в таблиці 5, у дітей з ЮІА зберігаються атерогенні зміни ліпідного спектра крові, але на тлі довготривалої базисної терапії атерогенність спектра дещо знижується (знижуються ЛПНЩ та КА).

For children with such disorders, positivity for the rheumatoid factor was established in 40.0% of cases, which is significantly higher than for the group as a whole (%; $p < 0.05$).

It is believed that the serological profile of patients with RA significantly affects the possibility of developing lung lesions. The level of RF correlates with the severity of pulmonary fibrosis, the frequency and degree of bronchial obstruction, and with ACCP-positivity there is a higher frequency of detection of rheumatoid nodules in the lungs. In addition, the serological profile of RA determines the variants of bronchopulmonary lesions, as well as their frequency and severity, which does not exclude the pathogenetic role of RF and ACCP in the development of respiratory tract lesions in RA [15, 16].

Therefore, in children with JIA, mainly with the polyarticular variant, irreversible lesions of the respiratory organs are formed in the form of violations of the function of external breathing of the restrictive type, which persist during dynamic observation. Factors in their stabilization are the long-term course of the disease with the preserved activity of the process.

In the course of this study, 42 children with elevated total cholesterol were selected and the dynamics of the blood lipid spectrum of these patients was analyzed (Table 5).

Таблиця 5. Динаміка змін показників ліпідного спектра крові у дітей з ЮІА ($M \pm m$)
Table 5. Dynamics of changes in blood lipid spectrum indicators in children with JIA ($M \pm m$)

Показник / Index	1 дослідження / 1 st study n = 42	2 дослідження / 2 nd study n = 42
Холестерин, ммоль/л / Cholesterol, mmol/l	5,25 $\pm$ 0,12	5,18 $\pm$ 0,30
ЛПВЩ, ммоль/л / HDL, mmol/l	1,54 $\pm$ 0,09	1,53 $\pm$ 0,08
ЛПНЩ, ммоль/л / LDL, mmol/l	3,18 $\pm$ 0,15	2,63 $\pm$ 0,33*
ЛПДНЩ, ммоль/л / VLDL, mmol/l	0,41 $\pm$ 0,04	0,49 $\pm$ 0,11**
ТГ, ммоль/л / TG, mmol/l	0,95 $\pm$ 0,09	1,08 $\pm$ 0,22**
КА / CA	2,65 $\pm$ 0,19	2,23 $\pm$ 0,19*

Примітка:

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – достовірність відмінностей між першим і другим дослідженням.

Note:

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$ – when compared with the first group.

Результати епідеміологічних досліджень свідчать, що при РЗ в десятки разів підвищується кількість серцево-судинних катастроф, порівняно із загальнопопуляційними даними, що визначає соціально-економічну значущість цього питання [17]. Прискорений розвиток атеросклерозу при РА спричиняє висока імунозапальна активність захворювання, а також можливі побічні реакції протиревматичної терапії [18]. Для дорослих пацієнтів з РА розроблено профілактичні рекомендації EULAR (European League Against Rheumatism), які передбачають обов'язкові щорічні визначення сумарного коронарного ризику з додатковим уточненням тривалості захворювання (понад 10 років), позитивності за РФ та АЦЦП, наявності позасуглобових проявів хвороби, корекції традиційних факторів ризику, ефективний контроль запалення, раціональне використання потенційно небезпечних препаратів, що призначаються при лікуванні РА [20]. Для дітей подібних рекомендацій не існує.

As shown in the table 5, atherogenic changes in the blood lipid spectrum persist in children with JIA, but against the background of long-term basic therapy, the atherogenicity of the spectrum decreases slightly (LDL: $p < 0.05$; CA: $p < 0.05$).

The results of epidemiological studies show that with rheumatic diseases, the number of cardiovascular disasters increases tenfold compared to general population data, which determines the socio-economic significance of this issue [17]. Accelerated development of atherosclerosis in RA causes high immunoinflammatory activity of the disease, as well as possible side reactions of antirheumatic therapy [18, 19]. For adults, preventive recommendations of EULAR (European League Against Rheumatism) have been developed, which provide for mandatory annual determinations of the total coronary risk with additional clarification of the duration of RA (≥ 10 years), positivity on RF and ACCP, the presence of extra-articular manifestations of the disease, correction of traditional risk factors, effective

На думку М. Bullinger, якість життя (ЯЖ) дітей може бути кінцевою точкою в оцінці ефективності медичних заходів і програм лікування, їх профілактики і реабілітації [21]. За результатами проведеного опитування встановлено, що загальний показник ЯЖ дітей із ЮІА був зниженим (табл. 6). Не встановлено достовірної різниці між показниками ЯЖ хлопчиків та дівчаток. В той же час вони суттєво відрізнялись у пацієнтів в залежності від варіанту артриту. У дітей із поліартікулярним варіантом їх значення були достовірно нижчими, порівняно як з олігоартікулярним, так і увеїт-асоційованим артритом.

control of inflammation, rational use of potentially dangerous drugs prescribed in the treatment of RA [20]. There are no similar recommendations for children.

According to M. Bullinger, the quality of life of children can be the final point in evaluating the effectiveness of medical measures and treatment programs, their prevention and rehabilitation [21]. The general indicator of the quality of life of children with JIA was reduced (Table 6). No significant difference was found between the quality-of-life indicators of boys and girls. At the same time, they differed significantly in patients depending on the type of arthritis. In children with polyarticular variant, their values were significantly lower in comparison with both oligoarticular and uveitis-associated arthritis.

Таблиця 6. Показники якості життя дітей з ЮІА за анкетую PedsQL (M ± m)

Table 6. Indicators of the quality of life of children with JIA according to the PedsQL questionnaire, considering individual scales (M±m)

Діти з ЮІА / Group n = 118		Шкали показників якості життя (бали)/Scales of quality-of-life indicators (in points)				
		Функціонування:/Function:				Загальний результат General resolution
		фізичне Physical	емоційне Emotional	шкільне School	соціальне Social	
Хлопчики / Boys	41	75,5 ± 3,2	73,5 ± 2,7	62,8 ± 3,1	84,8 ± 2,4	73,6 ± 2,6
Дівчатка / Girls	77	73,6 ± 2,3	72,9 ± 5,4	65,2 ± 2,0	85,7 ± 1,7	72 ± 1,7
Поліартрит / Polyarticular	47	66,2±2,7*	75,4 ± 8,6	58,4 ±2,5*	83,0±2,5*	65,8 ± 6,3*
Олігоартрит / Oligoarticular	43	79,9 ± 3,1	75,0 ± 2,9	71,3 ± 2,9	89,4 ± 2,1	78,0 ± 2,2
ЮІА-у / JIA-u	28	80,6 ± 3,2	66,4 ± 2,9*	63,8 ± 3,2	83,4 ± 2,4	75,7 ± 2,1
В цілому/In total	118	74,3 ± 1,8	73,1 ± 1,6	64,4 ± 1,7	85,4 ± 1,4	72,6 ± 1,4

Примітка:

p* < 0,05 – достовірність відмінностей показників у групах хлопчиків та дівчаток, хворих з полі-, олігоартікулярним та увеїт-асоційованими варіантами артриту.

Note:

p* < 0,05 – statistical significance of differences in indicators in patients with poly-oligoarticular and uveitis-associated variants of arthritis.

Незалежно від варіанту артриту нижчими загальні показники ЯЖ були за останній тиждень, в порівнянні з їх значеннями за місяць, та мали слабку кореляцію з тривалістю хвороби (r = 0,272; p < 0,05), проте відмічався тісний кореляційний зв'язок з показниками активності за JADAS27 (r = 0,784; p < 0,05). Встановлено, що варіант перебігу захворювання (полі-, оліго-, увеїт-асоційований) визначає характер і терміни розвитку порушень емоційної складової ЯЖ. Для дітей із поліартритом перший рік захворювання є найбільш уразливим, а для дітей із увеїт-асоційованим артритом – збільшення тривалості захворювання збільшує симптоми порушень емоційного стану [22].

Отже, визначення показників окремих шкал ЯЖ дає повноцінне розуміння картини захворювання кожного окремого пацієнта, що дозволить вчасно та персоналізовано корегувати терапію дітей із ЮІА.

Regardless of the type of arthritis, overall quality of life indicators was lower in the last week, compared to their values in a month, and had a weak correlation with the duration of the disease (r = 0.272; p < 0.05), however, there was a close correlation with activity indicators for JADAS27 (r = 0.784; p < 0.05).

It was established that the variant of the course of the disease (poly-, oligo-, uveitis-associated) determines the nature and timing of the development of disorders of the emotional component of QoL. For children with polyarthritis, the first year of the disease is the most vulnerable, and for children with uveitis-associated arthritis, increasing the duration of the disease increases the symptoms of emotional disorders [22].

Therefore, determining the indicators of individual scales of QoL provides a full understanding of the disease picture of each individual patient, which will allow timely and personalized correction of therapy for children with JIA.

ВИСНОВКИ

У дітей із ЮІА при динамічному спостереженні зберігаються незворотні позасуглобові пошкодження, а саме: серця з ознаками формування дисфункції міокарда (збільшення розміру лівого передсердя та тенденція до зниження ФВ лівого шлуночка), порушення функції зовнішнього дихання (зниження

CONCLUSIONS

In children with JIA, under dynamic observation, irreversible heart damage with signs of myocardial dysfunction (an increase in the size of the left atrium and a tendency to decrease the PV of the left ventricle), impaired external breathing function (ecrease in forced vital capacity of the lungs to 80%). Against the back-

показників форсованої життєвої ємності легень до 80%). На тлі лікування відбувається поліпшення стану нирок (зниження рівня креатиніну крові та підвищення ШКФ) та позитивні зміни ліпідного спектра крові (зменшення рівня ЛПНЩ і коефіцієнта атерогенності). Факторами стабілізації та прогресування незворотних уражень є довготривалий перебіг захворювання зі збереженою активністю процесу, позитивність за РФ та АНА.

ground of treatment, there is an improvement in the condition of the kidneys (a decrease in blood creatinine and an increase in GFR) and positive changes in the lipid spectrum of the blood (a decrease in the level of LDL and the atherogenic factor). The factors of stabilization and progression of irreversible lesions are the long-term course of the disease with the preserved activity of the process, positivity on RF and ANA.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Tharwat S., Nassar M.K., Salem K.M., Nassar M.K. Extraarticular manifestations of juvenile idiopathic arthritis and their impact on health-related quality of life. *Clinical Rheumatology*. 2024. № 43(7). P. 2295–2305. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-024-07008-0>
2. Fazaa A., Ben Salem N., Miladi S., Boussaa H., Souabni L., Ouenniche K. et al. Assessment of articular and extra-articular damage in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018. № 76(2). 1735 p. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.3173>
3. Del Giudice E., Simio C., Scala A., Di Coste A., La Torre G., Spadea L. et al. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in the era of biological therapy: how the disease changed in more than 20 years of observation in a tertiary referral center in Rome (Italy). *International Ophthalmology*. 2022. № 42(3). P. 775–784. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10792-021-02043-1>
4. Tarakçı E., Arman N., Barut K., Şahin S., Adroviç A., Kasapçopur Ö. Fatigue and sleep in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2019. № 49(1). P. 58–65. DOI: <https://doi.org/10.3906/sag-1711-167>
5. Liu W.Y., Li H.M., Jiang H., Zhang W.K. Effect of exercise training on health, quality of life, exercise capacity in juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatric Rheumatology Online Journal*. 2024. № 22(1). 33 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12969-024-00967-3>
6. Poli S., Sciorio F., Piacentini G., Pietrobelli A., Pecoraro L., Pieropan S. Acute Respiratory Failure in Autoimmune Rheumatic Diseases: A Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2024. № 13(10). 3008 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13103008>
7. Tharwat S., El-Gazzar I.I., Shereef R.E.I., Ismail F., Ali F., Taha Hanan. et al. Damage in rheumatic diseases: Contemporary international standpoint and scores emerging from clinical, radiological and machine learning. *The Egyptian Rheumatologist*. 2024. № 46.1. P. 12–18. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2023.11.002>
8. Fair D.C., Rodriguez M., Knight A.M., Rubinstein T.B. Depression And Anxiety In Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis: Current Insights And Impact On Quality Of Life. A Systematic Review. *Open Access Rheumatol*. 2019. № 11. P. 237–252. DOI: <https://doi.org/10.2147/OARRR.S174408>
9. Pinquart M. Health-Related Quality of Life of Young People With and Without Chronic Conditions. *Journal of Pediatric Psychology*. 2020. № 45(7). P. 780–792. DOI: <https://doi.org/10.1093/jp.ipsy/jsaa052>
10. Богмат Л.Ф., Ніконова В.В., Шевченко Н.С., Бессонова І.М. Особливості порушень функціонування нирок у дітей із системним червоним вовчаком та ювенільним ідіопатичним артритом. *Здоров'я дитини*. 2017. № 12(6). P. 663–669. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.12.6.2017.112834>
11. Giudice E.D., Marcellino A., Hoxha S., Martucci V., Sansevierio M., Bloise S. et al. Proteinuria and hematuria as early signs of renal involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Frontiers in Pediatrics*. 2024. № 12. 1395961 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1395961>
12. Shankar A., Sun L., Klein B.E., Lee K.E., Muntner P., Nieto F.J. et al. Markers of inflammation predict the long-term risk of developing chronic kidney disease: a population – based cohort study. *Kidney International*. 2011. № 80(11). P. 1231–1238. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.2011.283>
13. Li Z., Chung A.C.K., Zhou L., Huang X.R., Liu F., Fu P. et al. C-reactive protein promotes acute renal inflammation and fibrosis in unilateral ureteral obstructive nephropathy in mice. *Laboratory Investigation*. 2011. № 91(6). P. 837–851. DOI: <https://doi.org/10.1038/labinvest.2011.42>
14. Galarraga B., Khan F., Kumar P., Pullar T., Belch J.J. C-reactive protein: the underlying cause of microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008. № 47(12). P. 1780–1784. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken386>
15. Giles J.T., Danoff S.K., Sokolove J., Wagner C.A., Winchester R., Pappas D.A. et al. Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014. № 73(8). P. 1487–1494. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203160>
1. Harwat S., Nassar MK, Salem KM, Nassar MK. Extraarticular manifestations of juvenile idiopathic arthritis and their impact on health-related quality of life. *Clinical Rheumatology*. 2024;43(7):2295–305. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10067-024-07008-0>
2. Fazaa A., Ben Salem N., Miladi S., Boussaa H., Souabni L., Ouenniche K. et al. Assessment of articular and extra-articular damage in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2018;76(2):1735. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2022-eular.3173>
3. Del Giudice E, Simio C, Scala A, Di Coste A, La Torre G, Spadea L. et al. Juvenile idiopathic arthritis-associated uveitis in the era of biological therapy: how the disease changed in more than 20 years of observation in a tertiary referral center in Rome (Italy). *International Ophthalmology*. 2022;42(3):775–84. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10792-021-02043-1>
4. Tarakçı E, Arman N, Barut K, Şahin S, Adroviç A, Kasapçopur Ö. Fatigue and sleep in children and adolescents with juvenile idiopathic arthritis: a cross-sectional study. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 2019;49(1):58–65. DOI: <https://doi.org/10.3906/sag-1711-167>
5. Liu WY, Li HM, Jiang H, Zhang WK. Effect of exercise training on health, quality of life, exercise capacity in juvenile idiopathic arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pediatric Rheumatology Online Journal*. 2024;22(1):33. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12969-024-00967-3>
6. Poli S, Sciorio F, Piacentini G, Pietrobelli A, Pecoraro L, Pieropan S. Acute Respiratory Failure in Autoimmune Rheumatic Diseases: A Review. *Journal of Clinical Medicine*. 2024;13(10):3008. DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm13103008>
7. Tharwat S, El-Gazzar II, Shereef REI, Ismail F, Ali F, Taha H et al. Damage in rheumatic diseases: Contemporary international standpoint and scores emerging from clinical, radiological and machine learning. *The Egyptian Rheumatologist*. 2024;46.1:12–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejr.2023.11.002>
8. Fair DC, Rodriguez M, Knight AM, Rubinstein TB. Depression And Anxiety In Patients With Juvenile Idiopathic Arthritis: Current Insights And Impact On Quality Of Life. A Systematic Review. *Open Access Rheumatol*. 2019;11:237–52. DOI: <https://doi.org/10.2147/OARRR.S174408>
9. Pinquart M. Health-Related Quality of Life of Young People With and Without Chronic Conditions. *Journal of Pediatric Psychology*. 2020;45(7):780–92. DOI: <https://doi.org/10.1093/jp.ipsy/jsaa052>
10. Bohmat LF, Nikonova VV, Shevchenko NS, Bessonova IM. Features of renal dysfunction in children with systemic lupus erythematosus and juvenile idiopathic arthritis. *Child's Health*. 2017;12(6):663–9. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.12.6.2017.112834>
11. Giudice ED, Marcellino A, Hoxha S, Martucci V, Sansevierio M, Bloise S et al. Proteinuria and hematuria as early signs of renal involvement in juvenile idiopathic arthritis. *Frontiers in Pediatrics*. 2024;12:1395961. DOI: <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1395961>
12. Shankar A, Sun L, Klein BE, Lee KE, Muntner P, Nieto FJ et al. Markers of inflammation predict the long-term risk of developing chronic kidney disease: a population – based cohort study. *Kidney International*. 2011;80(11):1231–8. DOI: <https://doi.org/10.1038/ki.2011.283>
13. Li Z, Chung ACK, Zhou L, Huang XR, Liu F, Fu P et al. C-reactive protein promotes acute renal inflammation and fibrosis in unilateral ureteral obstructive nephropathy in mice. *Laboratory Investigation*. 2011;91(6):837–51. DOI: <https://doi.org/10.1038/labinvest.2011.42>
14. Galarraga B, Khan F, Kumar P, Pullar T, Belch JJ. C-reactive protein: the underlying cause of microvascular dysfunction in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47(12):1780–4. DOI: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ken386>
15. Giles JT, Danoff SK, Sokolove J, Wagner CA, Winchester R, Pappas DA et al. Association of fine specificity and repertoire expansion of anticitrullinated peptide antibodies with rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(8):1487–94. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-203160>

16. Zhu J., ZhouY., Chen X., Li J. A metaanalysis of the increased risk of rheumatoid arthritis-related pulmonary disease as a result of serum anticitrullinated protein antibody positivity. *The Journal of Rheumatology*. 2014. № 41(7). P. 1282–1289. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.131341>
17. Gistera A., Hansson G. K. The immunology of atherosclerosis. *Nature Reviews Nephrology*. 2017. № 13(6). P. 368–380. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.5>
18. Zhang J., Chen L., Delzell E., Muntner P., Hillegass W.B., Safford M.M. et al. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014. № 73(7). P. 1301–1308. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204715>
19. Boffa M.B., Kosciński M.L. Lipoprotein (a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? *Journal of Lipid Research*. 2016. № 57(5). P. 745–757. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.R060582.20>
20. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D., Dijkmans B.A., Nicola P., Kvien T.K. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010. № 69(2). P. 325–331. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2009.113696>
21. Bullinger M., Alonso J., Apolone G., Leplège A., Sullivan M., Wood-Dauphinee S. et al. Translating health status questionnaires and evaluating their quality: the IQOLA Project approach. International Quality of Life Assessment. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1998. № 51(11). P. 913–923. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(98\)00082-1](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(98)00082-1)
22. Богмат Л.Ф., Фадеева А.О. Емоційна складова якості життя пацієнтів з ювенільним ідіопатичним артритом. *Сучасна педіатрія*. 2022. № 7(127). С. 21–28. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2022.127.21>
16. Zhu J., ZhouY., ChenX., Li J. A metaanalysis of the increased risk of rheumatoid arthritis-related pulmonary disease as a result of serum anticitrullinated protein antibody positivity. *The Journal of Rheumatology*. 2014;41(7):1282–9. DOI: <https://doi.org/10.3899/jrheum.131341>
17. Gistera A., Hansson G.K. The immunology of atherosclerosis. *Nature Reviews Nephrology*. 2017;13(6):368–80. DOI: <https://doi.org/10.1038/nrneph.2017.5>
18. Zhang J., Chen L., Delzell E., Muntner P., Hillegass W.B., Safford M.M. et al. The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;73(7):1301–8. DOI: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2013-204715>
19. Boffa M.B., Kosciński M.L. Lipoprotein (a): truly a direct prothrombotic factor in cardiovascular disease? *Journal of Lipid Research*. 2016;57(5):745–57. DOI: <https://doi.org/10.1194/jlr.R060582.20>
20. Peters M.J., Symmons D.P., McCarey D., Dijkmans B.A., Nicola P., Kvien T.K. et al. EULAR evidence-based recommendations for cardiovascular risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory arthritis. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2010;69(2):325–31. DOI: <https://doi.org/10.1136/ard.2009.113696>
21. Bullinger M., Alonso J., Apolone G., Leplège A., Sullivan M., Wood-Dauphinee S. et al. Translating health status questionnaires and evaluating their quality: the IQOLA Project approach. International Quality of Life Assessment. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1998;51(11):913–23. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(98\)00082-1](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(98)00082-1)
22. Bohmat L.F., Fadeeva A.O. Emotional component of quality of life in patients with juvenile idiopathic arthritis. *Modern Pediatrics*. 2022;7(127):21–8. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2022.127.21>

Перспективи подальших досліджень

Багаторічний перебіг ЮІА при дебюті захворювання в ранньому дитячому віці є передумовою нашарування стійких незворотних змін з боку внутрішніх органів і систем. Агресивне інтенсивне лікування запального процесу при ЮІА, для якого застосовується все більш широкий спектр базисних препаратів, може сприяти попередженню негативного перебігу захворювання та його наслідків. Тому дослідження в рамках зазначених проблем має продовжуватись для визначення заходів попередження незворотних ушкоджень.

