



# ІМУНОЛОГІЯ ТА АЛЕРГОЛОГІЯ

НАУКА І ПРАКТИКА

1-2'2023

ISSN 2707-1871



**25** **ЖОВТНЯ**  
**2023** **КИЇВ**

науково-практична конференція  
**АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ  
ПРИКЛАДНОЇ ІМУНОЛОГІЇ  
І АЛЕРГОЛОГІЇ**

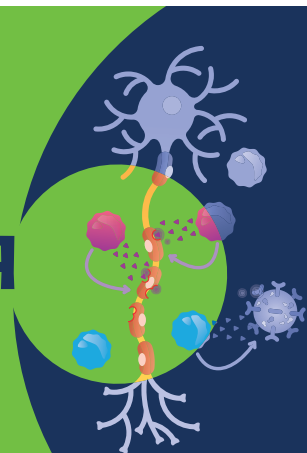
**IUSTON**  
Інфо

ТОВ «Юстон Інфо»

СЕМІНАР

**НЕЙРОІМУНОЛОГІЯ**  
питання і відповіді

25 жовтня 2023 року  
Київ





### ПАМ'ЯТІ МИКОЛИ ІВАНОВИЧА ЛІСЯНОГО

Наукова медична спільнота України з глибоким сумом повідомляє, що 13 травня 2023 року в результаті тяжкої хвороби відійшов у вічність член-кореспондент Національної академії медичних наук України за фахом «Імунологія» (обраний 28.12.2011 р.), доктор медичних наук (1981 р.), професор (1989 р.) Лісяний Микола Іванович (народився 06.04.1946 р.).

Микола Іванович Лісяний – висококваліфікований фахівець, відомий в Україні та інших країнах як організатор нового наукового напрямку імунології – нейроімунології. Протягом багатьох років він працював як завідувач лабораторно-експериментального сектора ДУ «Інститут нейрохірургії НАМН України», з 1982 року був начальником відділу нейроімунології ДУ «Інститут нейрохірургії НАМН України».

Основні напрямки наукової діяльності: взаємодія нервової та імунної систем в нормі і при патології; автоіммунна патологія, її діагностика та лікування; імунодефіцитні стани та їх корекція; радіаційне ураження нервової та імунної систем; нейроонкологія та імуноterapia пухлин головного мозку; імунологія та імуноterapia стовбурових клітин. Він описав окрему форму імунної недостатності організму – нейрогенний імунодефіцит і запропонував шляхи його лікування. Довів в експериментально-клінічних дослідженнях існування регіонарної імунної системи в головному мозку і її зв'язок з імунною системою організму, вивчив механізми розвитку імунних реакцій при нейротрансплантації. Розробив і впровадив у клінічну і лабораторну практику цілий ряд методів діагностики і лікування, що захищені 31 авторським свідоцтвом, винаходами і патентами.

Микола Іванович Лісяний мав великий досвід наукової роботи, він автор понад 500 наукових робіт, з них 12 монографій. Основні його роботи: «Черепно-мозкова травма і імунологічна реактивність організму» (1986), «Імунна система головного мозку» (1991), «Імунологія та імуноterapia розсіяного склерозу» (2004), «Імунологія та імуноterapia злоякісних пухлин головного мозку» (2011), «Імунологія стовбурових клітин головного мозку» (2017).

Микола Іванович протягом багатьох років виступав членом Спеціалізованих рад з присвоєн-

ня ступенів доктора та кандидата медичних наук за фахом «Імунологія та алергологія», виконував відповідальні обов'язки як опонент та рецензент багатьох дисертаційних робіт. Підготував 3 докторів наук і 20 кандидатів наук.

Він приймав активну участь у створенні та подальшій активній роботі Української Асоціації фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації (УТІАІ), багато років був її віце-президентом. М. Лісяний був членом Європейської асоціації нейроімунології та Нью-Йоркської Академії наук, членом редколегії 4 спеціалізованих журналів.

М.І. Лісяний нагороджений Почесною грамотою Верховної Ради України (2006 р.), Почесною грамотою Кабінету міністрів України (2011 р.), Почесною грамотою НАН України, багатьма грамотами МОЗ України та НАМН України, медаллю «Ветеран праці» (2007 р.), Нагрудним Знаком «Винахідник СРСР» (1989 р.).

Ми втратили відомого фахівця з великим досвідом в галузі імунології, нейрохірургії як наукових дисциплін та охорони здоров'я України, авторитетну Людину з великої літери, якій притаманні такі кращі людські якості як інтелігентність, колегіальність, порядність, готовність від щирого серця допомогти колегам, в тому числі багаточисленним дисертантам. Під час спілкування із Миколою Івановичем ми заряджалися енергією наукового пошуку, оптимізму, світла, людяності.

**Члени УКРАЇНСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ ФАХІВЦІВ  
З ІМУНОЛОГІЇ, АЛЕРГОЛОГІЇ  
ТА ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЇ**

глибоко сумують з приводу непоправної втрати. Світла пам'ять нашому колезі і другу – високопрофесійному фахівцю та чудовій людині!



# ІМУНОЛОГІЯ ТА АЛЕРГОЛОГІЯ

## НАУКА І ПРАКТИКА

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Виходить 4 рази на рік

# 1-2'2023

### РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

#### Медицинські науки:

Бережна Н.М.  
Бутенко Г.М. (науковий консультант)  
Возіанов С.О.  
Волянський А.Ю.  
Гольцев А.М.  
Драннік Г.Г. (Канада)  
Драннік Г.М. (головний редактор)  
Дріянська В.Є.  
Кайдашев І.П.  
Курченко А.І. (заступник головного редактора)  
Літус В.І.  
Лісяний М.І.  
Мінухін В.В.  
Порошина Т.В.  
Пшенична І.В. (літературний редактор)  
Скляр Н.І.  
Чернишова Л.І.  
Чернишов В.П.  
Широбоков В.П.

#### Біологічні науки:

Базаліцька С.В.  
Бичкова Н.Г.  
Король Л.В.  
Мінченко Ж.Д.  
Нікуліна Г.Г.  
Руденко А.В.  
Савченко В.С.  
Сківка Л.М.  
Співак М.Я.

### РЕДАКЦІЙНА РАДА

Бажора Ю.І. (Одеса), Вітовська О.П. (Київ), Господарський І.Я. (Тернопіль), Гриневич Ю.А. (Київ), Дитятківська Є.М. (Дніпро), Заболотний Д.І. (Київ), Заседа Ю.І. (Київ), Зайков С.В. (Київ), Коваль Г.Д. (Чернівці), Лоскутова І.В. (Рубіжне), Мельніков О.Ф. (Київ), Недельська С.М. (Запоріжжя), Нікольський І.С. (Київ), Охотнікова О.М. (Київ), Фещенко Ю.І. (Київ), Чернюк Н.В. (Івано-Франківськ), Чоп'як В.В. (Львів), Чумак А.А. (Київ)

### ЗАСНОВНИКИ

ДУ «Інститут Урології НАМН України»  
Українське товариство фахівців з імунології,  
алергології та імунореабілітації

Свідоцтво про державну реєстрацію  
КВ № 15721-4193Р від 08.10.2009 р.

Включено до переліку наукових фахових видань  
України, Додаток 3 до наказу Міністерства освіти  
і науки України від 26.11.2020 № 1471.  
Категорія «Б».

### АДРЕСА РЕДАКЦІЇ

04053, м. Київ, вул. В. Винниченка, 9А  
«ДУ Інститут Урології НАМН України»

info@immunology.org.ua  
www.immunology.org.ua

Матеріали друкуються мовою оригіналу (українською або англійською).

За зміст рекламної інформації відповідальність несе рекламодавець.

**Матеріали конференції публікуються в авторській редакції. Відповідальність за науковий рівень поданих робіт та достовірність отриманих результатів несуть автори.**

Редакційна колегія не завжди поділяє точку зору авторів публікацій.

Передрук публікацій здійснювати тільки за згодою редакції.

Рекомендовано до друку Вченою Радою ДУ «Інститут Урології НАМН України»,  
протокол №4 від 23.05.2023 р.

Наклад 1000 прим.

Здано в набір 01.06.2023. Підписано до друку 07.06.2023.

Формат паперу 64×84 1/8. Гарнітура PragmaticaC. Ум. друк. арк. 7,67. Замовлення № 070623

Зверстано ТОВ "ЮСТОН ІНФО", надруковано ТОВ "Видавництво"Юстон"  
01034, м. Київ, вул. В. Липинського 2/16 (метро Золоті Ворота), тел.: (044) 360 2266  
моб.: (063) 077 2999, моб.: (067) 500 5545, моб.: (094) 924 92 66  
e-mail: director.yuston@ukr.net, www.yuston.com.ua

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до державного реєстру видавців, виготовлювачів і розповсюджувачів видавничої продукції  
серія дк № 4973 від 09.09.2015 р.



# IMMUNOLOGY AND ALLERGOLOGY

## SCIENCE AND PRACTICE

PRACTICAL, SCIENTIFIC JOURNAL

Published 4 times a year

# 1-2'2023

### EDITORIAL COLLEGE

#### Medical sciences:

Berezhna N.  
Butenko G. (scientific consultant)  
Chernyshova L.  
Chernyshov V.  
Drannik A. (Canada)  
Drannik G. (Editor in Chief)  
Driianska V.  
Holtsev A.  
Kajdashev I.  
Kurchenko A. (Deputy editor)  
Lisyanyi M.  
Litus V.  
Melnikov O.  
Minukhin V.  
Volianskyi A.  
Vozianov S.  
Poroshyna T.  
Pshenychna I. (Literary editor)  
Shyrobokov V.  
Skliar N.

#### Biological science:

Basalitska S.  
Bychkova N.  
Korol L.  
Minchenko Zh.  
Nikulin G.  
Rudenko A.  
Savchenko V.  
Skivka L.  
Spivak M.

### EDITORIAL COUNCIL

Bazhora Yu. (Odesa), Cherniuk N. (Ivano-Frankivsk),  
Chopiak V. (Lviv), Chumak A. (Kyiv), Dytiatkovska Ye. (Dnipro),  
Feshchenko Yu. (Kyiv), Hospodarskyi I. (Ternopil),  
Hrynevych Yu. (Kyiv), Koval G. (Chernivtsi), Loskutova I. (Rubizhne),  
Melnikov O. (Kyiv), Nedielska S. (Zaporizhzhia), Nikolskyi I. (Kyiv),  
Okhotnikova O. (Kyiv), Vitovska O. (Kyiv), Zabolotnyi D. (Kyiv),  
Zaikov S. (Kyiv), Zaseda Yu. (Kyiv).

### FOUNDERS

State Center "Institute of Urology AMS of Ukraine"  
Ukrainian society of immunology, allergology and  
immunorehabilitation specialists

State Registration Certificate KB № 15721-4193P dated  
08.10.2009.

Included in the list of scientific professional  
publications of Ukraine,

Annex 3 to the order of the Ministry of Education and  
Science of Ukraine 26.11.2020 № 1471. Category "B".

### EDITORIAL ADDRESS

04053, Kyiv, V. Vynnychenko str, 9a  
Institute of Urology AMS of Ukraine

info@immunology.org.ua  
www.immunology.org.ua

Printed materials in the original language (Ukrainian or English).

The content of advertising responsibility of the advertiser.

**Conference proceedings are published in author's edition. Responsibility for the scientific level of the submitted works and the reliability of the results are the authors.**

Editorial board does not always shared the view of the authors of publications.

Reprint articles carried out only with the consent of the publisher.

Recommended for publication by the Academic Council of State Center "Institute of Urology AMS of Ukraine",  
Protocol № 4 dated 23.05.2023

*Edition 1000 copies*

Edited by "YUSTON INFO" LLC

Published by "Yuston" Publishing House" LLC.

01034, Kyiv, str. V. Lypynskyi 2/16 (Golden Gate subway); Tel.: (044) 360 2266

mob.: (063) 077 2999, mob.: (067) 500 5545, mob.: (094) 924 92 66, e-mail: director.yuston@ukr.net, www.yuston.com.ua

Certificate of making a publishing house subject to publication in the state register of publishers, manufacturers and distributors  
of publishing products series dq. No. 4973 dated 09.09.2015.

— ЗМІСТ —

**ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ COVID-19: СПЕЦИФІЧНІ ДО ВІРУСУ  
НУТРИЦЕВТИКИ ТА РОСЛИННІ ЕКСТРАКТИ**

Маньківська О.Ю, Курченко К.А., Федорук Г.В., Курченко А.І. .... 5

**СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ ТА ЇХ ПАРАКРИННІ ЧИННИКИ**

Ключникова А.І. .... 13

**РІВЕНЬ ПРО- І ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА ВІКОВУ  
ДЕГЕНЕРАЦІЮ МАКУЛИ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ВІТАМІНУ D**

Комарова Т.М. .... 20

**ОСОБЛИВОСТІ Т-ЛІМФОЦИТІВ ТА ЇХ СУБПОПУЛЯЦІЙ В I-II ТРИМЕСТРАХ  
ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ПРОБЛЕМАМИ БЕЗПЛІДНОСТІ В МИНУЛОМУ**

Туманова Л.Є., Коломієць О.В., Дріянська В.Є., Ромащенко О.В.,  
Рябенко О.П., Молчанова О.О. .... 29

**АСПЕКТИ МОДИФІКАЦІЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ СЕЗОННОГО  
АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ**

Моїсеева Н.В., Вахненко А.В., Островська Г.Ю., Звягольська І.М.,  
Власова О.В., Рум'янцева М.О. .... 37

**ПРОГНОЗ ВНУТРІШНЬОЇ ЗАТРИМКИ ЗРОСТАННЯ ПЛОДУ НА РІЗНИХ  
ТЕРМІНАХ ВАГІТНОСТІ ПРИ МІКРОЕЛЕМЕНТОЗАХ**

Турова Л.О. .... 44

**ВПЛИВ СЕКРЕТОМ КЛІТИН НА РЕГЕНЕРАТИВНИЙ ПРОЦЕС ПРИ  
ШКІРНО-М'ЯЗОВОМУ ПОШКОДЖЕННІ У ЩУРІВ**

Ключникова А.І., Лісяний М.І., Бельська Л.М. .... 49

**ТЕЗИ** .....

**ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ПРОТИ- ТА ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ДІТЕЙ  
МОЛОДШОЇ ВІКОВОЇ ГРУПИ З ВРОДЖЕНИМ МЕГАУРЕТЕРОМ**

Драннік Г.М., Калініна Н.А., Мигаль Л.Я., Петербургський В.Ф., Нікуліна Г.Г.,  
Порошина Т.В., Сербіна І.Є., Каліщук О.А., Савченко В.С. .... 54

**АВТОРАМ ЖУРНАЛЬНИХ ПУБЛІКАЦІЙ** .....

55

**— CONTENT —**

<b>APPROACH TO THE TREATMENT AND PREVENTION OF COVID-19: VIRUS-SPECIFIC NUTRICEUTICS AND PLANT EXTRACTS</b>	
Mankivska O., Kurchenko K., Fedoruk G., Kurchenko A. ....	5
<b>STEM CELLS AND THEIR PARACRINE FACTORS</b>	
Kliuchnykova A. ....	13
<b>THE LEVEL OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION WHEN USING VITAMIN D</b>	
Komarova T. ....	20
<b>CHARACTERISTICS OF T-LYMPHOCYTES AND THEIR SUBPOPULATIONS IN THE I-II TRIMESTES OF PREGNANCY IN WOMEN WITH PROBLEMS INFERTILITY IN THE PAST</b>	
Tumanova L., Kolomiets O., Driyanska V., Romaschenko O., Ryabenko O., Molchanova O. ....	29
<b>ASPECTS OF MODIFICATION OF PHARMACOTHERAPY OF SEASONAL ALLERGIC RHINITIS</b>	
Moiseieva N., Vakhnenko A., Ostrovska G., Zvyagolska I., Vlasova O., Rumyantseva M. ....	37
<b>THE PROGNOSIS OF INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION OF FETUS AT DIFFERENT TERMS OF PREGNANCY IN THE CASE OF MICROELEMENTOSIS</b>	
Turova L. ....	44
<b>INFLUENCE SECRET CELLS ON REGENERATIVE PROCESS AT PERCUTANECUSLY MUSCLE DAMAGE IN RATS</b>	
Kliuchnykova A., <u>Lisyanyi M.</u> , Bielska L. ....	49
<b>THESIS</b> .....	
<b>CHARACTERISTICS OF CHANGES IN ANTI- AND PRO-INFLAMMATORY CYTOKINES IN CHILDREN YOUNGER AGE GROUP WITH CONGENITAL MEGAURETER</b>	
Drannik H., Kalinina N., Myhal L., Petersburgskiy V., Nikulina H., Poroshina T., Serbina I., Kalischuk O., Savchenko V. ....	54
<b>TO AUTHORS OF JOURNAL PUBLICATIONS</b> .....	55

## ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ COVID-19: СПЕЦИФІЧНІ ДО ВІРУСУ НУТРИЦЕВТИКИ ТА РОСЛИННІ ЕКСТРАКТИ

МАНЬКІВСЬКА О.Ю., КУРЧЕНКО К.А., ФЕДОРУК Г.В., КУРЧЕНКО А.І.

Кафедра клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

### Вступ

Коронавіруси (CoV) — це родина одноланцюгових РНК-вірусів, які викликають респіраторні, кишкові, печінкові та неврологічні захворювання у людей і тварин. Деякі людські CoV викликають легкі респіраторні захворювання, але інші, включаючи тяжкий гострий респіраторний синдром CoV (SARS-CoV) і близькосхідний респіраторний синдром (MERS-CoV), викликають важкі захворювання. Недавній дослідницький проєкт показав, що гомологія послідовності між SARS-CoV-2 і SARS-CoV становила 79,5%, а SARS-CoV-2 належить до того самого бета-коронавірусу (CoV), що й MERS-CoV та SARS-CoV. Крім того, також було виявлено, що SARS-CoV-2 мав високу гомологію з коронавірусами кажанів і, ймовірно, походить від кажанів, але проміжні господарі SARS-CoV-2 ще не визначені. Нещодавнє відкриття показує, що COVID-19 має схожий патогенез із SARS-CoV або MERS-CoV і використовує той самий рецептор, що й SARS-CoV, для проникнення в клітини-господарі людини.

Боротьба медицини з новими вірусами завжди була складною. Через відсутність можливості виправлення помилок вірусна РНК-полімераза має високий рівень мутацій. Ця властивість допомагає РНК-вмісним вірусам швидко розвивати резистентність проти вже існуючих противірусних препаратів.

На початку епідемії COVID-19 почали досліджувати дію вже відомих противірусних препаратів широкого спектру на новий збудник. Так, в дослідженнях вивчали потенційні комбінації препаратів для лікування пацієнтів, інфікованих COVID-19, включаючи комбінацію інгібіторів протеази, ритонавіру та лопінавіру (фармакологічні препаратів, які зараз використовуються для лікування ВІЛ інфекції). Крім того, досліджували вплив зареєстрованих противірусних терапевтичних засобів, таких як ремдесивір, нуклеозидні аналоги, інгібітори нейрамінідази, ламівудин (ЗТС) і тенофовіру дизопроксил (TDF).

На сьогодні тривають дослідження по вивченню противірусного потенціалу рослинних сполук. Крім того, сучасні фармакологічні дослі-

дження та клінічні випробування виявили численні фармакологічні дії окремих фітохімічних речовин. Усі гіпотези, згадані в нашому огляді, базуються на припущенні про те, що імунна відповідь проти COVID-19 схожа на імунну відповідь на інші коронавіруси, що має бути підтверджено майбутніми дослідженнями [1].

### Куркумін

Куркумін – нутрицевтик, який схвалений Управлінням з харчових продуктів і ліків США (FDA). Понад 300 клінічних випробувань повідомляли про сприятливу захисну дію куркуміну проти різних захворювань, включаючи запальні, неврологічні, серцево-судинні, легеневі, метаболічні захворювання і захворювання печінки. Куркумін продемонстрував противірусну дію проти кількох різних вірусів і може бути одним з варіантів лікування COVID-19.

Куркумін, відомий як 1,7-біс (4-гідрокси-3-метоксифеніл)-1,6-гептадієн-3,5-діон. Куркумін в основному отримують з кореневої бульби *Curcuma aromatica* Salisb і кореневища *Curcuma longa* з сімейства Zingiberaceae [2]. Куркумін, як активний компонент кореневищ *C. longa* (куркуми), є гідрофобним поліфенолом.

Враховуючи потенційну роль куркуміну в лікуванні запальних захворювань, на першому кроці розглядають всі ефекти куркуміну, які можуть бути корисними при лікуванні COVID-19. Так, відомо, що куркумін пригнічує вироблення прозапальних цитокінів (IL-6 і TNF- $\alpha$ ) у стимульованих ліпополісахаридом (LPS) мікрогліальних клітинах BV2 та IL-1 $\beta$  та IL-6 в клітинах HaCaT, оброблених TNF- $\alpha$ , шляхом інгібування NF- $\kappa$ B і сигнальних шляхів мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK). Також він пригнічує прозапальну циклооксигеназу-2 (ЦОГ-2 та сигнальні шляхи JAK/STAT), які є найкоротшим способом перенесення сигналів з цитоплазми до ядра клітини із запуском генної експресії.

Відомо, що куркумін має противірусну дію на широкий спектр вірусів, включаючи вірус грипу, аденовірус, гепатит, вірус папіломи людини (ВПЛ), вірус імунодефіциту людини (ВІЛ), вірус простого герпесу-2 (HSV2) і вірус Зіка. Цей ну-

трієнт чинить протівірусну дію за допомогою різних механізмів, починаючи від інгібування проникнення вірусу в клітини, інгібування інкапсуляції вірусу та вірусної протеази, інгібування реплікації вірусу, а також модуляції кількох сигнальних шляхів. Нещодавні дослідження показали, що куркумін потенційно інгібує ACE2, змінює характеристики ліпідного бішару, а також вірусний S-протеїн, який перешкоджає проникненню вірусу в клітини, інгібує вірусну протеазу, стимулює вироблення інтерферону клітинами організму господаря для активації вродженого імунітету людини.

Крім того, куркумін є потужним антиоксидантом. Він виявляє свою антиоксидантну дію, нейтралізуючи вільні радикали та посилюючи вироблення антиоксидантних ферментів. Ці дослідження виявляють потенційні імуностимулюючі, антиоксидантні та анти-SARS-CoV-2 ефекти куркуміну. Тому куркумін може бути рекомендований як потенційна добавка в схемах профілактики і боротьби з COVID-19 [3].

### **Байкалін**

Байкалін – біоактивна природна сполука, виділена з лікарської рослини *Scutellaria baicalensis* (Шоломниця байкальська), рослини, яка широко використовується в традиційній китайській медицині.

Повідомлялося, що екстракт шоломниці байкальської має протизапальну, антиоксидантну та протівірусну дію, яка, ймовірно, зумовлена його основним хімічним складом, таким як байкалін і байкалейн. Нещодавно шоломницю байкальську було запропоновано як потенційний терапевтичний засіб для лікування COVID-19 на основі одержаних підтверджуючих даних, отриманих після системних фармакологічних досліджень. Відомо, що байкалін виявляє протизапальну та протівірусну дію з низькою цитотоксичністю [4].

Байкалін демонструє протизапальну дію, регулюючи поляризацію макрофагів і сигнальний шлях p38 MAPK, щоб знизити рівні прозапальних цитокінів IL-1, IL-6, IL-23 і TNF- $\alpha$ , а також сприяти експресії IL-10 та IRF4 (регуляторний фактор інтерферону 4).

Крім того, байкалін також може регулювати функцію рецепторів, пов'язаних із запаленням. Толл-подібні рецептори (TLR) – мембранний білок, які відносяться до групи толл-подібних рецепторів, що беруть участь в імунній відповіді. В проведених дослідженнях було доведено, що цей нутрицевтик значно знижує рівні прозапальних TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  та IL-6 у тканинах гіпокампу шляхом інгібування експресії TLR4 і таким чином полегшує нейрозапалення [5].

Варто зазначити, що коронавірус вражає організм кількома шляхами і викликає багато

ускладнень. Симптоматичне лікування та купірування ускладнення є основною стратегією лікування COVID-19 саме через недостатню виченість патогенезу захворювання [6].

Було підтверджено, що байкалін пригнічує SARS-CoV *in vitro*, а skutellarin (флавонол, виділений з листя *Scutellaria baicalensis*), може взаємодіяти з ангіотензинперетворюючим ферментом 2 (ACE2). Байкалейн і ороксілін А (флавонол, виділений з кореня *Scutellaria baicalensis*) мають певну активність зв'язування з ACE2 2 і 2019-nCoV-Mpro, що вказує на те, що вони можуть безпосередньо впливати на вірус і клітини господаря, таким чином запобігаючи проліферації вірусу.

Було доведено, що байкалін і байкалейн мають пригнічувану дію на SARS-CoV *in vitro*, а skutellarin також може зв'язуватися з рецептором ACE2, щоб запобігти інвазії вірусу в клітину. Цей нутрієнт виявляє значний інгібуючий ефект на SARSCoV-2, можливо, шляхом прямого зв'язування з каталітичним сайтом ферментів. Крім того, байкалін, зменшує синдром «цитокінового шторму», який може виникнути у важких випадках COVID-19. Отримані висновки показують, що для рекомендацій використання байкаліну як допоміжного терапевтичного засобу для лікування COVID-19, необхідні ще додаткові дослідження.

### **Ресвератрол**

Ресвератрол (транс-3,5,40-тригідроксистильбен) – фенольна сполука, вперше була виділена з кореня морозника білого (*Veratrum grandiflorum* O. Loes) у 1940 році та виявлена у виноградних лозах *Vitis vinifera* у 1976 році [7]. Ресвератрол належить до сімейства фітоалексинів фітохімічних речовин, які є протимікробними сполуками, що виробляються рослинами у відповідь на грибкову інфекцію або фізіологічний стрес. Ресвератрол був предметом більш ніж 4000 досліджень щодо його антиоксидантних, протизапальних, протівірусних і серцево-захисних властивостей, і в даний час був протестований у клінічних випробуваннях як потенційний протипухлинний засіб.

Ресвератрол уповільнює реакцію запалення плейотропним способом і поглинає вільні радикали, такі як супероксид, і може перешкоджати інфекціям, змінюючи численні клітинні шляхи. Цей нутрієнт є потужною поліфенольною сполукою, яка активно вивчається щодо полегшення стану при вірусних інфекціях як *in vitro*, так й *in vivo*. Його антиоксидантна дія в основному виникає через інгібування важливих генних шляхів, таких як шлях NF- $\kappa\beta$ , тоді як його протівірусні ефекти пов'язані з інгібуванням реплікації вірусу, синтезу білка, експресії генів і синтезу нуклеїнових кислот.



В проведених дослідженнях були отримані дані, що ресвератрол здатний пригнічувати реплікацію коронавірусу Близькосхідного респіраторного синдрому (MERS-CoV) *in vitro* шляхом пригнічення вироблення РНК, а також інших плейотропних ефектів [8].

Також дослідження *in vitro* показали, що цей нутрієнт пригнічує реплікацію SARS-CoV-2 зі зниженою цитотоксичністю. Здатність ресвератролу пригнічувати реплікацію SARS-CoV-2 була оцінена в клітинах *vero in vitro* за допомогою кількісної полімеразної ланцюгової реакції зворотної транскрипції та ІФА. Було показано, що ресвератрол і полідатин, отримані з китайської рослини *Polygonum cuspidatum*, є специфічними та селективними інгібіторами 3-хімотрипсиноподібної протеази та папаїну, як протеаза SARS-CoV-2 *in vitro*. В одному із досліджень, проведеному на собачій моделі коронавірусу, було запропоновано ресвератрол (разом з індометацином) як допоміжний засіб для лікування або уповільнення прогресування інфекції SARS-CoV-2.

Нещодавно рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження продемонструвало, що група пацієнтів, які приймали ресвератрол, мала нижчу частоту госпіталізацій та потребу в невідкладній допомозі, пов'язаних із тяжким перебігом COVID і розвитком пневмонії, порівняно з групою плацебо (амбулаторних пацієнтів із легкою формою COVID-19).

Терапевтичний потенціал ресвератролу та його противірусна активність проти інфекцій дихальних шляхів були додатково підкреслені в оглядовій статті Філардо та ін. Доведено роль, яку ресвератрол відігравав в інгібуванні фактора, що викликає гіпоксію, тим самим робить його використання бажаним, особливо у пацієнтів із ожирінням, для запобігання тяжкому перебігу COVID-19.

Ресвератрол також має потенційні антиромботичні та протизапальні властивості, які можуть допомогти знизити тяжкість та смертність від COVID-19, і тому його слід додатково досліджувати на предмет можливого полегшення побічних ефектів згортання крові, пов'язаних із векторними вакцинами ДНК-аденовірусу.

Подальші дослідження мають також вивчити роль ресвератролу, зокрема, в педіатричній практиці та у літніх пацієнтів із COVID-19 із надмірним окисним стресом.

Було продемонстровано, що ресвератрол пригнічує шкідливий вплив осі рецепторів ангіотензину II. Цей вплив ресвератролу на два протилежні шляхи в ренін-ангіотензиновій системі також може бути корисним для пацієнтів з інфекцією SARS-CoV-2. Ангіотензинперетворюючий фермент 2 (ACE-2) керує класичною ренін-ангіотензиною системою, контр-

олюючи артеріальний тиск і гомеостаз рідини, але SARS-CoV-2 захоплює цей фермент, щоб проникнути в клітини. У цьому відношенні ресвератрол впливає на основні шляхи, залучені в патогенез SARS-CoV-2, а саме на регуляцію ренін-ангіотензинової системи, експресію ACE-2, стимулювання імунної системи та пригнічення вивільнення прозапальних цитокінів.

Також досліджуються хімічно модифіковані аналоги та прекурсори ресвератролу. Одним із таких прикладів є птеростілбен, дуже подібний за структурою до ресвератролу, за винятком того, що він містить дві метоксигрупи замість двох гідроксильних груп, що призводить до його підвищеної оральної абсорбції та біодоступності порівняно з ресвератролом.

Тим не менш, у порівнянні з чотирма іншими стильбеноїдами, включаючи птеростілбен, немодифікований ресвератрол мав найвищу спорідненість до спайкового протеїну S1 комплексу ACE-2. Це часто є проблемою, коли намагаються модифікувати молекулу для покращення біодоступності, модифікація може призвести до зниження ефективності діючої речовини.

Ресвератрол не тільки діє як противірусний засіб, але також може відігравати важливу роль у стимуляції імунної системи та зниженні регуляції вивільнення прозапальних цитокінів, а також зменшувати пошкодження легень шляхом зменшення окисного стресу. Очевидно, що необхідні подальші клінічні випробування для з'ясування можливої ролі цієї сполуки в підтримуючому лікуванні COVID-19 і майбутніх подібних захворювань [9].

### Мелатонін

Мелатонін (N-ацетил-5-метокситриптамін) є багатофункціональним гормоном, який виділяється в основному шишкоподібною залозою максимально вночі. Його секреція надзвичайно висока у немовлят і підлітків, значно нижча у людей похилого віку. Мелатонін бере участь у складній мережі психонейроімунноендокринної регуляції, управлінні стресом і механізмів старіння, крім того, ця сполука взаємодіє з кортизолом і низкою імунних і запальних шляхів, які, як було показано, порушуються при COVID-19 [10]. Цю молекулу неодноразово вважали потенційно корисною сполукою для пацієнтів з COVID-19. Мелатонін також був визнаний модулятором вроджених і адаптивних імунних реакцій і, зокрема, впливом на інфламмасоми NLRP3, які є активатором так званого «цитокіновому шторму» у пацієнтів із COVID-19. Таке регуляторне зниження запалення також призводить до зменшення легеневої гіпертензії, яка зазвичай виникає на критичних стадіях інфекції SARS-CoV-2. Нарешті, відомо, що мелатонін взаємодіє з CD147, улюбленим клітинним рецептором SARS-CoV-2,

який дифундує в клітинних стінках, зокрема в еритроцитах і ендотелії. Цю особливість розглядають як захисний механізм проти кількох патологічних шляхів, які можуть виникнути під час COVID-19, таких як денатурація гемоглобіну, накопичення заліза, гіпоксія, пошкодження кардіоміоцитів і гіперкоагуляція [11]. Дерегуляція вироблення триптофану (попередника мелатоніну) була продемонстрована при COVID-19, що спонукало кількох авторів наголошувати на необхідності збільшення кількості цього гормону. Поєднання потенційних і продемонстрованих корисних властивостей мелатоніну, які зараз досліджуються в серії клінічних випробувань, може прокласти шлях до більш широкого використання цієї сполуки в даній пандемії [12].

### **Гліциризин**

Гліциризин – це алкалоїд солодки (*Glycyrrhiza glabra*), що складається з гліциризинової кислоти, з'єднаний з двома вуглеводними залишками, глюкуроною кислотою та гліцирретиною кислотою. У Японії гліциризин використовується понад 40 років для лікування захворювань печінки, зокрема, хронічного гепатиту. При внутрішньовенній терапії препаратами на основі гліциризину, вони, зазвичай, добре переносяться і вважається ефективною при різних формах гепатиту. Гліциризин є ефективним гепатопротекторним засобом у пацієнтів на хронічний гепатит С і для захисту від різних захворювань печінки, таких як хронічний вірусний гепатит, медикаментозне або хімічне ураження печінки, неалкогольна жирова хвороба печінки, аутоімунний гепатит і гепатоцелюлярна карцинома [13].

Під час скринінгового дослідження гліциризин продемонстрував противірусну дію широкого спектру *in vitro* та *in vivo* проти вірусів ДНК та РНК, включаючи герпес, ВІЛ та респіраторні віруси, такі як грип (H5N1) і SARS-коронавірус.

