

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал для педіатрів та сімейних лікарів

Здоров'я[®] ДИТИНИ

Том 17, № 4, 2022

ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)

ПЕРЕДПЛАТНИЙ ІНДЕКС
95264
www.mif-ua.com

ZASLAVSKY[®]
Publishing house

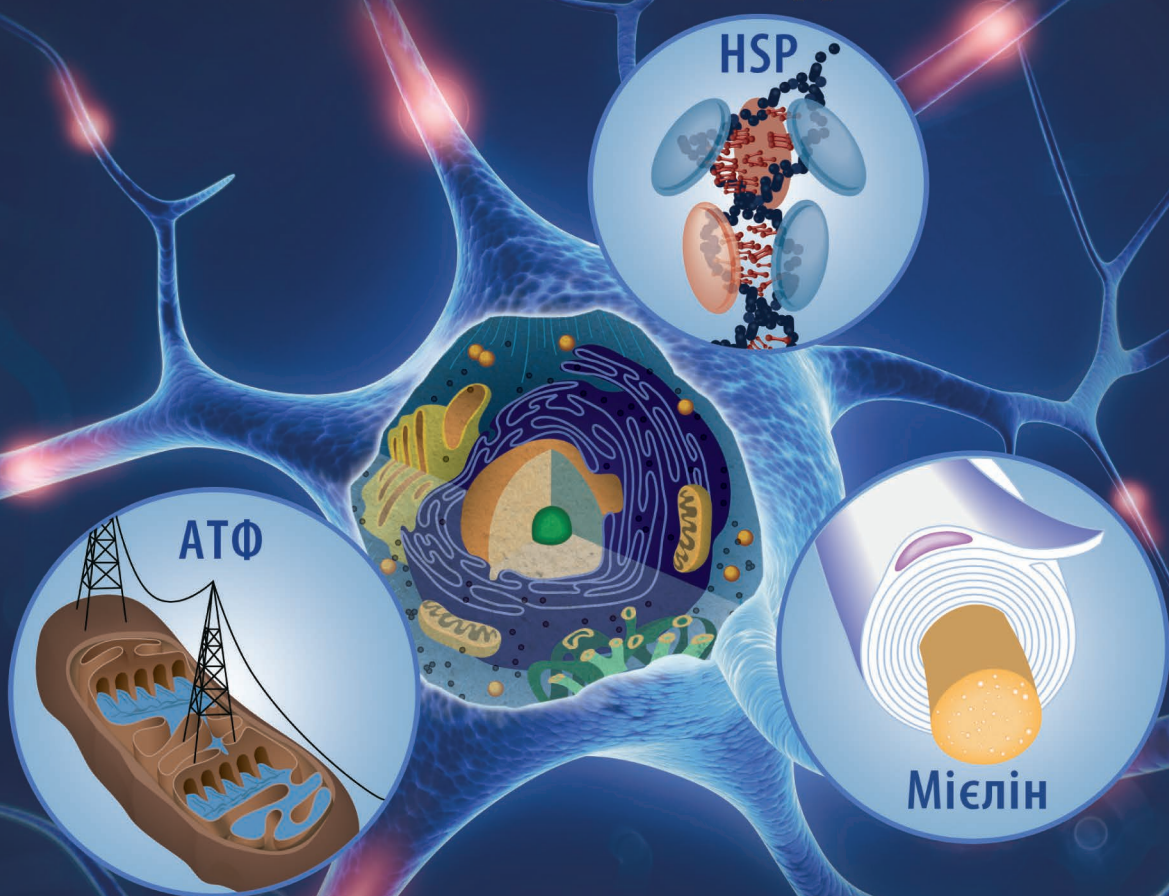
Том 17, № 4, 2022

ЗДОРОВ'Я ДИТИНИ



Цереброкурин®

Максимально повне відновлення



- Усуває мітохондріальну дисфункцію в нейрональних клітинах*.
- Сприяє відновленню мієлінових оболонок*.
- Стимулює енергетичний метаболізм та синтез білків в нейронах при гіпоксії мозку**.
- Зменшує інвалідизацію та смертність***.



* Знаменская Т.К. и др. Применение цереброкурина в комплексном лечении асфиксии у новорожденных. Медицина неотложных состояний. № 5. 2007.

** Ihor Belenichev, Sokolik Elena (11. 2011) Nitrozone Stress and Neurological Disorders in Experimental Alcohol Intoxication and Their Pharmacological Correction by Neuropeptides. Inventi Rapid: Molecular Pharmacology, Vol. 2011, Issue 4.

*** В.И.Черный и соавт. Перспективы нейротрофической церебропротекции в остром периоде тяжелой черепно-мозговой травмы и мозгового инсульта. Международный неврологический журнал. № 4. 2010.

Склад: 1 мл розчину містить 2 мг Цереброкурину: активних нейропептидів, отриманих з мозку змбронів великої рогатої худоби. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Психостимулюючі та ноотропні засоби. Код АТХ N06B X. **Фармакологічні властивості.** Пептидний модулятор Цереброкурин® впливає на вищу нервову діяльність шляхом активізації енергопродуруючої та біосинтезуючої функції нервових клітин, підвищення активності синаптичного апарату нейронів. Цереброкурин® сприяє збільшенню діаметра мітохондрій, збільшенню їх площі в одиниці об'єму та відновленню мієлінових оболонок у нейронах мозку, мозаїчне руйнування яких відбувається при гіпоксичному ураженні нейронів. Препарат чинить ноотропну та вазоактивну дію, виявляє регулюючий вплив на біоелектричну активність мозку. Цереброкурин® покращує артеріальний та венозний церебральний кровообіг. Ноотропна, гіполіпідемічна, гелатопротекторна, анаболічна дія сприяє реституції порушених функцій центральної нервової системи, зумовлених як функціональними, так і органічними ураженнями головного мозку, нормалізації емоційно-мнестичних функцій, розширює діапазон адаптаційних реакцій, що сприяє фізичній, психічній та соціальній реабілітації хворих із нервовими та психічними захворюваннями. При спадковому детермінованих і генетично зумовлених захворюваннях Цереброкурин® чинить стабілізуючий ноотропний ефект. **Показання. Захворювання, які характеризуються порушенням функцій центральної нервової системи,** зокрема різні форми нейроциркуляторної дистонії, хронічні ішемічні дисциркуляторні та посттравматичні енцефалопатії, залишкові явища гострого порушення мозкового кровообігу, після перенесених нейрохірургічних реконструктивних операцій на магістральних судинах голови; при хворобі Альцгеймера, синдромі Бінсвангера, при синдромі хронічної втоми та віковому слабості судинного генезу, деменції змішаних форм, інтелектуальних динамічних порушеннях, психоорганічному синдромі з інтелектуальною недостатністю; наслідках енцефаліту; хворобі Дауна, синдромі Ретта та Мартіна-Белла. **У педіатричній практиці** – при затримці психічного розвитку та мовлення, вродженій алалії та дислексії, наслідках інсульту з афазією, церебральному паралізі з психоомовною затримкою (нетяжкого ступеня), апалічному (декортикаційному) синдромі – у підгострому періоді та при його наслідках без частих епілептичних нападів, наслідках енцефаліту або черепно-мозкової травми з розладами інтелектуальних функцій та стійких цефалгій, млявих паралічів. У неонатальному періоді – при помірній та тяжкій асфіксії, наслідках тяжкої хронічної гіпоксії. **В офтальмологічній практиці** – сіпінна макулодистрофія (суха та волога форми), висока ускладнена короткозорість, стани після відшарування сітківки, часткова атрофія зорового нерва, посттравматична макулодистрофія, центральна серозна хоріоретиніопатія, непроліферативна діабетична ретиніопатія без вираженого набряку макулярної ділянки, глаукома з компенсованим внутрішньоочним тиском. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату, вагітність, період годування груддю. **Спосіб застосування та дози.** Внутрішньом'язово. Дорослим по 2 мл щоденно, мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. Хворим з тяжкими органічними ураженнями головного мозку, хворобою Альцгеймера курс може бути збільшений до 40 ін'єкцій, повторні курси рекомендується проводити 2-3 рази на рік. У педіатричній практиці застосовувати з перших днів життя до 6-місячного віку – по 0,5 мл через день, на курс лікування – 3-5 ін'єкцій; віком від 6 місяців до 1 року – по 0,5 мл через день, на курс лікування 10 ін'єкцій; дітям віком 1-3 роки – по 1-2 мл через день, курс – 10 ін'єкцій; віком від 3 років – 2 мл через день, 10-20 ін'єкцій. Доцільні повторні курси (2-4) через 1-3 місяці. Новонародженим та дітям віком до 3 років лікування препаратом слід проводити в умовах стаціонару. В офтальмологічній практиці Цереброкурин® вводити внутрішньом'язово: по 2 мл щоденно або перші п'ять ін'єкцій внутрішньом'язово, потім 1 мл периферійно, 1 мл внутрішньом'язово. Ін'єкції здійснювати щоденно, без перерви. Мінімальний курс лікування – 10 ін'єкцій. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.cerebrocurin.com.ua

IGP
pharm



Регістраційне посвідчення № UA751601/01 від 17.01.2018

Дніпровський державний медичний університет
Донецький національний медичний університет



Здоров'я дитини
Child's Health

Спеціалізований рецензований науково-практичний журнал
Заснований в липні 2006 року
Періодичність виходу: 8 разів на рік

Том 17, № 4, 2022

Включений в наукометричні і спеціалізовані бази даних НБУ ім. В.І. Вернадського, «Україніка наукова», «Наукова періодика України», JIC index, Ulrichsweb Global Serials Directory, CrossRef, WorldCat, Google Scholar, ICMJE, SHERPA/RoMEO, NLM-catalog, NLM-Locator Plus, OpenAIRE, BASE, ROAD, DOAJ, Index Copernicus, EBSCO, OUCI



Спеціалізований рецензований
науково-практичний журнал

Том 17, № 4, 2022

ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)

Передплатний індекс 95264



Співзасновники: *Дніпровський державний медичний
університет, Донецький національний
медичний університет, Заславський О.Ю.*

Завідуюча редакцією

Купріненко Н.В.

Адреси для звертань

З питань передплати info@mif-ua.com
+38 (067) 325-10-26

*З питань розміщення реклами та інформації
про лікарські засоби*

v_iliyna@ukr.net

Журнал внесено до переліку наукових фахових видань
України, в яких можуть публікуватися результати
дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів
доктора і кандидата наук. Наказ МОН України
від 28.12.2019 р. № 1643. Категорія Б

Рекомендується до друку та до поширення
через мережу Інтернет рішенням ученої ради
Дніпровського державного медичного університету
від 30.08.2022 р., протокол № 14

Українською та англійською мовами
Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу
масової інформації КВ № 21341-11141ПР.
Видано Міністерством юстиції України 09.06.2015 р.

Формат 60x84/8. Ум. друк. арк. 6,51
Зам. 2022-сн-122. Тираж 12 000 пр.

Адреса редакції:
Україна, 04107, м. Київ, а/с 74
E-mail: medredactor@i.ua
(Тема: До редакції журналу «Здоров'я дитини»)
www.mif-ua.com
http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Видавець Заславський О.Ю.
zaslavsky@i.ua
Адреса для листування: а/с 74, м. Київ, 04107
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК № 2128 від 13.05.2005

Друк: ТОВ «Ландпрес»

**Головний редактор
Абатуров О.Є.**

Редакційна колегія

Бекетова Г.В. (Київ)
Больбот Ю.К. (Дніпро)
Волосовець О.П. — заступник головного
редактора (Київ)
Гнатейко О.З. (Львів)
Дегтяр В.А. (Дніпро)
Іванов Д.Д. (Київ)
Карімджанов І.А. (Узбекистан)
Крамарьов С.О. (Київ)
Кривопустов С.П. (Київ)
Крючко Т.О. (Полтава)
Леженко Г.О. (Запоріжжя)
Овчаренко Л.С. (Запоріжжя)
Омельченко Л.І. (Київ)
Хайтович М.В. (Київ)
Чернишова О.Є. (Лиман)
Guggenbichler J. Peter (Німеччина)
Landrigan Philip J. (США)
Valenta Rudolf — заступник головного
редактора (Австрія)
Vasylyeva Tetyana L. (США)
Yulish Yevgeniy I. — заступник головного
редактора (Ізраїль)

Наукові консультанти

Антипкін Ю.Г. (Київ)
Аряєв М.Л. (Одеса)
Бережний В.В. (Київ)
Бондаренко І.М. (Дніпро)

**Відповідальний секретар
Борисова Т.П.** (Дніпро)

Редакція не завжди поділяє думку автора публікації. Відповідальність за вірогідність фактів, власних імен та іншої інформації, використаної в публікації, несе автор. Передрук та інше відтворення в якій-небудь формі в цілому або частково статей, ілюстрацій або інших матеріалів дозволені тільки при попередній письмовій згоді редакції та з обов'язковим посиланням на джерело. Усі права захищені.

© Дніпровський державний медичний університет, 2022
© Донецький національний медичний університет, 2022
© Заславський О.Ю., 2022



Child's Health

Specialized reviewed practical scientific journal

Volume 17, № 4, 2022

ISSN 2224-0551 (print), ISSN 2307-1168 (online)

Subscription index 95264 (in Ukraine)



Co-founder: *Dnipro State Medical University,
Donetsk National
Medical University, Zaslavsky O.Yu.*

Managing Editor *Kuprinenko N.V.*

Correspondence addresses

Subscription department info@mif-ua.com
Tel. +38 (067) 325-10-26

Advertising and Drug Promotion Department
v_iliyna@ukr.net

The journal is included in the new List of scientific publications of the Higher attestation Commission, which can publish results of dissertations on competition of scientific degrees of doctor and candidate of Sciences.

Order of the MES from 28.12.2019 № 1643

Recommended for publication and circulation via the Internet on the resolution of Scientific Council of Dnipro State Medical University dated 30/08/2022, Protocol № 14

In Ukrainian and English

Registration certificate KB № 21341-11141ПР.
Issued by the Ministry of Justice of Ukraine 09/06/2015.

Folio 60x84/8. Printer's sheet 6.51.
Order 2022-ch-122. Circulation 12 000 copies.

Editorial office address:
P.O.B. 74, Kyiv Ukraine, 04107
E-mail: medredactor@i.ua
(Subject: Child's Health Journal)
www.mif-ua.com
http://childshealth.zaslavsky.com.ua

Publisher Zaslavsky O.Yu.
zaslavsky@i.ua
Correspondence address: P.O.B. 74, Kyiv, 04107
Publishing entity certificate
ДК № 2128 dated 13/05/2005

Print: Landpress Ltd.

Editor-in-Chief
Aleksandr Abaturov

Editorial Board

Beketova H.V. (Kyiv)
Bolbot Yu.K. (Dnipro)
Volosovets O.P. — Deputy Editor-in-Chief (Kyiv)
Gnateiko O.Z. (Lviv)
Digtyar V.A. (Dnipro)
Ivanov D.D. (Kyiv)
Karimdjanyov Ilkhamdjan A. (Uzbekistan)
Kramarov S.O. (Kyiv)
Krivopustov S.P. (Kyiv)
Kryuchko T.A. (Poltava)
Lezhenko G.O. (Zaporizhzhia)
Ovcharenko L.S. (Zaporizhzhia)
Omelchenko L.I. (Kyiv)
Khaitovych M.V. (Kyiv)
Chernyshova O.Ye. (Lyman)
Guggenbichler J. Peter (Germany)
Landrigan Philip J. (USA)
Valenta Rudolf — Deputy Editor-in-Chief (Austria)
Vasyl'yeva Tetyana L. (USA)
Yulish Yevgeniy I. — Deputy Editor-in-Chief (Israel)

Academic Advisor

Antipkin Yu.H. (Kyiv)
Aryayev M.L. (Odesa)
Berezhny V.V. (Kyiv)
Bondarenko I.M. (Dnipro)

Executive Secretary
Borysova T.P. (Dnipro)

The editorial board not always shares the author's opinion. The author is responsible for the significance of the facts, proper names and other information used in the paper. No part of this publication, pictures or other materials may be reproduced or transmitted in any form or by any means without permission in writing form with reference to the original. All rights reserved.

© Dnipro State Medical University, 2022
© Donetsk National Medical University, 2022
© Zaslavsky O.Yu., 2022

Від мрії до надії

**Перша в Україні клініка сучасної діагностики
та лікування нейроімунологічних захворювань**

ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ:

- ✿ Хронічних нейроінфекцій
- ✿ Епілепсій
- ✿ Розсіяного склерозу
- ✿ Панічних атак і депресій
- ✿ Енцефалітів та енцефаломієлітів
- ✿ Невритів та невралгій
- ✿ Міастеній
- ✿ Імунодефіцитів
- ✿ Демієлінізуючих полінейропатій
- ✿ Аутистичного спектра у дітей

☎ +38 067 689 88 33
+38 066 689 88 33
+38 063 689 88 33



www.vivereclinic.com



м. Київ,
вул. Ломоносова, 71-Б



3mict

Ювілеї

До 90-річного ювілею
Кожем'яка Анатолій Іванович 5

Клінічна педіатрія

Мозирська О.В.	
Роль топічної антимікотичної терапії в лікуванні atopічного дерматиту в дітей.....	7
Тимошина О.В., Овчаренко Л.С., Вертегел А.О., Андрієнко Т.Г., Самохін І.В., Кряжев О.В.	
Вікові особливості поглинальної та цитокініндукуючої функції фагоцитозу у дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні інфекції.....	12
Товарницька А.О.	
Вплив грудного вигодовування на закриття відкритої артеріальної протоки в недоношених новонароджених	18
Снісарь В.І., Миронов Д.В.	
Особливості реакцій організму дітей з онкологічними захворюваннями при внутрішньовенній анестезії з пропофолом	26

Випадок із практики

Никитюк С.О., Левенець С.С., Борис З.Я.
Токсикодермія в дитини
як ускладнення після укусів клопів 33

Огляд літератури

Леженко Г.О., Абатуров О.Є., Погрібна А.О.
Клінічне значення фероптозу
як заліозалежної регульованої загибелі
клітин у загальній структурі захворювання 38

Теоретична медицина

Абатуров О.Є., Бабищ В.Л.

Механізми дії цитоплазматичних мікроРНК.
Частина 3. TNRC6-асоційований
механізм мікроРНК-опосередкованої
деградації мРНК 43

Contents

Jubilees

To the 90th anniversary
of Kozhemiaká Anatolii Ivanovych 5

Clinical Pediatrics

<i>O.V. Mozyrska</i>	
Role of antifungal therapy in the treatment of atopic dermatitis in children	7
<i>O.V. Tymoshyna, L.S. Ovcharenko, A.O. Verthehel, T.G. Andrienko, I.V. Samokhin, O.V. Kryazhev</i>	
Age-specific features of the absorptive and cytokine-inducing function of phagocytosis in children with recurrent acute respiratory infections	12
<i>A.O. Tovarnytska</i>	
Breastfeeding impact on patent ductus arteriosus closure in preterm newborns	18
<i>V.I. Snisar, D.V. Myronov</i>	
Features of body reactions in children with oncological diseases during intravenous anesthesia with propofol	26

Case Report

S.O. Nykytyuk, S.S. Levenets, Z.Ya. Borys

Toxicoderma in a child as
a complication after a bedbug bite 33

Review of Literature

H.O. Lezhenko, A.E. Abaturov, A.O. Pogribna

Clinical significance of ferroptosis
as iron-dependent regulated cell death
in the general structure of the disease 38

Theoretical Medicine

A.E. Abaturov, V.L. Babych

Mechanisms of action of cytoplasmic microRNAs.
Part 3. TNRC6-associated mechanism
of miRNA-mediated mRNA
degradation..... 43



До 90-річного ювілею

Кожем'яка Анатолій Іванович

*видатний український педіатр, вчений
та чудова людина*

Видатному вченому, одному з фундаторів харківської педіатричної школи, доктору медичних наук, професору Анатолію Івановичу Кожем'яці 6 серпня 2022 року виповнилося 90 років.

Анатолій Іванович Кожем'яка народився в селі Шовкунівка Луганської області в сім'ї селянина. Здобувши середню освіту в 1946 році, Анатолій Іванович продовжив своє навчання в Старобільській акушерсько-фельдшерській школі, яку закінчив з відзнакою, а в 1949 році став студентом педіатричного факультету Харківського медичного інституту. Після закінчення інституту працював лікарем-педіатром на шахті «Ніканор» Луганської області. З 1958 по 1961 р. Анатолій Іванович Кожем'яка навчався в аспірантурі на кафедрі дитячих хвороб лікувального факультету Харківського медичного інституту, у 1963 році під керівництвом професора Григорія Ізраїлевича Теца захистив кандидатську дисертацію на тему «Порівняльна оцінка терапевтичної ефективності амінохінолу та акрихіну при лямбліозних гепатохолециститах у дітей». Уся науково-педагогічна діяльність А.І. Кожем'яки пов'язана з кафедрою дитячих хвороб, де він пройшов шлях від асистента до доцента та завідувача цієї кафедри. Анатолій Іванович був наймолодшим завідувачем кафедри в інституті — очолив її у віці 35 років, а потім протягом ще 35 років, з 1967 по 2002 р., керував усією роботою кафедри! У 1973 році



А.І. Кожем'яка успішно захистив докторську дисертацію на тему «Клініко-імунологічна характеристика пневмонії у дітей раннього віку». Величезний вплив на формування Анатолія Івановича як лікаря, науковця та керівника мали його вчителі — професори Г.І. Тец і В.О. Белоусов.

Професор Анатолій Іванович Кожем'яка створив власну наукову школу. Він підготував 4 докторів наук (Є.А. Вашев, Е.Т. Дадамбаєв, Т.Л. Процюк, В.А. Клименко) та 27 кандидатів наук. Основними напрямками його наукової діяльності були імунологія, алергологія, неонатологія. За матеріалами власних досліджень ним опубліковано більше ніж 300 наукових праць. Професор А.І. Кожем'яка є співавтором

5 монографій: «Кардіологія дитячого віку» (1986), «Клінічна фармакологія» (1995), «Атопічний дерматит у дітей» (2006), «Кардіологія дитячого та підліткового віку» (2006), «Атопічний дерматит у практиці педіатра» (2007).

Водночас Анатолій Іванович Кожем'яка виконував значну організаційну і виховну роботу серед викладачів і студентів Харківського медичного інституту.

Лікувально-діагностичну та консультативну роботу з 1958 по 1976 рік Анатолій Іванович здійснював у Дитячій клінічній лікарні на залізничному транспорті, яка була клінічною базою кафедри. У 1976 році у місті Хар-

кові було відкрито 7-му міську дитячу лікарню (зараз — найпотужніший медичний заклад Харківщини, Обласна дитяча клінічна лікарня № 1), і кафедра дитячих хвороб перейшла працювати до нової лікарні. Завідувач кафедри професор А.І. Кожем'яка разом із головним лікарем Р.А. Коробчанською був організатором відкриття перших спеціалізованих відділень пульмонології, дитячої алергології, неонатології та імунології в Харківській області.

Анатолій Іванович з 1984 по 1986 рік працював в Алжирі, де виконував обов'язки консультанта з педіатрії госпіталю у місті Сіді-Бель-Аббес. Наш професор там користувався великою повагою, місцеві називали його «с'est grande specialist». З командировки Анатолій Іванович привіз безліч підручників, довідників, книг по медицині — ми ними довго користувались у період відсутності Інтернету та дефіциту медичної літератури. А професор кожен день читав французькі книги в оригіналі, розмовляв із франкомовними студентами-іноземцями, підтримуючи своє знання французької мови.

Анатолій Іванович Кожем'яка не лише фундатор наукової педіатричної школи України, але й чудова, цікава, непересічна людина. Зі студентських років він захоплювався фотографією та народними танцями. Анатолій

Іванович має перший розряд з альпінізму, він закінчив школу інструкторів на Кавказі, з 1957 року працював інструктором з альпінізму. Брав участь в експедиціях у Карпатах, Криму, на Кавказі, Тянь-Шані, Памірі. Анатолій Іванович також займався гірськолижним спортом. Серед його інтересів було й садівництво — він вирощував чудові овочі, фрукти, квіти, якими завжди радував своїх колег.

Сьогодні Анатолій Іванович поряд з нами. Він залишається у місті Харкові, він — центр тяжіння для всіх своїх учнів, які прямують до нього за уроками добра, людяності, любові. Ми Вас цінуємо, поважаємо, ми рівняємося на Вас, шановний Анатолію Івановичу!

Щиро вітаємо з ювілеєм, дорогий Анатолію Івановичу, і бажаємо Вам доброго здоров'я, енергії, бадьорості духу, щастя та благополуччя.

*Від колективу кафедри пропедевтики
педіатрії № 2
Харківського національного
медичного університету,
учениця професора
Анатолія Івановича Кожем'яки
професор Вікторія Клименко ■*





Роль топічної антимікотичної терапії в лікуванні атопічного дерматиту в дітей

Резюме. Актуальність. Атопічний дерматит — це багатофакторне захворювання, при якому мікробні продукти дріжджів *Malassezia* можуть відіграти роль у запуску хвороби. Місцеве застосування піритіону цинку дає протигрибковий ефект і може покращити стан шкіри. **Метою дослідження** було оцінити ефективність піритіону цинку в лікуванні атопічного дерматиту в дітей шляхом проведення рандомізованого клінічного дослідження із застосуванням піритіону цинку у вигляді крему як додаткової терапії. **Матеріали та методи.** У дослідження включено 62 хворих на атопічний дерматит, які були рандомно поділені на дві групи: 31 хворий отримували лише традиційну терапію, 31 — додатково місцево піритіон цинку у вигляді 0,2% крему. Активність захворювання атопічного дерматиту оцінювалась за динамікою показників SCORAD. Специфічний IgE до *Malassezia* аналізували в 31 хворого основної групи. **Результати.** У групі дітей, які отримували додатково до традиційної терапії піритіон цинку, покращення показника SCORAD становило 45 % ($T-W = 496,0$; $p < 0,001$), у групі контролю — 35,2 % ($T-W = 496,0$; $p < 0,001$). Діти, які приймали піритіон цинку місцево, мали статистично вірогідно кращу динаміку показника SCORAD, ніж діти контрольної групи: середнє значення Δ SCORAD в основній групі становило 17,9, у контрольній — 12,6 ($W = 782,5$ $p = 0,006$). 31 дитині основної групи було визначено специфічний IgE до суміші *Malassezia* (m227), серед них 38,7 % мали позитивний результат: троє дітей мали 1-й клас сенсibilізації, 1 дитина — 2-й клас, 4 хворих — 3-й клас, 4 дитини — 5-й клас сенсibilізації. Ми не виявили впливу наявності сенсibilізації до *Malassezia* на ефективність лікування ($W = 179,0$; $p = 0,597$). **Висновки.** Дане дослідження продемонструвало ефективність застосування 3-тижневого курсу піритіону цинку в лікуванні атопічного дерматиту як додаткової терапії. Оскільки патогенетичний механізм і взаємодія між *Malassezia* spp. та атопічним дерматитом досі частково залишаються незрозумілими, залишається необхідність у проведенні подальших досліджень, щоб зрозуміти точну роль цих організмів у перебігу захворювання і роль протигрибкових препаратів у лікуванні атопічного дерматиту.

Ключові слова: піритіон цинку; атопічний дерматит; *Malassezia*; діти

Вступ

Атопічний дерматит (АД) — це багатофакторне захворювання, при якому мікробні продукти бактерій і дріжджів відіграють різноманітну роль у запуску захворювання. Дріжджові гриби *Malassezia* spp. є частиною нормальної мікробіоти шкіри, але було висловлено припущення, що у хворих на АД вони діють як алергени, а не як інфекційні агенти [1]. Дві низки доказів підтверджують роль *Malassezia* spp. у розвитку запалення й загострення АД. По-перше, як місцеві, так і системні протигрибкові засоби зменшують вираженість

шкірних симптомів у сенсibilізованих до дріжджів хворих на АД [2], і, по-друге, пацієнти з АД частіше реагують на екстракт *Malassezia* і рекомбінантні антигени *Malassezia*, ніж здорові особи [3].

Дріжджі *Malassezia* пов'язані з лупою і себореїним дерматитом [4]. Піритіон цинку (ПЦ) є похідним піритіону (1-гідрокси-2-піридинтіону), який синтезується з протимікробного метаболіту аспергілової кислоти *Aspergillus flavus*. У дослідженнях продемонстровано, що ПЦ ефективний проти росту *Malassezia in vitro* і при випробуванні на шкірі як шампунь [5]. Вважається, що

взаємодія між *Malassezia* та імунною системою шкіри при АД сприяє запаленню шкіри. Ці висновки стали корисними для дослідження ролі *Malassezia* у мікробіомі шкіри, ураженої АД, і ролі ПЦ у лікуванні АД.

ПЦ має кілька механізмів дії. По-перше, оскільки піритіон є відомим іонофором цинку, ПЦ викликає підвищення внутрішньоклітинних рівнів цинку в дріжджових клітинах [6] до такої міри, що це призводить до неправильного метилювання й клітинного стресу [7]. По-друге, ендogenousні рівні міді, які можуть вивільнятися під час оновлення шкіри або постачатися імунною системою, також беруть участь у пригніченні росту [8]. Вважається, що протигрибкові ефекти виникають через реакцію позаклітинної трансхелатії, яка перетворює ПЦ у піритіон міді, що призводить до внутрішньоклітинного припливу міді [8, 9]. Цей надлишок внутрішньоклітинної міді може потім інактивувати аконітазу, яка є ферментом, що бере участь у виробництві енергії грибами в мітохондріях [10]. Дослідження також показали, що ПЦ пригнічує мембранний транспорт поживних речовин, необхідних для росту дріжджів, викликаючи деполяризацію мембрани [11]. Нарешті, відносно недавні дані продемонстрували, що ПЦ у *M.restricta* може знижувати експресію ліпази, критичну для розпаду ліпідів, а також знижувати експресію генів для компонентів циклу Кребса (наприклад, сукцинатдегідрогенази й цитратсинтази) і ланцюга транспорту електронів (наприклад, субодиниця АТФ-синтази) [6]. Разом ці дослідження показують, що ПЦ погіршує здатність грибових клітин асимілювати й метаболізувати поживні речовини для росту, що призводить до пригнічення росту. Відносний внесок кожного з цих механізмів у загальну активність не відомий, однак той факт, що ПЦ діє кількома шляхами, імовірно, пояснює, чому не повідомлялося про стійкість грибів до цього агента.

Метою даного дослідження було оцінити ефективність ПЦ у лікуванні АД у дітей шляхом проведення рандомізованого клінічного дослідження із застосуванням ПЦ у вигляді крему як додаткової терапії.

Матеріали та методи

Дане рандомізоване дослідження проводилося з квітня 2021 року по січень 2022 року в МЦ «Алерголог», м. Київ. У дослідження включені 62 хворих на АД віком 2–18 років. Хворі мали ступінь тяжкості за шкалою SCORAD (SCORing for Atopic Dermatitis — шкала для оцінки atopічного дерматиту) від 10 до 70 балів. Критеріями включення були такі: тривалість АД понад 2 роки; ступінь тяжкості за шкалою SCORAD 10–70 балів. Критерії виключення були такими: лікування системними кортикостероїдами протягом останніх 4 тижнів, лікування місцевими або системними протигрибковими препаратами будь-якого іншого дерматологічного захворювання протягом останніх 4 тижнів, тяжкі системні захворювання або злоякісні пухлини. Зібрані демографічні, клінічні й серологічні дані, що включали вік пацієнта, стать, локалізацію АД на голові й шиї, загальні рівні IgE в сироватці, рівні IgE для *Malassezia* (табл. 1).

Пацієнтів випадковим чином було розподілено на дві групи: групу, що отримувала крем з ПЦ, і контрольну групу. Пацієнти основної групи отримували лікування кремом 0,2% ПЦ (1 г крему містить 2 мг ПЦ) на уражені ділянки шкіри 2 рази на день і необхідними симптоматичними засобами. Діти контрольної групи отримували лише симптоматичну терапію. Термін лікування становив 3 тижні. До і після лікування реєстрували показник SCORAD, протягом дослідження реєструвалися побічні ефекти.

Проведене дослідження відповідало етичним стандартам Гельсінської декларації 1975 року і було схвалене етичною комісією НМУ імені О.О. Богомольця. Усі учасники/батьки дітей, включених до дослідження, дали інформовану згоду.

Специфічний IgE до суміші *Malassezia* (m227) (*Malassezia sympodialis*, *Malassezia globosa* і *Malassezia restricta*) аналізували в 31 хворого основної групи. Зразки сироватки пацієнтів відбирали під час відвідувань і зберігали при -20°C перед аналізом. Усі зразки разом аналізували на рівень загального IgE і специфічного IgE до *Malassezia* spp. (m227) за допомогою імунохемілюмінесцентного методу на ImmunoCAP 100 (Thermo Fisher Scientific Inc., Фадія, Швеція). Клас 1 або вище був визначений як позитивний.

