МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ імені В. Н. КАРАЗІНА

ГАЙДУЧОК ІГОР ГРИГОРОВИЧ

УДК 616. 1/.7 -039.54 - 092 - 078. 73 -08

ІМУНОПАТОЛОГІЧНІ СИНДРОМИ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНІ АУТОІМУННІ ХВОРОБИ: ІМУНОПАТОГЕНЕЗ ТА ТАКТИКА ВЕДЕННЯ

14.03.08 – імунологія та алергологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

Харків – 2021

Дисертацією є кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.
Робота виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор
Іщейкін Костянтин Євгенович,
ДУ «Інститут медицини праці імені Ю. І. Кундієва Національної академії медичних наук України» (м. Київ), в.о. директора.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор,
академік Національної академії наук України
Гольцев Анатолій Миколайович,
Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (м. Харків),
радник при дирекції,
завідувач відділу кріопатофізіології і кріомедицини;

доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент Національної академії
медичних наук України,
Лісяний Микола Іванович
Інститут нейрохірургії імені академіка А. П. Ромоданова Національної академії наук України (м. Київ),
керівник відділу нейроімунології;

доктор медичних наук, професор
Попов Микола Миколайович,
Харківський національний університет
імені В. Н. Каразіна
Міністерства освіти і науки України,
професор кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології.

Захист відбудеться 30 вересня 2021 р. о 12-00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.051.33 Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 6, ауд. 580.

З дисертацією можна ознайомитись у Центральній науковій бібліотеці Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна за адресою: 61022, м. Харків, майдан Свободи, 4.

Автореферат розісланий «30» серпня 2021 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 64.051.33 Тетяна ЛЯДОВА

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми Системні аутоімунні хвороби (САХ) на сучасному етапі характеризуються наростанням поширеності в загальній популяції людей (біля 12%) особливо у молодому працездатному віці (Коваленко В. М., Шуба Н. М. 2013, 2019). З огляду на активний розвиток системних та органних ускладнень у хворих на САХ, порушення їх якості життя, швидкий розвиток інвалідизації та підвищену летальність, є необхідність більш глибокого осмислення патогенетичних імунологічних, імунозалежних молекулярно-генетичних процесів, які відіграють домінуючу роль у особливостях перебігу САХ (Croft M., Siegel R. M., 2017; Buriak I., Fleck R. A., Goltsev A. et al., 2020). У процесі вивчення аутоімунних захворювань очевидним є уявлення про механізми розвитку САХ, які пов'язані з активацією набутого імунітету, гіперпродукцією патогенних аутоантитіл, «дисбалансом» імунорегуляторних механізмів тощо (Aringer M, Schulze-Koops H., 2018; Лісяний М. І. та співавт., 2019). На сьогодні патогенез багатьох САХ не вписується в рамки класичного розуміння механізмів розвитку даної патології та потребують більш глибокого осмислення функцій імунної системи (McInnes I. B., 2016). Вони мають свої певні клініко-лабораторні, морфологічні особливості, свої наслідки розвитку різних ускладнень та коморбідних станів (Richard-Eaglin A, Smallheer B. A., 2018). Імунопатологічні синдроми можуть бути як однією з початкових і/або центральних ланок патогенезу аутоімунних захворювань, так і домінуючими в патогенезі системних та органних ускладнень (Елоева З. В. и соавт., 2020; Kalampokis I. et al., 2018). Відомо, що вони можуть розвиватися в результаті одночасного впливу вроджених і набутих дефектів генетичних регуляторів імунної відповіді, наприклад, мутацій генів із кодуванням продукції субстанцій TLRs, miR-RNA тощо (Насонов Е. Л. и соавт., 2019).

Участь низки опортуністичних інфекцій у формуванні імунопатологічних синдромів є контроверсійною: чи активовані інфекції одноосібно виступають епігенетичними чинниками розвитку САХ, чи є чинником формування імунозалежних ускладнень у таких хворих (Чопяк В. В. і співавт.; 2016, Коваленко С. О. і співавт., 2020). Особливу цікавість становить вплив хламідійної інфекції в розвитку системних ушкоджень суглобів (Бабич С. М. і співавт.; 2017; Варонько И. А., 2017), зокрема, у хворих на ревматоїдний артрит (РА); простої герпетичної інфекції – у виникненні периферійних нейропатій на тлі системного червоного вовчака (СЧВ) та псоріатичної хвороби (ПХ) (Чопяк В. В. і співавт., 2017; Sfriso P. et al., 2020,); Епштейна-Барр вірусу – у розвитку системних васкулітів (СВ) (Марушко Т. В., 2020). Важливим є аналіз активності TLR імунокомпетентних клітин за умов реплікації цих інфекцій у хворих на різні види САХ (Абатуров А. Е., 2016). Оцінка впливу гіперімунокомплексних наслідків на процеси апоптозу цих клітин та їхню участь у формуванні аутоімунних пошкоджень, що також відноситься до дискусійного питання (Bilyy R., Stoika R., 2015). Влив аутоімунного запалення на комплекс Хагемана є добре відомий, але чомусь тільки у певної частини пацієнтів розвивається вторинний антифосфоліпідний синдром (АФС). Це питання також залишається відкритим і потребує невідкладного вирішення

(Radic M, Pattanaik D., 2018), як і питання щодо патогенезу та лікування кріоглобулінемічних васкулітів (Roccatello D. et al., 2018; Kolopp-Sarda M. N. et al., 2018). Є цікаві розробки, присвячені імунозалежним гіперергічним коморбідним процесам, що пов'язані з посиленою продукцією IgE у хворих на САХ (зокрема при СЧВ, СВ, РА, ПХ). При цьому виникають питання: які патогенетичні механізми пов'язують ці хвороби між собою, а які особливості кожної з них? Саме ці нозології дають найбільшу кількість ускладнень, що призводять до швидкої інвалідизації хворих (Коровкина Е. С., Кажарова С. В., 2016). Особливо актуальним є питання епігенетичного впливу системи miR на імунопатогенез вказаних хвороб та формування ускладнень при цьому (Wang L et al., 2017; Alivernini S., et al., 2018).

Добре відомі схеми базового лікування пацієнтів із вказаними видами САХ, але наявність при цьому певних видів імунопатологічних синдромів (ІПС) створюють необхідність розробки персоніфікованих підходів до терапії супроводу цих хворих із включенням протиінфекційних, антифібротичних, імуномодулюючих препаратів тощо (Ємченко Я. О. і співавт., 2019; Korpan N. N, Goltsev A. N. et al., 2021).

Безсумнівно, успіх будь-яких терапевтичних втручань повністю залежить не тільки від виду імунодіагностичних заходів, а й від розуміння ролі імунопатологічних процесів у формуванні певних видів синдромів при САХ, пов'язаних з імунною системою, особливостей їх перебігу, персоніфікованого підходу до лікування таких хворих. Це дасть змогу загалом сконцентрувати ресурсні можливості медицини, підвищуючи її ефективність та економічну доцільність, Такі розробки дозволять більш активно впроваджувати в Україні сучасну модель цивілізаційної медицини: предикторність, персоніфікованість, превентивність та парсипативність.

За умов коронавірусної пандемії та її наслідків медична наука та практика стикнулася зі значними порушеннями імунної системи та формуванням саме імунопатологічних синдромів у пацієнтів, що потребує концептуального стратегічного мислення та терапевтичного вирішення цієї проблеми, яка знаходиться лише в початковій стадії, особливо лікування імунокомпроментованих осіб, зокрема, пацієнтів із САХ під час пандемії COVID-19, що вказує на сучасну актуальність роботи (Oltman D. et al., 2021).

Отже, відсутність структурованого комплексно-диференційного підходу до діагностики імунопатологічних синдромів у хворих на САХ, супутньої лікувальної тактики їхнього ведення ілюструють важливість подальшого поглибленого вивчення імунних та імунозалежних механізмів їх розвитку, а також перспективи їх впровадження в практичну медицину.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планових комплексних науково-дослідних робіт кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького за темою «Прогнозування розвитку вірус-індукованих фенотипів імунозалежних хвороб з персоніфікацією їх діагностики та лікування» (Державний реєстраційний № 0118Ш00110, термін виконання 2017-2022 рр.) та кафедри внутрішньої

медицини № 1 ТзОВ «Львівський медичний інститут» за темою «Удосконалення системи обігу ліків під час фармакотерапії на засадах доказової і судової фармації, організації, технології, біофармації та фармацевтичного права» (номер Державної реєстрації 0120U105348, термін виконання 2021-2026 рр.)

Мета дослідження: оптимізація діагностики та розробка підходів до комплексної терапії супроводу пацієнтів з системними аутоімунними хворобами на основі вивчення імунних та молекулярно-генетичних імунозалежних механізмів формування імунопатологічних синдромів.

Завдання дослідження:

1. Оцінити в експерименті здатність Chlamydia trachomatis до персистенції та роль апоптичних процесів мононулеарів за цих умов.
2. Проаналізувати частоту формування та охарактеризувати імунні, молекулярно-генетичні особливості розвитку синдромів активованих інфекцій (Chlamydia trachomatis, вірусів простого герпесу 1 та 2 типів, Епштейна-Барр вірусу) в хворих на системні аутоімунні хвороби та їх окремі нозології.
3. Дослідити частоту розвитку, а також імунні, молекулярно-генетичні механізми формування гіперімунокомплексного синдрому в хворих на системні аутоімунні хвороби та їх окремі види.
4. Оцінити частоту виникнення та імунні, імунозалежні молекулярно-генетичні процеси формування кріоглобулінемічного синдрому в хворих на системні аутоімунні хвороби та їх окремі нозології.
5. Вивчити поширеність, а також імунні, імунозалежні молекулярно-генетичні особливості розвитку антифосфоліпідного синдрому в хворих на системні аутоімунні хвороби та їх окремі види.
6. Провести аналіз поширеності та оцінити імунні, імунозалежні молекулярно-генетичні механізми формування реагінового гіперIgE синдрому в хворих на системні аутоімунні хвороби та їх окремі нозології.
7. Розробити математичні моделі прогнозування розвитку різних імунопатологічних синдромів у пацієнтів із системними аутоімунними хворобами.
8. Провести комплексні фармакоекономічні, клініко-фармакологічні, маркетингові, документальні, нормативно-правові дослідження фармакотерапії супроводу імунопатологічних синдромів у хворих на САХ.
9. Запропонувати схеми лікування імунопатологічних синдромів у хворих на системні аутоімунні хвороби та оцінити їх ефективність.

Об'єкт дослідження: хворі на системні захворювання сполучної тканини (системний червоний вовчак, системні васкуліти, ревматоїдний артрит, псоріатична хвороба); білі нелінійні миші та лабораторні штами C. trachomatis Ugc та C. pneumoniae K6; міжнародна класифікація хвороб 10 видання; міжнародні та національні медико-технологічні документи зі стандартизації медичної допомоги при САХ; нормативні документи (стандарти медичної допомоги, клінічні протоколи, формуляри лікарських засобів, Національний

перелік основних лікарських засобів); лікарські засоби 22 клініко-фармакологічних груп за кодами АТС.

Предмет дослідження: експериментальне дослідження з формуванням персистентних форм хламідійної інфекції та стан апоптозу мононуклеарів, комплекс імунологічних, молекулярно-генетичних параметрів у хворих на САХ із ІПС, пов'язаних із хламідійною (C. trachomatis), простою герпетичною (HSV1/2), Епштейна-Барр (EVB) вірусними інфекціями, гіперімунокомплексемією (ГІК), кріоглобулінемією (КГ), присутністю антифосфоліпідних антитіл (АФТ), підвищеним рівнем IgE у крові, фармакотерапевтичні, фармакоекономічні підходи до раціональної терапії супроводу ІПС.

Методи дослідження: клінічні, загальні лабораторні, імунологічні, молекулярно-генетичні, експериментальні, фармакотерапевтичні, фармакоекономічні, маркетингові, нормативно-правові, документальні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше на основі проведеного персоніфікованих інфектологічного та імунологічного обстеження вдалося виокремити наступні патогенетичні групи ІПС та їх різновиди: імунодефіцитний синдром (активованих інфекцій – C. trachomatis-, HSV1/2 та EBV-інфекції) аутоімунний синдром (гіперімунокомплексний, кріоглобулінемічний, антифосфоліпідний); алергічний синдром (реагіновий-гіперIgE, еозинофільний). Розширені знання щодо основних клініко-імунологічних проявів різних ІПС у хворих на САХ.

Вперше проведений аналіз частоти розвитку та розширені знання щодо імунних, імунозалежних молекулярно-генетичних механізмів формування ІПС у хворих на САХ загалом та при окремих нозологіях (СЧВ, СВ, РА, ПХ).

Удосконалена модель формування персистентних форм хламідійної інфекції в експерименті та визначена роль апоптозу при цьому.

Вперше досліджено роль імунорегуляторних молекул miR155 та miR146a крові за умов ІПС у хворих на САХ та при основних їх нозологіях.

Вперше вивчено рівень експресії TLR9 моноцитами, лімфоцитами та гранулоцитами за умов ІПС у хворих на САХ та при окремих хворобах.

Уточнені наукові дані щодо стану спонтанної захоплюючої та оксидної активності нейтрофільних/моноцитарних фагоцитів та її фізіологічних резервів за умов активованих C. trachomatis, HSV1/2- та EBV-інфекції у хворих на САХ з ІПС та їх вплив на розвиток аутоімнного та реагінового синдромів.

Поглиблено знання щодо стану популяційного, субпопуляційного складу лімфоцитів, їх активізаційних маркерів за умов ІПС у хворих із різними нозологіями САХ та загалом.

На основі оцінки рівнів IL2, IL4, IL5, IL10 в сироватці крові проведено поглиблений порівняльний аналіз функціональної активності Th1-, Th2-, Th3-лімфоцитів за умов синдрому активованої C. trachomatis-інфекції та реагінового синдрому в хворих на САХ.

Вперше проведено аналіз стану апоптичної активності гранулоцитів, моноцитів, лімфоцитів за умов гіперімунокомплексного синдрому зі встановленням особливо значущих змін у хворих на СЧВ і СВ.

Розширено знання щодо аналізу локального та системного синтезу IFN-α за умов імунопатологічних синдромів (імунодефіцитного, аутоімунного та алергічного) у хворих на САХ, а також при різних досліджуваних нозологіях.

Інноваційно запропоновано проведення дослідження специфічних молекул miR EBV (BART-13, BART-15) у хворих на САХ за умов активованої EBV-інфекції, у т.ч. до та після застосування противірусної терапії на тлі базового лікування.

Вперше запропоновані математичні та персоніфіковані моделі ризику формування ІПС: імунодефіцитного (активованих інфекцій – C. trachomatis-, HSV1/2- та EBV-інфекції); аутоімунного (гіперімунокомплексного, кріоглобулінемічного, антифосфоліпідного) та реагінового гіперIgE синдромів в хворих на САХ.

Вперше доведена фармакотерапевтична та фармакоекономічна доцільність застосування терапії супроводу різних ІПС: синдромів активованих інфекцій (C. trachomatis, HSV1/2 та EBV-інфекцій), гіперімунокомплексного, кріоглобулінемічного, антифосфоліпідного та реагінового гіперIgE синдромів у хворих на САХ.

Запропонована раціональна етіотропна і патогенетична терапія супроводу досліджених ІПС на тлі базового лікування хворих на САХ.