Крім того, були дослідження, які показали, що гліциризин пригнічує ранні етапи циклу реплікації вірусу, а саме адсорбцію та проникнення в клітину. Він був найбільш ефективним при введенні як під час, так і після періоду адсорбції вірусу. Показано, що гліциризин здатний зв'язуватися з ACE2, який також є функціональним рецептором для SARS-CoV. SARS-CoV-2 може серйозно вплинути на дихальну систему з потенційним пошкодженням інших систем і органів при цій вірусній інфекції.

У важкохворих пацієнтів з COVID-19 може розвинути «цитокіновий шторм» як надмірна реакція імунної системи на бактерії або віруси. У деяких пацієнтів, які перенесли «цитокіновий шторм», розвинувся респіраторний дистрес-синдром і септичний шок, що призвело до розвитку поліорганної недостатності. Тому важливо

визначити симптоми «цитокінового шторму» та вчасно втрутитися, щоб запобігти подальшому погіршенню стану пацієнта. Кортикостероїди раніше широко використовувалися у пацієнтів на ГРВІ, у яких розвивався «цитокіновий шторм». Однак вони мають побічні ефекти, включаючи імуносупресивну дію, обмежують кліренс вірусу імунною системою та індують остеонекроз при тривалому застосуванні. Користь більшості кортикостероїдів у тяжкохворих пацієнтів із COVID-19 не визначена. На відміну від глюкокортикоїдів, гліциризин має цитокін-модулюючу активність без ефекту пригнічення імунітету і може навіть посилювати імунну відповідь. З цієї причини гліциризин є перспективним препаратом для запобігання або послаблення «цитокінового шторму» у пацієнтів з COVID-19. Препарат можна призначати на ранніх стадіях захворювання і застосовувати довше з меншою кількістю побічних ефектів, ніж у ГКС.

Гліциризин продемонстрував потенційну терапевтичну користь при інфекціях COVID-19 за допомогою багатьох механізмів. Це включає інгібування накопичення внутрішньоклітинних активних форм кисню (АФК), сигнальних молекул, які відіграють вирішальну роль у запальній відповіді, викликаній вірусними інфекціями. Інгібування утворення активних форм кисню гліциризином також може зменшити активацію ядерного фактора каппа-бета (NFκB), N-кінцевої кінази c-Jun (JNK), p38 і окисно-відновних сигнальних процесів, які, як відомо, мають відношення до реплікації вірусу. Крім того, гліциризин може діяти як селективний інгібітор утворення тромбіну, який може запобігати активації коагуляції та каскадів комплементу, викликаних стійкою запальною реакцією SARSCoV-2 або реакцією цитокінового шторму, тим самим запобігаючи поліорганній недостатності.

Цей нутрицевтик може запобігти важкій гіпоксії, стану, який виникає, коли альвеолярна функція порушується і дихальні шляхи одночасно блокуються слизом. Він пригнічує гіперпродукцію слизу в дихальних шляхах через інгібування транскрипції гена MUC5AC. Таким чином, гліциризин може полегшити аноксію та покращити клінічні симптоми, пов'язані з респіраторними ускладненнями COVID-19.

Цікаво, що гліциризин індукує ендогенне вироблення інтерферону. Препарати, що збільшують вироблення інтерферону, або навіть екзогенне введення інтерферону, пов'язані з гепатотоксичністю, тому вони застосовуються нечасто і лише протягом короткого періоду часу. Гліциризин не пов'язаний з токсичністю для печінки, тому може відігравати допоміжну роль у лікуванні COVID-19 як індуктор інтерферону.

Більш перспективним є те, що деякі похідні гліциризину мають набагато вищу противі-

русну активність, ніж сам гліциризин. Одним із побічних ефектів гліциризину є підвищення кров'яного тиску; тому пильну увагу слід приділяти пацієнтам похилого віку з хворобами серця та гіпертонією. Однак модифікація функціональних груп гліциризину може бути оцінена для зменшення його мінералокортикоїдного ефекту, що може бути хорошим варіантом. Оскільки доступні дані про безпеку для людей щодо внутрішньовенного застосування гліциризину при лікуванні гепатиту С, його функції запропоновано вивчити на пацієнтах, інфікованих COVID-19 [14].

### **Кверцетин**

Кверцетин (3,3',4',5,7-пентагідрокси-2-фенілхромен-4-он) є основним представником флавоноїдного підкласу флавонолів. Він міститься в багатьох фруктах і овочах, а серед овочів найвищі рівні кверцетину були виявлені в цибулі (*Allium sera L.*), спаржі (*Asparagus officinalis L.*) та червонолистому салаті (*Lactuca sativa L.*), тоді як нижчі рівні – у броколі, зеленому перці, гороху та помідорах. Яблука є фруктами з найвищим вмістом кверцетину, поряд з вишнею та різними ягодами [15].

Добавки кверцетину в схеми лікування запальних захворювань можуть сприяти антиоксидантній, протизапальній, імуномодулюючій дії і тим самим запобігати багатьом хронічним захворюванням, завдяки додатковій здатності інгібувати перекисне окислення ліпідів, агрегацію тромбоцитів, проникність капілярів і стимулювати біогенез мітохондрій. У дослідженнях *in vitro* кверцетин продемонстрував ефективність проти широкого спектра вірусів, зокрема щодо зворотної транскриптази ВІЛ та інших ретровірусів, герпесвірусу 1-го типу, вірусу поліомієліту I типу, вірусу парагрипу III типу, респіраторно-синцитіального, вірусу гепатиту С тощо. Також результати експериментальних досліджень свідчать про активність кверцетину проти вірусу Зіка та ентеровірусу-71.

Кверцетин може мати терапевтичний потенціал проти SARS-CoV-2 завдяки своєму інгібіторному впливу на кілька етапів життєвого циклу вірусу. Зокрема, кверцетин може змінювати в клітинах людини експресію 30% генів, що кодують білки-мішені SARS-CoV-2, таким чином потенційно перешкоджаючи діяльності 85% цих білків.

Мішенню SARS-CoV-2 є вірусний шиповидний білок S. Фактично було визначено, що основною ціллю для розробки ліків від коронавірусу є їх дія на порушення взаємодії вірусного S-білка з рецептором ACE2. Комп'ютерна модель S-білка SARS-CoV-2, що взаємодіє з людським рецептором ACE2, використовувалася для ідентифікації невеликих молекул, що потенційно об-

межують вірусне розпізнавання клітин-господарів та/або порушують взаємодію клітин господаря та вірусу. Досліджувалася молекулярна взаємодія між кверцетином та двома білками: S-білком та іншим білком – фурином. Фурин є ферментом клітини-господаря, відповідальним за опосередковане злиття мембран, що збільшує ймовірність з'єднання S-білка з ACE2. Були отримані результати, що специфічні інгібітори фурину можуть запобігати розщепленню шипів та синцитію, тим самим пригнічуючи реплікацію вірусу. Дослідження показали, що кверцетин може взаємодіяти з фурином, оскільки він показав високу афінність до нейтральної форми кверцетину. Навпаки, реактивність кверцетину щодо S-білка нижча, ніж у раніше досліджених препаратів, що підтверджується меншою кількістю водневих та вуглеводневих зв'язків цього нутрицевтика. Кверцетин, як і інші флавоноїди, взаємодіють з амінокислотами-мішенями, що розташовані навколо каталітичного сайту кожного протомеру 3CLpro. Кверцетин-3- – галактозид, який утворює водневі зв'язки специфічно з амінокислотами Gln189 і Glu166, розташованими всередині специфічної кишені, утвореної на поверхні білка. В одному з клінічних досліджень оцінювалася можлива роль кверцетину у профілактиці та лікуванні COVID-19, оскільки імуномодулююча активність кверцетину може бути корисною для пацієнтів із SARS-CoV-2. Було виявлено, що кверцетин захищає клітини організму від коронавірусу за допомогою різних механізмів дії: найбільш важливі дослідження стосуються інгібування білків S, фурину та Mpro, важливих для розпізнавання клітин та реплікації вірусу [16].

Флавоноїди виявляють численні біологічні ефекти. Окрім антиоксидантних, протизапальних та противірусних властивостей, також були продемонстровані гепатопротекторні та протиалергічні властивості. Флавоноїди вважаються багатообіцяючими протизапальними терапевтичними агентами завдяки кільком дослідженням їх інгібуючої активності *in vitro* щодо різних медіаторів запалення, включаючи цитокіни. Кверцетин демонструє потужні імуномодулюючі властивості шляхом пригнічення експресії кількох прозапальних цитокінів і сигнальних шляхів. В наукових роботах було продемонстровано, що лікування кверцетином навантаженою мікроемульсією (QR-ME) під час 22-денного дослідження зменшило запалення дихальних шляхів шляхом зниження експресії IL-5 та IL-4. Цей нутрицевтик також знижував активацію запального шляху NF- $\kappa$ B і рівні експресії P-селектинів. Кверцетин зменшив гіпертоксичне ураження легенів у новонароджених мишей шляхом зменшення запалення та посилення альвеолізації з порушенням ступеня інфільтрації нейтрофілів і

макрофагів. Крім того, спостерігалось зниження рівня специфічного імуноглобуліну E (IgE), що призводило до зменшення вірогідності розвитку анафілактичної реакції.

Ефективність кверцетину може бути посилена завдяки синергізму з поліфенолами, а також сприятливій дії вітамінів C, D, E та цинку. Кілька клінічних випробувань, пов'язаних із монотерапією кверцетином та його композиціями, зокрема цинком, вітаміном C, куркуміном, вітаміном D3, а також деякими препаратами, проводяться зараз. Серед наявних результатів досліджень є підтвердження ефективності деяких перевірених комбінацій для профілактики COVID-19.

Однак для визначення ефективного лікування COVID-19 все ще потрібні великі добре розроблені рандомізовані контрольовані дослідження композицій на основі кверцетину, враховуючи нові варіанти SARS-CoV-2. Подальші дослідження потребуватимуть покращення біодоступності та розчинності кверцетину та його лікарських комбінацій для покращення швидкості всмоктування [17].

### **N-ацетилцистеїн**

Ацетилцистеїн — попередник глутатіону, що діє як потужний антиоксидант, нейтралізатор вільних радикалів в організмі та мукоактивний агент. Наявний великий досвід застосування препарату при широкому спектрі патологій верхніх і нижніх дихальних шляхів. Його використовують у лікуванні пацієнтів із респіраторним дистрес-синдромом з метою зменшення або запобігання ураженню легень, а також (у дуже високих дозах) — у разі гострого отруєння парацетамолом. Також відзначено хорошу переносимість тривалої терапії препаратом у високих дозах. Незважаючи на ці цінні функції, під час епідемії SARS-CoV і MERS-CoV, а також під час поточної пандемії COVID-19, N-ацетилцистеїн (NAC), на жаль, здебільшого ігнорували [18]. Було продемонстровано, що NAC інгібує NF-κB, а також реплікацію вірусів грипу людини (штам H5N1, Vietnam/VN1203) в епітеліальних клітинах легень людини залежно від дози. NAC також знижував продукцію прозапальних цитокінів (IL-8, CXCL10, CCL5 та IL-6), таким чином зменшуючи хемотаксичну міграцію моноцитів. Крім того, було показано, що NAC пригнічує розмноження інших вірусів, таких як вірус імунодефіциту людини (ВІЛ) і респіраторно-синцитіальний вірус (RSV). NAC може сприяти профілактиці або контролю інфекцій, спричинених РНК-вірусами, оскільки препарат підсилює сигнальні функції TLR7 і мітохондріального протівірусного сигнального білка (MAVS) у виробництві IFN-1. Інтерферони здатні пригнічувати реплікацію коронавірусу типу SARS, тому вони можуть бути ефективними при лікуванні COVID-19 [19].

NAC, діючи як муколітик, розчиняє густий надлишок слизу, розриває слизову пробку, що застрягла в дихальних шляхах, і таким чином забезпечує її відхаркування та полегшує проходження повітря. Завдяки своєму антиоксидантному ефекту він діє безпосередньо на TNF-α, IL-1, IL-6 та IL-8, зменшуючи прозапальні цитокіни, що утворюються під час інфекції, і, нарешті, зменшуючи агрегацію тромбоцитів і артеріальні тромби завдяки антитромботичному ефекту. Пероральне застосування NAC (1200 мг/добу) у пацієнтів із пневмонією COVID-19 знижує смертність. NAC недорогий, має дуже низьку токсичність, використовується в клінічній практиці протягом багатьох років. NAC, що вводиться внутрішньовенно, перорально або інгаляційно, може пригнічувати реплікацію SARS-CoV-2 і покращувати результати, якщо застосовувати його вчасно.

Було проведено кілька клінічних випробувань, які оцінювали NAC як лікування пацієнтів із COVID-19. Лікування антиоксидантними добавками, такими як вітаміни C і E, NAC, мелатонін, покращило показники виживаності та біологічні маркери запалення та окислювального стресу, такі як перекисне окислення ліпідів, IL-6, CRP.

Нещодавно було проаналізовано корисність ацетилцистеїну, доданого до стандартного лікування, у госпіталізованих пацієнтів із COVID-19, з яких (10,8%) отримували NAC перорально в дозі 600 мг кожні 8 год. У цьому дослідженні лікування NAC, системними кортикостероїдами та еноксапарином було пов'язане з нижчою смертністю. Конкретно для NAC зниження смертності є значущим у багатофакторному аналізі з поправкою на базові характеристики та супутнє використання кортикостероїдів.

Потенційні механізми корисної дії Ацетилцистеїну були досліджені в кількох дослідженнях *in vitro* та *in vivo*. Лікування цим препаратом продемонструвало позитивний вплив на результати пацієнтів із респіраторними захворюваннями, наприклад, позалікарняна пневмонія, ХОЗЛ, гострий респіраторний дистрес-синдром, а нещодавно його потенційна пригнічувальна дія на прогресування COVID-19 робить його дуже перспективним засобом для лікування COVID-19. Існує гіпотеза, що механізм дії NAC може полягати в блокуванні вірусної інфекції та подальшому цитокіновому штормі. Хоча рівень доказів поки обмежений і потрібні дані контрольованих клінічних випробувань, наявна наразі інформація підтверджує використання Ацетилцистеїну у пацієнтів із симптомами COVID-19 у мінімальній дозі. Будь-які майбутні рекомендації щодо його використання залежатимуть від результатів клінічних випробувань, яких на даний час недостатньо [20].

**Висновки**

Глобальна пандемія, спричинена новою коронавірусною хворобою (COVID -19), проти якої ще тільки почали використовувати вакцини та продовжують удосконалювати схеми лікування, призвела до глобальної надзвичайної ситуації у сфері охорони здоров'я. Незважаючи на ще невелику кількість клінічних досліджень, переконливі докази з літератури, які приведені у нашій статті, свідчать про те, що деякі нутрицевтики та рослинні сполуки, отримані з рослинних екстрактів, потенційно можуть використовуватися для профілактики і в лікуванні COVID-19. Однак отримані перші клінічні дані все ще є непереконливими, і в отриманих результатах також є невідповідності, оскільки деякі клінічні дослідження не досягли бажаних позитивних ефектів. Беручи до уваги ці фактори, є необхідність в додаткових рандомізованих, плацебо-контрольованих дослідженнях. Таким чином, терміново потрібна додаткова клінічна перевірка нутрицевтиків, які могли б допомогти в боротьбі з пандемією COVID-19.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:**

1. Potential effects of curcumin in the treatment of COVID-19 infection Fatemeh Zahedipour, Seyede Atefe Hosseini, Thozhukat Sathyapalan *Phytother Res.* 2020 Nov;34(11):2911-2920.
2. Anti-Inflammatory Effects of Curcumin in the Inflammatory Diseases: Status, Limitations and Countermeasures Ying Peng, Mingyue Ao, Baohua Dong *Drug Des Devel Ther* 2021 Nov 2;15:4503-4525
3. Immune-Boosting, Antioxidant and Anti-inflammatory Food Supplements Targeting Pathogenesis of COVID-19 M Mrityunjaya, V Pavithra, R Neelam *Frontiers in Immunology* 2020 Oct 7;11:570122
4. Study of Baicalin toward COVID-19 Treatment: In silico Target Analysis and in vitro Inhibitory Effects on SARS-CoV-2 Proteases Chingju Lin, Fuu-Jen Tsai, Yuan-Man Hsu *Biomed Hub* 2021 Nov 12;6(3):122-137
5. Study of Baicalin toward COVID-19 Treatment: In silico Target Analysis and in vitro Inhibitory Effects on SARS-CoV-2 Proteases Chingju Lina Fuu-Jen Tsai, c, d Yuan-Man Hsu
6. Inspiration for COVID-19 Treatment: Network Analysis and Experimental Validation of Baicalin for Cytokine Storm Jia You, Huawei Li, Peng Fan,
7. Indomethacin and resveratrol as potential treatment adjuncts for SARS-CoV-2/ COVID Mark A Marinella *Int J Clin Pract* 2020 Sep;74(9):e13535
8. Potential therapeutic effects of Resveratrol against SARS-CoV-2 L H Ramdani, K Bachari *Acta Virol* 2020;64(3):276-280.
9. The potential role of resveratrol as supportive antiviral in treating conditions such as COVID-19 – A formulator's perspective Roy van Brummelen, Anna C van Brummelen *Biomed Pharmacother* 2022 Apr; 148:112767
10. Does Evidence Exist to Blunt Inflammatory Response by Nutraceutical Supplementation during COVID-19 Pandemic? An Overview of Systematic Reviews of Vitamin D, Vitamin C, Melatonin, and Zinc Salvatore Corrao, Raffaella Mallaci Bocchio, Marika Lo Monaco *Nutrients* 2021 Apr 12;13(4):1261
11. Aging in the Perspective of Integrative Medicine, Psychoneuroendocrine immunology and Hormesis. *Curr. Aging Sci.*, Cavezzi, A.; Ambrosini, L.; Colucci, R.; Ionna, G.D.; Urso, S.U. 2020, 13, 82–91
12. Melatonin inhibits inflammasome-associated activation of endothelium and macrophages attenuating pulmonary arterial hypertension. Zhang, J.; Lu, X.; Liu, M.; Fan, H.; *Cardiovasc. Res.* 2020, 116, 2156–2169.
13. Glycyrrhizin: An alternative drug for the treatment of COVID-19 infection and the associated respiratory syndrome? Christian Bailly, G rard Vergoten *Pharmacology Therapeutics* Volume 214, October 2020,
14. Pharmacological perspective: glycyrrhizin may be an efficacious therapeutic agent for COVID-19. Pan Luo, Dong Liu, Juan Li *Int J Antimicrob Agents* 2020 Jun;55(6):105995
15. Quercetin in the Prevention and Treatment of Coronavirus Infections: A Focus on SARS-CoV-2 Amin Gasmi, Pavan Kumar Mujawdiya, Roman Lysiuk *Pharmaceuticals (Basel)* 2022 Aug 25;15(9):1049
16. Roles of flavonoids against coronavirus infection Maria Russo, Stefania Moccia, Carmela Spagnuolo *Chemico-Biological Interactions* Volume 328, 1 September 2020, 109211
17. Quercetin and its derivatives as antiviral potentials: A comprehensive review Amalia Di Petrillo, Germano Orrù, Antonella Fais, Massimo C Fantini *Phytother Res.* 2022 Jan;36(1):266-278
18. N-Acetylcysteine to Combat COVID-19: An Evidence Review Zhongcheng Shi, Carlos A Puyo *Ther Clin Risk Manag* 2020 Nov 2;16:1047-1055
19. N-Acetylcysteine: A potential therapeutic agent for SARS-CoV-2 *Med Hypotheses* 2020 Oct;143:109862

20. N-acetylcysteine for the treatment of COVID-19 among hospitalized patients Sergey N Avdeev, Viliya V Gaynitdinova, Zamira M Merzhoeva, Zelimkhan G-M Berikkhanov

## РЕЗЮМЕ

### ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКИ COVID-19: СПЕЦИФІЧНІ ДО ВІРУСУ НУТРИЦЕВТИКИ ТА РОСЛИННІ ЕКСТРАКТИ

Маньківська О.Ю., Курченко К.А., Федорук Г.В., Курченко А.І.

Кафедра клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

У цьому дослідницькому огляді ми визначили нутрієнти, які потенційно можуть бути ефективними для пацієнтів з коронавірусною інфекцією. Застосування нутрицевтиків, які містять природні речовини з імуномодулюючими, антиоксидантними й антиагрегаційними властивостями, може сприяти як зниженню ризику інфікування SARS-CoV-2, так і зменшенню тяжкості перебігу самого захворювання. Цими можливостями не слід нехтувати в боротьбі з таким непростим захворюванням, як COVID-19.

**Ключові слова:** COVID-19, нутрицевтики, рослинні екстракти, профілактика.

## SUMMARY

### APPROACH TO THE TREATMENT AND PREVENTION OF COVID-19: VIRUS-SPECIFIC NUTRICEUTICS AND PLANT EXTRACTS

Mankivska O., Kurchenko K., Fedoruk G., Kurchenko A.

Department of Clinical Immunology and Allergology with Medical Genetics Section Bogomolets National Medical University, Kyiv

In this research review, we identified nutrients that could potentially be effective for patients with coronavirus infection. The use of nutraceuticals, which contain natural substances with immunomodulatory, antioxidant, and antiaggregation properties, can contribute both to reducing the risk of SARS-CoV-2 infection and to reducing the severity of the course of the disease itself. These opportunities should not be neglected in the fight against such a difficult disease as COVID-19.

**Keywords:** COVID-19, nutraceuticals, plant extracts, prevention.

## АВТОРСЬКА ДОВІДКА

### • Курченко Андрій Ігорович

Доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної імунології та алергології із секцією медичної генетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Адреса: Київ-79 вул. Волоська, 47

Тел.: 099 144 62 40

E-mail: andriy.kurchenko@gmail.com

### • Маньківська Ольга Юрївна

Провізор, кафедра клінічної імунології та алергології із секцією медичної генетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Адреса: Київ-79 вул. Волоська, 47

Тел.: 050 644 17 37

E-mail: mankovskaolga70@gmail.com

### • Федорук Галина Вікторівна

Кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Адреса: Київ-79, вул. Волоська, 47

Тел.: +38-050-382-98-03

E-mail: galafedoruk@gmail.com

### • Курченко Костянтин Андрійович

Науковий співробітник Інститут гігієни та екології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Адреса: Київ-79 вул. Волоська, 47

Тел.: 099-144-62-40

E-mail: andriy.kurchenko@gmail.com

### • Kurchenko Andrii

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Clinical Immunology and Allergology with Section of Medical Genetics of Bogomolets National Medical University.

Address: Kyiv, str. Voloska, 47

Tel.: 099 144 62 40

E-mail: andriy.kurchenko@gmail.com

### • Mankivska Olha

Pharmacist, department of clinical immunology and Allergology with the section of medical genetics of Bogomolets National Medical University

Address: Kyiv-79 str. Voloska, 47

Tel.: 050 644 17 37

E-mail: mankovskaolga70@gmail.com

### • Fedoruk Halyna

Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Department of Clinical Immunology and Allergology with the Section of Medical Genetics of the Bogomolets National Medical University

Address: Kyiv-79, str. Voloska, 47

Tel.: +38-050-382-98-03

E-mail: galafedoruk@gmail.com

### • Kurchenko Kostiantyn

Scientific employee of the Department of Clinical Immunology and Allergology with Section of Medical Genetics of Bogomolets National Medical University

Address: Kyiv, str. Voloska, 47

Tel.: 099-144-62-40

E-mail: andriy.kurchenko@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 01.05.2023 р.

**СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ ТА ЇХ ПАРАКРИННІ ЧИННИКИ***КЛЮЧНИКОВА А.І.*ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова  
Національної академії медичних наук України»

Сьогодні мультипотентні стромальні клітини (МСК) широко використовуються в наукових дослідженнях та клінічній практиці. Клітинна терапія МСК характеризується високою регенеративною активністю та протизапальною імунomodуючою здатністю [1, 2]. Лікувальний потенціал МСК був продемонстрований при багатьох дегенеративних, імунопосередкованих, запальних та інших захворюваннях [3-6]. Відомо, що МСК мають великий терапевтичний потенціал і досліджуються в багатьох галузях медицини, проте результати часто суперечливі, а (до)клінічні дослідження показують лише незначні ефекти або взагалі не призводять до бажаних результатів [7, 8]. Потенційною причиною виявлених невідповідностей є гетерогенність культивованих МСК, на яку впливають індивідуальний донор і вихідна тканина, метод виділення, середовище культивування та число пасажів клітин [9].

Критерії для МСК, а саме: здатність адгезії клітин до пластику, наявність адипогенної, остеогенної і хондрогенної здатності до диференціювання і експресії поверхневих антигенів CD73, CD90 та CD105 та відсутність (менше 2%) гемопоетичних маркерів CD34, CD45, CD14 або CD11b, CD79 чи CD19 і HLA-DR [10]. МСК людини були виявлені в багатьох тканинах не тільки мезодермального походження (кістковий мозок, кістки, жирова тканина, синовіальна оболонка і м'язи), але також в шкірі, серці, легенях, головному мозку, нирках, тимусі, печінці і підшлунковій залозі [11].

Джерелом отримання МСК людини являється кістковий мозок, пуповинна кров і плацента та жирова тканина [12-15], проте МСК, отримані із цих тканин, мають різницю в експресії генів, активності проліферації і здатності до диференціювання [16]. Додаткові характеристики МСК включають типову пластичність, внутрішній тропізм до пошкодженої ділянки та інтенсивне вивільнення багатьох корисних факторів росту, цитокінів та інших біоактивних розчинних факторів: так званих «секретом», що являється важливим показником потенціального клінічного застосування у відновленні і регенерації тканин [17]. Секретом клітин в цілому є суміш різних факторів та молекул, які можуть бути в розчин-

ному стані чи у вигляді везикул, які містять оболонку з ліпідного шару [18]. Існує припущення, що відмінності у властивостях МСК, отриманих із різних джерел, обумовлені секрецією ними паракринних секреторних факторів, які містяться в основному у неклітинних везикулах (НВ). НВ являють собою групу клітинних структур, які складаються з двошарових ліпідних мембран, і відіграють важливу роль в міжклітинній комунікації шляхом переносу біоактивних білків, ліпідів та РНК [19]. НВ зазвичай діляться в залежності від їх біогенезу та розмірів на підгрупи, такі як екзосоми (діаметр 40-150 нм), мікровезикули (діаметр 150-1000 нм) і апоптозні тільця (діаметр 50-2000 нм) [20]. Особлива увага приділяється вивченню екзосом МСК, які передбачають заміну МСК в клітинній терапії екзосомами [21].

Секретом МСК активно вивчався вже понад 25 років [22], але, незважаючи на перспективні попередні дослідження, управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) не схвалило жодну терапію на основі секретому МСК для використання.

Безліч наукових досліджень та звітів, особливо за останні 10-15 років, в яких детально описуються біологічні ефекти секретом при моделюванні різної патології, що не лише поширює наші уявлення про МСК, а й становить певний клінічний інтерес в створенні нових лікувальних препаратів із заданими властивостями.

Спочатку секретом, і особливо екзосоми, які виділялись МСК та іншими клітинами, вважались вторинними продуктами гомеостазу або клітинними відходами від пошкодження клітин без якогось значного впливу на сусідні клітини. Сьогодні екзосоми розглядаються як особливий агент внутрішньоклітинної комунікації, який відіграє важливу роль в клітинних процесах, в регенерації, ангиогенезі та імунних процесах, включаючи презентацію антигену [23] і передачу сигналу [24]. Відомо, що екзосоми продукуються і вивільнюються різними типами здорових клітин, включаючи адипоцити, епітеліальні клітини, фібробласти, нейрони, астроцити і шванівські клітини та інші. Крім того, вони були виявлені в багатьох типах рідин організму, включаючи спинномозкову, синовіальну і амніотичну рідину, сечу, сперму, слину, кров, асцит, скловидне тіло

і грудне молоко [25]. Багаточисельні дослідження білкового і РНК-складу екзосом, отриманих із МСК Lai et al., досліджували протеом екзосом, отриманих із ембріональних стовбурових клітин людини, очищених з використанням мас-спектрометрії. Ідентифіковано більше 850 білків і виявлено загальний білковий комплемент 20S протеасоми [26]. Група Канга провела протеомний аналіз фракціонування екзосом нервових стовбурових клітин людини на основі нанорозмірів та ідентифікувала 103 білок [27].

У складі екзосом виявлено велику кількість важливих протеїнів та нуклеїнових кислот, які відіграють значну роль у забезпеченні різних процесів метаболізму та проліферацію. Так, наприклад екзосоми, отримані із МСК, також мають всі п'ять ферментів, які беруть участь в синтезі АТФ при гліколізі, а саме гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназу, фосфогліцераткіназу, фосфоглюкомутазу, енолазу та ізоформу m2 піруваткінази. Екзосоми здатні активувати аденозинові рецептори і, таким чином, генерувати зачеплені аденозином фосфорильовані ERK1/2 і Akt в кардіоміоцитах H9C2 [28]. Екзосоми складаються з різноманітних макромолекул, включаючи унікальні ліпідні і білкові структури і нуклеїнові кислоти. Екзосоми характеризуються надлишковою кількістю miRNA [29]. Враховуючи ендосомне походження екзосом, вони мають білки, які беруть участь в мембранному транспорті і злитті, біогенезі, білки, пов'язані з ліпідними мікродоменами, білки, які пов'язані з цитоскелетом і метаболізмом [30], білки теплового шоку, тканинносPECIFIC білки або білки, специфічні для ліній пухлинних клітин [31].

У складі екзосом виявлено багато важливих протеїнів, таких як: МНС-I, -II антигени основного комплексу гістосумісності; MFGE8-білок фактору EGF, глобули молочного жиру, ICAM-1 – молекула міжклітинної адгезії 1, LAMP 1, 2 – мембранний білок 1, 2, асоційований з лізосомами. Білки включають: білки теплового шоку, білки біогенезу, цитоскелету, сигнальні білки [32].

З метою підвищення продукції МСК паракринних чинників, використовуються різні методичні маніпуляції з цими клітинами для контролю складу та отримання гіперпродукції певних компонентів секретому, які загалом поділяються на дві категорії: праймування та генетична модифікація [33]. Праймування МСК для покращення їх імунomodulatory властивостей, міграційного потенціалу та/або гіпоімуногенності стало областю інтенсивних досліджень. Найбільш популярні стратегії праймування включають обробку фармакологічними або хімічними агентами, стимуляцію цитокінами, зміна умов культивування за допомогою біокаркасів та/або 3D-культур, а також використання умов гіпоксичного культивування [34]. Нещодавно були детально розгля-

нуті різні стратегії впливу на склад МСК людини за допомогою праймінгу. Генетична модифікація МСК для придушення або надекспресії інтересів генів за допомогою трансфекції та/або трансдукції привертає підвищену увагу.

Чисельні терапевтичні ефекти екзосом, отриманих із МСК КМ, були виявлені при серцево-судинних, ішемічних і реперфузійних захворюваннях. Так, Chen et al. встановили значний захист міокарду від гіпертрофії, інгібування апоптозу міокарду і зменшення серцевого фіброзу з використанням екзосом, отриманих із MSC BM мишей в моделі м'язової гіпертрофії серця [35]. Teng et al. в своєму дослідженні висунули гіпотезу про значну роль екзосом, отриманих із МСК КМ щура в кардіопротекції через ангиогенез і протизапальну дію в щурів SD з гострим інфарктом міокарду. Вони показали ефективну дію екзосом на ремоделюванні серця після інфаркту міокарду *in vivo*.

На моделі інсульту (модель оклюзії середньої мозкової артерії) у щурів Wistar Xin et al. показали, що системне введення екзосом, отриманих із МСК КМ щура, значно покращувало функціональне відновлення і ремоделювання нейритів, нейрогенез і ангиогенез [36]. Zhang et al. використовували екзосоми, отримані із МСК кісткового мозку людини для лікування експериментальної черепно-мозкової травми в моделі контрольованої коркової травми мозку на щурах. Введення екзосом, отриманих із МСК, може відновлювати когнітивні функції і порушення пам'яті при неврологічних і нейродегенеративних захворюваннях. Екзосоми, отримані із МСК, попередньо кондиціоновані гіпоксією, пригнічували накопичення  $\beta$ -амілоїду і посилювали експресію синапсотичного білку в головному мозку трансгенних мишей APP/PS1. Крім того, спостерігалось зниження активації астроцитів і мікроглії, і зміни рівню запальних факторів (зростання протизапальних цитокінів IL-4, IL-10 та зниження TNF $\alpha$  і IL-1 $\beta$ ) [38], означає зменшення проліферації лімфоцитів селезінки [39].

Zhang et al. продемонстрували інтенсивну підтримку загоєння шкірних ран і ангиогенезу *in vivo* на моделі щурів з глибинною опіковою раною другого ступеня за рахунок екзосом, отриманих із МСК КМ людини [40].

Протизапальний ефект екзосом був продемонстрований на моделі синовіту, викликаного внутрішньосуглобовою ін'єкцією бичачого сироваткового альбуміну, призводить до підвищення рівня лейкоцитів в синовіальній рідині. Після введення екзосом в суглоб, було визначено значне зменшення лімфоцитів та рівня TNF в синовіальній рідині [41].