Залежно від ступеня тяжкості АД хворі основної групи отримували симптоматичну терапію — левоцетиризину гідрохлорид і топічно крем бетаметазон дипропіонат, як у контрольній групі. Діти контрольної групи отримували лише левоцетиризину гідрохлорид і місцеве застосування емолієнту й крему бетаметазону дипропіонату (1 г крему містить 0,64 мг бетаметазону дипропіонату) на уражені ділянки шкіри на 7–14 днів.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою статистичного пакета IBM SPSS Statistics Base (версія 22) і програмного забезпечення EZR, версія 1.32 (графічний інтерфейс середовища R, версія 2.13.0). Базу даних дослідження було систематизовано в редакторі Microsoft Excel. Відмінність в ефективності терапії між двома підгрупами визначалася за допомогою Т-критерію Вілкоксона в кожній підгрупі до і після лікування, а вплив наявності сенсibilізації до *Malassezia* на ефективність терапії — за допомогою W-критерію Вілкоксона, відмінність вважалася статистично значущою на рівні $p < 0,05$.

Результати

62 хворі віком від 2 до 18 років (середній вік $7,7 \pm 4,8$ року) були включені в дослідження й рандомним шляхом розподілені на дві групи: 31 хворий отримував лікування кремом ПЦ (основна група) і 31 — отримував традиційну терапію (контрольна група). Не було значущих відмінностей між двома групами за віком, співвідношенням статей, тривалістю й тяжкістю захворювання ($p > 0,05$; табл. 1). Дві групи відрізнялися між собою за рівнем загального IgE — вищі показники були в основній ($W = 753,5$; $p = 0,002$). Усі хворі основної і контрольної груп завершили дослідження. Серед пацієнтів основної групи повідомлялося про наступні побічні ефекти: 4 хворі відмічали підвищену сухість

шкіри, імовірно, пов'язану з лікуванням. Симптоми легко піддавались лікуванню емоліентами.

31 дитині основної групи було визначено специфічний IgE до суміші *Malassezia* (m227), серед них 12 дітей (38,7 %) мали позитивний результат: троє дітей мали 1-й клас сенсibilізації, 1 дитина — 2-й клас, 4 хворих — 3-й клас, 4 дитини — 5-й клас сенсibilізації. 19 (61,3 %) дітей мали негативний показник специфічного IgE до *Malassezia*.

У групі дітей, що отримували додатково до традиційної терапії ПЦ, покращення показника SCORAD становило 45 % (Т-В = 496,0; $p < 0,001$). У групі контролю також спостерігалось покращення показника SCORAD — 35,2 % (Т-В = 496,0; $p < 0,001$). Але при порівнянні ефективності лікування у двох групах було виявлено, що діти, хворі на АД, які приймали ПЦ місцево, мали статистично вірогідно кращу динаміку показника SCORAD, ніж діти контрольної групи: середнє значення Δ SCORAD в основній групі становило 17,9, у контрольній — 12,6 ($W = 782,5$; $p = 0,006$) (рис. 1).

Ми вирішили дослідити, чи впливала наявність сенсibilізації до *Malassezia* на ефективність терапії. За допомогою W-критерію Вілкоксона ми порівняли різницю показника SCORAD до і після лікування (Δ SCORAD) у групі дітей із сенсibilізацією і без неї (рис. 2). Вірогідної різниці залежно від наявності сенсibilізації до *Malassezia* не було ($W = 179,0$; $p = 0,597$).

Жоден пацієнт не потребував госпіталізації або не виключився з дослідження через несприятливі події від лікування, не повідомляв про серйозні системні побічні ефекти.

Обговорення

Шкіра є найбільш значимим зовнішнім бар'єром і колонізується великою кількістю мікроорганізмів. У хворих на АД може розвиватися сенсibilізація до дріжджів *Malassezia*. Окрім того, існує багато інших механізмів, завдяки яким *Malassezia* погіршує стан при АД. Протигрибкове лікування призводить до покращення шкірних симптомів, що може бути наслідком вимирання грибкових алергенів.

У даному дослідженні було вивчено ефективність застосування ПЦ як додаткової терапії в дітей, хворих на АД. У групі дітей, які отримували ПЦ, покращення показника SCORAD становило 45 % (Т-В = 496,0; $p < 0,001$), у контрольній групі — 35,2 % (Т-В = 496,0; $p < 0,001$). Але хворі на АД, які приймали ПЦ місцево,

мали статистично вірогідно кращу динаміку показника SCORAD, ніж діти контрольної групи: середнє значення Δ SCORAD в основній групі становило 17,9, у контрольній — 12,6 ($W = 782,5$, $p = 0,006$).

У групі дітей, що отримували ПЦ, ми дослідили специфічний IgE до *Malassezia*: 12 дітей (38,7 %) мали позитивний результат, 19 (61,3 %) дітей мали негативний показник специфічного IgE до *Malassezia*. Ми не виявили впливу наявності сенсibilізації до *Malassezia* на ефективність терапії ПЦ ($W = 179,0$; $p = 0,597$). Це може бути пов'язано з тим, що вплив *Malassezia* на тяжкість АД не обмежується лише сенсibilізацією, дріжджові гриби справляють пошкоджуючий вплив на кератиноцити, і протигрибкова терапія, направлена на зменшення грибового навантаження, приводить до покращення стану шкіри.

Результати попередніх досліджень підтверджують протигрибкову ефективність ПЦ як засобу від лупи. *Malassezia restricta* і *Malassezia globosa* — це ліпідозалежні коменсальні дріжджі, пов'язані з лупою. М. Park et al. у своєму дослідженні спробували зрозуміти механізм дії ПЦ проти *M.restricta*, використовуючи біохімічний і транскриптомний аналіз, і виявили, що ПЦ в основному викликає токсичність цинку і мітохондріальну дисфункцію [6]. Крім того, дані дозволяють припустити, що ПЦ зменшує експресію ліпаз, що може відігравати важливу роль у виживанні *M.restricta* на шкірі голови хворих на лупу [6]. Цей транскрипційний аналіз показав, що ПЦ інгібує синтез кластерів Fe-S у *M.restricta*, — результат, подібний до отриманого для клітин, оброблених ПЦ *S.cerevisiae* [8, 12]. Синтез кластера Fe-S є одним з основних метаболічних процесів заліза, що відбувається в мітохондріях, а підвищення рівня клітинного цинку у відповідь на лікування ПЦ може бути основною причиною гальмування синтезу кластера Fe-S у *M.restricta*.

У недавньому дослідженні С. Leong і співавт. оцінювали ефективність протигрибкових засобів лікування проти *Malassezia* на шкірі голови за допомогою комбінації культурологічних і геномних методів виявлення. ПЦ пригнічував ріст *Malassezia* при низьких мінімальних інгібуючих концентраціях. У подовженому пілотному дослідженні кількісний аналіз ПЛР показав зменшення *M.restricta* на шкірі голови після лікування ПЦ [5].

Незважаючи на значну кількість досліджень щодо вивчення ефективності ПЦ у вигляді шампуню для лі-

Таблиця 1. Демографічні й клінічні характеристики пацієнтів на початку дослідження

Параметри	Основна група	Контрольна група
Хворі на АД, n	31	31
Вік, роки	8,7 $\pm$ 4,8	6,80 $\pm$ 4,46
Хлопчики/дівчата	16/15	17/14
Тривалість АД, роки	7,8 $\pm$ 5,2	5,5 $\pm$ 4,8
Бал за SCORAD	37 [30; 55]	30 [25; 40]
Локалізація АД на голові та шиї, n (%)	12	7
Загальний IgE, МО/мл	268 [111; 670]	100 [22; 274]

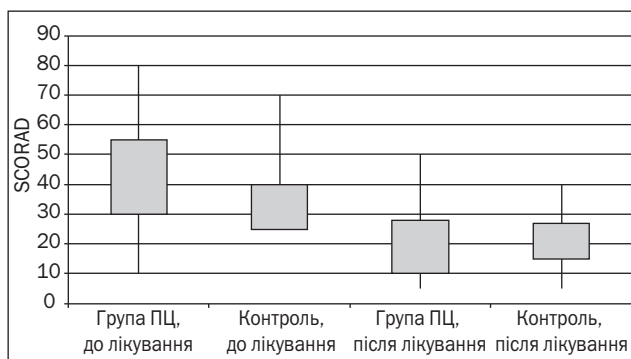


Рисунок 1. Порівняння показника SCORAD у групі хворих, які приймали додатково піритіон цинку у вигляді крему місцево (група ПЦ), і контрольній групі на початку і через 3 тижні лікування

кування себорейного дерматиту й лупи [13–15], даних щодо ефективності лікування АД препаратами ПЦ у вигляді крему бракує. Більш рандомізовані плацебо-контрольовані дослідження для великих груп пацієнтів потрібні для надійної оцінки переваг протигрибкової терапії при АД. Також не було достатньо вивчено ефективність різних схем протигрибкової терапії в дітей з АД, зокрема без застосування топічних протизапальних препаратів. Використання сучасних схем терапії АД у дітей не забезпечує тривалої ремісії, а застосування протизапальних препаратів пов'язане з низкою тяжких і небезпечних побічних ефектів, і залишається необхідність персоналізованого підходу до терапії з урахуванням обтяжуючих факторів і тригерів АД.

Як підсумок: протигрибкова терапія демонструє позитивний ефект у деяких пацієнтів. Однак патогенетичний механізм і взаємодія між *Malassezia* spp. і АД досі частково залишаються незрозумілими і потребують подальшого дослідження.

Висновки

Дане дослідження продемонструвало ефективність застосування ПЦ у лікуванні АД як додаткової терапії: хворі на АД, які приймали ПЦ місцево, мали статистично вірогідно кращу динаміку показника SCORAD, ніж діти, які отримували тільки традиційну терапію. Значення дріжджів *Malassezia* при АД зараз широко вивчається, і потрібні ще дослідження, щоб зрозуміти точну роль цих організмів у перебігу захворювання і роль протигрибкових препаратів у лікуванні АД.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Волосовець О.П., Кривопустов С.П., Мозирська О.В. Роль мікробіому шкіри в розвитку atopічного дерматиту в дітей. *Здоров'я дитини*. 2021. Т. 16. № 3. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.16.3.2021.233911>.
2. Navarro-Triviño F.J., Ayén-Rodríguez Á. Study of Hypersensitivity to *Malassezia furfur* in Patients with Atopic Dermatitis with Head and Neck Pattern: Is It Useful as a Biomarker and Therapeutic Indicator

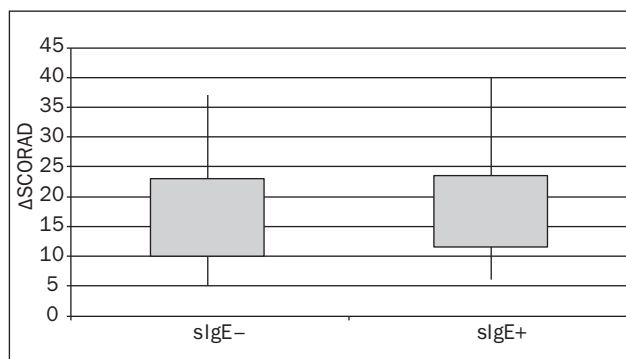


Рисунок 2. Порівняння показника покращення atopічного дерматиту (ΔSCORAD) залежно від наявності сенсibiлізації до *Malassezia* в основній групі

in These Patients? *Life (Basel)*. 2022 Feb 16. 12(2). 299. doi: 10.3390/life12020299. PMID: 35207586; PMCID: PMC8876740.

3. Sonesson A., Bartosik J., Christiansen J., Roscher I., Nilsson F., Schmidtchen A., Bäck O. Sensitization to skin-associated microorganisms in adult patients with atopic dermatitis is of importance for disease severity. *Acta Derm. Venereol.* 2013 May. 93(3). 340-5. doi: 10.2340/00015555-1465. PMID: 23073977.

4. Prohic A., Jovovic Sadikovic T., Krupalija-Fazlic M., Kuskunovic-Vlahovljak S. *Malassezia* species in healthy skin and in dermatological conditions. *Int. J. Dermatol.* 2016 May. 55(5). 494-504. doi: 10.1111/ijd.13116. Epub 2015 Dec 29. PMID: 26710919.

5. Leong C., Wang J., Toi M.J., Lam Y.I., Goh J.P., Lee S.M., Dawson T.L. Effect of zinc pyrithione shampoo treatment on skin commensal *Malassezia*. *Medical mycology*. 2021. 59(2), 210-213. <https://doi.org/10.1093/mmy/myaa068>.

6. Park M., Cho Y.J., Lee Y.W., Jung W.H. Understanding the Mechanism of Action of the Anti-Dandruff Agent Zinc Pyrithione against *Malassezia restricta*. *Sci Rep.* 2018 Aug 14. 8(1). 12086. doi: 10.1038/s41598-018-30588-2. PMID: 30108245; PMCID: PMC6092343.

7. Pierrel F., Cobine P.A., Winge D.R. Metal Ion availability in mitochondria. *Biomaterials*. 2007. 20. 675-682. doi: 10.1007/s10534-006-9052-9.

8. Reeder N.L., Kaplan J., Xu J., Youngquist R.S., Wallace J., Hu P. et al. Zinc pyrithione inhibits yeast growth through copper influx and inactivation of iron-sulfur proteins. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2011 Dec. 55(12). 5753-60. doi: 10.1128/AAC.00724-11. Epub 2011 Sep 26. PMID: 21947398; PMCID: PMC3232817.

9. Reeder N., Xu J., Youngquist R., Schwartz J., Rust R., Saunders C. The antifungal mechanism of action of zinc pyrithione. *Br. J. Dermatol.* 2011. 165. 9-12. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10571.x.

10. Gelling C., Dawes I.W., Richhardt N., Lill R., Mühlenhoff U. Mitochondrial Iba57p Is Required for Fe/S Cluster Formation on Aconitase and Activation of Radical SAM Enzymes. *Mol. Cell. Biol.* 2008. 28. 1851-1861. doi: 10.1128/MCB.01963-07.

11. Mangion S.E., Holmes A.M., Roberts M.S. Targeted Delivery of Zinc Pyrithione to Skin Epithelia. *Int. J. Mol. Sci.* 2021 Sep 8. 22(18). 9730. doi: 10.3390/ijms22189730. PMID: 34575891; PMCID: PMC8465279.

12. Yasokawa D., Murata S.M., Iwahashi Y., Kitagawa E., Kishi K., Okumura Y., Iwahashi H. DNA microarray analysis suggests that zinc pyrithione causes iron starvation to the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. *Journal of Bioscience and Bioengineering*. 2010. 109. 5. 479-86.

13. Piérard-Franchimont C., Goffin V., Decroix J., Piérard G.E. A multicenter randomized trial of ketoconazole 2% and zinc pyrithione 1% shampoos in severe dandruff and seborrheic dermatitis. *Skin*

Pharmacol. Appl. Skin Physiol. 2002 Nov-Dec. 15(6). 434-41. doi: 10.1159/000066452. PMID: 12476017.

14. Schwartz J.R., Bacon R.A., Shah R., Mizoguchi H., Tosti A. Therapeutic efficacy of anti-dandruff shampoos: a randomized clinical trial comparing products based on potentiated zinc pyrithione and zinc pyrithione/climbazole. *Int. J. Cosmet. Sci.* 2013 Aug. 35(4). 381-7. doi: 10.1111/ics.12055. Epub 2013 May 24. PMID: 23614401.

15. Schwartz J.R. Zinc Pyrithione: A Topical Antimicrobial With Complex Pharmaceutics. *J. Drugs Dermatol.* 2016 Feb. 15(2). 140-4. PMID: 26885780.

Отримано/Received 05.07.2022

Рецензовано/Revised 15.07.2022

Прийнято до друку/Accepted 23.07.2022 ■

Information about author

Mozyrska Olena, Associate Professor of the Department of Pediatrics 2, Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine; e-mail: elenmoz85@gmail.com; contact phone: +38067 901 81 08

Conflicts of interests. Author declares the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

O.V. Mozyrska

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Role of antifungal therapy in the treatment of atopic dermatitis in children

Abstract. Background. Atopic dermatitis is a multifactorial disease in which the microbial products of *Malassezia* yeast may play a certain role in triggering the disease. Topical application of zinc pyrithione has an antifungal effect and can improve the course of disease. The aim of this study was to evaluate the effectiveness of zinc pyrithione in the treatment of atopic dermatitis in children by conducting a randomized clinical trial using zinc pyrithione as an adjunct therapy. **Materials and methods.** Sixty-two patients with atopic dermatitis were included in the study and randomly divided into two groups: 31 people received only traditional therapy, 31 — additional topical zinc pyrithione in the form of 0.2% cream. Disease severity was evaluated using the dynamics of SCORAD (SCORing Atopic Dermatitis) indicators. Specific IgE to *Malassezia* was analyzed in 31 patients of the main group. **Results.** The improvement on the SCORAD was 45 % (T-W=496.0, $p < 0.001$) in the group of children who received zinc pyrithione in addition to traditional therapy, in the control group — 35.2 % (T-W = 496.0,

$p < 0.001$). Children receiving zinc pyrithione locally had statistically significantly better dynamics on the SCORAD than controls: the average value of Δ SCORAD in the main group was 17.9, in the control group — 12.6 (W = 782.5, $p = 0.006$). Specific IgE to *Malassezia* mixture (m227) was evaluated in 31 children of the main group, among them 38.7 % had a positive result: 3 patients had class 1 sensitization; 1 — class 2; 4 — class 3; 4 children — class 5 of sensitization. Sensitization to *Malassezia* had not any impact on the effectiveness of treatment (W = 179.0, $p = 0.597$). **Conclusions.** This study demonstrated the effectiveness of a 3-week course of using zinc pyrithione in the treatment of atopic dermatitis as an adjunct therapy. Since the pathogenetic mechanism and interaction between *Malassezia* spp. and atopic dermatitis remain partially unclear, there is still a need for further research to understand the exact role of these organisms in the disease course and the role of antifungal drugs in the treatment of atopic dermatitis.

Keywords: zinc pyrithione; atopic dermatitis; *Malassezia*; children

Тимошина О.В., Овчаренко Л.С., Вертегел А.О., Андрієнко Т.Г., Самохін І.В., Кряжев О.В.
Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України»,
м. Запоріжжя, Україна

Вікові особливості поглинальної та цитокініндукуючої функції фагоцитозу у дітей, які часто хворіють на гострі респіраторні інфекції

Резюме. Актуальність. Дослідження поглинальної та цитокініндукуючої функції фагоцитозу є обов'язковим початком в оцінюванні стану протиінфекційного захисту дітей, які хворіють на часті респіраторні інфекції. Важливо розуміти та порівняти особливості функціонування фагоцитозу у цих дітей залежно від віку пацієнта. **Мета дослідження:** удосконалення діагностики імунних порушень у дітей віком 2–5 років та 6–10 років, які часто хворіють на гострі респіраторні захворювання, шляхом порівняльного аналізу даних, отриманих на підставі дослідження параметрів фагоцитозу та сироваткових рівнів деяких цитокінів. **Матеріали та методи.** Під спостереженням знаходилося 60 дітей віком від 2 до 10 років, які часто хворіють на гострі інфекційні захворювання респіраторного тракту, з яких було сформовано 2 групи: 1) діти віком 2–5 років ($n = 30$); 2) діти віком 6–10 років ($n = 30$). **Результати.** Серед дітей 1-ї групи порівняно з дітьми 2-ї групи реєструється збільшення частоти низьких показників фагоцитарного числа (на 36,7 %, $p < 0,05$), фагоцитарного індексу (на 46,7 %, $p < 0,05$), індексу завершеності фагоцитозу (на 66,6 %, $p < 0,05$) і стимульованого стафілококом НСТ-тесту (на 46,4 %, $p < 0,05$), збільшення частоти реєстрації високих показників вмісту у сироватці крові інтерлейкіну-1 β (на 33,3 %, $p < 0,05$), інтерлейкіну-10 (на 27,7 %, $p < 0,05$), зменшення частоти реєстрації високих показників інтерлейкіну-6 (на 16,7 %, $p < 0,05$). У дітей 2-ї групи порівняно з 1-ю частіше реєструвалися високі показники індексу завершеності фагоцитозу (на 70,0 %, $p < 0,05$), збільшення співвідношення інтерлейкін-6/інтерлейкін-10 в 2 та більше рази. **Висновки.** У дітей віком 6–10 років в основі реалізації більш частішої захворюваності лежить цитокіновий дисбаланс, що відобразилося у збільшенні співвідношення інтерлейкін-6/інтерлейкін-10 в 2 та більше рази, що є негативним фактором, який вказує на посилення прозапальних процесів у цих дітей та більш тривале пошкодження клітин імунного мікрооточення.

Ключові слова: діти; імунітет; фагоцитоз; цитокіни

Вступ

Захист людини від респіраторних захворювань на ранніх етапах контакту з інфекцією відбувається завдяки комплексу цілеспрямованих дій вродженого та набутого імунітету. Початковою індуктивною ланкою цього процесу є фагоцитоз, який включає не тільки швидке знешкодження та елімінацію патогена, а й створення відповідних умов для здійснення подальших, більш специфічних імунних реакцій. Це відбувається шляхом синтезу та ліберації цілого набору ци-

токінів, які регулюють подальший перебіг захисного процесу [1].

Зокрема, це інтерлейкіни (ІЛ) — ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-10 та фактор некрозу пухлини α (ФНП- α). Інтерлейкін-1 β синтезують та секретують різноманітні макрофаги. Основними мішенями є Т-клітини, В-клітини, ендотелій і тканинні клітини. ІЛ-1 викликає активацію лімфоцитів, підвищення адгезії лейкоцитів до ендотелію [2].

Інтерлейкін-6 продукується макрофагами. Основні ефекти ІЛ-6 спрямовані на диференціювання В-клітин

і стимуляцію білків гострої фази [3]. Інтерлейкін-10 є важливим протизапальним цитокином. Його основними мішенями є Th1-клітини. Він викликає інгібування IL-2 та інтерферону гамма. Також він зменшує презентацію антигена та експресію МНС класу II дендритних клітин, коstimуючих молекул на макрофагах [4]. Два пов'язаних явища пояснюють важливість продукування IL-10 у цьому контексті: по-перше, широкий спектр клітин, здатних виробляти цей цитокін, а по-друге, широкий вплив, який він справляє на клітинні мішені. Під час інфекцій вироблення IL-10 зменшує пошкодження тканин хазіяна та полегшує його виживання [5].

Фактор некрозу пухлини α призводить до перехресної активації нейроендокринної і усіх ланок імунної системи [6]. Тобто ця складна послідовність процесів запускає відповідну повноцінну систему протиінфекційного захисту.

Саме тому коли в різноманітних клінічних випадках лікар стикається зі збільшенням кількості інфекційних захворювань у пацієнта, насамперед виникає необхідність дослідження ефективності функціонування фагоцитарної ланки імунітету. Це є особливо важливим у дітей, у яких імунні процеси ще знаходяться у стані дозрівання [7].

Так, коли часто хворіє на гострі респіраторні захворювання (ГРЗ) дитина віком до 5 років, то звичайно враховується певна транзиторна недостатність мікро- і макрофагальних клітин в умовах збільшення потреби у лімфоцитарних клітинах. І лише коли ситуація виходить за межі фізіологічних коливань, розглядаються питання діагностики імунних порушень. Але коли підвищення кількості захворювань має місце у дитини старше 6 років, після так званого лейкоцитарного перехресту, то виникає необхідність ретельного встановлення наявності можливих імунних відхилень. Адже в цьому віці у дитини, крім функціонування достатнього вродженого імунітету, вже є сформованими набуті механізми. У такому випадку дослідження поглинальної та цитокініндукуючої функції фагоцитозу є обов'язковим початком в оцінюванні стану протиінфекційного захисту дитини, яка хворіє на часті респіраторні інфекції [8].

Тому важливо розуміти особливості функціонування фагоцитозу у дітей, які хворіють на рекурентні ГРЗ, залежно від віку пацієнта. Для пошуку таких відмінностей потрібен був порівняльний аналіз даних імунологічного обстеження таких дітей.

Мета дослідження: удосконалення діагностики імунних порушень у дітей віком 2–5 років та 6–10 років, які часто хворіють на ГРЗ, шляхом порівняльного аналізу даних, отриманих на підставі дослідження параметрів фагоцитозу та сироваткових рівнів деяких цитокінів.

Матеріали та методи

Під спостереженням знаходилося 60 дітей віком від 2 до 10 років, які часто хворіють на гострі інфекційні захворювання респіраторного тракту, з яких було сформовано 2 групи: 1) діти віком 2–5 років ($n = 30$); 2) діти віком 6–10 років ($n = 30$).

Визначення «часті повторні респіраторні інфекції» у дітей базувалося на наступних міжнародних критеріях: 1) більше ніж 6 епізодів інфекцій дихальних шляхів протягом 1 року; 2) більше ніж 1 епізод інфекції верхніх дихальних шляхів на місяць у період з вересня по квітень; 3) понад 3 епізоди інфекцій нижніх дихальних шляхів протягом одного року [9].

Діти в групах спостереження були порівнянні за віком, статтю, тривалістю та тяжкістю хвороби, супутньою патологією. Клінічний метод складався з оцінки анамнезу, фенотипової характеристики дитини, загальноклінічних методів обстеження.

Кров для дослідження стану імунної системи брали з кубітальної вени вранці натще. Обстеження проводилось в міській лабораторії клінічної імунології КНП «Міська дитяча лікарня № 1» Запорізької міської ради (свідцтво про атестацію № 004313 від 21.08.2020 р.).

Вивчення показників фагоцитозу здійснювалося методом відновлення нітросинього тетразолію (НСТ-тест), спонтанного та стимульованого (антигеном *Staphylococcus*), розрахунком фагоцитарного числа, індексу завершеності фагоцитозу. Референтні показники визначалися за сертифікованими нормативами лабораторії, де проводилися дослідження, та викладені у локальних протоколах з імунодіагностики у дітей КНП «Міська дитяча лікарня № 1» Запорізької міської ради. Кількісне визначення концентрації IL-1 β , IL-6, IL-10, ФНП- α у сироватці крові проводилося методом імуноферментного аналізу (ІФА) на фотометрі-аналізаторі «Humareader SINGLE» (Німеччина).

Референтні показники визначалися за сертифікованими нормативами лабораторії, де проводилися дослідження, та викладені у локальних протоколах з імунодіагностики у дітей КНП «Міська дитяча лікарня № 1» Запорізької міської ради.

Для статистичної обробки отриманих результатів використовувався кутовий критерій Фішера ϕ (для порівняння двох вибірок за частотою виявлення відхилень показників сироваткового вмісту цитокінів).

Для оцінки ймовірності того, що за наявності виявленого відхилення дитина матиме часту захворюваність на ГРЗ, використовувався метод розрахунку відношення шансів (ВШ). Значення ВШ від 0 до 1 відповідали зниженню ймовірності, більше за 1 — її збільшенню, ВШ, що дорівнювало 1, означало відсутність відмінностей.

Дослідження було проведено відповідно до етичних принципів медичного дослідження, проведеного на людях, які були прийняті Гельсінською декларацією, і якісної клінічної практики (GCP).

Результати

Для порівняльної оцінки частоти виникнення відхилень у параметрах фагоцитозу в сироватці крові у дітей, які часто хворіють, залежно від віку було встановлено кількість пацієнтів, у яких вони реєструвалися. Дані наведені в табл. 1.

Наведені в табл. 1 дані щодо частоти виникнення відхилень у параметрах фагоцитозу демонструють, що серед дітей віком 2–5 років, які часто хворіють на ГРЗ,

порівняно з дітьми 6–10 років статистично значимо реєструється збільшення частоти низьких показників фагоцитарного числа (на 36,7 %, $p < 0,05$), фагоцитарного індексу (на 46,7 %, $p < 0,05$), індексу завершеності фагоцитозу (на 66,6 %, $p < 0,05$) і стимульованого стафілококом НСТ-тесту (на 46,4 %, $p < 0,05$).

У дітей 2-ї групи порівняно з 1-ю частіше реєструвалися високі показники індексу завершеності фагоцитозу (на 70,0 %, $p < 0,05$).

Отримані результати продемонстрували існування більш високої ймовірності (відношення шансів) наявності вікових особливостей порушень фагоцитозу у дітей віком 2–5 років зі збільшеною частотою захворюваності на ГРЗ.

Результати порівняльної оцінки даних дослідження рівня цитокінів, що синтезуються макро- та мікрофагоцитарними клітинами, у дітей 1-ї та 2-ї груп спостереження наведені у табл. 2.

Наведені в табл. 2 дані щодо частоти виникнення відхилень сироваткового вмісту деяких цитокінів демонструють, що серед дітей віком 2–5 років, які часто хворіють на ГРЗ, порівняно з дітьми 6–10 років має місце статистично значиме збільшення частоти реєстрації високих показників вмісту у сироватці крові інтерлейкіну-1 β (на 33,3 %, $p < 0,05$), інтерлейкіну-10 (на 27,7 %, $p < 0,05$), зменшення частоти реєстрації високих показників інтерлейкіну-6 (на 16,7 %, $p < 0,05$). У дітей 2-ї групи частіше реєструвалося збільшення спів-

відношення інтерлейкін-6/інтерлейкін-10 в 2 та більше рази. Отримані результати продемонстрували існування високої ймовірності (відношення шансів) наявності вікових особливостей відхилень сироваткового вмісту деяких цитокінів у дітей зі збільшеною частотою захворюваності на ГРЗ.

Обговорення

Часта захворюваність на респіраторні інфекції у дітей не є прямим показником існування недостатності функціонування імунної системи, адже, частіше за все, є проявом неспроможності слизових оболонок верхніх дихальних шляхів локалізувати та знешкодити патоген, що може відбуватися за багатьох причин, у тому числі фізіологічних, зокрема вікових особливостей [10]. Та якщо для дітей віком до 5 років часта захворюваність на ГРЗ є, скоріше за все, транзиторним станом, то у пацієнтів раннього шкільного віку така ситуація викликає більше занепокоєння з боку як лікарів, так і батьків і вчителів. Тобто рекурентні ГРЗ у дітей віком 6–10 років є такою клінічною ситуацією, коли вже може виникати підозра щодо наявності будь-яких порушень протимікробного захисту — початкових неспецифічних стадій (зокрема, фагоцитозу) або специфічних реакцій, обумовлених імунологічною пам'яттю [11].

Тому в даному дослідженні було вирішено проаналізувати відмінності у параметрах ранніх ланок захисного процесу у дітей різного віку зі схожими клінічни-

Таблиця 1. Кількість дітей 1-ї (n = 30) та 2-ї груп (n = 30) з відхиленнями параметрів фагоцитозу

Діапазон величини показника	Група 1, n (%)	Група 2, n (%)	ВШ, 95% ДІ
Фагоцитарне число			
Вище від норми (≥ 11 %)	0	0	
У межах норми (5–10 %)	9 (30,0)	20 (66,7)	
Нижче від норми (≤ 4 %)	21 (70,0)*	10 (33,3)	4,67 (1,57–13,87)
Фагоцитарний індекс			
Вище від норми (≥ 81 %)	0	0	
У межах норми (60–80 %)	11 (36,3%)	24 (80,0)	
Нижче від норми (≤ 59 %)	19 (66,7)*	6 (20,0)	6,91 (2,16–22,10)
Індекс завершеності фагоцитозу			
У межах норми (> 1)	4 (13,3)	25 (83,3)	
Нижче від норми (< 1)	26 (83,3)*	5 (16,7)	32,50 (7,82–135,11)
НСТ-тест (спонтанний)			
Вище від норми (≥ 27 %)	28 (93,3)	27 (90,0)	1,56 (0,24–10,05)
У межах норми (12–26 %)	2 (6,7)	3 (10,0)	
Нижче від норми (≤ 11 %)	0	0	
НСТ-тест (стимульований стафілококом)			
Вище від норми (≥ 51 %)	6 (20,0)	16 (53,4)	0,22 (0,07–0,69)
У межах норми (40–50 %)	7 (23,3)	10 (33,3)	
Нижче від норми (≤ 39 %)	17 (56,7)*	4 (13,3)	8,50 (2,37–30,47)

Примітка: * — вірогідність відмінностей від показників групи 2 ($p < 0,05$).

ми проявами — повторні ГРЗ без тяжких бактеріальних ускладнень. Тобто у них мали місце проблеми не з набу- тими антибактеріальними механізмами, а з бар’єрною спроможністю вродженого захисту — процесами імун- ного кліренсу та виключення, а отже, компонентами фагоцитарної ланки. Однією з важливих функцій фа- гоцитарних клітин, окрім безпосереднього захоплення та лізису патогенів, є утворення хімічного забезпечен- ня відповідного лейкоцитарного мікрооточення шля- хом продукції деяких цитокінів, зокрема інтерлейкіну- 1β, -6, -10 та ФПН-α [12], сироваткову концентрацію яких також було досліджено.