Prospects for further research

The long-term course of JIA with the debut of the disease in early childhood is a prerequisite for the layering of persistent irreversible changes on the part of internal organs and systems. Aggressive intensive treatment of the inflammatory process in JIA, for which an increasingly wide range of basic drugs is used, can contribute to the prevention of the negative course of the disease and its consequences. Therefore, research within the framework of these problems should continue to determine measures to prevent irreversible damage.

Конфлікт інтересів

Автори рукопису свідомо засвідчують відсутність фактичного або потенційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи.

Conflict of interest

The authors of the manuscript declare that they have no actual or potential conflict of interest regarding the results of this work.

Інформація про фінансування

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Funding information

Financed by the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Богмат Людмила Феодосіївна – доктор медичних наук, професор, головний науковий співробітник відділення ревматології та коморбідних станів Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України»; проспект Ювілейний, буд. 52-а, м. Харків, Україна, 61153;
е-mail: bogmatlf@gmail.com
тел.: +38 (057) 262-50-19

Внесок автора: планування дослідження, коректування виконаної роботи, аналіз отриманих результатів.

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Bogmat Liudmyla Feodosiivna – Doctor of Medical Sciences, professor, chief researcher of the department of rheumatology and comorbid conditions of the State Institute «Institute for children and adolescences health care of the National Academy of Medical Science of Ukraine»; 52-a Yuvileyniy Ave., Kharkiv, Ukraine, 61153;
e-mail: bogmatlf@gmail.com;
tel.: +38 (057) 262-50-19

Author's contribution: research planning, correction of the performed work, analysis of the obtained results.

Шевченко Наталя Станіславівна – доктор медичних наук, завідувачка кафедри педіатрії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; провідний науковий співробітник відділення ревматології та коморбідних станів Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України»; проспект Ювілейний, буд. 52-а, м. Харків, Україна, 61153;
e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua
тел.: +38 (057) 262-50-19

Внесок автора: редагування статті; остаточне затвердження статті.

Головко Тетяна Олексіївна – завідувачка відділення ревматології та коморбідних станів Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України»; доцент кафедри педіатрії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: golovko@karazin.ua
тел.: +38 (057) 262-50-19

Внесок автора: редагування статті; остаточне затвердження статті.

Фадєєва Анастасія Олександрівна – аспірант відділення ревматології та коморбідних станів Державної установи «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків Національної академії медичних наук України»; проспект Ювілейний, буд. 52-а, м. Харків, Україна, 61153;
e-mail: mdstasy@gmail.com
тел.: +38 (057) 262-50-19

Внесок автора: проведення дослідження, збір даних, статистична обробка.

Павлова Ольга Сергіївна – доцент кафедри педіатрії Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: pavlova@karazin.ua

Внесок автора: редагування статті; статистична обробка.

Shevchenko Natalia Stanislavivna – Doctor of Medical Sciences, Head of the Department of Pediatrics of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; leading researcher of the Department of rheumatology and comorbid conditions of the State Institute «Institute for children and adolescences health care of the National Academy of Medical Science of Ukraine»; 52-a Yuvileyniy Ave., Kharkiv, Ukraine, 61153;
e-mail: natalia.shevchenko@karazin.ua
tel.: +38 (057) 262-50-19

Author's contribution: editing of the article; final approval of the article.

Holovko Tetiana Oleksiivna – Head of the Department of Rheumatology and Comorbid Conditions of the State Institute «Institute for children and adolescences health care of the National Academy of Medical Science of Ukraine»; Associate Professor of the Department of Pediatrics of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: golovko@karazin.ua
tel.: +38 (057) 262-50-19

Author's contribution: editing of the article; final approval of the article.

Fadieieva Anastasiia Oleksandrivna – postgraduate student of the Department of Rheumatology and comorbid conditions of the State Institute «Institute for children and adolescences health care of the National Academy of Medical Science of Ukraine»; 52-a Yuvileyniy Ave., Kharkiv, Ukraine, 61153;
e-mail: mdstasy@gmail.com
phone: +38 (057) 262-50-19

Author's contribution: research data collection, statistical processing.

Pavlova Olga Sergiivna – associate professor of the Department of Pediatrics of V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: pavlova@karazin.ua

Author's contribution: editing of the article; statistical processing.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
20.12.2023

Отримано після рецензування
Received after review
15.02.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
21.02.2024

Опубліковано
Published
14.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-09>
УДК: 616.94-07:616-003.9:615.361:576.362



Терапевтичний потенціал екзосом із мезенхімальних стромальних клітин при сепсисі

Матвєєнко М.С.¹, <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua
Гладких Ф.В.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
Олексюк О.Б.³, <https://orcid.org/0000-0002-6150-9033>, e-mail: o.oleksiuk@meduniv.lviv.ua

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

²Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва
Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

³Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Міністерства охорони здоров'я України, Львів, Україна

Therapeutic potential of exosomes from mesenchymal stromal cells in sepsis

Matvieienko M.S.¹, <https://orcid.org/0000-0002-0388-138X>, e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua
Hladkykh F.V.^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>, e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com
Oleksiuk O.B.³, <https://orcid.org/0000-0002-6150-9033>, e-mail: o.oleksiuk@meduniv.lviv.ua

¹V.N. Karazin Kharkiv National University

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

²State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology
of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

³Danylo Halytsky Lviv National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Lviv, Ukraine

Ключові слова:

сепсис, позаклітинні везикули, екзосоми, мезенхімальні стромальні клітини, гострий респіраторний дистрес-синдром, гостре пошкодження нирок, дисфункція міокарда, ураження печінки.

Для кореспонденції:

Гладких Федір Володимирович
Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», відділ радіології;
вул. Григорія Сковороди, буд. 82,
м. Харків, Україна, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

© Матвєєнко М.С., Гладких Ф.В.,
Олексюк О.Б., 2024.

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Всесвітня організація охорони здоров'я визнала сепсис одним із глобальних пріоритетів охорони здоров'я. Сепсис визначається як розвиток небезпечної для життя поліорганної дисфункції, спричиненої нерегульованою імунною реакцією організму на інфекцію, що є безпосередньою причиною смерті тяжкохворих пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії. Незважаючи на досягнення в інфузійній реанімації, застосуванні антибіотиків і підтримці органів, що разом зменшили смертність у лікарні, пацієнти із сепсисом демонструють підвищену віддалену захворюваність та смертність. Багато людей, які пережили сепсис, страждають від тривалих фізичних і когнітивних розладів і мають вищий рівень смертності, ніж серед населення в цілому. На сьогодні кілька доклінічних досліджень визнали мезенхімальні стромальні клітини (МСК) новим інструментом для терапії сепсису через їх здатність пригнічувати запальну реакцію.

Мета роботи – дати оцінку перспективності дослідження терапевтичної ефективності похідних мезенхімальних стромальних клітин при сепсисі.

Матеріали та методи. Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection, та Google Scholar, у яких висвітлювались відомості про терапевтичні ефекти екзосом, отриманих з МСК при сепсисі. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: сепсис, позаклітинні везикули, екзосоми, мезенхімальні стромальні клітини, гострий респіраторний дистрес-синдром, гостре пошкодження нирок, дисфункція міокарда, ураження печінки. На другому етапі вивчали резюме статей та виключали публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантності досліджень.

Результати та їх обговорення. Зважаючи на ключові патогенетичні ланки сепсису, наведено характеристику відомостей про терапевтичну ефективність екзосом з МСК при чотирьох провідних синдромах сепсису – при гострому ураженні легень, при ушкодженні нирок, при серцево-судинних розладах та на тлі пошкодження печінки, спричиненого сепсисом. Гостре ураження легень є найпоширенішим ураженням органів у пацієнтів із сепсисом, що підвищує смертність до 40%. Екзосоми є ключовими факторами взаємодії легеневого ендотелію з сусідніми та циркулюючими клітинами та медіаторами для модуляції локального імунного тромбозу, адгезії запальних клітин та цілісності альвеолярних одиниць. Низка

експериментальних досліджень продемонструвала ефективність застосування екзосом з МСК при змодельованому гострому ураженні легень у тварин. Гостре пошкодження нирок (ГПН) зустрічається у 20% хворих з сепсисом, а ураження серця є поширеним розладом у пацієнтів із сепсисом, і приблизно у 50% пацієнтів із сепсисом виявляють ознаки дисфункції міокарда. Запалення та коагуляція є критичними ланками при сепсисі, які включають лейкоцити, тромбоцити та судинні ендотеліальні клітини. Гепатопротективна активність екзосом з МСК продемонстрована на цілій низці гострих уражень печінки, зокрема індукованих тетрахлорметаном, конканаваліном А та моделі ішемічно-реперфузійного ушкодження печінки.

Висновки. Низка досліджень продемонстрували, що секретом, отриманий із МСК, проявляє терапевтичні ефекти, подібні до тих, що спостерігаються після трансплантації МСК. Екзосоми, отримані як з імунних, так і з неімунних клітин, відіграють важливу роль в імунній регуляції, яка може сприяти розвитку патології багатьох захворювань через посередництво імунної стимуляції або пригнічення. Екзосоми, отримані з МСК, мають протективну активність при провідних синдромах сепсису – при гострому ураженні легень, при ушкодженні нирок, при серцево-судинних розладах та на тлі пошкодження печінки, спричиненого сепсисом.

Для цитування:

Матвієнко М.С., Гладких Ф.В., Олексюк О.Б. Терапевтичний потенціал екзосом із мезенхімальних стромальних клітин при сепсисі. *Каразінський імунологічний журнал*. 2024. Т. 7, № 1(13). С. 84–97. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-09>

Key words:

sepsis, extracellular vesicles, exosomes, mesenchymal stromal cells, acute respiratory distress syndrome, acute kidney injury, myocardial dysfunction, liver damage.

For correspondence:

Hladkykh Fedir Volodymyrovych
State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Radiology Department;
82 Hryhoriia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

© Matvieienko M.S., Hladkykh F.V.,
Oleksyuk O.B., 2024

ABSTRACT

Background. The World Health Organization has recognized sepsis as one of the global health priorities. Sepsis is defined as the development of life-threatening multiple organ dysfunction caused by an unregulated immune response of the body (systemic inflammatory response syndrome) to infection, which is the direct cause of death of critically ill patients in the intensive care unit. Despite advances in infusion resuscitation, antibiotic use, and organ support that have combined to reduce in-hospital mortality, patients with sepsis exhibit increased long-term morbidity and mortality. Many sepsis survivors suffer long-term physical and cognitive impairments and have a higher mortality rate than the general population. To date, several preclinical studies have identified mesenchymal stromal cells (MSCs) as a novel tool for sepsis therapy due to their ability to suppress the inflammatory response.

Purpose – to give an assessment of the prospective study of the therapeutic effectiveness of MSC derivatives in sepsis.

Materials and Methods. Publications were selected based on the databases PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection, and Google Scholar, which covered information on the therapeutic effects of exosomes obtained from MSCs in sepsis. At the first stage, literature sources were searched using key words: sepsis, extracellular vesicles, exosomes, mesenchymal stromal cells, acute respiratory distress syndrome, acute kidney injury, myocardial dysfunction, liver damage. At the second stage, summaries of articles were studied and publications that did not meet the research criteria were excluded. At the third stage, the full texts of the selected articles were studied for compliance with the criteria for inclusion in the literature list and research relevance.

Results. Taking into account the key pathogenetic links of sepsis, the data on the therapeutic effectiveness of exosomes from MSCs in four leading sepsis syndromes – acute lung injury, kidney damage, cardiovascular disorders, and liver damage caused by sepsis – are described. Acute lung injury is the most common organ injury in patients with sepsis, increasing mortality to 40%. Exosomes are key effectors of pulmonary endothelial interactions with neighboring and circulating cells and mediators for modulating local immune thrombosis, inflammatory cell adhesion, and alveolar unit integrity. A number of experimental studies have demonstrated the effectiveness of using exosomes from MSCs in simulated acute lung injury in animals. Acute kidney injury (AKI) occurs in 20% of patients with sepsis, and cardiac involvement is a common disorder in patients with sepsis, and approximately 50% of patients with sepsis show signs of myocardial dysfunction. Inflammation and coagulation are critical components in sepsis, involving leukocytes, platelets, and vascular endothelial cells. Hepatoprotective activity of exosomes from MSCs has been demonstrated in a number of acute liver injuries, in particular those induced by tetrachloromethane, concanavalin A, and ischemia-reperfusion liver injury models.

Conclusions. A number of studies have demonstrated that MSC-derived secretome exhibits therapeutic effects similar to those seen after MSC transplantation. Exosomes derived from both immune and non-immune cells play an important role in immune regulation, which can contribute to the pathology of many diseases by mediating immune stimulation or suppression. Exosomes obtained from MSCs have protective

activity in the leading syndromes of sepsis – in acute lung injury, in kidney damage, in cardiovascular disorders and against the background of liver damage caused by sepsis.

For citation:

Matvieienko MS, Hladkykh FV, Oleksiuk OB. Therapeutic potential of exosomes from mesenchymal stromal cells in sepsis. *Karazin Journal of Immunology*. 2024;7(1(13)):84–97. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-09>

ВСТУП

Сепсис визначається як розвиток небезпечної для життя поліорганної дисфункції (MODS), спричиненої нерегульованою імунною реакцією організму (*systemic inflammatory response syndrome – SIRS*) на інфекцію, що є безпосередньою причиною смерті тяжкохворих пацієнтів у відділенні інтенсивної терапії [1, 2]. Всесвітня організація охорони здоров'я визнала сепсис одним із глобальних пріоритетів охорони здоров'я [3]. За час вивчення сепсису його визначення та діагностичні критерії тричі переглядалися Європейським товариством інтенсивної терапії та Товариством реаніматології у 1991 р. (Sepsis-1), 2001 р. (Sepsis-2) та востаннє у 2016 р. (Sepsis-3), що вказує на актуальність потреби оновлення постулатів щодо зазначеної патології у найближчі роки [2].

Згідно зі звітом «Глобальний тягар хвороб» в усьому світі було зареєстровано 48,9 мільйони випадків сепсису з рівнем смертності 22,5%, що становить майже 20% усіх смертей у світі [3–5]. За даними Vincent J.L. та співавт. смертність при сепсисі коливається від 25–30 до 50% у пацієнтів із септичним шоком, але вона може досягати 90% при розвитку поліорганної дисфункції із залученням чотирьох або більше систем органів [6–8].

Країни з високим рівнем доходів повідомили про глобальну оцінку у 31,5 млн випадків сепсису, з потенційно 5,3 млн смертельних випадків щорічно [9]. На додаток до високого тягаря, пов'язаного зі здоров'ям, сепсис та септичний шок є одними із найдорожчих патологічних станів для лікування, з оціночним річним тягарем для охорони здоров'я в 24 млрд доларів [10].

Ramanathan R. та співавт. [11] при аналізі даних 25522 прооперованих пацієнтів встановили, що за час перебування у стаціонарі у 863 пацієнтів (3,38%) розвинувся сепсис. Дослідники відзначили, що захворюваність на сепсис була найвищою у тих, хто проходив кардіоторакальні процедури (8,39%), порівняно з операціями після травми / невідкладної допомоги (7,5%) і пластичною / реконструктивною хірургією (5,3%). У разі летальних випадків, пов'язаних із сепсисом, найпоширенішими джерелами інфекції були інфекції дихальних шляхів (39,5%), бактеріємія / септицемія (35,1%) та шлунково-кишкові інфекції (31,6%) [11, 12].

Незважаючи на досягнення в інфузійній реанімації, застосуванні антибіотиків і замісної терапії органної недостатності, у пацієнтів із сепсисом визначається підвищений рівень віддаленої захворюваності і смертності. Багато людей, які пережили сепсис, страждають від тривалих фізичних і когнітивних розладів і мають вищий рівень смертності, ніж серед населення в цілому [13]. Зокрема, у тих, хто пережив сепсис, смертність становить 15% протягом першого

INTRODUCTION

Sepsis is defined as the development of life-threatening multiple organ dysfunction (MODS) caused by an unregulated immune response of the body (systemic inflammatory response syndrome – SIRS) to infection, which is the direct cause of death of critically ill patients in the intensive care unit [1, 2]. The World Health Organization has recognized sepsis as one of the global health priorities [3]. During the study of sepsis, its definition and diagnostic criteria were revised three times. The European Society of Intensive Care and the Society of Reanimatology in 1991 (Sepsis-1), 2001 (Sepsis-2) and most recently in 2016 (Sepsis-3) changed the definition, which indicates the urgency of the need to update postulates regarding the specified pathology in the coming years [2].

According to the Global Burden of Disease Study, 48.9 million cases of sepsis were reported worldwide with a mortality rate of 22.5%, accounting for almost 20% of all deaths worldwide [3–5]. According to Vincent J.L. et al., mortality in sepsis ranges from 25–30% to 50% in patients with septic shock, but it could reach 90% in the development of multiple organ dysfunction syndrome involving four or more organ systems [6–8].

In high-income countries, a global estimate of 31.5 million cases of sepsis, with potentially 5.3 million deaths annually, has been reported [9]. In addition to the high health burden, sepsis and septic shock are among the most expensive pathological conditions to treat, with an estimated annual health care burden of \$24 billion [10].

Ramanathan R. et al. [11], in the analysis of the data found that during the stay in the hospital, 863 patients (3.38%) out of 25,522 who underwent surgical interventions developed sepsis. The researchers found, the incidence of sepsis was highest in patients with procedures performed by cardiothoracic surgery (8.39%), trauma/acute care surgery (7.5%), and plastic/reconstructive surgery (5.3%). The most common infectious sources in sepsis-related deaths were pulmonary infections (39.5%), blood stream infections (35.1%), and gastrointestinal infections (31.6%) [11, 12].

Despite advances in infusion resuscitation, antibiotic use, and organ support that have combined to reduce in-hospital mortality, patients with sepsis exhibit increased long-term morbidity and mortality. Many sepsis survivors suffer long-term physical and cognitive impairments and have a higher mortality rate than the general population [13]. In particular, in sepsis survivors, the mortality rate is 15% during the first year after hospital discharge and 6–8% per year for the next 5 years [10].

Today, the need to improve the understanding of the pathobiochemistry of sepsis and to identify new biological targets for the development of innovative

року після виписки з лікарні, та 6–8% на рік протягом наступних 5 років [10].

На сьогодні залишається актуальною потреба у вдосконаленні розуміння патобіохімії сепсису та визначення нових біологічних мішеней для розробки інноваційних терапевтичних засобів. Численні дослідження показують, що сепсис характеризується не тільки раннім тяжким запаленням, але й одночасним станом імуносупресії, який може зберігатися протягом місяців після початкового епізоду сепсису [14]. Важливо відзначити, що стійкі запальні та імуносупресивні стани, спричинені порушенням вроджених та адаптивних імунних реакцій, призводять до ослаблення імунітету, ураження внутрішніх органів, подовження терміну перебування в лікарні або навіть смерті. У тих, хто переніс сепсис, спостерігається підвищена частота вторинних внутрішньолікарняних інфекцій, викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами, що вказує на значну імуносупресію [10].

На сьогодні кілька доклінічних досліджень визнали мезенхімальні стромальні клітини (МСК) новим інструментом для терапії сепсису через їх здатність пригнічувати запальну реакцію. Крім того, у двох клінічних дослідженнях було продемонстровано, що МСК мають терапевтичні переваги при сепсисі [15]. Цікаво, що зростаюча кількість доклінічних даних вказує на те, що МСК здійснюють свій відновлювальний ефект саме через паракринні механізми. Ця так звана паракринна гіпотеза викликала значний інтерес у науковому співтоваристві [15].

Мета роботи – дати оцінку перспективності дослідження терапевтичної ефективності похідних мезенхімальних стромальних клітин при сепсисі.

therapeutic agents remains relevant [14]. It is important to note that persistent inflammatory and immunosuppressive conditions caused by impaired innate and adaptive immune responses lead to weakened immunity, damage to internal organs, prolonged hospital stay, or even death. In those who have suffered sepsis, there is an increased frequency of secondary nosocomial infections caused by opportunistic pathogens, which indicates significant immunosuppression [10].

To date, several preclinical studies have identified mesenchymal stromal cells (MSCs) as a novel tool for sepsis therapy due to their ability to suppress the inflammatory response. In addition, MSCs have been shown to have therapeutic benefits in sepsis in two clinical trials [15]. Interestingly, a growing number of preclinical data indicate that MSCs exert their restorative effect precisely through paracrine mechanisms. This so-called paracrine hypothesis has attracted considerable interest in the scientific community [15].

Objective – to give an assessment of the prospective study of the therapeutic effectiveness of MSC derivatives in sepsis.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>), та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), у яких висвітлювались відомості про терапевтичні ефекти екзосом, отриманих з МСК при сепсисі. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: сепсис, позаклітинні везикули, екзосоми, мезенхімальні стромальні клітини, гострий респіраторний дистрес-синдром, гостре пошкодження нирок, дисфункція міокарда, ураження печінки. На другому етапі вивчалися резюме статей та виключалися публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень.