Екзосоми, отримані із МСК жирової тканини, також здатні захищати міокард від індукованої гострої ішемії/реперфузії некрозу і апопто-



зу на моделі ішемії/реперфузії міокарду щурів SD. Ішемія/реперфузійне пошкодження у щурів супроводжувалось значним зниженням Vcl-2 і очевидним підвищенням експресії Вах [42]. Екзосоми, отримані із МСК ЖТ, послаблюють індукований гіпоксією/реоксигенацією апоптоз і сприяють виживанню клітин в клітинній лінії H9c2 [43]. Крім того, Cui et al. передбачили, що введення екзосом, отриманих із МСК, може захищати ішемічний міокард за рахунок активації передачі сигналів Wnt/ $\beta$ -катеніну *in vivo* [44].

Katsuda et al. продемонстрували позитивний потенціал екзосом, отриманих із МСК ЖТ при терапії хвороби Альцгеймера. Вони показали, що екзосоми, отримані із МСК ЖТ, проявляють специфічну ферментативну активність неприлізину. Неприлізин – найважливіший фермент, який руйнує  $\beta$ -амілоїдний пептид в головному мозку. Крім того, перенос екзосом в клітини нейробластоми N2a призвів до зниження рівня як внутрішньоклітинного, так і позаклітинного  $\beta$ -амілоїдного пептиду, що вказує на можливий терапевтичний підхід до лікування хвороби Альцгеймера на основі екзосом [45].

Shao et al. порівнювали активність МСК кісткового мозку щура і екзосом, отриманих із цих МСК на моделі гострого інфаркту міокарду щура. Було показано, що екзосоми, отримані із МСК, мають більш сильний позитивний ефект, ніж самі МСК при відновленні серця [46]. Дослідження моделі шкірної рани на кроликах показали, що внутрішньошкірна ін'єкція НВ, отриманих із МСК жирової тканини і кісткового мозку, перевершує ін'єкцію МСК *in vivo*. Більш того, НВ із жирової тканини, отримані із МСК, покращували загоєння ран краще, ніж НВ із кісткового мозку [47]. В дослідженнях Gatti et al. внутрішньовенне введення НВ, отриманих із МСК кісткового мозку людини, мало ту ж саму ефективність, що і МСК при лікуванні гострого пошкодження нирок у щурів шляхом інгібування апоптозу та стимуляції проліферації клітин каналців [48]. В експериментальній моделі розсіяного склерозу на мишах з індукованим аутоімунним енцефаломієлітом плацентарні МСК людини і отримані з них НВ продемонстрували регенеративні ефекти та запобігли деградації олігодендроцитів, а також демієлінізацію [49]. Показано, що екзосоми, отримані із МСК, можуть бути багатообіцяючою безклітинною терапевтичною стратегією для лікування хвороби Альцгеймера. Було продемонстровано, що через 28 днів після введення групі мишей 10 мкг екзосом і  $1 \times 10^6$  МСК окремо, мали схожі позитивні ефекти в покращенні нейрогенезу і когнітивних функцій [50].

Регенеративний потенціал екзосом, отриманих із МСК кісткового мозку (КМ), проявлявся при лікуванні інших різновидів патології. Rong et al. продемонстрували здатність екзо-

сом, отриманих із МСК кісткового мозку людини, знижувати модельований фіброз печінки індукованої чотирихлористим вуглецем (CCl<sub>4</sub>) у щурів Sprague Dawley (SD) через шлях Wnt/ $\beta$ -катенін. Вони також вказали на відновлення маркерів, пов'язаних з покращенням функцій печінки, збільшенням регенерації гепатоцитів і інгібуванням процесу запалення (значне зниження запальних цитокінів) [51]. Damania et al. вивчали здатність екзосом, отриманих із МСК КМ щура зменшувати пошкодження печінки *in vitro* як в 2D-, так і в 3D-умовах культивування клітин HepG2 і на моделях *in vivo* на щурах з гострим пошкодженням печінки CCl<sub>4</sub>. Антиапоптотичні, антиоксидантні ефекти і показники виживання були показані на моделях пошкодження печінки *in vitro*. Крім того, збагачена екзосомами фракція кондиціонованого середовища покращувала регенерацію і відновлення печінки *in vivo* [52].

Важливо, що багато чинників, секретованих МСК, подібні у різних видів тварин, що робить дослідження секретому тварин перспективним для клінічного використання у людини. Наприклад, було задокументовано, що імунотулюючі молекули, фактори росту, протипухлинні та антимікробні молекули, які секретуються МСК людини та лабораторних гризунів і тварин, подібні активністю [53]. Так, протеасомний аналіз секретому МСК коров'ячого ендометрію ідентифікував 302 унікальних протеїнів, які мають протизапальні або антибактеріальні властивості. Після стимуляції цих МСК ліпополісахаридом (ЛПС), у секретомі було виявлено збільшення кількості білків 397, особливо тих білків, які беруть участь в імунотулюванні та відновленні тканин, що привело авторів до висновку, що ці коров'ячі МСК можуть бути корисними для лікування не лише репродуктивних захворювань великої рогатої худоби [54].

Перелік усіх біологічних ефектів від терапії екзосомами в одній роботі перерахувати складно, також важко знайти конкретні механізми реалізації цих ефектів, залежно від патології. Існують свої особливості дії екзосом в залежності від їх походження, складу та патогенезу, але подальші дослідження в цьому напрямку дозволять більш широко оцінювати МСК і їх чинники для застосування в клінічному напрямку.

Для клінічного використання препаратів, які отримані із МСК, в регенеративній медицині потрібно ще вирішити цілий ряд задач, серед яких першочерговим є питання походження та стандартизації секретому, підвищення його активності шляхом направленої праймування МСК, а саме синтезу факторів, які стимулюють резидентні клітини реципієнта до відновлення тканин та продукції ангиогенних, антифібротичних та імунотулюючих та інших чинників.

Іншою проблемою терапії на основі секретому МСК є складності із захистом від деградації, збереженням їх активності протягом тривалого часу та особливостями міграції в зону пошкодження, які умовно розділяються на прямі та непрямі способи доставки секретому, серед яких відомі інгаляційні, крапельні, інтраназальні, інтратекальні та інші способи введення препаратів на основі секретому МСК.

Залишаються ще невирішені питання технологічного процесу отримання та збереження секретом, отриманих із різних джерел. На сьогодні ще немає стандартного протоколу та вимог до МСК та отриманих трофічних факторів із них, що значно стримує їх практичне застосування.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:**

1. *Ullah I, Subbarao RB, Rho GJ.* Human mesenchymal stem cells—current trends and future prospective. *Biosci Rep.* 2015;35(2):e00191. doi: 10.1042/BSR20150025.
2. *Reagan MR, Kaplan DL.* Concise review: Mesenchymal stem cell tumor-homing: detection methods in disease model systems. *Stem Cells.* 2011;29(6):920–927. doi: 10.1002/stem.645.
3. *Levy O, Kuai R, Siren EMJ, Bhere D, Milton Y, Nissar N, et al.* Shattering barriers toward clinically meaningful MSC therapies. *Sci Adv.* 2020;6(30):6884. doi: 10.1126/sciadv.aba6884.
4. *Martínez-Carrasco R, Sánchez-Abarca LI, Nieto-Gómez C, Martín García E, Sánchez-Guijo F, Argüeso P, et al.* Subconjunctival injection of mesenchymal stromal cells protects the cornea in an experimental model of GVHD. *Ocul Surf.* 2019;17(2):285–294. doi: 10.1016/j.jtos.2019.01.001.[
5. *Petrou P, Gothelf Y, Argov Z, Gotkine M, Levy YS, Kassir I, et al.* Safety and clinical effects of mesenchymal stem cells secreting neurotrophic factor transplantation in patients with amyotrophic lateral sclerosis: results of phase 1/2 and 2a clinical trials. *JAMA Neurol.* 2016;73(3):337–344. doi: 10.1001/jamaneurol.2015.4321.
6. *Zhao K, Liu Q.* The clinical application of mesenchymal stromal cells in hematopoietic stem cell transplantation. *J Hematol Oncol.* 2016;9(1):46. doi: 10.1186/s13045-016-0276-z.
7. *Park YB, Ha CW, Lee CH, Yoon YC, Park YG.* Cartilage regeneration in osteoarthritic patients by a composite of allogeneic umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells and hyaluronate hydrogel: results from a clinical trial for safety and proof-of-concept with 7 years of extended follow-up. *Stem Cells Transl Med.* 2017;6(2):613–621. doi: 10.5966/sctm.2016-0157.
8. *Rubin R.* Unproven but profitable: the boom in US stem cell clinics. *JAMA.* 2018;320(14):1421–1423. doi: 10.1001/jama.2018.13861.
9. *Dimmeler S, Ding S, Rando TA, Trounson A.* Translational strategies and challenges in regenerative medicine. *Nat Med.* 2014;20(8):814–821. doi: 10.1038/nm.3627.
10. *Wang S, Qu X, Zhao RC.* Clinical applications of mesenchymal stem cells. *J Hematol Oncol.* 2012;5:19. doi: 10.1186/1756-8722-5-19.
11. *Conrad C, Niess H, Huss R, Huber S, von Luettichau I, Nelson PJ, et al.* Multipotent mesenchymal stem cells acquire a lymphendothelial phenotype and enhance lymphatic regeneration *in vivo*. *Circulation.* 2009;119(2):281–289. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.793208.
12. *Haga H, Yan IK, Takahashi K, Wood J, Zubair A, Patel T.* Tumour cell-derived extracellular vesicles interact with mesenchymal stem cells to modulate the microenvironment and enhance cholangiocarcinoma growth. *J Extracell Vesicles.* 2015;4:24900. doi: 10.3402/jev.v4.24900.
13. *Ankrum JA, Ong JF, Karp JM.* Mesenchymal stem cells: immune evasive, not immune privileged. *Nat Biotechnol.* 2014;32(3):252–260. doi: 10.1038/nbt.2816.
14. *Barrachina L, Remacha AR, Romero A, Vázquez FJ, Albareda J, Prades M, et al.* Priming equine bone marrow-derived mesenchymal stem cells with proinflammatory cytokines: implications in immunomodulation-immunogenicity balance, cell viability, and differentiation potential. *Stem Cells Dev.* 2017;26(1):15–24. doi: 10.1089/scd.2016.0209.
15. *Chan JL, Tang KC, Patel AP, Bonilla LM, Pierobon N, Ponzio NM, et al.* Antigen-presenting property of mesenchymal stem cells occurs during a narrow window at low levels of interferon-gamma. *Blood.* 2006;107(12):4817–4824. doi: 10.1182/blood-2006-01-0057.
16. *Skrahin A, Ahmed RK, Ferrara G, Rane L, Poiret T, Isaikina Y, et al.* Autologous mesenchymal stromal cell infusion as adjunct treatment in patients with multidrug and extensively drug-resistant tuberculosis: an open-label phase 1 safety trial. *Lancet Respir Med.* 2014;2(2):108–122. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70234-0.

17. Joswig AJ, Mitchell A, Cummings KJ, Levine GJ, Gregory CA, Smith R, 3rd, et al. Repeated intra-articular injection of allogeneic mesenchymal stem cells causes an adverse response compared to autologous cells in the equine model. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):42. doi: 10.1186/s13287-017-0503-8.
18. Rowland AL, Xu JJ, Joswig AJ, Gregory CA, Antczak DF, Cummings KJ, et al. In vitro MSC function is related to clinical reaction in vivo. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):295. doi: 10.1186/s13287-018-1037-4.
19. Xia X, Chan KF, Wong GTY, Wang P, Liu L, Yeung BPM, et al. Mesenchymal stem cells promote healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug-related peptic ulcer through paracrine actions in pigs. *Sci Transl Med.* 2019;11(516):eaat7455. doi: 10.1126/scitranslmed.aat7455.
20. Ciuffreda MC, Malpasso G, Musarò P, Turco V, Gneccchi M. Protocols for in vitro differentiation of human mesenchymal stem cells into osteogenic, chondrogenic and adipogenic lineages. *Methods Mol Biol.* 2016;1416:149–158. doi: 10.1007/978-1-4939-3584-0\_8.
21. Čamernik K, Zupan J. Complete assessment of multilineage differentiation potential of human skeletal muscle-derived mesenchymal stem/stromal cells. *Methods Mol Biol.* 2019;2045:131–144. doi: 10.1007/7651\_2018\_200.
22. Haraszi RA, Didiot MC, Sapp E, Leszyk J, Shaffer SA, Rockwell HE, et al. High-resolution proteomic and lipidomic analysis of exosomes and microvesicles from different cell sources. *J Extracell Vesicles.* 2016;5:32570. doi: 10.3402/jev.v5.32570.
23. Wang X, Shah FA, Vazirisani F, Johansson A, Palmquist A, Omar O, et al. Exosomes influence the behavior of human mesenchymal stem cells on titanium surfaces. *Biomaterials.* 2020;230:119571. doi: 10.1016/j.biomaterials.2019.119571.
24. Jozkowiak M, Hutchings G, Jankowski M, Kulcenty K, Mozdziak P, Kempisty B, et al. The stemness of human ovarian granulosa cells and the role of resveratrol in the differentiation of MSCs—A review based on cellular and molecular knowledge. *Cells.* 2020;9(6):1418. doi: 10.3390/cells9061418.
25. Lin GL, Hankenson KD. Integration of BMP, Wnt, and notch signaling pathways in osteoblast differentiation. *J Cell Biochem.* 2011;112(12):3491–3501. doi: 10.1002/jcb.23287.
26. Lu GM, Rong YX, Liang ZJ, Hunag DL, Ma YF, Luo ZZ, et al. Multiomics global landscape of stemness-related gene clusters in adipose-derived mesenchymal stem cells. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):310. doi: 10.1186/s13287-020-01823-3.
27. Tao X, Sun MY, Chen M, Ying RC, Su WJ, Zhang J, et al. HMGB1-modified mesenchymal stem cells attenuate radiation-induced vascular injury possibly via their high motility and facilitation of endothelial differentiation. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):92. doi: 10.1186/s13287-019-1197-x.
28. Wang HM, Zhou Y, Yu D, Zhu HY. Klf2 contributes to the stemness and self-renewal of human bone marrow stromal cells. *Cytotechnology.* 2016;68(4):839–848. doi: 10.1007/s10616-014-9837-6.
29. Choi MR, In YH, Park J, Park T, Jung KH, Chai JC, et al. Genome-scale DNA methylation pattern profiling of human bone marrow mesenchymal stem cells in long-term culture. *Exp Mol Med.* 2012;44(8):503–512. doi: 10.3858/emm.2012.44.8.057.
30. Murphy M. Delayed early embryonic lethality following disruption of the murine cyclin A2 gene. *Nat Genet.* 1997;15(1):83–86. doi: 10.1038/ng0197-83.
31. Baple EL, Chambers H, Cross HE, Fawcett H, Nakazawa Y, Chioza BA, et al. Hypomorphic PCNA mutation underlies a human DNA repair disorder. *J Clin Invest.* 2014;124(7):3137–3146. doi: 10.1172/JCI74593.
32. Toukoki C, Gryllos I. PolA1, a Putative DNA Polymerase I, Is coexpressed with PerR and contributes to peroxide stress defenses of group A streptococcus. *J Bacteriol.* 2013;195(4):717–725. doi: 10.1128/JB.01847-12.
33. Palles C, Cazier JB, Howarth KM, Domingo E, Jones AM, Broderick P, et al. Germline mutations affecting the proofreading domains of POLE and POLD1 predispose to colorectal adenomas and carcinomas. *Nat Genet.* 2013;45(2):136–144. doi: 10.1038/ng.2503.
34. Xiang J, Fang LK, Luo YX, Yang ZL, Liao Y, Cui J, et al. Levels of human replication factor C4, a clamp loader, correlate with tumor progression and predict the prognosis for colorectal cancer. *J Transl Med.* 2014;12:320. doi: 10.1186/s12967-014-0320-0.
35. Li Y, Benezra R. Identification of a human mitotic checkpoint gene: hsMAD2. *Science.* 1996;274(5285):246–248. doi: 10.1126/science.274.5285.246.
36. Al Jord A, Shihavuddin A, Servignat d'Aout R, Faucourt M, Genovesio A, Karaïskou A, et al. Calibrated mitotic oscillator drives motile ciliogenesis. *Science.* 2017;358(6364):803–806.

- doi: 10.1126/science.aan8311. 40. Gong D, Ferrell JE. The roles of cyclin A2, B1, and B2 in early and late mitotic events. *Mol Biol Cell*. 2010;21(18):3149–3161. doi: 10.1091/mbc.e10-05-0393.
37. Fenwick AL, Kliszczak M, Cooper F, Murray J, Sanchez-Pulido L, Twigg SRF, et al. Mutations in CDC45, encoding an essential component of the pre-initiation complex, cause meiergorlin syndrome and craniosynostosis. *Am J Hum Genet*. 2016;99(1):125–138. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.05.019.
38. Aiken J, Moore JK, Bates EA. TUBA1A mutations identified in lissencephaly patients dominantly disrupt neuronal migration and impair dynein activity. *Hum Mol Genet*. 2019;28(8):1227–1243. doi: 10.1093/hmg/ddy416.
39. Morris EJ, Ji JY, Yang FJ, Di Stefano L, Herr A, Moon NS, et al. E2F1 represses beta-catenin transcription and is antagonized by both pRB and CDK8. *Nature*. 2008;455(7212):552–556. doi: 10.1038/nature07310.
40. Caldas H, Holloway MP, Hall BM, Qualman SJ, Altura RA. Survivin-directed RNA interference cocktail is a potent suppressor of tumour growth *in vivo*. *J Med Genet*. 2006;43(2):119–128. doi: 10.1136/jmg.2005.034686.[
41. Wang YB, Li S, Smith K, Waldman BC, Waldman AS. Intrachromosomal recombination between highly diverged DNA sequences is enabled in human cells deficient in Bloom helicase. *DNA Repair (Amst)* 2016;41:73–84. doi: 10.1016/j.dnarep.2016.03.005.
42. Kim H, Wrann CD, Jedrychowski M, Vidoni S, Kitase Y, Nagano K, et al. Irisin mediates effects on bone and fat via  $\alpha V$  integrin receptors. *Cell*. 2018;175(7):1756–1768. doi: 10.1016/j.cell.2018.10.025.
43. Pan SH, Tai CC, Lin CS, Hsu WB, Chou SF, Lai CC, et al. Epstein-Barr virus nuclear antigen 2 disrupts mitotic checkpoint and causes chromosomal instability. *Carcinogenesis*. 2009;30(2):366–375. doi: 10.1093/carcin/bgn291.
44. Ng CP, Sharif AR, Heath DE, Chow JW, Zhang CB, Chan-Park MB, et al. Enhanced ex vivo expansion of adult mesenchymal stem cells by fetal mesenchymal stem cell ECM. *Biomaterials*. 2014;35(13):4046–4057.
45. Zhang L, Mack R, Breslin P, Zhang J. Molecular and cellular mechanisms of aging in hematopoietic stem cells and their niches. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):157. doi: 10.1186/s13045-020-00994-z.
46. Cao H, Xiao J, Reeves ME, Payne K, Chen CS, Baylink DJ, et al. Discovery of proangiogenic CD44+mesenchymal cancer stem cells in an acute myeloid leukemia patient's bone marrow. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):63. doi: 10.1186/s13045-020-00899-x.
47. Kim JH, Shin SH, Li TZ, Suh H. Influence of *in vitro* biomimicked stem cell 'niche' for regulation of proliferation and differentiation of human bone marrow-derived mesenchymal stem cells to myocardial phenotypes: serum starvation without aid of chemical agents and prevention of spontaneous stem cell transformation enhanced by the matrix environment. *J Tissue Eng Regen Med*. 2016;10(1):E1–13. doi: 10.1002/term.1754.
48. Rodriguez R, Rubio R, Masip M, Catalina P, Nieto A, de la Cueva T, et al. Loss of p53 induces tumorigenesis in p21-deficient mesenchymal stem cells. *Neoplasia*. 2009;11(4):397–407. doi: 10.1593/neo.81620.
49. McLean K, Gong Y, Choi Y, Deng N, Yang K, Bai S, et al. Human ovarian carcinoma-associated mesenchymal stem cells regulate cancer stem cells and tumorigenesis via altered BMP production. *J Clin Invest*. 2011;121(8):3206–3219. doi: 10.1172/JCI45273.
50. Vizoso F.J, Eiro N., Cid S., Schneider J., Perez-Fernandez. Mesenchymal stem cell secretome: toward cell-free therapeutic strategies in regenerative medicine. *Int J Mol Sci*. (2017) 18:1852. doi: 10.3390/ijms18091852
51. Yoshida GJ, Azuma A, Miura Y, Orimo A. Activated fibroblast program orchestrates tumor initiation and progression; molecular mechanisms and the associated therapeutic strategies. *Int J Mol Sci*. 2019;20(9):2256. doi: 10.3390/ijms20092256.

## РЕЗЮМЕ

### СТОВБУРОВІ КЛІТИНИ ТА ЇХ ПАРАКРИННІ ЧИННИКИ

Ключникова А.І.

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова  
Національної академії медичних наук України»

Огляд літератури присвячений аналізу паракринних чинників стовбурових клітин різного походження.

Зроблений акцент на тому, що синтез та секреція трофічних факторів властивий не лише стовбуровим клітинам, а й іншим клітинам організму, таким як клітини печінки, легень, нирок; як здоровим, так і патологічно зміненим; для всіх цих чинників, які продукуються різними клітинами, була запропонована узагальнююча назва – клітинний секретом, який якісно та кількісно відрізняється в залежності від виду продуцентів цих чинників.

Паралельно розкриті поняття терміну «секретом», яке в літературі широко використовується; також такі назви, як кондиційні середовища, гуморальні чинники, трофічні фактори та екзосоми. Найбільш широким всеохоплюючим терміном може бути «секретом», якому можуть бути притаманні різний склад та активність і під яким можна розуміти ті речовини, які необхідні клітині для міжклітинної комунікації та взаємодії з іншими клітинами.

Описана дія секретому на клітини мішені та характерна продукція гуморальних факторів зі значними трофічними, стимулюючими властивостями, де міститься велика кількість факторів росту, цитокінів, хемокінів, які і обумовлюють їх використання при патології.

Зазначені особливості складу секретому, який виділяється стовбуровими клітинами, залежать від багатьох умов, таких як: походження стовбурових клітин та кількості пасажів, умов та середовища культивування, тривалості дії зовнішніх чинників, таких як гіпоксія, температура та інших.

Підняті нерозкриті питання по отриманню секретом і їх застосуванню. Вважається, що трофічним факторам, в тому числі секретому стовбурових клітин, характерні різноспрямовані по направленості механізми впливу на клітини-мішені, серед яких можна виділити наступні: стимулюючі проліферацію та гальмуючі апоптоз, імуносупресивні та імуностимулюючі, та ін.

**Ключові слова:** мезенхімальні стовбурові клітини, екзосоми, секретом, імуносупресія, нейрогенез.

## SUMMARY

### STEM CELLS AND THEIR PARACRINE FACTORS

*Kliuchnykova A.I.*

“Institute of Neurosurgery named after Acad. A.P. Romodanov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”

The literature review is devoted to the analysis of paracrine factors of stem cells of various origins.

Emphasis is placed on the fact that the synthesis and secretions of trophic factors is characteristic not only of stem cells, but also of other cells of the body, such as cells of the liver, lungs, kidneys, both healthy and pathologically changed, for all these factors, which are produced by different cells, the proposed genetic name is cellular secretion, which qualitatively and quantitatively differs depending on the type of producers of these factors.

In parallel, concept of the “secretome”, which is widely used in the literature, also includes such names as conditioned environments. Humoral factors, trophic factors and exosomes. The broadest all-encompassing term can be “secretome”, which can be characterized by different composition and activity and which can be understood as those substances that are needed by the cell for intercellular communication and interaction with other cells.

The effect of the secretome on target cells and the characteristic production of humoral factors with significant trophic, stimulating properties, which contain a large number of growth factors, cytokines, and chemokines, which determine their use in pathology, are described.

The specified features of the composition of the secretome, which is secreted by stem cells, depends on many conditions, such as: the origin of stem cells and the number of passages, conditions and environment of cultivation, duration of action of external factors, such as hypoxia, temperature and others.

Unresolved questions were raised regarding secretome receipt and their application. It is believed that trophic factors, including the secretome of stem cells, are characterized by multidirectional mechanisms of influence on target cells, among which the following can be distinguished: stimulating proliferation and inhibiting apoptosis, immunosuppressive and immunostimulating, etc.

**Key words:** mesenchymal stem cells, exosomes, secretome, immunosuppression, neurogenesis.

## АВТОРСЬКА ДОВІДКА

### • Ключникова Антоніна Іванівна

Старший науковий співробітник відділу нейроімунології ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова Національної академії медичних наук України»

Адреса: 04050, м. Київ, вул. Платона Майбороди, 32

Тел.: 098-281-83-30

E-mail: skok010283@gmail.com

### • Kliuchnykova Antonina

Senior researcher of the Department of Neuroimmunology of the State University “Institute of Neurosurgery named after Acad. A.P. Romodanov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”

Address: 04050 Ukraine, Kyiv, 32 Platon Maiboroda str.

Tel.: 098-281-83-30

E-mail: skok010283@gmail.com

Стаття надійшла до редакції 05.01.2023 р.

## РІВЕНЬ ПРО- І ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА ВІКОВУ ДЕГЕНЕРАЦІЮ МАКУЛИ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ВІТАМІНУ D

КОМАРОВА Т.М.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця, м. Київ

**Вступ.** Вікова дегенерація макули (ВДМ) є найпоширенішою причиною значної та незворотної втрати центрального зору (центральної сліпоти) в людей віком старше 50 років, при цьому частота захворювання з віком різко збільшується. ВДМ – це патологія центральної фоторецепторної зони очного дна. Захворювання є хронічним дегенеративним процесом із переважним ушкодженням хоріокапілярного шару, мембрани Бруха (МБ) і пігментного епітелію сітківки (ПЕС) із подальшим залученням шару фоторецепторів. Для ВДМ характерна центральна локалізація патологічних змін у сітківці [1, 2].

Для вивчення епідеміологічних особливостей ВДМ проводилося багато міжнародних випробувань. Результати дослідження International ARM Epidemiologic Study Group (1995) стали основою класифікації, ухваленої у 1996 році в м. Генуї. Відповідно до цієї класифікації виокремлюють вікову макулопатію та ВДМ, яка, своєю чергою, розподіляється на суху й ексудативну форми. Як відомо, суха форма ВДМ становить 85-90% усіх випадків ВДМ у світі і характеризується відкладенням друз, атрофією шару пігментного епітелію сітківки та шару фоторецепторів [3, 4].

У 2018 році було опубліковано класифікацію ВДМ NICE (National Institute for health and care excellence), що є більш зручною у використанні на практиці, дозволяє розуміти подальший крок лікаря та пацієнта [5]. Класифікація нагадує відомому нам AREDS (Age-Related Eye Disease Study), але більш пристосовану до повсякденного використання.

Основні пункти у класифікації ВДМ NICE наступні:

- 1) відсутність ВДМ;
- 2) рання стадія ВДМ;
- 3) проміжна стадія ВДМ;
- 4) пізня стадія ВДМ – волога активна;
- 5) пізня стадія ВДМ – суха;
- 6) пізня стадія ВДМ – волога неактивна.

В Україні у 2010 році під керівництвом д.мед.н. Пасечнікової Н.В. на базі Інституту очних хвороб та тканинної терапії імені В.П.Філатова було запропоновано нову клінічну класифікацію ВДМ [6].

Відповідно до цієї класифікації, ВДМ поділяють на:

- I. Вікова макулопатія (ВМП).
- II. Вікова дегенерація макули:
  1. Суха форма (географічна, атрофічна форма).
  2. Транссудативне відшарування пігментного епітелію сітківки (ПЕС): відрив ПЕС.
  3. Ексудативна форма:
    - 1) прихована субнеоваскулярна мембрана (СНМ) (з або без порушення кровообігу в судинній оболонці);
    - 2) класична СНМ (з або без порушення кровообігу в судинній оболонці):
      - субфовеолярна;
      - юкстафовеолярна;
      - екстрафовеолярна;
    - 3) поліпійдна хоріоїдальна васкулопатія;
    - 4) хоріоретинальна судинна проліферація (хоріоретинальні шунти).
  4. Субретинальний фіброз:
    - 1) ятрогенний;
    - 2) природний.

Критерії ВМП:

- вік 50 років та більше;
- м'які друзи пігментного епітелію сітківки;
- ділянки гіперпігментації ПЕС за наявності друз;
- ділянки де- або гіпопігментації ПЕС за наявності друз без візуалізації хоріоїдальних судин.

Критерії сухої форми ВДМ:

- м'які (зливні друзи) в макулярній ділянці;
- осередок де- або гіпопігментації округлої або овальної форми;
- чітка візуалізація хоріоїдальних судин у межах осередку;
- розмір осередку не менше 175 мкм.

Критерії ексудативної форми ВДМ:

1. Відшарування ПЕС з відшаруванням нейроепітелію або іншими ознаками ВМП або без них.

2. Наявність субретинальної неоваскулярної мембрани.

3. Наявність інтратретинальних, субретинальних або субпігментно-епітеліальних фіброзно-гліальних змін, крововиливів або фібриноподібних відкладень за відсутності інших захворювань сітківки.

Дана класифікація є затвердженою та внесеною до протоколів надання медичної допомоги населенню України, дозволяє обрати оптимальну тактику ведення пацієнтів з ВДМ на різних клінічних стадіях.

Таким чином, велика кількість теорій виникнення хвороби та її класифікації свідчать про необхідність подальшого вивчення патогенезу захворювання.

Вивченню питань етіології та патогенезу ВДМ присвячено багато робіт, проте досі ці питання остаточно не з'ясовані, при цьому більшість авторів пов'язують розвиток захворювання з віком, успадкованими генами, а також із загальними атеросклеротичними й аутоімунними змінами, артеріальною гіпертензією, курінням, ожирінням, впливом ультрафіолетового світла, незбалансованим харчуванням [7].

У той час як патогенез ВДМ, безперечно, є багатофакторним, включаючи ефекти старіння та окислювального стресу, а також генетичні фактори та фактори навколишнього середовища, з'явилися значні докази участі запалення та імунної системи. Особливу увагу привертають запальні клітини, зокрема макрофаги, які були гістологічно репрезентовані в областях руйнування мембрани Бруха, атрофії пігментного епітелію сітківки та неоваскуляризації судинної оболонки [8]. Старіння, запалення та порушення регуляції комплементу, що впливають на пігментний епітелій сітківки, вважаються важливими факторами патогенезу, які пов'язують із фактором некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ) при ВДМ [9].

Через те, що TNF- $\alpha$  є плейотропним цитокіном, що бере участь у патогенезі низки фізіологічних процесів, які контролюють запалення, протипухлинні реакції та гомеостаз імунної системи, він привертає увагу дослідників крізь призму запальних і дегенеративних захворювань ока, особливо нез'ясованого генезу [10]. Повідомляється, що підвищені рівні TNF- $\alpha$  присутні у сироватці крові та внутрішньоочній рідині ока при кількох захворюваннях очей, що вражають сітківку та викликають набуту сліпоту. Вони включають проліферативну діабетичну ретинопатію, вологу вікову дегенерацію макули (вологу форму ВДМ). Індуковані ним медіатори, такі як TGF $\beta$ 1, TGF $\beta$ 2 та IL-6, були причетні до прогресування захворювання сітківки [10, 11].

Оскільки ВДМ не супроводжується інтенсивною запальною реакцією, ймовірно, що порушення регуляції репаративних прозапальних

механізмів у контексті старіння ока призводить до хронічної запальної реакції низького ступеня та подальшої патології ВДМ.

Було виявлено, що ряд запальних цитокінів підвищені системно в сироватці, або локально в тканинах ока або рідинах пацієнтів з ВДМ. Як згадувалося вище, системні рівні IL-6, IL-18 та TNF- $\alpha$  корелювали з гаплотипами CFH у пацієнтів з ВДМ [12]. Крім того, було показано, що системні рівні IL-6 корелюють із розвитком захворювання [13] та прогресуванням ВДМ. Нещодавно повідомлялося, що IL-18 відіграє захисну роль проти розвитку неоваскуляризації судинної оболонки [14].

Існують дані, що IL-6 має проангіогенні властивості, був виявлений у більш високих концентраціях у внутрішньоочній рідині ока з неоваскулярною ВДМ порівняно з контрольною групою. Однак, до кінця є незрозумілим, чи беруть участь ці цитокіни в первинному патогенезі ВДМ, або є результатом процесу хвороби [15].

Останнім часом значна увага дослідників припадає на роль вітаміну D та його метаболітів в патогенезі вагової частки захворювань, в тому числі і в офтальмології [16, 17]. Набуває нової інтерпретації роль вітаміну D3, що раніше здавався повністю та давно вивченим. Так, встановлено, що як мінімум у 38 органах та тканинах організму людини наявні специфічні рецептори гормонально активної форми вітаміну D. У ряді досліджень вчені спостерігали, що у клітинах з вогнищ запалення (в порівнянні зі здоровими клітинами цього ж організму) було виявлено підвищення концентрації активних метаболітів вітаміну D, що може вказувати на його проти-запальну дію [18, 19, 20]. Активні метаболіти вітаміну D за допомогою цитокінів гальмують виникнення сильного запалення у різних органах і тканинах організму, де знаходяться рецептори до вітаміну D, включаючи тканини ока. Дефіцит вітаміну D неодноразово пов'язували з різними гострими та хронічними захворюваннями, включаючи вікову дегенерацію жовтої плями. Його активний метаболіт, 1 $\alpha$ ,25-дигідроксивітамін D, діє як модулятор клітинної проліферації, диференціювання та апоптозу, і сукупні дані експериментальних досліджень дозволяють припустити, що відносно низький рівень вітаміну D може бути потенційним фактором ризику розвитку ранньої та/або пізньої ВДМ.