Отримані в дослідженні дані продемонстрували, що у дітей віком 2–5 років, які часто хворіють на ГРЗ, по- рівняно з дітьми 6–10 років мала місце набагато часті- ша реєстрація більш низьких поглинальних параметрів фагоцитозу і стимульованого стафілококом НСТ-тесту. Це загалом пояснювало причини рекурентної захво- рюваності на ГРЗ у молодших пацієнтів 1-ї групи. Але ж з клінічної точки зору діти в обох групах не відріз- нялися, тобто часті респіраторні інфекції у дітей віком 6–10 років не були асоційовані з такими же зсувами функціонування макро- і мікрофагальних клітин, як у дітей 2–5 років.

У цих умовах важливими були порівняльні дані си- роваткового вмісту деяких цитокінів, які демонструва-

ли, що серед дітей віком 6–10 років, які часто хворі- ють на ГРЗ, порівняно з дітьми 2–5 років мало місце статистично значуще збільшення частоти реєстрації високих рівнів інтерлейкіну-6 та низьких рівнів інтер- лейкіну-10. Це відобразилося у збільшенні величини співвідношення інтерлейкін-6/інтерлейкін-10 в 2 та більше рази у пацієнтів 2-ї групи, що є негативним мо- ментом, адже вказує на посилення прозапальних про- цесів у цих дітей та більш тривале пошкодження клітин імунного мікрооточення [13].

Тобто в даному випадку у дітей віком 6–10 років в основі реалізації частоті захворюваності лежить цито- кіновий дисбаланс, адже у дітей 2–5 років підвищен- ня вмісту прозапальних цитокінів відбувалося на фоні компенсаторної реакції з боку протизапального інтер- лейкіну-10 [14]. У пацієнтів 6–10 років такого ефекту не було, прозапальний процес мав більш тривалий та виснажливий для захисних механізмів характер. Ймо- вірно, саме такі діти раннього шкільного віку, які мали дану налаштованість імунних реакцій у віці до 5 років, й формують у подальшому групу пацієнтів з частими ГРЗ, а згодом, маючи такий цитокіновий дисбаланс, з іншими хворобами, в основі яких лежить тривалий імуноопосередкований патогенез [15], що обумовлює необхідність пошуку нових лікувально-профілактич- них підходів.

Таблиця 2. Кількість дітей 1-ї (n = 30) та 2-ї груп (n = 30) спостереження з відхиленнями рівнів цитокінів у сироватці крові

Діапазон величини показника	Група 1, n (%)	Група 2, n (%)	ВШ, 95% ДІ
Інтерлейкін-1β			
Вище від норми (≥ 5,01 пг/мл)	15 (50,0)*	5 (16,7)	5,00 (1,51–16,56)
У межах норми (0,02–5,00 пг/мл)	15 (50,0)	25 (83,3)	
Нижче від норми (≤ 0,01 пг/мл)	0	0	
Інтерлейкін-6			
Вище від норми (≥ 7,01 пг/мл)	16 (53,3)*	21 (70,0)	0,49 (0,17–1,41)
У межах норми (0,02–7,00 пг/мл)	14 (46,7)	9 (30,0)	
Нижче від норми (≤ 0,01 пг/мл)	0	0	
Інтерлейкін-10			
Вище від норми (≥ 9,11 пг/мл)	12 (40,0)*	4 (13,3)	4,33 (1,20–15,61)
У межах норми (3,31–9,10 пг/мл)	18 (60,0)	16 (53,4)	
Нижче від норми (≤ 3,30 пг/мл)	0*	10 (33,3)	
Фактор некрозу пухлини α			
Вище від норми (≥ 8,22 пг/мл)	18 (60,0)	22 (73,3)	0,55 (0,18–1,62)
У межах норми (0,20–8,21 пг/мл)	12 (40,0)	6 (20,0)	
Нижче від норми (≤ 0,19 пг/мл)	0	2 (6,7)	
Співвідношення сироваткових концентрацій інтерлейкіну-6 та -10			
1,0–2,0	16*	2	16,00 (3,22–79,56)
2,01–5,0	14	20*	0,44 (0,15–1,240)
Більше від 5,01	0	8*	0

Примітка: * — вірогідність відмінностей від показників групи 2 (p < 0,05).

Висновки

Таким чином, дослідженням встановлено, що у дітей віком 6–10 років в основі реалізації більш часті захворюваності лежить цитокіновий дисбаланс, що відображається у збільшенні співвідношення інтерлейкін-6/інтерлейкін-10 в 2 та більше рази, що є негативним фактом і вказує на посилення прозапальних процесів у цих дітей та більш тривале пошкодження клітин імунного мікрооточення.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Інформація про фінансування. Дослідження не має окремого додаткового фінансування та проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри педіатрії та неонатології Державного закладу «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України» «Клінічні та імуноендокринні особливості формування та перебігу запальних захворювань органів дихання у дітей з дисбалансом центральних та автономних механізмів нейрогенної регуляції» (номер державної реєстрації 0117U004385).

Список літератури

1. Chan C.X., Yang Y.O., Cheng G.H.M., Gera S.K., Mohamad A.B.Z., Oh S.J. et al. Aging and the immune system: the impact of immunosenescence on viral infection, immunity and vaccine immunogenicity. *Immune Network*. 2019. 11(4). e37. doi.org/10.4055/cios.2019.11.4.466.
2. Xu Z., Zhou X., Chen G. Expression and Mechanism of Interleukin 1 (IL-1), Interleukin 2 (IL-2), Interleukin 8 (IL-8), BMP, Fibroblast Growth Factor 1 (FGF1), and Insulin-Like Growth Factor (IGF-1) in Lumbar Disc Herniation. *Med. Sci. Monit*. 2019. 25. 984-990. doi:10.12659/MSM.911910.
3. Petes C., Mariani M.K., Yang Y. et al. Interleukin (IL)-6 Inhibits IL-27- and IL-30-Mediated Inflammatory Responses in Human Monocytes. *Front. Immunol*. 2018. 9. 256. doi.org/10.3389/fimmu.2018.00256.
4. Belghith M., Bahrini K., Kchaou M. et al. Cerebrospinal fluid IL-10 as an early stage discriminative marker between multiple sclerosis and neuro-Behçet disease. *Cytokine*. 2018. 108. 160-167. doi.org/10.1016/j.cyt.2018.03.039.

5. Peñaloza H.F., Noguera L.P., Riedel C.A., Bueno S.M. Expanding the current knowledge about the role of interleukin-10 to major concerning bacteria. *Frontiers in microbiology*. 2018. 9. 2047. doi.org/10.3389/fmicb.2018.02047.
6. Leandro C.G., Ferreira E., Silva W.T., Lima-Silva A.E. Covid-19 and Exercise-Induced Immunomodulation. *Neuroimmunomodulation*. 2020. 27(1). 75-78. doi: 10.1159/000508951.
7. Kim J. No cross-protective immunity in children? *Nature Reviews Immunology*. 2020. 20(9). 519-519. doi.org/10.1038/s41577-020-0404-4.
8. Lu D. Children's immunity at risk. *New scientist*. 2021. 250(3332). 8-9. doi.org/10.1016/S0262-4079(21)00716-8.
9. Cuppari C., Colavita L., Miraglia Del Giudice M., Chimenz R., Salpietro C. Recurrent respiratory infections between immunity and atopy. *Pediatric Allergy and Immunology*. 2020. 31. 19-21. doi.org/10.1111/pai.13160.
10. Green C.A., Sande C.J., de Lara C., Thompson A.J., Silva-Reyes L., Napolitano F. et al. Humoral and cellular immunity to RSV in infants, children and adults. *Vaccine*. 2018. 36(41). 6183-6190. doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.08.056.
11. Gwela A., Mupere E., Berkley J.A., Lancioni C. Undernutrition, host immunity and vulnerability to infection among young children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*. 2019. 38(8). e175-e177. doi:10.1097/INF.0000000000002363.
12. Campana L., Lewis P.J.S., Pellicoro A., Aucott R.L., Man J., O'Duibhir E. et al. The STAT3-IL-10-IL-6 pathway is a novel regulator of macrophage efferocytosis and phenotypic conversion in sterile liver injury. *The Journal of Immunology*. 2018. 200(3). 1169-1187. doi.org/10.4049/jimmunol.1701247.
13. Uciechowski P., Dempke W.C. Interleukin-6: a master-player in the cytokine network. *Oncology*. 2020. 98(3). 131-137. doi.org/10.1159/000505099.
14. Septarini F.R.A., Saputra M.S.T., Wistiani W., Mellyana O. Correlation between Level of Interleukin-6, Interleukin-10 and Ratio of Interleukin with PELOD-2 Score as Predictor of Outcome in Children with Sepsis. *International Journal of Clinical Pediatrics and Child Health*. 2019. 1(4). 1-11.
15. Liu Q., Zhao L.C., Shi P., Ren F.X., Wu Y.F., Xie G.Q. Correlation of baseline serum interleukin-6, 10 and its ratio with 7-year all-cause mortality in 11 communities of Beijing. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2018. 98(6). 460-466. doi: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.06.014.

Отримано/Received 02.08.2022

Рецензовано/Revised 10.08.2022

Прийнято до друку/Accepted 20.08.2022 ■

Information about authors

O.V. Tymoshyna, Aspirant of the Department of Pediatrics and Neonatology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: olechka88884@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-8636-8532
 L.S. Ovcharenko, MD, PhD, Professor, Honored Worker of Science and Technology of Ukraine, Head of the Department of Pediatrics and Neonatology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: ovcharenko16071s@gmail.com; https://orcid.org/0000-0001-9711-1329
 A.O. Vertheil, MD, PhD, Professor of the Department of Pediatrics and Neonatology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: vertegel.a@gmail.com https://orcid.org/0000-0002-6314-1826
 T.G. Andrienko, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics and Neonatology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: zmapo35@gmail.com
 I.V. Samokhin, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics and Neonatology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: siv317.ua@gmail.com
 O.V. Kryazhev, PhD, Associate Professor at the Department of Pediatrics and Neonatology, State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: kryajev76@gmail.com

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Information about funding. The study does not have separate additional funding and was carried out as a part of the research work at the Department of Pediatrics and Neonatology of the State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine" named "Clinical and immune-endocrine features of the formation and course of inflammatory diseases of the respiratory system in children with an imbalance of central and autonomous mechanisms of neurogenic regulation" (state registration number 0117U004385).

O.V. Tymoshyna, L.S. Ovcharenko, A.O. Verthehel, T.G. Andrienko, I.V. Samokhin, O.V. Kryazhev
State Institution "Zaporizhzhia Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of Ukraine", Zaporizhzhia, Ukraine

Age-specific features of the absorptive and cytokine-inducing function of phagocytosis in children with recurrent acute respiratory infections

Abstract. Background. The study of the absorbing and cytokine-inducing function of phagocytosis is a mandatory starting point in assessing the state of anti-infective protection in children who suffer from frequent respiratory infections. It is important to understand and compare the features of phagocytosis in these children depending on their age. The purpose: to improve the diagnosis of immune disorders in children aged 2–5 and 6–10 years, who often suffer from acute respiratory diseases, by means of a comparative analysis of phagocytosis parameters and serum levels of some cytokines. **Materials and methods.** Under observation, there were 60 children aged 2 to 10 years who often suffer from acute infectious diseases of the respiratory tract. Two groups were formed: 1) children aged 2–5 years ($n = 30$); 2) children aged 6–10 years ($n = 30$). **Results.** Among patients of the first group compared to those of group 2, an increase in the frequency of low indicators of the phagocytic number (by 36.7 %, $p < 0.05$), phagocytic index

(by 46.7 %, $p < 0.05$), the index of completion of phagocytosis (by 66.6 %, $p < 0.05$) and the staphylococcus-stimulated nitroblue tetrazolium test (by 46.4 %, $p < 0.05$), an increase in the frequency of high serum levels of interleukin-1 β (by 33.3 %, $p < 0.05$), interleukin-10 (by 27.7 %, $p < 0.05$), a decrease in the frequency of high levels of interleukin-6 (by 16.7 %, $p < 0.05$). In the children of group 2 compared to those in the first one, high index of completion of phagocytosis was more often registered (by 70.0 %, $p < 0.05$), as well as more than a twofold increase in the ratio of interleukin-6/interleukin-10. **Conclusions.** In children aged 6–10 years, more frequent morbidity is due to a cytokine imbalance that was reflected in a more than a twofold increase in interleukin-6/interleukin-10 ratio, which is a negative factor indicating an enhancement of pro-inflammatory processes and a longer damage to the cells of the immune microenvironment.

Keywords: children; immunity; phagocytosis; cytokines

Вплив грудного вигодовування на закриття відкритої артеріальної протоки в недоношених новонароджених

Резюме. Актуальність. Відкрита артеріальна протока (ВАП) становить серйозну проблему в клінічній неонатології і педіатрії. Лікування ВАП на сьогодні є дискусійним через високу ймовірність ускладнень при медикаментозному та інвазивному лікуванні. **Мета дослідження:** визначення залежності закриття ВАП від типу вигодовування новонародженого. **Матеріали та методи.** Ми провели ретроспективний аналіз 300 історій хвороби дітей, які проходили лікування в неонатальних відділеннях. Нами було виділено дві групи порівняння: основну становили новонароджені до 37 тижнів гестації на грудному вигодовуванні (102 дитини); контрольну — недоношені новонароджені, які з народження годувались виключно штучно (198 дітей). **Результати.** При виписці зі стаціонару $14,7 \pm 2,0$ % дітей (44 випадки) мали ВАП. Відсоток немовлят з ВАП на штучному вигодовуванні був у 2,3 раза вище порівняно з дітьми на грудному вигодовуванні: $18,2 \pm 2,7$ % проти $7,8 \pm 2,7$ % ($p = 0,017$ за критерієм χ^2). Респіраторний дистрес-синдром (РДС) також частіше зустрічався в контрольній групі: $72,7 \pm 3,2$ % проти $46,1 \pm 4,9$ % ($p < 0,001$). Тяжкі ускладнення РДС частіше спостерігалися у дітей на штучному вигодовуванні: ДН ІІІ — $25,8 \pm 3,1$ % проти $12,7 \pm 3,3$ % ($p = 0,009$); розвиток бронхолегеневої дисплазії — $13,1 \pm 2,4$ % проти $2,9 \pm 1,7$ % ($p = 0,005$). У дітей, які годувалися грудним молоком, значно рідше спостерігалась необхідність в інвазивній ШВЛ у відділенні інтенсивної терапії. Причому рівень дихальних порушень ДН ІІ в обох групах відрізнявся несуттєво ($p = 0,742$): $24,5 \pm 4,3$ % в основній групі і $26,3 \pm 3,1$ % — в контрольній. **Висновки.** Вигодовування грудним молоком з перших днів життя сприяє закриттю артеріальної протоки та сприятливому перебігу респіраторного дистрес-синдрому у недоношених дітей.

Ключові слова: відкрита артеріальна протока; недоношені; грудне вигодовування; новонароджені; грудне молоко; мікроРНК

Вступ

За даними ВООЗ та ЮНІСЕФ (Дитячий фонд ООН), грудне вигодовування являє собою природну, сформовану під час еволюції форму харчування немовлят, що зумовлює оптимальне формування здоров'я дитини, її фізичний, психічний та інтелектуальний розвиток [6]. Для населення України грудне вигодовування є традиційним, його переваги були науково доведені та ніколи не піддавалися сумніву. Найсучасніші наукові дослідження переконливо підтверджують, що природне вигодовування є єдиним засобом годування, що зумовлює унікальний вплив на біологічні механізми організму дитини [4, 5]. Грудне вигодовування

впливає на різноманітні фізіологічні процеси, на зростання й розвиток дитини. Комплекс біологічно активних речовин (гормонів, ферментів, ростових чинників) грудного молока забезпечує фізіологічний перехід від гемо- та амніотрофного до лактотрофного харчування, регулює процеси асиміляції та синтезу білка, запобігає переобтяженню гіпоталамо-гіпофізарної системи немовляти [5].

Артеріальна протока — судинна комунікація, що з'єднує легеневу артерію та аорту і є однією з основних фетальних шунтів, які забезпечують циркуляцію крові в антенатальному періоді. Відкрита артеріальна протока (ВАП) — фізіологічне або патологічне незакриття

шунта в новонародженій дитини [14]. ВАП зустрічається в 0,1–0,2 % доношених новонароджених, але середня захворюваність у недоношених новонароджених як мінімум у 5 разів вища і є обернено пропорційною до гестаційного віку та маси тіла дитини при народженні [11]. ВАП персистує в 20–40 % передчасно народжених дітей до 32 тижнів гестації та у 60 % новонароджених з гестаційним віком до 29 тижнів [42, 45]. Як нормальна резидуальна фізіологічна фетальна комунікація ВАП характерна для майже всіх новонароджених. ВАП закривається функціонально протягом перших 24–48 годин життя. Анатомічне закриття спостерігається протягом першого тижня. Хоча у близько 75 % новонароджених, які мають функціонуючу ВАП на момент виписки зі стаціонару, цей дефект спонтанно закривається протягом першого року життя.

Персистенцію ВАП пов'язують з порушенням харчової толерантності, розвитком некротизуючого ентероколіту, метаболічного ацидозу, ниркової недостатності, внутрішньопушочковим крововиливом, перивентрикулярною лейкомаляцією, легеневою кровотечею, тяжким перебігом респіраторного дистрес-синдрому (РДС), швидшим розвитком бронхолегеневої дисплазії (БЛД), ретинопатією, порушенням нервово-психічного розвитку та в 4–7 разів підвищеним ризиком смерті [7, 12, 14, 48].

Шунтування крові через ВАП підтримується впливом низького рівня кисневого тиску крові та підвищеного рівня аденозину і простагландинів, в основному простагландину E2 (PGE2) та простагліну. Простагліни продукуються плацентою та не виділяються через легені плода. У постнатальному періоді спостерігаються підвищення тиску системного кровотоку, поступове зниження тиску в судинах легень, підвищення кисневого тиску крові, зниження рівня простагландинів. Табл. 1 відображає фактори, що сприяють закриттю ВАП, і патологічні стани, які можуть перешкоджати цьому процесу [26, 38].

Закриття ВАП пришивидшують вазоконстриктори (ендотелін-1, катехоламіни, скоротливі простагліни), активізація іонних каналів, тромбоцитів, морфологічна зрілість, сприятлива генетична схильність [26]. Водночас додатковими факторами, що сприяють підтриманню ВАП, є: підвищена чутливість до вазодилататорного впливу простагландину E2 та оксиду азоту, тонша структура стінок протоки, рання недостатність наднирників, порушення функції тромбоцитів [32].

Основним консервативним шляхом лікування ВАП є фармакологічне інгібування синтезу простагландинів, що призводить до констрикції протоки [18]. Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), а саме індометацин, ібупрофен, парацетамол сьогодні використовуються для консервативного закриття ВАП [13, 14, 22, 38, 52, 58]. Серед проаналізованих літературних джерел інших патогенетичних рекомендованих консервативних безпечних шляхів лікування ВАП нами не знайдено. У доступній науковій літературі (бази даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, CyberLeninka, РІНЦ) нами не знайдено також наукових робіт, що присвячені дослідженням

залежності швидкості закриття ВАП від типу вигодування.

Мета дослідження: встановити вплив грудного вигодовування на закриття відкритої артеріальної протоки в недоношених новонароджених дітей.

Матеріали та методи

Це дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи «Прогнозування розвитку дитячих захворювань, асоційованих з цивілізацією» (№ держреєстрації 0120U101324) кафедри педіатрії 1 та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету. У рамках дослідження проводився ретроспективний аналіз історій хвороби передчасно народжених дітей, які отримували лікування у відділенні для постінтенсивного догляду та виходжування новонароджених Комунального підприємства «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром» ДОР та відділенні для недоношених новонароджених Комунального некомерційного підприємства «Міська багатопрофільна клінічна лікарня матері та дитини ім. проф. М.Ф. Руднева» ДОР у 2020–2021 роках. Було проаналізовано 300 історій хвороби. Нами було виділені дві групи порівняння: перша група, основна — недоношені новонароджені, які годувались грудним молоком відразу після народження (102 дитини); друга група, контрольна — недоношені новонароджені, які як перше ентеральне годування отримали суміш (198 дітей).

Критеріями включення були: гестаційний вік немовлят до 37 тижнів, перебування на стаціонарному лікуванні в неонатальному відділенні. Критеріями виключення були: гестаційний вік новонароджених більше ніж 37 тижнів, дуже тяжкий клінічний стан новонароджених. Статистичну обробку результатів здійснено за допомогою програмного продукту Statistica 6.1 (StatSoft Inc., серійний № AGAR909E415822FA). Аналіз отриманих даних з оцінкою статистичної вірогідності відмінностей проведено за допомогою параметричних і непараметричних методів статистики. За умов нормального розподілу кількісних даних (критерій Шапіро — Уїлка) використовували середню арифметичну (M), її стандартну похибку ($\pm m$), критерій Стюдента (t) для незалежних вибірок, при аномальному розподілі — медіану (Me) з міжквартильним розмахом (IQR 25 %; 75 %) та критерій Манна — Уїтні (U). Для характеристики і порівняння відносних величин використовували показник частоти з похибкою ($F \pm m$ %), критерій згоди Пірсона (χ^2) та двосторонній точний критерій Фішера (ТКФ). Оцінку зв'язків між різними факторами проводили за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена (r). Критичне значення рівня статистичної значущості при перевірці усіх нульових гіпотез прийнято рівним 0,05 (5 %).

Результати

Аналіз історій хвороби показав, що ВАП при виписці зі стаціонару мали 44 дитини, що становило $14,7 \pm 2,0$ % від проаналізованих випадків. ВАП спостерігалася у 8 ($7,8 \pm 2,7$ %) дітей на грудному вигодовуванні та у 36 ($18,2 \pm 2,7$ %) дітей, які отримували су-

міш (табл. 2). Отже, відсоток дітей з ВАП на штучному вигодовуванні був у 2,3 раза вище порівняно з дітьми на грудному вигодовуванні ($p = 0,017$ за критерієм χ^2).

При аналізі історій хвороби недоношених клініко-анамнестичні особливості дітей відрізнялись за гестаційним віком, масою при народженні, шляхом розродження, наявністю ентеральної паузи. Проте результати подальшої статистичної обробки спростовують наявність статистично значущого зв'язку між цими характеристиками і закриттям ВАП ($p > 0,05$). Основні характеристики груп дослідження наведені у табл. 2.

Статистичний зв'язок з клініко-анамнестичними факторами у дітей на грудному та штучному вигодовуванні відображений в табл. 3.

За результатами дослідження встановлено, що $63,7 \pm 2,8 \%$ недоношених новонароджених мали РДС. Причому у дітей на штучному вигодовуванні РДС спостерігався у 1,6 раза частіше, ніж у дітей на грудному вигодовуванні ($72,7 \pm 3,2 \%$ випадків проти $46,1 \pm 4,9 \%$, $p < 0,001$), та мав більш тяжкий перебіг. Частота розвитку дихальної недостатності III ступеня у дітей другої групи становила $25,8 \pm 3,1 \%$, у першій — $12,7 \pm 3,3 \%$ ($p = 0,009$). Розвиток дихальних порушень середнього ступеня тяжкості суттєво не відрізнявся в обох групах ($p = 0,742$): $24,5 \pm 4,3 \%$ в основній групі; $26,3 \pm 3,1 \%$ — в контрольній. Розвиток БЛД також вірогідно частіше ($p = 0,005$) спостерігався у дітей на штучному вигодовуванні — $26 (13,1 \pm 2,4 \%)$ випадків проти $3 (2,9 \pm 1,7 \%)$.

Таблиця 1. Фактори, які впливають на облітерацію ВАП у постнатальному періоді (Nemri A.M. та співавт., 2014)

Фактори, які сприяють облітерації	Фактори, які перешкоджають облітерації
Підвищення артеріального тиску кисню (PaO_2)	Гіпоксія
Зниження тиску в малому колі кровообігу	Підвищення легеневого тиску
Зниження рівня циркулюючих простагландинів	Підвищення чутливості рецепторів до вазодилатуючих простагландинів та відсутність зворотної регуляції
Зменшення експресії рецепторів до простагландинів	Рідина

Таблиця 2. Загальна і клінічна характеристика груп дітей на грудному (ГВ) та штучному вигодовуванні (ШВ)

Показник		1-ша група — ГВ ($n = 102$)	2-га група — ШВ ($n = 198$)	Значимість різниці між групами (p)
Гестаційний вік, тижні, $M \pm m$		$33,1 \pm 0,3$	$31,9 \pm 0,2$	0,001*
Маса тіла при народженні, г, $M \pm m$	хлопчики	$1991,3 \pm 67,9$	$1768,0 \pm 52,3$	0,009*
	дівчатка	$2033,2 \pm 76,3$	$1703,7 \pm 56,1$	0,002*
ОАШ 1-ша хв, бал, $M \pm m$		$5,85 \pm 0,16$	$5,76 \pm 0,11$	0,620*
ОАШ 5-та хв, бал, $M \pm m$		$6,35 \pm 0,12$	$6,38 \pm 0,09$	0,856*
Оперативне розродження (КР), $n/F \pm m \%$		$40/39,2 \pm 4,8$	$106/53,5 \pm 3,5$	0,019
ШВЛ, $n/F \pm m \%$		$7/6,9 \pm 2,5$	$51/25,8 \pm 3,1$	$< 0,001$
Неінвазивна ШВЛ, у т.ч. СРАР, $n/F \pm m \%$		$43/42,2 \pm 4,9$	$75/37,9 \pm 3,4$	0,472

Примітки: * — за критерієм Стюдента (t), в інших випадках — за критерієм χ^2 Пірсона; ОАШ — оцінювання за шкалою Апгар; КР — кесарів розтин; ШВЛ — штучна вентиляція легень, СРАР — додатковий постійний позитивний тиск повітря в дихальних шляхах.

Таблиця 3. Статистичний зв'язок з клініко-анамнестичними факторами (критерій Спірмена)

Показник	Значимість кореляції (p)	
	1-ша група — ГВ ($n = 102$)	2-га група — ШВ ($n = 198$)
Гестаційний вік	0,788	0,250
Маса тіла при народженні	0,669	0,223
Оперативне розродження (кесарів розтин)	0,109	0,316
Необхідність в інвазивній ШВЛ у ПІТ	0,560	0,729
Тривалість інвазивної ШВЛ	0,905	0,070
Необхідність у СРАР	0,416	0,972
Тривалість СРАР	0,236	0,226
Наявність неінвазивної ШВЛ	0,208	0,541

Порівняльний аналіз захворюваності на ВАП, РДС, БЛД дітей на грудному та штучному вигодовуванні наведено у табл. 4.

Такі результати можливо пояснити обмеженням можливостей годування грудним молоком за необхідності ентєральної паузи через тяжкий стан та порушену харчову толерантність дитини, гіпогалактію матері, тяжкість стану матері або прийомом нею медикаментів (наприклад, антигіпертензивна, протисудомна, антипсихотична терапія), роз'єднання матері та дитини за життєвими показаннями.

У проведеному дослідженні серед з'єсованих причин початку введення сумішей ($n = 83$) лідирували гіпогалактія та тяжкий стан матері після пологів — разом становили $49,4 \pm 5,5\%$ (рис. 1).

Причому в близько третини таких випадків ($31,7 \pm 7,3\%$) матері поновлювали грудне вигодовування після стабілізації стану матері та дитини. Після пологів шляхом кесаревого розтину ($n = 146$) лише 40 ($27,4 \pm 3,7\%$) матерів починали годувати новонароджених грудним молоком. Дуже часто введення суміші відзначалось після закінчення ентєральної паузи — у 80 з 90 випадків ($88,9 \pm 3,3\%$).

Обговорення

Незважаючи на активний розвиток неонатології, проблема ВАП залишається актуальною.

На відміну від внутрішньоутробного середовища, де системний серцевий викид надходить практично з обох шлуночків, системний постнатальний кровообіг забезпечується скороченням лівого шлуночка. ВАП призводить до шунтування крові зліва направо, рециркуляції крові в легеневому кровообігу, збідніння системного кровотоку. Патофізіологічні особливості ВАП залежать від розмірів і форми ВАП, васкулярної резистентності, хімічних медіаторів та реологічних властивостей крові, переповнення судинного русла в малому колі кровообігу. Таким чином, клінічні зміни будуть залежати від величини шунта зліва направо, кардіальної та легеневої відповіді на шунтування, величини діастолічного реверсивного потоку крові в аорті, що є ознакою «обкрадання» системного кровотоку [23, 43].

У недоношених новонароджених шлуночки серця менш схильні до розтягування. Підвищення кінцевого діастолічного тиску в лівому шлуночку при ВАП у недоношених дітей відбувається при меншому переван-

таженні об'ємом, ніж у доношених. Як результат, спостерігається підвищення легеневого венозного тиску та застій крові в малому колі кровообігу. У подальшому це призводить до капілярної фільтрації і трансудації рідини в інтерстицій легень як результат переповнення венозного русла, підвищення легеневого артеріального тиску і переважання шунтування в місця капілярної фільтрації [17, 21]. Ці патологічні процеси призводять до необхідності подовженої та більш агресивної вентиляції легень, що асоціюється з розвитком БЛД. Наявна ВАП підвищує ризик легеневої кровотечі [8]. Хоча недоношені новонароджені мають підвищений серцевий викид, постдуктальний кровоток є збіднілим за рахунок шунтування зліва направо [45]. У результаті «обкрадання» системного кровотоку знижується серцевий викид, що призводить до порушення перфузії у вітальних органах, таких як мозок, нирки, кишечник [14].

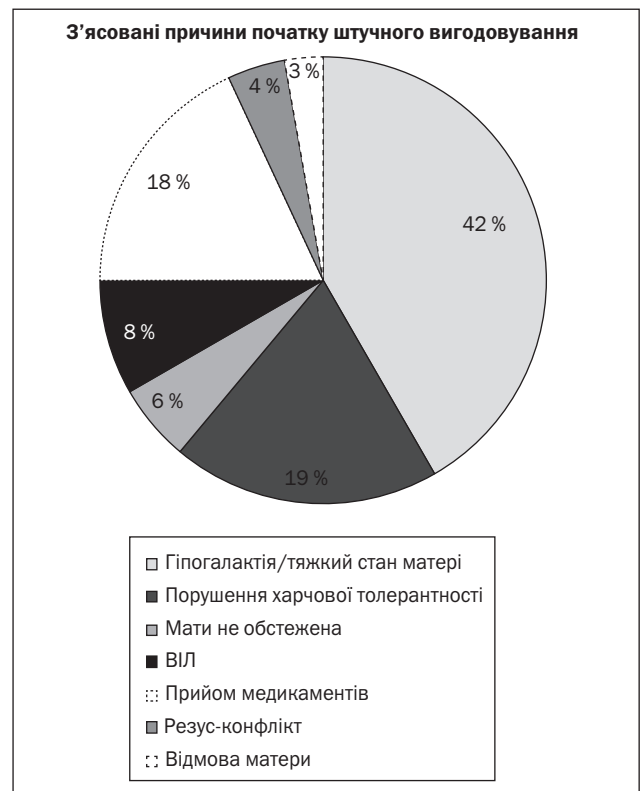


Рисунок 1. З'єсовані причини початку штучного вигодовування після народження немовляти

Таблиця 4. Порівняльний аналіз захворюваності на ВАП, РДС, БЛД дітей на грудному та штучному вигодовуванні (абс./ $F \pm m$ %)

Захворювання	Всього ($n = 300$)	1-ша група — ГВ ($n = 102$)	2-га група — ШВ ($n = 198$)	Значимість різниці між групами (p)
ВАП	44/14,7 $\pm$ 2,0	8/7,8 $\pm$ 2,7	36/18,2 $\pm$ 2,7	0,017
РДС:				
— ДН I	191/63,7 $\pm$ 2,8	47/46,1 $\pm$ 4,9	144/72,7 $\pm$ 3,2	< 0,001
— ДН II	49/16,3 $\pm$ 2,1	9/8,8 $\pm$ 2,8	40/20,2 $\pm$ 2,9	0,012
— ДН III	77/25,7 $\pm$ 2,5	25/24,5 $\pm$ 4,3	52/26,3 $\pm$ 3,1	0,742
— ДН IV	64/21,3 $\pm$ 2,4	13/12,7 $\pm$ 3,3	51/25,8 $\pm$ 3,1	0,009
	1/0,3 $\pm$ 0,3	—	1/0,5 $\pm$ 0,5	1,00*
БЛД	29/9,7 $\pm$ 1,7	3/2,9 $\pm$ 1,7	26/13,1 $\pm$ 2,4	0,005

Примітка: * — за критерієм ТКФ, в інших випадках — за критерієм χ^2 Пірсона.

Існують консервативні та інвазивні шляхи лікування ВАП. Хірургічне лікування пов'язується з вищою смертністю немовлят порівняно з консервативними методами [42]. На сьогодні основним консервативним шляхом лікування та профілактики ВАП є фармакологічне інгібування синтезу простагландинів, що призводить до констрикції протоки [18]. Нестероїдні протизапальні препарати (індометацин, ібупрофен, парацетамол) активно використовуються для консервативного закриття ВАП [13, 14, 22, 38, 52, 58].