Наукова новизна й теоретична цінність дисертаційного дослідження та наукові розробки захищені свідоцтвом Державного підприємства «Український інститут інтелектуальної власності» України (№ 106072 від 12.07.21) та 8 інформаційними листами про нововведення у сфері охорони здоров'я Укрмедпатентінформу МОЗ України (№ 36–2021; № 37–2021; № 64–2021; № 65–2021; № 223–2020; № 224–2020; № 225–2020; № 230–2020).

Практичне значення отриманих результатів.

1. У хворих на САХ рекомендовано проводити ранню діагностику наступних ІПС: активованих інфекцій C. trachomatis-, HSV1/2- та EBV, гіперімунокомплексного, кріоглобулінемічного, антифосфоліпідного та реагінового гіперIgE синдромів.

2. Більш широко впроваджувати в практику імунологічні та молекулярно-генетичні інфектологічні методики для діагностики та оцінки ефективності лікування хворих на САХ з ІПС.

3. Визначені такі чинники ризику розвитку ІПС у хворих на САХ, що важливо для ранньої їх діагностики:

– для синдрому активованої C. trachomatis: збільшення рівнів MOMP, HSP-60, загального IgA, IL2, зниження спонтанної і стимульованої захоплюючої здатності нейтрофілів;

– для синдрому активованої HSV1/2-інфекції: збільшення рівнів експресії TLR9 моноцитами, кількості NK-клітин та зниження стимульованої оксидної здатності моноцитів;

– для синдрому активованої EBV-інфекції: збільшення рівнів miR EBV BART-13, експресії TLR9 моноцитами, спонтанної захоплюючої та оксидної здатності моноцитів, кількості В-лімфоцитів і регуляторних $CD4^{+}25^{+}$-лімфоцитів;

– для гіперімунокомплексного синдрому: наявність активованої EBV-інфекції з в різних біосередовищах; збільшення експресії TLR9 лімфоцитами, спонтанної оксидної здатності нейтрофілів, посиленого апоптозу та вторинного некрозу гранулоцитів, апоптозу лімфоцитів; зниження рівня miR146a, стимульованої захоплюючої здатності моноцитів;

– для кріоглобулінемічного синдрому: наявність активованих HSV1/2- та EBV-інфекцій у різних біосередовищах; збільшення рівня експресії TLR9 моноцитами, стимульованої оксидної здатності нейтрофілів, зниження спонтанної і стимульованої захоплюючої здатності моноцитів; кількості регуляторних $CD4^{+}25^{+}$-лімфоцитів;

– для антифосфоліпідного синдрому: наявність активованих HSV1/2- та EBV-інфекцій з ідентифікацією ДНК вірусів у різних біосередовищах; збільшення рівнів miR155, експресії TLR9 гранулоцитами, спонтанної оксидної здатності нейтрофілів, зниження кількості $CD8^{+}$-лімфоцитів;

– для реагінового гіперIgE синдрому: еозинофілія крові, збільшення рівнів miR146a, IL4, IL5 та кількості $CD3^{+}$HLA DR^{+}-лімфоцитів.

4. Запропоновані персоніфіковані моделі прогнозування ризиків розвитку ІПС у хворих на САХ.

5. Запропоновані етіологічні та патогенетичні схеми раціонального лікування різних ІПС у хворих на САХ на тлі базової терапії: при синдромі активованої C. trachomatis (гатіфлоксацин) з ефективністю лікування – 86,7%; при синдромі активованої HSV1/2-інфекції (ацикловір) з ефективністю лікування – 71,2%; при синдромі активованої EBV-інфекції (інозин пранобекс) з ефективністю лікування – 72,9%; при гіперімунокомплексному синдромі (кверцитин, фумарин+силімарин) з ефективністю лікування – 72,8%; при кріоглобулінемічному синдромі (адеметіонін) з ефективністю лікування – 71,2%; при антифосфоліпідному синдромі (еноксипарин, внутрішньовенні імуноглобуліни) з ефективністю лікування – 66,7%; при реагіновому (левоцетиризин) з ефективністю лікування – 70,3%.

Результати дисертаційної роботи впроваджено: у практику ревматологічного відділення КНП ЛОР «Львівська обласна клінічна лікарня» (ЛОКЛ), консультативного відділення КНП ЛОР «Львівський обласний діагностичний центр» (ЛОКДЦ), поліклінічно-консультативне відділення регіонального медичного центру клінічної імунології та алергології ЛОКДЦ, терапевтичного відділення № 1 «Клінічної лікарні Львівської залізниці», терапевтичне відділення № 1 Військово-медичного клінічного центру Західного регіону (м. Львів), пульмонологічного відділення № 2 КНП ЛОР «Центр легеневого здоров’я», Управління охорони здоров’я Чернігівської обласної

державної адміністрації, Управління охорони здоров'я Сумської міської ради, на клінічних базах кафедр клінічної імунології та алергології, терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Отримані результати є підґрунтям для розробки терапевтичних підходів у лікуванні хворих на САХ на тлі різних ІПС. Теоретичні та практичні узагальнення роботи, її результати використовуються в педагогічному процесі при викладанні клінічної імунології та алергології студентам, лікарям-інтернам, лікарям-слухачам різних спеціальностей на кафедрах клінічної імунології та алергології, а також терапії № 1, медичної діагностики та гематології і трансфузіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою роботою. Внесок автора є основним щодо отримання результатів наукових досліджень. Дисертант самостійно провів інформаційно-патентний пошук, аналіз сучасних вітчизняних та іноземних літературних джерел за темою дисертації. Автор роботи розробив концепцію дисертаційного дослідження, узгодив із консультантом тему, мету, завдання та обрав методики дослідження.

Автор брав участь в експериментальній частині роботи, проконсультував 455 хворих та сформував окремі групи пацієнтів, визначив і здійснив комплексну діагностично-лікувальну програму в цих пацієнтів. Проведено клініко-лабораторні, молекулярно-генетичні, імунологічні, дослідження з наступною оцінкою їх результатів у т.ч. зі статистичною обробкою. Дисертант самостійно написав усі розділи дисертації, здійснив узагальнення результатів, сформував положення, що виносяться на захист, висновки, практичні рекомендації.

Співавторами наукових праць є науковий консультант та науковці, спільно з якими проведені дослідження. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертанту належить фактичний матеріал і основний творчий доробок. Підготовлено до друку наукові публікації, забезпечено впровадження результатів дисертаційної роботи в клінічну практику.

Есперимента́льна частина виконувалась у НДІ мікробіології та імунології імені І. І. Мечнікова НАМН України (під керівництвом проф. Ю. Л. Волянського), молекулярно-генетичні дослідження проводились в Інституті фізіології імені О. О. Богомольця НАН України (під керівництвом акад. О. О. Мойбенко) та Полтавському медичному університеті (під керівництвом проф. І. П. Кайдашева). Клінічні та імунологічні обстеження хворих здійснювались у регіональному центрі клінічної імунології та алергології ЛОКДЦ, імунологічній лабораторії кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (під керівництвом проф. В. В. Чопяк). Комплексні фармако-економічні, клініко-фармакологічні, маркетингові, документальні та нормативно-правові дослідження були проведені у Харківській медичній академії післядипломної освіти (під керівництвом проф. В. О. Шаповалова).

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації оприлюднені на Українській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теорія і практика клінічної імунології та алергології» (Київ, 2010); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Імунотерапія, імунопрофілактика: реалії і перспективи» (Львів, 2010); XII Українській науково-практичній конференції з актуальних питань клінічної і лабораторної імунології, алергології та імунореабілітації (Київ, 2011); науково-практичних конференціях «Імунопатогенез, діагностика та лікування хдамідійної інфекції» (Київ, 2011); «TORCH-інфекції: імунодіагностика та імунотерапія» (Київ, 2012); II Міжнародному симпозіумі «Захворювання кістково-м'язової системи та вік» (Львів, 2016); науково-практичній конференції Українського товариства фахівців з імунології, алергології та імунореабілітації «Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій» (Київ, 2016), міжнародній конференції «Львівські Різдвяні читання з імунології та алергології: практичні та наукові напрямки» (Львів, 2017); міжнародних читаннях з імунології та алергології «Від науки до практики» (Львів, 2017); науково-практичній конференції «Імунодіагностика та імунотерапія для практичної медицини» (Львів, 2018); EAACI конгрес (Мюнхен, Німеччина, 2018); міжнародній конференції «Аутоімунні, алергічні, імунодефіцитні хвороби та імунні конфлікти: сучасна діагностика та терапія» (Львів, 2018), III національному конгресі з імунології, алергології та імунореабілітації (Дніпро, 2018), науково-практичній конференції «Ревматичні хвороби: модифікація імунного статусу та запального процесу» (Київ, 2019); EAACI конгрес (Ліссабон, Португалія, 2019); науково-практичній конференції «Сучасні питання алергології» (Дніпро, 2019); на конференції «Інновації в алергології та імунології» (Львів, 2019), на науково-практичній конференції «Ревматичні хвороби: модифікація імунного статусу та запального процесу» (Київ, 2019), дослідження представлені на планових науково-практичних семінарах клінічних імунологів Львівської області (2010-2019); на засіданнях кафедри внутрішньої медицини № 1 ТзОВ «Львівський медичний інститут» (2018-2021); на засіданнях кафедри клінічної імунології та алергології ЛНМУ імені Данила Галицького (2009-2020).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано – 49 наукових праць, серед яких 16 статей в наукових фахових виданнях України, 6 статей – у зарубіжних виданнях та у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз, одноосібних – 4, у матеріалах та тезах наукових конференцій та конгресів – 11, наукові праці, що додатково відображають зміст дисертації – 4, монографії – 1, навчальні посібники – 1, підручники – 1, інформаційні листи – 9.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 471 сторінках друкованого тексту, з яких 345 сторінок основного тексту. До складу роботи входять: вступ, огляд літератури, опис матеріалів і методів дослідження, власні результати, аналіз та обговорення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаних джерел, який включає 435 найменувань, з

них – 159 кирилицею і 276 латиницею. Дисертація ілюстрована 102 таблицями, 45 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Пацієнти, які брали участь у дослідженні були на стаціонарному лікуванні упродовж 2009-2020 рр. в ревматологічному відділенні ЛОКЛ, на амбулаторному в поліклініці ЛОКЛ, консультативо-поліклінічному відділенні регіонального центру клінічної імунології та алергології ЛОКДЦ, які є клінічними базами кафедри клінічної імунології та алергології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Дослідження проведено з дотриманням біоетичних норм відповідно до положень ВООЗ, Гельсінської декларації Генеральної асамблеї Всесвітньої медичної асоціації (1989), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1977), Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983), діючих законів України, що засвідчив комітет із біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол засідання № 5 від 17.02.2016 р.

У дослідженні брало участь 455 хворих на системні аутоімунні хвороби (САХ), обох статей віком від 18 до 75 років: жінки – 327 (72,8%), чоловіки – 128 (28,2%), середній вік – 38,1±9,9 років. Більша частина хворих перебувала в молодій віковій групі 25–44 роки (66,8%). Усі 455 хворих на САХ були поділені на наступні групи відповідно до нозології: системний червоний вовчак (СЧВ) – 85 хворих (18,7%), системні васкуліти (СВ) – 113 (24,8%), ревматоїдний артрит (РА) – 145 (31,9, псоріатична хвороба (ПХ) – 112 (24,6%) хворих. Верифікація діагнозу різних нозологій САХ здійснювали згідно з критеріями діагностики міжнародних консесусів та національних Протоколів. Для підтвердження основного діагнозу та наявності супутньої патології, хворим проводилися клінічні, загальні лабораторні, імунологічні, молекулярно-генетичні обстеження та інструментальні дослідження. Усі хворі додатково були поділені на групи після повних обстежень відповідно до ІПС, які були сформовані у хворих на САХ: 1) синдром активованої C. trachomatis; 2) синдром активованої HSV1/2; 3) синдром активованої EBV інфекції; 4) гіперімунокомплексний синдром; 5) кріоглобулінемічний синдром; 6) антифосфоліпідний синдром; 7) реагіновий гіперIgE синдром.

Верифікація латентної чи активної фази хронічної HSV1/2-інфекції, EBV-інфекції, C. trachomatis здійснювалася на підставі ідентифікації ДНК збудників у кількох біосередовищах (у крові, слині, зішкрібі слизових) та виявлення специфічних імуноглобулінів класів IgM/ IgG до HSV1/2; IgM/IgG до VCA і IgG до EBNA; або IgM/IgG/ IgA до C. trachomatis у сироватці крові. Визначення ДНК HSV1/2, ДНК EBV, ДНК C. trachomatis проводили за допомогою методу полімеразної ланцюгової реакції згідно з методичними рекомендаціями, що додаються до стандартних наборів реактивів «UBI» (США). Визначення специфічних імуноглобулінів, їх авідності, рівня INF-α (у крові і слині), IL2, IL4, IL5, IL10, антифосфоліпідних АТ, концентрації загального IgE, білка

теплового шокового-60 (HSP-60) та основного мембранного білка хламідій (МОМР) у сироватці крові проводили за допомогою імуноферментного аналізу згідно з методичними рекомендаціями, що додаються до стандартних наборів на аналізаторі Stat Fax® 303 Plus (Австрія). Рівень miR-146a та miR-155 у сироватці крові визначали із застосуванням методики TaqMan (Ковальчук Л. В. та інші, 2012) методом зворотної транскрипції, полімеразної лацюгової реакції (ПЛР) у реальному часі з використанням набору High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit («Applied Byosystems», USA), специфічних праймерів для miR-155 і тотальної РНК.

Дослідження експресії рецептора TLR9 в гранулоцитах та мононуклеарах, спонтанну і стимульовану фагоцитарну та оксидну активність нейтрофілів, моноцитів, популяційний і субпопуляційний склад лімфоцитів,їх активізаційні маркери досліджували з використанням моноклональних антитіл («Becton Dickinson», USA) на проточному цитофлюориметрі FACS Calibur («Becton Dickinson», USA) з використанням програмного забезпечення Cell Quest (Becton Dickinson Immunocytometry System і програмного забезпечення MultiSET. Оцінку апоптичної та вторинно-некротичної загибелі гранулоцитів та мононуклеарних клітин проводили за допомогою інноваційної технології ApoLect (Білий Р. О. та ін., 2017). Концентрацію ЦІК визначали за допомогою методу селективної преципітації в присутності поліетиленгліколю (ПЕГ) з подальшим визначенням концентрації білка в преципітаті (Осипова С. Г та ін. 1983). Кількість кріоглобулінів, кріофібриногену в сироватці крові визначали преципітаційним методом спектрофотометрично на СФ-46 з використанням калібрувальної кривої. Дослідження рівня С3-компонента комплементу в крові проводили за допомогою імунотурбодиметричного аналізу на аналізаторі COBAS 6000 (Швейцарія), з використанням тест-системи фірми Roche Diagnostics (Швейцарія).