Publications were selected based on the databases PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection, and Google Scholar, which covered information on the therapeutic effects of exosomes obtained from MSCs in sepsis. At the first stage, literature sources were searched using key words: sepsis, extracellular vesicles, exosomes, mesenchymal stromal cells, acute respiratory distress syndrome, acute kidney injury, myocardial dysfunction, liver damage. At the second stage, summaries of articles were studied and publications that did not meet the research criteria were excluded. At the third stage, the full texts of the selected articles were studied for compliance with the criteria for inclusion in the literature list and research relevance.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Як відомо, МСК – це неспеціалізовані клітини зі здатністю до самовідновлення, які потенційно можуть диференціюватися в будь-який тип клітини організму. Терапевтичний потенціал МСК революціонує регенеративну медицину та забезпечує багатообіцяюче застосування. В останні роки терапія стовбуровими клітинами стала дуже перспективною та передовою темою наукових досліджень [16]. Низка робіт про-

It is widely known that MSCs are unspecialized cells with the ability to self-renew, which can potentially differentiate into any type of cell in the body. The therapeutic potential of MSCs revolutionizes regenerative medicine and provides promising applications. In recent years, stem cell therapy has become a very promising and advanced topic of scientific research [16]. A number of works have demonstrated

демонстрували, що секретом, отриманий із МСК, має терапевтичні ефекти, подібні до тих, що спостерігаються після трансплантації власне МСК. Секретом визначається як набір отриманих з МСК біоактивних факторів – розчинних білків, нуклеїнових кислот, ліпідів та позаклітинних везикул, що секретуються у позаклітинний простір [17]. Використання безклітинних засобів, таких як екзосоми, забезпечує ключові переваги порівняно із застосуванням МСК [17, 18]:

- застосування екзосом з МСК вирішує проблеми безпеки, потенційно пов'язані із трансплантацією живих і проліферативних популяцій клітин, включаючи імунні сумісність, пухлиногенність, утворення емболів і передача інфекцій;
- секретом, отриманим з МСК, можна оцінити на безпеку, дозування та ефективність у спосіб, аналогічний звичайним фармацевтичним агентам;
- зберігання можна здійснювати без застосування потенційно токсичних криоконсервантів протягом тривалого періоду без втрати ефективності продукту;
- використання секретому з МСК є більш економічним і більш практичним для клінічного застосування, оскільки воно дозволяє уникнути інвазивних процедур збору клітин;
- можливе масове виробництво за допомогою спеціально виготовлених клітинних ліній у контрольованих лабораторних умовах, забезпечуючи зручне джерело біоактивних факторів;
- час і вартість розширення та підтримки культивованих стовбурових клітин можуть бути значно скорочені, а готові секрети можуть бути негайно доступні для лікування гострих станів;
- біологічний продукт, отриманий для терапевтичного застосування, може бути модифікований до бажаних клітинно-специфічних ефектів.

Позаклітинні везикули класифікують відповідно до їх біогенезу. Екзосоми є найменшими з позаклітинних везикул, розміром приблизно 30–150 нм, та утворюються через ендолізосомальний шлях при інвагінації ендосом і зберігаються в мультівезикулярних тільцях до вивільнення шляхом екзоцитозу [19, 20]. Нещодавно продемонстровано, що екзосоми беруть участь у регуляції функції імунних клітин і опосередкуванні розвитку різних запальних захворювань [19, 21].

Екзосоми містять низку біологічно активних речовин, таких як білки, ліпіди та, що найважливіше, нуклеїнові кислоти, завдяки чому відіграють важливу роль в імунній модуляції, проангіогенезі, блокуванні апоптозу та регенерації тканин. До теперішнього часу було охарактеризовано понад 5000 видів білків екзосом з МСК, включаючи медіатори, що контролюють самооновлення, диференціювання, трансдукцію сигналу та додаткові антигени МСК, що впливають на міграцію МСК [22–24].

Зважаючи на ключові патогенетичні ланки сепсису доцільно навести характеристику відомостей про терапевтичну ефективність екзосом з МСК при чотирьох провідних синдромах сепсису – при гострому ураженні легень, при ушкодженні нирок, при серцево-судинних розладах та на тлі пошкоджень печінки [22].

Терапевтичні ефекти екзосом з МСК на тлі гострого ураження легень

Гостре ураження легень є найпоширенішим ураженням органів у пацієнтів із сепсисом, що підвищує смертність до 40% [22, 23]. Гостре ураження легень,

that MSC-derived secretome has therapeutic effects similar to those observed after transplantation of MSCs themselves. The secretome is defined as a set of bioactive factors obtained from MSCs – soluble proteins, nucleic acids, lipids, and extracellular vesicles that are secreted into the extracellular space [17]. The use of cell-free means, such as exosomes, provides key advantages compared to the use of MSCs [17, 18]:

- the application of exosomes from MSCs solves the safety problems that are potentially associated with the transplantation of living and proliferative cell populations, including immune compatibility, tumorigenicity, emboli formation and transmission of infections;
- MSC-derived secretion could be evaluated for safety, dosage, and efficacy in a manner similar to conventional pharmaceutical agents;
- storage could be carried out without the use of potentially toxic cryopreservatives for a long period of time without losing the product's effectiveness;
- the use of the secretome from MSCs is more economical and more practical for clinical use, as it allows you to avoid invasive cell collection procedures;
- possible mass production using specially made cell lines in controlled laboratory conditions, providing a convenient source of bioactive factors;
- the time and cost of expansion and maintenance of cultured stem cells can be significantly reduced, and ready-made secretomes can be immediately available for the treatment of acute conditions;
- a biological product obtained for therapeutic use could be modified to have the desired cell-specific effects.

Extracellular vesicles are classified according to their biogenesis. Exosomes are the smallest of the extracellular vesicles, approximately 30–150 nm in size, and are formed through the endolysosomal pathway during endosome invagination and are stored in multivesicular bodies until release by exocytosis [19, 20]. Recently, it has been demonstrated that exosomes are involved in the regulation of immune cell function and mediating the development of various inflammatory diseases [19, 21].

Exosomes contain a number of biologically active substances, such as proteins, lipids and, most importantly, nucleic acids, thus playing an important role in immune modulation, proangiogenesis, blocking apoptosis and tissue regeneration. To date, more than 5,000 types of MSC exosome proteins have been characterized, including mediators controlling self-renewal, differentiation, signal transduction, and additional MSC antigens affecting MSC migration [22–24].

Taking into account the key pathogenetic links of sepsis, the data on the therapeutic effectiveness of exosomes from MSCs in four leading sepsis syndromes – acute lung injury, kidney damage, cardiovascular disorders, and liver damage caused by sepsis – are described [22].

Therapeutic effects of exosomes from MSCs against the background of acute lung injury

Acute lung injury is the most common organ injury in patients with sepsis, increasing mortality to 40% [22, 23]. Acute lung injury caused by sepsis is characterized

спричинене сепсисом, характеризується порушенням епітеліального бар'єру та активацією альвеолярних макрофагів, що призводить до неконтрольованого запалення легеневої тканини [25]. Суть гострого респіраторного дистрес-синдрому (ГРДС) полягає в неконтрольованій запальній реакції, що характеризується масивною інфільтрацією запальними клітинами, утворенням цитокинових штормів, підвищенням проникності легеневого капілярів та набряком легень [19]. Незважаючи на те, що було досягнуто прогресу в розумінні патогенезу ГРДС з часу його першого опису в 1967 р., сучасне лікування вказаного синдрому в основному покладається на підтримуючу терапію із штучною вентиляцією легень і не має специфічної та ефективної фармакотерапії [26].

Легеневий ендотелій є динамічним рецепторно-ефекторним тканинним сенсором і реагує на сигнали з позаклітинного середовища. Екзосоми є ключовими ефекторами взаємодії легеневого ендотелію з сусідніми та циркулюючими клітинами та медіаторами для модуляції локального імунного тромбозу, адгезії запальних клітин та цілісності альвеолярних одиниць [7].

У дослідженні Li H. та співавт. продемонстровано, що внутрішньовенна ін'єкція екзосом характеризується вищими рівнями прозапальних цитокинів (IL-1 β та TNF α), нейтрофільною інфільтрацією та посиленням активності мієлопероксидази в легенях [27]. Morrison T.J. та співавт. встановили, що екзосоми, отримані з МСК людини, які вводили інтраназально тваринам, захищали від ендотоксин-індукованого ураження легень – відмічалась менша абсолютна кількість нейтрофілів, загального білка та TNF- α [28].

Низка експериментальних досліджень продемонструвала ефективність застосування екзосом з МСК при змодельованому гострому ураженні легень у тварин. Так, у дослідженні Chen W. та співавт. показано, що введення екзосом з МСК при гострому ураженні легень, індукованому шляхом інтратрахеальної інстиляції блеоміцину, викликає модуляцію апоптозу через сигнальний шлях PI3K/AKT/mTOR [29]. Deng H. та співавт. встановили, що екзосоми, отримані з МСК кісткового мозку, послаблюють гостру травму легень, спричинену ліпополісахаридом, шляхом модуляції поляризації макрофагів через інгібування гліколізу в макрофагах [30]. У дослідженні Kaspi H. та співавт. продемонстровано, що інтратрахеальне введення екзосом з МСК зумовлює відновлення балансу імунної відповіді (зниження рівнів IFN- γ , IL-6, TNF- α) на моделі ГРДС [31]. У роботі Mao G.C. та співавт. показано, що екзосоми з МСК виявляють антиапоптозну дію, сприяють відновленню функції епітеліального бар'єру та полегшують значні пошкодження легень. Антиапоптотичний ефект і ефект регенерації бар'єру можуть бути опосередковані посиленням експресії GPRC5A в клітинах реципієнтах, що призводить до сприяння експресії та релокалізації Bcl-2 [32]. Monsel A. та співавт. показали, що введення екзосом з МСК викликає зменшення колапсу альвеол і кількості нейтрофілів у легеневій тканині [33]. Wei X. та співавт. встановили, що застосування екзосом з МСК полегшує гостру травму легень, спричинену ліпополісахаридом шляхом націлювання на регуляторний асоційований білок комплексу рапаміцину-1 ссавців для індукції аутофагії, а також викликає зниження рівня IL1- β , IL-6, IL-17 та білка хемоатрактанта моноцитів 1 типу [34].

by disruption of the epithelial barrier and activation of alveolar macrophages, which leads to uncontrolled inflammation of lung tissue [25]. The essence of acute respiratory distress syndrome (ARDS) is an uncontrolled inflammatory reaction characterized by massive infiltration by inflammatory cells, formation of cytokine storms, increased permeability of pulmonary capillaries and pulmonary edema [19]. Despite the fact that progress has been made in understanding the pathogenesis of ARDS since its first description in 1967, the current treatment of this syndrome mainly relies on supportive therapy with artificial ventilation and lacks specific and effective pharmacotherapy [26].

The pulmonary endothelium is a dynamic receptor-effector tissue sensor and responds to signals from the extracellular environment. Exosomes are key effectors of pulmonary endothelial interactions with neighboring and circulating cells and mediators for modulating local immune thrombosis, inflammatory cell adhesion, and alveolar unit integrity [7].

In the study of Li H. et al. demonstrated that intravenous injection of exosomes was characterized by higher levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1 β and TNF α), neutrophil infiltration and increased myeloperoxidase activity in the lungs [27]. Morrison T.J. et al. found that exosomes obtained from human MSCs, which were administered intranasally to animals, protected against endotoxin-induced lung damage – lower absolute numbers of neutrophils, total protein, and TNF- α were noted [28].

A number of experimental studies have demonstrated the effectiveness of using exosomes from MSCs in simulated acute lung injury in animals. The study by Chen W. et al. showed that the administration of MSC-derived exosomes in acute lung injury induced by intratracheal instillation of bleomycin modulates apoptosis through the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway [29]. Deng H. et al. found that exosomes derived from bone marrow MSCs attenuate acute lung injury caused by lipopolysaccharide by modulating macrophage polarization through inhibition of macrophage glycolysis [30]. The study by Kaspi H. et al. demonstrated that intratracheal administration of MSC-derived exosomes restores immune response balance (reducing levels of IFN- γ , IL-6, TNF- α) in an ARDS model [31]. In the work by Mao G.C. et al., it was shown that MSC-derived exosomes exhibit anti-apoptotic effects, promote recovery of epithelial barrier function, and alleviate significant lung damage. The anti-apoptotic effect and barrier regeneration may be mediated by enhanced expression of GPRC5A in recipient cells, leading to increased expression and relocalization of Bcl-2 [32]. Monsel A. et al. showed that the administration of MSC-derived exosomes causes a reduction in alveolar collapse and the number of neutrophils in lung tissue [33]. Wei X. et al. established that the use of MSC-derived exosomes alleviates acute lung injury induced by lipopolysaccharide by targeting the regulatory-associated protein of mTOR complex 1 to induce autophagy, and also causes a decrease in IL1- β , IL-6, IL-17, and monocyte chemoattractant protein-1 levels [34].

The substantial amount of data on the therapeutic efficacy of MSC-derived exosomes from experimental studies has led to clinical trials of this approach for treating lung injuries, particularly in pneumonia [35] and in patients with COVID-19 [36] and others.

Значна кількість даних про терапевтичну ефективність екзосом з МСК за результатами експериментальних досліджень спонукала до клінічних випробувань вказаного підходу в лікуванні уражень легень зокрема при пневмонії [35] та у хворих на COVID-19 [36] та ін. У дослідженні Sengupta V. та співавт. [36] на тлі введення екзосом з МСК у хворих з тяжкою формою COVID-19 виявили значне покращення абсолютної кількості нейтрофілів (середнє зниження на 32%) та лімфопенію із збільшенням середньої кількості CD3⁺, CD4⁺ та CD8⁺ лімфоцитів на 46, 45 та 46% відповідно. Так само знизилися реагенти гострої фази із середнім зниженням С-реактивного білка, феритину та D-димеру на 77, 43 та 42% відповідно [36].

Ефективність екзосом з МСК на тлі гострого пошкодження нирок при сепсисі

Гостре пошкодження нирок (ГПН) зустрічається у 20% хворих з сепсисом [37]. На сьогодні анти-апоптозні [38], проангіогенні [39] та протизапальні [40] властивості екзосом з МСК розглядаються як провідні механізми їх ренопротективної активності [22].

Екзосоми здатні переносити мікроРНК та інший генетичний матеріал, що призводить до активації багатьох сигнальних шляхів та обґрунтовує низку позитивних ефектів, які можна розділити на три провідні напрямки у світлі ГПН [7, 41]:

- 1) нефропротекція: інгібування окисного стресу, апоптозу та фіброгенезу; сприяння аутофагії [42];
- 2) регенерація нирок: стимуляція клітинної проліферації, міграції, тубулярної дедиференціації, ангіогенезу [43];

- 3) імуномодуляція: протизапальні та імуносупресивні ефекти через індукцію макрофагів M2 і T-регуляторних клітин (Treg) [44] і модуляцію NK-клітин [45].

У дослідженні He Z. та співавт. [46] продемонстровано, що позаклітинні везикули, секретовані ендотеліальними клітинами-попередниками, що містять мікроРНК-93-5р, забезпечують захист від спричиненого сепсисом гострого ураження нирок через вісь KDM6B/H3K27me3/TNF- α . Gao F. та співавт. [47] виявили захисну функцію екзосом із МСК жирової тканини при гострому ураженні нирок через шлях SIRT1.

Перспективи застосування екзосом з МСК на тлі серцево-судинних розладів при сепсисі

Індукована сепсисом дисфункція міокарда є поширеним ускладненням у хворих на сепсис і пов'язана з підвищеною смертністю. Ураження серця є поширеним розладом у пацієнтів із сепсисом, і приблизно у 50% пацієнтів із сепсисом виявляють ознаки дисфункції міокарда [48]. Тим не менш, точне клінічне значення дисфункції міокарда, спричиненої сепсисом, досі невідоме. Оскільки серце, як лише одна частина системи кровообігу, постійно реагує на зміну периферичної гемодинаміки, важко відрізнити реакцію серця на зміни попереднього постнавантаження та/або нейрогуморальної активності під час сепсису та прямий вплив сепсису на серце в клінічних умовах [48, 49].

Запалення та коагуляція є критичними ланками при сепсисі, які включають лейкоцити, тромбоцити та судинні ендотеліальні клітини. Дослідження показали, що взаємозв'язок між запаленням і коагуля-

In the study by Sengupta V. et al. [36], significant improvement was observed in patients with severe COVID-19 following administration of MSC-derived exosomes, with a notable reduction in absolute neutrophil count (average decrease of 32%) and lymphopenia, with increases in average CD3⁺, CD4⁺, and CD8⁺ lymphocyte counts by 46, 45, and 46%, respectively. Acute phase reactants also decreased, with an average reduction in C-reactive protein, ferritin, and D-dimer by 77, 43, and 42%, respectively [36].

Efficacy of MSC-Derived Exosomes in Acute Kidney Injury in Sepsis

Acute kidney injury (AKI) occurs in 20% of patients with sepsis [37]. Currently, the anti-apoptotic [38], pro-angiogenic [39], and anti-inflammatory [40] properties of MSC-derived exosomes are considered the leading mechanisms of their renoprotective activity [22].

Exosomes are capable of transporting microRNAs and other genetic material, which leads to the activation of numerous signaling pathways and underlies several positive effects that can be divided into three main directions in the context of AKI [7, 41]:

- 1) nephroprotection: inhibition of oxidative stress, apoptosis, and fibrogenesis; promotion of autophagy [42];
- 2) kidney regeneration: stimulation of cellular proliferation, migration, tubular dedifferentiation, and angiogenesis [43].

- 3) immunomodulation: anti-inflammatory and immunosuppressive effects through the induction of M2 macrophages and regulatory T cells (Tregs) [44] and modulation of NK cells [45].

In the study by He Z. et al. [46], it was demonstrated that extracellular vesicles secreted by endothelial progenitor cells containing microRNA-93-5p provide protection against sepsis-induced acute kidney injury via the KDM6B/H3K27me3/TNF- α axis. Gao F. et al. [47] found the protective function of adipose tissue-derived MSC exosomes in acute kidney injury through the SIRT1 pathway.

Prospects of Using MSC-Derived Exosomes in Cardiovascular Disorders in Sepsis

Sepsis-induced myocardial dysfunction is a common complication in septic patients and is associated with increased mortality. Cardiac injury is prevalent among sepsis patients, with approximately 50% of these patients showing signs of myocardial dysfunction [48]. However, the exact clinical significance of sepsis-induced myocardial dysfunction remains unknown. Since the heart, as just one part of the circulatory system, constantly responds to changes in peripheral hemodynamics, it is challenging to distinguish the heart's response to changes in preload, afterload, and/or neurohumoral activity during sepsis from the direct impact of sepsis on the heart in clinical settings [48, 49].

Inflammation and coagulation are critical pathways in sepsis, involving leukocytes, platelets, and vascular endothelial cells. Studies have shown that the interplay between inflammation and coagulation, described by

цією, який описується терміном «тромбозапалення», є критичним у патогенезі сепсису [50]. Сьогодні запалення тромбу або «імунотромбоз» вважаються взаємозамінними термінами, що вказують на дизрегуляцію фізіологічних антитромботичних і протизапальних функцій ендотеліальних клітин, що негативно впливає на гемостаз і сприяє відкладенню тромбів як у мікро-, так і в макросудинній системі [51–53].

В оглядовій роботі Laura Francus J. та співавт. [54] узагальнили дані літератури та показали, що екзосоми з МСК проявляють кардіопротективну дію при інфаркті міокарда, діабетичній септичній кардіоміопатії. У роботі Wang X. та співавт. [55] продемонстровано, що екзосоми з МСК, які містять miR-223, можуть запобігати апоптозу клітин міокарда та пригнічувати запальну реакцію шляхом інгібування сигнального шляху NF-κB, що, у свою чергу, може запобігти спричиненому сепсисом ураженню міокарда. Liu C. та співавт. [56] встановили, що екзосоми з МСК, збагачені мікроРНК-146a-5p, можуть сприяти проліферації та виживанню клітин, регулюючи експресію Myb-подібного протеїну 1, таким чином захищаючи септичні клітини міокарда або тканини. Крім того, доставка miR-223-3p MSCs-EVs може пригнічувати спричинене сепсисом серцеве запалення, піроптоз та дисфункцію міокарда [57]. За даними Li J. та співавт. [58] екзосоми з МСК також можуть доставляти circRTN4 для інгібування серцевого фіброзу та запалення через сигнальну вісь miR-497-5p/mitsugumin 53, таким чином запобігаючи спричиненому сепсисом серцевому пошкодженню [59].

Лікувальні властивості екзосом з МСК на тлі гострих уражень печінки

Ураження печінки є поширеним ускладненням сепсису, яке сприяє патогенезу поліорганної дисфункції та передбачає несприятливі результати [60]. Дослідження на різних моделях захворювань печінки продемонстрували, що екзосоми з МСК можуть пригнічувати запальну реакцію, зменшувати апоптоз гепатоцитів і посилювати регенерацію печінки [22].

У дослідженні Cai J. та співавт. [61] встановлено, що екзосоми, отримані з МСК, полегшують гостре ушкодження печінки, пов'язане з сепсисом шляхом придушення MALAT1 через мікроРНК-26a-5p. MALAT1 є еволюційно консервативною довгою некодуючою РНК, яка бере участь у різних ракових і запальних захворюваннях. Повідомлялося, що MALAT1 сильно експресується у пацієнтів із сепсисом [61].