Підтримка функціонування ВАП здійснюється через вплив циркулюючих простагландинів, які продукуються з арахідонової кислоти за допомогою комплексу простагландин-Н2-синтази. Цей комплекс складається із фрагментів з циклооксигеназою (ЦОГ) та пероксидазою (ПОД).

Індометацин та ібупрофен — неселективні інгібітори ЦОГ, які діють шляхом пригнічення продукції простагландинів із вільної арахідонової кислоти. Ацетамінофен пригнічує фрагмент ПОД та перешкоджає перетворенню простагландину G2 (PGG2) у простагландин H2 (PGH2). Усі три медикаменти знижують рівень PGE2, простагландину I2 (PGI2), тромбоксану і сприяють закриттю ВАП [8, 27].

Небажаними ефектами при використанні НПЗП можуть бути олігурія, гіперкреатиніємія, гіпонатріємія, гіпербілірубінемія, підвищення рівня печінкових ензимів, тромбоцитопенія та послаблення агрегації тромбоцитів, кровотеча ШКТ, периферична та церебральна вазоконстрикція, збіднення кровотоку внутрішніх органів. Крім того, призначення НПЗП протипоказане при гострій нирковій недостатності, внутрішньочерепному крововиливі, порушеннях ШКТ, тромбоцитопенії [22, 40, 56]. В одному з опублікованих досліджень Е. Окулу та співавт. (2020) вказується, що смертність недоношених немовлят, які не отримували лікування при ВАП, була навіть меншою, ніж серед тих, кого лікували медикаментозно [41]. На сьогодні питання терапії та профілактики ВАП залишається дискусійним, особливо з огляду на те, що в близько 30 % глибоко недоношених дітей ВАП закривається спонтанно наприкінці першого тижня життя [51].

Проаналізовані літературні джерела свідчать про зниження ризику ускладнень РДС та розвитку БЛД у дітей на грудному вигодовуванні [25, 47, 61]. Зниження необхідності в кисневій підтримці та постійне плато високого парціального кисневого тиску крові також стимулюють раннє закриття ВАП [26, 38].

МікроРНК знайдені в екстрацелюлярних рідинах людини: плазмі, слині, сечі, слюзах, грудному молоці [24, 30]. У жіночому грудному молоці мікроРНК містяться в екстрацелюлярних везикулах (ЕВ). МікроРНК — малі некодуєчі молекули РНК довжиною 21–23 нуклеотиди, що регулюють експресію генів на посттранскрипційному рівні шляхом РНК-інтерференції [3, 15, 29, 33, 53]. Вони приєднуються до комплементарних ділянок матричної РНК (мРНК), пригнічують трансляцію білка та/або індують деградацію мРНК [10]. Регуляція експресії мРНК мікроРНК

часто є специфічною для клітини/органа; високо залежна від стресу та метаболічного стану організму [19]. Таким чином, мікроРНК впливають на фізіологічні процеси, у тому числі диференціювання клітин, апоптоз, нейрогенез, розвиток серцевого м'яза, проліферацію клітин, імунну відповідь, вивільнення медіаторів запалення [9, 10].

Мембрана ЕВ захищає мікроРНК від руйнування в шлунково-кишковому тракті немовляти і, таким чином, дає змогу досягти цільових клітинних генів [59, 62]. Проте на кількість ЕВ в грудному молоці негативно впливають: центрифугування, ультразвук та мікрохвилі [28]. Пастеризація не змінює екзосомальну активність грудного молока [44], у той час як кип'ятіння сприяє деградації мікроРНК ЕВ [34]. Згідно з дослідженнями J.M. Vélez-Ixta та співавт. (2022), у грудному молоці експресія мікроРНК набагато вища, ніж у сумішах [60].

У дослідженні М. Rubio та співавт. (2018) у грудному молоці матерів через 24–72 години після народження дитини спостерігалась найбільша кількість мікроРНК родини miR-200 (hsa-miR-200b-3p, hsa-miR-200a-3p, hsa-miR-200c-3p) [49]. МікроРНК родини miR-200 впливають на цільові гени, які залучені до процесу продукції та дії PGE2, зокрема гени фосфоліпази С (PLC) та фосфоліпази С гамма 1 (PLCG1). Таким чином, ці мікроРНК асоціюються зі зниженням рівня PGE2 [37, 57].

У протилежність цьому низка досліджень доводять прямий зв'язок miR-21 з акумуляцією та підвищенням рівнем PLE2 [31, 36]. MiR-21 виділялись у значно меншій кількості з молока матерів, які народили до 72 годин [44]. Таким чином, можливо зробити припущення про модулюючий пластичний вплив мікроРНК грудного молока на рівень PLE2 залежно від наявної потреби немовляти.

Наші результати та літературні дані свідчать про можливий антипростагландиновий ефект грудного молока в перші 24–72 години після народження немовляти.

Отже, грудне молоко є джерелом дотаційних мікроРНК, зокрема miR-200, що в більшій кількості представлені саме в молозиві та ранньому грудному молоці, сприяють зниженню рівня PGE2 природним шляхом та вчасному закриттю ВАП. Регулюючий ефект мікроРНК грудного молока відбувається через зміну якісного складу мікроРНК грудного молока в той чи інший проміжок часу і відповідає наявним потребам дитини.

Висновки

1. Вигодовування грудним молоком з перших днів життя сприяє закриттю артеріальної протоки у недоношених дітей.

2. У недоношених немовлят, які вигодовуються грудним молоком, відзначається більш сприятливий перебіг респіраторного дистрес-синдрому.

Конфлікт інтересів. Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Абатуров О.Є., Бабіч В.Л. Роль мікро-РНК при захворюваннях біліарної системи. *Здоров'я дитини*. 2017. Т. 12. № 7. С. 841-843. doi: 10.22141/2224-0551.12.7.2017.116191.
2. Абатуров О.Є., Завгородня Н.Ю., Бабіч В.Л. МикроРНК при заболеваниях гепатобилиарной системы. *Днепр: Домінанта Прінт*, 2018. 336 с.
3. Абатуров А.Е., Крючко Т.А., Агафонова Е.А., Петренко Л.Л. Генотипный импринтинг и импринтинг-ассоциированные заболевания: в 3 т. Т. 2: Эпигенетические особенности и механизмы регуляции импринтированных генов. *Харьков: Изд. Рожко С.Г.*, 2017. 256 с.
4. Козакевич В.К., Зюзіна Л.С., Козакевич О.Б., Жук Л.А., Мелашенко О.І. Сучасні аспекти підтримки лактації та грудного вигодовування немовлят в діяльності сімейного лікаря. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2019. Т. 19. № 4 (68). С. 15-18.
5. Кравець О.М. Грудне вигодовування. *The 7th International scientific and practical conference "The world of science and innovation" (February 10–12, 2021)*. Лондон, 2021. С. 615.
6. Охрана, поощрение и поддержка практики грудного вскармливания: особая роль родовспомогательных служб. *Совместная декларация ВОЗ/ЮНИСЕФ*. Женева, 1989. 32 с.
7. Abdel-Hady H., Nasef N., Shabaan A.E., Nour I. Patent ductus arteriosus in preterm infants: do we have the right answers? *Biomed. Res. Int.* 2013. 2013. 676192. doi: 10.1155/2013/676192. Epub 2013 Dec 23. PMID: 24455715; PMCID: PMC3885207.
8. Abu-Shaweesh J.M., Almidani E. PDA: Does it matter? *Int. J. Pediatr. Adolesc. Med.* 2020 Mar. 7(1). 9-12. doi: 10.1016/j.ij-pam.2019.12.001. Epub 2019 Dec 3. Erratum in: *Int. J. Pediatr. Adolesc. Med.* 2020 Dec. 7(4). 212. PMID: 32373696; PMCID: PMC7193069.
9. Alsaweed M., Hartmann P.E., Geddes D.T., Kakulas F. MicroRNAs in Breastmilk and the Lactating Breast: Potential Immunoprotectors and Developmental Regulators for the Infant and the Mother. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2015, Oct 30. 12 (11). 13981-14020. doi:10.3390/ijerph121113981.
10. Alsaweed M., Hepworth A.R., Lefevre C., Hartmann P.E., Geddes D.T., Hassiotou F. Human Milk MicroRNA and Total RNA Differ Depending on Milk Fractionation. *J. Cell Biochem.* 2015, Oct. 116 (10). 2397-2407. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25925799>. doi: 10.1002/jcb.25207.
11. Anderson J.E., Morray B.H., Puia-Dumitrescu M., Rothstein D.H. Patent ductus arteriosus: From pharmacology to surgery. *Semin. Pediatr. Surg.* 2021 Dec. 30(6). 151123. doi: 10.1016/j.semped-surg.2021.151123. Epub 2021 Oct 23. PMID: 34930590.
12. Atasay B., Erdevi Ö., Sallmon H., Singh Y. Editorial: Management of Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Front Pediatr.* 2021 Apr 14. 9. 681393. doi: 10.3389/fped.2021.681393. PMID: 33937158; PMCID: PMC8079752.
13. Balachander B., Mondal N., Bhat V., Adhisivam B., Kumar M., Satheesh S., Thulasigam M. Comparison of efficacy of oral paracetamol versus ibuprofen for PDA closure in preterms — a prospective randomized clinical trial. *J. Matern. Fetal Neonatal. Med.* 2020 May. 33(9). 1587-1592. doi: 10.1080/14767058.2018.1525354. Epub 2018 Oct 29. PMID: 30227731.
14. Bardanzellu F., Neroni P., Dessì A. et al. Paracetamol in Patent Ductus Arteriosus Treatment: Efficacious and Safe? *Biomed. Res. Int.* 2017. 2017. 1438038. doi: 10.1155/2017/1438038. Epub 2017 Jul 30. PMID: 28828381; PMCID: PMC5554551.
15. Bartel D.P. Metazoan MicroRNAs. *Cell*. 2018. 173. 20-51. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.03.006>.
16. Capozzi G., Santoro G. Patent ductus arteriosus: patho-physiology, hemodynamic effects and clinical complications. *J. Matern. Fetal Neonatal Med.* 2011 Oct. 24 Suppl. 1. 15-6. doi: 10.3109/14767058.2011.607564. Epub 2011 Sep 6. PMID: 21892883.
17. Clyman R.I. Patent ductus arteriosus, its treatments, and the risks of pulmonary morbidity. *Seminars in Perinatology*. 2018. 42(4). 235-242. doi: 10.1053/j.semperi.2018.05.006.
18. Conrad C., Newberry D. Understanding the Pathophysiology, Implications, and Treatment Options of Patent Ductus Arteriosus in the Neonatal Population. *Adv. Neonatal Care*. 2019 Jun. 19(3). 179-187. doi: 10.1097/ANC.0000000000000590. PMID: 30720481.
19. Correia de Sousa M., Gjorgjieva M., Dolicka D., Sobolewski C., Foti M. Deciphering miRNAs' Action through miRNA Editing. *Int. J. Mol. Sci.* 2019 Dec 11. 20(24). 6249. doi: 10.3390/ijms20246249. PMID: 31835747; PMCID: PMC6941098.
20. Dykes I.M., Emanuelli C. Transcriptional and Post-transcriptional Gene Regulation by Long Non-coding RNA. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2017 Jun. 15(3). 177-186. doi: 10.1016/j.gpb.2016.12.005. Epub 2017 May 19. PMID: 28529100; PMCID: PMC5487525.
21. El-Khuffash A., Levy P.T., Gorenflo M., Frantz I.D. 3rd. The definition of a hemodynamically significant ductus arteriosus. *Pediatr. Res.* 2019 May. 85(6). 740-741. doi: 10.1038/s41390-019-0342-7. Epub 2019 Feb 15. PMID: 30770863.
22. El-Mashad A.E., El-Mahdy H., El Amrousy D., Elgendy M. Comparative study of the efficacy and safety of paracetamol, ibuprofen, and indomethacin in closure of patent ductus arteriosus in preterm neonates. *Eur. J. Pediatr.* 2017 Feb. 176(2). 233-240. doi: 10.1007/s00431-016-2830-7. Epub 2016 Dec 21. PMID: 28004188.
23. Elsayed Y.N., Fraser D. Patent Ductus Arteriosus in Preterm Infants, Part 1: Understanding the Pathophysiologic Link Between the Patent Ductus Arteriosus and Clinical Complications. *Neonatal Network*. 2017. 36(5). 265-272. doi:10.1891/0730-0832.36.5.265.
24. Golan-Gerstl R., Elbaum Shiff Y., Moshayoff V., Schecter D., Leshkowitz D., Reif S. Characterization and biological function of milk-derived miRNAs. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2017. 61(10). 1700009. doi: 10.1002/mnfr.201700009.
25. Hair A.B. Breast feeding associated with reduced risk of bronchopulmonary dysplasia. *J. Pediatr.* 2016 Jul. 174. 279. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.04.074. PMID: 27346515.
26. Hamrick S.E.G., Sallmon H., Rose A.T., Porras D., Shelton E.L., Reese J., Hansmann G. Patent Ductus Arteriosus of the Preterm Infant. *Pediatrics*. 2020 Nov. 146(5). e20201209. doi: 10.1542/peds.2020-1209. PMID: 33093140; PMCID: PMC7605084.
27. Jasani B., Weisz D.E., McNamara P.J. Evidence-based use of acetaminophen for hemodynamically significant ductus arteriosus in preterm infants. *Semin. Perinatol.* 2018 Jun. 42(4). 243-252. doi: 10.1053/j.semperi.2018.05.007. Epub 2018 May 24. PMID: 29958702.
28. Jiang X., You L., Zhang Z., Cui X., Zhong H., Sun X., Ji C., Chi X. Biological Properties of Milk-Derived Extracellular Vesicles and Their Physiological Functions in Infant. *Front Cell Dev. Biol.* 2021 Jun 25. 9. 693534. doi: 10.3389/fcell.2021.693534. PMID: 34249944; PMCID: PMC8267587.
29. Kim D. et al. General rules for functional microRNA targeting. *Nat. Genet.* 2016. 48. 1517-26.
30. Kim Y.J., Yeon Y., Lee W.J., Shin Y.U., Cho H., Sung Y.K., Kim D.R., Lim H.W., Kang M.H. Comparison of MicroRNA Expression in Tears of Normal Subjects and Sjögren Syndrome Patients. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2019 Nov 1. 60(14). 4889-4895. doi: 10.1167/iovs.19-27062. PMID: 31752018.

31. Li L., Wang X., Li W., Yang L., Liu R., Zeng R., Wu Y., Shou T. miR-21 modulates prostaglandin signaling and promotes gastric tumorigenesis by targeting 15-PGDH. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2018 Jan 1. 495(1). 928-934. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.09.137. Epub 2017 Oct 31. PMID: 29101039.
32. Martini S., Aceti A., Galletti S., Beghetti I., Faldella G., Corvaglia L. To Feed or Not to Feed: A Critical Overview of Enteral Feeding Management and Gastrointestinal Complications in Preterm Neonates with a Patent Ductus Arteriosus. *Nutrients.* 2019 Dec 27. 12(1). 83. doi: 10.3390/nu12010083. PMID: 31892190; PMCID: PMC7019993.
33. McGeary S.E., Lin K.S., Shi Ch.Y., Bisaria N., Bartel D.P. The biochemical basis of microRNA targeting efficacy. *Science.* 2019. 366(6472). aav1741. doi: 10.1126/science.aav1741.
34. Melnik B.C., John S.M., Schmitz G. Milk: an exosomal microRNA transmitter promoting thymic regulatory T cell maturation preventing the development of atopy? *J. Transl. Med.* 12. 43 (2014). <https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-43>.
35. Mohr A.M., Mott J.L. Overview of microRNA biology. *Semin. Liver Dis.* 2015 Feb. 35(1). 3-11. doi: 10.1055/s-0034-1397344. Epub 2015 Jan 29. PMID: 25632930; PMCID: PMC4797991.
36. Monteleone N.J., Moore A.E., Iacona J.R., Lutz C.S., Dixon D.A. miR-21-mediated regulation of 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase in colon cancer. *Sci. Rep.* 2019 Apr 1. 9(1). 5405. doi: 10.1038/s41598-019-41862-2. PMID: 30931980; PMCID: PMC6443653.
37. Moore A.E., Young L.E., Dixon D.A. MicroRNA and AU-rich element regulation of prostaglandin synthesis. *Cancer Metastasis Rev.* 2011 Dec. 30(3-4). 419-35. doi: 10.1007/s10555-011-9300-5. PMID: 22005950; PMCID: PMC3447743.
38. Nemri A.M. Patent ductus arteriosus in preterm infant: Basic pathology and when to treat. *Sudan J. Paediatr.* 2014. 14(1). 25-30. PMID: 27493386; PMCID: PMC4949912.
39. Noori S., Seri I. Hemodynamic antecedents of peri/intraventricular hemorrhage in very preterm neonates. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2015. 20(4). 232-237. <http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2015.02.004>.
40. Ohlsson A., Shah P.S. Paracetamol (acetaminophen) for patent ductus arteriosus in preterm or low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020 Jan 27. 1(1). CD010061. doi: 10.1002/14651858.CD010061.pub4. PMID: 31985831; PMCID: PMC6984659.
41. Okulu E., Erdevi O., Arslan Z., Demirel N., Kaya H., Kursad I., et al. An Observational, prospective, multicenter, registry-based cohort study comparing conservative and medical management for patent ductus arteriosus. *Front Pediatr.* 2020. 8. 434. doi: 10.3389/fped.2020.00434.
42. Park J., Yoon S.J., Han J., Song I.G., Lim J., Shin J.E., Eun H.S., Park K.I., Park M.S., Lee S.M. Patent ductus arteriosus treatment trends and associated morbidities in neonates. *Sci. Rep.* 2021 May 21. 11(1). 10689. doi: 10.1038/s41598-021-89868-z. PMID: 34021202; PMCID: PMC8139968.
43. Parkerson S., Philip R., Talati A., Sathanandam S. Management of Patent Ductus Arteriosus in Premature Infants in 2020. *Front Pediatr.* 2021 Feb 11. 8. 590578. doi: 10.3389/fped.2020.590578. PMID: 33643964; PMCID: PMC7904697.
44. Perri M., Lucente M., Cannataro R., De Luca I.F., Gallelli L., Moro G., De Sarro G., Caroleo M.C., Cione E. Variation in Immune-Related microRNAs Profile in Human Milk Amongst Lactating Women. *Microna.* 2018. 7(2). 107-114. doi: 10.2174/2211536607666180206150503.
45. Philip R., Towbin J.A., Sathanandam S., Goldberg J., Yohannan T., Swaminathan N., Johnson J.N. Effect of patent ductus arteriosus on the heart in preterm infants. *Congenit. Heart Dis.* 2019 Jan. 14 (1). 33-36. doi: 10.1111/chd.12701. PMID: 30811789.
46. Philips B.J., Garcia-Prats J.A., Fulton D.R., Wilkie L. Patent ductus arteriosus in preterm infants: Pathophysiology, clinical manifestations, and diagnosis. Jun 21, 2021. <https://www.uptodate.com/contents/patent-ductus-arteriosus-in-preterm-infants-pathophysiology-clinical-manifestations-and-diagnosis#H10685887>.
47. Piersigilli F., Van Grambezen B., Hocq C., Danhaive O. Nutrients and Microbiota in Lung Diseases of Prematurity: The Placenta-Gut-Lung Triangle. *Nutrients.* 2020 Feb 13. 12(2). 469. doi: 10.3390/nu12020469. PMID: 32069822; PMCID: PMC7071142.
48. Prescott S., Keim-Malpass J. Patent Ductus Arteriosus in the Preterm Infant: Diagnostic and Treatment Options. *Adv. Neonatal. Care.* 2017 Feb. 17 (1). 10-18. doi: 10.1097/ANC.0000000000000340. PMID: 27740976.
49. Rubio M., Bustamante M., Hernandez-Ferrer C., Fernandez-Orth D., Pantano L., Sarria Y., Piqué-Borras M., Vellve K., Agramunt S., Carreras R., Estivill X., Gonzalez J.R., Mayor A. Circulating miRNAs, isomiRs and small RNA clusters in human plasma and breast milk. *PLoS One.* 2018 Mar 5. 13(3). e0193527. doi: 10.1371/journal.pone.0193527. PMID: 29505615; PMCID: PMC5837101.
50. Ruoss J.L., Bazacliu C., Giesinger R.E., McNamara P.J. Patent ductus arteriosus and cerebral, cardiac, and gut hemodynamics in premature neonates. *Semin. Fetal Neonatal Med.* 2020 Oct. 25(5). 101120. doi: 10.1016/j.siny.2020.101120. Epub 2020 Jun 2. PMID: 32513596.
51. Sankar M.N., Bhombal S., Benitz W.E. PDA: To treat or not to treat. *Congenit. Heart Dis.* 2019 Jan. 14(1). 46-51. doi: 10.1111/chd.12708. PMID: 30811796.
52. Schindler T., Smyth J., Bolisetty S., Michalowski J., Mallitt K.A., Singla A., Lui K. Early PARacetamol (EPAR) Trial: A Randomized Controlled Trial of Early Paracetamol to Promote Closure of the Ductus Arteriosus in Preterm Infants. *Neonatology.* 2021. 118(3). 274-281. doi: 10.1159/000515415. Epub 2021 Apr 12. PMID: 33845473.
53. Schmiedel J.M. et al. Gene expression. MicroRNA control of protein expression noise. *Science.* 2015. 348. 128-32.
54. Sherman J. Renal and genitourinary disorders. In: Verklan M.T., Walden M., eds. *Core Curriculum for Neonatal Intensive Care Nursing*. St Louis, MO: Elsevier Saunders, 2015. 719-733.
55. Statistics about the current Human GENCODE Release (version 40) (July 2022 freeze, GRCh38) — Ensembl 90. Available at: <https://www.genencodegenes.org/human/stats.html>.
56. Su B.H., Lin H.Y., Chiu H.Y., Tsai M.L., Chen Y.T., Lu I.C. Therapeutic strategy of patent ductus arteriosus in extremely preterm infants. *Pediatr. Neonatol.* 2020 Apr. 61(2). 133-141. doi: 10.1016/j.pedneo.2019.10.002. Epub 2019 Oct 29. PMID: 31740267.
57. Uhlmann S., Zhang J.D., Schwäger A., Mannsperger H., Riazalhosseini Y., Burmester S., et al. miR-200bc/429 cluster targets PLCγ1 and differentially regulates proliferation and EGF-driven invasion than miR-200a/141 in breast cancer. *Oncogene.* 2010. 29(30). 4297-4306. doi: 10.1038/onc.2010.201.
58. Valerio E., Valente M.R., Salvadori S., Frigo A.C., Baraldi E., Lago P. Intravenous paracetamol for PDA closure in the preterm: a single-center experience. *Eur. J. Pediatr.* 2016 Jul. 175(7). 953-66. doi: 10.1007/s00431-016-2731-9. Epub 2016 May 5. PMID: 27146832.
59. van Herwijnen M.J.C., Driedonks T.A.P., Snoek B.L., Kroon A.M.T., Kleinjan M., Jorritsma R., Pieterse C.M.J., Hoen E.N.M.N., Wauben M.H.M. Abundantly Present miRNAs in Milk-Derived Extracellular Vesicles Are Conserved Between Mammals. *Front Nutr.* 2018 Sep 18. 5. 81. doi: 10.3389/fnut.2018.00081. PMID: 30280098; PMCID: PMC6153340.

60. Vélez-Ixta J.M., Benítez-Guerrero T., Aguilera-Hernández A., Martínez-Corona H., Corona-Cervantes K., Juárez-Castelán C.J., Rangel-Calvillo M.N., García-Mena J. Detection and Quantification of Immunoregulatory miRNAs in Human Milk and Infant Milk Formula. *BioTech (Basel)*. 2022 Apr 20. 11(2). 11. doi: 10.3390/biotech11020011. PMID: 35822784; PMCID: PMC9264398.

61. Xu Y., Yu Z., Li Q., Zhou J., Yin X., Ma Y., Yin Y., et al. Dose-dependent effect of human milk on Bronchopulmonary dysplasia in very low

birth weight infants. *BMC Pediatr*. 2020 Nov 16. 20(1). 522. doi: 10.1186/s12887-020-02394-1. PMID: 33190629; PMCID: PMC7666971.

62. Zempleni J., Sukreet S., Zhou F., Wu D., Mutai E. Milk Derived Exosomes and Metabolic Regulation. *Annu. Rev. Anim. Biosci.* 2019, Feb 15. 7: 245262. doi: 10.1146/annurevanimal020518115300.

Отримано/Received 01.08.2022

Рецензовано/Revised 11.08.2022

Прийнято до друку/Accepted 18.08.2022 ■

Information about author

Anna O. Tovarnytska, assistant of the Department of Obstetrics, Gynecology and Pediatrics, Limited Liability Company, «Dnipro Medical Institute of Traditional and Non-traditional Medicine», Dnipro, Ukraine; e-mail: annatovarniz@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0002-3486-3475>

Conflicts of interests. Author declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

A.O. Tovarnytska

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Dnipro Medical Institute of Traditional and Non-Traditional Medicine, Dnipro, Ukraine

Breastfeeding impact on patent ductus arteriosus closure in preterm newborns

Abstract. Background. Patent ductus arteriosus (PDA) is a serious problem in clinical neonatology and pediatrics. Today treatment of PDA remains debatable because of high risk of complications with medical and invasive treatment. The purpose of the study was to determine the dependence of PDA closure on the type of feeding the newborn. **Materials and methods.** We have made a retrospective analysis of 300 case histories of children in neonatal units. We selected two comparison groups: the main group consisted of breastfed babies born at 37 weeks gestation ($n = 102$); controls — preterm infants who received artificial feeding since birth ($n = 198$). **Results.** At discharge from the hospital, 44 ($14.7 \pm 2.0\%$) children had PDA ($p < 0.05$). The percentage of infants on artificial feeding with PDA was 2.3 times higher compared to breastfed babies: $18.2 \pm 2.7\%$ versus $7.8 \pm 2.7\%$ ($p = 0.017$ by χ^2 test). Respiratory distress syndrome was more common in the

control group as well: $72.7 \pm 3.2\%$ versus $46.1 \pm 4.9\%$ ($p < 0.001$). Additionally, the group of formula-fed children more often had severe complications of respiratory distress syndrome: respiratory failure type III — $25.8 \pm 3.1\%$ versus $12.7 \pm 3.3\%$ ($p = 0.009$); development of bronchopulmonary dysplasia — $13.1 \pm 2.4\%$ versus $2.9 \pm 1.7\%$ ($p = 0.005$). The need for invasive mechanical ventilation in the intensive care unit was observed much less often in breastfed children. Moreover, the level of respiratory disorders (type II respiratory failure) in both groups differed insignificantly ($p = 0.742$): $24.5 \pm 4.3\%$ in the main group and $26.3 \pm 3.1\%$ in controls. **Conclusions.** Breastfeeding from the first days of life contributes to the closure of the ductus arteriosus and the favorable course of respiratory distress syndrome in premature babies.

Keywords: patent ductus arteriosus; premature infants; breastfeeding; newborns; breast milk; miRNA

Особливості реакцій організму дітей з онкологічними захворюваннями при внутрішньовенній анестезії з пропофолом

Резюме. Актуальність. Хірургія є одним з наріжних каменів лікування раку. Останнім часом тотальна внутрішньовенна анестезія (ТВА) при онкологічних операціях стає більш популярною та практичною внаслідок кількох основних причин. Однак важливо оцінити адаптаційні реакції організму у дітей, яким проводять хірургічне лікування та анестезію. **Мета дослідження:** вивчити компенсаторно-адаптаційні механізми у відповідь на хірургічний та анестезіологічний стрес, адекватність ТВА у дітей з онкологічними захворюваннями шляхом оцінки рівня гормонів стресу та показників варіабельності серцевого ритму. **Матеріали та методи.** Обстежені 23 дитини з онкологічною патологією віком $10,68 \pm 4,51$ року (перша група), а також 27 дітей, які оперувалися з приводу малих травматологічних причин, віком $9,30 \pm 3,85$ року (друга група). Оперативне втручання дітям обох обстежених груп виконувалося під тотальною внутрішньовенною анестезією з пропофолом. **Результати.** Вже на другому етапі спостереження у 100 % пацієнтів першої групи відзначалося вірогідне зниження рівня систолічного тиску. Щодо травматологічних хворих, то на тлі ТВА тільки у 92,59 % пацієнтів на другому етапі спостерігалось зниження рівня систолічного тиску, що продовжувалося у 77,77 % пацієнтів і на третьому етапі. Аналізуючи показники варіабельності серцевого ритму, ми побачили, що у 30,43 % пацієнтів з онкологічними захворюваннями вже на другому етапі дослідження спостерігалось підвищення рівня у діапазоні високих частот HF. Щодо потужності спектра LF, то у половини пацієнтів відмічалося його зниження. У всіх обстежених пацієнтів було підвищення рівня кортизолу. Однак у дітей з онкологією підвищення було в 2,8 рази, а у травматологічних пацієнтів — у 4,4 рази. При цьому вихідний рівень кортизолу був вищий у дітей з онкологією. **Висновки.** Профіль реакцій на стрес у дітей із раком відрізняється від тако-го у дітей із травматологічною патологією. Тотальна внутрішньовенна анестезія з пропофолом покращила результати оперативного лікування пацієнтів, пригнічуючи екстремальні стресові реакції. Подальші дослідження необхідні, щоб зрозуміти, як оптимізувати модуляцію стресових реакцій та знайти точні маркери для оптимальної модуляції.

Ключові слова: діти; внутрішньовенна анестезія; онкологічне захворювання; стрес

Вступ

Рак є другою та четвертою за частотою причиною смерті дітей молодшого віку [1, 2]. Однак за останні кілька років виживання дітей при онкологічному захворюванні значно збільшилося і перевищує 80 % [3, 4].

Хірургія є одним з наріжних каменів лікування раку. На сьогодні підраховано, що більше ніж 60 % пацієнтів з раком потребують хірургічного втручання

з видалення солідних пухлин [5]. Мета хірургічної онкології полягає в тому, щоб фізично видалити якомога більшу частину пухлини, наскільки це можливо, безпечно. Діти, хворі на рак, піддаються безлічі операцій та процедур, що вимагають анестезії: під час гострої фази хвороби, у роки ремісії чи за термінальної стадії хвороби. Невід'ємним елементом безпечного плану анестезії є врахування прямих ефектів пухлини, ток-

сичних ефектів хіміо- та променевої терапії, особливостей оперативного втручання, лікарської взаємодії з хіміопрепаратами, больових синдромів, психологічного статусу дитини.

Діти, яким планується операція з видалення пухлини, можуть мати проблеми, що погіршують перебіг анестезії, тому вибір найбезпечнішого варіанта проведення буде основним завданням для анестезіолога. Методи загальної анестезії в онкології повинні базуватися на принципі полікомпонентності, що забезпечує взаємне потенціювання кожного компонента в мінімальних дозуваннях [7].

Останнім часом тотальна внутрішньовенна анестезія (ТВА) при онкологічних операціях стає все більш популярною та практичною внаслідок двох основних причин: поліпшені фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості препаратів, таких як пропофол, та нові опіюльні анальгетики короткої дії, придатні для внутрішньовенного введення. Нові концепції фармакокінетичного моделювання у поєднанні з досягненнями в галузі автоматизованої інфузії дозволяють використовувати алгоритми інфузії за цільовою концентрацією. Особливий інтерес становить ступінь уразливості пацієнта з онкологічною патологією в періопераційному періоді внаслідок впливу загальної анестезії (інгалаційні агенти або внутрішньовенна анестезія з пропофолом) [8].

У багатьох дослідженнях вивчався вплив ТВА та легких агентів на безрецидивну виживаність при раку молочної залози, стравоходу та недрібноклітинному раку легень. Загальний розмір вибірки становив 7866 пацієнтів. Порівняно з інгалаційною анестезією використання ТВА було пов'язане з покращенням безрецидивної виживаності при цих типах раку (об'єднаний HR 0,78; 95% ДІ 0,65–0,94; $P < 0,01$) [9–12].

У своєму метааналізі Andrea Yap із співавт., розглянувши більше ніж 21 000 онкологічних хворих з декількома типами раку і незважаючи на неоднорідність дизайну досліджень та даних, включаючи різні типи раку, зробили висновок, що існує зв'язок між покращенням результатів раку та використанням ТВА на основі пропофолу порівняно з інгалаційною анестезією [13].

Пропофол, широко використовуваний внутрішньовенний седативний препарат короткої дії, поступово привернув до себе увагу через пухлинопригнічуючу роль. Так, Yajun Cao із співавт. показали, що пропофол пригнічує проліферацію клітин, що може визначити його вибір для седації пацієнтів із раком шлунка [14]. До того ж пропофол може інгібувати інвазію, міграцію, проліферацію епітеліально-мезентеріальних клітин у печінковоклітинній карциномі, сприяючи експресії miP-363 [15], а також пригнічувати проліферацію, міграцію клітин остеосаркоми через вісь FOXO1/TUSC7, регулюючи передачу сигналів AKT/GSK3 β [16].