Окрім, клінічних проводились експериментальні дослідження з використанням лабораторних тварин (білих нелінійних мишей). Ступінь синтезу МОМР оцінювали за допомогою забарвлення клітин моношару моноклональними видоспецифічними антитілами до МОМР (діагностичний набір РекомбіСлайд Хламідія, РФ), синтез ліпополісахариду (ЛПС) – використовуючи діагностику з моноклональними антитілами до родоспецифічного епітопу ЛПС хламідій (ХлаМоноСкрин, ЗАО, Ниармедик «+»), кількість та розмір включень – за допомогою забарвлення за методом Мая-Грюнвальда-Гімзи. Використовували імунофлюоресцентні гістологічні дослідження тканин уражених органів; електронну мікроскопію – для виявлення ретикулярних тілець збудника. Для вивчення впливу різних видів хламідій на розвиток апоптозу використовували перещеплювані клітинні лінії L929 та Hep-2. Збудники культивувалися на чутливих клітинних лініях за стандартною методикою (Кутова В. В.та ін., 2004; Мавров Г. І. та ін., 2011). Особливістю культивування лабораторного штаму C. pneumoniae K6 було використання безсироваткового середовища. Для оцінки ступеню інфікованості клітинного моношару частина накривних скелець забарвлювали методом за Мая-Грюнвальда-Гімзи. Для вивчення апоптозу накривні скельця з моношаром

послідовно забарвлювали МКА до родоспецифічного епітопу ЛПС хламідій та водним розчином бромистого етидію. Кількість інфікованих, живих та мертвих апоптичних клітин підраховували за допомогою люмінесцентної мікроскопії (Зигангирова Н. А. та ін. 2005).

Для комплексного фармакоекономічного, клініко-фармакологічного та нормативно-правового аналізу використовували наукові джерела, міжнародні та національні медико-технологічні документи зі стандартизації медичної допомоги при САХ. Маркетингові дослідження лікарських засобів, дозволених в Україні, проводили за торговими назвами, виробником, лікарськими формами, реєстраційними посвідченнями та термінами їх реєстрації в Україні шляхом клініко-фармакологічного, нормативного та документального методів аналізу. Документальні дослідження проведено шляхом контентного аналізу. Для оцінки вартості фармакотерапії супроводу САХ був проведений АВС аналіз із метою розподілу лікарських засобів від найдорожчих до найдешевших (категорія А – найдорожчі, категорія В – менш дорогі, категорія С – найдешевші) залежно від їх частки серед показників загальних витрат на фармакотерапію супроводу САХ. Надалі обчислювали сукупний відсоток за вартістю, а також визначали точки граничного значення для лікарських засобів за категоріями А, В, С на основі принципу Парето. Для оцінки ефективності вживання лікарських засобів було проведено VEN аналіз для класифікації лікарських засобів за категоріями: V (Vital, життєво необхідні), E (Essential, необхідні, важливі) та N (Non-Essential, неважливі, другорядні) з урахуванням нормативних документів на підставі принципів доказової медицини та доказової фармації (докази ефективності, якості, безпеки, економічності, доступності). За даними ABC/VEN аналізу було побудовані матриці зведеного ABC/VEN аналізу для фармакотерапії супроводу САХ.

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою загальноприйнятих методів варіаційної статистики із застосуванням пакету прикладних програм «MP Exel XP» та «Statistica SPSS 10.0 for Windows». Проводили визначення середнього арифметичного, квадратичного відхилення та середньої похибки середнього арифметичного. Вірогідність результатів оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента (для парних або незалежних груп даних), при порівнянні частоти змін користувалися методом Фішера та критерієм χ^2. Вірогідними вважали відмінності при $p<0,05$. Зв’язок показників визначали на основі кореляційного аналізу за Спірманом. Для встановлення чинників, які при поєднаній дії мають достовірний вплив на виникнення імунопатологічних синдромів у пацієнтів із САХ, було застосовано покроковий метод логістичної регресії з поступовим включенням вірогідних ознак за методом Вальда. Отримані коефіцієнти моделі аналізувалися за допомогою критерію ксі-квадрат. Розрахунки проводились із використанням програмного забезпечення R Studio v. 1.1.442 та R Commander v.2.4-4.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Унаслідок проведення клінічних, інфектологічних та імунологічних досліджень хворих на САХ вдалося виділити наступні ІПС, які лягли в основу наукового і практичного аналізу цього дослідження. Були сформовані наступні ІПС на тлі різних нозологій САХ: 1) синдром активованої хламідійної інфекції; 2) синдром активованої HSV1/2-інфекції; 3) синдром активованої EBV-інфекції; 4) гіперімунокомплексний синдром; 5) кріоглобулінемічний синдром; 6) антифосфоліпідний синдром; 7) реагіновий гіперIgE синдром.

Вивчення персистентних форм Chlamydia trachomatis в умовах цілісного організму виявляється надзвичайно важливим, але реалізація такого напряму дослідження пов'язана з методичними труднощами, котрі зумовлені взаємодією безлічі чинників, присутніх у організмі (Литусов Н. В., 2017; Malhotra M., 2015). Тому, було проведено експериментальне моделювання персистентної хламідійної інфекції in vitro при інтродукції на моношар клітин L 929 штаму Ugc C. trachomatis з наступним вивченням реактивації інфекції на моделі in vivo у білих мишей. Для отримання персистентних форм збудника до інкубаційного поживного середовища Ugc додатково вносили бензилпеніциліну натрієву сіль у концентрації 100 ОД/мл. Дані електронно-мікроскопічного дослідження підтверджували, що додавання пеніциліну в поживне середовищі сприяло утворенню атипових форм C. trachomatis, які не були інфектогенними, але життєздатними. При проведенні електронної мікроскопії виявлялися ретикулярні тільця збудника, котрі мали хвилястий профіль клітинної стінки, поширений периплазматичний простір та були менші за розмірами. Надалі, для реактивації патогенних властивостей C. trachomatis було проведено інтраназальне зараження лабораторним штамом мишей для оцінки здатності C. trachomatis до відновлення своїх біологічних властивостей. Патогенний потенціал штаму відновився досить швидко. Проведений аналіз показав, що летальність мишей досягла 20,0% проти 60,0% у групі тварин, що були інокульовані суспензією клітин, необроблених антибіотиком того ж штаму. При розтині мишей відзначалися вогнищеві та дрібновогнищеві геморагії легеневої тканини, гістологічно були виявлені ознаки запалення легень та сполучної тканини; при імунофлюоресцентному дослідженні виявлена наявність великої кількості антигенних структур збудника. Вказані результати дослідження свідчили, що виділені із системи пеніциліну аберантні форми C. trachomatis реорганізовуються в типові елементарні та ретикулярні тільця з наступним розвитком маніфестної інфекції, ступінь вираженості якої залежав від патогенного потенціалу окремого штаму вказаного мікроорганізму.

Окрім цього було проведено експериментальне вивчення впливу різних видів хламідій на розвиток апоптозу в перещеплюваних клітинах ліній L929 та Hep-2. Для проведення цього дослідження використовували лабораторний штам C. trachomatis Ugc, особливістю культивування було використання безсироваткового середовища. Вивчення апоптозу проводили за допомогою люмінесцентної мікроскопії, використовуючи моноклональні антитіла до родоспецифічного епітопу ЛПС хламідій. Штам C. Pneumoniae K6 виявляв значущий антиапоптозний вплив на клітини лінії Hep-2 упродовж 4-х діб

культивування, що пояснюється уповільненим циклом розвитку цього виду хламідій і меншою швидкістю виснаження живильних та енергетичних субстратів клітини. Штам C. trachomatis Ugc у першу добу культивування проявив чітку антиапоптозну дію, що було зумовлено максимальним споживанням поживних речовин клітинами в період інтенсивної метаболічної активності та бінарного розподілу ретикулярних тілець C. trachomatis.

На основі проведення клінічних, лабораторних, імунологічних, молекулярно-генетичних досліджень активована C. trachomatis-інфекція у хворих на САХ була верифіковна в 40,0% пацієнтів, переважно у хворих РА (51,4%). Для верифікації активної C. trachomatis-інфекції була використана ідентифікація ДНК Chlamydia trachomatis, яка частіше виявлялася в зішкрібах слизових оболонок урогенітального каналу (86,7%). У хворих на САХ із C. trachomatis ДНК(+), особливо у хворих на РА порівнюючи з хворими із C. trachomatis ДНК(–) була виявлена вірогідно більша концентрація специфічних IgM, IgG й IgA (відповідно у 2,33; 3,19 і 3,20 раза), більший рівень низькоавідних антитіл (в 1,59 раза), білку теплового шоку HSP-60 (у 2,05 раза) та білку зовнішньої мембрани MOMP (у 2,82 раза) (таблиця 1).

Таблиця 1

Рівень і авідність антихламідійних антитіл та інших специфічних маркерів хламідійної інфекції у сироватці крові хворих із латентною та активною фазами C. trachomatis та здорових осіб (M±m)

Показники		Здорові (n = 32)	Хворі на САХ (n =75)	
			C. trachomatis ДНК(–) (n = 45)	C. trachomatis ДНК(+) (n = 30)
IgM C. trachomatis	МО	0,03 ± 0,01	0,09 ± 0,03	0,21 ± 0,07**^
IgA C. trachomatis	МО	0,04 ± 0,01	0,10 ± 0,03	0,32 ± 0,09**^
IgG C. trachomatis	МО	0,55 ± 0,13	1,13 ± 0,32	3,60 ± 1,22*^
Низькоавідні АТ	%	40,2 ± 9,32	51,2 ± 7,83	81,8 ± 10,1*^
MOMP	пг/мл	0,07 ± 0.01	0,17 ± 0,05*	0,48 ± 0,16**^
HSP-60	пг/мл	0,33 ± 0,12	0,41 ± 0,11	0,84 ± 0,19*^

Примітка:
*– p<0,05; **– p<0,01; *** – p<0,001 вірогідна різниця порівнюючи з контролем
^ – p<0,05; ^^– p<0,01; ^^^ – p<0,001 вірогідна різниця між групами хворих

У хворих на САХ з активною фазою хронічної хламідійної інфекції рівень експресії $TLR9^+$ гранулоцитами був в 1,75 раза вищим (0,035±0,008%), ніж у хворих на САХ із латентною фазою (0,02±0,003%; p<0,05) хламідійної інфекції, причому в хворих на СВ рівень експресії $TLR9^+$ був вірогідно вищим в 1,40 раза, ніж у хворих на РА, що сприяло формуванню більш тяжкого перебігу СВ (Baccala R. et al, 2007; Ball R.J et al, 2015). У хворих на САХ захоплююча й оксидна здатність фагоцитів була зниженою, особливо в групі пацієнтів із C. trachomatis ДНК(+). Так, у хворих на САХ з C. trachomatis ДНК (+) спонтанна захоплююча (3,21±0,87%) та стимульована захоплююча (61,9±5,29%) здатність нейтрофілів була нижчою (p<0,05), ніж у хворих на САХ із

C. trachomatis ДНК (–) відповідно в 1,57 і 1,31 рази. Більш виражені зміни фагоцитарної активності виявлені у хворих на РА. Концентрація IgE (70,9±6,08 ум.од.) була в 1,32 раза, IgA (4,02±0,48 ум.од.) – у 1,42 раза більшою (p<0,05) у хворих на САХ з C. trachomatis ДНК(+), ніж у хворих із C. trachomatis ДНК(–). Підвищений вміст цих імуноглобулінів можуть виступати маркерами гострої фази та активації хронічної форми інфекції, а також можуть свідчити про залучення у патологічний процес слизових оболонок з високим ризиком їх гіперсенситивності (Бабич С. М. 2017.; Варонько И. А. 2017). У хворих на САХ із C. trachomatis ДНК(+) порівнюючи з хворими на САХ C. trachomatis ДНК(–) виявлена більша в 1,45 раза кількість NK-клітин (14,3±1,12 %; p<0,05), вища в 1,22 раза концентрація IFN-α в слині (9,02±1,54 пг/мл; p>0,05), більший вміст в 1,23 раза IL4 (5,99±0,66 пкг/мл; p>0,05). Більш виражені зміни вказаних показників спостерігалися в хворих на РА.

На основі проведених клінічних, лабораторних інфектологічних та імунологічних, досліджень синдром активованої HSV1/2-інфекції був діагностований у 87 (22,8%) хворих на САХ на основі ідентифікації ДНК HSV1/2 у різних біосередовищах та підвищеної концентрації специфічних імуноглобулінів IgM HSV1/2 у 6,57 раза (p<0,01), IgG HSV1/2 – у 9,09 раза (p<0,001). HSV1/2 ДНК(+) частіше виявлялася в букальних зішкрібах (81,6%) та одночасно в різних біосередовищах (54,1%). ДНК HSV1/2(+) в крові та в інших середовищах була ідентифікована більшою мірою в хворих на СЧВ.

У хворих на САХ з активною фазою хронічної HSV/2-інфекції порівнюючи з хворими з латентною формою HSV1/2-інфекції експресія $TLR9^+$ була більшою в 1,50 раза (p<0,05) у моноцитах і в 1,69 раза (p<0,05) – у лімфоцитах) на тлі незначно підвищеної експресії цих рецепторів у гранулоцитах (таблиця 2). У хворих на ПХ рівень експресії TLR9 в моноцитах був більшим у 1,71 раза, ніж у хворих на СВ (p<0,05), більшим в 1,32 раза, ніж у хворих на СЧВ (p>0,05) й у 2 рази більшим, ніж у хворих на РА (p<0,01).

Таблиця 2

Показники експресії $TLR9^+$ в моноцитах, лімфоцитах і гранулоцитах периферійної крові хворих на САХ у латентній та активній фазах хронічної HSV1/2 -інфекції та здорових осіб (M ± m)

Показники (%)		Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380):	
			ДНК(–) HSV**1/2** (n = 293)	ДНК(+) HSV**1/2** (n = 87)
$TLR9^+CD123^+$	Моноцити	0,03±0,01	0,06±0,01*	0,09±0,01**^
	Лімфоцити	0,80±0,09	1,30±0,30*	2,20±0,25**^
	Гранулоцити	0,014±0,002	0,019±0,004	0,020±0,005

Примітка:
*– p<0,05; **– p<0,01; *** – p<0,001 вірогідна різниця порівнюючи з контролем
^ – p<0,05; ^^– p<0,01; ^^^ – p<0,001 вірогідна різниця між групами хворих

У хворих на САХ з активованою фазою HSV1/2-інфекції порівнюючи з латентною фазою інфекції встановлено зниження в 1,34 раза (p<0,05)

стимульованої оксидної здатності моноцитів. Окрім цього, у хворих зі СЧВ і СВ стимульована оксидна здатність моноцитів виявилася вірогідно вищою ($p<0,05$), ніж у хворих на РА і ПХ. У хворих на САХ з активною фазою хронічної HSV1/2-інфекції порівнюючи з хворими на САХ із латентною фазою хронічної HSV1/2-інфекції спостерігалась більша в 1,23 рази кількість $CD8^+$-лімфоцитів (32,2±2,11%; $p<0,05$), в 1,45 раза кількість $CD3^+HLADR^+$-лімфоцитів (24,9±2,23%; $p<0,05$), в 1,51 раза більша кількість $CD16^+/56^+$-лімфоцитів (15,9±1,45%; $p<0,05$). Вказані зміни фенотипового складу лімфоцитів були більш вираженими у хворих на ПХ та СЧВ. У хворих на САХ з активованою фазою порівнюючи з хворими з латентною фазою хронічної HSV1/2-інфекції виявлено вищий рівень загального сироваткового IgE в 1,29 раза ($p<0,05$) та вміст ІФН-α у слині в 1,52 раза ($p<0,05$). Найвища концентрація загального сироваткового IgE та ЦІК була у хворих на СЧВ та ПХ, а найнижчий рівень С3-компонента комплементу – у хворих на СЧВ.