Крім того, гепатопротективна активність екзосом з МСК продемонстрована на цілій низці гострих уражень печінки, індукованих тетрахлорметаном, конканаваліном А та моделі ішемічно-реперфузійного ушкодження печінки [22]. Yan Y. та співавт. [62] продемонстрували, що екзосоми з МСК сприяють відновленню печінкового оксидантного пошкодження шляхом доставки глутатіонпероксидази 1 (GPX1). Tan C.Y. та співавт. [63] підтвердили, що екзосоми з МСК здатні сприяти регенерації гепатоцитів шляхом індукції шляху IL-6/STAT3 та прогресування клітинного циклу. Крім того було виявлено, що білки в екзосомах з МСК, такі як перетворювач сигналу інтерлейкіну 6 (IL6ST), хемокиновий ліганд 2 (CXCL2) та фактор росту гепатоцитів (HGF) тощо, беруть участь у процесі регенерації печінки [22].

the term «thromboinflammation,» is critical in the pathogenesis of sepsis [50]. Today, thromboinflammation or «immunothrombosis» are considered interchangeable terms, indicating the dysregulation of the physiological antithrombotic and anti-inflammatory functions of endothelial cells, negatively impacting hemostasis and promoting thrombus formation in both micro- and macrovascular systems [51–53].

In a review by Laura Francus J. et al. [54], literature data were summarized to show that MSC-derived exosomes exhibit cardioprotective effects in myocardial infarction and diabetic septiomyopathy. In the study by Wang X. et al. [55], it was demonstrated that MSC-derived exosomes containing miR-223 can prevent myocardial cell apoptosis and suppress the inflammatory response by inhibiting the NF-κB signaling pathway, which in turn can prevent sepsis-induced myocardial injury. Liu C. et al. [56] established that MSC-derived exosomes enriched with microRNA-146a-5p can promote cell proliferation and survival by regulating the expression of Myb-like protein 1, thereby protecting septiomyocardial cells or tissues. Additionally, the delivery of miR-223-3p MSC-EVs can suppress sepsis-induced cardiac inflammation, pyroptosis, and myocardial dysfunction [57]. According to Li J. et al. [58], MSC-derived exosomes can also deliver circRTN4 to inhibit cardiac fibrosis and inflammation through the miR-497-5p/mitsugumin 53 signaling axis, thus preventing sepsis-induced cardiac damage [59].

Therapeutic Properties of MSC-Derived Exosomes in Acute Liver Injuries

Liver injury is a common complication of sepsis, contributing to the pathogenesis of multiple organ dysfunction and implying unfavorable outcomes [60]. Studies on various liver disease models have demonstrated that MSC-derived exosomes can suppress the inflammatory response, reduce hepatocyte apoptosis, and enhance liver regeneration [22].

In the study by Cai J. et al. [61], it was established that MSC-derived exosomes alleviate sepsis-associated acute liver injury by suppressing MALAT1 through microRNA-26a-5p. MALAT1 is an evolutionarily conserved long non-coding RNA involved in various cancerous and inflammatory diseases. MALAT1 has been reported to be highly expressed in patients with sepsis [61].

Additionally, the hepatoprotective activity of MSC-derived exosomes has been demonstrated in a range of acute liver injury models induced by carbon tetrachloride, concanavalin A, and ischemia-reperfusion injury [22]. Yan Y. et al. [62] demonstrated that MSC-derived exosomes promote the recovery from liver oxidative damage by delivering glutathione peroxidase 1 (GPX1). Tan C.Y. et al. [63] confirmed that MSC-derived exosomes can promote hepatocyte regeneration by inducing the IL-6/STAT3 pathway and cell cycle progression. Furthermore, proteins in MSC-derived exosomes, such as interleukin-6 signal transducer (IL6ST), chemokine ligand 2 (CXCL2), and hepatocyte growth factor (HGF), among others, are involved in the liver regeneration process [22].

Роль ендогенних екзосом, як медіаторів імунної відповіді при сепсисі

Екзосоми, отримані як з імунних, так і з неімунних клітин, відіграють важливу роль в імунній регуляції, яка може сприяти розвитку патології багатьох захворювань через посередництво імунної стимуляції або пригнічення [64]. Імунна регуляція екзосом може бути зумовлена передачею та презентацією антигенних пептидів, передачею сигналів cGAS-STING, індукованих ДНК у клітинах-реципієнтах, регуляцією експресії генів мікроРНК екзосом та індукцією різних сигналів поверхневими лігандами екзосом (наприклад PD-L1 і FasL) [65]. Привертає увагу, що екзосоми також забезпечують захист, подібний до вродженого імунітету, активно нейтралізуючи бактеріальні токсини [66].

Екзосоми беруть участь у презентації антигену [67] головним чином за допомогою таких трьох механізмів:

1) пряме представлення: екзосоми, отримані з дендритних клітин, які несуть комплекси МНС-пептид, коstimulatory та адгезивні молекули, зв'язуються з Т-клітинами безпосередньо;

2) непряме представлення: екзосоми передають свої антигенні пептиди до молекул МНС реципієнтних антиген-презентуючих клітин;

3) захоплені екзосоми, які зберігаються на поверхні антиген-презентуючих клітин, представляють свої комплекси МНС-пептид безпосередньо Т-клітинам [64, 68].

Сироваткові екзосоми можуть сприяти диференціації, проліферації та хемотаксису Т-клітин за допомогою прозапальних цитокінів, GM-CSF і хемокінів окремо, водночас відіграючи протилежну роль через шлях PD1/PDL1. Крім того, екзосоми можуть послаблювати апоптоз Т-клітин через інгібування каспази, опосередковане miR-7-5p. Однак екзосоми також можуть індукувати апоптоз Т-клітин за допомогою сигнального шляху FasL/Fas. Крім того сироваткові екзосоми сприяють міграції макрофагів, проліферації та поляризації M1 через численні мікроРНК-опосередковані сигнальні шляхи. Екзосоми тромбоцитів викликають надмірне утворення NET через шлях аутофагії Akt/mTOR [69].

Низка досліджень показала, що екзосоми, отримані з активованих макрофагів, можуть впливати на імунну функцію інактивованих макрофагів через аутокринний і паракринний вплив. Крім того, екзосоми, отримані з макрофагів, також впливають на нейтрофіли, альвеолярні епітеліальні клітини, ендотеліальні клітини і гепатоцити при сепсисі [69]. Крім того, екзосоми, що виділяються макрофагами людини, містять ферменти для біосинтезу лейкотрієнів (LTC4S, LTA4H, 5-LO), сприяють міграції гранулоцитів, а також сприяють адгезії запальних клітин при сепсисі шляхом посилення експресії ICAM-1 в альвеолярних епітеліальних клітинах [69, 70].

Моноцити, стимульовані запаленням та інфекцією, вивільняють екзосоми, що містять молекулярні структури, пов'язані з пошкодженням мітохондрій (mt-DAMP), які зменшують хемотаксис і стерилізацію нейтрофілів через інгібування TLR9, опосередковане ендосомальним підкисленням [71]. Екзосоми, отримані з поліморфноядерних лейкоцитів (PMN), містять функціональний аннексин 1 (AnxA1), який є ендогенним протизапальним білком, що контролює активування та транспортування запальних клітин [72].

The Role of Endogenous Exosomes as Mediators of Immune Response in Sepsis

Exosomes derived from both immune and non-immune cells play a significant role in immune regulation, which can contribute to the pathology of many diseases through mediation of immune stimulation or suppression [64]. The immune regulation by exosomes may be due to the transfer and presentation of antigenic peptides, cGAS-STING signaling in recipient cells induced by DNA transfer, regulation of gene expression by exosomal microRNAs, and the induction of various signals by surface ligands on exosomes (such as PD-L1 and FasL) [65]. Notably, exosomes also provide innate immunity-like protection by actively neutralizing bacterial toxins [66].

Exosomes are involved in antigen presentation [67]. They participate in antigen presentation primarily through three mechanisms:

1) direct presentation: exosomes derived from dendritic cells carrying MHC-peptide complexes, costimulatory, and adhesion molecules bind directly to T-cells;

2) indirect presentation: exosomes transfer their antigenic peptides to the MHC molecules of recipient antigen-presenting cells;

3) captured exosomes retained on the surface of antigen-presenting cells present their MHC-peptide complexes directly to T-cells [64, 68].

Serum exosomes can promote T-cell differentiation, proliferation, and chemotaxis through pro-inflammatory cytokines, GM-CSF, and chemokines, while also playing an opposing role via the PD1/PDL1 pathway. Additionally, exosomes can attenuate T-cell apoptosis through miR-7-5p-mediated caspase inhibition. However, exosomes can also induce T-cell apoptosis through the FasL/Fas signaling pathway. Moreover, serum exosomes promote macrophage migration, proliferation, and M1 polarization through various microRNA-mediated signaling pathways. Platelet-derived exosomes induce excessive NET formation via the Akt/mTOR autophagy pathway [69].

Several studies have shown that exosomes derived from activated macrophages can influence the immune function of inactivated macrophages through autocrine and paracrine effects. Furthermore, macrophage-derived exosomes also affect neutrophils, alveolar epithelial cells, endothelial cells, and hepatocytes in sepsis [69]. Additionally, human macrophage-derived exosomes contain enzymes for leukotriene biosynthesis (LTC4S, LTA4H, 5-LO), promote granulocyte migration, and enhance the adhesion of inflammatory cells in sepsis by increasing ICAM-1 expression in alveolar epithelial cells [69, 70].

Monocytes stimulated by inflammation and infection release exosomes containing mitochondrial damage-associated molecular patterns (mt-DAMPs), which reduce neutrophil chemotaxis and sterilization through endosomal acidification-mediated TLR9 inhibition [71]. Exosomes derived from polymorphonuclear leukocytes (PMNs) contain functional annexin 1 (AnxA1), an endogenous anti-inflammatory protein, controlling the activation and transport of inflammatory cells [72].

In summary, exosomes derived from antigen-presenting cells (dendritic cells, macrophages, and B-cells) primarily promote immune activation, including the activation, differentiation, maturation, and proliferation of

Узагальнюючи наведені відомості слід зазначити, що екзосоми, отримані з антигенпрезентуючих клітин (дендритних клітин, макрофагів і В-клітин), головним чином сприяють активації імунітету, включаючи сприяння активації, диференціації, дозріванню та проліферації імунних клітин, які допомагають вродженій та адаптивній імунній системі реагувати на вторгнення патогенів більшої ефективності. В той час як екзосоми, отримані з МСК, в основному виявляють імуносупресивну та протизапальну дію [67].

immune cells, thereby aiding the innate and adaptive immune systems in responding more effectively to pathogen invasion. In contrast, MSC-derived exosomes mainly exhibit immunosuppressive and anti-inflammatory effects [67].

ВИСНОВКИ

Низка досліджень продемонстрували, що секретом, отриманий з МСК, показав терапевтичні ефекти, подібні до тих, що спостерігаються після трансплантації МСК. Екзосоми, отримані як з імунних, так і з неімунних клітин, відіграють важливу роль в імунній регуляції, яка може сприяти розвитку патології багатьох захворювань через посередництво імунної стимуляції або пригнічення. Екзосоми, отримані з МСК, мають протективну активність при провідних синдромах сепсису – при гострому ураженні легень, при ушкодженні нирок, при серцево-судинних розладах та на тлі пошкодження печінки, спричиненого сепсисом.

CONCLUSIONS

A number of studies have demonstrated that the secretome derived from MSCs shows therapeutic effects similar to those observed after MSC transplantation. Exosomes derived from both immune and non-immune cells play a significant role in immune regulation, which can contribute to the pathology of many diseases through mediating immune stimulation or suppression. MSC-derived exosomes exhibit protective activity in major sepsis syndromes, including acute lung injury, kidney damage, cardiovascular disorders, and liver damage caused by sepsis.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Srzić I., Neseck Adam V., Tunjić Pejak D. Sepsis definition: what's new in the treatment guidelines. *Acta Clinica Croatica*. 2022. № 61(1). P. 67–72. DOI: <https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.s1.11>
2. Singer M., Deutschman C.S., Seymour C.W., Shankar-Hari M., Annane D., Bauer M. et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016. № 315(8). P. 801–810. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
3. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M., Shackelford K.A., Tsoi D., Kievlan D.R. et al. Global regional and national sepsis incidence and mortality 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2020. № 395(10219). P. 200–211. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
4. Seymour C.W., Kennedy J.N., Wang S., Chang C.H., Elliott C.F., Xu Z. et al. Derivation Validation and Potential Treatment Implications of Novel Clinical Phenotypes for Sepsis. *JAMA*. 2019. № 321(20). P. 2003–2017. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.5791>
5. Liu D., Huang S.Y., Sun J.H., Zhang H.C., Cai Q.L., Gao C. et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms diagnosis and current treatment options. *Military Medical Research*. 2022. № 9(1). 56 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00422-y>
6. Vincent J.L., Marshall J.C., Namendys-Silva S.A., François B., Martin-Loeches I., Lipman J. et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014. № 2(5). P. 380–386. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70061-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70061-X)
7. Quaglia M., Fanelli V., Merlotti G., Costamagna A., Derogibus M.C., Marengo M. et al. Dual Role of Extracellular Vesicles in Sepsis-Associated Kidney and Lung Injury. *Biomedicines*. 2022. № 10(10). 2448 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102448>
8. Rudd K.E., Johnson S.C., Agesa K.M., Shackelford K.A., Tsoi D., Kievlan D.R. et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020. № 395(10219). P. 200–211. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
9. Fleischmann C., Scherag A., Adhikari N.K., Hartog C.S., Tsaganos T., Schlattmann P. et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016. № 193(3). P. 259–272. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0781OC>
10. McBride M.A., Patil T.K., Bohannon J.K., Hernandez A., Sherwood E.R., Patil N.K. Immune Checkpoints: Novel Therapeutic Targets to Attenuate Sepsis-Induced Immunosuppression. *Frontiers in Immunology*. 2021. № 11. 624272 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.624272>
11. Ramanathan R., Leavell P., Mays C., Duane T. M. Impact of Sepsis on Surgical Outcomes. *Surgical Infections*. 2015. № 16(4). P. 405–409. DOI: <https://doi.org/10.1089/sur.2014.063>

REFERENCES

1. Srzić I., Neseck Adam V., Tunjić Pejak D. Sepsis definition: what's new in the treatment guidelines. *Acta Clin Croat*. 2022;61(1):67–72. DOI: <https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.s1.11>
2. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–10. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
3. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 2020;395(10219):200–11. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
4. Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CH, Elliott CF, Xu Z et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA*. 2019;321(20):2003–17. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.5791>
5. Liu D, Huang SY, Sun JH, Zhang HC, Cai QL, Gao C et al. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis, and current treatment options. *Military Medical Research*. 2022;9(1):56. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00422-y>
6. Vincent JL, Marshall JC, Namendys-Silva SA, François B, Martin-Loeches I, Lipman J et al. Assessment of the worldwide burden of critical illness: the intensive care over nations (ICON) audit. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2014;2(5):380–6. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(14\)70061-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(14)70061-X)
7. Quaglia M, Fanelli V, Merlotti G, Costamagna A, Derogibus MC, Marengo M et al. Dual role of extracellular vesicles in sepsis-associated kidney and lung injury. *Biomedicines*. 2022;10(10):2448. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines10102448>
8. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020;395(10219):200–11. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7)
9. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, Hartog CS, Tsaganos T, Schlattmann P et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2016;193(3):259–72. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201504-0781OC>
10. McBride MA, Patil TK, Bohannon JK, Hernandez A, Sherwood ER, Patil NK. Immune checkpoints: novel therapeutic targets to attenuate sepsis-induced immunosuppression. *Frontiers in Immunology*. 2021;11:624272. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.624272>
11. Ramanathan R, Leavell P, Mays C, Duane TM. Impact of sepsis on surgical outcomes. *Surgical Infections*. 2015;16(4):405–9. DOI: <https://doi.org/10.1089/sur.2014.063>

12. Gotur D.B. Sepsis in a Panorama: What the Cardiovascular Physician Should Know. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2018. № 14(2). P. 89–100. DOI: <https://doi.org/10.14797/mdcj-14-2-89>
13. Prescott H.C., Osterholzer J.J., Langa K.M., Angus D.C., Iwashyna T.J. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. *BMJ*. 2016. № 353. i2375 p. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.i2375>
14. Delano M.J., Ward P.A. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? *Journal of Clinical Investigation*. 2016. № 126(1). P. 23–31. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI82224>
15. Niu R., Pan P., Li C., Luo B., Ma H., Hao H. et al. Bone mesenchymal stromal cell-derived small extracellular vesicles inhibit inflammation and ameliorate sepsis via delivery of microRNA-21a-5p. *Cytotherapy*. 2023. № 25(6). P. 625–639. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2023.02.002>
16. Zakrzewski W., Dobrzyński M., Szymonowicz M., Rybak Z. Stem cells: past present and future. *Stem Cell Research & Therapy*. 2019. № 10(1). 68 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5>
17. Гладких Ф.В., Кошурба І.В., Чиж М.О., Жученко П.С., Кошурба Ю.В. Безклітинні біологічні засоби: нові горизонти у лікуванні передчасно народжених дітей (огляд літератури). *Сучасна педіатрія. Україна*. 2023. № 8(136). С. 86–93. DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2023.136.86>
18. Vizoso F.J., Eiro N., Cid S., Schneider J., Perez-Fernandez R. Mesenchymal Stem Cell Secretome: Toward Cell-Free Therapeutic Strategies in Regenerative Medicine. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017. № 18(9). 1852 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18091852>
19. Wang L., Tang Y., Tang J., Liu X., Zi S., Li S. et al. Endothelial cell-derived extracellular vesicles expressing osteoprotegerin attenuate sepsis-induced lung injury by suppressing the inflammatory response. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. № 20(3). 505 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20030505>
20. Yates A.G., Pink R.C., Erdbrügger U., Siljander P.R., Dellar E.R., Pantazi P. et al. In sickness and in health: The functional role of extracellular vesicles in physiology and pathology in vivo: Part I: Health and Normal Physiology: Part I: Health and Normal Physiology. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2022. № 11(1). e12151 p. DOI: <https://doi.org/10.1002/jev2.12151>
21. Yates A.G., Pink R.C., Erdbrügger U., Siljander P.R., Dellar E.R., Pantazi P. et al. In sickness and in health: The functional role of extracellular vesicles in physiology and pathology in vivo: Part II: Pathology: Part II: Pathology. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2022. № 11(1). e12190 p. DOI: <https://doi.org/10.1002/jev2.12190>
22. Cheng Y., Cao X., Qin L. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles: A Novel Cell-Free Therapy for Sepsis. *Frontiers in Immunology*. 2020. № 11. 647 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00647>
23. Homma K., Bazhanov N., Hashimoto K., Shimizu M., Heathman T., Hao Q. et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes for treatment of sepsis. *Frontiers in Immunology*. 2023. № 14. 1136964 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1136964>
24. Jafarinia M., Alsahebhosoul F., Salehi H., Eskandari N., Ganjalikhani-Hakemi M. Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles: A Novel Cell-Free Therapy. *Immunological Investigations*. 2020. № 49(7). P. 758–780. DOI: <https://doi.org/10.1080/08820139.2020.1712416>
25. Liu F., Peng W., Chen J., Xu Z., Jiang R., Shao Q., Zhao N., Qian K. Exosomes Derived From Alveolar Epithelial Cells Promote Alveolar Macrophage Activation Mediated by miR-92a-3p in Sepsis-Induced Acute Lung Injury. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021. № 11. 646546 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.646546>
26. Shaw T.D., McAuley D.F., O'Kane C.M. Emerging drugs for treating the acute respiratory distress syndrome. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2019. № 24(1). P. 29–41. DOI: <https://doi.org/10.1080/14728214.2019.1591369>
27. Li H., Meng X., Liang X., Gao Y., Cai S. Administration of microparticles from blood of the lipopolysaccharide-treated rats serves to induce pathologic changes of acute respiratory distress syndrome. *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*. 2015. № 240(12). P. 1735–1741. DOI: <https://doi.org/10.1177/1535370215591830>
28. Morrison T.J., Jackson M.V., Cunningham E.K., Kissenpennig A., McAuley D.F., O'Kane C.M., Krasnodembskaya A.D. Mesenchymal Stromal Cells Modulate Macrophages in Clinically Relevant Lung Injury Models by Extracellular Vesicle Mitochondrial Transfer. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017. № 196(10). P. 1275–1286. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0170OC>
29. Chen W., Wang S., Xiang H., Liu J., Zhang Y., Zhou S. et al. Microvesicles derived from human Wharton's Jelly mesenchymal stem cells ameliorate acute lung injury partly mediated by hepatocyte growth factor. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2019. № 112. P. 114–122. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.05.008>
30. Deng H., Wu L., Liu M., Zhu L., Chen Y., Zhou H. et al. Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes Attenuate LPS-Induced ARDS by Modulating Macrophage Polarization Through Inhibiting Glycolysis in Macrophages. *Shock*. 2020. № 54(6). P. 828–843. DOI: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001691>
31. Kaspi H., Semo J., Abramov N., Dekel C., Lindborg S., Kern R. et al. MSC-NTF (NurOwn®) exosomes: a novel therapeutic modality in the mouse LPS-induced ARDS model. *Stem Cell Research & Therapy*. 2021. № 12(1). 72 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02154-6>
12. Gotur DB. Sepsis in a panorama: what the cardiovascular physician should know. *Methodist DeBakey Cardiovascular Journal*. 2018;14(2):89–100. DOI: <https://doi.org/10.14797/mdcj-14-2-89>
13. Prescott HC, Osterholzer JJ, Langa KM, Angus DC, Iwashyna TJ. Late mortality after sepsis: propensity matched cohort study. *BMJ*. 2016;353. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.i2375>
14. Delano MJ, Ward PA. Sepsis-induced immune dysfunction: can immune therapies reduce mortality? *Journal of Clinical Investigation*. 2016;126(1):23–31. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI82224>
15. Niu R, Pan P, Li C, Luo B, Ma H, Hao H et al. Bone mesenchymal stromal cell-derived small extracellular vesicles inhibit inflammation and ameliorate sepsis via delivery of microRNA-21a-5p. *Cytotherapy*. 2023;25(6):625–39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2023.02.002>
16. Zakrzewski W, Dobrzyński M, Szymonowicz M, Rybak Z. Stem cells: past, present, and future. *Stem Cell Research & Therapy*. 2019;10(1):68. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1165-5>
17. Hladkykh FV, Koshurba IV, Chizh MO, Zhuchenko PS, Koshurba YuV. Cell-free biological agents: new horizons in the treatment of premature babies (literature review). *Modern pediatrics. Ukraine*. 2023;8(136):86–93. (In Ukrainian). DOI: <https://doi.org/10.15574/SP.2023.136.86>
18. Vizoso FJ, Eiro N, Cid S, Schneider J, Perez-Fernandez R. Mesenchymal stem cell secretome: toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine. *International Journal of Molecular Sciences*. 2017;18(9):1852. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms18091852>
19. Wang L, Tang Y, Tang J, Liu X, Zi S, Li S et al. Endothelial cell-derived extracellular vesicles expressing osteoprotegerin attenuate sepsis-induced lung injury by suppressing the inflammatory response. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(3):505. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20030505>
20. Yates AG, Pink RC, Erdbrügger U, Siljander PR, Dellar ER, Pantazi P, et al. In sickness and in health: the functional role of extracellular vesicles in physiology and pathology in vivo: Part I: Health and Normal Physiology. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2022;11(1). DOI: <https://doi.org/10.1002/jev2.12151>
21. Yates AG, Pink RC, Erdbrügger U, Siljander PR, Dellar ER, Pantazi P, et al. In sickness and in health: the functional role of extracellular vesicles in physiology and pathology in vivo: Part II: Pathology. *Journal of Extracellular Vesicles*. 2022;11(1): e12190. DOI: <https://doi.org/10.1002/jev2.12190>
22. Cheng Y, Cao X, Qin L. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: a novel cell-free therapy for sepsis. *Frontiers in Immunology*. 2020;11:647. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00647>
23. Homma K, Bazhanov N, Hashimoto K, Shimizu M, Heathman TR, Hao Q et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes for treatment of sepsis. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1136964. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1136964>
24. Jafarinia M, Alsahebhosoul F, Salehi H, Eskandari N, Ganjalikhani-Hakemi M. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: a novel cell-free therapy. *Immunological Investigations*. 2020;49(7):758–80. DOI: <https://doi.org/10.1080/08820139.2020.1712416>
25. Liu F, Peng W, Chen J, Xu Z, Jiang R, Shao Q, Zhao N, Qian K. Exosomes derived from alveolar epithelial cells promote alveolar macrophage activation mediated by miR-92a-3p in sepsis-induced acute lung injury. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2021;11:646546. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcimb.2021.646546>
26. Shaw TD, McAuley DF, O'Kane CM. Emerging drugs for treating the acute respiratory distress syndrome. *Expert Opinion on Emerging Drugs*. 2019;24(1):29–41. DOI: <https://doi.org/10.1080/14728214.2019.1591369>
27. Li H, Meng X, Liang X, Gao Y, Cai S. Administration of microparticles from blood of the lipopolysaccharide-treated rats serves to induce pathologic changes of acute respiratory distress syndrome. *Experimental Biology and Medicine (Maywood)*. 2015;240(12):1735–1741. DOI: <https://doi.org/10.1177/1535370215591830>
28. Morrison TJ, Jackson MV, Cunningham EK, Kissenpennig A, McAuley DF, O'Kane CM, Krasnodembskaya AD. Mesenchymal stromal cells modulate macrophages in clinically relevant lung injury models by extracellular vesicle mitochondrial transfer. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;196(10):1275–86. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201701-0170OC>
29. Chen W, Wang S, Xiang H, Liu J, Zhang Y, Zhou S et al. Microvesicles derived from human Wharton's Jelly mesenchymal stem cells ameliorate acute lung injury partly mediated by hepatocyte growth factor. *International Journal of Biochemistry & Cell Biology*. 2019;112:114–22. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2019.05.008>
30. Deng H, Wu L, Liu M, Zhu L, Chen Y, Zhou H et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes attenuate LPS-induced ARDS by modulating macrophage polarization through inhibiting glycolysis in macrophages. *Shock*. 2020;54(6):828–43. DOI: <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000001691>
31. Kaspi H, Semo J, Abramov N, Dekel C, Lindborg S, Kern R et al. MSC-NTF (NurOwn®) exosomes: a novel therapeutic modality in the mouse LPS-induced ARDS model. *Stem Cell Research & Therapy*. 2021;12(1):72. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13287-020-02154-6>