Пропофол як анестетик відомий давно і застосовується для індукції та підтримки загальної анестезії. Він є одним із компонентів ТВА і застосовується при оперативних втручаннях різної складності.

Дозозалежна брадикардія та артеріальна гіпотензія під час наркозу пропофолом відомі давно, але щодо їх

механізмів немає єдиної думки [17, 18]. А індукційна доза цього анестетика призводить до зниження артеріального тиску та периферичної судинної резистентності [19].

Ми знаємо, що будь-які оперативні втручання є серйозним стресом для організму хворого та що профіль реакції на стрес у дітей відрізняється від такого у дорослих [20]. Хірургічні стресові реакції викликають безліч ендокринологічних, метаболічних та імунологічних змін у пацієнтів. У зв'язку з цим дослідження біохімічних маркерів стресу і на сьогодні залишається актуальним, оскільки його результати є основою для об'єктивізації адекватності анестезії та вибору методу анестезіологічного забезпечення, що дозволяє обмежити шкідливу дію хірургічного втручання.

Дослідження 1980-х років показали, що адекватна анестезія значно покращила результати педіатричних хірургічних пацієнтів, послаблюючи гормональні реакції стресу, вказували на шкоду неадекватної анестезії [21]. Було розроблено концепцію, що надання адекватної анестезії педіатричним пацієнтам має вирішальне значення для ослаблення реакції на стрес і досягнення найкращих результатів [22, 23]. Але тільки великі дози опіюйдів можуть зменшувати реакцію на стрес. Рівні кортизолу, адреналіну та норадреналіну були найменші у групі дітей, які отримували найвищу дозу фентанілу [24]. Однак використання високих доз фентанілу призводить до важкого післяопераційного пригнічення дихання [25]. Діти з глибшою анестезією мали слабші гормональні стресові реакції, зменшилась кількість випадків сепсису, метаболічного ацидозу, дисемінованого внутрішньосудинного згортання та післяопераційних смертей.

Складається враження, що основним критерієм, за яким оцінюється адекватність анестезії, є лише ослаблення нейрогормональних реакцій. Однак на сьогодні не існує доказового та безпечного методу оцінки реакції на стрес на фоні загальної анестезії, а покращення результатів лікування пацієнтів може визначатися багатьма факторами. І це не лише адекватна анестезія, особливо в онкологічних хворих. Таким чином, оцінка гормональних реакцій на хірургічний стрес, яка є поширеним методом оцінки ступеня реакції на стрес, все ж таки не дає повної, фенотипової картини. Необхідно оцінювати зміни інших параметрів, викликані хірургічним стресом і анестезією.

Існує багато досліджень, що свідчать про імунологічні зміни, викликані хірургічним стресом. Хірургічна травма та анестезія викликають транзиторну імуносупресію, що може підвищувати чутливість до інфекцій. Але описане післяопераційне підвищення IL-6 у сироватці було пропорційне величині хірургічного стресу [26].

Варіабельність серцевого ритму (BCP) останнім часом використовується для визначення тону вегетативних нервів, на який впливають різні стреси. У своєму дослідженні Takafumi Ushiyama із співавт. показали, що вимірювання варіабельності серцевого ритму у періопераційному періоді мало значний зв'язок із хірургічним стресом [27]. Отримані результати свідчили, що

і ВСР може надати корисну інформацію щодо хірургічного стресу.

Що стосується хірургічного стресу в онкологічних хворих, то багатьма авторами розглядається його вплив не тільки на активацію гіпофізарно-адреналової системи та запалення, а й на сприяння метастазуванню пухлини. Стрес, спричинений операцією, є системним ефектом, що включає запалення, ішемічно-реперфузійне пошкодження, активацію симпатичної нервової системи та підвищений викид цитокінів, що в цілому значно збільшує ризик рецидиву раку [28].

Проведене гормонально-метаболічне дослідження у 150 дітей з нефробластомою та пухлинами заочеревинного простору з метою виявлення особливостей хірургічного стресу в онкологічних хворих дитячого віку показало, що хірургічна травма викликає гіперглікемію, пов'язану з відносно низьким рівнем інсуліну та підвищеною концентрацією соматотропіну в крові. Встановлено зворотну кореляцію між до- та інтраопераційними значеннями багатьох гормонально-метаболічних показників. Хірургічний стрес призводить до цитолізу, катаболізму білків та посилення ендогенної інтоксикації [29].

Таким чином, у літературі є досить багато досліджень, що показують вплив інтраопераційного стресу на значні гормональні та метаболічні зміни в організмі, які мають імуномодуючий ефект, що може сприяти розвитку метастазів раку. Однак мало робіт, які оцінюють адаптаційні реакції організму у дітей з онкологічною патологією, яким проводять хірургічне лікування та анестезію.

Мета дослідження: вивчити компенсаторно-адаптаційні механізми у відповідь на хірургічний та анестезіологічний стрес, адекватність ТВА у дітей з онкологічними захворюваннями шляхом оцінки рівня гормонів стресу, ВСР, ступеня запалення.

Матеріали та методи

Нами були обстежені 23 дитини віком $10,68 \pm 4,51$ року (перша група), які надійшли для хірургічного лікування онкологічних захворювань до КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР (генеральний директор — д.м.н., доцент Олексій Власов) у період 2019–2021 років. Серед дітей першої групи, які були під наглядом, 15 хлопчиків та 8 дівчаток. Розподіл дітей з онкологічною патологією залежно від оперативного втручання: лапаротомія та видалення утворення — 6, лапаротомія та біопсія утворення — 8, торакотомія та видалення утворення — 1, торакотомія та біопсія утворення — 4, інші — 4.

Для порівняння досліджуваних показників додатково було обстежено іншу групу пацієнтів — 27 дітей, порівнянних за віком ($9,30 \pm 3,85$ року). Їм планувалося оперативне лікування з приводу травматологічної патології, а саме: видалення металоконструкції ($n = 16$), торакопластика ($n = 5$), відкрита репозиція ($n = 4$), пластика сухожилля ($n = 5$), інше ($n = 2$). Серед них було 22 хлопчики та 5 дівчаток. Усі діти вважалися умовно здоровими.

Оперативне втручання дітям обох обстежених груп виконувалося під тотальною внутрішньовенною анестезією.

В операційній, після катетеризації периферичної вени, усім хворим проводили внутрішньовенну премедикацію.

Для індукції використовували пропофол у дозі 3 мг/кг та фентаніл — 2 мкг/кг. Основна анестезія забезпечувалася безперервним внутрішньовенним введенням пропофолу за допомогою перфузійного насоса «ІнфузоматСпейс» (B.Braun, Німеччина) у дозі 10–12 мг/кг/год. При призначенні фентанілу орієнтувалися на ознаки адекватності загальної анестезії. Міорелаксацію підтримували болюсним введенням атракуріуму у дозі 0,2 мг/кг.

Штучну вентиляцію легень під час операції проводили в режимі нормовентиляції ($\text{EtCO}_2 = 36\text{--}38$ мм рт.ст.) киснево-повітряною сумішшю з $\text{FiO}_2 = 0,4$ нарочно-дихальним апаратом «Leonbasic» (Heinen + Löwenstein, Німеччина) по напівзакритому контуру.

Для оцінки стану дітей, ступеня вираженості у них запальних змін, особливо обумовлених пухлинним процесом, а також їх компенсаторно-адаптаційних реакцій на періопераційний стрес ми використовували низку клініко-лабораторних, біохімічних та функціональних методів обстеження. Усі показники крові (гемоглобін, кількість еритроцитів, лейкоцитів та їх формула розподілу) досліджувалися на аналізаторі AE-600 (Японія).

Показники гемодинаміки контролювалися за допомогою монітора ЮТАС-300 (Україна). Вивчалися частота серцевих скорочень (ЧСС), артеріальний тиск (АТ), систолічний (АТсис), діастолічний (АТдіас), середній (САТ), пульсовий тиск (ПТ). Надалі проводився розрахунок ударного об'єму (УО) за модифікованою формулою для дітей STARR з подальшим розрахунком хвилинного об'єму кровообігу (ХОК), загального периферичного судинного опору (ЗПСО), а також рівня випробовуваного стресу (РВС) за формулою, запропонованою Шейх-Заде. Записи електрокардіограми (ЕКГ) використовувалися для розрахунку параметрів варіабельності серцевого ритму у часовій та частотній областях. Холтерівські вхідні дані ЕКГ записували протягом 5 хвилин за допомогою триканального холтерівського пристрою «Монітор електрокардіосигналів добовий SDM3». Усі записи були проаналізовані з використанням програми Arnica (версія 8.4.012, Україна). З метою визначення рівня адаптації або дезадаптації дитини, якій проводилося оперативне лікування, крім визначення у неї можливих вегетативних реакцій було оцінено і рівень кортизолу у плазмі.

Статистичний аналіз проводився за допомогою стандартної програми Statistica 6.1 (StatSoft Inc., серійний номер AGAR909E415822FA). Порівняння показників проводилося на початку лікування за допомогою критерію Манна — Уїтні. Відмінності вважалися вірогідно значущими при $p < 0,05$.

Результати та обговорення

Тривалість оперативного втручання у хворих першої і другої групи становила загалом 60–80 хвилин. Тільки у 5 пацієнтів з онкологією рівень гемоглобіну свідчив про наявність анемії 1–2-го ступеня. Проте

загалом у групі він становив $129,29 \pm 15,79$ г/л. Його динаміка в післяопераційному періоді свідчила про інтраопераційну крововтрату, що пов'язано з особливостями онкологічних операцій, але його зниження було не критичним ($121,61 \pm 16,08$ г/л).

Особливий інтерес становили гемодинамічні показники першої групи та групи порівняння, а також ВСР, що були маркерами стресу у дітей. Так, оцінювання динаміки систолічного артеріального тиску пацієнтів першої групи за допомогою критерію Вілкоксона показало, що вже на другому етапі спостереження у 100 % пацієнтів цієї групи відзначалося вірогідне значне зниження рівня систолічного тиску ($p\text{-value} = 1,429\text{e-}05$) — 105,0 мм рт.ст. (ІКР 98,5–119,0). Гіпотензія відмічалася у 73,91 % пацієнтів ще і на третьому етапі, медіана показника становила 106,0 мм рт.ст. (ІКР 101,0–115,5) (табл. 1).

Щодо травматологічних хворих, на тлі ТВА лише у 92,59 % пацієнтів цієї групи на другому етапі спостерігалася зниження рівня систолічного тиску — 107,0 мм рт.ст. (ІКР 100,0–119,0, $p\text{-value} = 5,698\text{e-}06$), що про-

довжувалося у 77,77 % пацієнтів і на третьому етапі — 104,0 мм рт.ст.

Підвищення рівня систолічного тиску було у всіх оперованих дітей, але у першій групі воно відмічалася тільки у 65,21 % пацієнтів порівняно з 96,29 % у групі контролю.

Аналіз впливу стресових факторів дозволив оцінити вираженість стресу, пов'язаного з оперативним втручанням та ТВА. Результати показали, що у хворих першої групи вплив анестезії на стресову реакцію організму спостерігався у 91,3 % пацієнтів ($p\text{-value} = 7,634\text{e-}05$), коли медіана рівня випробовуваного стресу знижувалася на другому етапі на 22,5 % порівняно з початковим рівнем (ІКР 3,036–7,267). Щодо дітей травматологічної групи, показник випробовуваного стресу зменшився всього на 5 % і лише у 85,18 % пацієнтів. Отримані дані та їх динаміка обумовлені тим, що у хворих з онкологією під впливом пропофолу спостерігалася більше зниження пульсового тиску та частоти серцевих скорочень. До того ж потужність у діапазоні високих частот HF зростала (рис. 1). Так, у 30,43 %

Таблиця 1. Показники гемодинаміки у дітей першої групи

Показник	До оперативного втручання	Початок оперативного втручання	Травматичний момент операції	Кінець оперативного втручання	Через 24 години після операції
ЧСС, уд/хв	92,0 (ІКР 82,0–99,0)	78,0 (ІКР 69,5–85,5)	78,0 (ІКР 72,0–84,0)	86,0 (ІКР 80,0–91,5)	86,0 (ІКР 80,5–96,0)
p-value		2,138e-05	0,2186	0,0003229	0,09223
АТсист, мм рт.ст.	122,0 (ІКР 109,5–132,0)	105,0 (ІКР 98,5–119,0)	106,0 (ІКР 101,0–115,5)	117,0 (ІКР 106,5–125,0)	118,0 (ІКР 110,0–129,5)
p-value		1,429e-05	0,3629	0,001473	0,02473
АТдіаст, мм рт.ст.	80,0 (ІКР 71,0–92,0)	70,0 (ІКР 66,0–79,5)	71,0 (ІКР 66,5–79,0)	75,0 (ІКР 70,0–85,0)	79,0 (ІКР 70,5–86,0)
p-value		7,092e-05	0,614	0,005269	0,3012
ПТ, мм рт.ст.	40,0 (ІКР 35,0–48,0)	36,0 (ІКР 28,5–39,5)	35,0 (ІКР 30,0–40,5)	39,0 (ІКР 35,0–42,5)	42,0 (ІКР 37,5–46,0)
p-value		0,008752	0,2014	0,01135	0,07635
CAT, мм рт.ст.	94,0 (ІКР 85,5–102,33)	81,33 (ІКР 77,0–92,0)	84,33 (ІКР 78,17–88,83)	90,0 (ІКР 82,17–98,83)	92,0 (ІКР 84,5–100,5)
p-value		1,434e-05	0,5303	0,003091	0,1117
УО, мл	61,5 (ІКР 54,55–74,55)	67,3 (ІКР 63,35–70,45)	67,2 (ІКР 63,10–70,05)	66,3 (ІКР 60,80–69,15)	64,60 (ІКР 60,50–70,50)
p-value		0,09806	0,2565	0,06414	0,6424
ХОК, л/хв	5,975 (ІКР 4,852–6,560)	5,070 (ІКР 4,700–5,529)	5,263 (ІКР 4,785–5,828)	5,627 (ІКР 5,264–6,189)	5,530 (ІКР 4,922–6,597)
p-value		0,005084	0,2015	0,007803	0,9071
ЗПСО, дин $\times$ с $\times$ см ⁻⁵	1633,5 (ІКР 1475,5–1988,2)	1696,4 (ІКР 1503,2–1819,3)	1664,8 (ІКР 1456,6–1847,3)	1576,7 (ІКР 1453,0–1864,1)	1628,8 (ІКР 1433,2–1991,5)
p-value		0,1401	0,5902	0,3079	0,5664

пацієнтів цієї групи вже на другому етапі дослідження спостерігалось вірогідне значне підвищення рівня HF ($p\text{-value} = 0,0002362$). Щодо варіабельності потужності спектра LF, то у половини пацієнтів спостерігалось зниження його рівня ($p\text{-value} = 0,3325$).

Дещо відмінна ситуація складалася у групі дітей, які оперувалися з травматологічних причин. Варіабельність потужності спектра низьких частот LF, що свідчить про активність симпатичної нервової системи, майже у 81,48 % вірогідно значно підвищувалась

($p\text{-value} = 0,002561$), така динаміка спостерігалась протягом усієї операції (рис. 2).

Складно виділити адаптаційні механізми дитини з онкологічною патологією під час хірургічного втручання. Швидше за все, можна визначити лише особливості реакцій організму на стрес, порівнявши їх із групою умовно здорових дітей. І ми бачимо, що показники варіабельності серцевого ритму, як один з маркерів визначення стресу, значно відрізняються в дітей з онкологією порівняно з іншою групою.

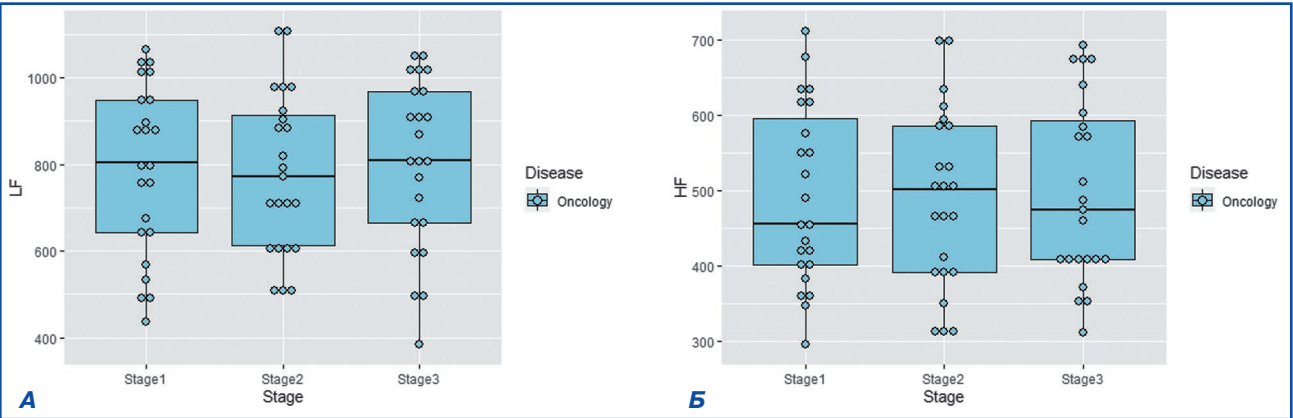


Рисунок 1. Варіабельність потужності спектра LF (А) у діапазоні низьких частот та HF (Б) у діапазоні високих частот в онкологічних хворих на тлі ТВА

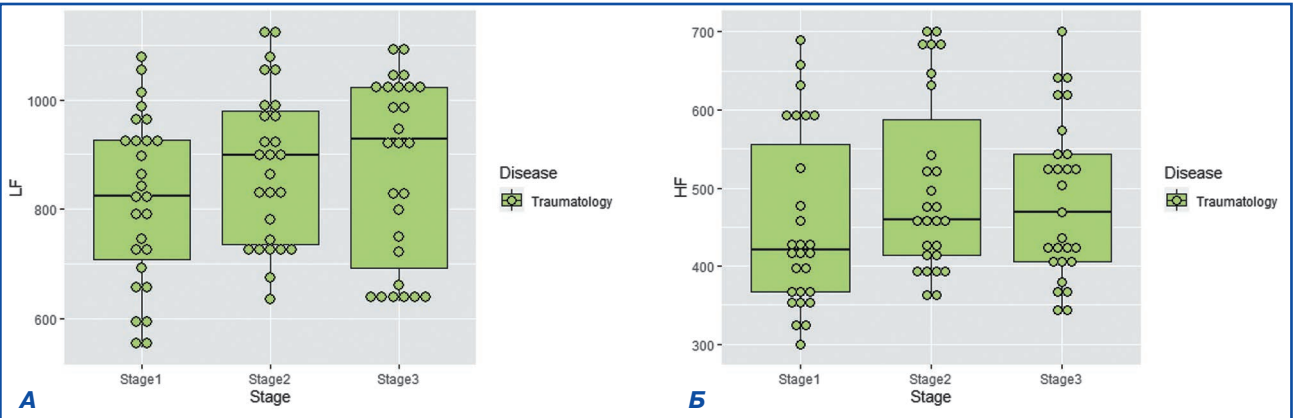


Рисунок 2. Варіабельність потужності спектра LF (А) та HF (Б) у хворих з травматологічними операціями

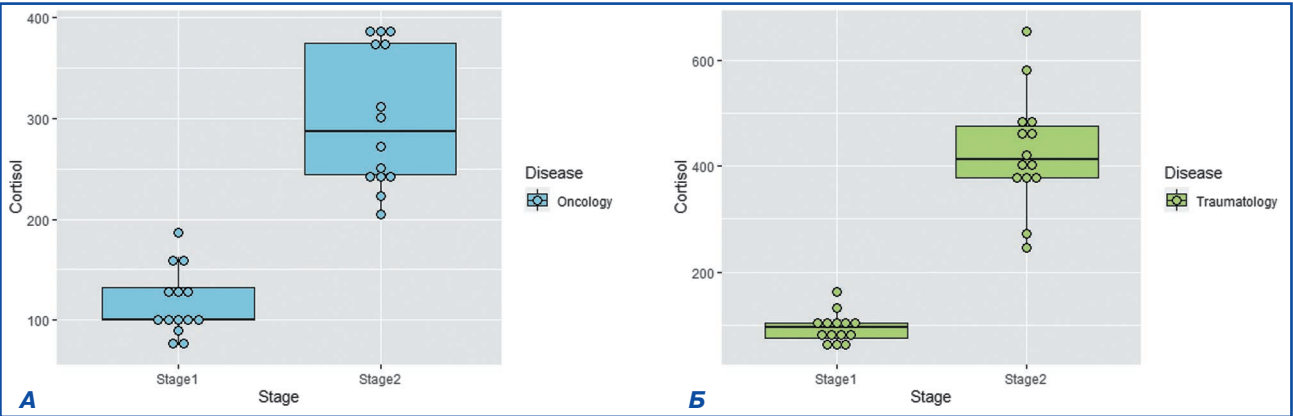


Рисунок 3. Варіабельність рівнів кортизолу у дітей з онкологією (А) та травматологічною патологією (Б)

Адекватність анестезії, яка часто визначається як ослаблення нейрогормональних реакцій, не завжди може корелювати з рівнем катехоламінів у крові. До кінця ще не визначено, наскільки може підвищуватися кортизол, щоб вважати анестезію адекватною. І різниця у рівнях його підвищення у дітей з онкологією порівняно з травматологічними пацієнтами обумовлена ослабленням їхньої реакції на стрес. Збільшення рівня кортизолу наприкінці операції відзначалося у всіх обстежених пацієнтів (рис. 3). Однак у дітей з онкологією збільшення було в 2,8 раза ($p\text{-value} = 6,104\text{e-}05$), а у травматологічних пацієнтів — у 4,4 раза ($p\text{-value} = 6,104\text{e-}05$). При цьому вихідний рівень кортизолу був вищий у дітей з онкологією.

Висновки

Таким чином, профіль реакцій на стрес у дітей із раком відрізняється від такого у дітей із травматологічною патологією. Тотальна внутрішньовенна анестезія з пропофолом покращила результати оперативного лікування пацієнтів, пригнічуючи екстремальні стресові реакції. Подальші дослідження необхідні, щоб зрозуміти, як оптимізувати модуляцію стресових реакцій та знайти точні маркери для оптимальної модуляції під час внутрішньовенної анестезії з пропофолом.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

- Jemal A., Siegel R., Ward E. et al. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J. Clin.* 2009. Vol. 59(4). P. 225-249. doi: 10.3322/caac.20006.
- Ries L.A., Percy C.L., Bunin G.R. Introduction. *Cancer incidence and survival among children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995*. Ed. by Ries L.A., Smith M.A., Gurney J.G. et al. Bethesda, MD, 1999. P. 1-16.
- Horner M.J., Ries L.A., Krapcho M. et al. *SEER cancer statistics review, 1975–2006*. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 2009. URL: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/.
- Oeffinger K.C., Mertens A.C., Sklar C.A. et al. Chronic health conditions in adult survivors of childhood cancer. *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 355(15). P. 1572-1582. doi: 10.1056/NEJMsa060185.
- Dubowitz J.A., Sloan E.K., Riedel B.J. Implicating anaesthesia and the perioperative period in cancer recurrence and metastasis. *Clin. Exp. Metastasis*. 2018. Vol. 35. P. 347-358. doi: 10.1007/s10585-017-9862-x.
- Latham G.J. Anesthesia for the child with cancer. *Anesthesiol. Clin.* 2014. Vol. 32(1). P. 185-213. doi: 10.1016/j.anclin.2013.10.002.
- Винник Ю.А., Маланов В.А., Бреславец В.П. и др. Оптимизация методов тотальной внутривенной анестезии в онкологии. *Клиническая онкология, специальный выпуск*. 2011. № II. С. 176.
- Hiller J.G., Perry N.J., Poulgiannis G., Riedel B., Sloan E.K. Perioperative events influence cancer recurrence risk after surgery. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2018. Vol. 15. P. 205-218. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.194.
- Kim M.H., Kim D.W., Kim J.H., Lee K.Y., Park S., Yoo Y.C. Does the type of anesthesia really affect the recurrence-free survival after breast cancer surgery? *Oncotarget*. 2017. Vol. 8. P. 90477-90487. doi: 10.18632/oncotarget.21014.
- Lee J.H., Kang S.H., Kim Y., Kim H.A., Kim B.S. Effects of propofol-based total intravenous anesthesia on recurrence and overall survival in patients after modified radical mastectomy: a retrospective study. *Korean J. Anesthesiol.* 2016. Vol. 69. P. 126-132. doi: 10.4097/kjae.2016.69.2.126.
- Oh T.K., Kim K., Jheon S. et al. Long-term oncologic outcomes for patients undergoing volatile versus intravenous anesthesia for non-small cell lung cancer surgery: a retrospective propensity matching analysis. *Cancer Control*. 2018. Vol. 25(1). P. 1073274818775360. doi: 10.1177/1073274818775360.
- Yan T., Zhang G.H., Wang B.N., Sun L., Zheng H. Effects of propofol/remifentanyl-based total intravenous anesthesia versus sevoflurane-based inhalational anesthesia on the release of VEGF-C and TGF- α and prognosis after breast cancer surgery: a prospective, randomized and controlled study. *BMC Anesthesiol.* 2018. Vol. 18. P. 131. doi: 10.1186/s12871-018-0588-3.
- Yap A., Lopez-Olivo M.A., Hiller J., Riedel B. Anesthetic technique and cancer outcomes: a meta-analysis of total intravenous versus volatile anesthesia. *Can. J. Anesth.* 2019. Vol. 66. P. 546-561. doi: 10.1007/s12630-019-01330-x.
- Cao Y., Fan L., Li L., Zhou J. Propofol suppresses cell proliferation in gastric cancer cells through NRF2-mediated polyol pathway. *CEPP*. 2022. Vol. 49, No. 2. P. 264-274. doi: 10.1111/1440-1681.13595.
- Shi H., Yan C., Chen Y., Wang Zh., Guo J., Pei H. Propofol inhibits the proliferation, migration, invasion and epithelial to mesenchymal transition of renal cell carcinoma cells by regulating microRNA-363/Snail1. *Am. J. Transl. Res.* 2021. Vol. 13(4). P. 2256-2269.
- Huang X., Liu J., Xie H. Propofol suppresses osteosarcoma cell function by regulating FOXO1/TUSC7. *J. Pharm. Pharmacol.* 2021. Vol. 73(6). P. 720-725. doi: 10.1093/jpp/rgab004.
- Alphin R.S., Martens J.R., Dennis D.M. Frequency-dependent effects of propofol on atrioventricular nodal conduction in guinea pig isolated heart. *Anesthesiology*. 1995. Vol. 83 (2). P. 382-394. doi: 10.1097/0000542-199508000-00019.
- Altememi G.F., Alkadhi K.A. Nitric oxide is required for the maintenance but not initiation of ganglionic long-term potentiation. *Neuroscience*. 1999. Vol. 94. P. 897-902. doi: 10.1016/s0306-4522(99)00362-0.
- Фесенко У.А. Пропофол. Харків: ТОВ «МАСИВ А.І.», 2013. 72 с.
- Yuki K., Matsunami E., Tazawa K., Wang W., DiNardo J.A., Koutsogiannaki S. Pediatric Perioperative Stress Responses and Anesthesia. *Transl. Perioper. Pain Med.* 2017. Vol. 2(1). P. 1-12.
- Haxholdt O.S., Kehlet H., Dyrberg V. Effect of fentanyl on the cortisol and hyperglycemic response to abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1981. Vol. 25(5). P. 434-436. doi: 10.1111/j.1399-6576.1981.tb01681.x
- Anand K.J., Sippell W.G., Aynsley-Green A. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet*. 1987. Vol. 1(8524). P. 62-66. doi: 10.1016/s0140-6736(87)91907-6.
- Ellis D.J., Steward D.J. Fentanyl dosage is associated with reduced blood glucose in pediatric patients after hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*. 1990. Vol. 72(5). P. 812-815. doi: 10.1097/0000542-199005000-00007.
- Gruber E.M., Laussen P.C., Casta A. et al. Stress response in infants undergoing cardiac surgery: a randomized study of fentanyl bolus, fentanyl infusion, and fentanyl-midazolam infusion. *Anesth. Analg.* 2001. Vol. 92(4). P. 882-890. doi: 10.1097/0000539-200104000-00016.
- Jameson P., Desborough J.P., Bryant A.E., Hall G.M. The effect of cortisol suppression on interleukin-6 and white blood cell responses

to surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1997. Vol. 41. P. 304-308. doi: 10.1111/j.1399-6576.1997.tb04683.x.

26. Yahara N., Abe T., Morita K., Tangoku A., Oka M. Comparison of interleukin-6, interleukin-8, and granulocyte colony-stimulating factor production by the peritoneum in laparoscopic and open surgery. *Surg. Endosc.* 2002. Vol. 16(11). P. 1615-1619. doi: 10.1007/s00464-001-8205-8.

27. Ushiyama T., Nakatsu T., Yamane Sh. et al. Heart rate variability for evaluating surgical stress and development of postoperative complications. *Clin. Exp. Hypertens.* 2008. Vol. 30(1). P. 45-55. doi: 10.1080/10641960701813908.

28. Coffey J.C., Wang J.H., Smith M.J.F., Bouchier-Hayes D., Cotter T.G., Redmond H.P. Excisional surgery for cancer cure: therapy at a cost. *Lancet Oncol.* 2003. Vol. 4. P. 760-768. doi: 10.1016/s1470-2045(03)01282-8.

29. Салтанов А.И., Ордуханян З.С., Коломийский А.Ю. и др. Хирургический стресс в детской онкологии. *Вопр. онкол.* 1990. № 36(11). С. 1326-1330.

Отримано/Received 20.04.2022

Рецензовано/Revised 02.05.2022

Прийнято до друку/Accepted 05.05.2022 ■

Information about authors

Snisar Volodymyr, MD, PhD, Professor of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine. Myronov Denys, postgraduate student of the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: mironoffdv@gmail.com; phone: +38 (066) 7268053.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

V.I. Snisar, D.V. Myronov

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Features of body reactions in children with oncological diseases during intravenous anesthesia with propofol

Abstract. Background. Surgery is one of the cornerstones of cancer treatment. Recently, total intravenous anesthesia (TIA) has become more popular and practical in oncological surgeries due to several main reasons. However, it is important to assess the adaptive reactions of children who undergo surgical treatment and anesthesia. The objective: to study the compensatory and adaptive mechanisms in response to surgical and anesthetic stress, adequacy of TIA in children with oncological diseases by assessing the level of stress hormones and indicators of heart rate variability. **Materials and methods.** Twenty-three children with cancer aged 10.68 ± 4.51 years (first group) were examined, and also 27 children aged 9.30 ± 3.85 years (second group) were operated for minor trauma. Surgeries in children of both examined groups were performed under total intravenous anesthesia with propofol. **Results.** Already at the second stage of observation, 100 % of patients in the first group had a significant decrease in systolic blood pressure. As for trauma patients, only 92.59 % of

them had a decrease in the level of systolic pressure on the background of TIA at the second stage, and 77.77 % of patients had it even at the third stage. Analyzing the parameters of heart rate variability, we saw that 30.43 % of cancer patients already at the second stage of the research had an increase in the level in the high frequency range. As for the power of the low-frequency spectrum, its decrease was noted in half of the patients. All examined people had elevated cortisol levels. However, children with tumors had a 2.8-fold its increase, trauma patients — a 4.4-fold increase. At the same time, children with cancer had higher initial level of cortisol. **Conclusions.** Children with oncology and children with trauma have different profiles of stress reactions. Total intravenous anesthesia with propofol improved the outcomes of surgical treatment by suppressing extreme stress reactions. Further research is needed to understand how to optimize the modulation of stress responses and to find precise markers for optimal modulation.

Keywords: children; intravenous anesthesia; cancer; stress



Toxicoderma in a child as a complication after a bedbug bite

Abstract. Background. Toxic dermatitis is an adverse skin reaction caused by various factors. Analysis of clinical cases helps identify problems, and plan future studies, which can change the understanding of the consequences of the disease. The purpose was to improve the diagnosis of allergic dermatoses in children, to analyze clinical and paraclinical features of their course, and biomarkers of sensitization to allergens. **Materials and methods.** Presentation of a case study was a basis for discussion, as well as literature search in the MEDLINE and Scopus databases. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki. The research protocol was approved by the ethics committee of the institution mentioned in the work. Informed consent of child's parents was obtained for the research. **Results.** The clinical picture of toxic dermatitis is very diverse, almost any type of lesion can occur, and often the clinical symptoms are very similar to skin diseases that are not caused by various toxic agents. The most common clinical symptom is maculopapular exanthema. **Conclusions.** The peculiarity of the presented case is toxicoderma in a child after a bedbug bite. It is important to establish the correct diagnosis of toxic dermatitis, identify toxic agent, stop its exposure and treat the adverse reaction, usually with antihistamines and corticosteroids.