На основі проведених клінічних, лабораторних, інфектологічних та імунологічних досліджень синдром активованої Епштейна-Барр вірусної інфекції був верифікований у 236 (62,1%) хворих на САХ. ДНК EBV частіше виявлялась одночасно у двох чи трьох біосередовищах (у 68,2% хворих) і тільки в одному біосередовищі – у 31,8% хворих. ДНК EBV у крові була ідентифікована тільки в різних комбінаціях у 36 (15,3%) хворих, частіше при СЧВ. У хворих на САХ із ДНК(+) EBV, порівнюючи з хворими на САХ із ДНК(–) EBV спостерігався більший рівень IgM VCA в 3,55 раза ($p<0,001$), IgG VCA – у 4,86 раза ($p<0,001$) та IgG EBNA – у 3,67 раза ($p<0,001$). Вірусні miR-BART-13 і BART-15 були ідентифіковані тільки у хворих САХ з активною фазою хронічної EBV-інфекції й не виявлялися у хворих із ДНК(–) EBV ($p<0,001$). У пацієнтів на САХ з EBV ДНК (+) вміст miR-155 – виявився у 1,75 раза більшим ($p<0,05$), а miR-146a – у 2,5 раза меншим порівнюючи з хворими із САХ з EBV ДНК(–) ($p<0,05$) (таблиця 3). Отже, у хворих САХ на тлі активної фази хронічної EBV-інфекції виявлені несприятливі прогностичні фактори щодо подальшого розвитку аутоімунних реакцій, на що вказують висока концентрація вірусних miR, особливо miR-BART-13, зниження рівнів miR-146a, підвищення miR-155 (O'Connell R. M. et al 2007; Ceppi M., et al. 2009).

Таблиця 3

Рівні вірусних miR- BART-13 і BART-15 та **miR-146a, -155 у сироватці крові здорових осіб та хворих на системні аутоімунні хвороби на тлі латентної та активної фази хронічної EBV-інфекції (M ± m)**

Показники ум.од: U/6	Здорові (n = 20)	Хворі (n = 380):	
		ДНК(–) EBV (n =144)	ДНК(+) EBV (n =236)
BART-13*10^6	0,00 (0,00, 0,01)	0,00 (0,00, 0,01)	7,01 (0,05; 53,52)***^^^
BART-15*10^6	0,00 (0,00, 0,00)	0,00 (0,00, 0,00)	0,56 (0,01; 6,33) ***^^^
miR-155	0,04 ± 0,01	0,08± 0,015*	0,14± 0,02*^
miR-146a	0,18± 0,02	0,010± 0,02*	0,04± 0,015*^

Примітка:

*– $p<0,05$; **– $p<0,01$; *** – $p<0,001$ вірогідна різниця порівнюючи з контролем

^ – $p<0,05$; ^^– $p<0,01$; ^^^ – $p<0,001$ вірогідна різниця між групами хворих

У хворих на САХ з EBV ДНК(+) порівнюючи з хворими на САХ з EBV ДНК (–) спостерігалося вірогідне посилення у 2,88 раза ($p<0,01$) експресії TLR9 в моноцитах, у 2,08 раза ($p<0,01$) – у лімфоцитах. Більш виражена експресія рецептору TLR9 була виявлена в клітинах крові хворих на СЧВ і СВ. Таким чином, було доведено, що TLR9 активно беруть участь у формуванні аутоімунних захворювань, а наявність активної EBV-інфекції через пряму та непряму активацію Т-клітин і аутореактивних В-лімфоцитів може сприяти посиленню й/або прогресуванню аутоімунних реакцій (Ball R. J. et al., 2015). У хворих на САХ із ДНК (+) EBV порівняно хворими на САХ із ДНК(–) EBV спостерігалося зменшення в 1,24 раза (6,06±1,07%, $p<0,05$) спонтанної захоплюючої здатності моноцитів та збільшення в 1,58 раза спонтанної оксидної здатності моноцитів (8,12±1,02%, $p<0,05$). Більш глибокі зміни фагоцитарної активності моноцитів і нейтрофілів були виявлені у хворих на СЧВ. Аналіз популяційного й субпопуляційного складу лімфоцитів показав, що у хворих на САХ із ДНК (+) EBV порівнюючи з хворими з ДНК (–) EBV встановлено більша в 1,29 раза ($p<0,05$) кількість $CD3^+/8^+$-лімфоцитів, в 1,35 раза ($p<0,05$) кількість $CD19^+$-лімфоцитів та в 1,81 рази ($p<0,05$) більша кількість $CD4^+/25^+$-лімфоцитів. Більш значущі зміни цих показників спостерігались у хворих на СЧВ.

Як відомо, значну роль в елімінації вірусів відіграють інтерферони. Очікувано, що вміст ІНФ-α у сироватці крові і слині у хворих на САХ із ДНК (+) EBV був відповідно в 1,36 ($p<0,05$) і 1,60 раза ($p<0,05$) більшим, ніж у хворих на САХ із ДНК (–) EBV. Вміст кріоглобулінів був вірогідно ($p<0,05$) високим у хворих в активній фазі хронічної EBV-інфекції (1,73±0,46 г/л), ніж у хворих у латентній фазі інфекції (0,81±0,29 г/л). Окрім цього, у хворих дослідних груп був виявлений підвищений рівень кріофібриногену.

На основі проведених клінічних, лабораторних імунологічних та інфектологічних досліджень гіперімунокомплексний синдром (ГІКС) був виявлений у 67,7% хворих на САХ, серед яких у 28 (16,9%) пацієнтів виявлена ДНК HSV1/2, в 113 (68,1%) ДНК EBV і у 25 (15,0%) хворих комбінація ДНК HSV1/2 та EBV. Встановлено, що у хворих на САХ із ГІКС була вірогідно більша в 1,59 раза ($p<0,05$) концентрація miR-155 та в 1,45 раза менша концентрація miR-146a порівнюючи з хворими САХ з нормальним вмістом ЦІК ($p<0,05$). Найвищий рівень miR-155 і найнижчий рівень miR-146a виявився у хворих на СВ. У хворих на САХ на тлі ГІКС порівнюючи з хворими на САХ із нормальним рівнем ЦІК спостерігалася вища у 1,86 раза ($p<0,05$) експресія TLR9 в моноцитах, в 1,42 раза ($p<0,01$) – у лімфоцитах. У на СВ та СЧВ експресія TLR9 була найвищою. У хворих на САХ із ГІКС порівнюючи з хворими з нормальним рівнем ЦІК виявлено посилення в 1,67 раза ($p<0,05$) спонтанної оксидної здатності нейтрофілів ($p<0,05$); збільшення в 1,21 раза ($p<0,05$) числа Т-хелперів, в 1,36 раза ($p<0,05$) – $CD3^+HLADR^+$-лімфоцитів; у 2,47 раза кріоглобулінів ($p<0,001$), в 1,9 рази кріофібриногену та зниження в 1,24 раза ($p<0,05$) стимульованої захоплюючої здатності моноцитів, зменшення в 1,55 раза вмісту С3-компонента комплементу ($p<0,05$). Більш значущі зміни вказаних показників виявлено в хворих на СЧВ та СВ.

У хворих на САХ із ГІКС порівнюючи з хворими на САХ із нормальним вмістом ЦІК встановлено більша в 1,49 раза (p<0,01) кількість апоптичних гранулоцитів, у 2,49 раза (p<0,001) – некротичних гранулоцитів, в 1,41 раза (p<0,01) – апоптичних моноцитів і в 1,31 рази – апоптичних лімфоцитів (p<0,05) (рисунок 1). Індекс відмираючих клітин у хворих на САХ із ГІКС виявився найбільшим серед гранулоцитів, меншим – серед моноцитів і найменшим – серед лімфоцитів, що було відповідно в 1,89, 1,29, 1,26 раза більшим, ніж у хворих на САХ із нормальним рівнем ЦІК (p<0,05) (рисунок 1). Встановлено, що більш інтенсивний некроз гранулоцитів та мононуклеарів спостерігався у хворих на СВ і СЧВ.

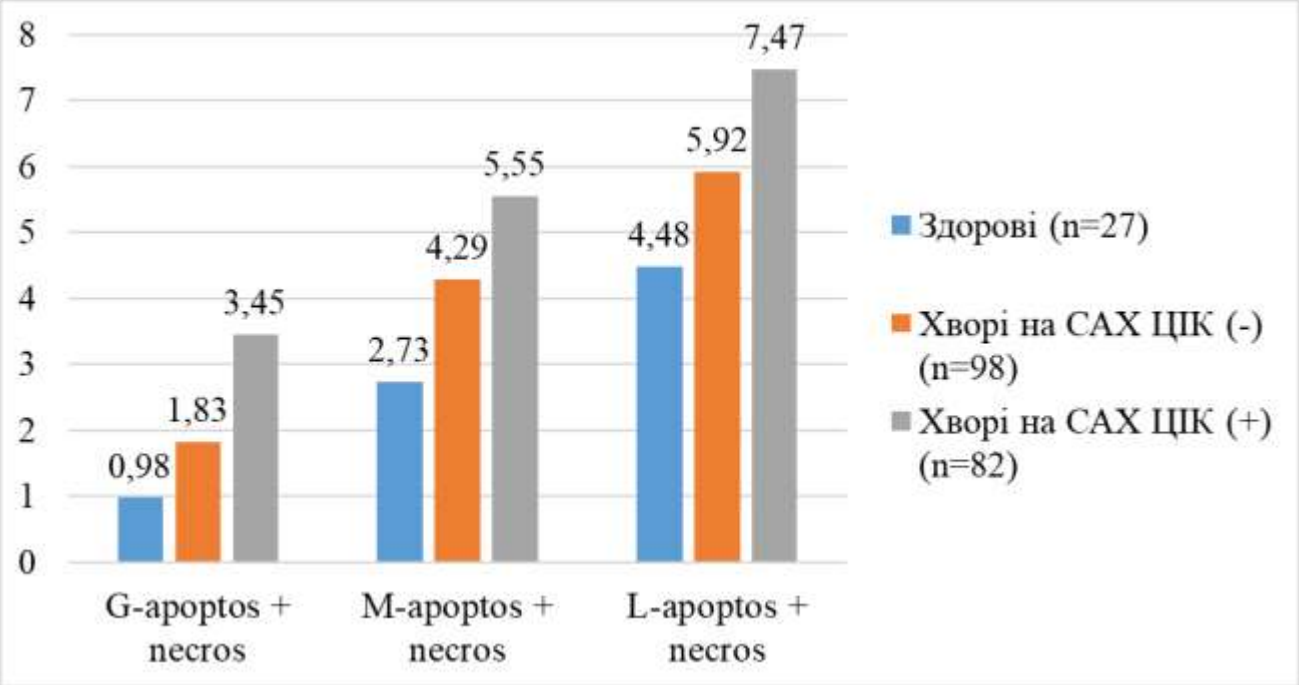

Рис. 1. Кількість відмираючих клітин крові у хворих на САХ із гіперімунокомплексним синдромом та хворих на САХ із нормальним рівнем ЦІК і в здорових осіб.

На основі проведених клінічних, лабораторних імунологічних, інфектологічних досліджень кріоглобулінемічний синдром (КГС) був ідентифіковний у 118 (31,1%) хворих на САХ, частіше у жінок (58,5%), хворих на СВ (46,7%), із середньою концентрацією кріоглобулінів (КГ) 1,68±0,33 г/л при нормі 0,48±0,10 г/л. Концентрація КГ при різних нозологіях САХ та здорових осіб вказана на рисунку 2. Найчастіше пусковим чинником КГС виступали лімфотропні герпесвіруси, які реплікуючись в імунокомпетентних клітинах призводили до хронічної стимуляції імунної системи (Khaled H., 2017., Sidana S. et al., 2017). Серед хворих на САХ із КГС у 53 (44,9%) пацієнтів була ідентифікована активна фаза хронічної герпесвірусної інфекції, а саме: HSV1/2-інфекція – у трьох (5,7%) хворих, EBV-інфекція – у 42 (79,2%), комбінація HSV1/2 й EBV-інфекцій – у 8 (15,1%) хворих. ДНК HSV1/2 найчастіше

виявлялася в букальному зішкрібі (32,2%) та слині (26,3%); ДНК EBV – у зішкрібі слизової задньої стінки глотки (51,7%), меншою мірою – у слині (23,7%). У хворих на САХ із кріоглобулінемічним синдромом порівнюючи з хворими на САХ без КГС спостерігався менший у 1,56 раза вміст miR-146a ($p<0,05$) та більший у 2,17 раза miR-155 ($p<0,001$), особливо у хворих на СВ. У хворих на САХ із КГС порівнюючи з хворими без кріоглобулінемії була виявлена більша в 1,71 раза ($p<0,01$) експресія TLR9 в моноцитах, в 1,24 раза ($p<0,05$) – у лімфоцитах; зниження в 1,59 раза спонтанної захоплюючої здатність моноцитів і в 1,21 раза – стимульованої захоплюючої здатності моноцитів ($p<0,05$; збільшення в 1,67 раза спонтанної оксидної і в 1,21 раза – стимульованої оксидної здатності нейтрофілів; збільшення числа $CD8^+$-лімфоцитів у 1,21 раза ($p<0,05$), NK-клітин – в 1,38 раза ($p<0,05$), В-лімфоцитів – в 1,33 раза ($p<0,05$) на тлі зниження в 1,49 раза кількості регуляторних $CD4^+/25^+$-клітин ($p<0,05$).

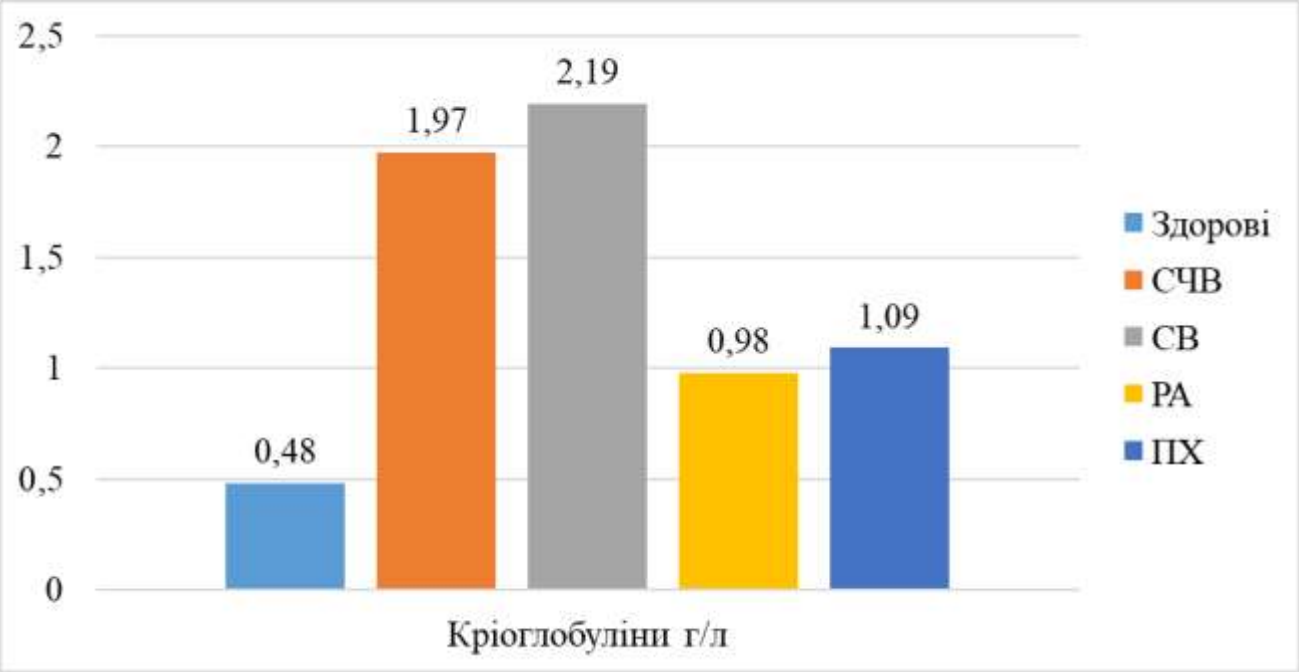

Рис. 2. Концентрація кріоглобулінів у сироватці крові здорових осіб та хворих на різні види САХ із кріоглобулінемічним синдромом

У хворих на системні аутоімунні хвороби з кріоглобулінемічним синдромом, особливо у хворих на СВ спостерігалося збільшення у 1,42 раза ($p<0,05$) загального сироваткового IgE, в 1,31 – рівня ЦІК ($p<0,05$), в 1,49 раза ($p<0,05$) – ІФН-α у слині та зменшення в 1,32 раза ($p<0,05$) рівня С3-компонента комплементу порівнюючи з хворими на САХ без КГС.