32. Mao G.C., Gong C.C., Wang Z., Sun M.X., Pei Z.P., Meng W.Q. et al. BMSC-derived exosomes ameliorate sulfur mustard-induced acute lung injury by regulating the GPRC5A-YAP axis. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2021. № 42(12). P. 2082–2093. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41401-021-00625-4>
33. Monsel A., Zhu Y.G., Gennai S., Hao Q., Hu S., Rouby J.J. et al. Therapeutic Effects of Human Mesenchymal Stem Cell-derived Microvesicles in Severe Pneumonia in Mice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015. № 192(3). P. 324–336. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201410-1765OC>
34. Wei X., Yi X., Lv H., Sui X., Lu P., Li L., An Y., Yang Y., Yi H., Chen G. MicroRNA-377-3p released by mesenchymal stem cell exosomes ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by targeting RPTOR to induce autophagy. *Cell Death & Disease*. 2020. № 11(8). 657 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02857-4>
35. Park J., Kim S., Lim H., Liu A., Hu S., Lee J. et al. Therapeutic effects of human mesenchymal stem cell microvesicles in an ex vivo perfused human lung injured with severe E. coli pneumonia. *Thorax*. 2019. № 74(1). P. 43–50. DOI: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211576>
36. Sengupta V., Sengupta S., Lazo A., Woods P., Nolan A., Bremer N. Exosomes Derived from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells as Treatment for Severe COVID-19. *Stem Cells and Development*. 2020. № 29(12). P. 747–754. DOI: <https://doi.org/10.1089/scd.2020.0080>
37. Zhang Z. Biomarkers, diagnosis and management of sepsis-induced acute kidney injury: a narrative review. *Heart Lung Vessel*. 2015. № 7(1). P. 64–73
38. Gatti S., Bruno S., Deregibus M.C., Sordi A., Cantaluppi V., Tetta C., Camussi G. Microvesicles derived from human adult mesenchymal stem cells protect against ischaemia-reperfusion-induced acute and chronic kidney injury. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011. № 26(5). P. 1474–1483. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr015>
39. Zou X., Gu D., Xing X., Cheng Z., Gong D., Zhang G., Zhu Y. Human mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles alleviate renal ischemic reperfusion injury and enhance angiogenesis in rats. *American Journal of Translational Research*. 2016. № 8(10). P. 4289–4299. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajtr.2016.04.061>
40. Lin K.C., Yip H.K., Shao P.L., Wu S.C., Chen K.H., Chen Y.T. et al. Combination of adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSC) and ADMSC-derived exosomes for protecting kidney from acute ischemia-reperfusion injury. *International Journal of Cardiology*. 2016. № 216. P. 173–185. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.061>
41. Fatima F., Ekstrom K., Nazarenko I., Maugeri M., Valadi H., Hill A.F. et al. Non-coding RNAs in Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles: Deciphering Regulatory Roles in Stem Cell Potency, Inflammatory Resolve, and Tissue Regeneration. *Frontiers in Genetics*. 2017. № 8. 161 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2017.00161>
42. Kaushal G.P., Shah S.V. Autophagy in acute kidney injury. *Kidney International*. 2016. № 89(4). P. 779–791. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.11.021>
43. Grange C., Skovronova R., Marabese F., Bussolati B. Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles and Kidney Regeneration. *Cells*. 2019. № 8(10). 1240 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8101240>
44. Maccario R., Podestà M., Moretta A., Cometa A., Comoli P., Montagna D. et al. Interaction of human mesenchymal stem cells with cells involved in alloantigen-specific immune response favors the differentiation of CD4+ T-cell subsets expressing a regulatory/suppressive phenotype. *Haematologica*. 2005. № 90(4). P. 516–525.
45. Zou X., Gu D., Zhang G., Zhong L., Cheng Z., Liu G., Zhu Y. NK Cell Regulatory Property is Involved in the Protective Role of MSC-Derived Extracellular Vesicles in Renal Ischemic Reperfusion Injury. *Human Gene Therapy*. 2016. № 27(11). P. 926–935. DOI: <https://doi.org/10.1089/hum.2016.057>
46. He Z., Wang H., Yue L. Endothelial progenitor cells-secreted extracellular vesicles containing microRNA-93-5p confer protection against sepsis-induced acute kidney injury via the KDM6B/H3K27me3/TNF- α axis. *Experimental Cell Research*. 2020. № 395(2). 112173 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.112173>
47. Gao F., Zuo B., Wang Y., Li S., Yang J., Sun D. Protective function of exosomes from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in acute kidney injury through SIRT1 pathway. *Life Sciences*. 2020. № 255. 117719 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117719>
48. Lv X., Wang H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Military Medicine Research*. 2016. № 3. 30 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-016-0099-9>
49. Hochstadt A., Meroz Y., Landesberg G. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: more questions than answers? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2011. № 25(3). P. 526–535. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2010.11.026>
50. Iba T., Levi M., Levy J.H. Intracellular communication and immunothrombosis in sepsis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022. № 20(11). P. 2475–2484. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.15852>
51. Jackson S.P., Darbousset R., Schoenwaelder S.M. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019. № 133(9). P. 906–918. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-882993>
32. Mao GC, Gong CC, Wang Z, Sun MX, Pei ZP, Meng WQ et al. BMSC-derived exosomes ameliorate sulfur mustard-induced acute lung injury by regulating the GPRC5A-YAP axis. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2021;42(12):2082–93. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41401-021-00625-4>
33. Monsel A, Zhu YG, Gennai S, Hao Q, Hu S, Rouby JJ et al. Therapeutic effects of human mesenchymal stem cell-derived microvesicles in severe pneumonia in mice. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;192(3):324–36. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201410-1765OC>
34. Wei X, Yi X, Lv H, Sui X, Lu P, Li L, An Y, Yang Y, Yi H, Chen G. MicroRNA-377-3p released by mesenchymal stem cell exosomes ameliorates lipopolysaccharide-induced acute lung injury by targeting RPTOR to induce autophagy. *Cell Death & Disease*. 2020;11(8):657. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41419-020-02857-4>
35. Park J, Kim S, Lim H, Liu A, Hu S, Lee J et al. Therapeutic effects of human mesenchymal stem cell microvesicles in an ex vivo perfused human lung injured with severe E. coli pneumonia. *Thorax*. 2019;74(1):43–50. DOI: <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2018-211576>
36. Sengupta V, Sengupta S, Lazo A, Woods P, Nolan A, Bremer N. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells as treatment for severe COVID-19. *Stem Cells and Development*. 2020;29(12):747–54. DOI: <https://doi.org/10.1089/scd.2020.0080>
37. Zhang Z. Biomarkers, diagnosis and management of sepsis-induced acute kidney injury: a narrative review. *Heart Lung Vessel*. 2015;7(1):64–73.
38. Gatti S, Bruno S, Deregibus MC, Sordi A, Cantaluppi V, Tetta C, Camussi G. Microvesicles derived from human adult mesenchymal stem cells protect against ischaemia-reperfusion-induced acute and chronic kidney injury. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2011;26(5):1474–83. DOI: <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr015>
39. Zou X, Gu D, Xing X, Cheng Z, Gong D, Zhang G, Zhu Y. Human mesenchymal stromal cell-derived extracellular vesicles alleviate renal ischemic reperfusion injury and enhance angiogenesis in rats. *American Journal of Translational Research*. 2016;8(10):4289–99. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajtr.2016.04.061>
40. Lin KC, Yip HK, Shao PL, Wu SC, Chen KH, Chen YT et al. Combination of adipose-derived mesenchymal stem cells (ADMSC) and ADMSC-derived exosomes for protecting kidney from acute ischemia-reperfusion injury. *International Journal of Cardiology*. 2016;216:173–85. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.04.061>
41. Fatima F, Ekstrom K, Nazarenko I, Maugeri M, Valadi H, Hill AF, et al. Non-coding RNAs in Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles: Deciphering Regulatory Roles in Stem Cell Potency, Inflammatory Resolve, and Tissue Regeneration. *Frontiers in Genetics*. 2017;8:161. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2017.00161>
42. Kaushal GP, Shah SV. Autophagy in acute kidney injury. *Kidney International*. 2016;89(4):779–91. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2015.11.021>
43. Grange C, Skovronova R, Marabese F, Bussolati B. Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles and Kidney Regeneration. *Cells*. 2019;8(10):1240. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells8101240>
44. Maccario R, Podestà M, Moretta A, Cometa A, Comoli P, Montagna D, et al. Interaction of human mesenchymal stem cells with cells involved in alloantigen-specific immune response favors the differentiation of CD4+ T-cell subsets expressing a regulatory/suppressive phenotype. *Haematologica*. 2005;90(4):516–25.
45. Zou X, Gu D, Zhang G, Zhong L, Cheng Z, Liu G, Zhu Y. NK Cell Regulatory Property is Involved in the Protective Role of MSC-Derived Extracellular Vesicles in Renal Ischemic Reperfusion Injury. *Human Gene Therapy*. 2016;27(11):926–35. DOI: <https://doi.org/10.1089/hum.2016.057>
46. He Z, Wang H, Yue L. Endothelial progenitor cells-secreted extracellular vesicles containing microRNA-93-5p confer protection against sepsis-induced acute kidney injury via the KDM6B/H3K27me3/TNF- α axis. *Experimental Cell Research*. 2020;395(2):112173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.112173>
47. Gao F, Zuo B, Wang Y, Li S, Yang J, Sun D. Protective function of exosomes from adipose tissue-derived mesenchymal stem cells in acute kidney injury through SIRT1 pathway. *Life Sciences*. 2020;255:117719. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117719>
48. Lv X, Wang H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction. *Military Medical Research*. 2016;3:30. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40779-016-0099-9>
49. Hochstadt A, Meroz Y, Landesberg G. Myocardial dysfunction in severe sepsis and septic shock: more questions than answers? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2011;25(3):526–35. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2010.11.026>
50. Iba T, Levi M, Levy JH. Intracellular communication and immunothrombosis in sepsis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2022;20(11):2475–84. DOI: <https://doi.org/10.1111/jth.15852>
51. Jackson SP, Darbousset R, Schoenwaelder SM. Thromboinflammation: challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms. *Blood*. 2019;133(9):906–18. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood-2018-11-882993>

52. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L., Martinod K., Dixon D.L., Van Tassel B.W. et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nature Reviews Immunology*. 2021. № 21(5). P. 319–329. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9>
53. Schiavello M., Vizio B., Bosco O., Pivetta E., Mariano F., Montrucchio G., Lupia E. Extracellular Vesicles: New Players in the Mechanisms of Sepsis- and COVID-19-Related Thromboinflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023. № 24(3). 1920 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24031920>
54. Laura Francés J., Pagiatakis C., Di Mauro V., Climent M. Therapeutic Potential of EVs: Targeting Cardiovascular Diseases. *Biomedicines*. 2023. № 11(7). 1907 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11071907>
55. Wang X., Gu H., Qin D., Yang L., Huang W., Essandoh K. et al. Exosomal miR-223 Contributes to Mesenchymal Stem Cell-Elicited Cardioprotection in Polymicrobial Sepsis. *Scientific Reports*. 2015. № 5. 13721 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep13721>
56. Liu C., Xue J., Xu B., Zhang A., Qin L., Liu J., Yang Y. Exosomes Derived from miR-146a-5p-Enriched Mesenchymal Stem Cells Protect the Cardiomyocytes and Myocardial Tissues in the Polymicrobial Sepsis through Regulating MYBL1. *Stem Cells International*. 2021. № 2021. 1530445 p. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/1530445>
57. Pan L., Yan B., Zhang J., Zhao P., Jing Y., Yu J. et al. Mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles-shuttled microRNA-223-3p suppress lipopolysaccharide-induced cardiac inflammation, pyroptosis, and dysfunction. *International Immunopharmacology*. 2022. № 110. 108910 p. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108910>
58. Li J., Jiang R., Hou Y., Lin A. Mesenchymal stem cells-derived exosomes prevent sepsis-induced myocardial injury by a CircRTN4/miR-497-5p/MG53 pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2022. № 618. P. 133–140. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.05.094>
59. Pan L.F., Niu Z.Q., Ren S., Pei H.H., Gao Y.X., Feng H., Sun J.L., Zhang Z.L. Could extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells be a potential therapy for acute pancreatitis-induced cardiac injury? *World Journal of Stem Cells*. 2023. № 15(7). P. 654–664. DOI: <https://doi.org/10.4252/wjsc.v15.i7.654>
60. Kramer L., Jordan B., Druml W., Bauer P., Metnitz P.G.; Austrian Epidemiologic Study on Intensive Care, ASDI Study Group. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients – a prospective multicenter study. *Critical Care Medicine*. 2007. № 35(4). P. 1099–1104. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000259462.97164.A0>
61. Cai J., Tang D., Hao X., Liu E., Li W., Shi J. Mesenchymal stem cell-derived exosome alleviates sepsis-associated acute liver injury by suppressing MALAT1 through microRNA-26a-5p: an innovative immunopharmacological intervention and therapeutic approach for sepsis. *Frontiers in Immunology*. 2023. № 14. 1157793 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1157793>
62. Yan Y., Jiang W., Tan Y., Zou S., Zhang H., Mao F. et al. hucMSC Exosome-Derived GPX1 Is Required for the Recovery of Hepatic Oxidant Injury. *Molecular Therapy*. 2017. № 25(2). P. 465–479. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2016.11.019>
63. Tan C.Y., Lai R.C., Wong W., Dan Y.Y., Lim S.K., Ho H.K. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote hepatic regeneration in drug-induced liver injury models. *Stem Cell Research & Therapy*. 2014. № 5(3). 76 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/srct465>
64. Robbins P.D., Morelli A.E. Regulation of immune responses by extracellular vesicles. *Nature Reviews Immunology*. 2014. № 14(3). P. 195–208. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3622>
65. Kalluri R., LeBleu V.S. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*. 2020. № 367(6478). eaau6977 p. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>
66. Keller M.D., Ching K.L., Liang F.X., Dhabaria A., Tam K., Ueberheide B.M. et al. Decoy exosomes provide protection against bacterial toxins. *Nature*. 2020. № 579(7798). P. 260–264. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2066-6>
67. Qiu P., Zhou J., Zhang J., Dong Y., Liu Y. Exosome: The Regulator of the Immune System in Sepsis. *Frontiers in Pharmacology*. 2021. № 12. 671164 p. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.671164>
68. Tung S.L., Boardman D.A., Sen M., Letizia M., Peng Q., Cianci N. et al. Regulatory T cell-derived extracellular vesicles modify dendritic cell function. *Scientific Reports*. 2018. № 8(1). 6065 p. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24531-8>
69. Esser J., Gehrmann U., D'Aleandri F.L., Hidalgo-Estévez A.M., Wheelock C.E., Scheynius A. et al. Exosomes from human macrophages and dendritic cells contain enzymes for leukotriene biosynthesis and promote granulocyte migration. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010. № 126(5). P. 1032–1040. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.039>
70. Lee H.D., Kim Y.H., Kim D.S. Exosomes derived from human macrophages suppress endothelial cell migration by controlling integrin trafficking. *European Journal of Immunology*. 2014. № 44(4). P. 1156–1159. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201343660>
71. Konecna B., Park J., Kwon W.Y., Vlkova B., Zhang Q., Huang W. et al. Monocyte exocytosis of mitochondrial danger-associated molecular patterns in sepsis suppresses neutrophil chemotaxis. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2021. № 90(1). P. 46–53. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002973>
52. Bonaventura A., Vecchié A., Dagna L., Martinod K., Dixon DL., Van Tassel BW et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nature Reviews Immunology*. 2021;21(5):319–29. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00536-9>
53. Schiavello M., Vizio B., Bosco O., Pivetta E., Mariano F., Montrucchio G., Lupia E. Extracellular Vesicles: New Players in the Mechanisms of Sepsis- and COVID-19-Related Thromboinflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(3):1920. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms24031920>
54. Laura Francés J., Pagiatakis C., Di Mauro V., Climent M. Therapeutic Potential of EVs: Targeting Cardiovascular Diseases. *Biomedicines*. 2023;11(7):1907. DOI: <https://doi.org/10.3390/biomedicines11071907>
55. Wang X, Gu H, Qin D, Yang L, Huang W, Essandoh K et al. Exosomal miR-223 Contributes to Mesenchymal Stem Cell-Elicited Cardioprotection in Polymicrobial Sepsis. *Scientific Reports*. 2015;5:13721. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep13721>
56. Liu C, Xue J, Xu B, Zhang A, Qin L, Liu J, Yang Y. Exosomes Derived from miR-146a-5p-Enriched Mesenchymal Stem Cells Protect the Cardiomyocytes and Myocardial Tissues in the Polymicrobial Sepsis through Regulating MYBL1. *Stem Cells International*. 2021;2021:1530445. DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/1530445>
57. Pan L, Yan B, Zhang J, Zhao P, Jing Y, Yu J et al. Mesenchymal stem cells-derived extracellular vesicles-shuttled microRNA-223-3p suppress lipopolysaccharide-induced cardiac inflammation, pyroptosis, and dysfunction. *International Immunopharmacology*. 2022;110:108910. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.108910>
58. Li J, Jiang R, Hou Y, Lin A. Mesenchymal stem cells-derived exosomes prevent sepsis-induced myocardial injury by a CircRTN4/miR-497-5p/MG53 pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2022;618:133–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2022.05.094>
59. Pan LF, Niu ZQ, Ren S, Pei HH, Gao YX, Feng H, Sun JL, Zhang ZL. Could extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells be a potential therapy for acute pancreatitis-induced cardiac injury? *World Journal of Stem Cells*. 2023;15(7):654–64. DOI: <https://doi.org/10.4252/wjsc.v15.i7.654>
60. Kramer L, Jordan B, Druml W, Bauer P, Metnitz PG; Austrian Epidemiologic Study on Intensive Care, ASDI Study Group. Incidence and prognosis of early hepatic dysfunction in critically ill patients – a prospective multicenter study. *Critical Care Medicine*. 2007;35(4):1099–104. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000259462.97164.A0>
61. Cai J, Tang D, Hao X, Liu E, Li W, Shi J. Mesenchymal stem cell-derived exosome alleviates sepsis-associated acute liver injury by suppressing MALAT1 through microRNA-26a-5p: an innovative immunopharmacological intervention and therapeutic approach for sepsis. *Frontiers in Immunology*. 2023;14:1157793. DOI: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1157793>
62. Yan Y, Jiang W, Tan Y, Zou S, Zhang H, Mao F, et al. hucMSC Exosome-Derived GPX1 Is Required for the Recovery of Hepatic Oxidant Injury. *Molecular Therapy*. 2017;25(2):465–79. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2016.11.019>
63. Tan CY, Lai RC, Wong W, Dan YY, Lim SK, Ho HK. Mesenchymal stem cell-derived exosomes promote hepatic regeneration in drug-induced liver injury models. *Stem Cell Research & Therapy*. 2014;5(3):76. DOI: <https://doi.org/10.1186/srct465>
64. Robbins PD, Morelli AE. Regulation of immune responses by extracellular vesicles. *Nature Reviews Immunology*. 2014;14(3):195–208. DOI: <https://doi.org/10.1038/nri3622>
65. Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes. *Science*. 2020;367(6478). DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aau6977>
66. Keller MD, Ching KL, Liang FX, Dhabaria A, Tam K, Ueberheide BM et al. Decoy exosomes provide protection against bacterial toxins. *Nature*. 2020;579(7798):260–4. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2066-6>
67. Qiu P, Zhou J, Zhang J, Dong Y, Liu Y. Exosome: The Regulator of the Immune System in Sepsis. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:671164. DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.671164>
68. Tung SL, Boardman DA, Sen M, Letizia M, Peng Q, Cianci N et al. Regulatory T cell-derived extracellular vesicles modify dendritic cell function. *Scientific Reports*. 2018;8(1):6065. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-24531-8>
69. Esser J, Gehrmann U, D'Aleandri FL, Hidalgo-Estévez AM, Wheelock CE, Scheynius A et al. Exosomes from human macrophages and dendritic cells contain enzymes for leukotriene biosynthesis and promote granulocyte migration. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;126(5):1032–40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.06.039>
70. Lee HD, Kim YH, Kim DS. Exosomes derived from human macrophages suppress endothelial cell migration by controlling integrin trafficking. *European Journal of Immunology*. 2014;44(4):1156–69. DOI: <https://doi.org/10.1002/eji.201343660>
71. Konecna B, Park J, Kwon WY, Vlkova B, Zhang Q, Huang W et al. Monocyte exocytosis of mitochondrial danger-associated molecular patterns in sepsis suppresses neutrophil chemotaxis. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2021;90(1):46–53. DOI: <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002973>