Keywords: children; allergy; allergic dermatoses

Introduction

Recently, in most countries of the world, there is a significant increase in allergic skin diseases — allergodermatoses, especially in children. Analysis of clinical cases helps identify problems, and plan future studies, which can change the understanding of disease consequences.

Clinical case. A 9-year-old boy was urgently admitted to the Ternopil Regional Children's Clinical Hospital with complaints of an increase in body temperature to subfebrile numbers, itching, rashes on the skin of the back, and scratches on the upper and lower limbs.

Medical history. The patient has been sick for the past 2 weeks when the above complaints appeared and hospitalized in Chortkiv Central Hospital.

History of life: from the first pregnancy and the first childbirth. The child was not sick during the newborn period. Previous diseases: acute respiratory infection under the age of one year.

Allergic anamnesis: not aggravated. Hereditary history: not burdened. Preventive vaccinations: not received according to age. History: during last 21 days, no bowel disorders were detected. There were bedbug bites in the apartment where the child lives.

Objective status. General condition of the child was of medium severity due to intoxication syndrome. Consciousness is clear. The skin is pale, with a rash with scratches and bloody crusts. Subcutaneous adipose tissue is satisfactorily developed. Breathing through the nose is difficult. Visible mucous membranes are pale pink, and clean. Throat — moderate hyperemia. The tongue has gray coating on it. Lymph nodes are not enlarged.

Percussion limits of relative cardiac dullness are not common. Auscultatively, the activity of the heart is rhythmic, tones are sonorous. Heart rate — 98 bpm, BH — 20, body temperature — 37 °C. Auxiliary muscles do not participate in the act of breathing. Pulmonary sound percussively

over the lungs. Vesicular breathing over the lungs by auscultation. The abdomen is not painful during superficial palpation. Liver +1.5 cm, is not painful, the edge is rounded. The spleen is not enlarged.

Status localis. Complaints about the appearance of rashes on the child’s back, arms, and legs, an increase in body temperature to febrile numbers. The skin is pale with traces of scratches on the hands and feet. In the lumbar region, there is a confluent maculopapular rash.

General blood test upon admission revealed leukocytosis with neutrophilia (Table 1). In the immunogram, an increase in immunoglobulin E to 600 IU/ml was observed (with reference standards < 90.0 IU/ml).

Coprogram (06.09.21): the stool is loose, dark brown, mushy, with remains of undigested food. Muscle fibers are not changed, 3–4 in the field of view. Significant amount of plant fibers is not digested. A moderate amount of mucus is detected. There is not much soap, no fatty acids; epithelial cells — 0–1 in the field of view. Leukocytes — 1–2 in the field of view, erythrocytes — 0–1.

There was moderate amount of fungi elements; helminth eggs were not found. A scraping for enterobiasis (02.09) — negative. General analysis of urine was without pathological changes.

Dermatologist consultation (09.02.21). The skin and mucous membranes of the oral cavity were examined. Diagnosis: toxicoderma of the skin of the back and lumbar region, maculopapular form, draining of medium severity.

Recommendations: continue treatment according to medical prescriptions. Topical emollients with constitutionally dry skin and monitoring of this rash.

Clinical diagnosis: toxicoderma, maculopapular form, draining of medium severity.

Treatment was carried out with loratadine, enterosgel, infusion therapy, and local emulsifiers.

The boy was discharged home with improvement.

Discussion

Most cases of toxicoderma proceed by the mechanism of an immediate allergic reaction after acquired sensitization of the body or in connection with idiosyncrasy (congenital intolerance). At the same time, unlike allergic contact dermatitis, the toxicoderma factor does not contact with the patient’s skin. Allergic contact dermatitis is a cell-mediated hypersensitivity reaction of the skin and is usually induced by a non-viral factor or xenobiotic (haptens) that is absorbed into the skin and reacts with self-proteins, leading to an immune response [1, 2].

The pathogenesis of toxicoderma simultaneously combines toxic and allergic components, which causes the development of various lesions on the skin, mucous membranes, vascular system, and internal organs [3].

Entering the body in various ways, a toxin is absorbed into the blood and blood vessels and reaches the skin. The basis of toxiderma pathogenesis is an allergic reaction as a manifestation of the sensitizing effect of an exogenous sub-

Table 1. Indicators of the patient’s general blood analysis in dynamics

Date	Erythrocytes, 10 ¹² /L	Hb, G/l	Leukocytes, 10 ⁹ /L	Eosinophils, %	Bands, %	Segments, %	Lymphocytes, %	Mono-cytes, %	ESR, mm/hr	Trombo-cytes, 10 ⁹ /L
01.09.21	3.29	102	11.5	–	10	75	10	5	12	–
02.09.21	4.4	121	12	1	10	60	26	3	30	321
06.09.21	4.41	127	6.76	2	4	64	22	8	7	333

Note: ESR — erythrocyte sedimentation rate.

Table 2. Biochemical blood analysis

Indicator, units	02.09.21	Reference standards
Glucose, mmol/l	5.79	3.33–5.89
Total protein, g/l	76.3	60–80
Total bilirubin, μmol/l	7.4	17
Cholesterol, mmol/l	–	< 5.2
Alanine aminotransferase, IU/l	15	16.13
Aspartate aminotransferase, IU/l	13.7	33.99
Creatinine, μmol/l	33.3	73.32
Urea, mmol/l	3.73	1.79–6.43
Amylase, U/l	20.7	12.16
Ca ²⁺ (ionized), mmol/l	2.67	1.15
K, mmol/l	4.48	4.2
Na, mmol/l	133.9	128.5
C-reactive protein, mg/l	10.59	< 5



Figure 1. Skin changes on the elbows

stance (allergen). Thus, with toxicoderma, the action of the allergen on the skin occurs as if from inside the body. As a result of the emergence, modern dermatology distinguishes 4 etiological groups of toxicodermas: medicinal, alimentary, professional, and autotoxic.

Symptoms of toxicoderma

The clinical picture is characterized by a wide variety of forms. Rashes on the skin can be papular, vesicular, erythematous, urticarial, and papulo-vesicular. Damage to the mucous membrane of the oral cavity and lips can be vesicular-erosive, catarrhal, or hemorrhagic. In some cases of toxicoderma, not only the mucous membrane of the mouth is affected, but also the mucous membrane of the genitals, urethra, and anal region of the rectum. Rashes on the skin and mucous membranes in toxicoderma are usually accompanied by various subjective sensations of the patient: tension, burning, soreness, and itching of the skin in the affected areas. The basis for establishing a diagnosis of toxicoderma is its characteristic clinical picture.

Depending on the prevalence of clinical manifestations, fixed and widespread forms of toxicoderma are distinguished. A fixed form of toxicoderma in most cases is manifested by the appearance on the skin of several round erythematous spots with a diameter of 2–3 cm. Over time, the spots may acquire a brown color, and bubbles form in the middle of some of them. Elimination of the further entry of the allergen into the body leads to the disappearance of a fixed toxicoderma within 10 days.



Figure 2. Skin changes on the back



Figure 3. Skin changes on the trunk

Diagnostic algorithm

1. History collection is aimed at identifying the causative factor of the disease. In case of toxicoderma, skin allergy tests often do not give results. The use of provocative samples with a possible allergen is associated with the risk of developing a severe form of toxicoderma [4].

Skin prick tests and determination of specific IgE antibodies are used to diagnose IgE-mediated allergy of the immediate type, which mainly causes symptoms from the respiratory tract. These tests are rarely indicated for the diagnosis of skin diseases (e.g., contact urticaria, severe atopic dermatitis in young children, and food allergies).

Skin (patch) tests are used to diagnose delayed contact allergy (allergic contact dermatitis).

2. Only *in vitro* tests can be used to determine the causative substance: the reaction of degranulation of basophils, blast transformation of lymphocytes, agglomeration of leukocytes, and others.

3. To rule out the infectious nature of the rashes, bacteriological examination of the material, skin scrapings for pathogenic fungi, microscopy of smears for pale treponema, rapid plasma reagin test for syphilis should be performed.

4. In case of a widespread form of toxicoderma, a coagulogram and a study of the main biochemical parameters in the blood and urine analysis are performed. In case of damage to internal organs, consultation with a cardiologist, gastroenterologist, nephrologist may be necessary.

5. Electrocardiography, echoencephalography, ultrasound of abdominal organs and liver, ultrasound or computed tomography of kidneys were carried out.

6. Specific IgE antibodies were determined similarly to spot tests in the study of immediate (IgE-mediated) allergy. The level of specific antibodies to allergens is measured in the blood serum of patients. It is possible to perform group tests (usually as a screening) containing several allergens (for example, a group of allergens from dust), or to determine antibodies to individual allergens.

The clinical classification of toxicoderma according to the etiological factor distinguishes medicinal, vaccine, food, autointoxication forms, three degrees of severity (mild, moderate, severe), and the prevalence of rashes (localized, widespread, diffuse). According to the morphological elements of rashes, toxicoderma can be spotted, papular, maculopapular, urticarial, vesicular, bullous, nodular, pigmented, purpuric, bullous-hemorrhagic [2].

The diagnosis of toxicoderma is based on typical clinical criteria (rash on the skin, itching, peeling, burning, soreness of the skin of the affected areas, lacrimation, gastrointestinal disorders, fever, malaise, joint pain and headache, numbness of the tongue, pressing pain behind the sternum, palpitations, weakness, bronchospasm, nausea, vomiting, diarrhoea), history data (prescription of drugs the day before, presence of similar symptoms earlier after taking drugs, history of severe allergy, effectiveness of previous desensitizing therapy), results of physical examination (characteristic skin lesions with polymorphic elements of the rash — spots, erythema, papules, blisters, knots, vesicles, bullae, erosions, hemorrhagies, which are accompanied by many unpleasant phenomena: increased body temperature, headache,

general malaise, nausea, loss of appetite) [3–5], which were observed in our patient in the given clinical case. The blood analysis revealed leukocytosis, eosinophilia, accelerated ESR, hypercoagulation according to coagulogram data, increased levels of IgE and circulating immune complexes. To identify the etiological factor, specific allergological tests *in vivo* and *in vitro* are used [4]. Children with allergic dermatoses have disorders of the cellular immunity with the development of an imbalance between individual subpopulations of lymphocytes: a decrease in CD3 with an increase in CD4 and a decrease in CD8, a corresponding increase in the immunoregulatory index, as well as elevated blood levels of CD20, CD19, and CD16 [7].

To the best of our knowledge, the treatment of toxicoderma primarily consists in stopping the entry into the patient's body of all substances that could cause the disease as an etiological factor [8]. Signs and symptoms of moderate to severe atopic dermatitis were significantly reduced with baricitinib 4 mg on top of topical corticosteroids [9].

The diet is strictly hypoallergenic. Pathogenetic therapy: systemic glucocorticoids (prednisone, methylprednisolone, dexamethasone), antihistamines (loratadine, desloratadine, cetirizine, levocetirizine, chloropyramine, dimetindene), mast cell stabilizers (ketotifen, zaditen), enterosorbents (silicon dioxide, coal), detoxification therapy (glucose-saline solutions, sodium thiosulfate). Local therapy of the affected skin includes the use of topical glucocorticoids (clobetasol, betamethasone, methylprednisone, mometasone, triamcinolone, prednisone, hydrocortisone, desonide), adsorbents (zinc paste), combined preparations of a topical glucocorticoid with an antibiotic, an antifungal agent (betamethasone, gentamicin, clotrimazole) [10].

Here, we presented an unusual case of toxicoderma in a child following a bugbite complicated by allergic contact dermatitis. The treating physician needs to be alert to establish the correct diagnosis of toxic dermatitis, identify a toxic agent, stop its influence and treat the adverse reaction, usually with antihistamine and corticosteroid drugs that help stabilize the child's condition, will contribute to the rapid regression of exanthema with enanthema and decrease the development of complications [11].

Conclusions

The peculiarity of the presented case is toxicoderma in a child after a bugbite. We study this case in order to increase the level of knowledge about the correct diagnostic algorithm. It is important to establish the correct diagnosis of toxic dermatitis, identify a toxic agent, stop its exposure and treat the adverse reaction, usually with antihistamines and corticosteroids.

References

1. Drago F., Paolino S., Rebora A. et al. The challenge of diagnosing atypical exanthems: a clinico-laboratory study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2012. 67. 1282–8.
2. Martin S.F., Esser P.R., Weber F.C. et al. Mechanisms of chemical-induced innate immunity in allergic contact dermatitis. *Allergy.* 2011. 66. 1152–63.
3. Bourrain J.-L. Toxicodermias. *EMC — Dermatologia.* 2017. 51(4). 1–13.

4. Настанова 00260. Діагностичні тести в дерматології. Available from: <https://medprosvita.com.ua/wp-content/uploads/2019/12/123124.pdf>.
5. Horcajada-Reales C., Pulido-Pérez A., Suárez-Fernández R. Toxicodermías graves: existen las formas combinadas. *Actas Dermo-Sifiliográficas*. 2016. 107(1). 23-33. doi: 10.1016/j.ad.2015.08.006.
6. Guhl Millán G., López-Bran E. Toxicodermías. *Medicine — Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*. 2018. 12(48). 2846-2853. doi: 10.1016/j.med.2018.01.007.
7. Capón-Álvarez J., Vilas-Sueiro A., Barja-López J.M., Fernández-Flores A. Toxicoderma secundaria a sobredosificación de omeprazol de curso atípico. *Medicina de Familia*. 2018. 44(7). 517-518. doi: 10.1016/j.semerg.2018.03.008.
8. Akan A., Dibek-Misirlioglu E., Civelek E., Vezir E., Kocabas C.N. Diagnosis of atopic dermatitis in children: comparison of the Hanifin-Rajka and the United Kingdom Working Party criteria. *Allergologia et Immunopathologia*. 2020. 48(2). 175-181. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0301054619301156>. doi: 10.1016/j.aller.2019.07.008.
9. Alvargonzález M., Gijón Conde T. Toxicoderma: a propósito de un caso. *Medicina de Familia*. 2019. 45(3). e13-e14. doi: 10.1016/j.semerg.2019.01.008.
10. Walter Alexander. Baricitinib reduces adult atopic dermatitis severity in phase 3 study. *MDedge*. 2020, Oct 26.
11. Mochulska O.M., Kosovska T.M. Clinical and paraclinical features of course of allergic dermatosis in children. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2020. 8(112). 33-39. doi: 10.15574/SP.2020.112.33.

Received 01.07.2022

Revised 14.07.2022

Accepted 23.07.2022 ■

Information about authors

Svitlana Nykytyuk, MD, PhD, Department of Children's Diseases with Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: androx@tdmu.edu.ua; <https://orcid.org/0000-0003-3146-9664>; Web of Science Researcher ID Q-6886-2016

Sofiya Levenets, MD, PhD, Associated Professor, Department of Children's Diseases with Pediatric Surgery, I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ternopil, Ukraine; e-mail: levenetss@tdmu.edu.ua

Z.Ya. Borys, Doctor, Dermatologist of the Infectious-Diagnostic Department, Ternopil Regional Children's Hospital, Ternopil, Ukraine; e-mail: Zorvik@ukr.net

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Authors' contributions. Svitlana Nykytyuk — diagnostic procedures, clinical diagnosis, treatment decisions, writing the manuscript, data acquisition, collection and assembly of the articles/published data, and their inclusion and interpretation in this review; Sofiya Levenets — diagnostic procedures, clinical diagnosis, treatment decisions, data acquisition, collection and assembly of the articles/published data, and their inclusion and interpretation in this review; Z.Ya. Borys — writing the manuscript, data acquisition, collection and assembly of the articles/published data, and their inclusion and interpretation in this review. All authors contributed to the critical revision of the manuscript for valuable intellectual content. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Compliance with ethics requirements. The authors declare that all the procedures and experiments of this study respect the ethical standards in the Declaration of Helsinki 1975, as revised in 2008(5), as well as the national law. Informed consent was obtained from the patient included in the study.

Никитюк С.О.¹, Левенець С.С.¹, Борис З.Я.²

¹Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна

²КНП «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня», м. Тернопіль, Україна

Токсикодермія в дитини як ускладнення після укусів клопів

Резюме. Актуальність. Токсичний дерматит — це побічна реакція шкіри, спричинена різними факторами. Аналіз клінічних випадків допомагає виявити проблеми, спланувати майбутні дослідження, що можуть змінити розуміння наслідків захворювання. **Мета:** удосконалити діагностику алергічних дерматозів у дітей, проаналізувати клінічні та параклінічні особливості їх перебігу, біомаркери сенсibiliзації до алергенів. **Матеріали та методи.** Основою для обговорення став опис клінічного випадку, а також пошук літератури в базах даних MEDLINE та Scopus. Дослідження проводилося відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження затверджено комітетом з питань етики установи, згаданої в роботі. Отримано інформовану згоду батьків

дитини на проведення дослідження. **Результати.** Клінічна картина токсичного дерматиту дуже різноманітна, може виникнути практично будь-який вид ураження, часто клінічні симптоми дуже схожі на такі при захворюваннях шкіри, що не викликані різними токсичними агентами. Найбільш частим клінічним симптомом є плямисто-папульозна екзантема. **Висновки.** Особливістю описаного випадку є токсикодермія в дитини після укусу клопа. Важливо встановити правильний діагноз токсичного дерматиту, ідентифікувати токсичний агент, припинити його вплив і лікувати побічну реакцію, як правило, антигістамінними препаратами та кортикостероїдами.

Ключові слова: діти; алергія; алергічні дерматози



UDC 616.155.194-002-092.18

DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0551.17.4.2022.1518>H.O. Lezhenko¹, A.E. Abaturov², A.O. Pogribna¹¹Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine²Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Clinical significance of ferroptosis as iron-dependent regulated cell death in the general structure of the disease

Abstract. *In this article, we have analysed the studies that determined the iron-dependent regulated type of cell death, ferroptosis, described the fundamental morphological and biochemical differences between various types of regulated cell death, highlighted modern scientific achievements in understanding the features of the above-mentioned process, described the clinical significance of ferroptosis in the general structure of morbidity and identified relevant issues for further research. **Conclusions.** Numerous studies allowed identifying ferroptosis as a form of regulated cell death, initiated by oxidative disturbances of the intracellular microenvironment, which is under the constitutive control of glutathione peroxidase 4 and can be inhibited by iron chelators and lipophilic antioxidants. Ferroptosis can occur in two main ways: external (transport) and internal (enzymatic). The external pathway is based on non-enzymatic reactions, such as the iron-dependent Fenton reaction. The internal pathway is mediated by enzyme systems, including glutathione peroxidase 4 and lipoxygenase. Conducting clinical research will improve not only the understanding of the role of ferroptosis in the pathogenesis of the course of diseases, but also reveal possible preventive strategies for the development of pathological processes.*

Keywords: *ferroptosis; cell death; review*

An excess of free reactive iron can cause various types of cell death, including the recently recognized type — ferroptosis. The field of ferroptosis research has grown exponentially over the past few years since the term was coined in 2012.

The definition of ferroptosis as a separate form of cell death was preceded by studies from 1955 [1] the stages of which can be conventionally distinguished as:

I. The role of lipid peroxidation in cell death (1962–2005).

II. The significance of cysteine deprivation for cell death (1955–2005).

III. The role of glutathione peroxidase 4 in cell death (1982–2003).

IV. Importance of polyunsaturated fatty acid peroxidation for cell death (2006–2008).

Although the main molecular effector of the process remains poorly understood, it is known that ferroptosis is induced by the activation of iron-dependent lipid peroxi-

dation [2]. Significant progress has been made in analyzing the mechanisms that lead to lipid peroxidation and how antioxidant systems or stress proteins regulate ferroptosis. Ferroptosis is a special variant of cell death in view of its important role in the initiation and development of diseases, including inflammatory diseases, and the determination of its inhibitors allows evaluating the preventive effect on experimental models of certain pathological processes, such as cancer. However, some studies suggest that ferroptosis may be a physiological process that occurs widely in the body of mammals, rather than a pathological or organ-specific one [3].

However, the scientific community today defines ferroptosis as an iron-dependent programmed cell death pathway, mainly due to redox imbalance, which has categorically different biological and morphological characteristics compared to other cell death patterns [4].

Given the fact that apoptosis was the first discovered and studied mechanism of regulated cell death, necrosis and py-

roptosis were recently distinguished alongside it [5]. However, ferroptosis categorically differs from apoptosis, necrosis and pyroptosis in terms of morphological and physiological characteristics [5–14]. Currently, ferroptosis is classified by a number of mechanisms (necroptosis, pyroptosis, NETosis, parthanatos), defined as “regulated necrosis” [15, 16]. Unlike apoptosis, which is characterized by cytoplasm shrinkage, nuclear division, chromatin condensation, chromosomal DNA division [8, 14] and the release of mitochondrial cytochrome C [15], and necrosis, which is characterized by cytoplasmic granulation, swelling of organelles and cells, loss of cell membrane integrity and, ultimately, leakage of cellular contents [16], during ferroptosis, cell nuclei remain intact, chromatin does not aggregate [17, 18], the plasma membrane does not rupture, and contracting mitochondria exhibit a greater inner membrane density while the outer membrane ruptures. Ultrastructural analysis also showed that the mitochondria of ferroptotic cells lose structural integrity and have a different morphological structure (smaller size) [19], whereas mitochondria in apoptotic cells are usually “bloated” [20]. Unlike apoptosis, ferroptosis exhibits immunogenicity [21], as affected cells release damage-associated molecular patterns and alarmins, which enhance cell death and promote a number of reactions associated with inflammation [15, 22–24].

It was determined that the precursor to the understanding of the process of ferroptosis was oxytosis, which had several characteristics in common with the latter, such as: the role of lipoxygenase, the production of reactive oxygen species, and gene expression [25]. However, the discovery of the compound erastin, which was able to initiate ferroptotic cell death, played a significant role in identifying the mechanism of ferroptosis [19]. Stockwell et al. (2017) research [26] allowed identifying ferroptosis as a form of regulated cell death, initiated by oxidative disturbances of the intracellular microenvironment, which is under the constitutive control of glutathione peroxidase 4 and can be inhibited by iron chelators and lipophilic antioxidants [14]. Glutathione peroxidase 4 is one of the central regulators of ferroptosis [27]. Glutathione acts as a cofactor of glutathione peroxidase 4 and maintains its level by exchanging glutamate and cystine through the x_c^- antiporter system [26, 27]. Studies of ferroptosis have shown the crucial role of mitochondria in its occurrence through lipid metabolism, energy metabolism, iron metabolism and other regulatory processes in mitochondria [28]. The decreased reduction of lipid peroxides caused by the inhibition of glutathione peroxidase 4, and increased formation of lipid peroxides from arachidonoyl are the two main pathways that lead to ferroptosis [3]. Further studies showed that ferroptosis is mediated by mitochondrial voltage-dependent anion channels (VDACs), and erastin-induced opening of VDAC2/3 leads to mitochondrial iron uptake, reactive oxygen species formation, increased mitochondrial potential, and oxidative stress-induced ferroptosis [6, 29]. Since this discovery, the complex interplay between iron, cysteine and lipid metabolism has emerged as an important regulator of ferroptosis [30], and a number of its regulators have been identified. Other organelles besides mitochondria are also involved in ferroptosis. Oxidative stress associated with the endoplasmic reticulum, Golgi

stress-related lipid peroxidation, and lysosomal dysfunction contribute to the induction of ferroptosis [31].

The most important biochemical features of ferroptosis are increased levels of lipid hydroperoxides and concentrations of ferrous ions (Fe^{2+}), as ferroptotic cells produce an excessive amount of reactive oxygen species, which initiates lipid peroxidation through the Fenton reaction, and an enzymatic mechanism with the participation of lipoxygenase [21]. The Fenton reaction partially explains the dependency of ferroptosis on iron, as redox pools of iron can directly catalyze the spread of lipid peroxidation with the synthesis of pathological compounds that will induce the release of cellular iron [1].

The genetic control system of ferroptosis is excellent compared to other types of cell death. Six genes encoding putative mitochondrial proteins, ribosomal protein L8 (RPL8), iron-responsive element-binding protein 2 (IREB2), ATP synthase, citrate synthase (CS) proteins, tetratricopeptide repeat domain 35 (TTC35) and acyl-CoA synthetase family member 2 (ACSF2) were isolated. In addition, TFRC, ISCU, FTH1, and FTL are key ferroptosis genes that control erastin sensitivity, iron uptake, metabolism, and storage by influencing Fe^{2+} levels [24]. Dixon et al. (2012) identified the specific role of RPL8, IREB2, ATP5G3, TTC35, CS, and ACSF2 in erastin-induced ferroptosis [19].

Translational and transcriptional regulation of iron homeostasis provide an integrated network for determining ferroptosis sensitivity [32]. The iron-dependent mechanism of ferroptosis creates conditions for peroxidation of phospholipid membranes rich in polyunsaturated fatty acids, which leads to cell death. Understanding the mechanism of lipid peroxidation emphasizes the important role of iron and reactive oxygen species in ferroptosis. After all, iron is a redox metal that participates in the formation of free radicals and the spread of lipid peroxidation, and therefore, an increase in its level can increase the vulnerability to ferroptosis [33]. Inhibition of SLC7A11 and glutathione peroxidase 4 leads to accumulation of iron-dependent lipid peroxidation, thus causing the death of ferroptotic cells. The specific iron-dependent mechanisms of ferroptosis remain poorly understood, but currently we can determine the unconditional role of the following components of iron metabolism:

- iron chelators block the death of ferroptotic cells *in vitro* and *in vivo* [19];
- an increase in cellular labile iron is usually observed during the induction of ferroptosis [34];
- exogenic iron supplementation increases the sensitivity of cells to inducers of ferroptosis (for example, erastin) [19];
- an excess of heme and non-heme iron can directly induce ferroptosis [35];
- several heme and non-heme iron-containing enzymes, such as ALOX, NOX and CYP, are responsible for the process of lipid peroxidation [18, 19, 36–38];
- iron-mediated production of reactive oxygen species via the Fenton reaction contributes to lipid peroxidation in ferroptosis [24].

The transporter protein transferrin is necessary for the induction of ferroptotic cell death. For example, cell death

caused by amino acid deficiency takes the form of ferroptosis instead of apoptosis or necroptosis. This amino acid starvation-induced ferroptosis is likely a consequence of cystine starvation and subsequent cellular depletion of GSH. A substance without macromolecules (for example, transferrin) is unable to mimic ferroptosis-inducing activity, while the addition of recombinant iron-saturated holotransferrin induces cell death under the same conditions [39]. These findings indicate that transferrin is a key positive regulator of the ferroptosis process [32].

Importantly, all aspects of iron metabolism, including iron uptake, storage, export, and utilization, have important regulatory effects on ferroptosis [2].

A common feature of ferroptosis is the iron-dependent accumulation of lipid reactive oxygen species and subsequent depletion of phospholipids and polyunsaturated fatty acids [40]. Chains of polyunsaturated fatty acids of membrane lipids are more susceptible to both enzymatic and non-enzymatic oxidation, which leads to their fragmentation [41]. In turn, reactive oxygen species include singlet oxygen molecules and three types of free radicals: hydroxyl radicals, superoxide anions and hydrogen peroxide. Reactive oxygen species regulate several cellular functions at optimal concentrations and homeostatic balance. However, at critically high concentrations, reactive oxygen species can cause DNA damage, protein denaturation, and induce lipid peroxidation [42]. In this process, catalyzed by iron and oxygen, membrane destruction and cell death occur [21].

Today, ferroptosis is defined as a pathogenetic factor of damage to the tissues of the brain, heart, liver, and renal tubules, blood flow stoppage, sleep apnea, which developed against the background of tissue ischemia/reperfusion [42]. Ferroptosis disrupts the normal immune response by killing T-lymphocytes, which has been proven in mice. The ferroptotic process is a companion of neurodegenerative diseases, which is not surprising, since nerve cells are distinguished by the maximum content of polyunsaturated fatty acids, and some pathologies of the nervous system, including Alzheimer's, Parkinson's and Huntington's diseases, are due to the inability to restore oxidized lipids. Some clinical studies demonstrated an increased iron level in the brain of children with severe ischemic-anoxic stroke [43]. In addition, it was found that elevated level of iron against the background of ischemia/perfusion is a mediator of tissue damage. In support of this scientific claim, reduction of brain damage in response to iron chelation has been demonstrated in several animal models [44].

Interestingly, recent studies have shown that ferroptosis is also involved in the development of inflammatory bacterial diseases. Anthony Muthu T. et al. (2021) found that *Pseudomonas aeruginosa* can cause ferroptosis in human bronchial epithelial cells by generating lipoxygenase [45]. Observations are described on the role of *Mycobacterium tuberculosis* in ferroptotic cell damage by inhibiting glutathione peroxidase 4 [46]. Unlike immunologically silent cells that undergo apoptosis, ferroptotic targets are inherently more immunogenic because they release inflammatory cytokines and damage-associated molecular patterns, skewing the environment to a pro-inflammatory state [22].

Our study made it possible to analyze the likely role of ferroptosis in the development of anemia of inflammation in young children with acute inflammatory bacterial diseases of the respiratory organs [47, 48].

However, we believe that it is wrong to perceive ferroptosis exclusively as a pathological process. It is appropriate to recall that ferroptosis was determined directly during research aimed at the treatment of oncological diseases [19]. Modern data on its ability to inhibit the growth of tumors allow expanding the understanding of the role of ferroptosis in the body.

Therefore, the study of ferroptosis allows establishing a new scientific platform, which can be aimed at studying the clinical significance of ferroptosis in the development of a number of pathological processes, determining new preventive and treatment strategies for diseases, and answering the following questions:

— The effect of ferroptosis on the inflammatory reaction is not absolute; under what circumstances will the induction of ferroptosis have a pro-inflammatory or anti-inflammatory effect?

— Is it possible to determine the ways to regulate ferroptosis, which will allow improving treatment tactics?

— Since ferroptosis is closely related to inflammation and oncological process, does it play a role in inflammation-mediated carcinogenesis?

Conclusions

1. Numerous studies allowed identifying ferroptosis as a form of regulated cell death, initiated by oxidative disturbances of the intracellular microenvironment, which is under the constitutive control of glutathione peroxidase 4 and can be inhibited by iron chelators and lipophilic antioxidants.

2. Ferroptosis can occur in two main ways: external (transport) and internal (enzymatic). The external pathway is based on non-enzymatic reactions, such as the iron-dependent Fenton reaction. The internal pathway is mediated by enzyme systems, including glutathione peroxidase 4 and lipoxygenase.

3. Conducting clinical research will improve not only the understanding of the role of ferroptosis in the pathogenesis of the course of diseases, but also reveal possible preventive strategies for the development of pathological processes.