На основі проведених клінічних, лабораторних імунологічних, інфектологічних досліджень антифосфоліпідний синдром був ідентифікований у 57 (15,0%) хворих на САХ: СЧВ- 21 (30,0%); СВ-17 (18,9%); РА-10 (8,3%); псоріатична хвороба -9 (9,0%) пацієнтів. Групу пацієнтів з антифосфоліпідним синдромом склали 40 (70,2%) жінок і 17 (29,8%) чоловіків, віком 19–56 років

(середній вік 31,5±4,2 років). У результаті проведеного дослідження ДНК HSV1/2 і EBV встановлена активна герпесвірусна інфекція у 29 (50,9%) з домінуванням EBV-інфекції у 22 (75,9%) хворих з АФС (+). У хворих на САХ із АФС порівнюючи з хворими на САХ без АФС спостерігалося більший в 1,50 раза рівень прозапальної miR-155 (p<0,05), що може сприяти посиленню хронічного запального процесу та активації аутоімунних реакцій (Ramesh S. V., et al., 2021; Hartung A., et al., 2019). У хворих на СВ і СЧВ виявлено вірогідно низький рівень антизапальної miR-146a і високий рівень прозапальної miR-155 порівнюючи з хворими на РА та псоріатичну хворобу (p<0,05). У хворих на САХ з АФС порівнюючи з хворими на САХ без АФС спостерігалась більша в 1,83 раза експресія TLR9 в моноцитах (p<0,01), в 1,29 раза – у лімфоцитах (p<0,05) і в 1,77 раза в гранулоцитах (p<0,01). Більш інтенсивна експресія TLR9 спостерігалась у хворих на СЧВ і СВ, у яких виявлено вірогідне підвищення в 1,45 раза (p<0,05) спонтанної оксидної здатності нейтрофілів на тлі зниження в 1,20 раза (p<0,05) стимульованої оксидної здатності моноцитів.

У хворих на САХ з АФС порівнюючи з хворими без АФС спостерігалося збільшення Т-цитотоксичних лімфоцитів – в 1,29 раза, В-лімфоцитів – в 1,51 раза, $CD25^+$-лімфоцитів із рецептором до ІЛ2 – в 1,48 раза, CD HLA DR^+-лімфоцитів – в 1,37 раза (p<0,05). У хворих на системні аутоімунні хвороби з АФС порівняно із хворими на САХ без АФС виявилась більша концентрації ЦІК – в 1,34 раза (p<0,05), кріофібриногену в 3,80 раза (p<0,05), ІФН-α у крові і слині відповідно в 1,29 і 1,59 раза (p<0,05) та зменшення в 1,38 раза (p<0,05) вмісту С3-компонента комплементу (таблиця 4). Більш значущі зміни вказаних показників спостерігались у хворих на СЧВ і СВ.

Таблиця 4

Рівні циркулюючих імунних комплексів, С3-компонента комплемента, інтерферону альфа в сироватці крові, інтерферону альфа в слині здорових осіб та хворих на системні аутоімунні хвороби з антифосфоліпідним синдромом (M ± m)

Показники		Одиниці виміру	Здорові (n =20)	Хворі (n = 380)	
				АФС (–) (n = 308)	АФС (+) (n = 72)
С3-компонент комплементу		г/л	3,42 ± 0,68	2,98 ±0,23	2,16 ±0,33^
ЦІК		г/л	3,52 ± 0,48	5,22 ± 0,52	7,02 ± 1,29**^
Кріоглобуліни		г/л	0,48 ± 0,10	0,76 ± 0,21	1,09± 0,12**
Кріофібриноген		ум. од.	0,00 ± 0,00	0,10 ± 0,04*	0,38 ± 0,11*^
ІФН-α	кров	пг/мл	2,00 ± 0,31	2,69 ± 0,18	3,47 ± 0,34**^
	слина	пг/мл	8,32 ± 1,28	10,6 ± 2,43	16,9 ± 2,49*^

Примітка:

*– p<0,05; **– p<0,01 ; ***– p<0,001 вірогідна різниця порівнюючи з контролем

^ – p<0,05; ^^– p<0,01 ; ^^^ – p<0,001 вірогідна різниця між групами хворих

На основі проведених клінічних, лабораторних, імунологічних, інфектологічних досліджень реагіновий гіперIgE синдром був діагностований у 91 (23,9%) хворих на САХ, при цьому ДНК EBV була виявлена у 21 (72,4%) хворих, ДНК HSV1/2 – у трьох (10,3%), ДНК EBV і ДНК HSV1/2 – у п'яти (17,3%) хворих. У 41 (45,1%) хворих на САХ із реагіновим синдромом виявлений еозинофільний синдром легкого ступеню. Найвищий рівень IgE виявлений у хворих на СВ (199,2±31,5 МО/мл $p<0,001$) та СЧВ (181,9±28,6 МО/мл, $p<0,01$).

У хворих на САХ із реагіновим синдромом (особливо у хворих на СЧВ і СВ) порівнюючи з хворими на САХ із нормальною концентрацією загального сироваткового IgE рівень прозапальної miR-155 був більший в 2 рази ($p<0,01$), а антизапальної miR-146a – в 1,40 раза ($p<0,05$) меншим. Окрім цього у хворих на САХ із гіперIgE синдромом спостерігалося збільшення в 1,44 раза кількості $CD19^+$-лімфоцитів, в 1,24 раза – $CD3^+HLA\ DR^+$-лімфоцитів та в 1,37 раза кількості $CD25^+$-лімфоцитів ($p<0,05$).

У пацієнтів із САХ із гіперIgE синдромом порівнюючи з хворими на САХ із нормальним вмістом сироваткового IgE спостерігалось зниження в 1,59 раза рівня IL10 ($p<0,05$), збільшення концентрації IL4 у 1,46 раза ($p<0,05$) й IL5 – в 1,49 раза ($p<0,05$) (таблиця 5).

Таблиця 5

Концентрація цитокінів у здорових осіб та хворих на системні аутоімунні хвороби з гіперIgE синдромом (M ± m)

Показники		Одиниці виміру	Здорові (n =20)	Хворі (n = 380):	
				гіперIgE (–) (n = 289)	гіперIgE (+) (n = 91)
IL2	кров	пг/мл	4,12 ± 0,22	5,54 ± 1,56	6,48 ± 2,14
IL4		пг/мл	4,02 ± 0,41	4,96 ± 0,53	7,23 ± 1,02**^
IL5		пг/мл	4,53±0,77	5,01 ± 0,46	7,44 ± 1,05*^
IL10		пг/мл	6,72 ± 1,19	6,92 ± 0,98	4,34 ± 0,26^

Примітка:

*– $p<0,05$; **– $p<0,01$; ***– $p<0,001$ вірогідна різниця порівнюючи з контролем

^ – $p<0,05$; ^^– $p<0,01$; ^^^ – $p<0,001$ вірогідна різниця між групами хворих

Було розроблено способи індивідуального прогнозування ризику розвитку п'яти імунопатологічних синдромів на основі даних імунологічних та молекулярно-генетичних обстежень пацієнтів із САХ. До превентивних чинників розвитку синдрому активованих інфекцій (C. trachomatis-, HSV1/2- та EBV) відносяться: значення спонтанного фагоцитозу моноцитів, стимульованої оксидної активності моноцитів та кількості В-лімфоцитів тоді як інші 9 показників – HSP-60, miR-BART-13, TLR9 в моноцитах, кількість NK-клітини, Т-цитотоксичних лімфоцитів, $CD3^+HLA^+$–лімфоцитів, IgA, IgE та IL 2 є провокуючими. Для гіперімунокомплексного ІПС до превентивних чинників

належать значення miR 146a, стимульованого фагоцитозу моноцитів, спонтанної оксидної активності нейтрофілів, тоді як інші чотири показники – EBV ДНК (+), TLR9 лімфоцитів, апоптоз моноцитів, вторинний некроз лімфоцитів є провокуючими. До превентивних чинників для кріоглобуліненічного ІПС належать – значення стимульованої фагоцитарної активності моноцитів та $CD4^+/25^+$-клітин, тоді як інші три показники – EBV ДНК, HSV1/2 ДНК та TLR9 моноцитів є провокуючими чинниками. Для антифосфоліпідного ІПС до превентивних чинників належать значення спонтанної оксидної активності нейтрофілів, тоді як інші шість показників – ДНК HSV1/2, miR-155, TLR9 в гранулоцитах, цитотоксичні Т-лімфоцити, кріофібриноген є провокуючими. Для реагінового гіперIgE-синдрому до превентивних чинників належать значення miR-146a, тоді як інші чотири показники – еозинофія, $CD3^+HLA^+$-лімфоцити, рівні ІЛ4, ІЛ5 є провокуючими чинниками. Імовірність індивідуального ризику розвитку ІПС залежно від вибраних на основі корекційних чинників обчислено методом логістичної регресії.

Проведено фармакоекономічні, клініко-фармакологічні, маркетингові та нормативно-правові дослідження фармакотерапії супроводу ІПС у хворих на САХ, зокрема, ГІКС, КГС, синдромів активованих EBV-інфекції та HSV1/2-інфекції.

Комплексна фармакоекономічна оцінка фармакотерапії супроводу ГІКС у хворих на САХ показала перспективним використання лікарських засобів за кодами АТС С05С – «Капіляростабілізуючі засоби» та С05СХ за INN Quercetin (зокрема, Corvitin). У процесі АВС аналізу за МНН Quercetin до групи А (найдорожчі за ціною) було віднесено 77,4% лікарняних призначень препаратів від загального показника призначень лікарів. До групи В (середні за ціною) було віднесено 20,9%, а до групи С (найдешевші за ціною) – 1,69%. Аналіз групи А за кількістю лікарняних призначень: один препарат (Lipoflavon), вартість одиниці дози становить 479,1 грн (частка 77,4% від загальної кількості витрат на лікування пацієнта). Аналіз групи В: один препарат (Corvitin), вартість одиниці дози якого становить 129,4 грн (частка 20,9%) витрат на фармакотерапію. Аналіз групи С: два препарати (Quercetinum, Quertin), загальна частка вартості по групі С становить 10,5 грн за одиницю дози (1,69% від загальних витрат на лікування. Проведені дослідження за МНН Quercetin ATC-code C05CX показали, що група N займає найвищі витрати за призначеннями лікарів на фармакотерапію (100%). Фінансові витрати за призначеннями лікарів на фармакотерапію САХ із гіперімунокомплексним синдромом (ніші матриці V та E) відсутні. Ніша матриці A/N (77,4%) Lipoflavon/Lipoflavon має найбільший показник у схемах призначення лікарів та найбільші фінансові витрати. Ніша матриці B/N займає 20,9% призначень лікарів та фінансових витрат (наприклад, Corvitin/Corvitin).

На розгорнуте фармакоекономічне оцінювання фармакотерапії супроводу САХ на тлі синдрому активованої HSV1/2 були відібрані препарати клініко-фармакологічної групи за діагностичним кодом АТС: J05 «Противірусні засоби для системного застосування»; J05A «Противірусні засоби прямої дії»; J05AB01

«Противірусні засоби для системного застосування» для МНН Aciclovir. Розрахункові дані АВС аналізу показали, що група А включала 5 препаратів (Atsik, Viroleks, Geviran, Aciclovir 200 STADA, Zoviraks). Вартість одиниці дози становила 41,6 грн, що займає 80,4% від загальної кількості витрат на лікування пацієнта. Група В включала 3 препарати (Herpevir, Aciclovir-Darnitsa, Aciclovir-Farmak). Загальна вартість одиниці дози становила 6,97 грн (13,5%). Група С включала 2 препарати (Aciclovir-Astrafarm, Aciclovir) вартістю 3,16 грн за одиницю дозу (6,11%). За результатами VEN-аналізу, доведено, що 10 препаратів (Atsik, Viroleks, Geviran, Aciclovir 200 STADA, Zoviraks, Herpevir, Aciclovir-Darnitsa, Aciclovir-Farmak, Aciclovir-Astrafarm, Aciclovir) належать до категорії V (життєво необхідні). Ніша матриці B/V (частка 13,48%) включала три середньої вартості препарати категорії В (Herpevir, Aciclovir-Darnitsa, Aciclovir-Farmak). Ніша матриці C/V (частка 6,11%) включала два найдешевші препарати категорії С (Aciclovir-Astrafarm, Aciclovir).

Наступне завдання дослідження полягало у фармакоекономічній оцінці фармакотерапії супроводу синдрому активованої EBV-інфекції у хворих на САХ. Клініко-фармакологічний, нормативно-правовий та маркетинг-аналіз показали перспективним використання лікарських препаратів за МНН Inosine pranobex за АТС-кодом J05AX05. За результатами АВС аналізу, до категорії А включено препарати, призначення та вартість яких дорівнювали 80,6% від загального показника лікарняних призначень та вартості; до категорії В – 16,3%, а до категорії С – 3,08%. Категорія А включала 4 препарати (Cytoflavin, Isoprinosine, Immunovir-Zdorovye, Groprinosine), вартість 1 дози становила 134,3 грн, що займає 80,6% загальної вартості витрат на фармакотерапію супроводу. Категорія В включала 5 препаратів (Inoseda, Gropivirine, Normomed, Novirin, Groprim), загальна вартість 1 дози 27,2 грн (16,3%). У категорію С включено 4 препарати (Groprinosine-Richter, Riboxin-Darnytsia, Riboxin, Riboxin-BCPP), вартість однієї дози – 5,14 грн (3,08%). Експериментально доведено шляхом VEN аналізу, що 7 препаратів (Isoprinosine, Groprinosine, Gropivirine, Normomed, Novirin, Groprim, Groprinosine-Richter) увійшли до категорії Е (необхідні). Категорія N (другорядні) зайняла 6 препаратів (Cytoflavin, Immunovir-Zdorovye, Inoseda, Riboxin-Darnytsia, Riboxin, Riboxin-BCPP). Ніша A/N матриці зведеного ABC/NEN аналізу (63,5%) зайняла найвищий рейтинг у загальній вартості фармакотерапії супроводу (препарати Groprinosine/Riboxin), ніша A/E – 17,0% (препарат Groprinosine), ніша A/V – 0%. Ніша матриці B/E – 12,6% (препарати Groprim/Groprinosine); ніша B/V – 0% та ніша B/N – 3,75% відповідно (препарати Groprim/Riboxin).