72. Senchenkova E.Y., Ansari J., Becker F., Vital S.A., Al-Yafeai Z., Sparkenbaugh E.M. et al. Novel Role for the AnxA1-Fpr2/ALX Signaling Axis as a Key Regulator of Platelet Function to Promote Resolution of Inflammation. *Circulation*. 2019. № 140(4). P. 319–335. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039345>

72. Senchenkova EY, Ansari J, Becker F, Vital SA, Al-Yafeai Z, Sparkenbaugh EM et al. Novel Role for the AnxA1-Fpr2/ALX Signaling Axis as a Key Regulator of Platelet Function to Promote Resolution of Inflammation. *Circulation*. 2019;140(4):319–35. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.039345>

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

Дані огляду літератури слугують підґрунтям проведення поглиблених експериментальних та, у майбутньому, клінічних досліджень протективних властивостей екзосом, отриманої з МСК, при гострому ураженні легень, ушкодженні нирок, серцево-судинних розладах та на тлі пошкодження печінки, спричиненого сепсисом.

The data from the literature review provide a foundation for conducting more in-depth experimental and, in the future, clinical studies on the protective properties of MSC-derived exosomes in acute lung injury, kidney damage, cardiovascular disorders, and liver damage caused by sepsis.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

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

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

Інформація про фінансування

Funding information

Робота виконана без фінансової підтримки.

This work was carried out without financial support.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Матвієнко Марія Сергіївна – кандидат медичних наук (доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина»), доцент, завідувачка кафедри загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua

моб.: +38 (057) 705-12-36

Внесок автора: ідея огляду, підбір літературних джерел, редагування статті.

Matvieienko Mariia Serhiivna – Doctor of Philosophy in Health Care in specialty «Medicine» (Candidate of Medical Sciences), Associate Professor, Head of the Department of General Surgery, Anesthesiology and Palliative Medicine V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine; 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: mariia.matvieienko@karazin.ua

tel.: +38 (057) 705-12-36

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

Гладких Федір Володимирович – кандидат медичних наук (доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина»), старший науковий співробітник відділу променевої патології та паліативної медицини Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології імені С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Григорія Сковороди, буд. 82, м. Харків, Україна, 61024; докторант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України; майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

моб.: +38 (099) 782-78-72

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

Hladkykh Fedir Volodymyrovych – Doctor of Philosophy (PhD) in Health Care in specialty "Medicine" (Candidate of Medical Sciences), Senior Research fellow of the Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine of the State Organization «Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82 Hryhoriiia Skovorody Str., Kharkiv, Ukraine, 61024; Doctoral student (Doctor of Sciences) of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology of the V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, 4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

tel.: +38 (099) 782-78-72

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

Олексюк Ольга Богданівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри громадського здоров'я Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького Міністерства охорони здоров'я України; вул. Зелена, буд. 12, м. Львів, Україна, 79010;

e-mail: o_oleksuk@ukr.net

моб.: +380 (95) 324-19-97

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

Oleksiuk Olha Bohdanivna – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of the Department of Public Health of Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 12 Zelena Str., Lviv, Ukraine, 79010;

e-mail: o_oleksuk@ukr.net

tel.: +380 (95) 324-19-97

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

Рукопис надійшов
Manuscript was received
11.01.2024

Отримано після рецензування
Received after review
20.02.2024

Прийнято до друку
Accepted for printing
21.02.2024

Опубліковано
Published
14.06.2024

DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-10>
УДК: 616.9-036.2"2014/2024":355.48(477)



Ризик розповсюдження інфекційних захворювань внаслідок війни в Україні в період з 2014 року і до сьогодні

Монакова О.С., <https://orcid.org/0000-0003-4310-0530>, e-mail: olgamonakova79@gmail.com
Захарченко В.С., <https://orcid.org/0009-0003-2023-6192>, e-mail: kkharishi555@gmail.com
Харківська Д.О., <https://orcid.org/0009-0009-9407-8135>, e-mail: dariakharkivska@gmail.com

Харківський національний медичний університет
Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

The risk of spreading infectious diseases as a result of the war in Ukraine from 2014 to the present

Monakova O.S., <https://orcid.org/0000-0003-4310-0530>, e-mail: olgamonakova79@gmail.com
Zakharchenko V.S., <https://orcid.org/0009-0003-2023-6192>, e-mail: kkharishi555@gmail.com
Kharkivska D.O., <https://orcid.org/0009-0009-9407-8135>, e-mail: dariakharkivska@gmail.com

Kharkiv National Medical University
of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

інфекційні захворювання, Україна, військове вторгнення, внутрішньо переміщені особи, епідеміологічна ситуація, гуманітарна криза, охорона здоров'я, кір, COVID-19, лептоспіроз, вірус імунodefіциту людини, туберкульоз, міграція.

Для кореспонденції:

Монакова Ольга Сергіївна
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, кафедра епідеміології; проспект Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: olgamonakova79@gmail.com

© Монакова О.С., Захарченко В.С.,
Харківська Д.О., 2024.

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Війна на сході України, що розпочалася у 2014 році, та подальші військові дії, включаючи масштабне вторгнення у 2022 році, спричинили збій у роботі систем епідеміологічного нагляду. Відбулися значні переміщення населення, погіршення умов життя, знищення інфраструктури та закладів медичної допомоги. Наслідком цього стало створення сприятливих умов для поширення інфекційних хвороб серед цивільного населення та військових в Україні.

Мета роботи – визначення та аналіз епідеміологічних особливостей розповсюдження інфекційних хвороб серед населення у контексті воєнного стану в Україні з 2014 року і до сьогодні. Розглядаються основні фактори, що сприяють підвищенню ризику розповсюдженню інфекційних хвороб, та заходи, які можуть бути вжиті для його мінімізації.

Матеріали та методи. Аналіз базується на відкритих джерелах інформації, звітах міжнародних організацій, дослідженнях вчених з України та світу з використанням бібліосемантичного методу та методу структурнологічного аналізу.

Результати та їх обговорення. Встановлено, що військові дії спричинили збільшення випадків інфекційних захворювань, таких як: лептоспіроз, кір, туберкульоз, вірус імунodefіциту людини, COVID-19 та інші. Особливо критична ситуація спостерігається у тимчасово окупованих та прифронтових районах, де обмежений доступ до медичної допомоги. Масова міграція населення погіршила ситуацію із вчасним вакцинуванням населення та попередженням інфекційних захворювань.

Висновки. Війна в Україні суттєво вплинула на епідеміологічну ситуацію. Для запобігання поширенню інфекційних захворювань необхідні спільні зусилля урядових та некомерційних організацій, забезпечення доступу до медичної допомоги для всіх нужденних категорій цивільного та військового населення, а також проведення інформаційних кампаній серед населення.

Для цитування:

Монакова О.С., Захарченко В.С., Харківська Д.О. Ризик розповсюдження інфекційних захворювань
внаслідок війни в Україні в період з 2014 року і до сьогодні. *Каразінський імунологічний журнал*. 2024. Т. 7,
№ 1(13). С. 98–108. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-10>

Key words:

infectious diseases, Ukraine, military invasion, internally displaced persons, epidemiological situation, humanitarian crisis, healthcare, measles, COVID-19, leptospirosis, human immunodeficiency virus, tuberculosis, migration.

ABSTRACT

Background. The war in eastern Ukraine that began in 2014 and subsequent military actions, including a full-scale invasion in 2022, have caused disruption of epidemiological systems, significant population displacement, deterioration of living conditions, and destruction of infrastructure and health care facilities. As a result, favorable conditions were created for the spread of infectious diseases among the civilian and military population of Ukraine.

For correspondence:

Monakova Olha Serhiivna
Kharkiv National Medical University of
the Ministry of Health of Ukraine, the
Department of Epidemiology;
4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: olgamonakova79@gmail.com

© Monakova O.S., Zakharchenko V.S.,
Kharkivska D.O., 2024

Purpose – the purpose of this article is to identify and analyze the epidemiological features of the spread of infectious diseases among the population in the context of martial law in Ukraine from 2014 to the present. The main factors contributing to the increased risk of infectious diseases and measures that can be taken to minimize it are discussed.

Materials and methods. The analysis is based on open sources of information, reports of international organizations, and research by scientists from Ukraine and abroad. The report uses data on outbreaks of infectious diseases, statistics on visits to medical institutions, and an analysis of the socio-economic impact of the war on the healthcare system. For this purpose, methods of comprehensive epidemiological analysis were used.

Results. It has been established that hostilities have led to an increase in cases of infectious diseases, such as leptospirosis, measles, tuberculosis, HIV, COVID 19 and others. The situation is particularly critical in the temporarily occupied and frontline areas, where access to medical care is limited. Mass migration of the population has worsened the situation with timely vaccination of the population and prevention of infectious diseases.

Conclusions. The war in Ukraine has significantly affected the epidemiological situation in the country. In order to prevent the spread of infectious diseases, joint efforts of governmental and non-profit organizations are needed, as well as access to medical care for all categories of civilian and military population in need, and public awareness campaigns.

For citation:

Monakova OS, Zakharchenko VS, Kharkivska DO. The risk of spreading infectious diseases as a result of the war in Ukraine from 2014 to the present. *Karazin Journal of Immunology*. 2024;7(1(13)):98–108. DOI: <https://doi.org/10.26565/3083-5615-2024-13-10>

ВСТУП

Війна в Україні, що триває з 2014 року, спричинила масштабні гуманітарні виклики, серед яких особливе місце займає розповсюдження інфекційних захворювань. Події, пов'язані з воєнними діями, значно підвищують ризики через руйнування інфраструктури, переміщення населення та погіршення умов життя.

Підлив Каховської ГЕС, що стався в 2023 році, призвів до масштабних підтоплень, зруйнувань житлових районів, а також до серйозних порушень у системах водопостачання та санітарії. Вода, що розлилася, стала потенційним джерелом для розповсюдження інфекцій з фекально-оральним механізмом передачі, таких як гепатит А, сальмонельоз, дизентерія, холера, а також лептоспіроз. Водночас, затоплення сільськогосподарських угідь призвело до втрати продовольства та погіршення умов харчування серед населення, що збільшує вразливість до інфекційних захворювань.

Міграція населення через воєнні дії та евакуація з підтоплених районів створює додаткові виклики для охорони здоров'я. Табори для внутрішньо переміщених осіб часто перенаселені, мають недостатній рівень санітарії та обмежений доступ до чистої води, що створює сприятливі умови для розповсюдження інфекцій з фекально-оральним та аерозольним механізмом передачі [1, 2].

Зруйнування медичної інфраструктури в результаті бойових дій значно ускладнює своєчасне виявлення та лікування інфекційних захворювань, підвищуючи ризик їх переходу в епідемії. Недостатнє вакцинування через відсутність доступу до медичних послуг підвищує вразливість до захворювань, які керуються засобами специфічної профілактики, таких як кір, краснуха, поліомієліт та інші.

Наслідки війни також включають поширення інших інфекційних захворювань, таких як туберкульоз та ВІЛ/СНІД через перебої в лікуванні та профілактиці,

INTRODUCTION

The war in Ukraine, which has been ongoing since 2014, has created major humanitarian challenges, of which the spread of infectious diseases is of particular concern. Events related to the hostilities have significantly increased risks due to the destruction of infrastructure, displacement of people and deterioration of living conditions.

The explosion of the Kakhovka hydroelectric power plant in 2023 led to widespread flooding, the destruction of residential areas, and serious disruptions to water supply and sanitation systems. The spilled water became a potential source for the spread of infections with a fecal-oral transmission mechanism, such as hepatitis A, salmonellosis, dysentery, cholera and leptospirosis. At the same time, the flooding of agricultural land has led to food loss and a deterioration in the nutritional status of the population, increasing their susceptibility to infectious diseases.

Population migration due to hostilities and evacuation from flooded areas pose additional health challenges. Camps for internally displaced persons are often overcrowded, with inadequate sanitation and limited access to clean water, creating conditions conducive to the spread of infections with fecal-oral and aerosol transmission mechanisms [1, 2].

The destruction of medical infrastructure as a result of hostilities significantly hampers the timely detection and treatment of infectious diseases, increasing the risk of their transition to epidemics. Insufficient vaccination due to lack of access to health services increases vulnerability to diseases controlled by specific prophylaxis, such as measles, rubella, polio and others.

The consequences of war also include the spread of other infectious diseases, such as tuberculosis and HIV/AIDS, due to disruptions in treatment and prevention, limited access to health services and medicines,

обмежений доступ до медичних послуг та ліків, а також через погіршення умов життя та збільшення рівня бідності. Підвищився ризик інфікування статевим шляхом внаслідок сексуального насильства, вчиненого російськими військовослужбовцями на окупованих територіях, або внаслідок сексуального насильства, вчиненого над вразливими категоріями населення, які намагалися мігрувати в безпечне місце [3, 4].

Відновлення інфраструктури, забезпечення населення чистою питною водою, вакцинація та покращення умов проживання переміщених осіб є критично важливими заходами для зменшення розповсюдження інфекційних захворювань. Міжнародна підтримка та співпраця в галузі гуманітарної допомоги та охорони здоров'я відіграють ключову роль у подоланні цих викликів.

В умовах війни в Україні з 2014 року особливу увагу слід звернути на комплексний підхід до забезпечення громадського здоров'я, що включає моніторинг інфекційних захворювань, вакцинацію, підтримку медичної інфраструктури та забезпечення базових потреб населення в умовах кризи [5].

Мета роботи – оцінити епідеміологічні особливості розповсюдження інфекційних хвороб серед населення України з 2014 року і до сьогодні, з метою виявити тенденцію змін, пов'язаних з воєнними діями на території країни.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для дослідження були використані дані Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), звіти міжнародних недержавних організацій (таких як World Health Organization, International Committee of the Red Cross), статистика Міністерства охорони здоров'я України. Методологія дослідження включала аналіз динаміки захворюваності на інфекційні хвороби в Україні за період з 2014 по 2023 рік, вивчення впливу соціально-економічних та екологічних факторів, викликаних війною, на здоров'я населення.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Початок повномасштабної війни в Україні призвів до зростання ризику виникнення інфекційних захворювань. Це стало результатом погіршення екологічної ситуації, вживання забрудненої води та низької якості продуктів, передачі інфекцій через переносників, а також через погіршення умов роботи медичних закладів та обмеженої доступності медикаментів та профілактичних заходів на окупованих територіях. Це також призвело до зростання міграції населення та переповнення притулків для біженців. Руйнування Каховської ГЕС спричинило масштабне затоплення, що призвело до масової загибелі тварин і людей, а також руйнування будівель. Це викликало формування у водоймах скотомогильників, кладовищ, сміттєзвалищ і каналізаційних систем, що спричинило масову загибель риби. Висока температура повітря у цьому районі сприяла швидкому поширенню інфекційних захворювань. Забруднення питної води стало серйозною проблемою, яка призвела до порушення санітарно-гігієнічних стандартів у приготуванні їжі. Тому мешканці цього регіону мали високий

deteriorating living conditions and increased poverty. The risk of sexual transmission has increased as a result of sexual violence perpetrated by Russian military personnel in the occupied territories or against vulnerable populations trying to migrate to safety [3, 4].

Restoration of infrastructure, provision of safe drinking water, vaccination and improvement of living conditions for displaced persons are critical measures to reduce the spread of infectious diseases. International support and cooperation in humanitarian aid and health care play a key role in addressing these challenges.

In the context of the war in Ukraine since 2014, particular attention should be paid to a comprehensive public health approach, including infectious disease surveillance, vaccination, support for medical infrastructure and meeting the basic needs of populations in crisis [5].

Objective. To evaluate the epidemiological features of the spread of infectious diseases among the population of Ukraine from 2014 to today, with the aim of identifying the trend of changes associated with military actions on the territory of the country.

MATERIALS AND METHODS

The study used data from the World Health Organization (WHO), reports of international non-governmental organizations (such as the World Health Organization and the International Committee of the Red Cross), and statistics from the Ministry of Health of Ukraine. The research methodology included analyzing the dynamics of infectious diseases in Ukraine from 2014 to 2023 and studying the impact of socio-economic and environmental factors caused by the war on public health.

RESULTS AND DISCUSSION

The outbreak of a full-scale war in Ukraine has led to an increase in the risk of infectious diseases. This was the result of the deteriorating environmental situation, the consumption of contaminated water and poor-quality food, the transmission of infections through vectors, the deterioration of healthcare facilities, and the limited availability of medicines and preventive measures in the occupied territories. This has also led to increased migration and overcrowding in refugee shelters. The destruction of the Kakhovka hydroelectric power plant caused large-scale flooding, which led to massive deaths of animals and people, as well as the destruction of buildings. This led to the formation of cattle cemeteries, landfills, and sewage systems in the water bodies, which caused massive fish kills. The high air temperature in the area contributed to the rapid spread of infectious diseases. Drinking water contamination became a serious problem, leading to violations of sanitary and hygienic standards in food preparation. Therefore, residents of this region were at high risk of contracting intestinal infections. People

ризик захворіти на кишкові інфекції. Особи, які брали участь в евакуації постраждалих, перебували в довготривалому контакті з водою, забрудненою вірусами та бактеріями, що підвищило їх ризик зараження туляремією та лептоспірозом. З часом можливе поширення ентеровірусу, вірусу гепатиту А та холерного вібріону, який може залишатися в річковому мулі [1]. Наразі найбільш забрудненими є річкове русло Дніпра та акваторія Чорного моря з великою кількістю відхилень за мікробіологічними, паразитологічними та вірусологічними показниками. Серед патогенів, що виявлені у воді, найчастіше зустрічаються сальмонела, ротавірус, яйця або личинки гельмінтів та кишкова паличка. У постраждалих регіонах створено запаси необхідних ліків, зокрема антибіотиків та сорбентів для лікування гострих кишкових інфекцій. Також підготовлено запас таблеток для дезінфекції питної води на Миколаївщині та Херсонщині. Мешканцям постраждалих районів рекомендується уникати контакту з брудною водою і утримуватися від вживання річної та морської риби та раків. Всі продукти харчування в цьому регіоні обов'язково мають пройти термічну обробку. У разі появи перших симптомів гострої кишкової інфекції слід негайно звернутися до лікаря [6].