Виходячи з вищевказаного, метою даного дослідження було оцінити ефективність застосування вітаміну D в комплексному лікуванні ВДМ на основі визначення рівня про- і протизапальних цитокінів.

**Матеріали і методи.** Дослідження проводилися протягом 2018-2021 років на клінічних базах кафедри офтальмології Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця.

До групи дослідження увійшли 68 осіб, що мали суху форму ВДМ, до групи порівняння – 20 осіб без наявності офтальмологічної патології в анамнезі. Під час дослідження дотримувались етичних принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964) [21]. Кожен учасник підписав попередньо роз'яшену лікарем форму поінформованої згоди на дослідження. Суху форму ВДМ встановлювали на основі даних ОСТ.

В дослідження були включені жінки віком від 62 до 87 років.

Використовувалися наступні критерії відбору. Критерії включення:

- жінки у постменопаузальному періоді;
- наявність підтвердженої вікової дегенерації макули, сухої форми (основна група) або її відсутність (контрольна група);
- наявність підтвердженого зниження рівня вітаміну D.

Критерії виключення:

- чоловіки;
- жінки, що не досягли постменопаузального періоду;
- наявність супутніх офтальмологічних захворювань (глаукома, катаракта у зрілій та перезрілій стадіях), що можуть призводити до зниження гостроти зору та перешкоджати дослідженню очного дна;
- наявність системних захворювань (цукровий діабет, автоімунні захворювання, хвороби печінки та нирок);
- перенесені вітреоретинальні операції;
- відмова пацієнтів проходити певні етапи діагностичних досліджень або недотримання строків проходження досліджень.

Група контролю складалася з жінок аналогічного віку, що не мали ознак ВДМ та відповідали іншим критеріям включення/виключення.

Всіх пацієнтів, які проходили обстеження в рамках дослідження, було розділено на 3 групи:

Група I – 20 пацієнтів без вікової дегенерації макули на обох очах (контрольна група).

Група II – 34 пацієнти з віковою дегенерацією макули, сухою формою, на одному чи на обох очах, які отримували з метою лікування препарати за формулою AREDS.

Група III – 34 пацієнти з віковою дегенерацією макули, сухою формою, на одному чи на обох очах, які отримували з метою лікування препарати за формулою AREDS та препарати вітаміну D.

Усі пацієнти отримували лікування за традиційною формулою AREDS, протягом 8 тижнів з інтервалом не менше ніж 12 тижнів.

Препарати вітаміну D додавали до схеми у дозуванні 50000 ОД щотижня протягом 8 тижнів з інтервалом не менше ніж 12 тижнів.

Визначення рівня цитокінів визначали за допомогою імуноферментного методу з використанням наборів тест-систем для визначення IL-2, -4, -5, -6, -10, TNF- $\alpha$ . IFN- $\gamma$  (IBL International, Німеччина). Оцінку результатів проводили за допомогою фотометра "Sunrise" (Австрія). Оцінка рівня цитокінів проводилась до лікування та через 2, 5 та 12 місяців після лікування.

Визначення рівня вітаміну D визначали за рівнем його основного метаболіту 25(OH) D-25 гідроксикальциферолу проводили імунохемілюмінісцентним методом (Beckman Coulter, США).

Статистичну обробку результатів проводили з використанням Microsoft Excel, Statistica for Windows 10. Кількісні зміни представлені у вигляді середньоквадратичного відхилення (SD) та середнього арифметичного. Для перевірки розподілу на нормальність використовували тест Колмогорова-Смірнова. Для оцінки вірогідності отриманих результатів використовували t-критерій Ст'юдента. Відмінності вважали вірогідними при  $p < 0,05$ .

**Результати.** В результаті проведеного нами дослідження було встановлено, що у 84% жінок із ВДМ було виявлено дефіцит 25-гідроксивітаміну D (25(OH)D) і встановлено зниження його рівня до  $31,5 \pm 1,5$  нмоль/л, а у 16% осіб виявлено недостатність 25(OH)D із середнім значенням його рівня  $59,5 \pm 1,4$  нмоль/л. Серед жінок контрольної групи, без ознак ВДМ, також виявлено зниження рівня 25(OH)D, у 30% осіб встановлено дефіцит –  $35,8 \pm 2,4$  нмоль/л, і в 65% осіб – його недостатність –  $57,5 \pm 3,0$  нмоль/л (рис. 1).

З віком порушення регуляції про- та проти-запальних цитокінів клітинами пігментного епітелію сітківки призводить до слабо вираженого хронічного запалення, яке може продовжуватися протягом тривалого часу, а потім сприяти розвитку ВДМ [45]. Вивченню ролі цитокінів та їх взаємозв'язку між запаленням і прогресуванням ВДМ присвячено багато робіт. Однак стабільних тенденцій щодо зміни їх рівня на сьогодні не встановлено.

В результаті проведеного нами дослідження було встановлено, що у осіб дослідної групи на тлі зниження вітаміну D спостерігається посилення синтезу прозапальних цитокінів (рис.2). Так, відмічено вірогідне підвищення рівня IFN- $\gamma$  у 2 рази до  $138,0 \pm 8,0$  пг/мл, TNF- $\alpha$  у 3 рази до  $130,3 \pm 2,8$  пг/мл, IL-2 у 4 рази до  $109,2 \pm 2,0$  пг/мл, IL-6 у 2 рази до  $137,6 \pm 5,2$  пг/мл у порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Одночасно рівень протизапальних цитокінів IL-4, IL-5 та IL-10 у досліджуваної групи був нижчим у порівнянні з даними контрольної групи (рис.1). Так, спостерігали тенденцію до зниження IL-4, IL-10 та вірогідне зниження IL-5.



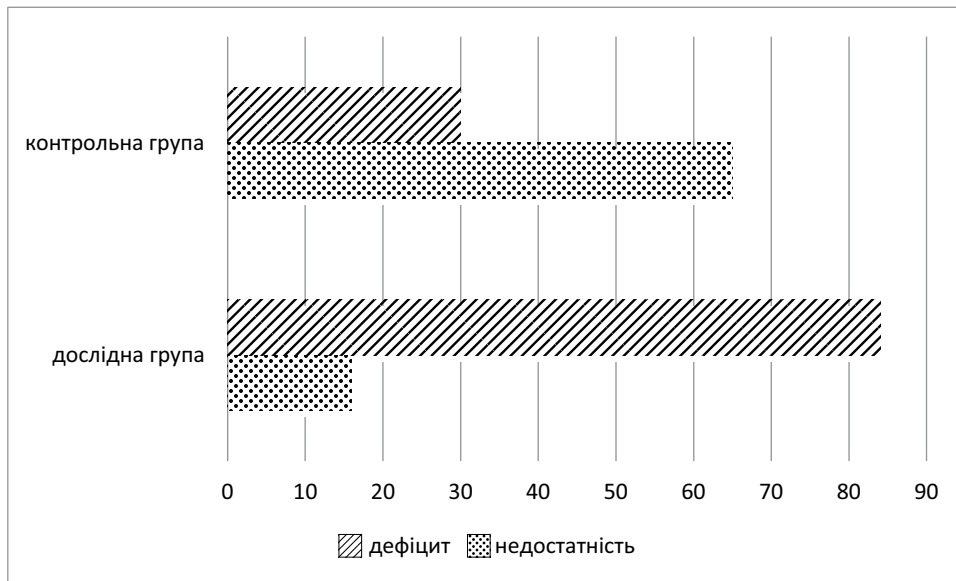


Рис. 1 Рівень 25-гідроксिवітаміну D у пацієнтів з ВДМ (n=68)

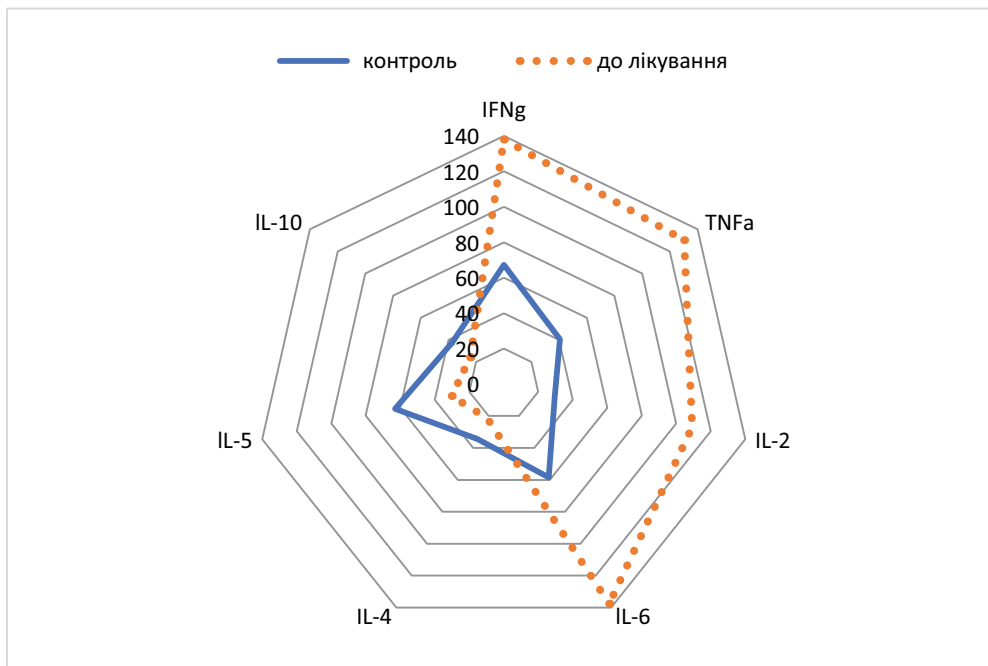


Рис. 2. Рівень про- і протизапальних цитокінів у пацієнтів з ВДМ (n=68)

Це свідчить про наявність дисбалансу в імунному статусі пацієнтів, що підтримує аутоімунний запальний процес та створює умови для прогресування захворювання.

Запальні цитокіни також можуть посилювати секрецію VEGF (Vascular endothelial growth factor), що може ініціювати та викликати патологічну ХНВ та неоваскуляризацію сітківки при ВДМ [22]. При ВДМ виявлено змінені рівні експресії факторів запалення [23-24]. Крім того, клітини ПЕС експресують ряд необхідних рецепторів цитокінів, таких як IL-1R, -4R, -6R, -8RA, -10RB, IFN-AR1, що вказує на чутливість до системних та ретинальних запальних сигналів [25].

Однак, супроводжуючись дегенерацією клітин ПЕС, клітини фоторецепторів поступово і незворотно руйнуються, що призводить до втрати зору [15]. Мембрана Бруха є ще однією життєво важливою зміною, яка характеризується збільшенням товщини, накопиченням відкладень базального шару та/або утворенням друзів, а також нерегулярною пігментацією, спричиненою гіпертрофією, гіперплазією або атрофією клітин ПЕС. Патологічні зміни кісткового мозку з віком також сприяють дисфункції клітин ПЕС та хоріокапілярним порушенням [15].

У сукупності поточні дані вказують на те, що запалення відіграє невід'ємну роль у всьому

му патогенезі ВДМ, особливо при хоріоїдальній неоваскуляризації (ХНВ) або географічній атрофії.

Звертаючи увагу на патогенез ВДМ та механізми дії вітаміну D при різних офтальмологічних патологіях, вивчення можливостей його засто-

сування при лікуванні ВДМ викликає зацікавленість у провідних фахівців з усього світу.

В результаті проведених нами досліджень було показано, що застосування вітаміну D сприяло зниженню рівня прозапальних цитокінів і після 12 місяців його застосування (рис.3).

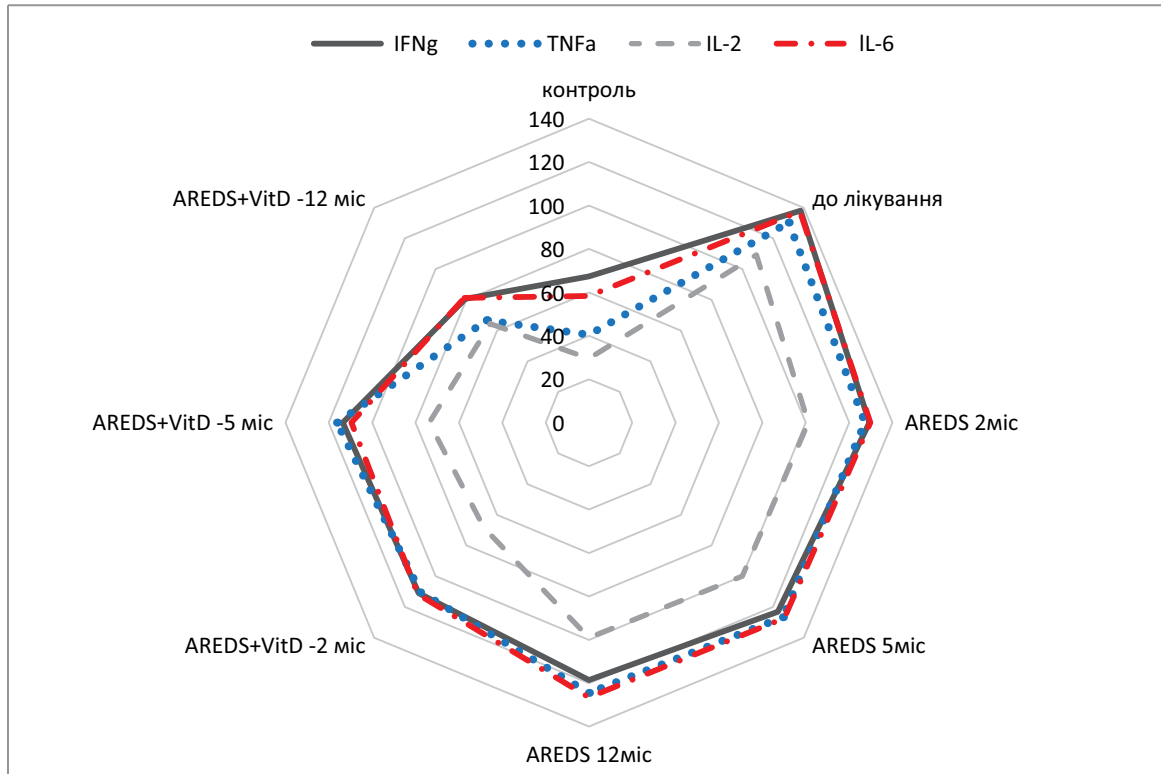


Рис. 3. Рівень прозапальних цитокінів у пацієнтів з ВДМ до та через 2, 5 та 12 місяців після лікування (n=34)

За рівнем синтезу прозапальних цитокінів спостерігали в динаміці в процесі лікування через 2, 5 та 12 місяців після лікування. Пацієнти із ВДМ були розділені на дві групи; в одній із них застосовували терапію AREDS, а в іншій – поєднання застосування AREDS і вітаміну D. Як показали отримані дані, через 2 місяці після лікування в групі пацієнтів, які приймали AREDS, рівень прозапальних цитокінів залишався високим. Спостерігалась незначна тенденція до зниження IL-2, IL-6 і IFN- $\gamma$  у порівнянні з даними до лікування. Однак впродовж наступних 5 та 12 місяців рівень IL-2, IL-6 практично не змінювався. Рівень IFN- $\gamma$  мав незначну тенденцію до зниження через 5 та 12 місяців після лікування, однак залишався вищим у 2 рази у порівнянні з даними контрольної групи. Рівень TNF- $\alpha$  практично не змінювався в процесі лікування (рис. 3).

В групі пацієнтів, які приймали комбіновану терапію AREDS і вітаміну D, відмічалась тенденція до зниження цитокінів TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-6 і вже через 2 місяці після лікування. Через 5 місяців після лікування вірогідних змін їх рівня встановлено не було, рівень цитокінів залишався практично таким самим, як і після двох

місяців лікування. Однак після 12 місяців після лікування було встановлено, що рівень TNF- $\alpha$  вірогідно знизився практично у 2 рази і наблизився до його значень у контрольній групі. Спостерігалась також тенденція до зниження IFN- $\gamma$  та IL-6. Вірогідних змін рівня IL-2 після 12 місяців лікування виявлено не було у порівнянні з даними після лікування через 2 місяці, однак він був вірогідно нижчим у порівнянні з даними до лікування. Таким чином, застосування вітаміну D показало кращий ефект на регуляцію синтезу прозапальних цитокінів, хоча їх рівень залишався вищим у порівнянні з даними контрольної групи (рис. 3).

При оцінці рівня протизапальних цитокінів (рис.4) було встановлено, що в групі пацієнтів, яким застосовували терапію AREDS, через 2 місяці після лікування спостерігається підвищення синтезу IL-4 та IL-10, що фактично наближало до його показників у нормі, однак впродовж наступних 5 та 12 місяців спостерігали незначну тенденцію до зниження їх рівня. В той же час вірогідних змін рівня IL-5 впродовж лікування при застосуванні AREDS виявлено не було.

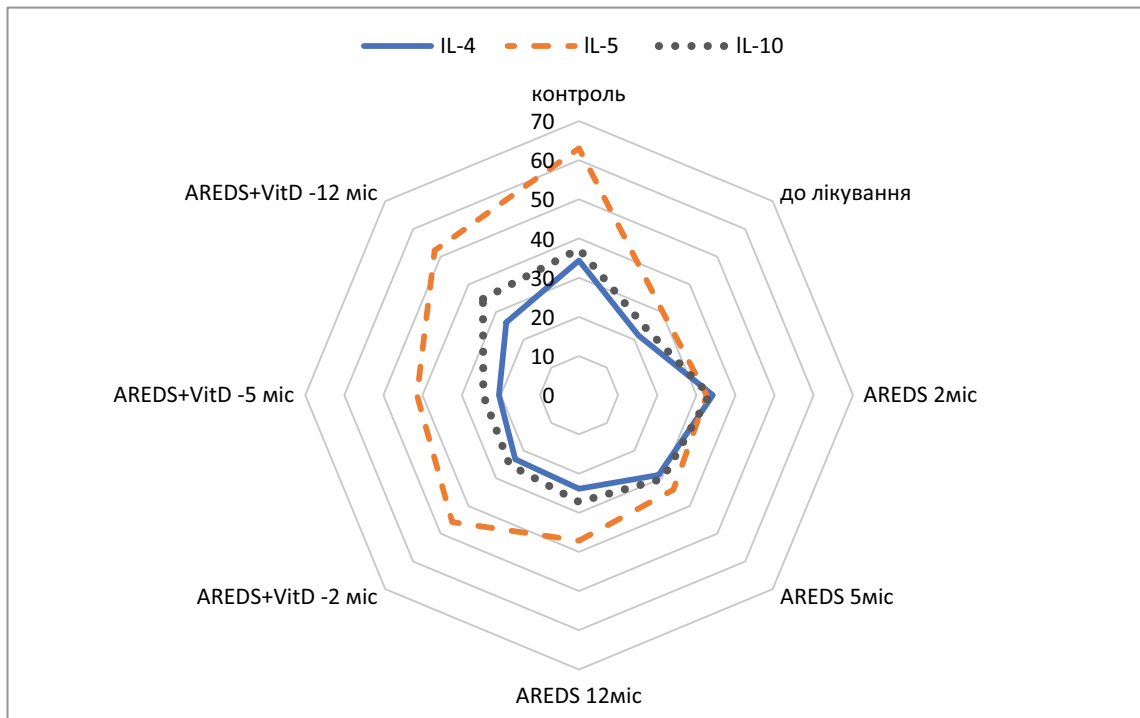


Рис. 4. Рівень протизапальних цитокінів у пацієнтів з ВДМ до та через 2, 5 та 12 місяців після лікування (n=34)

При оцінці рівня цитокінів IL-4, IL-5, IL-10 в групі пацієнтів, які отримували AREDS з вітаміном D, було виявлено, що рівень IL-4 і IL-10 через 2 місяця після лікування вірогідно не змінювався у порівнянні з даними до лікування і був нижчим у порівнянні з даними у групі пацієнтів, які застосовували лише AREDS. Така ж тенденція спостерігається і через 5 місяців після лікування. Тоді як через 12 місяців після лікування спостерігається підвищення рівня IL-4 у порівнянні з даними лікування через 2 місяці, однак його рівень залишався нижчим у порівнянні з даними групи AREDS. Така ж тенденція спостерігалася і при оцінці рівня IL-10, після 12 місяців лікування спостерігалось підвищення його рівня з даними лікування через 2 місяці, однак значення його рівня досягли значень, що і групі пацієнтів, яким застосовували AREDS. Щодо рівня IL-5, то підвищення його рівня спостерігали тільки в групі пацієнтів, яким застосовували AREDS в поєднанні з вітаміном D вже через 2 місяці після лікування. Через 12 місяців після лікування встановлено зростання його рівня і наближення до його значень у контрольній групі.

Впродовж терміну лікування проводилось і одночасне спостереження за рівнем 25-гідроксिवітаміну D.

Як показали отримані результати, вже через 2 міс. після лікування у 38% осіб, рівень 25(OH)D становив  $97,7 \pm 3,7$  нмоль/л, що становило рівень фізіологічної норми та у 62% осіб спостерігалось підвищення його рівня вище 50

нмоль/л до  $54,1 \pm 2,8$  нмоль/л. Через 5 місяців після лікування вірогідних змін його рівня виявлено не було, у порівнянні з даними досліджень через 2 міс. Однак через 12 місяців після лікування було встановлено, що у 36% осіб рівень 25(OH)D становив  $103,2 \pm 2,2$  нмоль/л, а у 64% – був вище межі фізіологічної норми і становив  $74,7 \pm 2,1$  нмоль/л. Таким чином, впродовж 12 місяців лікування осіб із дефіцитом вітаміну D серед осіб досліджуваної групи не спостерігалось. У групі осіб, яким застосовували лише лікування AREDS, лише через 12 місяців лікування у 40% осіб спостерігали підвищення його рівня до  $63,1 \pm 2,6$  нмоль/л.

#### Обговорення та висновки

Глибоке розуміння етіології та патогенезу ВДМ здатне пролити світло на перебіг захворювання та шляхи його переривання. На додаток до клітин ПЕС в модуляції імунної відповіді приймають участь клітини мікроглії, ДК та периваскулярні макрофаги [22]. З іншого боку, при стимуляції медіаторів запалення, таких як TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  та IL-1 $\beta$ , клітини ПЕС продукують цитокіни та хемокіни, у тому числі IL-4, -5, -6, -8, -10, -13, -17, IFN- $\beta$ , IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ , MCP-1 та VEGF. Взаємодія прозапальних і протизапальних цитокінів в результаті призводить до хронічних запальних реакцій [22 - 25].

Нещодавні дані епідеміологічних та експериментальних досліджень вказують на потенційну роль вітаміну D у патофізіології ВДМ [18, 19].

Одним із основних ефектів вітаміну D є потужне пригнічення прозапальних медіаторів. У разі дефіциту вітаміну D порушується здатність пригнічувати місцеву запальну реакцію, що в кінцевому результаті призводить до підвищеного ризику розвитку ВДМ [19].

У результаті проведеного нами дослідження встановлено дефіцит вітаміну D у осіб, які страждають на ВДМ.

В процесі старіння через регуляцію про- та протизапальних цитокінів за допомогою ПЕС може бути викликано слабо виражене хронічне запалення, яке може продовжуватися протягом тривалого часу, а потім сприяти розвитку ВДМ [15]. Низка доказів вказують на участь різних компонентів імунної системи в патогенезі ВДМ. Проте точні запальні механізми залишаються незрозумілими. Таким чином, ряд цитокінів відіграє конструктивну роль у патогенезі ВДМ, включаючи формування ХНВ та субретинального фіброзу. Розробка нових таргетних методів лікування потенційно може бути розглянута для подальших досліджень.

У результаті проведеного нами дослідження встановлено дисбаланс синтезу про- і протизапальних в осіб з ВДМ, що в свою чергу підтримує автоімунний запальний процес та створює умови для прогресування захворювання.

На сьогодні не існує терапії ВДМ. Беручи до уваги багатофакторну етіологію захворювання, сучасні методи лікування ВДМ включають в себе комплекс препаратів: мембранопротектори, ангіопротектори, вітамінні та мікроелементні комплекси, фотодинамічну терапію, лазерне лікування, блокатори факторів росту ендотелію. Актуальним залишається питання пошуку та розробки новітніх методик лікування даного захворювання у зв'язку з недостатньою ефективністю існуючих схем [16, 18, 19].

У ряді досліджень у 1980-90-і рр. було виявлено зв'язок між антиоксидантним статусом, рівнем цинку та ризиком появи ВДМ [23, 24].

Для лікування вологої форми ВДМ використовують інтравітреальні ін'єкції інгібіторів анти-VEGF фактора (афліберсепт, бевацизумаб, ранібізумаб, бролуцизумаб) [9, 17]. Однак ці ін'єкції мають обмежений термін дії на пацієнтів і потребують частого застосування. Пероральні вітамінно-мінеральні добавки можуть запобігти розвитку ВДМ та можуть уповільнити прогресування захворювання [15, 16, 17].

У результаті проведеного нами дослідження, встановлено, що застосування вітаміну D сприяє регуляції синтезу цитокінів, зокрема виявлено зниження рівня прозапальних цитокінів після 12 місяців його застосування. Рівень протизапальних цитокінів в свою чергу підвищувався, а рівень IL-5 наближався до його значень в межах норми.

Таким чином, у осіб з ВМД спостерігається дисбаланс синтезу цитокінів, що супроводжується підвищенням рівня прозапальних цитокінів – IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6 та зниженням рівня антизапальних цитокінів – IL-4, IL-5, IL-10. Застосування комплексної терапії AREDS з вітаміном D сприяє ефективнішій регуляції синтезу про- і протизапальних цитокінів. Застосування вітаміну D може відігравати активну роль в регуляції синтезу цитокінів і сприяти зниженню ризику або сповільненню розвитку ВДМ.

#### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:**

1. *Mitchell P, Liew G, Gopinath B, et al.* Age-related macular degeneration. *Lancet*. 2018; 392: 1147-59. [doi:10.1016/S0140-6736(18)31550-2].
2. *Yonekawa Y, Miller JW, Kim IK.* Age-Related Macular Degeneration: Advances in Management and Diagnosis. *J Clin Med*. 2015; 4: 343-59 [doi:10.3390/jcm4020343].
3. *Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al.* An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol*. 1995; 39 (5):367-374. [doi:10.1016/s0039-6257(05)80092-x].
4. *Ferris FL, Fine SL, Hyman L.* Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:1640–1642 [doi:10.1001/archophth.1984.01040031330019].
5. Age-related macular degeneration. NICE guideline [NG82] Published date: 23 January 2018 (Link: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng82/resources/agerelated-macular-degeneration-pdf-1837691334853>).
6. Новітні принципи діагностики та лікування вікової дегенерації макули / Н.В. Пасечнікова, Л.А. Линник, А.Р. Король, О.В. Іваницька, О.С. Задорожний, // *Новини медицини та фармації*. – *Офтальмологія (324)*.- 2010. (Link: <http://www.mif-ua.com/archive/article/12584>).
7. *Sho Kabasawa MD1, Keisuke Mori MD, PhD1, Kuniko Horie-Inoue MD, PhD et al/* Associations of Cigarette Smoking But Not Serum Fatty Acids with Age-related Macular Degeneration in a Japanese Population // *Ophthalmology*.-2011.-Vol.118.-P. 1082-1088 [doi:10.1016/j.ophtha.2010.10.012].
8. *Малачкова Н. В., Осама Мохаммад Мітеб Аль-Джаррах.* Вивчення впливу поліморфізму RS1800629 TNF на перебіг вікової макулярної дегенерації крізь призму ANTI-VEGF терапії // *Вісник Вінницького національного медичного університету*”, 2022, Т. 26, №2.С.267-274. [Link: <https://dspace.vnmu>].

- edu.ua/bitstream/handle/123456789/5781/%D1%81%D1%82%D0%B0%D1%82%D1%82%D1%8F.pdf?sequence=1&isAllowed=y].
9. *Efstathiou N.E., Moustafa G.A., Maidana D.E., Konstantinou, E.K., Notomi, S., Barbisan, P.R.T. & Vavvas, D. G.* Acadesine suppresses TNF- $\alpha$  induced complement component 3 (C3), in retinal pigment epithelial (RPE) cells. *PLoS One.* – 2020. – 15(12), 1-15. [doi: 10.1371/journal.pone.0244307].
  10. *Garcia-Onrubia L., Valentin-Bravo J., Coco-Martin R.M., Gonzalez-Sarmiento R., Pastor J.C., Usategui-Martin R., & Pastor-Idoate, S.* Matrix Metalloproteinases in AgeRelated Macular Degeneration (AMD). // *Int J Mol Sci*, 2020.-21(16), 5934.[doi: 10.3390/ijms21165934].
  11. *Whitmore H.A.B., Amarnani D., O'Hare M., Delgado-Tirado S., Gonzalez Buendia L., An, M., ... & Kim, L.* TNF $\alpha$  signaling regulates RUNX1 function in endothelial cells. *FASEB J*, 35(2).-2021.-1-17. [doi: 10.1096/fj.202001668R].
  12. *Cao S, Ko A, Partanen M, et al.* Relationship between systemic cytokines and complement factor H Y402H polymorphism in patients with dry age-related macular degeneration. *American journal of ophthalmology*. 2013; 156:1176–83. [doi: 10.1016/j.ajo.2013.08.003].
  13. *Klein R, Myers CE, Cruickshanks KJ, et al.* Markers of inflammation, oxidative stress, and endothelial dysfunction and the 20-year cumulative incidence of early age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *JAMA ophthalmology*. 2014; 132:446–55. [doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.7671].
  14. *Doyle SL, Ozaki E, Brennan K, et al.* IL-18 attenuates experimental choroidal neovascularization as a potential therapy for wet age-related macular degeneration. *Science translational medicine*. 2014; 6:230ra44. [doi: 10.1126/scitranslmed.3007616].
  15. *Jared E. Knickelbein, MD, Chi-Chao Chan, MD, H. Nida Sen, MD, MHS, Frederick L. Ferris, MD, and Robert B. Nussenblatt, MD,* MPH Inflammatory mechanisms of age-related macular degeneration // *Int Ophthalmol Clin*. 2015 Summer; 55(3): 63–78. [doi: 10.1097/IIO.000000000000073].
  16. *Lori A Plum1, Hector F DeLuca* Vitamin D, disease and therapeutic opportunities // *Nat Rev Drug Discov*, – 2010. – Dec;9(12):941-55. [doi: 10.1038/nrd3318].
  17. *Barbara Prietl, Gerlies Treiber, Thomas R Pieber, Karin Amrein* Vitamin D and immune function // *Nutrients*. -2013 Jul 5;5(7):2502-21. [doi: 10.3390/nu5072502].
  18. *Alfredo Garcia Layana, Angelo Maria Minnella, Gerhard Garh fer et all.* Vitamin D and Age-Related Macular Degeneration // *Nutrients*.-2017.- 9.-P.1120-1135. [doi:10.3390/nu9101120].
  19. *Tohari, A.M.; Zhou, X.; Shu, X.* Protection against oxidative stress by vitamin D in cone cells. *Cell Biochem. Funct*. 2016, 34, 82–94 [doi: 10.1002/cbf.3167].
  20. *Alsalem, J.A.; Patel, D.; Susarla, R.; Coca-Prados, M.; Bland, R.; Walker, E.A.; Rauz, S.; Wallace, G.R.* Characterization of vitamin D production by human ocular barrier cells. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2014, 55, 2140–2147 [doi: 10.1167/iops.13-13019].
  21. World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964 [Link: <https://www.wma.net/policies-post/wma-declaration-of-helsinki-ethical-principles-for-medical-research-involving-human-subjects/>].
  22. *Jared E. Knickelbein, MD, Chi-Chao Chan, MD, H. Nida Sen, MD et all.* Inflammatory mechanisms of age-related macular degeneration // *Int Ophthalmol Clin*. 2015; 55(3): 63–78. [doi:10.1097/IIO.000000000000073].
  23. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. The Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1992;110:1701–1708. [doi: 10.1001/archophth.1992.01080240041025].
  24. Antioxidant status and neovascular age-related macular degeneration. Eye Disease Case-Control Study Group. *Arch Ophthalmol*. 1993;111:104–109 [doi: 10.1001/archophth.1993.01090010108035].
  25. *Wei Tan, Jingling Zou, Shigeo Yoshida, Bing Jiang, Yedi Zhou* The Role of Inflammation in Age-Related Macular Degeneration // *Int. J. Biol. Sci*. 2020, Vol. 16.-P.2989-3001 [doi: 10.7150/ijbs.49890].

## РЕЗЮМЕ

### РІВЕНЬ ПРО- І ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА ВІКОВУ ДЕГЕНЕРАЦІЮ МАКУЛИ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ВІТАМІНУ D

Комарова Т.М.

Національний медичний університет  
ім. О.О. Богомольця, м. Київ

**Вступ.** Вікова дегенерація макули (ВДМ) – найпоширеніша причина значної та незворотної втрати центрального зору в людей віком старше 50 років, при цьому частота захворювання з віком різко збільшується. У той час як патогенез ВДМ є багатофакторним, одним із ключових факторів є порушення імунної регуляції, зокрема синтезу цитокінів.

**Матеріали і методи.** В дослідженні приймали участь 68 жінок віком від 62 до 87 років, що мали суху форму ВДМ. Усі пацієнти отримували лікування за традиційною формулою AREDS протягом 8 тижнів з інтервалом не менше ніж 12 тижнів.