Наступне завдання включало фармакоекономічне, клініко-фармакологічне, маркетингове та нормативно-правове вивчення фармакотерпії супроводу САХ на тлі кріоглобулінемічного синдрому лікарських засобів за МНН Ademetionine за кодом АТС A16AA02. За результатами АВС аналізу було обґрунтовано, що до категорії А включено препарати, вартість яких дорівнювала 80,3% від загальної кількості призначень лікаря та вартості фармакотерапії; до категорії В – 14,7%, а до категорії С – 4,99%. Отже, досліджувані лікарські засоби у 100% (Heptral, ліофілізований порошок для

розчину для ін'єкцій 500 mg; Heptral, ліофілізований порошок для розчину для ін'єкцій 400 m), що вказує на ранг препаратів для фармакотерапії супроводу САХ із КГС як необхідні.

Отже, комплексні фармакоекономічні, клініко-фармакологічні, маркетингові, документальні та нормативно-правові дослідження дали можливість вивчити витратну складову фармакотерапії супроводу САХ, систематизувати ризики при закупівлі лікарських засобів із використанням бюджетних та небюджетних коштів, а також спрогнозувати оцінку ефективності використання лікарських засобів в умовах закладів охорони здоров'я на основі принципів доказової медицини та фармації.

Хворі на САХ отримували доказову базову терапію відповідно до нозологій та ступеню тяжкості перебігу хвороби. Розроблені та застосовані відповідні схеми лікування супроводу ІПС на основі раціональної терапії. Дослідження клінічних, загальних лабораторних імунологічних та інфектологічних показників проводили до лікування терапією супроводу та після закінчення лікування (3–4 місяці). Виняток становила ідентифікація ДНК C. trachomatis, ДНК HSV1/2, ДНК EBV з використанням методу полімеразної ланцюгової реакції в різних біосередовищах, яку проводили через 1,5–2 місяці після закінчення лікування для уникнення хибнопозитивних результатів.

Хворим на САХ з активною фазою хронічної ДНК C. trachomatis-інфекції запропонована наступна схема лікування: три курси гатіфлоксацину по 200 мг 2 рази на день продовж 10 днів із перервою у 20 днів упродовж 3-х місяців. Після проведеного лікування ДНК C. trachomatis була ідентифікована лише в чотирьох (13,3%) хворих, причому тільки в зішкрібах слизових урогенітального каналу. Після лікування спостерігалося вірогідне зниження концентрації IgA C. trachomatis (в 1,78 раза), низькоавідних антитіл (в 1,36 раза), основного білку зовнішньої мембрани C. trachomatis (у 2,29 раза) та HSP-60 (у 2,05 раза), рівнів загального сироваткового IgA (в 1,67 раза), IL2 (в 1,50 раза). Клінічна, протибактеріальна та імунологічна ефективність лікування склала 86,7%.

Хворі на САХ з активною фазою хронічної HSV1/2-інфекції отримували ацикловір у дозі 1600 мг 2 рази на день впродовж 21 дня у вигляді трьох курсів із перервою між курсами в один місяць. Після лікування в жодного пацієнта не виявлялася ДНК вірусів одночасно в трьох біосередовищах (крові, слині та зішкрібі). У 13 пацієнтів (28,8%) була виявлена ДНК HSV1/2 в одному чи двох середовищах (слині і/або зішкрібі). У хворих після лікування знизився рівень специфічних IgM HSV1/2 у 1,50 раза, IgG HSV1/2 – в 1,78 раза ($p<0,05$). Після лікування знизилися рівні ІФН-α у крові та слині (відповідно в 1,44 і 1,52 раза); зменшилася кількість $CD16^+/56^+$-лімфоцитів (у 1,31 раза; $p<0,05$), $CD3^+HLADR^+$-лімфоцитів (в 1,36 раза; $p<0,05$) та збільшилося число $CD4^+25+$-лімфоцитів у 1,21 раза (до лікування – 5,82±0,87%, після лікування – 7,98±1,42%, $p<0,05$). Клініко-імунологічна та противірусна ефективність лікування становила 71,2%.

Хворим на САХ в активній фазі хронічної EBV-інфекції на тлі базового лікування у якості супровідної противірусної терапії був призначений інозин пранобекс (ІП) у дозі 50 мг/кг на добу упродовж 3-х місяців. Після лікування

кількість хворих із ДНК EBV(+) зменшилася у 3,69 раза; рівень IgM VCA EBV – в 1,65 раза ($p<0,05$), IgG VCA EBV та IgG EBNA EBV – відповідно у 2,24 і 2,23 раза. Рівень експресії $TLR9^+$ після лікування зменшилася в моноцитах в 1,70 раза ($p<0,01$), у лімфоцитах – в 1,93 раза ($p<0,001$); прозапальної miR-155 – в 1,40 раза ($p<0,05$), а рівень антизапальної miR-146a підвищився у 2,25 раза ($p<0,001$). Після лікування вміст BART-13 і BART-15 вірогідно зменшився відповідно в 1,74 ($p<0,05$) та 1,56 раза ($p<0,05$), що також підтверджує ефективність противірусного ефекту інозин пранобекс. Після лікування кількість $CD19^+$-лімфоцитів зменшилася в 1,57 раза ($p<0,05$), рівень кріоглобулінів – в 1,92 раза; концентрація ІФН-α у крові (6,51±0,71 пк/мл) і в слині (10,9±0,98 пк/мл) зменшилася відповідно в 1,38 і 1,46 раза ($p<0,05$). Клініко-імунологічна та противірусна ефективність лікування склала 72,9%.

Хворим на САХ із ГІК-синдромом запропонована й апробована схема лікування з використанням кверцитину (корвітин) та фумарину+силімарину (гепабене) на тлі базової терапії. Пацієнти отримували препарат Корвітин у дозі 50 мг на 50 мл ізотонічного розчину хлористого натрію внутрішньовенно краплинно через день № 10; гепабене – по 1 капсулі 3 рази на день. Вказаний курс лікування повторювали три рази упродовж трьох місяців. Після лікування вміст прозапальної miR-155 зменшився у 1,43 раза ($p<0,05$), протизапальної miR-146a – збільшився в 1,25 раза ($p<0,05$); зменшилися: концентрація ЦІК – в 1,29 раза ($p<0,05$), кількість $CD3^+/4^+$-лімфоцитів – в 1,20 раза ($p<0,05$), $CD25^+$-лімфоцитів – в 1,51 раза ($p<0,05$), $CD3^+HLA\ DR^+$-лімфоцитів – в 1,28 раза ($p<0,05$) та збільшилася кількість регуляторних $CD4^+/25^+$-лімфоцитів – у 1,76 рази ($p<0,05$). Окрім цього відбулася стабілізація фагоцитарної активності, що сприяло посиленій елімінації ЦІК. Клініко-імунологічна ефективність вказаної схеми лікування становила 72,8%.

У хворих на САХ із КГС запропонована наступна схема лікування: адеметіонін внутрішньовенно один раз на день (всього 10 ін'єкцій), три курси з перервою у 20 днів упродовж 3-х місяців. За показами проводилася противірусна терапія (ацикловіром або інозин пранобексом, відповідно). Після лікування спостерігалося зменшення вмісту ЦІК у 1,22 раза ($p<0,05$), кріоглобулінів у 1,71 раза ($p<0,05$), спонтанної оксидної здатності нейтрофілів – в 1,63 раза ($p<0,05$); кількості $CD8^+$-лімфоцитів у 1,20 раза ($p<0,05$), В-лімфоцитів – в 1,39 раза ($p<0,05$), $CD16^+/56^+$-клітин – в 1,41 раза ($p<0,05$) та збільшення у 1,49 раза ($p<0,05$) кількості $CD4^+/25^+$-клітин та рівня в С3-компонента комплементу 1,41 раза ($p<0,05$). Клініко-імунологічна ефективність лікування становила 71,2%.

Медикаментозна терапія хворих на САХ з АФС включала: Еноксипарин по 0,4 мл (40 мг) підшкірно 2 рази на день впродовж 14 днів у місяць (3 курси); внутрішньовенні імуноглобуліни (ВВІГ) по 0,8 г/кг три дні, потім 1 раз на місяць 2 місяці підряд. При активованій герпесвірусній інфекції застосовували противірусну терапію (інозин пранобекс або ацикловір, відповідно). Після проведеного лікування у хворих на САХ з АФС спостерігалося збільшення рівня молекул антизапальної miR-146a у 2 рази ($p<0,001$); стабілізація експресії $TLR9^+$ в мононуклеарах та в гранулоцитах ($p<0,05$). У хворих на САХ з АФС

було зазначено зменшення спонтанної оксидної здатності нейтрофілів в 1,36 раза ($p<0,05$) і збільшення стимульованої оксидної здатності моноцитів – в 1,22 раза ($p<0,05$), зниження кількості $CD8^+$-лімфоцитів – у 1,59 раза ($p<0,05$), В-лімфоцитів – в 1,21 раза ($p<0,05$), концентрації ЦІК – в 1,70 раза ($p<0,01$) та збільшення вмісту С3-компонента комплементу – в 1,39 раза ($p<0,05$), рівнів ІФН-α у крові та слині відповідно – в 1,45 раза ($p<0,05$) та 1,61 раза ($p<0,05$). Клініко-імунологічна ефективність лікування була оцінена в 66,7%.

Лікування хворих на САХ із реагіновим гіперIgE синдромом включало застосування антигістамінного препарату групи левоцетиризинів (5 мг) за наступною схемою: 1-й місяць – 4 таблетки на день, 2-й місяць – по 3 таблетки на день, 3-й місяць – 2 таблетки на день, 4-й місяць – 1 таблетка на день. Оскільки в більшості (80,2%) хворих на САХ із гіперIgE синдромом діагностована активна фаза хронічної EBV- і/або HSV1/2-інфекції на тлі застосування базової терапії проводилося противірусне лікування з призначенням інозин пранобекс або ацикловіру за вище вказаними схемами, відповідно Після проведеного комплексного лікування спостерігалося зменшення рівнів загального сироваткового IgE в 1,58 раза ($p<0,05$), антизапальної miR-146a – в 1,40 раза ($p<0,05$), кількості В-лімфоцитів – в 1,37 раза ($p<0,05$), $CD3^+HLA\ DR^+$-лімфоцитів – в 1,29 раза ($p<0,05$), $CD25^+$-лімфоцитів з експресованим рецептором до ІЛ-2 – в 1,35 раза ($p<0,05$) та зниження рівня IL4 – в 1,59 раза ($p<0,01$), IL5 – в 1,45 раза ($p<0,05$). Після проведеного лікування еозинофілія спостерігалася тільки в 11 (12,1%) хворих на СВ, тобто зменшилась у 8,27 раза. Клініко-імунологічна ефективність лікування становила 70,3%

На основі проведення персоніфікованих клінічних, лабораторних інфектологічних, імунологічних та молекулярно-генетичних досліджень у хворих на САХ вдалося виокремити різни патогенетичні групи імунопатологічних синдромів, визначити причини та імунні, імунозалежні молекулярно-генетичні механізми їх формування, вирішити завдання щодо вчасної їх діагностики з використанням запропонованих прогностичних чинників ризику їх розвитку, оцінити фармакотератевтичну та фармакоекономічну доцільність терапії супроводу і запропонувати раціональні етіологічні та патогенетичні схеми їх лікування.

.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукової проблеми сучасної медицини, а саме, оптимізація діагностики та розробка підходів до комплексної терапії супроводу хворих на системні аутоімунні хвороби на основі вивчення імунних та молекулярно-генетичних імунозалежних механізмів формування імунопатологічних синдромів.

1. Унаслідок експериментального моделювання персистентної хламідійної інфекції in vitro встановлено, що C. trachomatis Ugc, виділена за умов присутності пеніциліну, формує аберантні форми та реорганізовується у

типові елементарні та ретикулярні тільця з наступним розвитком маніфестної інфекції, виявляючи антиапоптозну дію.

2. Активна фаза хронічної хламідійної інфекції була діагностована в 40,0% у хворих на САХ, в основному в зішкрібах слизових оболонок урогенітального каналу (90,0%), переважно серед хворих на РА (51,4%); у хворих із синдромом активованої C. trachomatis встановлена більша концентрація специфічних IgA (у 3,20 раза), низькоавідних антитіл (у 2,28 раза), білку теплового шоку – 60 (у 2,05 раза), білку зовнішньої мембрани (у 2,82 раза), загального рівня IgA (у 1,42 раза), експересії $TLR9^+$ в гранулоцитах (у 1,75 раза), рівня IL2 (в 1,31 раза), кількості NK-клітин (у 1,29 раза), зниження спонтанної (у 1,57 раза) і стимульованої захоплюючої здатності нейтрофілів (у 1,31 раза) порівнюючи з хворими на САХ без синдрому активованої Chlamydia trachomatis.

3. Синдром активованої HSV1/2-інфекції діагностований у 22,8% хворих на САХ, у яких порівнюючи з пацієнтами з латентною фазою HSV1/2-інфекції, встановлено більша концентрація специфічних IgM HSV1/2 (у 6,57 раза) та IgG HSV1/2 (у 9,09 раза), посилена експресія $TLR9^+$ в моноцитах і лімфоцитах (відповідно в 1,50 та 1,69 раза), збільшена кількість NK-клітин (у 1,51 раза), Т-цитотоксичних лімфоцитів (у 1,23 раза), $CD3^+HLA^+$–лімфоцитів (в 1,45 раза); вищий рівень загального IgE (в 1,29 раза) та зниження стимульованої оксидної здатності моноцитів (в 1,21 раза); більш виражені змінами вказаних показників виявлені у хворих на СЧВ і ПХ.

4. Синдром активованої EBV-інфекції діагностований у 62,1% хворих на САХ ,у яких порівнюючи з хворими на САХ у латентній фазі EBV-інфекції виявилися: більші рівні IgM VCA (у 3,55 рази), IgG VCA (у 4,86 раза), вміст miR-155 (у 1,75 раза), наявні молекули miR-BART-13, посилення експресії TLR9 в моноцитах (у 2,88 раза; $p<0,01$), у лімфоцитах (у 2,08 раза; $p<0,01$); збільшення кількості $CD3^+/8^+$-лімфоцитів (у 1,29 раза), $CD19^+$-лімфоцитів (у 1,35 раза), $CD4^+/25^+$-лімфоцитів (у 1,81 раза), рівнів кріоглобулінів (у 2,14 раза), ІНФ-α у крові (у 1,35 раза), у слині (в 1,67 раза) та зменшення в 1,26 раза спонтанної захоплюючої здатності моноцитів; особливо значущі зміни вказаних показників були у хворих на СЧВ.

5. Синдром гіперімунокомплексемії діагностований у 67,7% хворих на САХ; порівнюючи з хворими на САХ із нормальним рівнем ЦІК виявлено: підвищення рівнів miR-155 (у 1,50 раза), експресії TLR9 в моноцитах (у 1,86 раза) та лімфоцитах (в 1,42 раза), спонтанної оксидної здатності нейтрофілів (у 1,67 раза), кількості Т-хелперів (у 1,21 раза), $CD3^+HLA\ DR^+$-лімфоцитів (у 1,36 раза), рівня кріоглобулінів (у 2,47 раза), посилення апоптозу гранулоцитів (у 1,49 раза), моноцитів (у 1,41 раза) і лімфоцитів (у 1,31 раза), а також зниження рівнів miR-146a (у 1,50 раза), С3-компонента комплементу (в 1,55 раза), зменшення стимульованої захоплюючої здатності моноцитів (у

1,24 раза), кількості $CD4^+$ $CD25^+$-лімфоцитів (в 1,25 раза); найбільш значущі зміни вище вказаних показників спостерігалися у хворих на СВ і СЧВ.