References

1. Hirschhorn T., Stockwell B. The development of the concept of ferroptosis. *Free Radical Biology and Medicine*. 2019. 133. 130-143. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2018.09.043.
2. Kuang F., Liu J., Tang D., Kang R. Oxidative damage and antioxidant defense in ferroptosis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020. 8. doi: 10.3389/fcell.2020.586578.
3. Lei P., Bai T., Sun Y. Mechanisms of ferroptosis and relations with regulated cell death: a review. *Frontiers in Physiology*. 2019. 10. doi: 10.3389/fphys.2019.00139.
4. Han C., Liu Y., Dai R., Ismail N., Su W., Li B. Ferroptosis and its potential role in human diseases. *Frontiers in Pharmacology*. 2020. 11. doi: 10.3389/fphar.2020.00239.
5. Kroemer G., Galluzzi L., Vandenabeele P., Abrams J., Alnemri E., Baehrecke E. et al. Classification of cell death: recommendations of the No-

- menclature Committee on Cell Death 2009. *Cell Death & Differentiation*. 2008. 16(1). 3-11. doi: 10.1038/cdd.2008.150.
6. Yagoda N., von Rechenberg M., Zaganjor E., Bauer A., Yang W., Fridman D. et al. RAS-RAF-MEK-dependent oxidative cell death involving voltage-dependent anion channels. *Nature*. 2007. 447(7146). 865-869. doi: 10.1038/nature05859.
 7. Vandenabeele P., Galluzzi L., Vanden Berghe T., Kroemer G. Molecular mechanisms of necroptosis: an ordered cellular explosion. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2010. 11(10). 700-714. doi: 10.1038/nrm2970.
 8. Galluzzi L., Vitale I., Abrams J., Alnemri E., Baehrecke E., Blagosklonny M. et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012. *Cell Death & Differentiation*. 2011. 19(1). 107-120. doi: 10.1038/cdd.2011.96.
 9. Aachoui Y., Leaf I., Hagar J., Fontana M., Campos C., Zak D. et al. Caspase-11 protects against bacteria that escape the vacuole. *Science*. 2013. 339(6122). 975-978. doi: 10.1126/science.1230751.
 10. Kayagaki N., Stowe I., Lee B., O'Rourke K., Anderson K., Warming S. et al. Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling. *Nature*. 2015. 526(7575). 666-671. doi: 10.1038/nature15541.
 11. Shi J., Zhao Y., Wang K., Shi X., Wang Y., Huang H. et al. Cleavage of GSDMD by inflammatory caspases determines pyroptotic cell death. *Nature*. 2015. 526(7575). 660-665. doi: 10.1038/nature15514.
 12. Vande Walle L., Lamkanfi M. Pyroptosis. *Current Biology*. 2016. 26(13). R568-R572. doi: 10.1016/j.cub.2016.02.019.
 13. Wang Y., Gao W., Shi X., Ding J., Liu W., He H. et al. Chemotherapy drugs induce pyroptosis through caspase-3 cleavage of a gasdermin. *Nature*. 2017. 547(7661). 99-103. doi: 10.1038/nature22393.
 14. Galluzzi L., Vitale I., Aaronson S., Abrams J., Adam D., Agostinis P. et al. Molecular mechanisms of cell death: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2018. *Cell Death & Differentiation*. 2018. 25(3). 486-541. doi: 10.1038/s41418-017-0012-4.
 15. Peng J., Song W., Yao F., Zhang X., Peng J., Luo X., Xia X. Involvement of regulated necrosis in blinding diseases: focus on necroptosis and ferroptosis. *Experimental Eye Research*. 2020. 191. 107922. doi: 10.1016/j.exer.2020.107922.
 16. Nirmala J., Lopus M. Cell death mechanisms in eukaryotes. *Cell Biology and Toxicology*. 2019. 36(2). 145-164. doi: 10.1007/s10565-019-09496-2.
 17. Friedmann Angeli J., Schneider M., Proneth B., Tyurina Y., Tyurin V., Hammond V. et al. Inactivation of the ferroptosis regulator Gpx4 triggers acute renal failure in mice. *Nature Cell Biology*. 2014. 16(12). 1180-1191. doi: 10.1038/ncb3064.
 18. Xie Y., Song X., Sun X., Huang J., Zhong M., Lotze M. et al. Identification of baicalein as a ferroptosis inhibitor by natural product library screening. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2016. 473(4). 775-780. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.03.052.
 19. Dixon S., Lemberg K., Lamprecht M., Skouta R., Zaitsev E., Gleaso C. et al. Ferroptosis: an iron-dependent form of nonapoptotic cell death. *Cell*. 2012. 149(5). 1060-1072. doi: 10.1016/j.cell.2012.03.042.
 20. Tang D., Kang R., Berghe T., Vandenabeele P., Kroemer G. The molecular machinery of regulated cell death. *Cell Research*. 2019. 29(5). 347-364. doi: 10.1038/s41422-019-0164-5.
 21. Sun Y., Chen P., Zhai B., Zhang M., Xiang Y., Fang J. et al. The emerging role of ferroptosis in inflammation. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020. 127. 110108. doi: 10.1016/j.biopha.2020.110108.
 22. Kim E., Wong S., Martinez J. Programmed necrosis and disease: we interrupt your regular programming to bring you necroinflammation. *Cell Death & Differentiation*. 2018. 26(1). 25-40. doi: 10.1038/s41418-018-0179-3.
 23. Proneth B., Conrad M. Ferroptosis and necroinflammation, a yet poorly explored link. *Cell Death & Differentiation*. 2018. 26(1). 14-24. doi: 10.1038/s41418-018-0173-9.
 24. Martin-Sanchez D., Ruiz-Andres O., Poveda J., Carrasco S., Cannata-Ortiz P., Sanchez-Niño M. et al. Ferroptosis, but not necroptosis, is important in nephrotoxic folic acid-induced AKI. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2016. 28(1). 218-229. doi: 10.1681/asn.2015121376.
 25. Li Q., Li Q., Jia J., Sun Q., Zhou H., Jin W., Mao X. Baicalein exerts neuroprotective effects in FeCl₃-induced posttraumatic epileptic seizures via suppressing ferroptosis. *Frontiers in Pharmacology*. 2019. 10. doi: 10.3389/fphar.2019.00638.
 26. Stockwell B., Friedmann Angeli J., Bayir H., Bush A., Conrad M., Dixon S. et al. Ferroptosis: a regulated cell death nexus linking metabolism, redox biology, and disease. *Cell*. 2017. 171(2). 273-285. doi: 10.1016/j.cell.2017.09.021.
 27. Yang W., Kim K., Gaschler M., Patel M., Shchepinov M., Stockwell B. Peroxidation of polyunsaturated fatty acids by lipoxygenases drives ferroptosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2016. 113(34). doi: 10.1073/pnas.1603244113.
 28. Wang H., Liu C., Zhao Y., Gao G. Mitochondria regulation in ferroptosis. *European Journal of Cell Biology*. 2020. 99(1). 151058. doi: 10.1016/j.ejcb.2019.151058.
 29. Maldonado E., Sheldon K., DeHart D., Patnaik J., Manevich Y., Townsend D. et al. Voltage-dependent anion channels modulate mitochondrial metabolism in cancer cells. *Journal of Biological Chemistry*. 2013. 288(17). 11920-11929. doi: 10.1074/jbc.m112.433847.
 30. Friedmann Angeli J., Krysko D., Conrad M. Ferroptosis at the crossroads of cancer-acquired drug resistance and immune evasion. *Nature Reviews Cancer*. 2019. 19(7). 405-414. doi: 10.1038/s41568-019-0149-1.
 31. Wu Y., Zhang S., Gong X., Tam S., Xiao D., Liu S., Tao Y. The epigenetic regulators and metabolic changes in ferroptosis-associated cancer progression. *Molecular Cancer*. 2020. 19(1). doi: 10.1186/s12943-020-01157-x.
 32. Chen X., Yu C., Kang R., Tang D. Iron metabolism in ferroptosis. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020. 8. doi: 10.3389/fcell.2020.590226.
 33. Gao M., Monian P., Pan Q., Zhang W., Xiang J., Jiang X. Ferroptosis is an autophagic cell death process. *Cell Research*. 2016. 26(9). 1021-1032. doi: 10.1038/cr.2016.95.
 34. Hou W., Xie Y., Song X., Sun X., Lotze M., Zeh H. et al. Autophagy promotes ferroptosis by degradation of ferritin. *Autophagy*. 2016. 12(8). 1425-1428. doi: 10.1080/15548627.2016.1187366.
 35. Li Q., Han X., Lan X., Gao Y., Wan J., Durham F. et al. Inhibition of neuronal ferroptosis protects hemorrhagic brain. *JCI Insight*. 2017. 2(7). doi: 10.1172/jci.insight.90777.
 36. Yang W., Huang Z., Wu J., Ding C., Murphy S., Chi J. A TAZ-ANGPTL4-NOX2 axis regulates ferroptotic cell death and chemoresistance in epithelial ovarian cancer. *Molecular Cancer Research*. 2020. 18(1). 79-90. doi: 10.1158/1541-7786.mcr-19-0691.
 37. Kagan V., Mao G., Qu F., Angeli J., Doll S., Croix C. et al. Oxidized arachidonic and adrenic PEs navigate cells to ferroptosis. *Nature Chemical Biology*. 2016. 13(1). 81-90. doi: 10.1038/nchembio.2238.
 38. Zou Y., Li H., Graham E., Deik A., Eaton J., Wang W. et al. Cytochrome P450 oxidoreductase contributes to phospholipid peroxidation in ferroptosis. *Nature Chemical Biology*. 2020. 16(3). 302-309. doi: 10.1038/s41589-020-0472-6.

39. Gao M., Monian P., Quadri N., Ramasamy R., Jiang X. Glutaminolysis and transferrin regulate ferroptosis. *Molecular Cell*. 2015. 59(2). 298-308. doi: 10.1016/j.molcel.2015.06.011.
40. Yang W., Stockwell B. Ferroptosis: death by lipid peroxidation. *Trends in Cell Biology*. 2016. 26(3). 165-176. doi: 10.1016/j.tcb.2015.10.014.
41. Cheng Z., Li Y. What is responsible for the initiating chemistry of iron-mediated lipid peroxidation: an update. *Chemical Reviews*. 2007. 107(3). 748-766. doi: 10.1021/cr040077w.
42. Kajarabille N., Latunde-Dada G.O. Programmed cell-death by ferroptosis: antioxidants as mitigators. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019. 20(19). 4968. doi: 10.3390/ijms20194968.
43. Dietrich R., Bradley W. Iron accumulation in the basal ganglia following severe ischemic-anoxic insults in children. *Radiology*. 1988. 168(1). 203-206. doi: 10.1148/radiology.168.1.3380958.
44. Yan H., Zou T., Tuo Q., Xu S., Li H., Belaidi A., Lei P. Ferroptosis: mechanisms and links with diseases. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2021. 6(1). doi: 10.1038/s41392-020-00428-9.
45. Anthonymuthu T., Tyurina Y., Sun W., Mikulska-Ruminska K., Shrivastava I., Tyurin V. et al. Resolving the paradox of ferroptotic cell death: ferrostatin-1 binds to 15LOX/PEBP1 complex, suppresses generation of peroxidized ETE-PE, and protects against ferroptosis. *Redox Biology*. 2021. 38. 101744. doi: 10.1016/j.redox.2020.101744.
46. Amaral E., Costa D., Namasivayam S., Riteau N., Kamenyeva O., Mittereder L. et al. A major role for ferroptosis in *Mycobacterium tuberculosis*-induced cell death and tissue necrosis. *Journal of Experimental Medicine*. 2019. 216(3). 556-570. doi: 10.1084/jem.20181776.
47. Lezhenko H., Abaturov O., Pogribna A. Determining the probable role of ferroptosis in the course of inflammatory bacterial diseases of the respiratory organs in young children accompanied by the development of anemia of inflammation. *Pathologia*. 2021. 18(1). 44-49. doi: 10.14739/2310-1237.2021.1.229019.
48. Pogribna A. Prevention of development of anemia of inflammation in young children with acute inflammatory bacterial diseases (Ph. D.). Zaporizhzhia State Medical University. 2022.

Received 03.07.2022

Revised 11.07.2022

Accepted 22.07.2022 ■

Information about authors

Hennadii Lezhenko, MD, Professor, Head of the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: genalezh@gmail.com; <https://orcid.org/0000-0003-0851-4586>

Aleksandr Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of Pediatrics 1 and Medical Genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>

Pogribna A.O., PhD, Assistant at the Department of Hospital Pediatrics, Zaporizhzhia State Medical University, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: a.pogrebnaia@gmail.com

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

Леженко Г.О.¹, Абатуров О.Є.², Погрібна А.О.¹

¹Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

²Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, Україна

Клінічне значення фероптозу як залізоалежної регульованої загибелі клітин у загальній структурі захворювання

Резюме. У цій роботі ми проаналізували дослідження, у яких було визначено залізоалежний регульований тип клітинної загибелі — фероптоз, описали принципові морфологічні й біохімічні відмінності різних варіантів регульованої загибелі клітин, висвітлили сучасні наукові досягнення щодо розуміння властивостей перебігу вищевказаного процесу, описали клінічне значення фероптозу в загальній структурі захворюваності та визначили актуальні питання подальших досліджень.

Висновки. Численні дослідження дозволили ідентифікувати фероптоз як форму регульованої клітинної загибелі, ініційовану окиснювальними порушеннями внутрішньоклітинного мікрооточення, що знаходиться під конститутивним контролем

глутатіонпероксидази-4 і може бути інгібована хелаторами заліза та ліпофільними антиоксидантами. Фероптоз може бути реалізований двома основними шляхами: зовнішнім (транспортним) та внутрішнім (ферментним). В основі зовнішнього шляху лежать неферментативні реакції, такі як залізоалежна реакція Фентона. Внутрішній шлях відбувається під посередництвом ферментних систем, що включають глутатіонпероксидазу-4 та ліпоксигеназу. Проведення клінічних досліджень дозволить удосконалити не лише розуміння ролі фероптозу в патогенезі перебігу захворювань, але й виявити можливі превентивні стратегії щодо розвитку патологічних процесів.

Ключові слова: фероптоз; клітинна загибель; огляд

Механізми дії цитоплазматичних мікроРНК. Частина 3. TNRC6-асоційований механізм мікроРНК-опосередкованої деградації мРНК

Резюме. У науковому огляді наведено механізми дії цитоплазматичних мікроРНК, а саме посттранскрипційний сайленсинг: TNRC6-асоційований механізм мікроРНК-опосередкованої деградації мРНК. Для написання статті здійснювався пошук інформації з використанням баз даних Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka. Відомо, що в цитоплазмі клітини у випадках короткого регіону комплементарності мікроРНК викликають посттранскрипційний сайленсинг, використовуючи перший з основних молекулярних механізмів: TNRC6-асоційований механізм мікроРНК-опосередкованої деградації мРНК. Наведено, що протеїни AGO ссавців містять консервативний мотив m7G-cap-binding protein (відомий як домен MID), необхідний для індукції репресії трансляції, опосередкованої мікроРНК. Після зв'язування даного мотиву протеїну AGO з мікроРНК відбувається рекрутинг протеїнів TNRC6 (GW182), які, у свою чергу, рекрутують різні білки (PABPC1, PAN3 і NOT1), що беруть участь в індукції сайленсингу цільового гена. Автори наводять, що триптофанові залишки (Trp), які розміщені в гідрофобних кишнях протеїнових партнерів TNRC6, зумовлюють високий ступінь афінності й специфічності взаємодій. Науковці вважають, що протеїн TNRC6 при взаємодії з протеїнами AGO може одночасно використовувати три GW/WG повтори (мотив-1, мотив-2 і мотив гака), що розташовані в Argonaute-зв'язуючому домені. Тому протеїн TNRC6 може зв'язуватися одночасно з трьома молекулами AGO. Відомо, що протеїни TNRC6 являють собою PABP-взаємодіючі білки, взаємодія яких з PABP опосередковується консервативним PABP-зв'язуючим мотивом 2. Показано, що протеїни TNRC6 взаємодіють із цитоплазматичним протеїном PABPC1 під час трансляції і стабілізації мРНК. Наведено, що протеїновий комплекс CCR4-NOT являє собою висококонсервативне багатофункціональне мультипротеїнове утворення, що має 3'-5'-екзорибонуклеазну активність, за рахунок якої він і контролює обмін мРНК. Отже, TNRC6-асоційований механізм мікроРНК-опосередкованої деградації мРНК у цитоплазмі клітини викликає посттранскрипційний сайленсинг. При цьому відбувається взаємодія TNRC6 з протеїном PABPC1, рекрутинг протеїнами TNRC6 деаденілюючих комплексів PAN2-PAN3 і CCR4-NOT.

Ключові слова: мікроРНК; протеїни TNRC6; протеїни PABPC1; деаденілюючий комплекс PAN2-PAN3; деаденілюючий комплекс CCR4-NOT; огляд

Вступ

У цитоплазмі клітини у випадках короткого регіону комплементарності мікроРНК викликають посттранскрипційний сайленсинг, використовуючи перший з основних молекулярних механізмів: TNRC6-асоційований механізм мікроРНК-опосередкованої деградації мРНК [12, 17, 19].

Протеїни TNRC6

Протеїни AGO ссавців містять консервативний мотив m7G-cap-binding protein (відомий як домен MID), необхідний для індукції репресії трансляції, опосередкованої мікроРНК. Після зв'язування даного мотиву протеїну AGO з мікроРНК відбувається рекрутинг протеїнів TNRC6 (GW182), які, у свою чергу, рекрутують

різні білки (PABPC1, PAN3 і NOT1), що беруть участь в індукції сайленсингу цільового гена [4, 41].

Протеїни TNRC6 (A, B, C) у N-термінальному регіоні містять множинні гліцин-триптофанові повтори (glycine-tryptophan — GW), у центральному регіоні — домен, асоційований з убіквітином (UBA), домен, багатий глутаміном (Q), домен MID і примикаючий до C-термінального регіону мотив розпізнавання РНК (RNA recognition motif — RRM) (рис. 1) [4].

Триптофанові залишки (Trp), що розміщені в гідрофобних кишнях протеїнових партнерів TNRC6, зумовлюють високий ступінь афінності й специфічності взаємодій. Так, на підставі вивчення кристалічної структури протеїну AGO2 людини встановлено, що W-зв'язуючі кишені містять залишки Trp, які визначають білок-білкові взаємодії [33]. Протеїн TNRC6 при взаємодії з протеїнами AGO може одночасно використовувати три GW/WG повтори (мотив-1, мотив-2 і мотив гака), які розташовані в Argonaute-зв'язуючому домені. Тому протеїн TNRC6 може зв'язуватися одночасно з трьома молекулами AGO [16].

Взаємодія TNRC6 із протеїном PABPC1

Протеїни TNRC6 являють собою PABP-взаємодіючі білки (PABP (poly(A)-binding protein) — Interacting Protein — PAIP), взаємодія яких з PABP опосередковується консервативним PABP-зв'язуючим мотивом 2 (PABP-binding motif 2 — PAM2) [41]. Протеїни TNRC6 взаємодіють із цитоплазматичним протеїном PABPC1 під час трансляції і стабілізації мРНК. Протеїн PABPC1 захищає 3'-кінець мРНК від дії екзонуклеази [25]. Протеїн PABPC1 являє собою висококонсервативний еукаріотичний білок, який пов'язує полі(А)-хвіст мРНК. Протеїн PABPC1 бере участь у розпізнаванні РНК за рахунок чотирьох мотивів РНК-рекогніції (RRM1-RRM4) N-термінального регіону і є платформою для різних протеїнів, що беруть участь у регуляції трансляції і деградації мРНК. Протеїн PABPC1 взаємодіє з еукаріотичним фактором eIF4G, який пов'язаний з 5'-кеп структурою мРНК, і ця взаємодія ініціює замикання молекули мРНК. Вважається, що конформація замкнутого контуру РНК стимулює трансляцію і захищає 3'-, 5'-кінці мРНК від деградації. Взаємодія TNRC6 з PABPC1 перешкоджає зв'язуванню PABPC1 з eIF4G і заикленню мРНК, що перешкоджає трансляції (рис. 2) [37].

Також вважають, що взаємодія білків TNRC6 із PABPC1 супроводжується зниженням афінитету про-

теїну PABPC до полі(А)-хвоста молекули мРНК і прискорює мікроРНК-опосередковане деаденілювання мРНК. Незважаючи на те, що взаємодія TNRC6 із PABPC1 бере участь у розвитку сайленсингу, це не є абсолютно необхідним етапом даного процесу. Вважають, що протеїн PABPC1 або не потрібен для сайленсингу, або потрібен тільки для пригнічення поліаденілюваних РНК-мішеней [4].

Рекрутинг протеїнами TNRC6 деаденілюючих комплексів

Протеїни TNRC6 за допомогою сайленсингового домену взаємодіють із протеїнами PAN3 і NOT1, які є субодинами деаденілюючих комплексів PAN2-PAN3 (poly(A)specific ribonuclease subunit 2-poly(A) specific ribonuclease subunit 3) і CCR4-NOT (carbon catabolite-repression 4-NOT) [4, 24, 35].

Усі білок-кодуючі мРНК, окрім деяких гістонових мРНК, містять 3'полі(А)-хвіст, який підтримує стабільність молекули мРНК і визначає ефективність трансляції. Посттранскрипційна регуляція експресії генів у більшості випадків контролюється через вплив, який визначає стан полі(А)-хвоста молекули мРНК. Зміна довжини полі(А)-хвоста тонко регулює активність процесу трансляції [44]. Процес видалення полі(А)-хвоста молекули мРНК, або деаденілювання, є першим молекулярним механізмом, що обмежує швидкість трансляції. Швидкість видалення полі(А)-хвостів є основним фактором, який обумовлює період напіввиведення мРНК, причому нестійкі транскрипти піддаються більш активному деаденілюванню. Процес деаденілювання може регулюватися сигналами навколишнього середовища. Активність деаденілювання збігається зі швидкістю вивільнення протеїну PABPC, що необхідний для ефективної ініціації трансляції [42]. Дійсно, першою стадією деградації молекули мРНК зазвичай є вкорочення або видалення полі(А)-хвоста, а найбільш значущим чинником, що визначає активність деградації мРНК, є активність деаденілюючих механізмів [18].

Відповідно до сучасних уявлень деаденілювання мРНК обумовлене послідовною дією двох цитоплазматичних деаденілюючих комплексів: PAN2-PAN3 і CCR4-NOT. Полі(А)-хвіст мРНК спочатку обрізується комплексом PAN2-PAN3 до довжини, що становить приблизно 50–110 нт; після чого скорочені хвости мРНК швидко деградує під впливом комплексу CCR4-NOT [7, 42].

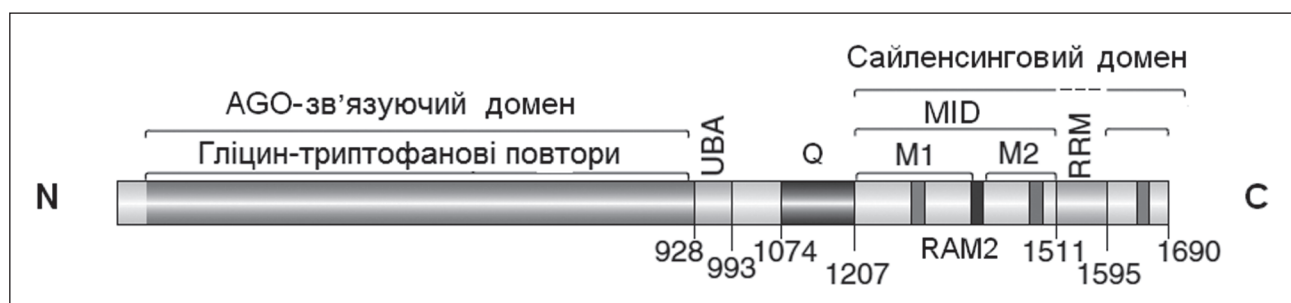


Рисунок 1. Будова молекули TNRC6C [4]

Деаденілюючий комплекс PAN2-PAN3

Доменна будова молекул протеїну PAN2 (127 кДа) і його партнера PAN3 (76 кДа) подана на рис. 3.

Протеїни TNRC6 рекрутують протеїн PAN3 за рахунок своїх повторів GW/WG. Також протеїн PAN3 рекрутується на мРНК-мішені, взаємодіючи з протеїном PABPC1. Необхідно відзначити, що протеїн PAN3 безпосередньо зв'язується псевдокіназним/

С-термінальним доменом з молекулою мРНК, а N-термінальним цинковим пальцем — з полі(А)-хвостом мРНК. У той же час ізольований протеїн PAN2, що має екзонуклеазну активність, позбавлений можливості взаємодіяти з мРНК. Після зв'язування з TNRC6 і мРНК протеїн PAN3 рекрутує PAN2, який С-термінальним екзонуклеазним доменом здійснює первинне деаденілювання мРНК (рис. 4) [46].

Необхідно відзначити, що комплекс PAN2-PAN3 відіграє не основну роль у процесі деаденілювання мРНК. Продemonстровано, що дефіцит протеїну PAN2 не запобігає процесу деградації мікроРНК-мішеней, тоді як зниження рівня презентабельності компонентів комплексу CCR4-NOT супроводжується зниженням активності деаденілювання і подальшої деградації молекул мРНК [6, 31].

Деаденілюючий комплекс CCR4-NOT

Протеїни TNRC6 рекрутують комплекс CCR4-NOT за рахунок безпосередньої взаємодії триптофанових повторів як N-, так і С-термінальних доменів з протеїном NOT1 (CNOT1 у людини). Необхідно підкреслити, що взаємодія між TNRC6 і комплексом CCR4-NOT відіграє незамінну роль в індукції мікроРНК-опосередкованого сайленсингу генів. Протеїновий комплекс CCR4-NOT являє собою висококонсервативне багатофункціональне мультипротеїнове утворення, що має 3'-5'-екзорибонуклеазну активність, за рахунок якої він і контролює обмін мРНК [13].

Спочатку субодиниці комплексу CCR4-NOT були ідентифіковані як регулятори транскрипції. Зокрема, продемонстровано, що одним з найбільш частих місць локалізації комплексу CCR4-NOT є промоторні регіони ДНК, де він взаємодіє з транскрипційними факторами TFIID (TATA binding protein) і SAGA (Spt-Ada-Gcn5 acetyltransferase), полегшуючи триметилування лізинових залишків 4 гістона H3 (H3K4me3) [23, 27]. Комплекс CCR4-NOT регулює експресію генів як на транскрипційному, так і на трансляційному рівнях. Так, у ядрі клітини він бере участь у модифікації хроматину, елонгації транскрипції, експорті РНК, транскрипції і відновленні ДНК. У цитоплазмі кліти-

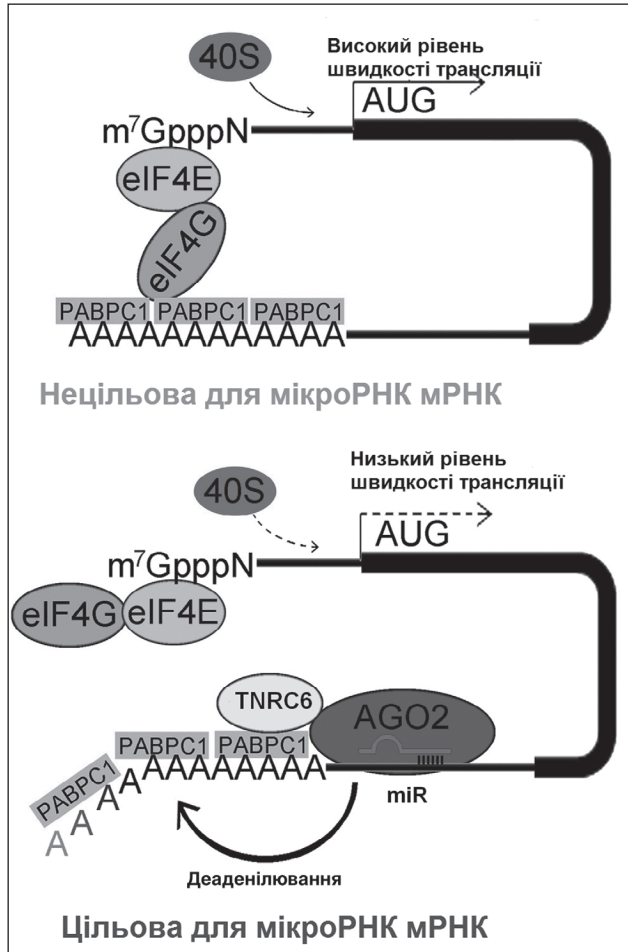


Рисунок 2. Сайленсинг, обумовлений порушенням взаємодії PABPC1 з eIF4G [48]

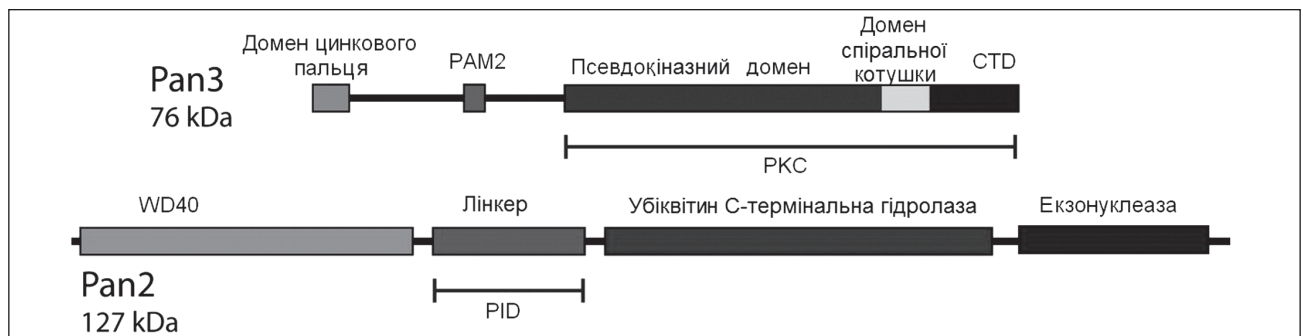


Рисунок 3. Схематичне зображення протеїнів PAN3 і PAN2 [45]

Примітки: N-термінальний регіон протеїну PAN3 містить домен цинкового пальця і PABP-зв'язуючий мотив 2 (PAM2); 3-термінальний регіон — псевдокіназний домен, домен спіральної котушки і С-термінальний домен (C-terminal domain — CTD), які утворюють структурну одиницю псевдокінази і С-термінального домену (pseudokinase and C-terminal domains — PKC). Протеїн PAN2 містить домен WD40, домен неактивний убіквітин С-термінальної гідролази (ubiquitin C-terminal hydrolase — UCH) і домен екзонуклеази. Довга лінкерна ділянка (PAN3 interacting domain — PID) з'єднує домени WD40 і UCH.

ни комплекс CCR4-NOT є основним деаденілятором і відіграє провідну роль у деградації мРНК і репресії трансляції, обумовлений укороченням полі(А)-хвоста мРНК, а також обумовлює рекрутинг комплексу декепування мРНК. У цитоплазмі клітини комплекс CCR4-NOT колокалізується з полісомою [21].

Комплекс CCR4-NOT бере участь у регуляції експресії більшості генів, зокрема, понад 85 % генів геному дріжджів [1].

Основний комплекс CCR4-NOT складається як мінімум з трьох NOT-протеїнів (NOT1, NOT2, NOT3/NOT5) і двох каталітичних білків з різних родин, одна з яких містить нуклеази DEDD (Asp-Glu-Asp-Asp) типу — POP2, CAF1z, PARN і PAN2; друга — нуклеази EEP (endonuclease-exonuclease-phosphatase) — ендонуклеазно-екзонуклеазні фосфатази (CCR4, Nocturnin, Angel та 2^oPde) (табл. 1). Найбільш часто в комплексі CCR4-NOT одночасно присутні нуклеази POP2 і CCR4. Необхідно відзначити, що нуклеазна активність фосфатази CCR4р переважає таку нуклеази POP2 [47].

При реалізації мікроРНК-опосередкованого деаденілювання мРНК відбувається рекрутування CNOT1 за рахунок його взаємодії з консервативними W-мотивами протеїну TNRC6 (Gly/Ser/Thr-Trp (G/S/

TW) або Trp-Gly/Ser/Thr (WG/S/T), Gly/Ser/Thr-Trp (G/S/TW) або Trp-Gly/Ser/Thr (WG/S/T)). Незважаючи на те, що обидва мотиви — G/S/TW і WG/S/T — протеїнів TNRC6 можуть брати участь у зв'язуванні CNOT1, у процесуальному деаденілюванні таргетних мРНК бере участь тільки один з них [21].

Комплекс CCR4-NOT організований у вигляді функціональних модулів, які з'єднуються з субодиницею CNOT1, що відіграє роль платформи, на якій і формується мультипротеїнове утворення. Різні домени протеїну CNOT1 зв'язуються зі своїми партнерами: N-термінальна ділянка протеїну CNOT1 взаємодіє з протеїном CNOT11, який зв'язується з CNOT10; середній домен еукаріотичного фактора ініціації 4G (middle domain of eukaryotic initiation factor 4G — MIF4G) безпосередньо зв'язується з CAF1a (CNOT7), CAF1b (CNOT8) і CAF40 (CNOT9); 3-термінальна ділянка протеїну CNOT1 асоціюється з комплексом CNOT2/CNOT3 (рис. 5). Завдяки цим взаємодіям протеїн CNOT1 забезпечує резистентність окремих протеїнів комплексу CCR4-NOT до механізмів протеолізу. Протеїн CNOT1, незважаючи на те, що сам не має каталітичних доменів, є незамінним компонентом деаденілюючого комплексу CCR4-NOT [36, 47].

