

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Information about authors

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

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

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

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

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

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

References

1. Berezhnyi VV. Bronchial asthma in children (a lecture). Sovrem Pediatr. 2018;(5(93)):128-32. [in Ukrainian]. DOI: <https://doi.org/10.15574/sp.2018.93.128>
2. Eckert R. Division of cells of the immune system. Immunological methods. World. 1987. 226-254.
3. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2023. URL : www.ginasthma.org.
4. Honkoop P. Astma. TvPO. 2021;16(6):41-3. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12503-021-0905-z>
5. Patel SJ, Teach SJ. Asthma. Pediatrics in Review. 2019;40(11):549-67. DOI: <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0282>
6. Umanets TR, Kreposniak AA. Asthma Combined With Eosinophilic Esophagitis In Children: Modern Condition Of The Problem. Asthma Allergy. 2019;2019(1):36-43. [in Ukrainian]. DOI: <https://doi.org/10.31655/2307-3373-2019-1-36-43>

Received: 11.04.2023

Accepted: 09.06.2023

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

Конфлікт інтересів: відсутній.

DOI: <https://doi.org/10.26565/2617-409X-2023-11-04>
 УДК 616.931-097:[616.98:578.825.13]-071.1:612.017.1

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Інформація про авторів

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

майдан Свободи 4, Харків, 61022, Україна, e-mail: t.lyadova@karazin.ua, ORCID ID <https://orcid.org/0000-0002-5892-2599>
 Аліса Миколаївна Попова, аспірант кафедри інфекційних хвороб та клінічної

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

Вступ

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

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

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

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

Мета дослідження

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

Матеріали і методи

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

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

Включення пацієнтів до програми обстеження проводилось за наступними критеріями:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Результати досліджень

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Таблиця 4. Концентрація ІgА, М, G у сироватці крові дорослих, що перехворіли на ІМ

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

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

Примітки:

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

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

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

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

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

Примітки:

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

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

Обговорення

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

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

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

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

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

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

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

Висновки

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

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

АТ до дифтерії та правця та загальним станом імунореактивності дорослих.

Список літератури

1. Balfour NH Jr, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. Clin Transl Immunology. 2015 Feb 27;4(2):e33. DOI: <https://doi.org/10.1038/cti.2015.1>
2. Rostgaard K, Balfour NH Jr, Jarrett R, Erikstrup C, Pedersen O, Ullum H, et al. Primary Epstein-Barr virus infection with and without infectious mononucleosis. PLoS One. 2019 Dec 17;14(12):e0226436. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0226436>
3. Sylvester JE, Buchanan BK, Silva TW. Infectious Mononucleosis: Rapid Evidence Review. Am Fam Physician. 2023 Jan;107(1):71-78.
4. Shetty K, Bronze MS, Benge E. Epstein-Barr Virus (EBV) Infectious Mononucleosis (Mono) Clinical Presentation. Medscape. 2021. Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/222040-clinical#showall>
5. [Голубовська](#) ОА, [Андрейчин](#) МВ, [Шкурба](#) АД, Інфекційні хвороби. К: ВСВ «Медицина», 2022. 464 с.
6. Чернишова ЛІ, Лапій ФІ, Волоха АП. Імунопрофілактика інфекційних хвороб: навч. – метод. посіб. К: ВСВ «Медицина»; 2018. с. 304.
7. Возіанова ЖІ. Інфекційні і паразитарні хвороби. Київ: Здоров'я; 2001. Т.1., 2-е вид., перероб. і доп. с 884.
8. Sachs B, Fatangare A, Sickmann A, Glässner A. Lymphocyte transformation test: History and current approaches. Journal of Immunological Methods. 2021;V:493.DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jim.2021.113036>
9. Пастер ЕУ, Овод ВВ, Позур ВК, Вихоть НЕ. Иммунология: Практикум. К.: Вища школа, 1989. с. 274–275.
10. Nielsen SL, Black FT, Storgaard M, Obel N. Evaluation of a method for measurement of intracellular killing of Staphylococcus aureus in human neutrophil granulocytes. APMIS. 1995 Jun;103(6):460-8. PMID: 7546649.

Отримано: 11.04.2023 року
Прийнято до друку: 09.06.2023 року

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

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

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

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

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

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

Results. It was established that 34.2% and 54,5 % of adults who developed MI in a moderate form did not have a protective level of blood antibodies for tetanus and diphtheria at the same time. A protective level of blood antibodies simultaneously before diphtheria and tetanus was observed in 55.2% of those who fell ill with IM in a moderate form and in 45,4 % of those who fell ill in a severe form. In persons who had a mild form of IM, the blood antibodies did not drop below the protective level before diphtheria and tetanus.

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

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

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

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

Information about author

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

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

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

References

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

Received: 11.04.2023

Accepted: 09.06.2023

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

Конфлікт інтересів: відсутній.