6. Кріоглобулінемічний синдром був ідентифіковний 31,1% хворих на САХ, у яких порівнюючи з хворими на САХ із нормальним рівнем кріоглобулінів виявлено: підвищену експресію TLR9 в моноцитах (у 1,71 раза) та лімфоцитах (в 1,24 раза), більшу спонтанну (у 1,67 раза) і стимульовану (у 1,21 раза) оксидну здатність нейтрофілів, збільшення кількості NK-клітин (у 1,38 раза), $CD8^+$-лімфоцитів (у 1,21 раза), зниження рівня miR-146a (у 1,56 раза) та кількості регуляторних $CD4^+/25^+$-клітин (у 1,49 раза); більш значущі зміни вказаних показників спостерігались у хворих на СВ.

7. Антифосфоліпідний синдром був ідентифікований у 15,0% хворих на САХ, у яких порівнюючи з хворими на САХ без АФС було встановлено: збільшення рівня miR-155 (в 1,50 раза), вищу експресію TLR9 у моноцитах (у 1,83 раза), лімфоцитах (у 1,29 раза) та гранулоцитах (у 1,77 раза), збільшення кількості нейтрофілів зі спонтанною оксидною здатністю (у 1,45 раза), $CD8^+$-лімфоцитів (у 1,29 раза), В-лімфоцитів (у 1,51 раза), активованих лімфоцитів із рецептором до IL2 (в 1,48 раза), $CD3^+$HLA DR^+-лімфоцитів (в 1,37 раза); вмісту ЦІК (у 1,34 раза), IFN-α в крові і слині (відповідно в 1,29 і в 1,59 раза); зниження вмісту С3-компонента комплементу (в 1,38 раза), молекул miR-146a (в 1,25 раза), стимульованої оксидної здатності моноцитів (в 1,20 раза); більш значущі зміни вказаних показників спостерігалися у хворих на СЧВ.

8. Реагіновий гіперIgE синдром діагностований у 23,9% хворих на САХ, серед яких еозинофілія була виявлена у 46,1% хворих; порівняно з хворими на САХ із нормальним вмістом IgE та еозинофілів встановлено підвищення кількості В-лімфоцитів (в 1,44 раза), лімфоцитів із рецептором IL2 (в 1,32 раза); $CD3^+$HLA DR^+-лімфоцитів (в 1,37 раза); концентрації IL4 (у 1,46 раза), IL5 (у 1,49 раза) та зниження вмісту IL10 (в 1,59 раза); більш значущі зміни вказаних показників були виявлені у хворих на СВ.

9. На основі методу логістичної регресії з використанням результатів імунологічних та молекулярно-генетично даних розроблені способи персоніфікованого прогнозування ризику розвитку імунопатологічних синдромів у хворих на САХ.

10. Проведені комплексні фармакоекономічні, клініко-фармакологічні та нормативно-правові дослідження терапії супроводу основних ІПС у хворих на САХ дають можливість приймати адміністративні та управлінські рішення з врахуванням персоніфікованих особливостей пацієнта.

11. Залежно від виду ІПС хворих на САХ рекомендована раціональна доказова етіологічна та патогенетична терапія супроводу з доказовою ефективністю: при синдромі активованої Ch. trachomatis інфекції – 86,7%, синдромі активованої HSV1/2-інфекції – 71,2%, синдромі активованої EBV-інфекції – 72,9% гіперімунокомплексному синдромі – 72,8%,

кріоглобулінемічному синдромі – 72,9%, антифосфоліпідному синдромі – 66,7%, реагіновому гіперIgE синдромі – 70,3%.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У хворих на САХ рекомендовано проводити ранню діагностику наступних ІПС: імунодефіцитного – синдромів активованих інфекцій (C. trachomatis-, HSV1/2- та EBV-інфекції); аутоімунного (гіперімунокомплексного, кріоглобулінемічного, антифосфоліпідного) та алергічного (гіперIgE реагінового, еозинофільного).

2. У хворих на САХ рекомендовано проводити молекулярно-генетичні дослідження з визначенням ДНК C. trachomatis-, HSV1/2- та EBV вірусу одночасно в трьох біологічних середовищах (кров, слина, зішкріб) та дослідження специфічного антитілогенезу.

3. Запропоновано математичну модель персоніфікованого прогнозування ризику розвитку ІПС на основі імунологічних та молекулярно-генетично обстежень пацієнтів із САХ із використанням методу логістичної регресії.

4. Із врахуванням фармакоекономічної доцільності рекомендовано застосування у хворих на САХ раціональну доказову терапії супроводу ІПС: при синдромі активованої C. trachomatis-інфекції – гатіфлоксациин упродовж 3-х місяців; при синдромі активованої HSV1/2-інфекції – ацикловір 1600 мг три курси; при синдромі активованої EBV-інфекції – інозин пранобекс упродовж 3-х місяців; при гіперімунокомплексному синдромі – кверцитин внутрішньовенно, гепабене, три курси упродовж 3-х місяців; при кріоглобулінемічному синдромі – адеметіонін внутрішньовенно три курси упродовж 3-х місяців; при антифосфоліпідному синдромі – еноксипарин та внутрішньовенні імуноглобуліни упродовж 3-х місяців; при реагіновому гіперIgE синдромі – препарати групи левоцетиризинів (5 мг) упродовж 3-х місяців за титрувальною схемою; при аутоімунних та реагіновому синдромах за показами проводити противірусну терапію.

5. Для визначення ефективності противірусного лікування при синдромі активованої EBV-інфекції пропонується визначення вірусних miR-EBV BART-13.

6. Використовувати ABC- та VEN-аналізи для планування витрат на лікарські засоби в лікувальних закладах, УОЗ із метою проведення раціональної терапії супроводу ІПС у хворих на САХ.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті в наукових фахових виданнях України:

1. Гончаренко В. В., Джораєва С. К., **Гайдучок І. Г.,** Волков Т. О., Волянський А. Ю. Особливості впливу збудників родини Chlamydiaceae на життєздатність перещеплюваних клітин різного походження. *Інфекц. хвороби*. 2011. № 4. С. 50-54. doi: 10.11603/1681-2727.2011.4.618. *(Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач дослідження, проведення експериментів, статистична обробка результатів, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті).*

2. Чоп'як В. В., **Гайдучок І. Г.,** Ломіковська М. П. Експериментальний хламідіоз. *Проблеми екол. та мед. генетики і клін. імунології*. 2012. Вип. 6(114). С. 105–116. *(Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні та аналізі літературних даних, їх систематизуванні, написанні статті)*.

3. Гайдучок І. Г. Система шаперонів при хламідійній інфекції. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2012. № 1. С. 118–122.

4. Горбаль Н. М., Іщейкін К. Е., Потьомкіна Г. О., **Гайдучок І. Г.,** Кріль І. Й., Чоп'як В. В. Моніторинг синтезу IFN-α на місцевому та системному рівнях у хворих на рецидивуючу просту герпесвірусну інфекцію. *Проблеми екології та медицини*. 2018. Т. 22, № 5-6. С. 3–9. *(Дисертант приймав участь у теоретичному обґрунтуванні, формулюванні задач дослідження та інтерпретації результатів).*

5. **Гайдучок І. Г.,** Ліщук-Якимович Х. О. Біофлавоноїди та імунорегуляторні зміни у хворих на системні аутоімунні захворювання. *Імунологія та алергологія.* 2019. №. 1. С. 38–45. *(Дисертантом проведено підбір, аналіз та систематизація матеріалу).*

6. Горбаль Н. М., Іщейкін К. Е., Потьомкіна Г. О., **Гайдучок І. Г.,** Кріль І. Й., Чопяк В. В. Особливості продукції IFN-α у хворих на рецидивуючу герпесвірусну інфекцію 1-го та 2-го типів. *Сімейна медицина*. 2019. № 3(83). С. 37–42. *(Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні та аналізі літературних даних, їх систематизуванні, написанні статті)*.

7. **Гайдучок І. Г.,** Федоров Ю. В., Ліщук-Якимович Х. О., Пукаляк Р. М., Могільницька Л. А. Бігуаніди та імунні зміни у хворих на системні захворювання сполучної тканини з метаболічним синдромом. *Експерим. та клін. фізіологія і біохімія*. 2019. № 4(88). С. 29–37. (*Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми, набір хворих, узагальнення результатів, підготовка матеріалів до друку).*

8. **Гайдучок І. Г.,** Федоров Ю. В., Ліщук-Якимович Х. О., Пукаляк Р. М. Стан гуморального імунітету у хворих на системні захворювання сполучної тканини з активованою хронічною простою герпетичною інфекцією. *Імунологія та алергологія*. 2020. № 1. С. 64–71. *(Автором проведено огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми та аналіз отриманих даних).*

9. Горбаль Н. М., Чопяк В. В., Синенький О. В., **Гайдучок І. Г.** Особливості фенотипового розподілу лімфоцитів та їх активізаційних маркерів у пацієнтів із інфекцією спричиненою вірусом простого герпесу та системними захворюваннями сполучної тканини. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv*

National University. Ser. Medicine. 2020. Iss. 40. P. 23–32. *(Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні та аналізі літературних даних, їх систематизуванні, написанні статті).*

10. **Гайдучок І. Г.,** Федоров Ю. В., Ліщук-Якимович Х. О., Пукаляк Р. М. Особливості клітинного імунітету у хворих на системні захворювання сполучної тканини з хронічною активованою простою герпетичною інфекцією. *Буковин. мед. вісн*. 2020. Т. 24, № 1(93). С. 46–53. *(Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач дослідження, проведення експериментів, статистична обробка результатів, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті).*

11. **Гайдучок І. Г.,** Зубченко С. О., Юр'єв С. Д., Чопяк В. В. Оцінка клінічної ефективності алергенімунотерапії у пацієнтів з алергічними хворобами. *Імунологія та алергологія: наука і практика*. 2020. № 3-4. С. 71–78. *(Особистий внесок здобувача: участь в обговоренні та аналізі літературних даних, їх систематизуванні, написанні статті).*

12. **Гайдучок І. Г.,** Ліщук-Якимович Х. О. Тактика ведення хворих на системні автоімунні хвороби в активній фазі хронічної інфекції, викликаної вірусами простого герпесу. *Acta Medica Leopoliensia*. 2020. Т. 26, № 2-3. С. 21–27. (*Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми, набір хворих, узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку).*

13. Ємченко Я. О., Іщейкін К. Є., Кайдашев І. П., **Гайдучок І. Г.** Піоглітазон у лікуванні хворих з коморбідністю псоріатичної хвороби та аліментарного ожиріння. *Укр. журн. дерматології, венерології, косметології*. 2021. № 1. С. 5–14. *(Особистий внесок здобувача:корекція статті).*

14. Ємченко Я. О., Іщейкін К. Є., Кайдашев І. П., Безега О. В., **Гайдучок І. Г.** Дослідження взаємозв'язку циркадного ритму з тяжкістю перебігу псоріазу та ожиріння. *Acta Medica Leopoliensia*. 2021. Т. 27, № 1-2. С. 22-29. *(Особистий внесок здобувача: корекція статті).*

15. Lishchuk-Yakymovych K., **Hayduchok I.,** Ishcheikin K., Chopyak V. Immune-related mechanisms, molecular and genetic characteristics of patients with the systemic connective tissue diseases with cryoglobulinemic syndrome. *Medical sciences*. 2021. № 1. P. 115-122. *(Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач дослідження, проведення експериментів, статистична обробка результатів, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті).*

16. **Hayduchok V. O.,** Shapovalova K. E., Ishcheikin V. V., Chopyak V. V., Shapovalov (JR.) V. V. Pharmaeconomic approaches for pharmacotherapy of Rheumatoid arthritis. *Likars'ka Sprava*. 2021. No 1-2. P. 54–63. doi: 10.31640/JVD.12.2021. (*Здобувачу належить ідея дослідження, огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми, набір хворих, узагальнення і тлумачення отриманих результатів, підготовка матеріалів до друку).*

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації у зарубіжних виданнях та у виданнях, що входять до міжнародних наукометричних баз:

17. **Гайдучок І. Г.,** Ломіковська М. П., Потьомкіна Г. О., Зубченко С. О., Кріль І. Й., Іщейкін К. Є., Чопяк В. В. Особливості експресії TLR9 на імунокомпетентих клітинах у хворих на реактивний артрит з хронічною Епштейна–Барр вірусною інфекцією. *Світ медицини та біології*. 2020. № 1(71). С. 83–88 (**Web of Science**). (*Особистий внесок здобувача: збір матеріалу, узагальнення отриманих результатів, підготовка тексту статті*).

18. **Haiduchok I. H.,** Horbal N. M., Potemkina G. O., Fedorov Y. V., Chopyak V. V. Recurrent herpes simplex evaluation of interferonogenesis at the local and systemic levels. *Світ медицини та біології*. 2021. No 2(76). P. 193–197. doi: 10.26724/2079-8334-2021-2-76-193-197. **(Web of Science)** *(Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач дослідження, проведення експериментів, статистична обробка результатів, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті)*.

19. **Hayduchok I.** Pharmacotherapy of immunopathological syndromes among patients with systemic lupus erythematosus based on ABC/VEN analysis. *Acta Scientific Medical Science*. 2021. Vol. 5, Iss. 6. P. 67–73. doi: 10.31080/ASMS 2020.05.0925.

20. **Hayduchok I.** Pharmacotherapy of Systemic Vasculitis Combined with Cryoglobulinemic Syndrome using Pharmacoeconomic Approaches. *Global Journal of Health Science*. 2021. Vol. 13, No 7. P. 78–88. doi: 10.5539/gjhs. v13n7p78 2021. Vol.44 (1). P.252-262. doi:https://doi.org/10.23856/4430 (**Index Copernicus**).

21. **Hayduchok I.** Pharmacotherapy of Systemic autoimmune diseases in conditions of the COVID-19 pandemic: innovative experimental study. *Science Review*. 2021. Vol.13 (38). P.1-7. (*Science Review*.https://doi.org/10.31435/rsglobal_sr/30072021 (**Index Copernicus**)

22. **Hayduchok I.** The use of hepatoprotectors in the pharmacotherapy of comorbid vasculitis with cryoglobulinemic syndrome. *Scientific journal of Polonia university*. 2021. Vol.44 (1). P.252-262. doi:https://doi.org/10.23856/4430

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

23. **Гайдучок І. Г.,** Гончаренко В. В., Джораєва С. К., Волков Т. О. Експериментальне моделювання персистуючої хламідійної інфекції in vitro. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності*: матеріали XV з’їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 109–110. (*Особисто здобувачем здійснені статистична обробка та аналіз отриманих результатів, написання тез*).