Крім того, пандемія COVID-19 створила найбільш критичний ризик серед інфекційних захворювань, який можна було уникнути. Починаючи з перших днів вторгнення в Європі та світі, поширювався високо-контагіозний варіант SARS-CoV-2 Omicron. Максимальна кількість випадків була зафіксована протягом першого тижня лютого 2022 року – 241000, і зменшилася до 111000 випадків на тиждень до початку конфлікту. За даними ВООЗ, Україна стала однією з країн з найвищим рівнем захворюваності в Європі. Після військового нападу система епіднадзора за COVID-19 в Україні суттєво постраждала.

Після початку вторгнення в Україні відбулося різке зменшення обсягів тестування на COVID-19 через закриття медичних центрів по всій країні, а діагностичні лабораторії працювали на половину потужності. Дані про кількість симптоматичних випадків серед українських дітей були або недоступні, або неточні через високий рівень переміщення молоді. Доступ до стаціонарного лікування тяжких випадків COVID-19 стрімко погіршився зі зростанням бойових дій. В районах, що потрапили під обстріли та контролювалися Україною, медичні заклади були пошкоджені або знищені, відчувалася гостра нестача медичного персоналу. За діаграмою (рис. 1) видно значне зростання випадків захворювання з моменту початку вторгнення [16].

До початку вторгнення населення України було вкрай схильним до передачі COVID-19 через низький рівень вакцинації. Згідно з даними дослідницького підрозділу Оксфордської школи Мартіна при Оксфордському університеті, Велика Британія (Unicef 2021), станом на кінець 2021 року, лише 32% населення України було повністю вакциновано, що значно менше середнього показника для країн Європейського Союзу (71%). Ця низька вакцинація в Україні пояснюється, зокрема, недовірою населення до процесу вакцинації, що було виявлено у різних дослідженнях. Співпраця з ВООЗ за цим питанням розпочалася ще у 2012 р., а з 2019 р. це стало однією з найсерйозніших глобальних загроз здоров'ю населення.

who participated in the evacuation of the victims were in prolonged contact with water contaminated with viruses and bacteria, which increased their risk of contracting tularemia and leptospirosis. Over time, the spread of enterovirus, hepatitis A virus, and cholera vibrio, which can remain in river silt, is possible [1]. Currently, the Dnipro riverbed and the Black Sea are the most polluted, with numerous deviations in microbiological, parasitological, and virological indicators. Among the pathogens found in water, the most common are Salmonella, rotavirus, worm eggs or larvae, and E. coli. In the affected regions, stocks of essential medicines, including antibiotics and sorbents for the treatment of acute intestinal infections, have been created. A stock of tablets for disinfecting drinking water has also been prepared in Mykolaiv and Kherson regions. Residents of the affected areas are advised to avoid contact with contaminated water and refrain from eating river and sea fish and crayfish. All food in the region must undergo heat treatment. In case of the first symptoms of an acute intestinal infection, you should immediately seek medical attention [6].

In addition, the COVID-19 pandemic has created the most critical risk among infectious diseases that could have been avoided. Starting from the first days of the invasion, the highly contagious SARS-CoV-2 Omicron variant was spreading in Europe and around the world. The maximum number of cases recorded during the first week of February 2022–241,000, which decreased to 111,000 cases per week before the conflict. According to the WHO, Ukraine has become one of the countries with the highest incidence rate in Europe. After the military attack, the COVID-19 surveillance system in Ukraine was significantly damaged.

After the start of the invasion, Ukraine experienced a sharp decline in COVID-19 testing due to the closure of medical centers across the country, and diagnostic laboratories were operating at half capacity. Data on the number of symptomatic cases among Ukrainian children were either unavailable or inaccurate due to the high level of youth displacement. Access to inpatient treatment for severe COVID-19 cases has deteriorated rapidly with the increase in hostilities. In the areas under fire and controlled by Ukraine, medical facilities were damaged or destroyed, and there was an acute shortage of medical personnel. The chart (Figure 1) shows a significant increase in cases since the beginning of the invasion.

Before the invasion, the population of Ukraine was highly susceptible to COVID-19 transmission due to low vaccination rates. According to Unicef 2021, a research unit of the Oxford Martin School at the University of Oxford, UK, only 32% of the population of Ukraine was fully vaccinated as of the end of 2021, which is significantly lower than the average for the European Union (71%). This low vaccination rate in Ukraine is explained, in particular, by the population's distrust of the vaccination process, which has been identified in various studies. Cooperation with the WHO on this issue began in 2012, and since 2019, it has become one of the most serious global threats to public health.

At the outbreak of the war in February 2022, only 35.7% of Ukraine's population had received two doses of the vaccine, which was much lower than in most EU countries.

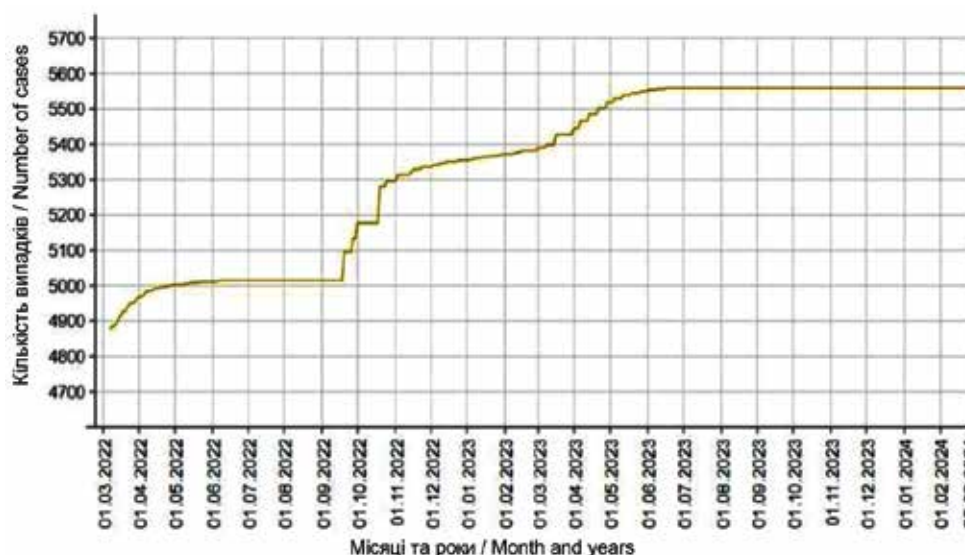


Рис. 1. Динаміка росту кількості випадків захворювання на COVID-19 із початком військового вторгнення в Україні
Fig. 1. The dynamics of COVID-19 incidence since the beginning of the military invasion in Ukraine

На момент початку війни в лютому 2022 року лише 35,7% населення України мали дві дози вакцини, що виявилось набагато меншим, ніж у більшості країн ЄС. Менше 2% населення вакциновані третьою дозою вакцини, яка забезпечує вищий рівень захисту від варіанту Омїкрону та його підтипу BA.2, що активно поширювався. Національна кампанія з вакцинації дітей старше 12 років була припинена через конфлікт всього через шість тижнів з моменту її початку 13 січня 2022 року [7].

Після прибуття біженців до європейських країн, хоч і була забезпечена певна безпека їхньому життю та здоров'ю від негараздів, пов'язаних з війною, вони залишалися в зоні підвищеного ризику зараження на COVID-19 через тісне проживання та обмежений доступ до медичної допомоги. Багато європейських країн надали безкоштовні вакцини проти COVID-19 для українських біженців та забезпечили моніторинг за їхнім здоров'ям.

Ризики передачі COVID-19 ускладнюються масовим переміщенням мільйонів українських дітей та молоді. З урахуванням цієї складної ситуації, Європейський центр з контролю та профілактики захворювань (ECDC) опублікував докладне керівництво для органів охорони здоров'я Європи, в якому були визначені ризики та рекомендації для мінімізації поширення інфекцій серед біженців [2].

Розповсюджені сумніви стосовно вакцинації в Україні у перші десятиліття 2000-х років призвели до дуже низького рівня вакцинації дітей проти таких хвороб, як дифтерія, правець, кашлюк, кір, паротит і краснуха, а також проти поліомієліту. У 2018 році стався спалах кору в Україні, внаслідок чого було зареєстровано 12000 випадків, що привело до необхідності негайної вакцинації. На момент початку бойових дій у лютому 2022 року лише 81,9% населення було вакциноване проти кору двома дозами, що, хоч і перевищує рівень вакцинації проти COVID-19, але не забезпечує достатнього захисту від швидкого поширення вірусу кору, враховуючи високий рівень передачі інфекції. Це створило високий ризик, особливо для більшості українських дітей, які постійно пересуваються.

Less than 2% of the population received a third («booster») dose of the vaccine, which provides a higher level of protection against the Omicron variant and its subtype BA.2, which was actively spreading. The national vaccination campaign for children over 12 years of age was suspended due to the conflict just six weeks after it began on January 13, 2022 [7].

After the refugees arrived in European countries, although they were provided with some security for their lives and health from the hardships associated with the war, they remained at high risk of contracting COVID-19 due to close quarters and limited access to medical care. Many European countries have provided free COVID-19 vaccines for Ukrainian refugees and ensured their health monitoring.

The risks of COVID-19 transmission are compounded by the massive displacement of millions of Ukrainian children and youth. In light of this challenging situation, the European Center for Disease Control and Prevention (ECDC) published detailed guidance for European health authorities, which identified risks and recommendations to minimize the spread of infections among refugees [2].

Widespread doubts about vaccination in Ukraine in the first decades of the 2000s led to very low vaccination rates for children against a number of diseases, such as diphtheria, tetanus, pertussis, measles, mumps and rubella, as well as polio. In 2018, there was a measles outbreak in Ukraine, resulting in 12,000 cases, which necessitated immediate vaccination. At the outbreak of hostilities in February 2022, only 81.9% of the population had been vaccinated against measles with two doses, which, although higher than the COVID-19 vaccination rate, does not provide sufficient protection against the rapid spread of the measles virus given the high transmission rate. This has created a high risk, especially for most Ukrainian children, who are constantly on the move.

Insufficient vaccination has also created significant vulnerability to polio, especially for children under 6 years of age. In 2021, nationwide polio vaccination coverage was 80%, with variations from 60% to 99%, necessitating an urgent nationwide vaccination cam-

Недостатня вакцинація також створила значну вразливість до поліомієліту, особливо для дітей до 6 років. У 2021 році загальнонаціональне охоплення вакцинацією проти поліомієліту становило 80%, з варіаціями від 60% до 99%, що викликало необхідність термінової загальнонаціональної кампанії вакцинації, що розпочалася 1 лютого 2022 року, але була припинена через три тижні через російське вторгнення.

На момент початку російського вторгнення циркулював сезонний грип, проте лише 167000 українців (0,4% населення) було вакциновано [8].

Туберкульоз залишається критичною проблемою громадського здоров'я в Україні (рис. 2), особливо через високий рівень захворюваності на форми туберкульозу з множинною лікарською стійкістю [17]. Україна також має високий рівень коінфекції ВІЛ/туберкульоз, що ставить її на друге місце серед європейських країн за цим показником.

campaign that began on February 1, 2022, but was suspended three weeks later due to the Russian invasion.

At the time of the Russian invasion, seasonal influenza was circulating, but only 167,000 Ukrainians (0.4% of the population) had been vaccinated [8].

Tuberculosis remains a critical public health problem in Ukraine (Figure 2), especially due to the high incidence of multidrug-resistant tuberculosis [17]. Ukraine also has a high rate of HIV/tuberculosis coinfection, which ranks it second among European countries in this regard.

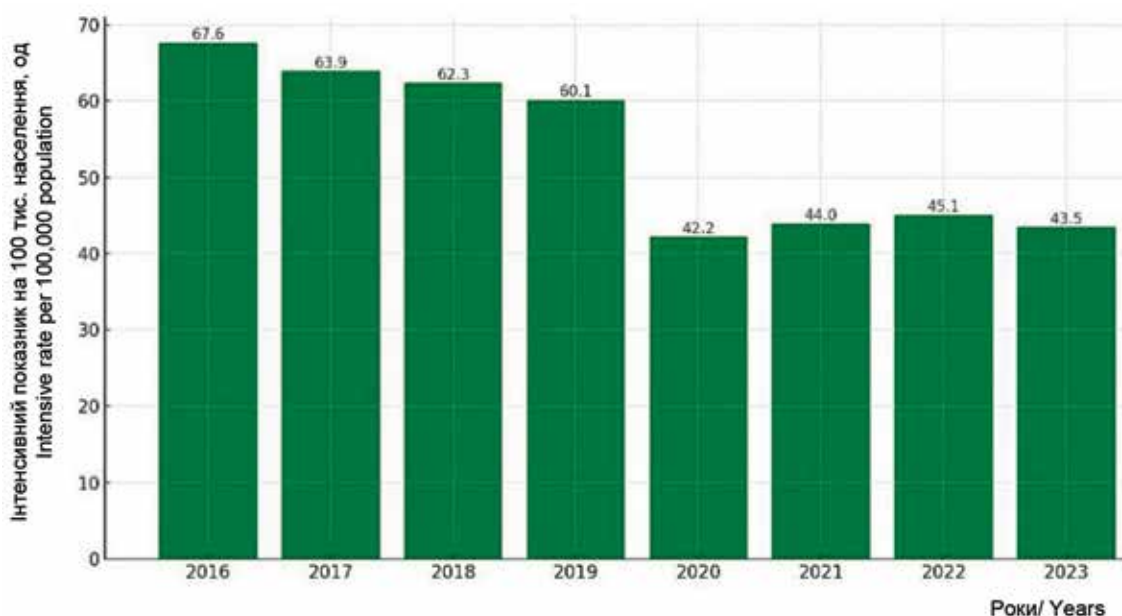


Рис. 2. Динаміка захворюваності на туберкульоз в Україні за період 2016-2023 рр.
Fig. 2. The dynamics of tuberculosis incidence in Ukraine in the period from 2016 to 2023

Українські діти, що прибували до кількох країн Європи, включаючи Польщу, пройшли медичний огляд та отримали необхідну вакцинацію. ВООЗ співпрацювала з країнами, які приймають біженців, зокрема з Угорщиною, Румунією та Молдовою, для удосконалення їхніх систем епіднадзора та послуг з імунізації. Багато дітей втратили свої медичні записи під час втечі з місць конфлікту, що ускладнило забезпечення повної імунізації від різних інфекційних хвороб [9].

Кліматичне та географічне положення України сприяє високому рівню поширення лептоспірозу [10]. Хвороба поширена в усіх областях, особливо активно у Закарпатській, Миколаївській, Тернопільській, Чернігівській, Івано-Франківській, Київській, Кіровоградській та Чернівецькій областях.

Враховуючи літньо-осінню сезонність, показники захворюваності у 2022 році були вищими, ніж у 2021 р. Зазначено підвищення рівня у червні – 0,03 на 100 тис. населення (13 випадків) у 2022 році, з максимальним підйомом захворюваності у серпні 2022 року – 0,09 на 100 тис. населення (39 випадків) (рис. 3) [11].

Ukrainian children arriving in several European countries, including Poland, have been medically examined and immunized. WHO worked with refugee host countries, including Hungary, Romania and Moldova, to improve their surveillance systems and immunization services. Many children have lost their medical records while fleeing conflict areas, making it difficult to ensure full immunization against various infectious diseases [9].

The climatic and geographical location of Ukraine contributes to the high prevalence of leptospirosis [10]. The disease is widespread in all regions, especially in Zakarpattia, Mykolaiv, Ternopil, Chernihiv, Ivano-Frankivsk, Kyiv, Kirovohrad, and Chernivtsi regions.

Given the summer-autumn seasonality, the incidence rate in 2022 was higher than in 2021. There was an increase in June of 0.03 per 100 thousand people (13 cases) in 2022, with a maximum increase in August 2022 – 0.09 per 100 thousand people (39 cases) (Fig. 3) [11].

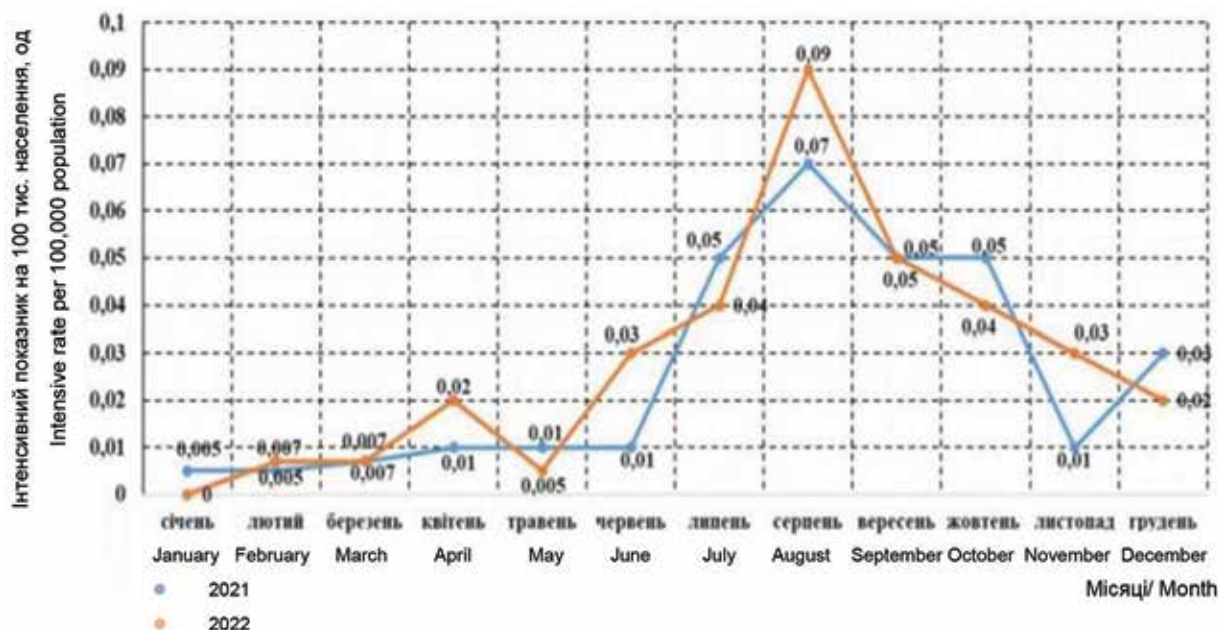


Рис. 3. Динаміка захворюваності на лептоспіроз серед населення України за 2021–2022 рр.
Fig. 3. The dynamics of leptospirosis incidence among the population of Ukraine in the period from 2021 to 2022

Згідно з даними існує реальна можливість виникнення випадків захворювання серед населення при занесенні збудника з ензоотичних територій. У зону підвищеного ризику на лептоспіроз входять такі області: Миколаївська, Одеська, Херсонська. За даними Одеського протичумного інституту ім. І. І. Мечникова за останні два десятиріччя відмічається помітне зростання захворюваності населення регіону. Відмічено, що ця інфекція поширена майже по всій території Одеської, Миколаївської та Херсонської областей. Інфікування людей здебільшого пов'язані з використанням води з відкритих водойм (84%) та за побутових контактів з мишоподібними гризунами. Основною загрозою, що сприяє поширенню захворюваності на лептоспіроз, є гуманітарна катастрофа, спричинена підривом Каховської ГЕС [11, 12].

Окрім цього, Україна займає друге місце у Східній Європі за рівнем поширеності ВІЛ-інфекції, через що питання ризику інфікування ВІЛ постраждалих від війни є особливо критичним. Щорічно реєструється 260000 випадків інфікування та від 3000 до 5000 смертей серед дорослих і підлітків. Головними способами передачі інфекції серед дорослих та підлітків є внутрішньовенне вживання наркотиків та статевий шлях передачі інфекції [13].

Кількість випадків ВІЛ-інфекції в Україні зростала майже на 10% кожного року з 2007 по 2017 рік. При цьому лише 40% ВІЛ-позитивних дорослих і 54% ВІЛ-позитивних дітей отримували антиретровірусне лікування до війни. Антиретровірусна терапія була наполегливо рекомендована для запобігання вертикальної передачі ВІЛ від інфікованих матерів до дітей; однак ситуація в Україні, що швидко погіршувалася, різко обмежила доступ до лікування ВІЛ-інфекції у вагітних жінок з подальшим ризиком інфікування ВІЛ і новонароджених. Війна також викликала занепокоєння тим, що інші існуючі бар'єри на шляху до послуг з профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини можуть стати ще більш вираженими. Війна в Україні спричинила хаос у всій системі охорони здоров'я та

According to the data, there is a real possibility of cases of the disease among the population when the pathogen is introduced from enzootic areas. The high-risk area for leptospirosis includes the following regions: Mykolaiv, Odesa, and Kherson. According to the Mechnikov Odesa Anti-Plague Institute, over the past two decades, there has been a marked increase in the incidence of the region's population. It has been noted that this infection is widespread almost throughout Odesa, Mykolaiv, and Kherson regions. Human infections are mostly associated with the use of water from open water bodies (84%) and household contacts with mouse-like rodents. The main threat that contributes to the spread of leptospirosis is the humanitarian catastrophe caused by the explosion of the Kakhovka hydroelectric power plant [11, 12].