Друга група осіб отримувала препарати за формулою AREDS та препарати вітаміну D. Усім особам проводили визначення рівня цитокінів TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-6, IL-4, IL-5, IL-10 до та після лікування. Визначення рівня цитокінів проводили імуноферментним методом (IBL International, Німеччина). Визначення рівня вітаміну D проводили імунохемілюмінесцентним методом (Beckman Coulter, США).

**Результати.** В результаті проведеного дослідження було встановлено, що у осіб на тлі зниження 25-гідроксिवітаміну D спостерігається посилення синтезу прозапальних цитокінів. Відмічено вірогідне підвищення рівня IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6 у порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Одночасно рівень протизапальних цитокінів IL-4, IL-5 та IL-10 у досліджуваної групи був нижчим у порівнянні з даними контрольної групи. Спостерігали тенденцію до зниження IL-4, IL-10 та вірогідне зниження IL-5. В групі пацієнтів, які приймали комбіновану терапію AREDS і вітаміну D, відмічалась тенденція до зниження цитокінів TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-6 і та вже через 2 місяці після лікування. Через 12 місяців після лікування було встановлено, що рівень TNF- $\alpha$  вірогідно знизився і наближався до його значень у контрольній групі. Спостерігалась також тенденція до зниження IFN- $\gamma$  та IL-6. Щодо рівня протизапальних цитокінів, то встановлено вірогідне підвищення IL-5 в групі пацієнтів, яким застосовували AREDS в поєднанні з вітаміном D вже через 2 місяці після лікування. Через 12 місяців після лікування встановлено зростання його рівня, і наближення до його значень у контрольній групі.

**Висновки.** Таким чином, застосування комплексної терапії AREDS з вітаміном D сприяє ефективнішій регуляції синтезу про- і протизапальних цитокінів. Застосування вітаміну D може відігравати активну роль в регуляції синтезу цитокінів і сприяти зниженню ризику або сповільненню розвитку ВДМ.

**Ключові слова:** вікова дегенерація макули, вітамін D, цитокіни.

## SUMMARY

### THE LEVEL OF PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN PATIENTS WITH AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION WHEN USING VITAMIN D

Komarova T.

Bogomolets National Medical University, Kyiv

**Introduction.** Age-related macular degeneration (AMD) is the most common cause of significant and irreversible loss of central vision in people over

50 years of age, and the incidence of the disease increases dramatically with age. While the pathogenesis of VDM is multifactorial, one of the key factors is immune dysregulation, particularly cytokine synthesis.

**Materials and methods.** 68 women aged 62 to 87 took part in the study. All patients were treated according to the traditional AREDS formula for 8 weeks with an interval of at least 12 weeks. The second group of people received preparations according to the AREDS formula and vitamin D preparations. The level of cytokines TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, IL-6, IL-4, IL-5, and IL-10 was determined for all people before and after treatment. Cytokine levels were determined by the immunoenzymatic method (IBL International, Germany). The level of vitamin D was determined by the immunochemiluminescence method (Beckman Coulter, USA).

**Results.** As a result of the conducted research, it was established that in people against the background of a decrease in 25-hydroxy vitamin D, there is an increase in the synthesis of pro-inflammatory cytokines. A probable increase in the level of IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-6 was noted in comparison with the control group ( $p < 0.05$ ). At the same time, the level of anti-inflammatory cytokines IL-4, IL-5 and IL-10 in the study group was lower compared to the data of the control group. A trend towards a decrease in IL-4, IL-10 and a probable decrease in IL-5 was observed. In the group of patients who received the combined therapy of AREDS and vitamin D, there was a tendency to decrease cytokines TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-2, and IL-6 already 2 months after treatment. After 12 months post-treatment, it was found that the level of TNF- $\alpha$  probably decreased, approaching its values in the control group. There was a tendency to decrease IFN- $\gamma$  and IL-6. Regarding the level of anti-inflammatory cytokines, a probable increase in IL-5 was found in the group of patients who received AREDS in combination with vitamin D as early as 2 months after treatment. 12 months after treatment, its level increased and approached its values in the control group.

**Conclusions.** Thus, the use of AREDS complex therapy with vitamin D contributes to more effective regulation of the synthesis of pro- and anti-inflammatory cytokines. The use of vitamin D can play an active role in the regulation of cytokine synthesis and contribute to reducing the risk or slowing down the development of AMD.

**Keywords:** age-related macular degeneration, vitamin D, cytokines.

## АВТОРСЬКА ДОВІДКА

### • Комарова Тетяна Михайлівна

Асистент кафедри офтальмології Національного медичного університету імені О.О.Богомольця

Адреса: бульвар Тараса Шевченка, 13, Київ, 01601, Україна

Моб.тел.: +38 066 039 14 53

E-mail: Tetiana.komarova@nmu.ua

<https://orcid.org/0000-0002-7263-4067>

### • Tetiana Komarova

Assistant of the Department of Ophthalmology, Bogomolets National Medical University

Address: Taras Shevchenko Boulevard, 13, Kyiv, 01601, Ukraine

Tel.: +38 066 039 14 53

E-mail: Tetiana.komarova@nmu.ua

<https://orcid.org/0000-0002-7263-4067>

Стаття надійшла до редакції 28.04.2023 р.

## ОСОБЛИВОСТІ Т-ЛІМФОЦИТІВ ТА ЇХ СУБПОПУЛЯЦІЙ В I-II ТРИМЕСТРАХ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ПРОБЛЕМАМИ БЕЗПЛІДНОСТІ В МИНУЛОМУ

ТУМАНОВА Л.Є.<sup>1</sup>, КОЛОМІЄЦЬ О.В.<sup>1</sup>, ДРІЯНСЬКА В.Є.<sup>2,3</sup>, РОМАЩЕНКО О.В.<sup>3</sup>, РЯБЕНКО О.П.<sup>4</sup>, МОЛЧАНОВА О.О.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ;

<sup>2</sup>ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ;

<sup>3</sup>ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф.Возіанова НАМН України», м. Київ;

<sup>4</sup>Репродуктивна клініка «Надія», м. Київ

**Вступ.** Важливою соціально-економічною проблемою нашої країни, яка ускладнилась в нинішніх умовах воєнного часу, є підвищення народжуваності в Україні з необхідністю наукових досліджень імунних механізмів перебігу вагітності для індивідуалізованих підходів до спостереження жінок, особливо тих, що мали безплідність в анамнезі.

Одним із доцільних напрямків є визначення особливостей складових імунітету з використанням проточної цитометрії, починаючи з досліджень Т-лімфоцитів (Т-л) і їх субпопуляцій, що експресують важливі для імунітету вагітних маркери.

Т-л є ключовими клітинами адаптивної імунної відповіді, які в процесі розвитку перетворюються в Т-хелпери/індуктори (Т-х/і) або Т-супресори/цитотоксичні (Т-с/ц). Т-х/і (CD4+) зв'язуються з молекулою головного комплексу гістосумісності (major histocompatibility complex, МНС) I типу – HLA-A, В, С – на поверхні антиген-презентуючих клітин та індукують подальші реакції на чужорідний антиген. Т-с/ц (CD8+) взаємодіють з клітинами-мішенями через МНС II – HLA-DR – і при активації продукують перфोरини та гранзими, запускають процес апоптозу [1, 2].

Дослідження експресії молекул HLA-DR на Т-л, а також CD25 на Т-х/і є однією з можливостей оцінки їх активації. HLA-DR-позитивні лімфоцити тривало циркулюють у крові, а експресія цього маркера найбільш повно відбиває активаційний стан Т-клітин (Т-кл) та їх субпопуляцій [3], що актуально для досліджень цих антигенів під час вагітності.

Запуск проліферативної відповіді Т-л – багатокаскадний процес, в якому ключову роль відіграє експресія Т-клітинного ростового фактора інтерлейкіна-2 (IL-2) та його рецептора (IL-2R). Цей рецептор несе на своїй мембрані різні типи клітин периферичної крові: CD4<sup>+</sup>-, CD8<sup>+</sup>-, CD56<sup>+</sup>-Т-кл, В-клітини, моноцити [4]. В процесі активації антигеном в Т-кл формується гете-

родимерний компонент з ланцюгами  $\alpha$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ с (CD25) [5].

Взаємодія IL-2 з високоафінним рецептором на Т-л забезпечує запуск сигнальних подій, що безпосередньо регулюють вступ Т-л, що залишилися, в клітинний цикл [6, 7]. CD25 може бути присутнім короткочасно на різних активованих CD4<sup>+</sup>-Т-л, але інтенсивність експресії цього маркера на регуляторних клітинах (Т-рег) (CD25<sup>high</sup>) вище, ніж у інших субпопуляцій Т-л [8]. Біологічна функція CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-Т-клітин – підтримка клонального балансу серед лімфоїдних клітин та запобігання надмірній активації імунної системи [9].

Один із механізмів, через який CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> реалізують свій супресорний потенціал, пов'язаний з дією внутрішньоклітинних перфोरинів та гранзимів [10].

Підвищення числа CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>-клітин може відбуватися при запальних процесах будь-якої етіології (інфекційного та неінфекційного генезу, аутоімунних захворюваннях та ін) [11]. Особливості рівнів цих клітин у разі нормальної та патологічної вагітності недостатньо з'ясовані.

Важливу роль в регуляції імунної відповіді грають також рецептори CD158(KIR2DL1), що відомі як рецептори натуральних кілерів (НК) до ряду алелей HLA-C, які у разі зв'язку з лігандом KIR2DL1 інгують цитотоксичну активність НК і здатні попереджувати лізис клітини-мішені [12].

Аналіз вищенаведеного комплексу показників є важливим для поширення уявлень про їх значущість в складних механізмах вагітності, а також прогнозування та динамічного спостереження за її перебігом.

**Мета роботи** – визначення динаміки відносної кількості клітин імунної системи (Т-л, Т-х/і, Т-с/ц) з різними кластерами диференціювання (CD) на різних термінах вагітності у жінок з безплідністю в минулому.

**Матеріали і методи.** За допомогою клітинного цитофлуориметра FACSCan (Becton Dickinson, США) і тест систем Becton Dickinson

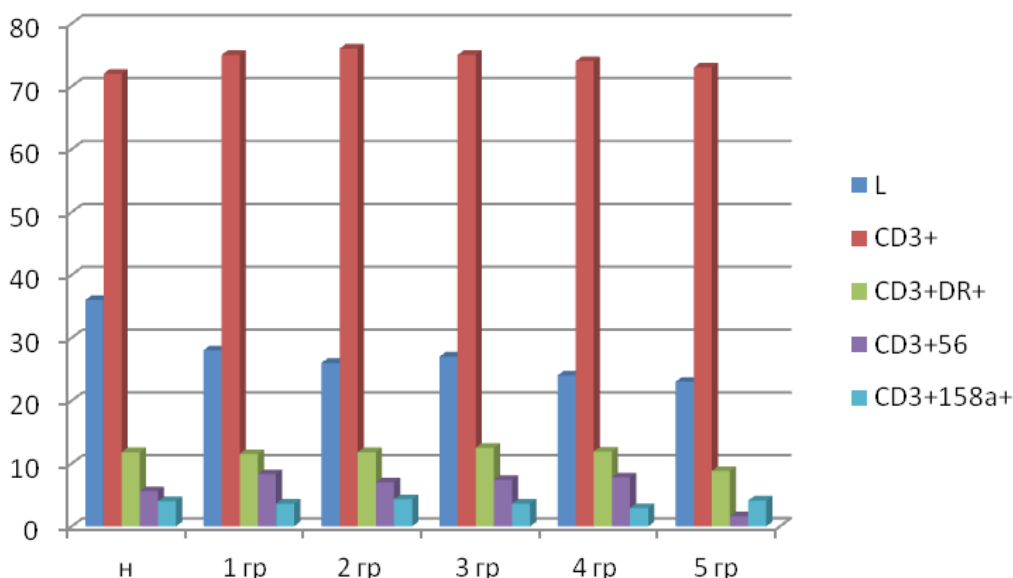
(США) визначали з використанням моноклональних антитіл (МКА) до диференційованих антигенів лімфоцитів CD3, CD4, CD8, CD56 та маркерів активації HLA-DR і CD25 або тих, що мають інгібіторні властивості (CD158a) у 436 невагітних (референтна група) та 514 вагітних жінок (ж) із неплідністю в анамнезі на першому (I) та другому (II) триместрах вагітності. Всі жінки були проінформовані про проведення дослідження та дали згоду. Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи (ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України»).

Аналізували особливості відносних рівнів імунокомпетентних клітин крові – Т-л, Т-х/і та Т-с/ц у жінок із неплідністю в анамнезі: у невагітних (група н) та вагітних жінок (ж) в I-II триместрах на різних строках в групах: 1 – 4-7 (140 ж),

2 – 8-9 (163 ж), 3 – 10-12 (133 ж), 4 – 13-18 (63 ж), 5 – 19-28 (15 ж) тижнів (тиж).

Отримані дані оброблені статистично на персональному комп'ютері за допомогою пакета програм "SPSS for Windows. Версія 11" та "MedStat". Для статистичної обробки використовувались параметричні критерії статистики – тест Ст'юдента або непараметричні – критерій Уїлкоксона; показники рангової кореляції Спірмена.

**Результати і обговорення.** У вагітних жінок на тлі достовірного зниження відносної кількості лімфоцитів (л) усіх досліджених груп рівень Т-л (CD3+) вище норми в 1-4 групах – (1-3 гр  $p < 0,001$ , в 4 гр  $p = 0,017$ ), тоді як в 5 гр кількість Т-клітин відповідає нормі –  $73,73 \pm 1,76$  порівняно з  $71,83 \pm 0,38$ ,  $p = 0,349$  (рис. 1). Різниця середньої кількості CD3+-клітин на початку вагітності (1 гр) та з подальшим її розвитком (2-5 гр) не виявлено – відповідно,  $p_{1-2,3,4,5} = 0,675; 0,772; 0,795; 0,632$ .



різниця достовірна: \* – порівняно з н, ^ – з 1-4 гр, # – з 3 і 4 гр

Рис. 1. Середні відносні рівні Т-лімфоцитів з експресією відповідних маркерів у невагітних жінок (н) та пацієток на різних строках вагітності (1-5 гр).

Дослідження субпопуляцій цих клітин з різними додатковими кластерами диференціювання (CD) на мембранах виявили нормальний рівень відносного числа Т-л з поверхневими маркерами активації, до яких відносяться антигени гістосумісності II класу – HLA-DR (CD3+DR+) ( $p > 0,05$ ) з тенденцією до підвищення відносно норми у пацієток 3 гр ( $p = 0,055$ ). Достовірної різниці між пацієтками 1 гр та іншими немає ( $p_{1-4} = 0,728; 0,282; 0,122$ ) з тенденцією до зниження в 5 гр ( $p = 0,095$ ). Звертають увагу достовірно знижені середні показники CD3+DR+-клітин в 5 гр ( $8,87 \pm 0,94\%$ ) порівняно з 3 ( $12,48 \pm 0,50\%$ ) ( $p = 0,003$ ) та 4 ( $11,97 \pm 0,75\%$ ) ( $p = 0,015$ ) групами (рис. 1).

Високий рівень Т-л з маркерами натуральних кілерів (НК) CD56 корелює з підвищеним рівнем популяції Т-клітин, і також перевищує н в 1-4 гр, у періоді 19+ тиж відбувалось достовірне зниження % числа CD3+CD56+-кл крові відносно як референтної ( $p = 0,013$ ), так і інших груп ( $p_{5-1,2,3,4} < 0,001$ ). За середнім рівнем цих клітин в 1 гр порівняно з іншими (2-4 гр) достовірної різниці не виявлено – відповідно,  $p = 0,729; 0,889; 0,368$  (рис. 1).

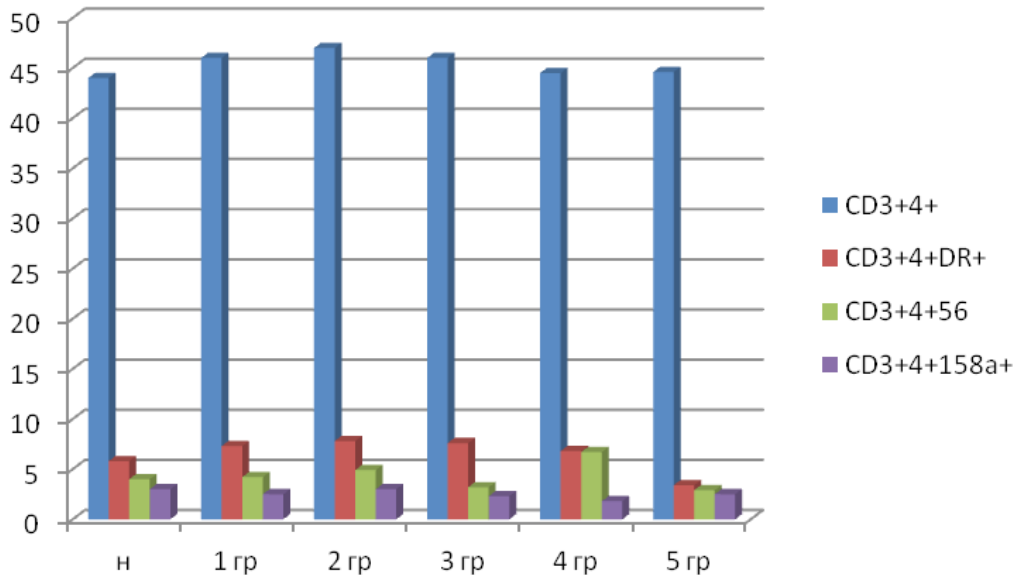
За даними експресії CD158a (KIR2DL1), що обумовлює число Т-л з інгібіторними властивостями, не було різниці з н у всіх досліджених груп, за винятком тенденції до підвищення середньо-



го рівню ( $p=0,086$ ) у пацієток 2 гр. Ці показники на початку вагітності та надалі достовірно не відрізнялись – відповідно,  $p_{1-2,3,4,5}=0,473, 0,420, 0,255$  та  $0,425$ ; в 5 гр – тенденція до зростання порівняно з 4 гр ( $p=0,070$ ).

Високий рівень CD3+4+DR+ в перших 3 групах ( $p_{n-1,2,3}<0,001$ ) демонстрував тенденцію

до зниження порівняно з референтною гр в 4 гр ( $p=0,074$ ) з достовірним зниженням в 5 гр ( $p=0,005$ ) (рис. 2). Порівняльний аналіз показав, що % Т-х, експресуючих DR-антигени, найнижчий серед всіх груп і достовірно відрізняється від інших – відповідно,  $p<0,001$  порівняно з 1-3 гр та  $p=0,001$  – з 4 гр.



\* - різниця достовірна порівняно з н; ^ - тенденція до підвищення

Рис. 2. Середні відносні рівні Т-хелперів/індукторів з експресією відповідних маркерів у невагітних жінок (н) та пацієток на різних строках вагітності (1-5 гр).

Експресія на клітинах-хелперах молекул CD158a (KIR2DL1), які мають інгібиторні властивості, за даними числа CD3+4+CD158a-л, у пацієток 1-5 груп не відрізняється від референтної – відповідно,  $p=0,568$ ;  $p=0,750$ ;  $p=0,456$ ;  $p=0,073$  та  $p=0,516$  (рис. 2).

На відміну від Т-л з високою експресією маркерів НК, відносна кількість Т-х з цими клас-

терами (CD3+4+56+) не відрізнялась від референтної групи протягом перших 12 тижнів вагітності, з 13 тижня (4 гр) виявлено їх достовірне підвищення ( $p=0,033$ ), з подальшим зниженням до норми в 5 гр (рис. 3). Показники 5 гр не відрізнялись від 1-4 гр – відповідно,  $p=0,124$ ;  $0,730$ ;  $0,218$ ;  $0,482$ .

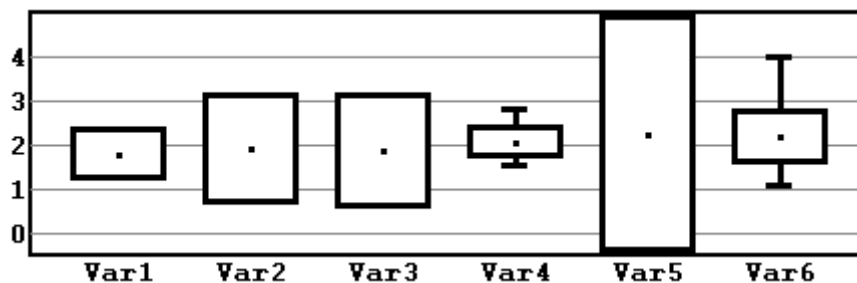
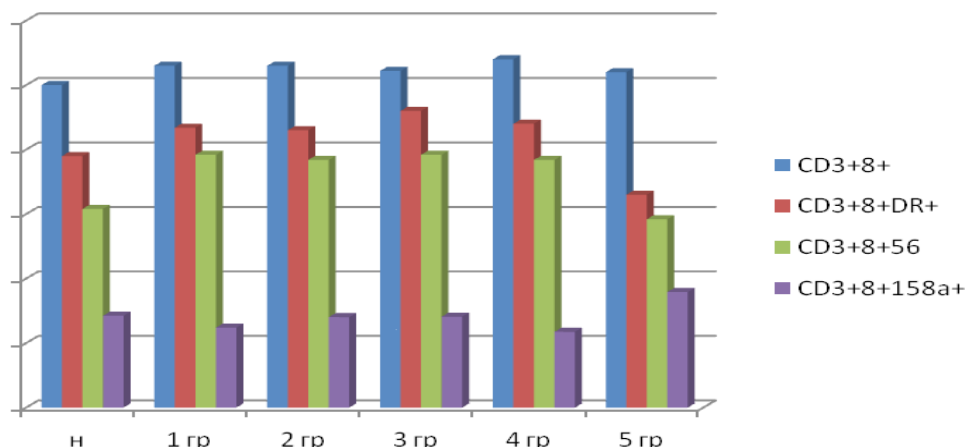


Рис. 3. Середні відносні рівні Т-хелперів/індукторів з експресією маркерів НК (CD56+) у невагітних жінок (Var1) та пацієток на різних строках вагітності – 1-5 гр (Var2-Var6).

Середній рівень Т-рег – Т-х/і, які експресують CD25, перевищує норму в перших 3 гр – відповідно,  $p=0,007$ ;  $p<0,001$ ;  $p=0,002$ , тоді як з 13 до 28 тиж вагітності різниця недостовірна – відповідно,  $p=0,611$  та  $p=0,810$  для 4 і 5 гр. Про поступове

зниження активації Т-х за середніми відсотковими рівнями CD3+4+25+л в групах свідчить виявлена достовірна різниця показників в 5 гр порівняно з 1 і 2 ( $p=0,018$  та  $p=0,003$ ) з тенденцією до різниці з 3 і 4 гр ( $p=0,063$  та  $p=0,074$ ).



різниця достовірна: \* – порівняно з н, # – з 3 і 4 гр

Рис. 4. Середні відносні рівні Т-супресорів/цитотоксичних з експресією відповідних маркерів у невагітних жінок (н) та пацієток на різних строках вагітності (1-5 гр).

Середні % рівні Т-с/ц (CD3+8+) підвищені у пацієток 1, 2 та 4 гр ( $p=0,041$ ;  $0,039$  та  $0,039$ ); з 19 тижня вагітності цей показник не відрізняється від як референтної групи ( $p=0,353$ ), так і інших (1-4 гр) (відповідно,  $p=0,803$ ;  $0,780$ ;  $0,639$  та  $0,960$ ) (рис. 4).

Середнє число активованих Т-с/ц, які експресують DR-антигени, достовірно перевищують н в 1-4 гр ( $p=0,027$ ;  $0,012$ ,  $<0,001$ ,  $0,013$ ) і не відрізняються у пацієток 5 гр ( $p=0,498$ ), що характеризується більш низьким їх рівнем порівняно з 3 гр ( $p=0,041$ ) та 4 гр ( $p=0,050$ ).

Середня кількість в крові Т-с/ц, які мають антигени НК (CD3+8+56+) перевищують н на всіх строках вагітності до 19 тижня – відповідно,  $p_{n-1-3} < 0,001$ ,  $p_{n-4} = 0,002$ . В той же час, цей показник в 5 гр відповідає н ( $p=0,791$ ) та більш низький, ніж в інших групах – відповідно,  $p_{5-1,2,3} = 0,045$ ;  $0,037$ ;  $0,043$  та  $p_{5-4} = 0,082$ .

Відносна кількість CD3+8+158a+-л, як і для Т-л та субпопуляції Т-х, не відрізнялась від н в усіх групах вагітних ( $p > 0,05$ ); цей показник в 5 гр мав тенденцію до підвищення в порівнянні з 1 гр ( $p=0,054$ ) та 4 гр ( $p=0,075$ ).

Тенденція до підвищення цитотоксичних клітин з інгібіторними властивостями в 5 гр порівняно з 4 гр, так само як і у Т-л ( $p=0,070$ ), корелює з тенденцією до зниження в цій групі числа Т-х з маркерами активації CD25 ( $p=0,074$ ).

Спираючись на отримані дані, вважали доцільним провести порівняльний аналіз показників 5 гр порівняно з попереднім терміном вагітності (з початку до 19 тижня) за даними середньої кількості Т-, Тх/і та Тс/ц з експресією HLA-DR та CD56. Виявили достовірну різницю 5 гр з попередніми за показниками CD3+DR+-, CD3+56+-, CD4+DR+- та CD8+56+-л з тенденцією до зниження CD8+DR+-кл; рівні CD4+56+-л не відрізнялись (рис. 5).

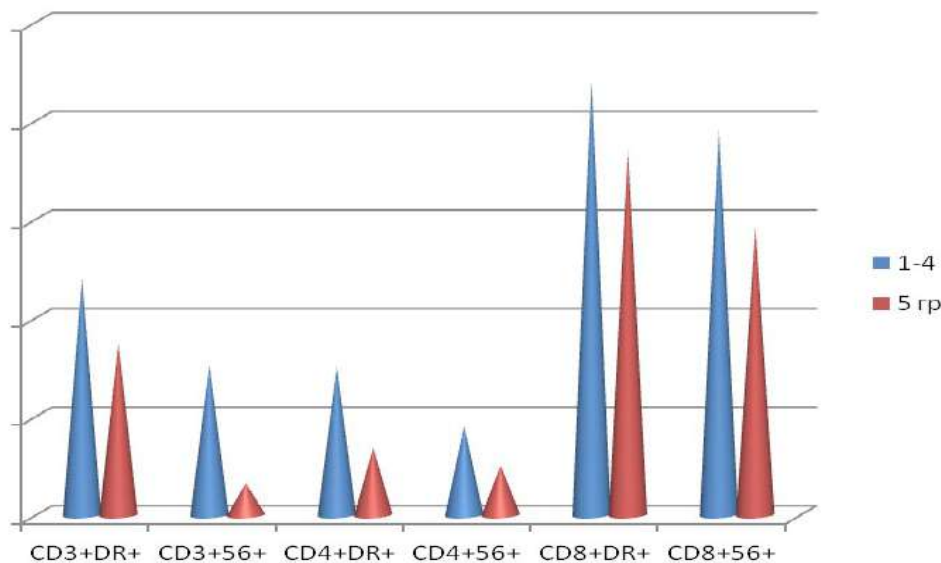


Рис. 5. Середні відносні рівні Т-л, Т-х/і та Т-с/ц з експресією CD-DR та CD-56 у жінок до 19 (1-4 гр) та після (19-28) тижнів вагітності (5 гр).

Так само достовірно зниженими в 5 гр, порівняно з попереднім терміном вагітності (1-18 тиж), були показники активованих Т-х за їх числом з експресією CD25 – 6,76 (5,43; 7,02) проти 19,3 (5,64; 28,84) ( $p=0,014$ ).

За даними рангової кореляції Спірмена, у пацієнток 5 гр виявлено прямий зв'язок показників CD4+DR+-л з CD8+DR+-л (0,736) та зворотній – з CD8+CD158a+-л (-0,632). При цьому, рівень експресії цих антигенів гістосумісності на Т-с/ц (CD8+DR+-л) також зворотно корелює з CD8+CD158a+-кл (-0,588) та CD3+CD158a+-кл (-0,747); в той же час, існує пряма кореляція між рівнями CD3+CD158a+-кл та CD8+CD158a+-кл (0,896). Тобто, рівень активованих Т-х/і та Т-с/ц з експресією DR-аг достовірно корелюють між собою та мають негативну кореляцію з кількістю тих самих лімфоцитів з інгібіторними властивостями (CD158a+). Число Т-х/і з експресією CD25 прямо корелює з їх кількістю, що мають кілерні властивості – CD4+CD56+-л (0,663).

**Висновки та їх обговорення.** Таким чином, показники, що характеризують рівень Т-клітин (CD3+), в тому числі з різними іншими CD (56 та DR) на початку вагітності (1гр) не відрізнялись від інших груп (2-4) за винятком 5 гр, коли після 20 тижня спостерігається тенденція до зниження кількості CD3+DR+-л ( $p=0,095$ ) порівняно з 1 гр і достовірно їх зменшення порівняно з такими на 10-18 тижнях вагітності, а також достовірно зниження – CD3+56+-клітин ( $<0,001$ ). Тобто, з перебігом вагітності відбувається зниження середнього рівню активованих Т-л з експресією HLA-DR, достовірно виражене після 20 тижня; високий з початку вагітності відносний рівень Т-л кілерів також достовірно знижується до норми і нижче, починаючи з 19-20 тижнів вагітності.

Виявили високий рівень клітин з поверхневими маркерами тривалої активації лімфоцитів DR в перших 4 групах ( $p=1,2,3 <0,001$ ) не тільки для Т-л, а й для Т-с/ц, а для Т-х/і в перших 3 гр з тенденцією до підвищення в 4 гр; % Т-л та Т-с/ц в 5 гр не відрізнявся від н (а Т-х/і – нижче за норму) та був достовірно меншим порівняно з 3 і 4 гр (а Т-х/і – з усіма групами). Таким чином, починаючи з 19 тижня вагітності, простежується зниження в крові рівнів активованих Т-лімфоцитів, а також їх субпопуляцій CD4+ та CD8+-кл з експресією DR як антигенів участі в регуляції імунної відповіді з розпізнаванням антигенів як свійчужий [3], що можна вважати позитивним для перебігу вагітності.

Важливою ланкою імунної відповіді є цитокинова для забезпечення кооперативної взаємодії клітин, а також їх зв'язку з ендокринною та нервовою системами. Тому доцільним є визначення стану Т-х та їх субпопуляції Т-рег, які впливають через продукцію відповідних медіаторів як на перебіг нормальної вагітності, так і фетоплацен-

тарну дисфункцію з перинатальними ускладненнями [2, 13].

Підвищення експресії рецептору до ІЛ-2 (CD25+) на CD4+-л свідчить про їх активацію на перших тижнях вагітності (1-3 гр). В той же час, протягом вагітності материнські регуляторні Т-кл мають важливе значення для встановлення імунної толерантності. Відомо, що під час вагітності регуляторні Т-клітини CD4+CD25+FOXP3+ (Т-рег) виявляються у високих рівнях у децидуальній тканині і мають здатність пригнічувати специфічні та неспецифічні реакції плода [14]. Виявлене нами поступове зниження в крові пацієнток, починаючи з 13 тижня, високих на початку вагітності рівнів CD4+CD25+-кл, до відповідного референтній гр та достовірно нижчого порівняно з першими 9 тижнями на строках 19-28 тиж, оцінюємо як нормальну захисну реакцію організму жінки зі зниженням активації імуннокомпетентних клітин. На тлі цього виникає інтерес до вивчення супресорної активності цих клітин [15], продукуючих протизапальні цитокини як прогнозопозитивні фактори для розвитку плода, але це мета інших досліджень.

На цих термінах перебігу вагітності (з 19-20 тиж) відбувається тенденція до зростання порівняно з 4 гр ( $p=0,070$ ) відносного рівня Т-кл (CD3+) та цитотоксичних клітин (CD8+) ( $p=0,075$ ) з маркерами інгібіторних властивостей CD158a, що також можна трактувати як захисну реакцію організму вагітної, спрямовану на гальмування реакції Т-л та Т-с/ц на чужорідні антигени плода.

Аналіз показників 5 гр спостереження (19-28 тиж) порівняно з попереднім строком вагітності (1-18 тиж) підтвердив достовірно зниження у жінок після 19 тиж активації клітин імунної системи за даними експресії, відповідно, CD25 для Т-х/і та DR-аг для Т-л та Т-х/і, а також кілерної здатності за маркером НК (CD56) для Т-л та Т-цитотоксичних (CD8+).

Аналіз кореляційних зв'язків показників субпопуляцій лімфоцитів з маркерами, що характеризують їх активацію (CD25, HLA-DR) або інгібіторні властивості (CD158a), антигенами НК (CD56) підтверджує думку про логічну достовірну динаміку досліджених показників в 5 гр та її позитивний характер з 19-20 тижнів вагітності.

Динамічне спостереження за вагітними жінками за даними визначених показників може бути інформативним для прогнозування ризиків та своєчасної медичної тактики втручання.

#### Висновки.

Високий відносний рівень Т-л (CD3+) перших 18 тиж вагітності після цього терміну (19-28 тиж) відповідає нормі ( $p=0,349$ ), їх % з експресією DR-аг також знижується і демонструє достовірну різницю порівняно з попереднім періодом (10-18 тиж) ( $p<0,05$ ). Після 19 тиж відбувається і

достовірне зниження числа CD3+CD56+-кл крові відносно попередніх груп (p5-1,2,3,4 <0,001).

Висока на початку вагітності рівні CD3+4+DR+ і CD3+8+DR+-л (так само, як і самих Т-х/і та Т-с/ц), поступово знижувалися з достовірною різницею порівняно з іншими гр (p<0,05) в період 19+ тиж. Активація Т-х/і за рівнями CD25+-кл змінювалась так само, і після 19 тиж показники не відрізнялась від норми (p=0,482).