24. **Гайдучок І. Г.,** Джораєва С. К., Мавров Г. І., Гончаренко В. В., Куйбіда Л. Ю., Кучма М. В., Волянська Н. П., Гушилик Б. І., Чопяк В. В. Удосконалення методів культуральної мікробіологічної діагностики хламідіозів. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності*: матеріали XV з’їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 141–142. (*Здобувачем зібрано матеріал, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів*)

25. **Гайдучок І. Г.,** Менкус О. В., Пономаренко С. В., Порт О. В., Свидюк А. И., Мартіросян І. О. Антилізоцимна активність мікроорганізмів, як фактор персистентції при захворюванні на ревматоїдний артрит. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності*: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 194–198. (*Здобувачем проведено клінічне дослідження, статистичну обробку, сформульовано висновки*)

26. **Гайдучок И. Г.,** Джелали В. В., Волянський А. Ю. Волянський Д. Л., Конорева Е. С., Вальчук С. И., Глазунова Л. И. Биосенкор на основе мономолекулярного слоя антител stapylococcys aureus для регистрации антигенов stapylococcys aureus. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності*: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 199. (*Здобувачем зібрано матеріал, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів*)

27. **Гайдучок И. Г.,** Нестеренко А. М., Кучма И. Ю., Коляда О. Н. Влияние H.Influenzae и C.Albicans на синтез цитокинов мононуклеарними клетками периферической крови in vitro при хроническом аденоидите. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності*: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 206. (*Здобувачем проведено клінічне дослідження, статистичну обробку, сформульовано висновки*)

28. **Гайдучок І. Г.,** Волянський А. Ю., Давидова Т. В., Кучма І. Ю. Зв'язок між кількісним складом та імуногенністю протигрипозних вакцин. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності*: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 207. (*Здобувачем проведено клінічне дослідження, статистичну обробку, сформульовано висновки*)

29. **Гайдучок І. Г.,** Колотова Т. Ю., Давидова Т. В., Мізін В. В., Менкус О. В., Кучма А. Ю., Волянський І. Ю., Хданова О. В. Означення механізмів генетичної мінливості мікробів як основа для цілеспрямованого конструювання імунобіологічних засобів. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності*: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 210. (*Здобувачем зібрано матеріал, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів*)

30. **Гайдучок І. Г.,** Волков А. А., Кучма М. В., Номеровченко В. В., Гушилик Б. И., Корнеев А. И. Сравнительная характеристика продукции противовоспалительных цитокинов и иммунофенотипа лимфоцитов крови при хирургическом сепсисе. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і*

паразитарних систем провідних інфекцій сучасності: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 211. (*Автором проведено огляд сучасних літературних джерел з даної проблеми та аналіз отриманих даних*).

31. **Гайдучок І. Г.,** Солонина Н. Л., Маслянчук О. А., Волянська Н. О., Черняєва Т. А., Пантьо В. В., Гушилик Б. І. Ступінь впливу похідних четвертинного амонію на елімінацію R-плазмід. *Проблеми та еволюція епідемічного процесу і паразитарних систем провідних інфекцій сучасності*: матеріали XV з'їзду укр. наук.-мед. тов-ва мікробіологів, епідеміологів та паразитологів ім. Д. К. Заболотного, 2011, 23-25 листоп., м. Харків. Харків, 2011. С. 216. (*Здобувачем зібрано матеріал, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів*)

32. **Гайдучок І. Г.,** Петрова О. А., Бузинна Ю. Б., Мельник А. Л. Роль клінічно значущих патогенів у розвитку інфекційних та соматичних захворювань. *Анали Мечников. ін-ту*. 2012. № 4: Стратегія і тактика боротьби з інфекційними захворюваннями: міжнар. наук.-практ. конф., 17-18 жовт. 2012, м. Харків. С. 82. (*Здобувачем зібрано матеріал, проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів*)

33. **Гайдучок І. Г.** Хронічна хламідійна інфекція та процеси апоптозу лейкоцитів крові. *Таврич. мед.-биол. вестн*. 2012. Т. 15, № 3, (ч. 2). С. 316.

Список друкованих робіт (інформаційні листи, патенти, підручники, монографії) 2008-2021 р.р.

34. **Гайдучок І. Г.,** Федорів Я.-Р. М., Регеда М. С., Філіп'юк А. Л., Грицко Р. Ю., Регеда М. М. Хвороби органів дихання: навч. посіб. Львів: Магнолія, 2011. 480 с.

35. **Гайдучок І. Г.,** Чопяк В. В., Толстяк Я. Ф., Іщейкін К. В., Синенький О. В. Системний червоний вовчак: діагностика, лікування, профілактика: монографія. Львів: ЗУКЦ, 2019, 270 с.

36. **Гайдучок І. Г.,** Регеда М. С., Кресюк В. Й., Фрайт В. М. Невідкладні стани: підручник. Вид. четверте, доп. та пер. Львів: Магнолія, 2019. 847 с.

37. **Гайдучок І. Г.,** Шаповалова В. О., Шаповалов В. В., Шаповалов Вал. В., Зброжек С. І. Навчальний план та програма циклу тематичного удосконалення «Особливості діяльності закладів охорони здоров'я під час карантину, спричиненого коронавірусом SARS-CoV-2». Харків: ХМАПО, 2020. 19 с.

38. **Гайдучок І. Г.,** Шаповалова В. О., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В. Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії ревматоїдного артриту: інформ. лист про нововведення, № 36. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2021, 7 с.

39. **Гайдучок І. Г.,** Шаповалова В. О., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В. Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії

системного червоного вовчака: інформ. лист про нововведення, № 37. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2021. 7 с.

40. **Гайдучок І. Г.,** Шаповалова В., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В. Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії васкуліту Шенлейн-Геноха: інформ. лист про нововведення. № 64. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2021. 7 с.

41. **Гайдучок І. Г.,** Шаповалова В. О., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В. Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії псоріатичних та ентеропатичних артропатій: інформ. лист про нововведення, № 65. Київ : Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2021. 7 с.

42. **Гайдучок І. Г.,** Шаповалова В. О., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В. Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії захворювань за МКХ-10 N30: інформ. лист про нововведення, № 223. Київ : Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2020. 6 с.

43. **Гайдучок І. Г.,** Шаповалова В. О., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В. Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії розладів здоров’я (МКХ-10 N92): інформ. лист про нововведення, № 224. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2020. 7 с.

44. **Гайдучок І. Г.,** Шаповалова В. О., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В. Режим контролю лікарських засобів для фармакотерапії коронавірусної хвороби (COVID-19) у хворих на системні захворювання: інформ. лист про нововведення, № 225. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2020. 6 с.

45. **Гайдучок І. Г.,** Шаповалова В. О., Шаповалов Вал. В., Шаповалов В. В. Режим контролю антибактераільних лікарських засобів для фармакотерапії коронавірусної хвороби (COVID-19) у пацієнтів з дуальними розладами: інформ. лист про нововведення, № 230. Київ: Укрмедпатентінформ МОЗ України, 2020. 6 с.

Наукові праці, що додатково відображають зміст дисертації:

46. **Гайдучок І. Г.,** Суходуб Л. Б., Волянський А. Ю., Суходуб Л. Ф., Гушилик Б. І., Казмірчук В. В., Шульга Н. М., Поволокіна І. В., Парусов А. В. Біосумісні кальцій-фосфатні покриття для металевих імплантантів. *Анали Мечников. ін-ту*. 2011. № 4. С. 252–257. *(Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач дослідження, проведення експериментів, статистична обробка результатів, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті).*

47. **Гайдучок І. Г.,** Гончаренко В. В., Джораєва С. К., Кучма І. Ю., Мельник А. Л., Пилюгін С. В., Волянський А. Ю., Волков Т. О., Лахман С. М., Первомайська О. Е. Особливості культивування збудників хламідіозів на перещеплюваній лінії клітин McCoy з використанням амінокислот. *Вет. медицина*. 2011. Вип. 95. С. 333–335. *(Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач дослідження, проведення експериментів, статистична обробка результатів, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті)*.

48. **Гайдучок І. Г.,** Джораєва С. К., Волков Т. О., Пилюгін Ю. Б., Бузинна Ю. Б., Гушилик Б. І. Оригінальні підходи до удосконалення методів ізоляції екстрагенітальних хламідій від людей і тварин. *Вет. медицина*. 2013. Вип. 97. С. 68–70. *(Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач дослідження, проведення експериментів, статистична обробка результатів, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті).*

49. **Hayduchok I.,** Shapovalov V. Organizational and legal measures of state control of reforming and modernizing the health care on principles of pharmaceutical and medical law. *Actual Problems of Medicine and Pharmacy*. 2020. Vol. 1(1-2). P. 29-38. URL: https://apmplmi.com/index.php/apmp/article/view/11 (date of the view: 15.01.2021) (In Ukrainian). *(Особистий внесок здобувача: участь у формулюванні задач дослідження, проведення експериментів, статистична обробка результатів, участь в обговоренні та інтерпретації результатів, написання статті).*

АНОТАЦІЯ

Гайдучок І. Г. Імунопатологічні синдроми у хворих на системні аутоімунні хвороби: імунопатогенез та тактика ведення. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.08 – імунологія та алергологія. – Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, 2021.

У дисертаційній роботі представлено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукової проблеми сучасної медицини, а саме оптимізація діагностики та розробка підходів до комплексної терапії супроводу хворих на системні аутоімунні хвороби (САХ) на основі вивчення імунних та молекулярно-генетичних механізмів формування імунопатологічних синдромів (ІПС). Встановлена частота ІПС у хворих на САХ. Досліджена роль miR146a, miR155, BART-13, BART-15, TLR9 імунних клітин, їх апоптозу. Проаналізована активність фагоцитів, лімфоцитів, синтез IL2, IL4, IL5, IL10. Запропоновані персоніфіковані моделі ризику формування ІПС у хворих на САХ. Обгрунтована фармакотерапевтична та фармакоекономічна доцільність раціональної терапії супроводу ІПС на тлі базового лікування САХ.

Ключові слова: системні аутоімунні хвороби, імунопатологічні синдроми, miR155, 146a, BART-13,-15, TLR9, фармакоекономіка, раціональна терапія супроводу.

ABSTRACT

Hayduchok I. H. Immunopathological syndromes in patients with systemic autoimmune diseases: immunopathogenesis and patient surveillance. – Manuscript.

The thesis for the scientific degree of the doctor of medical sciences in specialty 14.03.08 – Immunology and Allergology – Danylo Halytsky Lviv National Medical University, V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, 2021.

The thesis is dedicated to the study of the immune – dependent and molecular genetic mechanisms of immunopathological syndromes (IPS) in patients with systemic autoimmune diseases, the study of their prevalence and management of such patients with assessment of pharmacotherapeutic and pharmacoeconomic feasibility of concomitant therapy of these syndromes.

In addition, it was performed the experimental modeling of persistent Chlamydial infection in vitro and in vivo to study the reactivation of infection in models and to assess the role of apoptosis in the formation of persistent forms of Chlamydial infection. It was found that the strain C. trachomatis showed a clear antiapoptotic effect, and isolated from the penicillin system aberrant forms of C. trachomatis are reorganized into the typical elementary and reticular bodies with the subsequent development of manifest infection, which severity depends on the pathogenic potential of microorganism.

It was performed personalized clinical, laboratory, infectious, immunological investigations of 445 patients with systemic autoimmune diseases (SAD). Based on the results of the study, there were identified the following groups of immunopathological syndromes: 1) the syndrome of activated infections (C. trachomatis-, HSV1/2- and EBV-infections); 2) autoimmune syndromes (hyperimmunocomplex, cryoglobulinemic, antiphospholipid); 3) hyperIgE reaginic syndrome. There were analyzed the reasons of the development and frequency rates of comorbid immunopathological syndromes in patients with SAD in general and in some autoimmune diseases like systemic lupus erythematosus, systemic vasculitis, rheumatoid arthritis, psoriasis. The prevalence rates of immunopathological syndromes for patients with SAD are as follows: 1) syndrome of activated C. trachomatis infection – 40.0%; 2) syndrome of activated HSV1/2 infection – 22.8%; 3) syndrome of activated EBV infection – 62.1%; 4) hyperimmunocomplex syndrome – 67.7%; 5) cryoglobulinemic syndrome – 31.1%; 6) antiphospholipid syndrome – 15.0%; 7) hyperIgE reaginic syndrome – 23.9%. The dominant role in the development of C. trachomatis-, HSV1/2- and EBV-infection has been established, which may affect the development of autoimmune and reaginic syndromes. It was studied the role of miR146a and miR155 and TLR9 expression by monocytes, lymphocytes and granulocytes provided by immunopathological syndromes in patients with different types of SAD. It was studied the level of miR EBV (BART-13 and BART-15) in patients with SAD and with activated EBV infection, which rate can be used as a criterion of infection activation and / or treatment efficacy. It was extended the knowledge about the state of phagocytic activity of neutrophilic granulocytes and monocytes, population, subpopulation composition of lymphocytes, their activation markers provided by different IPS in patients with different types of SAD, including after the treatment. It was improved the understanding of participation of IFN-α at the systemic and local levels provided by the syndromes of activated infections, autoimmune and hyperIgE reaginic syndrome in patients with different nosologies of SAD. Also it was conducted an in-depth comparative analysis of the functional activity of Th1-, Th2-, Th3-lymphocytes provided by IPS based on the synthesis of IL2, IL4, IL5, IL10. For the first time it was made the analysis of granulocytes

apoptotic activity, as well as monocytes and lymphocytes in the background of hyperimmunocomplex syndrome with establishment of especially significant changes of apoptotic activity in patients with SLE and SV. Firstly were proposed personalized mathematical models of the risk of IPS development in patients with SAD. It was suggested etiotropic and pathogenetic therapy depends on the basic treatment and concomitant IPS in patients with SAD. It was proved and substantiated the pharmacotherapeutic and pharmacoeconomic expediency of its application.

Key words: systemic autoimmune diseases, immunopathological syndroms, miR155, miR146a, BART-13,-15, TLR9, pharmacoeconomics, rational concomitant therapy.

СПИСОК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АФС – антифосфоліпідний синдром;
АФТ – антифосфоліпідні антитіла;
ГІКС – гіперімунокомплексний синдром;
ІНФ-α – інтерферон альфа;
ІПС – імунопатологічний синдром;
ЛЗ – лікарські засоби;
КГ – кріоглобуліни;
КГС – кріоглобулінемічний синдром;
ПЛР – полімеразна ланцьогова реакція;
ПХ – псоріатична хвороба;
РА – ревматоїдний артрит;
САХ – системні аутоімунні хвороби;
СВ – системні васкуліти;
СЧВ – системний червоний вовчак;
ЦІК – циркулюючі імунні комплекси;
ВВІГ – внутрішньовенні імуноглобуліни;
BART – мікро-РНК Епштейна-Барр вірусу;
C. trachomatis – Chlamydia trachomatis;
CD – кластери диференціації клітин;
EBV – Епштейна-Барр вірус;
Ig – імуноглобуліни;
IL – інтерлейкіни;
HSV1/2 – віруси простого герпесу 1 і 2 типів;
HSP-60 – білок теплового шоку Chlamydia trachomatis;
miR – мікроРНК (miRs) – невеликі молекули некодованої РНК, що здатні регулювати різноманіині біологічні процеси;
MOMP – білок зовнішньої мембрани Chlamydia trachomatis;
Th1-, Th2-, Th3 – Т-хелпери 1, 2, 3 типів;
TLR9 (англ. *Toll like receptor 9*) – білок, який кодується однойменним геном, розташованим на короткому плечі 3-ї хромосоми;
Treg – Т-регуляторні клітини.