In addition, Ukraine ranks second in Eastern Europe in terms of HIV prevalence, which makes the issue of the risk of HIV infection among war-affected people particularly critical. 260,000 cases of infection and 3,000 to 5,000 deaths among adults and adolescents are reported annually. The main modes of transmission among adults and adolescents are intravenous drug use and sexual transmission [13].

The number of HIV infections in Ukraine increased by almost 10% each year from 2007 to 2017. At the same time, only 40% of HIV-positive adults and 54% of HIV-positive children received antiretroviral treatment before the war. Antiretroviral therapy was strongly recommended to prevent vertical transmission of HIV from infected mothers to their children; however, the rapidly deteriorating situation in Ukraine has severely limited access to HIV treatment for pregnant women, with subsequent risk of HIV infection for newborns. The war has also raised concerns that other existing barriers to services for the prevention of mother-to-child transmission of HIV may become even more pronounced. The war in Ukraine has wreaked havoc on the entire healthcare system and led to the closure of more than 40 facilities that provided antiretroviral therapy and

призвела до закриття понад 40 закладів, які надавали послуги з антиретровірусної терапії та профілактики, що може поставити країну під загрозу відновлення епідемії ВІЛ-інфекції. Понад 100 000 людей з ВІЛ проживали на територіях, що безпосередньо постраждали від війни, з них 59 000 отримували лікування. Менше 40% з цих людей змогли виїхати за межі зони бойових дій, що залишило значну кількість людей в умовах обмеженого доступу до послуг з лікування ВІЛ-інфекції. Також, дуже складно охопити людей з ВІЛ, які перебувають в окупованих зонах та на лінії фронту.

Європейські прикордонні країни, які приймали українських біженців, не мали достатніх ресурсів для забезпечення лікування людей, які живуть з ВІЛ. Неліковані ВІЛ-інфіковані біженці становили ризик серйозної передачі ВІЛ іншим біженцям та представникам загального населення приймаючих країн. Усвідомлюючи цю ситуацію, ЮНЕЙДС (Об'єднана програма Організації Об'єднаних Націй по ВІЛ/СНІД) та ВООЗ активно співпрацювали з країнами Європейського Союзу з метою забезпечення антиретровірусної терапії для біженців [13].

Вплив військового конфлікту на систему охорони здоров'я в Україні породжує безпрецедентні виклики та потребує комплексного підходу до їх вирішення. Війна значно обмежила доступ до медичних послуг, особливо у зонах активних бойових дій, та спричинила перерозподіл ресурсів, що загострило проблему боротьби з COVID-19. Низький рівень вакцинації перед конфліктом і виклики, пов'язані з імунізацією під час війни, вимагають зусиль як на національному, так і на міжнародному рівні для підвищення рівня охоплення вакцинацією.

Окрім того, масова міграція населення, зокрема дітей, збільшує ризики поширення інфекційних захворювань та потребує активних дій для забезпечення доступу до вакцинації та медичного обслуговування. Водночас, доступ до антиретровірусної терапії для людей, що живуть з ВІЛ, стає ще більш критичним у контексті війни. Також, в умовах кризи ризик поширення інфекцій є надзвичайно високим через погіршення санітарних норм. Підлив Каховської ГЕС матиме довготривалі наслідки, включаючи інфекційні захворювання та серйозне пошкодження екосистеми, зокрема забруднення ґрунтів та повітря. Кожен із нас перебуває під загрозою, тому дотримання протієпідемічних заходів вкрай важливе для збереження здоров'я.

У відповідь на ці виклики важливо зміцнювати міжнародну співпрацю та підтримку, залучати гуманітарні організації та міжнародні організації охорони здоров'я для надання допомоги Україні. Це може включати забезпечення медичних поставок, підтримку в розгортанні кампаній вакцинації, та допомогу у забезпеченні континууму догляду для хронічно хворих та вразливих груп населення.

prevention services, which could put the country at risk of a resurgence in the HIV epidemic. More than 100,000 people living with HIV were living in the areas directly affected by the war, of whom 59,000 were receiving treatment. Less than 40% of these people were able to travel outside the war zone, leaving a significant number of people with limited access to HIV treatment services. It is also very difficult to reach people with HIV in the occupied areas and on the front lines.

European border countries that received Ukrainian refugees did not have sufficient resources to provide treatment for people living with HIV. Untreated HIV-infected refugees posed a risk of serial transmission of HIV to other refugees and members of the general population of host countries. Recognizing this situation, UNAIDS (the Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) and WHO actively cooperated with the European Union to provide antiretroviral therapy for refugees [13].

The impact of the military conflict on the health care system in Ukraine poses unprecedented challenges and requires a comprehensive approach to addressing them. The war has significantly limited access to healthcare services, especially in the areas of active hostilities, and has led to a redistribution of resources, which has exacerbated the problem of fighting COVID-19. Low vaccination rates before the conflict and the challenges associated with immunization during the war require efforts at both the national and international levels to increase vaccination coverage.

In addition, mass migration of the population, including children, increases the risk of spreading infectious diseases and requires active efforts to ensure access to vaccination and health care. At the same time, access to antiretroviral therapy for people living with HIV becomes even more critical in the context of war. Also, in a crisis, the risk of spreading infections is extremely high due to deteriorating sanitary standards. The explosion of the Kakhovka hydroelectric power plant will have long-term consequences, including infectious diseases and serious damage to the ecosystem, including soil and air pollution. Each of us is at risk, so adherence to anti-epidemic measures is essential to maintaining our health.

In response to these challenges, it is important to strengthen international cooperation and support, engage humanitarian organizations and international health organizations to assist Ukraine. This could include securing medical supplies, supporting the rollout of vaccination campaigns, and helping to ensure a continuum of care for the chronically ill and vulnerable populations.

ВИСНОВКИ

Узагальнюючи вищенаведену інформацію, можна зробити висновок, що воєнний конфлікт в Україні з 2014 року суттєво підвищив ризик розповсюдження інфекційних захворювань серед населення. Руйнування медичної інфраструктури, переривання вакцинаційних програм, масові переміщення населення

CONCLUSIONS

Summarizing the above information, it can be concluded that the military conflict in Ukraine since 2014 has significantly increased the risk of spreading infectious diseases among the population. The destruction of medical infrastructure, interruption of vaccination programs, massive population movements and deterioration

та погіршення гігієнічних умов стали основними факторами, які сприяли цьому ризику.

Для зменшення негативного впливу воєнного конфлікту на епідеміологічну ситуацію в Україні надзвичайно важливо прийняти невідкладні заходи. Це включає відновлення медичної інфраструктури, забезпечення доступу до вакцинації для всіх груп населення та підвищення гігієнічних стандартів у тимчасових укриттях та місцях масового проживання [14, 15].

Захист здоров'я населення під час воєнного конфлікту є спільною відповідальністю уряду, гуманітарних організацій, медичних працівників та громадськості. Тільки шляхом спільних зусиль та координації вдасться забезпечити захист вразливих груп населення та мінімізувати ризики поширення інфекційних захворювань у воєнний період.

Наприкінці, важливо відзначити, що подальше дослідження цієї проблеми має велике значення для розробки ефективних стратегій запобігання та лікування інфекційних захворювань у воєнних умовах. Тільки шляхом поєднання наукових знань з практичною діяльністю ми зможемо забезпечити здоров'я та благополуччя всього населення під час воєнного конфлікту.

of hygienic conditions have been the main factors contributing to this risk.

In order to reduce the negative impact of the military conflict on the epidemiological situation in Ukraine, it is crucial to take urgent measures. This includes restoring medical infrastructure, ensuring access to vaccination for all population groups, and improving hygiene standards in temporary shelters and places of mass residence [14, 15].

Protecting public health during armed conflict is a shared responsibility of the government, humanitarian organizations, healthcare workers and the public. Only through joint efforts and coordination will it be possible to protect vulnerable populations and minimize the risks of spreading infectious diseases in wartime.

In conclusion, further research in this area is essential to develop effective strategies for the prevention and treatment of infectious diseases in wartime. Only by combining scientific knowledge with practical action will we be able to ensure the health and well-being of the entire population during a military conflict.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Угніва С.Ю. Букет вірусів і бактерій. Головний санлікар України пояснює, які захворювання спровокував і ще спровокує підриг Росією Каховської ГЕС. NV. URL: <https://nv.ua/ukr/ukraine/events/naslidki-pidrivu-kahovskoji-ges-yaki-hvorobi-aktivizovali-siya-cherez-zatopleniya-golovnyi-sanlikar-50334903.html>
2. Médecins Sans Frontières (MSF). Ukraine: MSF scales up response to COVID-19 pandemic. URL: <https://www.msf.org/ukraine-msf-scales-response-covid-19-pandemic>
3. World Health Organization (WHO). New WHO assessment reveals resilience of Ukraine's primary health-care system amid the war. URL: <https://www.who.int/europe/news/item/12-10-2023-new-who-assessment-reveals-resilience-of-ukraine-s-primary-health-care-system-amid-the-war>
4. International Committee of the Red Cross (ICRC). Ukraine: «Level of death, destruction and misery abhorrent and unacceptable». URL: <https://www.icrc.org/en/document/ukraine-level-death-destruction-misery-abhorrent-and-unacceptable>
5. United Nations High Commissioner for Refugees (UNHCR). Ukraine emergency. URL: <https://www.unhcr.org/emergencies/ukraine-emergency>
6. Гавриленко С., Прокопенко С., Меркулова Н. Ризик розповсюдження інфекційних хвороб в умовах війни. Collection of Scientific Papers «SCIENTIA». 2023. P. 140–141. URL: <https://previous.scientia.report/index.php/archive/article/view/1279>
7. Korolchuk O., Vasyuk N., Klimkova I., Shvets D., Piddubnyi O. COVID-19 Vaccination under Conditions of War in Ukraine. *Asian Bioethics Review*. 2023. № 15(3). P. 1–23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s41649-023-00248-3>
8. Maggioni A., Gonzales-Zamora J.A., Maggioni A., Peek L., McLaughlin S.A., von Both U., Emonts M., Espinel Z., Shultz J.M. Cascading Risks for Preventable Infectious Diseases in Children and Adolescents during the 2022 Invasion of Ukraine. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022. № 19(12). 7005 p. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19127005>
9. Zaliska O., Oleshchuk O., Forman R., Mossialos E. Health impacts of the Russian invasion in Ukraine: need for global health action. *Lancet*. 2022;399(10334). P. 1450–1452. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00615-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00615-8)
10. Haake D.A., Levett P.N. Leptospirosis in humans. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2015. № 387. P. 65–97. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-662-45059-8_5
11. Ogorodnychuk I.V., Soroka N.M., Ovcharuk V.M., Ovcharuk N.P. Epidemiologic features of leptospirosis among the population of Ukraine and in military collectives. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2023. № 4(1). P. 61–68. DOI: [https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.1\(4\)-061](https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.1(4)-061)
12. Bandara M., Ananda M., Wickramage K., Berger E., Agampodi S. Globalization of leptospirosis through travel and migration. *Globalization and Health*. 2014. № 10. 61 p. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12992-014-0061-0>
1. Uhniva SY. Bouquet of viruses and bacteria. Chief Sanitary Doctor of Ukraine explains what diseases were and will be provoked by the explosion of the Kakhovka HPP by Russia. NV. (In Ukrainian). URL: <https://nv.ua/ukr/ukraine/events/naslidki-pidrivu-kahovskoji-ges-yaki-hvorobi-aktivizovali-siya-cherez-zatopleniya-golovnyi-sanlikar-50334903.html>
2. Médecins Sans Frontières (MSF). Ukraine: MSF scales up response to COVID-19 pandemic. URL: <https://www.msf.org/ukraine-msf-scales-response-covid-19-pandemic>
3. World Health Organization (WHO). New WHO assessment reveals resilience of Ukraine's primary health-care system amid the war. URL: <https://www.who.int/europe/news/item/12-10-2023-new-who-assessment-reveals-resilience-of-ukraine-s-primary-health-care-system-amid-the-war>
4. International Committee of the Red Cross (ICRC). Ukraine: "Level of death, destruction and misery abhorrent and unacceptable" URL: <https://www.icrc.org/en/document/ukraine-level-death-destruction-misery-abhorrent-and-unacceptable>
5. United Nations High Commissioner for Refugees (UNHCR). Ukraine emergency. URL: <https://www.unhcr.org/emergencies/ukraine-emergency>
6. Havrylenko S, Prokopenko S, Merkulova N. Risk of spread of infectious diseases under war conditions. Collection of Scientific Papers «SCIENTIA». 2023;140–1. (In Ukrainian). URL: <https://previous.scientia.report/index.php/archive/article/view/1279>
7. Korolchuk O, Vasyuk N, Klimkova I, Shvets D, Piddubnyi O. COVID-19 Vaccination under Conditions of War in Ukraine. *Asian Bioethics Review*. 2023;15(3):1–23. DOI: <https://doi.org/10.1007/s41649-023-00248-3>
8. Maggioni A, Gonzales-Zamora JA, Maggioni A, Peek L, McLaughlin SA, von Both U, Emonts M, Espinel Z, Shultz JM. Cascading Risks for Preventable Infectious Diseases in Children and Adolescents during the 2022 Invasion of Ukraine. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2022;19(12):7005. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph19127005>
9. Zaliska O, Oleshchuk O, Forman R, Mossialos E. Health impacts of the Russian invasion in Ukraine: need for global health action. *Lancet*. 2022;399(10334):1450–2. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00615-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00615-8)
10. Haake DA, Levett PN. Leptospirosis in humans. *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2015;387:65–97. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-662-45059-8_5
11. Ogorodnychuk IV, Soroka NM, Ovcharuk VM, Ovcharuk NP. Epidemiologic features of leptospirosis among the population of Ukraine and in military collectives. *Ukrainian Journal of Military Medicine*. 2023;4(1):61–8. DOI: [https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.1\(4\)-061](https://doi.org/10.46847/ujmm.2023.1(4)-061)
12. Bandara M, Ananda M, Wickramage K, Berger E, Agampodi S. Globalization of leptospirosis through travel and migration. *Globalization and Health*. 2014;10:61. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12992-014-0061-0>

13. Vasylyev M., Skrzat-Klapaczynska A., Bernardino J.I., Săndulescu O., Gilles C., Libois A. et al. Unified European support framework to sustain the HIV cascade of care for people living with HIV including in displaced populations of war-struck Ukraine. *The Lancet HIV*. 2022. № 9(6). P. e438–e448. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(22\)00125-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(22)00125-4)
14. ПТСР та загострення хронічних хвороб: як війна вплине на здоров'я українців 2022. *Слово і діло*. 2022. URL: <https://www.slovoidilo.ua/2022/11/01/infografika/suspilstvo/ptsr-ta-zahostrenn-ya-xronichnyx-xvorob-yak-vijna-vplyne-zdorovya-ukrayinciv>
15. Державний експертний центр МОЗ України. 2023. URL: <https://www.dec.gov.ua>
16. Коронавірус в Україні – Статистика, актуальні дані. Ставки, індекси, тарифи. URL: <https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/ukraine/>
17. Федорченко Р.А., Івченко Д.М. Захворюваність на туберкульоз серед дорослого населення України. Моніторинг, аналіз та оцінка ризиків стану здоров'я населення Запорізької області: тези наук.-практ. та наук. робіт. Запоріжжя. 2023. С. 39–42.
13. Vasylyev M., Skrzat-Klapaczynska A., Bernardino JI, Săndulescu O, Gilles C, Libois A et al. Unified European support framework to sustain the HIV cascade of care for people living with HIV including in displaced populations of war-struck Ukraine. *The Lancet HIV*. 2022;9(6):e438–48. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2352-3018\(22\)00125-4](https://doi.org/10.1016/S2352-3018(22)00125-4)
14. PTSD and exacerbation of chronic diseases: how war will affect the health of Ukrainians in 2022. *Slovo i Dilo*. 2022. (In Ukrainian). URL: <https://www.slovoidilo.ua/2022/11/01/infografika/suspilstvo/ptsr-ta-zahostrenn-ya-xronichnyx-xvorob-yak-vijna-vplyne-zdorovya-ukrayinciv>
15. State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine. 2023. (In Ukrainian). URL: <https://www.dec.gov.ua>
16. Coronavirus in Ukraine – Statistics, current data. Rates, indexes, tariffs. (In Ukrainian). URL: <https://index.minfin.com.ua/ua/reference/coronavirus/ukraine/>
17. Fedorchenko RA, Ivchenko DM. Incidence of tuberculosis among the adult population of Ukraine. Monitoring, analysis and risk assessment of the state of health of the population of the Zaporizhzhia region: scientific and practical theses. and science works Zaporizhzhia. 2023:39–42. (In Ukrainian).

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

В подальшому планується розробити профілактичні заходи з урахуванням виявлених ризиків для зниження рівня захворюваності серед населення України.

These include the development of preventive measures based on the identified risks to the reduce the level of morbidity among the population of Ukraine.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The authors state no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри епідеміології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України «Аналіз впливу війни та її наслідків на епідемічний процес поширених інфекцій на засадах інформаційних технологій», номер державної реєстрації: 0123U100184, прикладна, термін виконання: 2023–2025 рр., керівник – завідувачка кафедри епідеміології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, доктор медичних наук, професор Т.О. Чумаченко.

Financed by the state budget of Ukraine. The article is a fragment of the planned research work of the Department of Epidemiology of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, «Analysis of the impact of the war and its consequences on the epidemic process of common infections on the basis of information technology», state registration No. 0123U100184, subject code: KPKBK 2301020, submitted, execution period: 2023–2025 years, supervisor – Head of the Department of Epidemiology of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Doctor of Medical Sciences, Professor T.O. Chumachenko.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Монакова Ольга Сергіївна – асистент кафедри епідеміології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; проспект Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: olgamonakova79@gmail.com
моб.: +38 (066) 882-47-51

Monakova Olha Serhiivna – assistant of the Department of Epidemiology of Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: olgamonakova79@gmail.com,
tel.: +38 (066) 882-47-51

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

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

Захарченко Вікторія Сергіївна – студентка Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; проспект Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;
e-mail: kkharishi555@gmail.com
моб.: +38 (096) 689-52-58

Zakharchenko Viktoriia Serhiivna – student of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: kkharishi555@gmail.com
tel.: +38 (096) 689-52-58

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

Author's contribution: research concept and design, collection and/or assembly of data, data analysis and interpretation, writing the article.

Харківська Дарія Олександрівна – студентка Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; проспект Науки, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022;

e-mail: dariiakharkivska@gmail.com

моб.: +38 (096) 580-70-04

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

Kharkivska Dariia Oleksandrivna – student of the Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine; 4 Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;

e-mail: dariiakharkivska@gmail.com

tel.: +38 (096) 580-70-04

Author's contribution: research concept and design, collection and/or assembly of data, data analysis and interpretation, writing the article.

Рукопис надійшов <i>Manuscript was received</i> 03.01.2024	Отримано після рецензування <i>Received after review</i> 18.02.2024	Прийнято до друку <i>Accepted for printing</i> 21.02.2024	Опубліковано <i>Published</i> 14.06.2024
--	---	---	--

Науково-практичне видання

Research and practice edition

**КАРАЗІНСЬКИЙ
ІМУНОЛОГІЧНИЙ ЖУРНАЛ**

**KARAZIN JOURNAL
OF IMMUNOLOGY**

**ТОМ VII
1(13) | 2024**

**VOLUME VII
1(13) | 2024**

Відповідальний за випуск *М.С. Матвієнко*
Редактор випуску *Ф.В. Гладких*
Технічний редактор *О.М. Гребенюк*
Літературні редактори *Т.Г. Золотарьова*
Т.І. Кобзар
Н.М. Волошина
Комп'ютерна верстка *Л.Ю. Світайло*

Responsible for Edition *M.S. Matvieienko*
Issue Editor *F.V. Hladkykh*
Technical Editor *O.M. Hrebeniuk*
Literary Editors *T.G. Zolotarova*
T.I. Kobzar
N.M. Voloshyna
Computer layout *L. Yu. Svietailo*

**Макет виготовлено
на медичному факультеті
Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України,
майдан Свободи, буд. 4,
м. Харків, Україна, 61022,
e-mail: apmm.meddep@karazin.ua**

**The layout is made
at the School of Medicine of
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine,
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022,
e-mail: apmm.meddep@karazin.ua**

Формат 60×84 1/8. Ум. друк. арк. 14,56.

Format 60×84 1/8. Conventional printed sheets 14,56.

**Видавець і виготовлювач
Харківський національний університет
імені В.Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України**
майдан Свободи, буд. 4, м. Харків, Україна, 61022.
Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи
до Державного реєстру видавців, виготовлювачів
і розповсюджувачів видавничої продукції
ДК No 3367 від 13.01.2009 р.

**Publisher and Manufacturer
V.N. Karazin Kharkiv National University
of the Ministry of Education and Science of Ukraine**
4 Svobody Sq., Kharkiv, Ukraine, 61022.
Certificate of registration
in the State Register of publishers,
manufacturers and distributors of printed products
ДК No 3367, 13/01/2009.