Відсоток в крові Т-с/ц з маркерами натуральних кілерів (НК) CD3+8+56+ після 19 тиж вагітності достовірно знижується відносно інших груп (p5-1,2,3,4 <0,05) і відповідає н (p=0,791).

Відносна кількість Т-л, Т-х/і та Т-с/ц за числом клітин з експресією маркера їх інгібуючих властивостей CD158a+ не відрізнялась від н на всіх термінах вагітності (p>0,05), для останньої субпопуляції (CD3+8+-л) цей показник з 19 тиж демонстрував тенденцію до підвищення (p<0,100).

Виявлені особливості наведених вище показників в різні терміни вагітності та кореляційні зв'язки між ними в періоді після 19-20 тиж дозволяють визначити прогностичні маркери її перебігу.

#### **СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:**

1. Golubovskaya V., Wu L. Different Subsets of T Cells, Memory, Effector Functions, and CAR-T Immunotherapy. *Cancers (Basel)*. 2016; 8(3):36. DOI:10.3390/cancers8030036
2. Piccinni M.P., Lombardelli L., Logiodice F., Kullolli O., Romagnani S., Le Bouteiller P. T helper cell mediated-tolerance towards fetal allograft in successful pregnancy. *Clin Mol Allergy*. 2015;13:9. doi: 10.1186/s12948-015-0015-y.
3. Litvinova L.S., Gutsol A.A., Sokhonevich N.A. et al. Basic surface markers of functional activity T-lymphocytes. *Medical Immunology*. 2014;16(1): 7-26. DOI:10.15789/1563-0625-2014-1-7-26.
4. Jonuleit H., Schmitt E., Stassen M. [et al.] Identification and functional characterization of human CD4+CD25+ T cell with regulatory properties isolated from peripheral blood. *J. Exp. Med.* 2001;193:1285-1294. DOI: 10.1084/jem.193.11.1285.
5. Gaffen S.L. Signaling domains of the interleukin-2 receptor. *Cytokine*. 2001;14(2):63-77. doi: 10.1006/cyto.2001.0862.
6. Machteld M., Jagger Ann L., Evans Hayley G., van Herwijnen Martijn J. C. et al. CD4+ CD25+ Foxp3+ regulatory T cells induce alternative activation of human monocytes/macrophages. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008;104(49):19446-51. DOI: 10.1073/pnas.0706832104.
7. Levings M.K., Sangregorio R., Roncardo M.G. Human CD25+CD4+ T regulatory cells suppress naive and memory T-cell proliferation and can be expanded in vitro without loss of function. *J. Exp. Med.* 2001;193: 1295-1301. DOI: 10.1084/jem.193.11.1295.
8. Baecher-Allan C., Brown J.A., Freeman G.J., Hafler D.A. D4+CD25high regulatory cells in human peripheral blood. *J. Immunol.* 2001;167(3):1245-1253. DOI: 10.4049/jimmunol.167.3.1245.
9. Saraiva Margarida, Vieira Paulo, O'Garra Anne. Biology and therapeutic potential of interleukin-10. *J Exp Med*. 2020;217(1). doi. org/10.1084/jem.20190418.
10. Grossman W.J., Verbsky J.W., Barchet W., Colonna M., Atkinson J.P., Ley T.J. Human T-regulatory cells can use the perforin pathway to cause autologous target cell death. *Immunity*. 2004;21(4):589-601. DOI: 10.1016/j.immuni.2004.09.002.
11. Chatila T.A. Role of regulatory T cells in human diseases. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005;116(5):949-959. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.08.047.
12. Yu M.C., Su L.L., Zou L., Liu Y., Wu N., Kong L. (et al.) An essential function for beta-arrestin 2 in the inhibitory signaling of natural killer cells. *Nat Immunol*. 2008;9(8):898—907. DOI:10.1038/ni.1635.
13. Wang Wenjuan, Sung Nayoung, Gilman-Sachs Alice and Kwak-Kim Joanne. T Helper (Th) Cell Profiles in Pregnancy and Recurrent Pregnancy Losses: Th1/Th2/Th9/Th17/Th22/ Tfh Cells. *Front. Immunol*. 2020;11:2025. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.02025.
14. Salvany-Celades Maria, Van der Zwan Anita, Benner Marilen, Setrajcic-Dragos Vita, Ananda Bougleux Gomes Hannah. Three types of functional regulatory T cells control T cell responses at the human maternal-fetal interface. *Cell Reports*. 2019;27:2537–2547. https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.04.109.
15. Morozov S.A. Balance of CD4+IFN $\gamma$ + and CD4+CD25hiT-cells as early predictor of a 3-month outcome in ischemic stroke patients. *Medical Immunology*. 2020;22(4):675-684. https://doi.org/10.15789/1563-0625-BOC-1993.

**Конфлікт інтересів.** Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

## РЕЗЮМЕ

## ОСОБЛИВОСТІ Т-ЛІМФОЦИТІВ ТА ЇХ СУБПОПУЛЯЦІЙ В І-II ТРИМЕСТРАХ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ПРОБЛЕМАМИ БЕЗПЛІДНОСТІ В МИНУЛОМУ

Туманова Л.Є.<sup>1</sup>, Коломієць О.В.<sup>1</sup>, Дріяньська В.Є.<sup>2,3</sup>,  
Ромашенко О.В.<sup>3</sup>, Рябенко О.П.<sup>4</sup>, Молчанова О.О.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», м. Київ;

<sup>2</sup>ДУ «Інститут нефрології НАМН України», м. Київ;

<sup>3</sup>ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф.Возіанова НАМН України», м. Київ;

<sup>4</sup>Репродуктивна клініка «Надія», м. Київ

**Вступ.** Покращення стану народжуваності в Україні є актуальною медико-соціальною задачею, що спонукає до сучасних досліджень імунних механізмів перебігу вагітності, особливо важливих для жінок з безплідністю в анамнезі.

**Мета роботи** – визначення динаміки відносної кількості Т-лімфоцитів (Т-л) та субпопуляцій Т-х/і і Т-с/ц з різними кластерами диференціювання (CD) на різних термінах вагітності у жінок з безплідністю в минулому.

**Матеріали і методи.** За допомогою клітинного цитофлуориметра і відповідних тест-систем визначали відносні рівні імунокомпетентних клітин (кл) крові – CD3+, CD4+, CD8+, CD56+–л з експресією маркерів активації HLA-DR і CD25 або тих, що мають інгібіторні властивості – CD158a у 436 невагітних (референтна група – n) та 514 вагітних жінок (ж) із неплідністю в анамнезі на першому та другому триместрах вагітності. Аналізували особливості показників у вагітних на різних строках в групах: 1 – 4-7 (140 ж), 2 – 8-9 (163 ж), 3 – 10-12 (133 ж), 4 – 13-18 (63 ж), 5 гр – 19-28 (15 ж) тижнів (тиж) порівняно з групою n та між собою.

**Результати та їх обговорення.** Перші тижні вагітності у жінок із безплідністю в анамнезі характеризуються як високим відносним рівнем в крові Т-л та субпопуляцій Т-х/і і Тс/ц, так і їх активацією за даними експресії DR-аг і CD25 (для CD4+–л). Ці показники з 19 тиж вагітності достовірно знижувались і не відрізнялись від невагітних, а % CD3+4+25+–л були нижче референтної групи. Така сама динаміка і у Тс/ц з маркерами натуральних кілерів – CD3+8+56+–кл, відносна кількість яких після 19 тиж вагітності достовірно знижується порівняно з попереднім періодом і відповідає нормі.

Відносна кількість середніх показників Т-л, Т-х/і та Т-с/ц за числом клітин з експресією CD158a+ не відрізнялась від норми на всіх термінах вагітності, хоча середній показник CD3+8+158a+–л в період після 19 тиж мав тенденцію до підвищення. Виявлено зворотній кореляційний зв'язок числа субпопуляцій Т-л з маркерами інгібіторних властивостей (CD158a) та активації (CD25, HLA-DR) саме на цих (> 19 тиж) термінах вагітності, що є задовільним станом імунної системи для перебігу вагітності.

**Висновок.** Дослідження відносних рівнів Т-л, Т-х/і та Т-с/ц в крові, маркерів їх активації та інгібіції на різних термінах вагітності виявили особливості динаміки з достовірними кореляційними

зв'язками показників після 19-20 тижнів, що свідчить про доцільність визначення предикторів перебігу для персоніфікованого нагляду.

**Ключові слова:** Т-хелпери, Т-цитотоксичні, маркери активації лімфоцитів, вагітні, безплідність в анамнезі.

## SUMMARY

## CHARACTERISTICS OF T-LYMPHOCYTES AND THEIR SUBPOPULATIONS IN THE I-II TRIMESTES OF PREGNANCY IN WOMEN WITH PROBLEMS INFERTILITY IN THE PAST

Tumanova L.<sup>1</sup>, Kolomiets O.<sup>1</sup>, Driyanska V.<sup>2,3</sup>,  
Romaschenko O.<sup>3</sup>, Ryabenko O.<sup>4</sup>, Molchanova O.<sup>4</sup>

<sup>1</sup>SU «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova, National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv;

<sup>2</sup>SU «Institute of Nephrology of National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv;

<sup>3</sup>SU «Institute of Urology named after Acad. O.F. Vozianov of National Academy of Sciences of Ukraine», Kyiv;

<sup>4</sup>Reproductive Clinic «Nadia», Kyiv

**Introduction.** Improving the state of fertility in Ukraine is an urgent medical and social task, which prompts modern studies of immune mechanisms during pregnancy, which are especially important for women with a history of infertility.

**The purpose of the study** was to determine the dynamics of the relative number of T-lymphocytes (l) and subpopulations T-h/i, T-s/c with different clusters of differentiation (CD) at different stages of pregnancy in women with a history of infertility.

**Materials and methods.** Using a cellular cytofluorimeter and the corresponding test systems, the relative levels of immunocompetent blood cells (cl) – CD3+, CD4+, CD8+, CD56+–l with the expression of HLA-DR and CD25 activation markers or those with inhibitory properties – CD158a were determined in 436 non-pregnant women (reference group – n) and 514 pregnant women (w) with a history of infertility in the first and second trimesters of pregnancy. We analyzed the characteristics of indicators in pregnant women at different periods in groups: 1 – 4-7 (140 w), 2 – 8-9 (163 w), 3 – 10-12 (133 w), 4 – 13-18 (63 w), 5 g – 19-28 (15 w) weeks compared to group n and among themselves.

**The results and their discussion.** The first weeks of pregnancy in women with a history of infertility are characterized by a high relative level in the blood of T-l and subpopulations of T-h/i and Ts/c, as well as their activation according to the expression data of DR and CD25 (for CD4+–l). These indicators significantly decreased from 19 weeks of pregnancy and did not differ from non-pregnant women, and % CD3+4+25+–l were below the reference group. The same dynamics is inherent in Ts/c with markers of natural killers – CD3+8+56+–cl, the relative number of which after 19 weeks of pregnancy significantly decreases compared to the previous period and corresponds to the norm.

The relative number of average indicators of T-l, T-h/i and T-s/c according to the number of cells with CD158a+ expression did not differ from the norm at

all stages of pregnancy, although the average indicator of CD3+8+158a+-I in the period after 19 weeks had upward trend. An inverse correlation of the number of T-1 subpopulations with markers of inhibitory properties (CD158a) and activation (CD25, HLA-DR) was revealed at these (> 19 weeks) pregnancy periods, which is a satisfactory state of the immune system for the course of pregnancy.

**Conclusion.** The study of the relative levels of T-I, T-h/i and T-s/c in blood, markers of their activa-

tion and inhibition at different stages of pregnancy revealed peculiarities of dynamics with reliable correlations of indicators after 19-20 weeks, which indicates the feasibility of determining of course predictors for personalized supervision.

**Key words:** T-helpers, T-cytotoxic cells, markers of lymphocyte activation, pregnant women, history of infertility.

### АВТОРСЬКА ДОВІДКА

#### • Туманова Лариса Євгенівна

докторка медичних наук, професорка, завідувачка відділенням профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»

Адреса: Київ-50, вул. П. Майбороди, 8

Тел.: 067-209-22-44

E-mail: laritu@ukr.net

#### • Коломієць Олена Володимирівна

кандидатка медичних наук, старша наукова співробітниця відділення профілактики та лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України»

Адреса: Київ-50, вул. Пл. Майбороди, 8

Тел.: 067-776-82-42

E-mail: doct\_helen@ukr.net

#### • Дріянська Вікторія Євгенівна

докторка медичних наук, професорка, заст. директора, зав. лабораторії імунології ДУ «Інститут нефрології НАМН України»; гол.н.с. ДУ «Інститут урології НАМН України»

Адреса: Київ-50, вул. Дегтярівська 17-В

Тел.: 0675069622

E-mail: victoriadriyanska@gmail.com

#### • Ромащенко Оксана Василівна

докторка медичних наук, професорка, гол.н.с. ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф.Возіанова НАМН України»

Адреса: Київ-53, вул. В.Винниченка 9а

Тел.: 044 486 9984

E-mail: zakon@i.ua

#### • Рябенко Олена Павлівна

кандидатка медичних наук, завідувачка жіночої консультації репродуктивної клініки «Надія».

Адреса: Київ, вул. Максима Кривоноса, 19а

Тел.: 0675224209

E-mail: info@ivf.com.ua

#### • Молчанова Олена Олександрівна

кандидатка медичних наук, лікарка жіночої консультації репродуктивної клініки «Надія».

Адреса: Київ, вул. Максима Кривоноса, 19а

Тел.: 067 783 45 57,

E-mail: solnce.o@bigmir.net

#### • Tumanova Larysa

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the department of prevention and treatment of pus-inflammatory diseases in obstetrics, SI "Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology named after academician O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine"

Address: str. P. Majborody, 8, Kyiv

Tel.: 067-209-22-44

E-mail: laritu@ukr.net

#### • Kolomiets Olena

MD, PhD, Senior Researcher, Department of prevention and treatment of pus-inflammatory diseases in obstetrics, SI "Institute of pediatrics, obstetrics and gynecology named after academician O.M. Lukyanova of NAMS of Ukraine", Kyiv.

Address: str. P. Majborody, 8, Kyiv

Tel.: 067-776-82-42

E-mail: doct\_helen@ukr.net

#### • Driianska Victoria

Doctor of Medical Sciences, Professor, Head's assistant, chief laboratories of immunology SI "Institute of Nephrology of NAMS of Ukraine"

Address: str. Degtyarivska 17 B, Kyiv

Tel.: 0675069622

E-mail: victoriadriyanska@gmail.com

#### • Romaschenko Oksana

Doctor of Medical Sciences, Professor, SI "Institute of Urology named after Acad. O.F. Vozianov of NAMS of Ukraine"

Address: str. Vinnichenka 9a, Kyiv

Tel.: 044 486 9984

E-mail: zakon@i.ua

#### • Riabenko Olena

MD, PhD, Head of the Female Consultation of the Reproductive Clinic "Nadia", Kyiv.

Address: 19a M. Kryvonosa str., Kyiv

Tel.: 0675224209

E-mail: o.ryabenko@ivf.com.ua

#### • Molchanova Olena

MD, PhD, doctor of the Female Consultation of the Reproductive Clinic "Nadia"

Address: 19a M. Kryvonosa str., Kyiv

Tel.: 067 783 45 57,

E-mail: solnce.o@bigmir.net

Стаття надійшла до редакції 21.03.2023 р.

## АСПЕКТИ МОДИФІКАЦІЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ СЕЗОННОГО АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ

МОЇСЄЄВА Н.В., ВАХНЕНКО А.В., ОСТРОВСЬКА Г.Ю., ЗВЯГОЛЬСЬКА І.М.,  
ВЛАСОВА О.В., РУМ'ЯНЦЕВА М.О.

Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна

Робота виконана в межах ініціативної планової науково-дослідної роботи кафедри фармакології, клінічної фармакології та фармації «Фармакологічне дослідження біологічно активних речовин і лікарських засобів для розробки та оптимізації показань до їх застосування в медичній практиці» № 0120U103921, 2020-2024.

**Вступ.** В сучасному світі з його бурхливим розвитком та миттєвими трансформаціями, кліматичними та соціальними змінами, реформами систем охорони здоров'я однією із глобальних проблем залишаються алергологічні захворювання, які за останнє десятиріччя ще і мають тенденцію до суттєвого зростання [1,2]. На сьогодні, за різноманітними даними, у країнах світу частота алергічних захворювань складає 25-40% від загальної захворюваності населення, причому цей відсоток невпинно зростає. В деяких країнах за останні 10 років кількість хворих з різними формами алергічних реакцій подвоїлась [2,3,4].

В загальній структурі алергопатології одним із найпоширеніших захворювань залишається алергічний риніт (АР). В залежності від клімату та соціально-побутових особливостей різних країн, його розповсюдженість варіює в діапазоні 4-32%. Причому, навіть легкі та нетривалі симптоми АР мають небажаний вплив на психологічний стан, порушують соціальне життя людини, а також обмежують її професійну діяльність [3,5].

Серед АР питому вагу займає сезонний алергічний риніт (САР) або поліноз, якому властива сезонність, симптоми розвиваються в певну пору року та зумовлені контактом слизової оболонки із пилом рослин. Тож САР це алергологічне захворювання, яке проявляється алергічним запаленням слизової оболонки порожнини носа та викликається етіологічно значимим алергеном [2,6]. У кліматичній зоні центральної України відмічаються три регіональних піки маніфестації симптомів полінозу: весняний, літній та літньо-осінній.

Загальноновизнана тактика лікування САР включає три основні компоненти: елімінаційні заходи, фармакотерапію (місцеву та системну) та антиген-специфічну імунотерапію (АСІТ) [1,3,5,7,8]. В сучасній алергології досить багато розроблено підходів та різноманітних рекомендацій щодо АСІТ та фармакотерапії. Але фарма-

кологічні лікарські засоби поряд із бажаним клінічним ефектом мають і низку побічних впливів, що лімітують їх використання у певних груп пацієнтів. А проведення АСІТ пов'язано із перебуванням під наглядом алерголога, що в сучасних умовах не завжди можливо. Елімінаційні заходи у багатьох програмних документах, на жаль, або недостатньо висвітлені, або взагалі відсутні. При цьому елімінація причинно-значимих чинників належить до етіопатогенетичних методів лікування, особливо алергологічних захворювань. Особливого значення це набуває у випадках, коли у хворого встановлені серйозні обмеження для застосування фармакотерапії (вагітність, дитячий вік, коморбідна патологія, старечий вік). Але обмежити контакт людини з алергеном (пилком рослин, побутові алергени, професійні алергени) практично неможливо. Тому сьогодні для лікування алергічних захворювань залишається дуже актуальним застосування альтернативних методів терапії та профілактики [8]. Метод, який був би спрямований на створення бар'єру та перешкоджав би контакту дії алергену на слизову оболонку, є вельми актуальним для профілактики і лікування САР.

Серед існуючих сучасних заходів медичного призначення для лікування та профілактики САР особливу увагу привертає препарат «НАЗАФОРТ захист від алергії» (Великобританія). «Назафорт захист від алергії» це спрей для місцевого застосування, який забезпечує обмеження контакту слизової оболонки носу з етіологічно значимим алергеном та запобігає розвитку алергічної реакції, зокрема САР, діючи в якості бар'єра для інгаляційних алергенів. Мікронізована гідроксипропілметилцелюлоза реагує із вологою поверхнею слизового ендотелію носа, де формує прозорий, гелеподібний захисний бар'єр, який не заважає диханню. Це запобігає дегрануляції тучних клітин і вивільненню імуноглобуліну Е (IgE) та гістаміну. В результаті вдається уникнути алергічної реакції і розвитку

симптомів алергічного риніту. До того ж, при САР можливо почати використовувати «Назафорт захист від алергії» завчасно, за 1-2 тижні до передбачуваного початку сезону пилкування, або можна використовувати ситуаційно: за 15-30 хвилин до передбачуваного контакту з алергеном.

При аналізі літературних джерел з ефективності «Назафорту захист від алергії», маються обмежені дані про динаміку суб'єктивних симптомів у хворих на алергічний риніт, зниження вивільнення загального IgE та зміни кількості еозинофілів у периферійній крові, але доказових лабораторних даних про вплив препарату на місцевий імунітет немає.

З іншого боку, неможливо не відмітити і психоемоційний стан хворого на САР, особливо в період загострення захворювання [9,10]. Коли виникаючі та прогресуючі симптоми САР дуже часто призводять до розвитку тривожно-невротичних станів у хворих і найчастіше проявляються в емоційній лабільності, зниженні концентрації уваги, неспокою, тривожності, страху, іноді нав'язливих станів, дуже часто у вигляді мігруючого свербіжу [11,12,13]. Коли постає питання доцільності призначення додаткових лікарських засобів для боротьби із цими станами [12,14], із широкого кола заспокійливих, транквілізаторів, анксиолітиків привертає особливу увагу Атаракс (гідроксизину дигідрохлорид) (Код АТХ N05B B01), який, з огляду на седативні, транквілізуючі та антигістамінні властивості, показаний для симптоматичного лікування тривожних станів у дорослих та симптоматичної терапії алергічного свербіжу.

**Метою** даного дослідження було проведення комплексної оцінки модифікації лікування пацієнтів на САР ускладненого тривожно-невротичними розладами.

#### **Матеріали та методи дослідження.**

До програми дослідження увійшло 63 пацієнти з встановленим САР персистуючого, середньо-тяжкого перебігу з клінічними проявами ринокон'юнктивального синдрому, перебігом захворювання 2-5 років, із щорічними загостреннями. В усіх хворих встановлена сенсibiliзація до пилку дерев, злаків або бур'янів, а також різного ступеню тривожні розлади. 56 пацієнтів (89%) скаржились на періодичний, мігруючий свербіж, який з'являвся в будь-який час доби. Вікова група пацієнтів склала 17-50 років. Згідно протоколу лікування, усі хворі отримували інтраназальні глюкокортикостероїди (інГКС) по 1 дозі у кожний носовий хід 2 рази на добу. Хворі були розподілені на 3 групи: 1 група – контрольна (11 пацієнтів) отримувала лише базисну терапію: інГКС та антигістамінний препарат дезлоратадин; 2 група (26 пацієнтів) отримувала базис-

ну терапію та додатково «Назафорт захист від алергії» по одному впорскуванню в кожен ніздрю 3 рази на день; 3 група (26 пацієнтів) отримувала інГКС, «Назафорт захист від алергії», а дезлоратадин був замінений на Атаракс по 25мг 2 рази на добу. Тривалість спостереження складала 30 днів.

Усім хворим, крім загальноклінічних та біохімічних досліджень, проводився огляд ЛОР-лікаря з рентгенологічним дослідженням додаткових пазух носа, риноцитограмою, назальною пікфлуометрією, також огляд офтальмолога. Проводили імунологічну та алергологічну діагностику, що включала скарифікаційні шкірні тести, визначали фенотипи клітин CD4+, CD8+, CD22+ та імунорегуляторний індекс (IPI) відношення CD4+/CD8+ [15, 16], загальний та специфічний IgE [16,17] та рівень секреторного IgA (sIgA) у виділеннях з носу.

Протягом всього дослідження оцінювалась динаміка показників якості життя пацієнтів. Для вивчення якості життя хворих в різні періоди: загострення САР, лікування, реабілітації за допомогою загального опитувальника MOS SF-36 (MOS SF Item Short Form Health Survey). Для визначення впливу терапії на якість життя хворих проводили тест глобальної оцінки стану якості лікування хворим та лікарем. Результати тесту оцінювали за бальною системою. Пацієнти самостійно заповнювали опитувальник SF-36: спочатку лікування при надходженні до стаціонару, тобто у фазу загострення; наприкінці стаціонарного лікування (на 12-14 день); а також на 30 добу. Для оцінки рівня тривожного/депресивного стану використовували опитувальник HADS і самоопитувальник CES-D. Оцінювали тяжкість стану пацієнта по Госпітальній шкалі тривоги і депресії (HADS) [18]. Психологічний статус визначали в день госпіталізації і при виписці.

Статистичні розрахунки виконували з використанням пакета програм «STASTICA for Windows 8.0». Застосовано непараметричні методи статистичного аналізу. Для порівняння кількісних показників у незв'язаних групах використовувався критерій Манн-Уїтні, у залежних – критерій Вілкоксона. Для порівняння частот бінарної ознаки у двох незв'язаних групах застосовувався критерій Фішера; у випадках, коли частоти були менше 10 – критерій 2 з поправкою Йейтса. Аналіз зв'язку двох ознак проводився методом Спірмена. Відмінності вважали достовірними за рівня статистичної значимості менше 0,05.

#### **Результати.**

При проведенні алергологічного обстеження в усіх хворих (100%) встановлено сенсibiliзацію до пилок дерев – 13 пацієнтів (20,63%), злакових трав – 9 (14,29%),



бур'янів – 11 (17,46%), дерев та бур'янів – 12 (19,05%), злакових та бур'янів – 18 (28,57%). Основними ознаками терапевтичної ефективності вважались: позитивна динаміка перебігу АР (зникнення закладеності носу, чхання, ринореї, стікання слизу по задній стінці глотки, гіперемії та набряку слизової оболонки носу за даними передньої риноскопії). Також ефективність лікування визначали відповідно до позитивної динаміки клініко-лабораторних показників, які оцінювали за чотирибальною шкалою. Показники якості лікування склали: у 1 групі (контроль): відмінний результат – 2 пацієнта (18,18%), добрий – 6 (54,55%), без змін – 2 (18,18%), негативний – 1 (9,09%); у 2 групі: відмінно – 10 (38,46%), добре – 14 (53,85%), без змін – 2 (7,69%), негативно – 0 (0%); у 3 групі відмінно – 20 (76,92%), добре – 5 (19,23%), без змін – 1 (3,85%), негативно – 0 (0%).

Пацієнти 2 та 3 груп відмічали покращання вже на 2 день лікування, так зменшувалась закладеність носу і набряк слизової оболонки. В цих групах на 10 добу лікування було досягнуто повного терапевтичного ефекту, базисну терапію було скорочено за рахунок зменшення кратності застосування або повної відміни інГКС. У групах повністю відмовились від інГКС: 1 – 0 хворих (0%), 2 групі – 18 (69,23%), 3 групі – 20 (76,92%), але зберігали застосування «Назафору захист від алергії» протягом 3 тижнів. При порівнянні клінічного перебігу можна відмітити, що в групах 2 та 3 ефект наставав на 2 дні швидше. У контрольній групі 3 пацієнтів потребували додаткового застосування деконгестантів та антилейкотриєнових препаратів.

При проведенні загальноклінічного обстеження у 54 (85,71%) пацієнтів була виявлена еозинофілія в периферійній крові, середній показник становив  $9,26 \pm 2,6\%$ . Вміст еозинофілів у риноцитограмі було підвищено у 49 (77,78%) пацієнтів, середній вміст склав  $8,9 \pm 3,5\%$ . Слід відмітити, що після проведеного лікування у 1 групі зберігалась еозинофілія крові та риноцитограмі у 3 (27,27%) хворих, в 2 групі – у 9 (34,62%) хворих, у 3 групі – у 8 (30,77%) хворих. Найімовірніше це пов'язано з тим, що 2 та 3 групи відміняли або значно зменшували прийом інГКС.

При проведенні імунологічного дослідження до проведення лікування були виявлені істотні зміни субпопуляційного співвідношення лімфоцитів, відмічали збільшення CD4+ клітин до  $49,39 \pm 13,06\%$ ; зменшення CD8+ до  $17,06 \pm 9,02\%$  порівняно з нормою, зростало середнє значення імунорегуляторного індексу (IPI), як одного з ключових інтегральних показників імунітету, що свідчило про виразність імунологічного процесу. При цьому спостерігали значну активацію гуморальної ланки імунітету:

збільшення пропорції антитіло продукуючих CD22+ до  $40,17 \pm 7,62\%$  і значне зростання IgE в сироватці крові до  $281,83 \pm 98,18$  МО/мл та збільшення вмісту sIgA в назальному секреті до  $18,97 \pm 4,65$  мг/л.

Аналіз змін імунологічних показників у пацієнтів до та після лікування показав в контрольній групі: CD4+ з  $49,39 \pm 13,06$  до  $42,75 \pm 12,94$ ; CD8+ з  $18,81 \pm 9,63$  до  $18,21 \pm 9,46$ ; IPI з  $2,63 \pm 0,99$  до  $2,3 \pm 0,93$ ; IgE з  $275,73 \pm 92,21$  до  $196,87 \pm 97,64$ ; sIgA з  $17,83 \pm 6,49$  до  $16,26 \pm 5,83$ , які не мали достовірних змін і тільки CD22+ достовірно знижувались з  $39,38 \pm 12,22$  до  $25,23 \pm 10,86$  ( $p \leq 0,05$ ). В групі 2 достовірно змінювались майже усі показники: CD4+ з  $50,94 \pm 12,9$  до  $39,87 \pm 11,18$  ( $p \leq 0,05$ ), CD8+ з  $17,06 \pm 9,02$  до  $19,82 \pm 9,13$  ( $p \leq 0,05$ ), IPI з  $2,99 \pm 1,21$  до  $2,01 \pm 1,17$  ( $p \leq 0,05$ ), CD22+ з  $39,5 \pm 10,35$  до  $36,14 \pm 11,88$  ( $p \leq 0,05$ ), IgE з  $281,83 \pm 98,18$  до  $183,76 \pm 83,53$  ( $p \leq 0,05$ ), окрім вмісту sIgA в назальному секреті з  $18,71 \pm 7,37$  до  $15,43 \pm 6,78$ . Подібну картину ми спостерігали і в групі 3: CD4+ з  $50,35 \pm 9,86$  до  $38,95 \pm 8,16$  ( $p \leq 0,05$ ), CD8+ з  $17,23 \pm 7,04$  до  $20,19 \pm 4,15$  ( $p \leq 0,05$ ), IPI з  $2,92 \pm 1,4$  до  $1,93 \pm 1,97$  ( $p \leq 0,05$ ), CD22+ з  $40,17 \pm 7,62$  до  $36,02 \pm 9,85$  ( $p \leq 0,05$ ), IgE з  $279,54 \pm 84,76$  до  $187,65 \pm 85,38$  ( $p \leq 0,05$ ), sIgA в назальному секреті з  $18,9 \pm 4,65$  до  $15,38 \pm 7,12$ .

При дослідженні якості життя хворих були виявлені зміни багатьох параметрів. Так, в контрольній групі достовірно змінювався тільки показник життєвої активності (VT). В клінічній групі 2 при підключенні до лікування тільки «Назафору захист від алергії» достовірно покращувались показники життєвої активності (VT), фізичного функціонування (PF), показник загального здоров'я (GH). Однак показники психологічного статусу пацієнтів: прояви тривоги (шкала HADS, бали), прояви депресивності (шкала HADS, бали), прояви депресивності (опитувальник CES-D, бали) не мали достовірних змін. В контрольній групі всі ці показники також не мали достовірних змін.

В групі 3 модифікація терапії призводила не тільки до достовірного покращення показника загального здоров'я (GH), життєвої активності (VT), рольового функціонування (RP), фізичного функціонування (PF), а також нормалізації психічного здоров'я (MH), емоційного функціонування (RE), що обумовлювало підвищення стресостійкості хворих. Показники психологічного статусу пацієнтів: прояви тривоги, депресивності по шкалам спеціалізованих опитувальників також мали достовірні покращення.

Довгострокові дослідження підтверджували стійке підвищення стресостійкості хворих в групі 3, що підтверджувалось зменшенням кількості проявів тривожності.

**Обговорення та висновки.**

Аналіз проведеної модифікації лікування показав, що в групах застосування «Назафорт захист від алергії» клінічний ефект настав на 2 дні швидше, значна кількість пацієнтів зменшила базисну терапію, в основному за рахунок інГКС, та продовжила застосування препарату в комплексній терапії до кінця спостереження.

Треба відмітити, що у більшості пацієнтів виявлена еозинофілія в периферійній крові та у риноцитограмі до лікування, але після проведеного лікування у 1 групі еозинофілія зберігалась у крові та риноцитограмі у меншій кількості хворих, ніж у групах 2 та 3, що найімовірніше пов'язано з відміною або значним зменшенням прийому інГКС.

До проведення лікування були виявлені істотні зміни субпопуляційного співвідношення лімфоцитів: збільшення CD4+ лімфоцитів, зменшення CD8+, зростання імунорегуляторного індексу (IPI), як одного з ключових інтегральних показників імунітету, що свідчило про виразність імунологічного процесу. При цьому спостерігалась значна активація гуморальної ланки імунітету: збільшення CD22+ клітин і значне зростання IgE в сироватці крові та збільшення вмісту sIgA в назальному секреті. В результаті проведеного лікування в контрольній групі з базовою терапією достовірно змінювались лише кількість CD22+ лімфоцитів, в групі 2 та в групі 3 при модифікації терапії «Назафортом захист від алергії» спостерігалась схожа картина, коли майже усі імунологічні показники мали достовірні позитивні зміни, в тому числі IgE в сироватці крові, окрім sIgA в назальному секреті.

В групі при модифікації лікування Атараксом спостерігали найбільш виражене покращення психоемоційного стану пацієнтів, достовірно поліпшувалось загальне здоров'я, життєва активність, рольове функціонування, фізичне функціонування, а також нормалізація психічного здоров'я, емоційного функціонування, що обумовлювало підвищення стресостійкості хворих. Показники психологічного статусу пацієнтів: прояви тривоги, депресивності по шкалам спеціалізованих опитувальників також мали достовірні покращення.