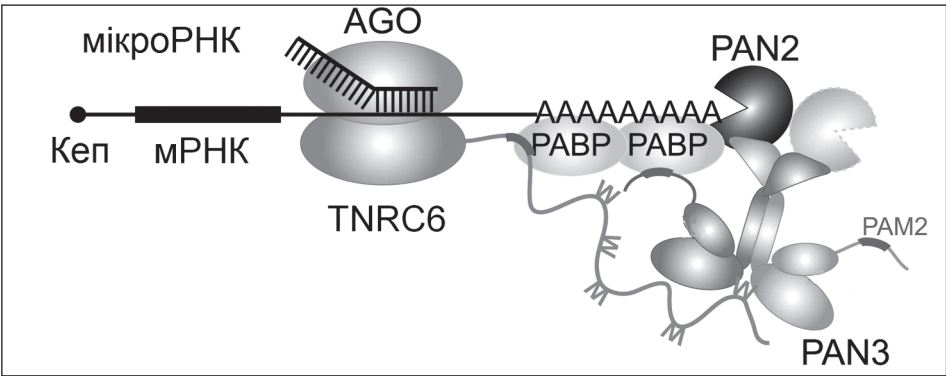


Рисунок 4. Взаємодія комплексу PAN2-PAN3 з протеїном TNRC6 і мРНК [8]

Протеїн CNOT1 також служить платформою для РНК-зв'язуючих протеїнів (тристетрапроліну, протеїнів родин PUMILIO і NANOS), які визначають специфічність активності комплексу CCR4-NOT для деяких цільових мРНК [43]. Так, тристетрапролін (tristetraprolin — TTP) являє собою RBP, який опосередковує швидку деградацію мРНК, що містять AU (аденілат і уридилат) —

Таблиця 1. Протеїни комплексу CCR4-NOT [9]

Протеїн	Ген		
	<i>Drosophila</i>	<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	<i>Homo sapiens</i>
NOT1	NOT1	NOT1/CDC39	CNOT1
NOT2	Regena (Rga)	NOT2/CDC36	CNOT2
NOT5	NOT3	NOT5	CNOT3
CAF1	POP2	CAF1/POP2	CAF1a/CNOT7/CAF1 і CAF1b/CNOT8/POP2/CALIF
CCR4	twin	CCR4	CCR4a/CNOT6C і CCR4b/CNOT6L
CAF40	Rcd1	CAF40	CNOT9/Rcd1/CAF40/RQCD1
NOT4	NOT4	NOT4/MOT2/SIG1	CNOT4
NOT10	NOT10		CNOT10
NOT11	NOT11		CNOT11/C2orf29
CAF130		CAF130	
NOT3		NOT3	
TAB182			TAB182

багатий елемент (AU-rich element — ARE). Структури ARE є цис-діючими елементами, присутніми в 3'UTR-ділянці різноманітних транскриптів мРНК, що кодують протеїни, асоційовані із запальною реакцією. Родина TIS11 РНК-зв'язуючих протеїнів, що складається з TTP і факторів 1 і 2 бутиратної відповіді (butyrate response factors — BRF), відіграє ключову роль у регуляції експресії мРНК, що містять ARE. Завдяки їх здатності зв'язувати й відправляти мРНК, що містять ARE, у процес швидкої деградації даний клас RBP реструктує експресію низки прозапальних генів [32]. Протеїн TTP може рекрутувати комплекс CCR4-NOT тільки в присутності CNOT1 [5]. У свою чергу, цитоплазматичний NOT1 рекрутує на ARE-мРНК деаденілази CNOT7 (CAF1/POP2) і CNOT6 (CCR4), тим самим ініціюючи розпад його цільових мРНК. Протеїн TTP є істотним репресором запальної реакції, тому що забезпечує рекрутування комплексу CCR4-NOT на мРНК прозапальних цитокінів TNF- α , CXCL8/IL-8, і молекули адгезії ICAM-1, сприяючи їх деградації [30].

Протеїн CNOT1 безпосередньо С-термінальним доменом взаємодіє з паралогією NANOS ссавців (NANOS1, NANOS2 і NANOS3), що зумовлює вибір мРНК генів, які беруть участь у розвитку зародкових клітин особин мишей і людей [14, 20].

Гомологічні протеїни CNOT2 і CNOT3 функціонують як позитивні модулятори каталітичної деаденілазної активності комплексу CCR4-NOT і сприяють деградації цільових мРНК [3].

Субодина NOT4 комплексу CCR4-NOT є E3 убіквітин-лігазою родини RING, яка каталізує убіквітинілювання протеїнів [10]. Протеїн CNOT4 бере участь у контролі над процесом трансляції. CNOT4 асоціюється з полісомою і бере участь у деградації дефектних протеїнових продуктів, утворення яких пов'язане із зупинкою трансляції [15]. Протеїн CNOT4 бере участь у кліренсі аберантних протеїнів, імовірно, за рахунок потенціювання збірки протеасоми [28].

Протеїн CNOT5 має РНК-зв'язуючу активність і здатністю підтримувати цілісність комплексу CCR4-NOT [39].

Протеїн CCR4 (у людини існує два його гомологи — CNOT6C/CCR4a і CNOT6L/CCR4b) характеризується наявністю двох висококонсервативних доменів: С-термінального деаденілюючого домену і домену, багатого лейциновими повторами (leucine-rich repeat — LRR). Домен LRR має здатність зв'язуватися з протеїном CAF1, сприяючи його вбудовуванню в комплекс CCR4-NOT. Слід зазначити, що, на відміну від CNOT6L, протеїн CNOT6C практично не впливає на рівень мРНК [36].

Людські ортологи CNOT7 (hCAF1a) і CNOT8 (hCAF1b) протеїну CAF1, що має рибонуклеазний D-домен субродина DEDD, взаємодіють з доменом MIF4G протеїну CNOT1 і виконують свою основну дію — деаденілювання мРНК [22]. Протеїн CNOT9 (CAF40), який зв'язується із середнім доменом (DUF3819) протеїну CNOT1, не має деаденілюючої активності, але здатний доменом, що містить armadillo-повтори (ARM repeat domain), зв'язуватися з РНК [11, 34].

Взаємодіючи з N-термінальним регіоном протеїну CNOT1, протеїни CNOT10 і CNOT11 обумовлюють

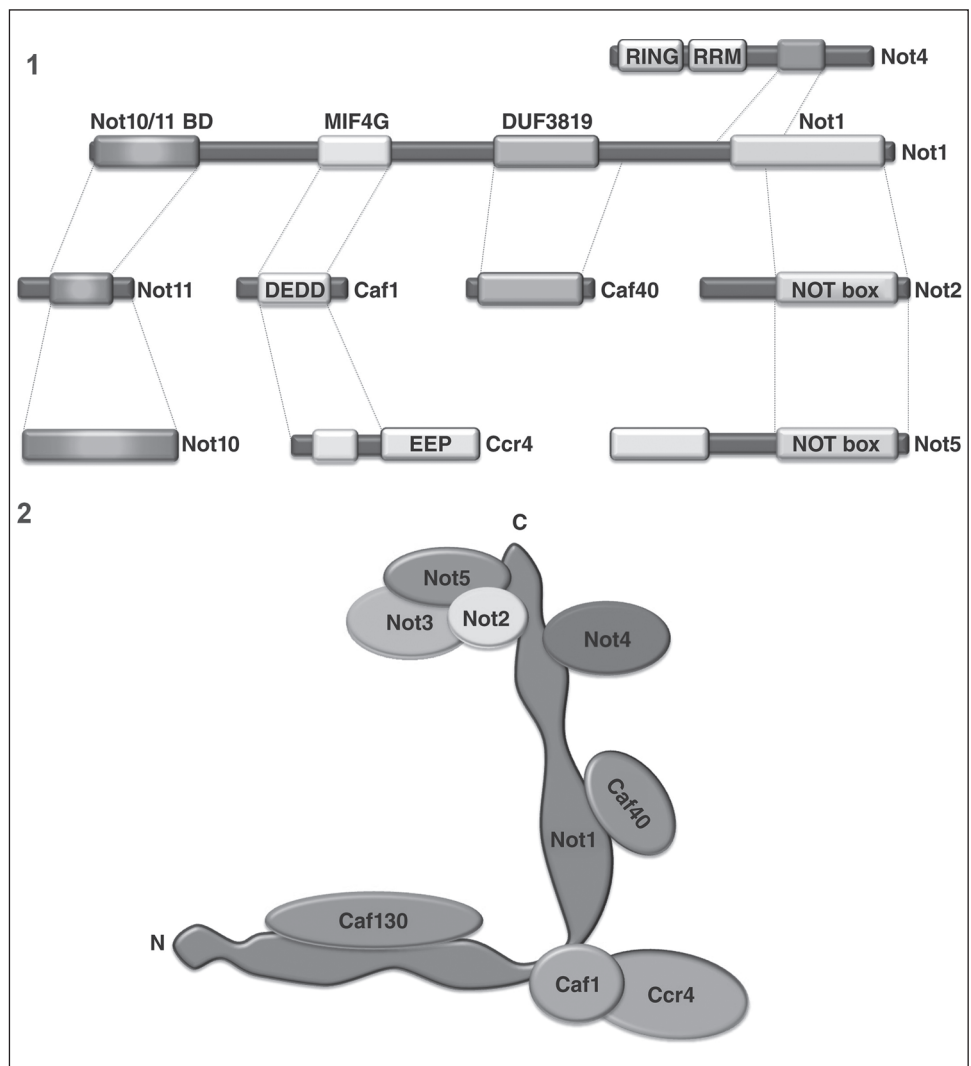


Рисунок 5. Протеїни комплексу CCR4-NOT: 1) доменна будова протеїнів комплексу CCR4-NOT; 2) модель комплексу CCR4-NOT [9]

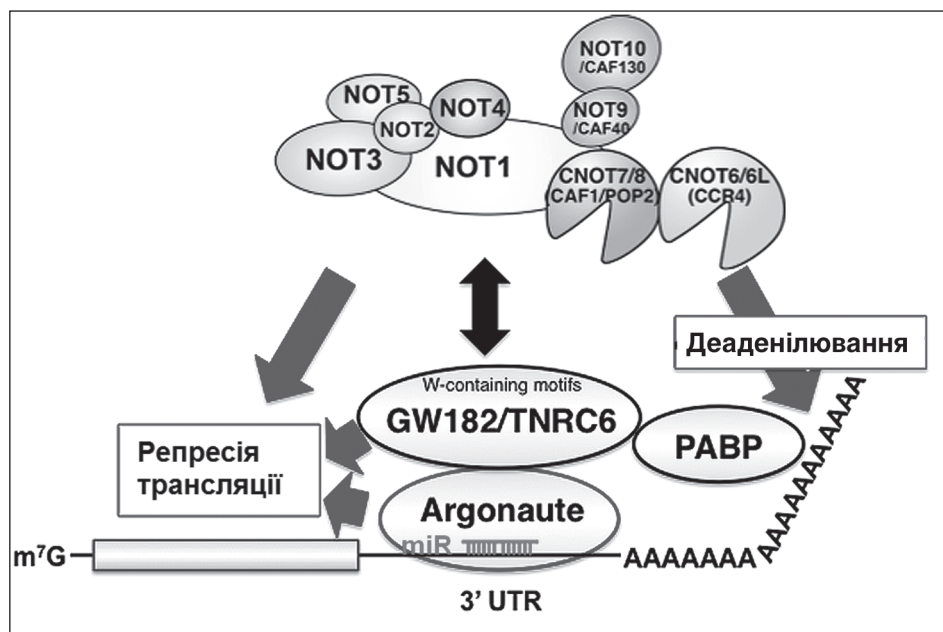


Рисунок 6. Механізми дії комплексу CCR4-NOT при мікроРНК-опосередкованому сайленсингу гена [21]

Примітка: потенційні механізми дії CCR4-NOT: 1) деаденілювання: TNRC6-опосередкований рекрутинг комплексу CCR4-NOT сприяє деаденілюванню цільових мРНК; комплекс CCR4-NOT, відщеплюючи аденінову нуклеотиду хвоста мРНК, вивільняє протеїн PABP, що роз'єднує 5'- і 3'-кінці РНК і зупиняє трансляцію; 2) репресія трансляції (механізми не розшифровані); 3) декепування: комплекс CCR4-NOT рекрутує протеїни декепінгу.

рекрутинг каталітичного модуля комплексу CCR4-NOT [2].

Асоціація комплексу CCR4-NOT з протеїнами TNRC6 індукуює деаденілювання і, як наслідок, вивільнення PABP з його комплексу з полі(А)-хвостом молекули мРНК, що призводить до порушення цілісності петлі мРНК і обумовлює репресію трансляції. Цікаво те, що репресія трансляції, індукована мікроРНК, не залежить від активності деаденілювання комплексом CCR4-NOT, і молекулярний механізм, за допомогою якого miRISC пригнічує трансляцію, як і раніше, значною мірою залишається невідомим. Існують дані, що комплекс miRISC пригнічує сканування рибосом за рахунок рекрутування DEAD-box РНК гелікази eIF4AII, яке обумовлено взаємодією з комплексом CCR4-NOT (рис. 6) [26].

Протеїн CNOT1 пов'язує й інші субодиниці CCR4-NOT з мРНК. Протеїн CNOT1 також рекрутує трансляційний репресор і активатор декепування — Dhh1 у дріжджів і DDX6 у людини [40].

Marta Ukleja та співавтори [38] запропонували модель взаємодії комплексу CCR4-NOT з мРНК, згідно з якою комплекс CCR4-NOT зв'язується з мРНК у той час, коли її 5'- і 3'-кінці просторово об'єднані. Компоненти CCR4 і CAF1 або їх гомологи комплексу CCR4-NOT зв'язуються з 3'-кінцем мРНК і здійснюють деаденілювання, а геліказа 6 DEAD-box (DEAD-box helicase 6 — DDX6), асоційована з комплексом CCR4-NOT, зв'язується з 5'-кінцем мРНК і сприяє декепуванню. Причому обидва процеси відбуваються одночасно. Цікавим є те, що модуль деаденілювання

і мРНК, що підлягають репресії, виключно пов'язані з однією стороною комплексу CCR4-NOT.

Деаденілюванню мРНК можуть піддаватися 3'-5'-деградації, здійснюваній екзорибонуклеазами DIS3 (DIS3 homolog, exosome endoribonuclease and exoribonuclease 2) [29].

Висновки

Отже, TNRC6-асоційований механізм мікроРНК-опосередкованої деградації мРНК у цитоплазмі клітини викликає посттранскрипційний сайленсинг. При цьому відбувається взаємодія TNRC6 з протеїном PABPC1, рекрутинг протеїнами TNRC6 деаденілюючих комплексів PAN2-PAN3 і CCR4-NOT.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. Azzouz N., Panasenko O.O., Deluen C. et al. Specific roles for the Ccr4-Not complex subunits in expression of the genome. *RNA*. 2009 Mar. 15(3). 377-83. doi: 10.1261/rna.1348209.
2. Bawankar P., Loh B., Wohlbold L. et al. NOT10 and C2orf29/NOT11 form a conserved module of the CCR4-NOT complex that docks onto the NOT1 N-terminal domain. *RNA Biol*. 2013 Feb. 10(2). 228-44. doi: 10.4161/rna.23018.
3. Boland A., Chen Y., Raisch T. et al. Structure and assembly of the NOT module of the human CCR4-NOT complex. *Nat. Struct. Mol. Biol*. 2013 Nov. 20(11). 1289-97. doi: 10.1038/nsmb.2681.
4. Braun J.E., Huntzinger E., Izaurralde E. The role of GW182 proteins in miRNA-mediated gene silencing. *Adv. Exp. Med. Biol*. 2013. 768. 147-63. doi: 10.1007/978-1-4614-5107-5_9.
5. Bulbrook D., Brazier H., Mahajan P. et al. Tryptophan-Mediated Interactions between Tristetraprolin and the CNOT9 Subunit Are Required for CCR4-NOT Deadenylation Complex Recruitment. *J. Mol. Biol*. 2018 Mar 2. 430(5). 722-736. doi: 10.1016/j.jmb.2017.12.018.
6. Chekulaeva M., Mathys H., Zipprich J.T. et al. miRNA repression involves GW182-mediated recruitment of CCR4-NOT through conserved W-containing motifs. *Nat. Struct. Mol. Biol*. 2011 Oct 7. 18(11). 1218-26. doi: 10.1038/nsmb.2166.
7. Chen C.Y., Shyu A.B. Mechanisms of deadenylation-dependent decay. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA*. 2011 Mar-Apr. 2(2). 167-83. doi: 10.1002/wrna.40.
8. Christie M., Boland A., Huntzinger E. et al. Structure of the PAN3 pseudokinase reveals the basis for interactions with the PAN2 deadeny-

- lase and the GW182 proteins. *Mol. Cell.* 2013 Aug 8. 51(3). 360-73. doi: 10.1016/j.molcel.2013.07.011.
9. Collart M.A. The Ccr4-Not complex is a key regulator of eukaryotic gene expression. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.* 2016 Jul. 7(4). 438-54. doi: 10.1002/wrna.1332.
10. Collart M.A. The Not4 RING E3 Ligase: A Relevant Player in Co-translational Quality Control. *ISRN Mol. Biol.* 2013 Jan 21. 2013:548359. doi: 10.1155/2013/548359.
11. Collart M.A., Panasenko O.O. The Ccr4-Not Complex: Architecture and Structural Insights. *Subcell. Biochem.* 2017. 83. 349-379. doi: 10.1007/978-3-319-46503-6_13.
12. Corley M., Burns M.C., Yeo G.W. How RNA-Binding Proteins Interact with RNA: Molecules and Mechanisms. *Mol. Cell.* 2020 Apr 2. 78(1). 9-29. doi: 10.1016/j.molcel.2020.03.011.
13. Das S. Unraveling the CNOT: A new player in the autophagy-cell death nexus. *Sci Signal.* 2018 Feb 6. 11(516). pii: eaar6364. doi: 10.1126/scisignal.aar6364.
14. De Keuckelaere E., Hulpiau P., Saeys Y. et al. Nanos genes and their role in development and beyond. *Cell. Mol. Life Sci.* 2018 Jun. 75(11). 1929-1946. doi: 10.1007/s00018-018-2766-3.
15. Dimitrova L.N., Kuroha K., Tatematsu T., Inada T. Nascent peptide-dependent translation arrest leads to Not4p-mediated protein degradation by the proteasome. *J. Biol. Chem.* 2009 Apr 17. 284(16). 10343-52. doi: 10.1074/jbc.M808840200.
16. Elkayam E., Faehnle C.R., Morales M. et al. Multivalent Recruitment of Human Argonaute by GW182. *Mol. Cell.* 2017 Aug 17. 67(4). 646-658.e3. doi: 10.1016/j.molcel.2017.07.007.
17. Fabian M.R., Sonenberg N. The mechanics of miRNA-mediated gene silencing: a look under the hood of miRISC. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2012 Jun 5. 19(6). 586-93. doi: 10.1038/nsmb.2296.
18. Geissler R., Grimson A. A position-specific 3'UTR sequence that accelerates mRNA decay. *RNA Biol.* 2016 Nov. 13(11). 1075-1077. doi: 10.1080/15476286.2016.1225645.
19. Ghidini A., Cléry A., Halloy F., Allain FHT, Hall J. RNA-PROTACs: Degradation of RNA-Binding Proteins. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* 2021 Feb 8. 60(6). 3163-3169. doi: 10.1002/anie.202012330.
20. Han K., Chen S., Cai M. et al. Nanos3 not nanos1 and nanos2 is a germ cell marker gene in large yellow croaker during embryogenesis. *Comp. Biochem. Physiol. B. Biochem. Mol. Biol.* 2018 Apr. 218. 13-22. doi: 10.1016/j.cbpb.2018.01.002.
21. Inada T., Makino S. Novel roles of the multi-functional CCR4-NOT complex in post-transcriptional regulation. *Front. Genet.* 2014 May 20. 5. 135. doi: 10.3389/fgene.2014.00135.
22. Jadhav G.P., Kaur I., Maryati M. et al. Discovery, synthesis and biochemical profiling of purine-2,6-dione derivatives as inhibitors of the human poly(A)-selective ribonuclease Caf1. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2015 Oct 1. 25(19). 4219-24. doi: 10.1016/j.bmcl.2015.07.095.
23. James N., Landrieux E., Collart M.A. A SAGA-independent function of SPT3 mediates transcriptional deregulation in a mutant of the Ccr4-not complex in *Saccharomyces cerevisiae*. *Genetics.* 2007 Sep. 177(1). 123-35. doi: 10.1534/genetics.107.076299.
24. Kuzuoglu-Öztürk D., Huntzinger E., Schmidt S., Izaurralde E. The *Caenorhabditis elegans* GW182 protein AIN-1 interacts with PAB-1 and subunits of the PAN2-PAN3 and CCR4-NOT deadenylase complexes. *Nucleic Acids Res.* 2012 Jul. 40(12). 5651-65. doi: 10.1093/nar/gks218.
25. Lemay J.F., Lemieux C., St-André O., Bachand F. Crossing the borders: poly(A)-binding proteins working on both sides of the fence. *RNA Biol.* 2010 May-Jun. 7(3). 291-5. PMID: 20400847.
26. Meijer H.A., Kong Y.W., Lu W.T. et al. Translational repression and eIF4A2 activity are critical for microRNA-mediated gene regulation. *Science.* 2013 Apr 5. 340(6128). 82-5. doi: 10.1126/science.1231197.
27. Mulder K.W., Brenkman A.B., Inagaki A. et al. Regulation of histone H3K4 tri-methylation and PAF complex recruitment by the Ccr4-Not complex. *Nucleic Acids Res.* 2007. 35(7). 2428-39. doi: 10.1093/nar/gkm175.
28. Panasenko O.O. The role of the E3 ligase Not4 in cotranslational quality control. *Front. Genet.* 2014 May 19. 5. 141. doi: 10.3389/fgene.2014.00141.
29. Pashler A.L., Towler B.P., Jones C.I., Newbury S.F. The roles of the exoribonucleases DIS3L2 and XRN1 in human disease. *Biochem. Soc. Trans.* 2016 Oct 15. 44(5). 1377-1384.
30. Patial S., Blackshear P.J. Tristetraprolin as a Therapeutic Target in Inflammatory Disease. *Trends Pharmacol. Sci.* 2016 Oct. 37(10). 811-821. doi: 10.1016/j.tips.2016.07.002.
31. Piao X., Zhang X., Wu L., Belasco J.G. CCR4-NOT deadenylates mRNA associated with RNA-induced silencing complexes in human cells. *Mol. Cell. Biol.* 2010 Mar. 30(6). 1486-94. doi: 10.1128/MCB.01481-09.
32. Sanduja S., Blanco F.F., Dixon D.A. The roles of TTP and BRF proteins in regulated mRNA decay. *Wiley Interdiscip. Rev. RNA.* 2011 Jan-Feb. 2(1). 42-57. doi: 10.1002/wrna.28.
33. Schirle N.T., MacRae I.J. The crystal structure of human Argonaute2. *Science.* 2012 May 25. 336(6084). 1037-40. doi: 10.1126/science.1221551.
34. Sgromo A., Raisch T., Backhaus C. et al. *Drosophila* Bag-of-marbles directly interacts with the CAF40 subunit of the CCR4-NOT complex to elicit repression of mRNA targets. *RNA.* 2018 Mar. 24(3). 381-395. doi: 10.1261/rna.064584.117.
35. Sheu-Gruttadauria J., MacRae I.J. Phase Transitions in the Assembly and Function of Human miRISC. *Cell.* 2018 May 3. 173(4). 946-957.e16. doi: 10.1016/j.cell.2018.02.051.
36. Shirai Y.T., Suzuki T., Morita M. et al. Multifunctional roles of the mammalian CCR4-NOT complex in physiological phenomena. *Front. Genet.* 2014 Aug 21. 5. 286. doi: 10.3389/fgene.2014.00286.
37. Tritschler F., Huntzinger E., Izaurralde E. Role of GW182 proteins and PABPC1 in the miRNA pathway: a sense of déjà vu. *Nat. Rev. Mol. Cell. Biol.* 2010 May. 11(5). 379-84. doi: 10.1038/nrm2885.
38. Ukleja M., Cuellar J., Siwaszek A. et al. The architecture of the *Schizosaccharomyces pombe* CCR4-NOT complex. *Nat. Commun.* 2016 Jan 25. 7. 10433. doi: 10.1038/ncomms10433.
39. Villanyi Z., Ribaud V., Kassem S. et al. The Not5 subunit of the ccr4-not complex connects transcription and translation. *PLoS Genet.* 2014 Oct 23. 10(10). e1004569. doi: 10.1371/journal.pgen.1004569.
40. Villanyi Z., Collart M.A. Building on the Ccr4-Not architecture. *Bioessays.* 2016 Oct. 38(10). 997-1002. doi: 10.1002/bies.201600051.
41. Wakiyama M., Ogami K., Iwaoka R. et al. MicroRNP-mediated translational activation of nonadenylated mRNAs in a mammalian cell-free system. *Genes Cells.* 2018 Apr 6. doi: 10.1111/gtc.12580.
42. Webster M.W., Stowell J.A.W., Tang T.T.L., Passmore L.A. Analysis of mRNA deadenylation by multi-protein complexes. *Methods.* 2017 Aug 15. 126:95-104. doi: 10.1016/j.jymeth.2017.06.009.
43. Wells M.L., Perera L., Blackshear P.J. An Ancient Family of RNA-Binding Proteins: Still Important! *Trends Biochem. Sci.* 2017 Apr. 42(4). 285-296. doi: 10.1016/j.tibs.2016.12.003.
44. Wiederhold K., Passmore L.A. Cytoplasmic deadenylation: regulation of mRNA fate. *Biochem. Soc. Trans.* 2010 Dec. 38(6). 1531-6. doi: 10.1042/BST0381531.

45. Wolf J., Valkov E., Allen M.D. et al. Structural basis for Pan3 binding to Pan2 and its function in mRNA recruitment and deadenylation. *EMBO J.* 2014 Jul 17. 33(14). 1514–26. doi: 10.15252/embj.201488373.
46. Wolf J., Passmore L.A. mRNA deadenylation by Pan2–Pan3. *Biochem. Soc. Trans.* 2014 Feb. 42(1). 184–7. doi: 10.1042/BST20130211.
47. Xu K., Bai Y., Zhang A. et al. Insights into the structure and architecture of the CCR4–NOT complex. *Front Genet.* 2014 May 16. 5. 137. doi: 10.3389/fgene.2014.00137.

48. Zhang H., Sheng C., Yin Y. et al. PABPC1 interacts with AGO2 and is responsible for the microRNA mediated gene silencing in high grade hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett.* 2015 Oct 10. 367(1). 49–57. doi: 10.1016/j.canlet.2015.07.010.

Отримано/Received 11.05.2022

Рецензовано/Revised 22.05.2022

Прийнято до друку/Accepted 27.05.2022 ■

Information about authors

Aleksandr Abaturov, MD, PhD, Professor, Head of the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-6291-5386>.
 Veronika Babych, PhD, Assistant at the Department of pediatrics 1 and medical genetics, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; <https://orcid.org/0000-0001-9261-9051>.

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and their own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of their manuscript.

A.E. Abaturov, V.L. Babych

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Mechanisms of action of cytoplasmic microRNAs.**Part 3. TNRC6-associated mechanism of miRNA-mediated mRNA degradation**

Abstract. The scientific review presents the mechanisms of action of cytoplasmic miRNAs, namely posttranscriptional silencing: the TNRC6-associated mechanism of miRNA-mediated mRNA degradation. To write the article, information was searched using databases Scopus, Web of Science, MedLine, PubMed, Google Scholar, EMBASE, Global Health, The Cochrane Library, CyberLeninka. It is known that in the cytoplasm of cells in cases of short region, miRNA complementarities cause posttranscriptional silencing, using the first of the main molecular mechanisms: the TNRC6-associated mechanism of miRNA-mediated mRNA degradation. Mammalian AGO proteins have been shown to contain the conserved m7G-cap-binding protein motif (known as the MID domain), which is required to induce microRNA-mediated translation repression. After binding of this AGO motif to microRNAs, TNRC6 proteins (GW182) are recruited that, in turn, recruits various proteins (PABPC1, PAN3 and NOT1) involved in the induction of the target gene silencing. The authors state that tryptophan residues, which are placed in the hydrophobic pockets of TNRC6 protein partners, cause a high degree of affinity and specificity of interactions. Scientists believe

that the TNRC6 protein when interacting with AGO proteins can simultaneously use three GW/WG repeats (motif 1, motif 2 and hook motif), which are located in the Argonaute-binding domain. Therefore, the TNRC6 protein can bind to three AGO molecules simultaneously. TNRC6 proteins are known to be PABP-interacting proteins whose interaction with PABP is mediated by conservative PABP-binding motif 2. TNRC6 proteins have been shown to interact with the cytoplasmic PABPC1 protein during mRNA translation and stabilization. It is shown that the CCR4–NOT protein complex is a highly conserved multifunctional multiprotein formation having 3'–5'-exoribonuclease activity, due to which it controls mRNA metabolism. Thus, the TNRC6-associated mechanism of miRNA-mediated mRNA degradation in the cytoplasm of the cell causes posttranscriptional silencing. In this mechanism, there is an interaction of TNRC6 with PABPC1 protein, recruitment of deadenylating complexes PAN2–PAN3 and CCR4–NOT by the TNRC6 proteins.

Keywords: microRNA; miRNA; miR; TNRC6 proteins; PABPC1 proteins; deadenylating complex PAN2–PAN3; deadenylating complex CCR4–NOT; review

ВЖЕ У ПРОДАЖУ!



AKSIMED.UA



(044) 390-0055

ІНФЛАМАФЕРТИН

(inflamafertin) *Відновлення репродуктивного здоров'я*



Профілактика та лікування



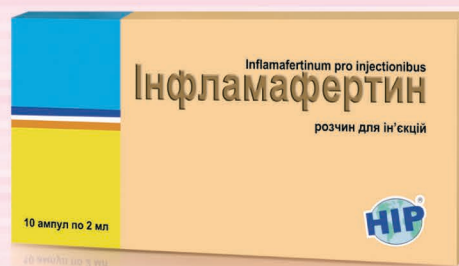
запобігає розвитку хронічного запалення та утворенню спайок



знищує патогени, посилює ефективність етіотропної терапії



сприяє відновленню пошкодженого ендометрія



Склад: діюча речовина: 1 мл розчину містить не менше 5 мг інфламафертину (регуляторних пептидів, отриманих із плацентарної тканини великої рогатої худоби); допоміжні речовини: натрію хлорид, вода для ін'єкцій, хінізол. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Імуностимулятори. Код АТХ L03A X. **Фармакологічні властивості.** **Фармакокінетика.** Лікарський засіб має імунотропну дію: стимулює функціональну здатність фагоцитів слизових оболонок і крові, посилює синтез протизапальних цитокінів, впливає на регуляторну активність субпопуляції лімфоцитів. При аутоімунноагресивних захворюваннях або синдромах зменшує прояви імунозалежного запалення, збільшує кількість CD4+/25+ та CD8+/25+ клітин, особливо рівня IL-10 у сироватці крові. Препарат має значну протизапальну та розсмоктувальну дію, зменшує інтенсивність деструктивних, інфільтративних та проліферативних процесів у вогнищі запалення. Прискорює процеси епітелізації, регенерації, попереджає розвиток спайкового процесу. Зменшення явищ набряку та спайкоутворення забезпечує попередження розвитку трубного безпліддя. За впливом на проліферативну та ексудативну фазу запалення суттєво переважає екстракт плаценти. **Формікожентиліко.** Інфламафертин® – складний комплекс регуляторних пептидів, частина з яких присутня у вільному стані або у вигляді високомолекулярних білків-попередників в організмі людини та тварин, тому вивчення фармакокінетичних властивостей не є можливим. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Профілактика та лікування жіночого безпліддя, причиною якого є хронічні запальні захворювання (сальпінгіт, оофорит, періофорит, сальпінгоофорит, параметрит), а також вказаних патологічних станів, що виникають після абортів. Профілактика та терапія спайкового процесу після операцій на органах малого таза. Лікування початкових стадій аутоімунних системних захворювань, зокрема склеродермії та ревматоїдного артриту. Застосовувати у комплексній терапії захворювань, в основі яких є запальний компонент. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Гострі інфекції, наявність в анамнезі алергії до тваринних білків. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Жодної взаємодії не спостерігалось. **Особливості застосування.** Через потенційну можливість виникнення алергічних реакцій лікарський засіб слід з обережністю призначати особам, в анамнезі яких є відомості про схильність до алергії на тваринні білки. Бажане моніторне імунологічне спостереження при лікуванні аутоімунних захворювань. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Препарат протипоказано застосовувати жінкам у період вагітності або годування груддю. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Клінічні випробування не виявили впливу препарату на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами. **Спосіб застосування та дози.** Препарат вводити внутрішньом'язово по 2 мл (1 ампула) через день. Усього на курс лікування – 10 ін'єкцій. При лікуванні аутоімунних системних захворювань рекомендовано після кожних 5 щоденних ін'єкцій робити 1–2 тижневі перерви. З інтервалом в 1 місяць можна повторити кілька курсів. **Діти.** Досвід застосування дітям відсутній, тому препарат не слід застосовувати у педіатричній практиці. **Передозування.** Випадки передозування препарату не спостерігалися. **Побічні реакції.** Найпоширенішими побічними реакціями, що спостерігаються після 3–4-ї ін'єкції, є зміни в місці введення, включаючи гіперемію, набряк, свербіж, які пов'язують з ефектом препарату через розвиток протизапальних реакцій. У поодиноких випадках можливе підвищення температури до субфебрильної, а саме – 37–37,2 °C. Ці реакції не вимагають спеціального лікування, однак коли вони спричиняють занепокоєння, бажано припинити лікування на 3–5 днів, потім курс закінчити. Така перерва не впливає на результат лікування. Після припинення введення препарату усі побічні реакції минають самі по собі протягом 2–5 днів. В осіб із підвищеною гіперчутливістю можливі алергічні реакції. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі від +2 °C до +8 °C у недоступному для дітей місці. Не заморозувати! **Несумісність.** Несумісність не виявлена. Не змішувати в одному шприці з іншими лікарськими засобами. **Упаковка.** По 2 мл в ампулах № 10 у картонній коробці з полімерною шарнірною вкладкою. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Виробник: ТОВ «НІР», Україна, 02160, м. Київ, Харківське шосе, 50. Тел./факс: +38(044) 292-30-91; +38(098) 682-39-69.

Дана інформація призначена для фахівців у сфері охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

www.immunologs.com.ua

IGP
pharm