Довгострокові дослідження підтверджували стійке підвищення стресостійкості хворих в групі 3, що підтверджувалось зменшенням кількості проявів тривожності, чого не спостерігалось у групах 1 та 2.

Таким чином, можна зробити висновки, що модифікація базової терапії CAP «Назафортом захист від алергії» призводила до модуляції імунної відповіді у вигляді зниження алергічної реакції, посиленню та більш швидкому досягненню клінічного ефекту, зменшенню потреби у застосуванні інгаляційних глюкокортикостеро-

їдів. І хоча він є ефективним захистом від контакту алергену з шоківим органом (слизовою оболонкою носової порожнини) та може бути рекомендованим до застосування при лікуванні CAP різного ступеню тяжкості, однак його окреме застосування не досягає достатнього ефекту на психоемоційний стан хворих, тому комбінація «Назафорт захист від алергії» та Атаракс представляється найбільш вдалою, і значно покращувала фізичний і психоемоційний стан пацієнтів з CAP, ускладненого тривожними розладами. Така комбінація обумовлювала підвищення стресостійкості хворих.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:**

1. Knight J., Nigam Y. (2021) The lymphatic system 4: allergies, anaphylaxis and anaphylactic shock. *Nursing Times*, 117: 54–58.
2. Fokkens W.J., Lund V.J., Hopkins C. et al. (2020) European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*, 58 (Suppl. S29): 1–464. doi: 10.4193/Rhin20.600.
3. Emeryk A., Maksymiuk J., Janeszek K. (2019) New guidelines for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Postepy Dermatol Alergol.*, 36(3): 255–260.
4. Chistik T. (2016) Modern possibilities in the treatment of allergic rhinoconjunctivitis and urticaria: focus on bilastine (Nixar®). *News of Medicine and Pharmacy*, 5(574): 3–4.
5. Broek J.L., Bousquet J., Agache I. et al. (2017) Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 140(4): 950–958.
6. Zuberbier T., Aberer W., Asero R. et al. (2018) The EAACI/GA LEN/EDF/WAO guideline for the definition, classification, diagnosis and management of urticaria. *Allergy*, 73(7): 1393–1414. doi: 10.1111/all.13397.
7. Shabanov D.V., Lutkovskaya Ju.E. (2020) Actual Antihistamine Therapy. *Medical Council*, 16: 26–35. doi: 10.21518/2079–701X-2020–16–26–35.
8. Wang X.Y., Lim-Jurado M., Prepageran N. et al. (2016) Treatment of allergic rhinitis and urticaria: a review of the newest antihistamine drug bilastine. *Ther. Clin. Risk. Manag.*, 12: 585–597. doi:10.2147/TCRM.S105189.
9. Vermetten E., Frankova I., Carmi L. et al. (Eds.) (2020) Risk management of terrorism induced stress: NATO Science for Peace and Security Series, Sub-series E: Human and Societal Dynamics, 148. IOS Press. The Netherlands.
10. Morina N., Hoppen T. H., Priebe S. (2020) Out of sight, out of mind: refugees are just the tip of the iceberg. An illustration using the cases

of depression and posttraumatic stress disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 11: 179.

11. Moisieieva N. V., Burya L. V., Kapustianskaya A. A., Kolenko I.A., Rummyantseva M.A., Shumeiko O.H. (2018). Comprehensive patterns of comorbidity: copd and depression. *Aspects of treatment / Wiadomo ci Lekarskie*. – 2018. – Т. LXXI, Nr 3.– P. 395-399.
12. Khorram-Manesh A., Burkle F.M., Goniewicz K., Robinson Y. (2021) Estimating the Number of Civilian Casualties in Modern Armed Conflicts — A Systematic Review. *Frontiers in public health*, 9. doi.org/10.3389/fpubh.2021.765261
13. Mahmood H.N., Ibrahim H., Goessmann K. et al. (2019) Post-traumatic stress disorder and depression among Syrian refugees residing in the Kurdistan region of Iraq. *Conflict Health*, 13(1): 1.
14. Dro ek B., Rodenburg J., Moyene-Jansen A. (2020) «Hidden» and diverse long-term impacts of exposure to war and violence. *Frontiers in Psychiatry*, 10: 975. doi.org/10.3389/fpsy.2019.00975.
15. Алергічний риніт. Специфічна імунодіагностика та імуноterapia : метод. вказ. для студентів та лікарів-інтернів / упор. П.Г. Кравчун, В.Д. Бабаджан, О.В. Ломакіна та ін. – Харків : ХДМУ, 2013. – 20 с.
16. Імунологія : підручник / за ред.: Л. В. Кузнецової, В. Д. Бабаджана, Н. В. Харченко. – Вінниця : Меркьюрі-Поділля, 2013. – 565 с.
17. Порівняльний аналіз визначення специфічних іgЕ у сироватці та результатів непрямго тесту дегрануляції базофілів у хворих на медикаментозну алергію / В. Д. Бабаджан, О. С. Єрмак, Л. Б. Амер, І. А. Асика, Г. М. Мороз, Л. А. Москаленко // Сучасні питання алергології : науково-практична конференція, 2–3 квітня 2019 р., м. Дніпро / Дніпропетровська медична академія Міністерства охорони здоров'я України. – Дніпро, 2019. – С. 4.
18. Черногорюк Г.Э., Фисенко А.Ю., Рослякова Е.П., Михайлова А.А., Рачковский М.И., Варвянская Н.В., Санжаровская М.С., Антипов С.И., Шепелева Е.Г. Коррекция тревоги и депрессии у пациентов при обострении хронической обструктивной болезни легких // *Современные проблемы науки и образования*. – 2014. – № 6.

## РЕЗЮМЕ

### АСПЕКТИ МОДИФІКАЦІЇ фармакотерапії СЕЗОННОГО АЛЕРГІЧНОГО РИНИТУ

Моїсєєва Н.В., Вахненко А.В., Островська Г.Ю., Звягольська І.М., Власова О.В., Рум'янцева М.О.

Полтавський державний медичний університет, Полтава, Україна

**Вступ.** В сучасному світі з його бурхливим розвитком та миттєвими трансформаціями, кліматичними та соціальними змінами, реформами систем охорони здоров'я однією із глобальних проблем залишаються алергологічні захворювання, які за останнє десятиріччя ще й мають тенденцію до суттєвого зростання. В загальній структурі алергопатології одним із найпоширеніших захворювань залишається алергічний риніт. Серед ринітів питому вагу займає сезонний алергічний риніт (САР). Загальновизнана тактика лікування САР включає три основні компоненти: елімінаційні заходи, фармакотерапію та антиген-специфічну імуноterapia. Два останні мають багато різноманітних варіантів, але елімінаційні заходи у багатьох програмних документах недостатньо висвітлені, або взагалі відсутні. Неможливо ігнорувати психоемоційний стан хворого на САР, особливо в період загострення захворювання, коли виникаючі та прогресуючі симптоми САР дуже часто призводять до розвитку тривожно-невротичних станів у хворих.

**Мета:** проведення комплексної оцінки модифікації лікування пацієнтів на САР, ускладнений тривожно-невротичними розладами.

**Матеріали та методи дослідження.** Досліджувались хворі на САР в стадії загострення на тлі тривожних розладів. Проводились імунологічні дослідження, оцінка динаміки показників якості життя пацієнтів, оцінювався рівень тривожного/депресивного стану. В клінічній групі запропоновано варіант модифікацію терапії.

**Результати.** У пацієнтів на САР в стадії загострення на тлі тривожних розладів були виявлені істотні зміни субпопуляційного співвідношення лімфоцитів, зростання імунорегуляторного індексу, що свідчило про виразність імунологічного процесу. При цьому спостерігалась значна активація гуморальної ланки імунітету: збільшення і значне зростання ІgЕ в сироватці крові та збільшення вмісту ІgА в назальному секреті. У більшості пацієнтів виявлена еозинофілія в периферійній крові та у риноцитогамі до лікування. При дослідженні якості життя хворих були виявлені зміни багатьох параметрів.

**Висновки та їх обговорення.** Аналіз проведеної модифікації лікування показав, що в групах застосування «Назафоту захист від алергії» клінічний ефект наставав раніше, скорочувалась базисна терапія за рахунок інгаляційних глюкокортикостероїдів. В групах при модифікації терапії «Назафотом захист від алергії» майже всі імунологічні показники мали достовірні позитивні зміни, при базовій терапії покращувались поодинокі показники. В групі модифікації лікування Атарак-

сом спостерігали найбільш виражене покращення психоемоційного стану пацієнтів, показники психологічного статусу мали достовірні позитивні зміни. Довгострокові дослідження підтверджували стійке підвищення стресостійкості хворих, що підтверджувалось зменшенням кількості проявів тривожності. Модифікація базової терапії САР «Назафортом захист від алергії» призводила до модуляції імунної відповіді у вигляді зниження алергічної реакції, посиленню та більш швидкому досягненню клінічного ефекту, зменшенню потреби в застосуванні інгаляційних глюкокортикостероїдів. І хоча він є ефективним захистом від контакту алергену з шокним органом (слизовою оболонкою носової порожнини) та може бути рекомендованим до застосування при лікуванні САР різного ступеню тяжкості, однак його ізольоване застосування не досягає достатньо позитивного ефекту на психоемоційний стан хворих, тому комбінація «Назафорт захист від алергії» та Атараксу представляється найбільш вдалою, яка значно покращувала фізичний і психоемоційний стан пацієнтів з САР, ускладненого тривожно-невротичними розладами. Така комбінація обумовлювала підвищення стресостійкості хворих.

**Ключові слова:** сезонний алергічний риніт, поліноз, комплексна терапія САР, бар'єрні протиалергічні засоби.

## SUMMARY

### ASPECTS OF MODIFICATION OF PHARMACOTHERAPY OF SEASONAL ALLERGIC RHINITIS

*Moiseieva N., Vakhnenko A., Ostrovska G., Zvyagolska I., Vlasova O., Rumyantseva M.*

Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

**Introduction.** In the modern world, with its rapid development and instant transformations, climatic and social changes, reforms of health care systems, allergic diseases remain one of the global problems, which in the last decade also tend to increase significantly. In the general structure of allergic pathology, allergic rhinitis remains one of the most common diseases. Among rhinitis, the share is occupied by seasonal allergic rhinitis (SAR). The generally accepted tactics for the treatment of SAR includes three main components: elimination measures, pharmacotherapy and antigen-specific immunotherapy, the last two have many different options, but elimination measures in many policy documents are not sufficiently covered or absent at all. It is impossible to ignore the psycho-emotional state of a patient with SAR, especially during an exacerbation of the disease. When emerging and progressive symptoms of SAR often lead to the development of anxiety-neurotic conditions in patients.

**The goal** is to conduct a comprehensive assessment of the modification of the treatment of patients with SAR complicated by anxiety-neurotic disorders.

**Materials and methods.** Patients with SAR in the acute stage on the background of anxiety disorders were studied. Immunological studies were carried out, an assessment of the dynamics of indicators of the quality of life of patients, the level of anxiety / depression was assessed. In the clinical group, a variant of therapy modification was proposed.

**The results.** Significant changes in the subpopulation ratio of lymphocytes, an increase in the immunoregulatory index, which indicated the severity of the immunological process, were revealed in SAR patients in the acute stage against the background of anxiety disorders. At the same time, a significant activation of the humoral link of immunity was observed: an increase and a significant increase in IgE in the blood serum and an increase in the content of sIgA in the nasal secretion. In most patients, eosinophilia was found in the peripheral blood and in the rhinocytogram before treatment. In the study of the quality of life of patients, changes in many parameters were found.

**Discussion and conclusion.** Analysis of the modification of the treatment showed that in the groups of application of "Nazafort Allergy Protection" the clinical effect occurred earlier, the basic therapy was reduced due to inhaled glucocorticosteroids. In the groups with the modification of therapy with "Nazafort Allergy Protection", almost all immunological parameters had significant positive changes, with basic therapy, single indicators improved. In the Atarax treatment modification group, the most pronounced improvement in the psycho-emotional state of patients was observed; indicators of the psychological status had significant positive changes. Long-term studies confirmed a steady increase in the stress resistance of patients, which was confirmed by a decrease in the number of anxiety manifestations. Modification of the basic ATS therapy "Nazafort Allergy Protection" led to the modulation of the immune response and a decrease in the allergic reaction, an increase and a faster achievement of the clinical effect, and a decrease in the need for the use of inhaled glucocorticosteroids. Despite the fact that it is an effective protection against contact of the allergen with the shock organ (nasal mucosa) and can be recommended for use in the treatment of SAR of varying severity, however, its isolated use does not lead to a sufficient positive effect on the psycho-emotional state of patients. Therefore, the combination of "Nazafort Allergy Protection" and Atarax seems to be the most successful, which significantly improved the physical and psycho-emotional state of patients with SAR, complicated by anxiety and neurotic disorders. This combination led to an increase in the stress resistance of patients.

**Keywords:** seasonal allergic rhinitis, pollinosis, complex therapy of SAR, barrier antiallergic drugs.

АВТОРСЬКА ДОВІДКА

• **Моїсєєва Наталія Віталіївна**

Полтавський державний медичний університет  
К.м.н., асистент кафедри фармакології, клінічної фармакології та фармації  
Адреса: 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23  
Тел.: +380662940234  
E-mail: natashysh@ukr.net

• **Вахненко Андрій Вікторович**

Полтавський державний медичний університет  
К.м.н., доцент кафедри фармакології, клінічної фармакології та фармації  
Адреса: 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23  
Тел.: +380509274949  
E-mail: allergologiaandrej@gmail.com

• **Островська Галина Юрїївна**

Полтавський державний медичний університет  
К.м.н., доцент кафедри фармакології, клінічної фармакології та фармації  
Адреса: 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23  
Тел.: +380501559839  
E-mail: ostrovskaagalina056@gmail.com

• **Звягольська Ірина Миколаївна**

Полтавський державний медичний університет  
К.біол.н., доцент кафедри мікробіології, вірусології та імунології  
Адреса: 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23  
Тел.: +380507560148  
E-mail: zviaholska.irina@gmail.com

• **Власова Олена Вікторівна**

Полтавський державний медичний університет  
К.м.н., доцент кафедри фармакології, клінічної фармакології та фармації  
Адреса: 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23  
Тел.: +380507562248  
E-mail: igorv6464@ukr.net

• **Рум'янцева Марія Олександрівна**

Полтавський державний медичний університет  
К.м.н., асистент кафедри педіатрії №2  
Адреса: 36011, м. Полтава, вул. Шевченка, 23  
Тел.: +380667010830  
E-mail: Marichka.rum271082@gmail.com

• **Moisieieva Nataliia**

Poltava State Medical University  
Ph.D., assistant of the department of pharmacology, clinical pharmacology and pharmacy  
Address: 36011, Poltava, str. Shevchenko, 23  
Tel.: +380662940234  
E-mail: natashysh@ukr.net

• **Vakhnenko Andrii**

Poltava State Medical University  
Ph.D., associate professor of the department of pharmacology, clinical pharmacology and pharmacy  
Address: 36011, Poltava, str. Shevchenko, 23  
Tel.: +380509274949  
E-mail: allergologiaandrej@gmail.com

• **Ostrovska Halyna**

Poltava State Medical University  
Ph.D., associate professor of the department of pharmacology, clinical pharmacology and pharmacy  
Address: 36011, Poltava, str. Shevchenko, 23  
Tel.: +380501559839  
E-mail: ostrovskaagalina056@gmail.com

• **Zvyagolska Iryna**

Poltava State Medical University  
Doctor of Biology, Associate Professor of the Department of Microbiology, Virology and Immunology  
Address: 36011, Poltava, str. Shevchenko, 23  
Tel.: +380507560148  
E-mail: zviaholska.irina@gmail.com

• **Vlasova Olena**

Poltava State Medical University  
Ph.D., associate professor of the department of pharmacology, clinical pharmacology and pharmacy  
Address: 36011, Poltava, str. Shevchenko, 23  
Tel.: +380507562248  
E-mail: igorv6464@ukr.net

• **Rumyantseva Maria**

Poltava State Medical University  
Ph.D., assistant of the Department of Paediatrics No. 2  
Address: 36011, Poltava, str. Shevchenko, 23  
Tel.: +380667010830  
E-mail: Marichka.rum271082@gmail.com  
pharmacology@pdmu.edu.ua

*Стаття надійшла до редакції 06.04.2023 р.*

## THE PROGNOSIS OF INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION OF FETUS AT DIFFERENT TERMS OF PREGNANCY IN THE CASE OF MICROELEMENTOSIS

TUROVA L.

Department of Clinical Immunology and Allergology with the Section of Medical Genetics of the Bogomolets National Medical University

**Introduction.** Prediction of the development of intrauterine growth retardation (IGR) – means to predict with certain probability degree of the possibility of this syndrome in certain groups of pregnant women with a help of a set of anamnestic, clinical and instrumental and laboratory data [1, 2].

It is important to predict the possibility of IGR at the first prenatal visit of the pregnant. The criteria that can be suspected the possibility of this syndrome is weight of pregnancy, age, presence of extra genital and gynecologic pathology, burdened obstetric anamnesis, bad habits.

Generally, prediction in obstetric practice began in the second part of the 20th century. It allows you to optimize the formation of risk groups, improve the quality of dispensary observation of pregnancy. It is accompanied by decrease in frequency of complications of pregnancy (miscarriage, gestosis, polyhydramnios, placental insufficiency, fetal IGR and intrauterine hypoxia) and perinatal mortality, to save time at term pregnancy, fetal functional abilities [3, 4].

Lack of prediction algorithms IGR in pregnant women, high demand for them was the push for our formation type of forecasting the development of the given syndrome.

The purpose is to create an adequate, informative and proof model of early prediction of IGR in pregnant women.

**Materials and investigation methods.** Predictions of IGR were carried out by regression analysis. The software packages «Statistica» («StatSoft Inc.», USA and also the Russian version of the program «StatSoft Russia»), the software package PRYAM (planning, analysis and regression models) were used for the simulation.

Model was grounded on data inspection of 30 women who gave birth to babies with IUGR and their newborns. The checking of the created model

was made on data holding on tracking 30 babies of the studied groups.

**Results and their discussions.** Prediction of IGR was conducted on the ground of estimation of fetal weight that is the most sensitive criteria of pathological symptoms. During clinical researches of all received laboratory- instrumental indicators only three options were the potential regressors: the content of zinc, iron and lead in blood as they are the most correlated ones with the degree of severity of the given syndrome and changes of newborn weight.

Taking into account the relatively high intercorrelation regressors in biological models the algorithm of step inclusion of regressors was used in the work, the essence of which is that each next step to the regression equation included that prognostic sign, which has the largest partial correlation coefficient in magnitude. Then, using the regression equation for this prognostic sign is estimated the value of the dependent variable. After this, from the factual values of the dependent variable values predicted by this regression equation are subtracted. Then there is the estimation the partial correlation coefficients obtained residue and prognostic features that have not yet entered the equation. Each of all these stages a prognostic sign included in the equation as most informative or off as not informative.

During the incremental inclusion of regressors the most significant predictors (factors) were selected:

Y – Weight of the fetus

X1 – the content of zinc in blood serum of mothers who gave birth to babies with IGR (mmol / l)

X2 – the iron content in blood serum of mothers who gave birth to babies with IGR (mmol / l)

X3 – lead content in blood serum of mothers who gave birth to babies with IGR (mmol / l).

Table 1

Features predictors selected for analysis

	$\beta$	standard error $\beta$	B	standard error B	t (44)	P	partial correlation
X1	0.0984	0.0383	12.753	1.27	2.5724	0.0221	0.9655
X2	0.0782	0.0566	12.425	1.059	1.38174	0.1887	0.9708
X3	-1.5699	0.8448	0.129	0.0381	-1.8583	0.0843	-0.9148

Table 2

Descriptive statistics of multiple regression equation

Regression statistics					
Multiple R			0.982296053		
R-squared			0.964905536		
Normalized R-squared			0.957385293		
Standard error			0.054757177		
Observations			30		
Dispersion analysis					
Factor	df	SS	MS	F	F
Regression	5	1.154134233	0.384711411	128.3077716	2.02822 E-10
The remaining	24	0.041976879	0.002998348		
Total	29	1.196111111			

Table 1 shows descriptive statistics of variables X1 X3, which are included into mathematical models, and their report on the characteristic. As it is seen from this table, the value of co- partial correlation coefficients are at acceptable level, which indicates the acceptable level intercolinearnist independent variables with each other. All values of p for multiple regression coefficients were acceptable for medical research level ( $p < 0.05$ ).

For values of standardized regression coefficient the most significant predictor in mathematical model is X1, followed by in descending order of X2, X3.

The analysis returned the following multiple regression equation:

The given equation describes the multiple regression mathematic relationship between the dependent variable (weight plane – da – V) and 3 of the main predictors (independent variables – X1- X3).

Statistical characteristics of regression equations are presented in Table 2. The coefficient of multiple correlations (multiple R) says about the strong linear relationship of all the independent variables with the weight of the fetus. The critical value of multiple R and the residual variance

0.002998348 say about the significance of the coefficient of multiple correlations.

The coefficient of determination (R-square) indicates that our equation describes 96.49% of variation of the dependent variable that is a good indicator. Other features of researched regression equation: normalized R-square, value of Fisher criterion (F), the number of degrees of freedom for Fisher's exact test (df) and standard error estimation equation indicate a low degree of dispersion of the difference between actual and predicted values of the dependent variable.

In order to in-depth study of the adequacy of the model the detailed analysis of the residual regression equation was made. The given analysis showed their normal distribution and absence of significant emissions. This indicates out the correct structure of the built model.

For checking that the model is working, we developed a program in Delphi programming language interface Figure 1. With its help the IGR of the additional group pregnant women and their infants (n=30) was predicted. This program allows you to calculate the weight of the child, with the data content of zinc, iron and lead in the blood serum of mothers with gestational considering.

For this in the window of data enter the value 3 automatically gives estimated fetal weight and the independent variables, press OK and the program limits of its oscillation (Fig.).

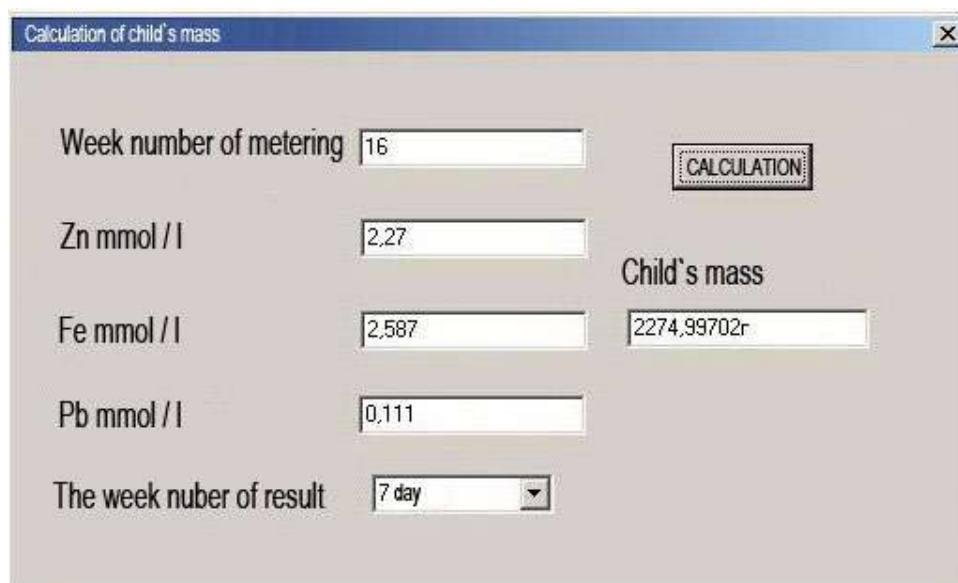


Figure 1. An example of the developed program.

The basis of the program work by multiple regression equations are established, that have the general form:

$$M = A1X1 + A2X2 + A3X3,$$

Where M – weight of the child

A1, A2, A3 – coefficients

X1 – the content of Zn in maternal blood, mmol / l

X2 – the content of Fe in the mother's blood, mmol / l

X3 – the content of Pb in maternal blood, mmol / l

The coefficients in the regression model on different stages of pregnancy are below. Analysis conducted using the package "Data Analysis" software Microsoft Excel.

**16th week**

	Birth	7th day	13th day	25th day
A1	8628.784	-8359.73	-9777.38	-13197
A2	6594.8	-8214.76	9537.01	12621.71
A3	0	0	0	0

**24th week**

	Birth	7th day	13th day	25th day
A1	7618.948	-1770.38	-2273.18	-3875.7
A2	-4053.03	1583.823	1934.318	2954.462
A3	0	0	0	0

**30th week**

	Birth	7th day	13th day	25th day
A1	0	0	0	0
A2	259.8581	290.2236	318.4026	355.2882
A3	0	0	0	0



35th week

	Birth	7th day	13th day	25th day
A1	0	0	0	0
A2	178.7169	199.3354	218.6893	244.0244
A3	0	0	0	0

40th weeks (birth)

	7th day	13th day	25th day
A1	124.9558	169.1491	158.2139
A2	34.77612	8.857339	44.05476
A3	2590.634	2623.416	2688.081

It should be noted that the possibility of statistical package «Statistica» and comfortable interface is designed for user, allowed us to solve the problem of prediction successfully.

It is necessary to pay attention to the fact that the model functions only in the values of regressors that used in its construction:

$$10.81 < X1 < 14.69$$

$$10.55 < X2 < 14.61$$

$$0.075 < X3 < 0.18$$

The mathematical model allowed predicting IUGR fetus and newborn with a high sensitivity and specificity. Percents of pseudo positive and pseudo negative results are low. Prognostic value of negative result (13%) lowers comparing with the prognostic value of positive result (84%).

**Conclusion.** With the help of method of multiple linear regressions it got right to create a mathematical model prediction of IUGR in pregnant women at different stages of pregnancy. The created method of forecasting with the using advanced methods of researching content of micro elements in biological environments has been proposed for the first time and deserves attention. Using the proposed method of prediction will allow the clinical practice of Obstetricians and Gynecologists, perinatologist to carry out the complex treatment-preventive maintenance measures to reduce maternal and perinatal morbidity and mortality.

REFERENCES:

1. Trends in Neonatal Morbidity and Mortality for Very Low Birthweight Infants / A.A.Fanaroff, B.J.Stoll, L.L.Wright [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2007. – February. – P. 147: e1-e8.
2. A randomized controlled trial of post-extubation bubble continuous positive airway pressure versus Infant Flow Driver continuous positive airway pressure in preterm infants with respiratory distress syndrome / S.Gupta, S.Sinha, W.Tin [et al.] // Journal of Pediatrics. – 2009. – May. – P.154:645-650.
3. *Dumpa V.* Type and timing of ventilation in the first postnatal week is associated with bron-

chopulmonary dysplasia/death / V. Dumpa, V. Northrup, V. Bhandari // Am. J. Perinatol. – 2011. – N 28(4). – P.321-30.

4. *Williams A.F.* Pediatrics Nutrition. In: Clinical Nutrition / M.I. Gibney, M.Elia, O.Ljungqvist [et al.]: Blackwell Science, Oxford. – 2006. – P.379-427.

SUMMARY

THE PROGNOSIS OF INTRAUTERINE GROWTH RETARDATION OF FETUS AT DIFFERENT TERMS OF PREGNANCY IN THE CASE OF MICROELEMENTOSIS

Turova L.

Department of Clinical Immunology and Allergology with the Section of Medical Genetics of the Bogomolets National Medical University

Prediction of the development of intrauterine growth retardation (IUGR) – means to predict the possibility at the first prenatal visit of the pregnant woman.

**The aim of the study** is to create an adequate, informative and stable model for early prediction of IUGR in pregnant women.

**Materials and methods:** Predictions of IUGR were carried out by regression analysis. The software packages «Statistica» («StatSoft Inc.», USA). Model was grounded on data inspection of 30 women who gave birth to babies with IUGR and their new-borns. The checking of the created model was made on data holding on tracking 30 babies of the studied groups.

**Results:** with the help of method of multiple linear regressions it got right to create a mathematical model for prediction of IUGR in pregnant women at different stages of pregnancy. The created method of forecasting with the using advanced methods of researching content of microelements in biological environments has been proposed for the first time and deserves attention.

**Conclusion:** using the proposed method of prediction will allow the clinical practice of Obstetricians and Gynaecologists, Perinatologists to carry out the complex treatment-preventive maintenance measures to reduce maternal and perinatal morbidity and mortality.

**Key words:** IUGR, microelements, predictions, prevention.

## РЕЗЮМЕ

### ПРОГНОЗ ВНУТРІШНЬОЇ ЗАТРИМКИ ЗРОСТАННЯ ПЛОДУ НА РІЗНИХ ТЕРМІНАХ ВАГІТНОСТІ ПРИ МІКРОЕЛЕМЕНТОЗАХ

Турова Л.О.

Кафедра клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця

Спрогнозувати розвиток ЗВУР – означає передбачити вже при першому відвідуванні вагітної жіночої консультації.

**Мета роботи** – створити адекватну, інформативну і стійку модель раннього прогнозування ЗВУР у вагітних.

**Матеріали і методи:** для моделювання були використані метод регресійного аналізу та пакети прикладних програм «Statistica» («StatSoft Inc.», USA). Модель будувалась на даних обстеження 30

жінок, які народили дітей зі ЗВУР, а також їх новонароджених. Перевірка моделі проводилась на даних обстеження додаткової групи 30 новонароджених дітей зі ЗВУР.

**Результати:** за допомогою метода множинної лінійної регресії вдалось створити математичну модель прогнозування ЗВУР у вагітних на різних термінах вагітності. Прогнозування базується на кореляції між вмістом мікроелементів в крові матері і масою плода.

**Висновки:** використання запропонованого методу прогнозування ЗВУР дозволить в клінічній практиці своєчасно проводити комплекси лікувально-профілактичних заходів з метою зниження материнської та перинатальної захворюваності і смертності.

**Ключові слова:** ЗВУР, мікроелементи, прогнозування, профілактика.

---

## АВТОРСЬКА ДОВІДКА

### • Турова Людмила Олександрівна

генетик, перинатолог, дієтолог. Кафедра клінічної імунології та алергології з секцією медичної генетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

Адреса: Київ, вул. Льва Толстого, 21

Тел.: 0505906271

E-mail: [turova\\_mila@ukr.net](mailto:turova_mila@ukr.net)

### • Turova Lyudmyla

geneticist, perinatologist, nutritionist. Department of Clinical Immunology and Allergology with the Section of Medical Genetics of the Bogomolets National Medical University.

Address: Kyiv, St. L. Tolstoy, 21

Tel.: 0505906271

E-mail: [turova\\_mila@ukr.net](mailto:turova_mila@ukr.net)

Стаття надійшла до редакції 04.05.2023 р.

## ВПЛИВ СЕКРЕТОМ КЛІТИН НА РЕГЕНЕРАТИВНИЙ ПРОЦЕС ПРИ ШКІРНО-М'ЯЗОВОМУ ПОШКОДЖЕННІ У ЩУРІВ

КЛЮЧНИКОВА А.І., ЛІСЯНИЙ М.І., БЕЛЬСЬКА Л.М.

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України»

Терапія стовбуровими клітинами стала альтернативним підходом у відновленні тканин завдяки їх здатності до самовідновлення вогнища ураження біологічно активними речовинами, що секретуються цими клітинами і сприяють загоєнню ран [1].

Регенеративні ефекти трансплантованих клітин проявляються за рахунок самоспрямування і приживання до місця пошкодження, які діють паракринним шляхом [2]. Численними дослідженнями біологічної активності стовбурових клітин було показано, що ці клітини, а також стромальні мезенхімальні клітини МСК, здатні виділяти біологічно активні розчинні фактори, так звані секрети, які з одного боку мають таку дію, як і самі стовбурові клітини, а з іншого, – гуморальні чинники, що продукуються МСК, не мають недоліків, які характерні стовбуровим клітинам, такі як онкогенність, алергічність та ін. В огляді літератури представлені досить детальні характеристики секретів МСК, такі як їх склад, імуномодулююча, протизапальна та регенеративна здатність.

У складі секретів виявлено велику кількість важливих протеїнів та нуклеїнових кислот, які відіграють значну роль у забезпеченні різних процесів метаболізму та проліферацію. Так, наприклад секретом, отриманим із МСК, також мають всі п'ять ферментів, які беруть участь в синтезі АТФ при гліколізі, а саме гліцеральдегід-3-фосфатдегідрогеназу, фосфогліцераткіназу, фосфоглюкомутазу, енолазу та ізоформу m<sup>2</sup> піруваткінази, а також здатні активувати аденозинові рецептори і, таким чином, генерувати зачеплені аденозином фосфорильовані ERK1/2 і Akt в кардіоміоцитах H9C2 [3]. Секрети мають білки, які беруть участь в мембранному транспорті і злитті, біогенезі; білки, пов'язані з ліпідними мікродоменами; білки, які пов'язані з цитоскелетом і метаболізмом [4]; білки теплового шоку; тканинносPECIFIC білки або білки, специфічні для ліній пухлинних клітин [5].

Відомо, що секретом мезенхімальних клітин секретують цитокіни та хемокіни, які діють паракринним шляхом і сприяють проліферації та диференціюванню клітин-мішеней в процесах репарації тканин, таких як ангиогенез та моделювання ран. Серед секретуючих факто-

рів, які регулюють процес загоєння ран, виявлені: фактор росту ендотелію судин, фактор росту кератиноцитів, ІІ-6, -8. Секрети прискорюють загоєння ран, стимулюючи ангиогенез, проліферацію фібробластів, кератиноцитів і зменшуючи запалення [6].

**Метою дослідження** було визначення впливу секретом, отриманих з різних джерел на регенерацію шкірно-м'язового пошкодження у щурів. В даній роботі досліджували секретом прилипаючої (п.ф.к.г.м), та не прилипаючої фракції клітин фетального головного мозку (н.п.ф.к.г.м), та секретом спленоцитів (с.с.) щурів.

### Матеріали та методи

**Об'єкт досліджень.** В роботі використані експериментальні тварини – статевозрілі щури розведення віварію ДУ «ІНХ НАМН»). Усі роботи з експериментальними тваринами проводили з дотриманням законодавчих норм та вимог Закону України №3447 ІV «Про захист тварин від жорстокого поводження», «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), з урахуванням принципів біоетики та норм біологічної безпеки. Тварин утримували у стандартних умовах акредитованого віварію, знеболення та евтаназію проводили під ефірним наркозом. Проведення дослідження затверджене комісією з етики та біоетики Інституту нейрохірургії імені акад. А.П. Ромоданова НАМН України (протокол № 35 від 9 квітня 2021 р.).

### Матеріали досліджень

Секрети стандартизували за вмістом білку, що визначали попередньо.

Досліджували вплив секретом на змодельований рановий процес.

Наркотизованим тваринам скальпелем робили надріз шкірно-м'язового покриття стегна розміром 1×2 см<sup>2</sup>. На 2, 3 та 4 добу після моделювання рани, тваринам внутрішньом'язово (1 серія досліджень), та внутрішньоочеревинно (2 серія досліджень) вводили секретом. З наступного дня заміряли площу ранової поверхні.

Обробку результатів здійснювали за допомогою програмного забезпечення Microsoft

Excel 97 SR-2 (©Microsoft Corporation, USA) на персональному комп'ютері з процесором Intel® Pentium® Pro з операційною системою Microsoft Windows 98 (©Microsoft Corporation, USA).

### Результати досліджень

Дослідження впливу секретом отриманих з різних джерел на шкірно-м'язову ранову поверхню щурів показало, що секретом, отриманий із прилипаючої фракції к.ф.г.м. при внутрішньо-м'язовому введенні на 2, 3, 5 добу після моделювання рани вірогідно прискорював загоєння рани, порівняно з контролем, де тваринам вводили середовище RPMI, яким розводили отримані секрети для отримання концентрації стандартної для всіх видів секретом. Так, при внутрішньо-м'язовому введенні секретом, отриманих з прилипаючої фракції

к.ф.м.н.щ. шкірно-м'язова рана з площі ранової поверхні  $2 \times 1 \text{ см}^2$  на 5 добу після нанесення рани зменшувалась до  $0,23 \times 0,4 \text{ см}^2$ , тоді як у тварин контрольної групи ранова поверхня складала  $0,8 \times 0,53 \text{ см}^2$ , і на 8 добу після нанесення рани в даній групі спостерігається повне загоєння, тоді як у тварин контрольної групи ще на 8 добу спостерігали струп ранової поверхні розміром  $0,16 \times 0,03 \text{ см}^2$ .

Достовірно не відрізнялись і результати при внутрішньо-м'язовому введенні секретом, отриманому із с.с.

Тоді як при внутрішньо-м'язовому введенні секретом, отриманих із не прилипаючої фракції к.ф.м.н.щ. ранова поверхня за площею не відрізнялася від такої у тварин контрольної групи, і повне загоєння рани спостерігалось на 9 добу після нанесення рани.

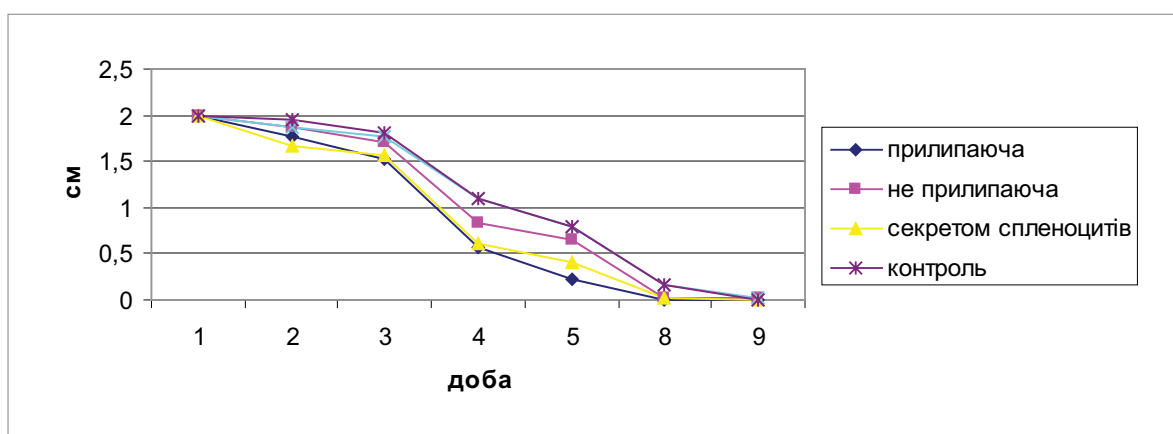


Рис. 1. Дослідження регенеративної дії секретом, отриманих з різних джерел на регенерацію ранової поверхні шкіри та стегового м'язу щурів при внутрішньо-м'язовому введенні

Аналогічні результати були отримані і при внутрішньоочеревинному введенні секретом, отриманих із різних джерел.

Вірогідної різниці між внутрішньо-м'язовим і внутрішньоочеревинним введенням не спостерігалось.

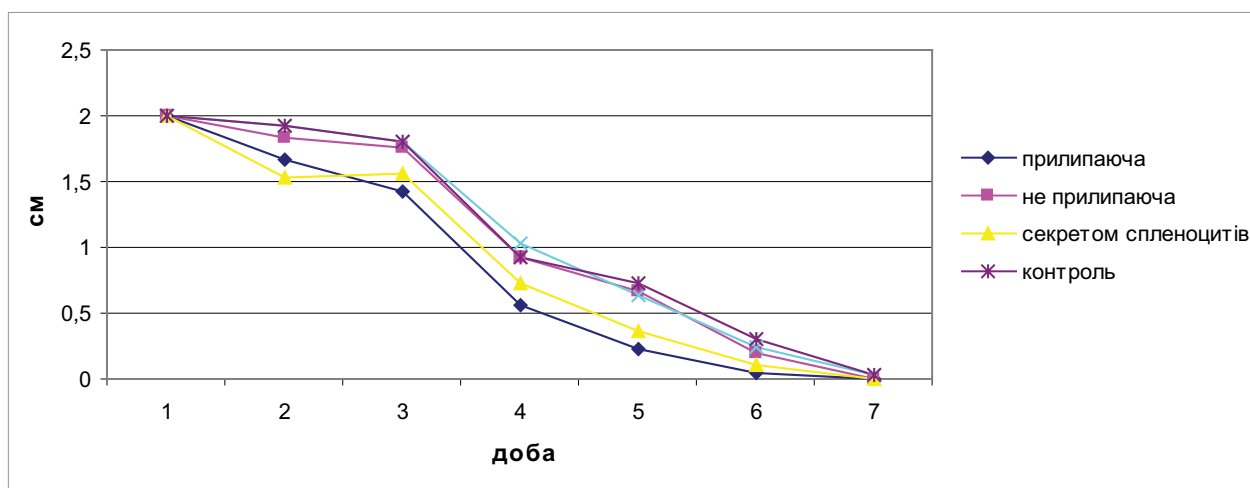


Рис. 2. Дослідження регенеративної дії секретом, отриманих з різних джерел на регенерацію ранової поверхні шкіри та стегового м'язу щурів при внутрішньоочеревинному введенні

Найшвидше загоювались рани в групах тварин, яким внутрішньоочеревинно вводили секретом прилипаючої фракції к.г.м.н.щ і секретом спленоцитів, де площа ранової поверхні в даних групах вірогідно не відрізнялася. При введенні внутрішньоочеревинно, секретом не прилипаючої фракції к.г.м.н.щ. прискорення загоєння рани не спостерігалось, де площа ранової поверхні була майже такою, як і в контролі, і повне загоєння ранової поверхні спостерігалось на 11 добу після нанесення рани.

**Висновки.** Отримані дані дозволяють дійти висновку, що секретом, як при внутрішньом'язовому, так і при внутрішньоочеревинному введенні потрапляють в місце ураження. Секретом прилипаючої ф.к.г.м.н., і с.с. мають у своєму складі чинники, здатні прискорювати регенерацію шкіри і стимулювати загоєння рани. Секретом, отримані з головного мозку новонароджених щурів, а саме прилипаюча фракція та секретом, отримані з мононуклеарів спленоцитів щурів, вірогідно прискорюють регенерацію шкірно-м'язового пошкодження стегна у щурів. Секретом не прилипаючої фракції клітин головного мозку новонароджених щурів не впливають на відновлення та загоєння ранової поверхні.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ:

1. *Kanji, Das H.* Advances of stem cell therapeutics in cutaneous wound healing and regeneration. *Mediators Inflamm.* 2017; 2017:1 – 14. doi: 10.1155/2017/5217967.
2. *Maacha S, Sidahmed H, Jacob S, et al.* Paracrine mechanisms of mesenchymal stromal cell in angiogenesis. *Stem Cells. Int.* 2020; 2020:4356359. doi:10.1155/2020/4356359.
3. *Iso Y., Spees J.L., Serrano C., Bakondi B., Pochampally R., Song Y.H., Sobel B.E., Delafontaine P., Prockop D.J.* Multipotent human stromal cells improve cardiac function after myocardial infarction in mice without long-term engraftment. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2007; 354:700 – 706.
4. *Kim W.S., Park B.S., Sung J.H., Yang J.M., Park S.B., Kwak S.J., Park J.S.* Wound healing effect of adipose-derived stem cell: a critical role of secretory factors on human dermal fibroblasts. *J. Dermatol. Sci.* 2007; 48: 15-24.
5. *Kirby G.T., Mills S.J., Cowin A.J., Smith L.E.* Stem cells for cutaneous wound healing. *BioMed Res. Int.* 2015; 2015:285869.
6. *Lombardi F. Palumbo P, Augello FR, et al.* Secretome of adipose tissue-derived stem cell as a novel trend in chronic nonhealing wounds: an overview of experimental in vitro and in

vivo studies and methodological variables. *Int J Mol Sci.* 2019; 20:3721. doi: 10.3390/ijms20153721.

7. *Dekoninck S, Blanpain C.* Stem cell dynamics, migration and plasticity during wound healing. *Nat Cell Biol.* 2019; 21:18-24. doi:10.1038/s41556-018-0237-6.
8. *Lombardi F. Palumbo P, Augello FR, et al.* Secretome of adipose tissue-derived stem cell as a novel trend in chronic nonhealing wounds: an overview of experimental in vitro and in vivo studies and methodological variables. *Int J Mol Sci.* 2019; 20:3721. doi: 10.3390/ijms20153721.
9. *Lucian Beer, Matthias Zimmermann, Andreas Mitterbauer, Adolf Ellinger, et al.* Analysis of the Secretome of Apoptotic Peripheral Blood Mononuclear Cells: Impact of Released Proteins and Exosomes for Tissue Regeneration // *Sci Rep.* 2015; 5: 16662. doi: 10.1038/srep16662.
10. *McLean K, Gong Y, Choi Y, Deng N, Yang K, Bai S, et al.* Human ovarian carcinoma-associated mesenchymal stem cells regulate cancer stem cells and tumorigenesis via altered BMP production. *J Clin Invest.* 2011; 121(8):3206–3219. doi: 10.1172/JCI45273.

#### РЕЗЮМЕ

#### ВПЛИВ СЕКРЕТОМ КЛІТИН НА РЕГЕНЕРАТИВНИЙ ПРОЦЕС ПРИ ШКІРНО-М'ЯЗОВОМУ ПОШКОДЖЕННІ У ЩУРІВ

Ключникова А.І., Лісяний М.І., Бельська Л.М.

ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А. П. Ромоданова НАМН України»

**Мета дослідження.** Визначення впливу секретом, отриманих із різних джерел на регенерацію шкірно-м'язового пошкодження у щурів. В даній роботі досліджували секретом прилипаючої та не прилипаючої фракції клітин фетального головного мозку, та секретом спленоцитів щурів.

**Матеріали та методи.** Досліджували вплив секретом на змодельований рановий процес. Наркотизованим тваринам скальпелем робили надріз шкірно-м'язового покриття стегна розміром 1×2 см<sup>2</sup>. На 2, 3 та 4 добу після моделювання рани, тваринам внутрішньом'язово (1 серія досліджень), та внутрішньоочеревинно (2 серія досліджень) вводили секретом. З наступного дня заміряли площу ранової поверхні.

**Результати досліджень.** При внутрішньом'язовому введенні секретом, отриманих із прилипаючої фракції к.г.м.н.щ., шкірно-м'язова рана з площі ранової поверхні на 5 добу після нанесення рани зменшувалась у 8,6 рази, тоді як в тварин контрольної групи ранова поверхня склада-

ла  $0,8 \times 0,53 \text{ cm}^2$ , і на 8 добу після нанесення рани в даній групі спостерігається повне загоєння, тоді як у тварин контрольної групи ще на 8 добу спостерігали струп ранової поверхні розміром  $0,16 \times 0,03 \text{ cm}^2$ .

Достовірно не відрізнялись і результати при внутрішньо-м'язовому введенні секретому, отриманому із с.с. Тоді як при введенні секретом, отриманих із не прилипаючої фракції к.г.м.н.щ., ранова поверхня за площею не відрізнялася від такої в тварин контрольної групи, і повне загоєння рани спостерігалось на 9 добу після нанесення рани.

Найшвидше загоювались рани в групах тварин, яким внутрішньоочеревинно вводили секретом прилипаючої фракції к.г.м.н.щ і при внутрішньоочеревинному введенні секретом спленоцитів, де площа ранової поверхні в даних групах вірогідно не відрізнялася. При введенні внутрішньоочеревинно, секретом не прилипаючої фракції к.г.м.н.щ., прискорення загоєння рани не спостерігалось, де площа ранової поверхні була майже такою, як і в контролі, і повне загоєння ранової поверхні спостерігалось на 11 добу після нанесення рани.

**Висновки.** Секретоми, отримані з головного мозку новонароджених щурів, а саме прилипаюча фракція та секретоми, отримані з мононуклеарів спленоцитів щурів, вірогідно прискорюють регенерацію шкірно-м'язового пошкодження стегна у щурів. Секретоми не прилипаючої фракції клітин головного мозку новонароджених щурів не впливають на відновлення та загоєння ранової поверхні.

**Ключові слова:** експериментальні дослідження, секретом, регенерація, рановий процес.

## SUMMARY

### INFLUENCE SECRET CELLS ON REGENERATIVE PROCESS AT PERCUTANECUSLY MUSCLE DAMAGE IN RATS

Kliuchnykova A., Lisyanyi M., Bielska L.

SU "Institute of Neurosurgery named after Acad. A.P. Romodanov of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine"

**The aim of the study.** Determination of the effect of secretions obtained from different sources on the regeneration of skin-muscle damage in rats. In

this work, the secretomes of the adherent and non-adherent fraction of fetal brain cells and the secretomes of splenocytes of rats were studied.

**Materials and methods.** The influence of the secretion on the simulated wound process was studied. Anesthetized animals were cut with a scalpel in the skin-muscular covering of the thigh with a size of  $1 \times 2 \text{ cm}^2$ . On the 2nd, 3rd, and 4th day after wound modeling, animals were injected with secretomes intramuscularly (1 series of studies) and intraperitoneally (2 series of studies). From the next day, the area of the wound surface was measured.

**Research results.** With intramuscular administration of the secretion obtained from the adherent fraction of k.g.m.n.sh., the skin-muscle wound from the area of the wound surface on the 5th day after wounding decreased by 8.6 times, while in in animals of the control group, the wound surface was  $0.8 \times 0.53 \text{ cm}^2$ , and on the 8th day after the wound was inflicted, complete healing was observed in this group, while in the animals of the control group, a scab of the wound surface measuring  $0.16 \times 0.03 \text{ cm}^2$ , was still observed on the 8th day.

The results of intramuscular administration of secretome obtained from s.s. Whereas, when the secretion obtained from the non-adherent fraction of k.g.m.n.sh. was administered, the area of the wound surface did not differ from that in animals of the control group, and complete healing of the wound was observed on the 9th day after the wound was applied.

Wounds healed the fastest in groups of animals that were injected intraperitoneally with the secretion of the adherent fraction of splenocytes and with intraperitoneally injection of the secretion of splenocytes, where the wound surface area in these groups probably did not differ. When the non-adherent fraction of k.g.m.n.sh. was administered intraperitoneally, no acceleration of wound healing was observed, where the area of the wound surface was almost the same as in the control, and complete healing of the wound surface was observed on the 11th day after the wound was applied.

**Conclusions.** Secretomes obtained from the brain of newborn rats, namely the adherent fraction and secretomes obtained from mononuclear splenocytes of rats; probably accelerate the regeneration of skin-muscle damage of the thigh in rats. Secretomes of the non-adherent fraction of brain cells of newborn rats do not affect the recovery and healing of the wound surface.

**Key words:** experimental studies, secretion, regeneration, wound process.

**АВТОРСЬКА ДОВІДКА**

• **Ключникова Антоніна Іванівна**

Старший науковий співробітник відділу нейроімунології  
ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова  
Національної академії медичних наук України»  
Адреса: 04050, Київ, вул. Платона Майбороди, 32  
Тел.: 098-281-83-30  
E-mail: skok010283@gmail.com

• **Лісяний Микола Іванович**

начальник відділу нейроімунології  
ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова  
Національної академії медичних наук України»  
Адреса: 04050, Київ, вул. Платона Майбороди, 32

• **Бельська Людмила Миколаївна**

Старший науковий співробітник відділу нейроімунології  
ДУ «Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова  
Національної академії медичних наук України»  
Адреса: 04050, Київ, вул. Платона Майбороди, 32  
Тел.: 050-59-08-861  
E-mail: adsg@ukr.net

• **Kliuchnykova Antonina**

Senior researcher of the Department of Neuroimmunology  
State University "Institute of Neurosurgery named after  
Acad. A.P. Romodanov of the National Academy of Medical  
Sciences of Ukraine"  
Address: 04050 Ukraine, Kyiv, str. Platon Maiboroda, 32  
Tel.: 098-281-83-30  
E-mail: skok010283@gmail.com

• **Lisiany Mykola**

Head of the department of Neuroimmunology  
State University "Institute of Neurosurgery named after  
Acad. A.P. Romodanov o National Academy of Medical  
Sciences of Ukraine"  
Address: 04050 Ukraine, Kyiv, str. Platon Maiboroda, 32

• **Bielska Liudmyla**

Senior researcher of the Department of Neuroimmunology  
State University "Institute of Neurosurgery named after  
Acad. A.P. Romodanov of National Academy of Medical  
Sciences of Ukraine"  
Address: 04050, Kyiv, str. Platon Maiboroda, 32  
Tel.: 050-59-08-861  
E-mail: adsg@ukr.net

*Стаття надійшла до редакції 06.04.2023 р.*

ТЕЗИ ДОПОВІДЕЙ

*Драннік Г.М., Калініна Н.А., Мигаль Л.Я.,  
Петербургський В.Ф., Нікуліна Г.Г., Порошина Т.В.,  
Сербіна І.Є., Каліщук О.А., Савченко В.С.*

**ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ПРОТИ- ТА  
ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ДІТЕЙ  
МОЛОДШОЇ ВІКОВОЇ ГРУПИ З ВРОДЖЕНИМ  
МЕГАУРЕТЕРОМ**

ДУ «Інститут урології ім. акад. О.Ф. Возіанова  
НАМН України», м. Київ, Україна

**Вступ.** Мегауретер (МУ) є найбільш складною проблемою в урології дитячого віку, особливо у дітей перших місяців та років життя. Кількість хворих з цією патологією постійно збільшується та складає до 10% серед всієї перинатальної патології. Морфологічною основою всіх варіантів первинного вродженого МУ у дітей є зменшення кількості гладеньких елементів у подовженому м'язовому прошарку і в той же час збільшення кількості сполучнотканинних структур сечоводу, що призводить до порушення головної функції сечоводу – забезпечення проштовхування сечі у сечовий міхур, та відповідно створює умови для підвищення внутрішньомискового тиску та порушення внутрішньониркової гемодинаміки. Вроджений МУ може сформуватися як в результаті стенозу сечовідно-міхурового з'єднання, так і в результаті міхурово-сечовідного рефлюксу високих ступенів. Отже, клінічними варіантами МУ є нерефлюксуючий МУ (НРМУ), який розвивається на тлі обструкції сечовідно-міхурового сегмента, та рефлюксуючий МУ (РМУ), який характеризується наявністю високого ступеня міхурово-сечовідного рефлюксу і ретроградним надходженням сечі із сечового міхура у напрямку нирок. Це, в свою чергу, призводить до стазу сечі у нирковій мисці та порушенню відтоку з неї сечі. Особливо серйозні наслідки має це ускладнення у дітей молодшої вікової групи (до 3-х років), враховуючи той факт, що у дітей перших місяців та років життя має місце незрілість нефрону як структурної одиниці паренхіми нирки. Важливе значення у патогенезі ушкодження паренхіми нирки, у першу чергу тубулоінтерстицію, у дітей з МУ надається гіпоксії, яка стимулює виробку трансформуючого фактору росту  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ) як проти-запального і в той же час профібrogenного цитокіну та прозапальних цитокінів, зокрема інтерлейкіну-

1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), який має великий спектр імунологічної активності, у тому числі стимулює продукцію простагландинів та колагенез фібробластів.

**Мета роботи** – визначення вмісту TGF- $\beta 1$  та ІЛ-1 $\beta$  в сечі дітей молодшої вікової групи (до 3-х років) з вродженими НРМУ та РМУ.

**Матеріали і методи.** Обстежено 67 хворих з вродженим МУ, з них – 48 дітей з НРМУ переважно чоловічої статі (група 1) та 19 дітей з РМУ переважно жіночої статі (група 2) віком від 5 місяців до 3 років та 25 практично здорових дітей (група контролю). Функція нирок хворих дітей на момент дослідження збережена, атак гострого або загострення хронічного пієлонефриту не спостерігалось. Дослідження вмісту TGF- $\beta 1$  та ІЛ-1 $\beta$  у ранковій порції сечі, яка була отримана після фізіологічного сечовипускання, здійснювали до реконструктивного лікування. Вміст TGF- $\beta 1$  та ІЛ-1 $\beta$  в сечі визначали імуноферментним методом у відповідності з інструкцією виробника (пг/мл).

**Результати.** Аналіз результатів даного дослідження проводився тільки у тих пацієнтів, у яких їх рівні перевищували верхню межу референтних значень. Встановлено, що вміст TGF- $\beta 1$  в сечі хворих у групі 1 дорівнював  $15,35 \pm 1,79$  пг/мл проти  $3,85 \pm 1,70$  у контролі ( $p < 0,001$ ) та проти  $16,82 \pm 2,17$  пг/мл у хворих з 2-ї групи ( $p > 0,05$ ). Вміст ІЛ-1 $\beta$  в сечі хворих у групі 1 дорівнював  $22,84 \pm 2,13$  пг/мл проти  $13,90 \pm 1,70$  пг/мл у контролі ( $p < 0,001$ ) та проти  $21,42 \pm 2,15$  пг/мл у хворих з 2-ї групи ( $p > 0,05$ ).

**Висновки:**

1. У хворих дітей молодшого віку з вродженим МУ спостерігається статистично значимий високий рівень продукції протизапального, але з профібrogenними властивостями цитокіну TGF- $\beta 1$  та прозапального цитокіну ІЛ-1 $\beta$ , незалежно від його варіанту (НРМУ, РМУ).

2. Вміст профібrogenного цитокіну TGF- $\beta 1$  та прозапального цитокіну ІЛ-1 $\beta$  в сечі дітей з вродженим МУ як неінвазивні та діагностично інформативні показники доцільно використовувати, з одного боку, в якості маркерів нефросклеротичних змін, а з другого – щодо своєчасного контролю за ефективністю лікувальних заходів та своєчасної профілактики розвитку хронічної хвороби нирок у цих пацієнтів.



## АВТОРАМ ЖУРНАЛЬНИХ ПУБЛІКАЦІЙ

Редакція журналу «Імунологія та алергологія» закликає авторів до активної творчої співпраці.

Ми просимо уважно вивчити всі наведені нижче типові положення. Ретельне дотримання цих вимог значно скоротить правку авторського тексту у всіх його елементах, полегшить Вашу і нашу роботу, прискорить публікацію Ваших матеріалів. Наші вимоги поступово будуть наближатись до міжнародних відповідних рекомендацій.

## ЗАГАЛЬНІ ПОЛОЖЕННЯ

Всі статті повинні бути оригінальними, а рукописи узгоджені з усіма авторами. Попередня публікація наданих матеріалів в будь-якому виданні, як в цілому, так і частково, за виключенням оформлення у вигляді тез, не допускається. Також ці матеріали не повинні подаватися до друку в інші видання і передруковуватися в цілому або частково без письмового дозволу видавництва.

Якщо в роботі використовуються ілюстрації, таблиці та інші матеріали, що були опубліковані іншими дослідниками, автору необхідно подати дозвіл на їх публікацію.

Матеріал, надісланий для публікації, повинен мати експертне заключення. Мова статей українська або англійська.

Рукописи будуть прийматись на розгляд рецензентами та видавниками. Рукописи, які мають потребу в значних змінах в процесі рецензування, будуть повернені авторам для доробки.

Редакція не несе відповідальності за допущені авторами помилки.

Якщо редакція вважає, що в статті є прихована реклама, вона залишає за собою право скласти з автором угоду на додаткову оплату. Обсяг статей необмежений, але редакція залишає за собою право на скорочення матеріалу при обсязі більше 20 сторінок машинопису чи його вміщення в кількох номерах журналу.

## ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРІВ

Стаття до редакції подається у 2-х примірниках з 2 наборами ілюстрацій, з текстом, надрукованим через 2 інтервали на одному боці стандартного листа А4 (210х 197 мм) з полями по 3 см з усіх боків. Нумерувати всі сторінки рукопису необхідно послідовно, починаючи з титульного аркуша.

## 1. Титульний аркуш.

Назва (великими літерами), повне ім'я (імена) авторів, назва установи, де виконана робота, та її точна поштова адреса, повна адреса автора, якому буде надсилатись кореспонденція. При бажанні — телефон/факс для спілкування.

Якщо Ви змуште матеріал на комп'ютері, просимо робити це на CD-диску, вказавши назву та версію текстового редактора (бажано Win Word 2000 та XP). Ілюстрації, розроблені на комп'ютері, приймаються в TIFF форматі з роздільною здатністю 300 dpi. Додатково до CD-диску повинен обов'язково надсилатись друкований матеріал статті.

## 2. УДК

3. **Резюме.** Кожна стаття повинна мати резюме, яке складається з наступних розділів - Мета роботи, Матеріали і методи, Результати, Висновки, Ключові слова. Рукописи супроводжуються резюме українською та англійською мовами. Всі резюме повинні мати переклад назви статті, прізвища автора (авторів), назви установи.

4. **Текст статті,** враховуючи міжнародні вимоги оформлення (для коротких повідомлень (менше 5 стор.) - необов'язково) повинен мати наступну схему викладення:

Вступ, Матеріали та методи, Результати, Обговорення, Література.

Вступ — повинен відображати суть дослідження і пояснювати його актуальність.

Матеріали та методи — містять суттєві деталі, в тому числі опис проведеного експериментального дослідження, методи статистичного обчислення результатів.

Результати — в них треба відобразити основні дані, що були отримані в результаті проведеного дослідження. Результати не повинні містити обговорення отриманих даних.

Обговорення та висновки — не повинно бути повторення розділу Результати, а представити отримані дані в більш широкому вигляді з використанням робіт інших авторів на цю тему.

Література — всі джерела літератури, на які робляться посилання в тексті статті (повинні бути надруковані в [ ] дужках), мають бути надані в списку літератури послідовно, як вони зустрічаються в тексті статті. Приклади оформлення списку літератури наводимо нижче згідно вимог ВАКу (див. Бюлетень ВАК України. 2008. №3).

## Список літератури:

Приклади оформлення

Монографії (один, два або три автори)

Суберляк О. В. Технологія переробки композиційних матеріалів: підруч. [для студ. вищ. навч. закл.] / О. В. Суберляк, П. І. Баштан. - Львів: Растр-7, 2007. - 375 с.

П'ять та більше авторів

Формування здорового способу життя: навч.-метод. посіб. для працівників соц. служб/ [Т. В. Бондар, О. Г. Карпенко, та ін.]. - К.: Укр. ін-т соц. дослідж., 2005. - 115 с. - (Серія «Здоровий спосіб життя»: у 14 кн., кн. 13).

Колективний автор

Проблеми типологічної та квантитативної лексикології: [зб. наук. праць / наук. ред. Калішченко В. та ін.]. - Чернівці: Рута, 2007. - 310 с.

Багатотомні видання

Кучерявенко Н.П. Курс налогового права: Особенная часть: в 6 т./Н.П. Кучерявенко.-Х.: Право, 2002. - Т.4: Косвенные налоги.- 2007.-534с.

Перекладні видання

Акофф Р. Л. Идеализированное проектирование/ Акофф Р.Л.,; пер. с англ. Ф.П.Тарасенко. — Днепропетровск: Баланс Бизнес Букс, 2007. — XLIII, 265 с.

Стандарти

Якість води.Словник термінів:ДСТУ ISO 6107-1:2004-ДСТУ ISO 6107-9:2004.- [Чинний від 2005-04-01].-К.:Держспоживстанд арт України,2006.-IV,231 с.- (Національний стандарт України).

Збірки наукових праць

Социологическое исследование малых групп населения / В. И. Иванов [и др.] ; М-во образования Рос. Федерации, Финансовая академия. - М., 2002. - 110 с. - Деп. в ВИНТИ 13.06.02, № 145432.

Складові частини книги

Козіна Ж. Л. Теоретичні основи практичного застосування системного аналізу в наукових дослідженнях в області спортивних ігор / Ж. Л. Козіна // Теорія та методика фізичного виховання. — 2007. — № 6. — С. 15-18.

Тези доповідей

Оцінка ресурсу елементів конструкцій: праці конф., 6-9 черв. 2000 р., Київ. Т. 2 /відп. Ред. В. Т. Трошенко. — К.: НАН України, Ін-т пробл. міцності, 2000. — С. 559-956, XIII, [2] с. — (Ресурс 2000).

## Таблиці та ілюстрації

Нумеруються арабськими цифрами і виконуються на окремих листках. Таблиці повинні мати заголовок, а графіки, малюнки і мікрофотокартки — підписи, виконані на окремому аркуші (аркушах), які чітко відображують суть ілюстрації. Якщо в тексті приведено збільшення об'єкта, то його необхідно приводити в дужках, наприклад (x500), а в кінці надпису — «...волокна x 46000». Для передрукування мікрофотокарток необхідні оригінальні, хорошої якості фотокартки; негативи та фотокопії не використовуються. На звороті кожної ілюстрації вказується її номер, імена авторів і верхній та нижній краї. Графіки та малюнки повинні бути надані у вигляді чітких глянцевого фотокарток або виконані на окремому аркуші. Розміщення в тексті відповідної ілюстрації вказується на лівому полі в квадраті з номером ілюстрації.

## Хімічні формули

Всі хімічні формули та схеми з них вписують від руки пастою чорного кольору. Хімічні формули публікації (крім найпростіших, типу HCl, H2SO4) і схеми реакцій нумерують арабськими цифрами в дужках і подають після кінця абзацу з посиланням на них. Порядкові номери одиничних формул представляють під формулою, номери схем — на правому краї формату.

Статті, оформлення яких не відповідає вказаним правилам, повертаються авторам без розгляду редакції.

## СТАТТІ НАДСИЛАТИ ЗА АДРЕСОЮ:

04053, м. Київ, вул. В.Винниченка, 9А,  
Інститут урології НАМН України проф. Дранніку Г. М.  
info@immunology.org.ua



# Трансфер Фактор - ПОКРАЩЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ІМУННОЇ СИСТЕМИ



**Центр 4Life Трансфер Фактор UA:**  
Київ, вул. Терещенківська, 13, оф.22,  
Тел.: 097-, 095-, 063 - 113-14-15.  
[www.transferfactor.in.ua](http://www.transferfactor.in.ua)

# ПРОДЕФЕНЦ PRODEFENZ

ІМУНОМОДУЛЮЮЧА СИСТЕМА,  
ЩО СКЛАДАЄТЬСЯ ЗІ СПЕЦИФІЧНО  
ПІДБРАНИХ ДВОХ ШТАМІВ БАКТЕРІЙ\*



## Лактобактерії та Біфідобактерії впливають на баланс інтерлейкінів:



- ПРИГНІЧУЮТЬ ПРОДУКЦІЮ IL-4, IL-5, IL-13, ТИМ САМИМ НАДАЮТЬ ПРОТИЗАПАЛЬНИЙ ЕФЕКТ.
- ПІДСИЛЮЮТЬ ВИРОБЛЕННЯ IFN Г, IL6, TNF-A, ТОБТО МАЮТЬ ПРЯМУ ІМУНОСТИМУЛЮЮЧУ ДІЮ.<sup>1</sup>

\*Листок-вкладна на дієтичну добавку. № 3/8-A-3522-19-68099E від 12.12.2019

<sup>1</sup> J Allergy Clin Immunol. 2002 Oct; 110(4):617-23.

Lactic acid bacteria inhibit TH2 cytokine production by mononuclear cells from allergic patients.



We care

# САМОЛІКУВАННЯ ШКІДЛИВЕ ДЛЯ ВАШОГО ЗДОРОВ'Я