

**ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНІВ МСР-1 У ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ
ВИКЛИКАНИЙ ВІРУСОМ ЕПШТЕЙНА-БАРР****Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна (м. Харків, Україна)****t.lyadova@karazin.ua**

Роль вірусу Епштейна-Барр (ВЕБ) у виникненні імуносупресивних, аутоімунних, онкологічних та різноманітних патологічних станів людини на сьогоднішній день є доведеною та являється предметом наукових дискусій лікарів різноманітних спеціальностей, тому дослідження щодо прогнозування перебігу, наслідків цієї інфекційної патології є вельми актуальними. В процесі патогенезу ВЕБ-інфекції та формуванні імунної відповіді ключову роль відіграють цитокіни, дисбаланс у системі яких є ключовою ланкою імунних порушень при інфекційному мононуклеозі (ІМ). МСР-1 (monocyte chemoattractant protein 1) – цитокін, який відноситься до групи СС-хемокінів (β -хемокінів) і є одним із найважливіших факторів хемотаксису моноцитів у вогнищі запалення.

В роботі досліджено показники імунної відповіді та рівні моноцит-специфічного хемоаттрактанту-1 у хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна-Барр при середньо-тяжкому перебігу хвороби. Дослідження імунограми виявило, що у хворих на ІМ Так, у хворих на ІМ відзначено збільшення вмісту [CD3⁺ – 87,21±3,34%; CD4⁺ – 47,16±1,07%; CD8⁺ – 44,16±3,78%; CD16⁺ – 16,61±0,6; CD20⁺ – 18,91±0,9%; CD25⁺ – 21,4±1,92%], ($p < 0,05$) порівняно з аналогічними показниками контрольної групи. При дослідженні рівнів МСР-1 встановлено підвищення його рівня відносно показників контрольної групи. Так, коливання рівнів МСР-1 складало [7,5: 161,4] пкг/мл, медіана розподілу – 39,75 пкг/мл.

За результатами статистичного дослідження встановлено наявність прямих кореляційних залежностей з біохімічними та імунними показниками, що свідчить про порушення клітинної ланки імунітету та наявності МСР-1 опосередкованого механізму залучення моноцитів.

Ключові слова: інфекційний мононуклеоз, вірус Епштейна-Барр, моноцит-специфічний хемоаттрактант, імунна відповідь.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана на кафедрі інфекційних хвороб та клінічної імунології медичного факультету Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна та клінічній базі кафедри Обласній клінічній інфекційній лікарні м. Харкова в 2017-2020 рр. в рамках науково-дослідної теми: «Роль імунних, аутоімунних та метаболічних розладів у патогенезі інфекційного процесу, що викликаний бактеріями, вірусами, вірусно-бактеріальними асоціаціями при гострому та затяжному та хронічному перебігу хвороби та оптимізація засобів лікування», № державної реєстрації 0117U004874.

Вступ. Роль вірусу Епштейна-Барр (ВЕБ) у виникненні різноманітних патологічних станів людини на сьогоднішній день є доведеною та являється предметом дискусії лікарів різноманітних спеціальностей, а саме: інфекціоністів, гастроентерологів, невропатологів, офтальмологів, отоларингологів, терапевтів, ревматологів та інших. Ця проблема обумовлена значною епідеміологічною роллю і соціальною значимістю, оскільки в популяції при досягненні повноліття біля 90% інфіковані цим вірусом [1, 2, 3]. Зростання кількості захворювань, спричинених ВЕБ, пов'язане з його особливостями патогенезу, що обумовлено специфічною тропністю до клітин імунної системи, довічною персистенцією і латентним перебігом, що, саме і обумовлює необхідність всебічного вивчення [3, 4, 5].

Поліморфізм клінічних проявів ВЕБ-інфекції є характерною ознакою ІМ. Це не типова «класична» інфекція. Це можуть бути інпапаратні, маніфестні, хронічні персистуючі форми [4, 6]. У клінічній практиці зустрічаються форми ІМ при яких крім класичної тріади (тонзиліт, лімфаденопатія, гепатоспленомегалія) можливі і інші клінічні прояви, пов'язані з ураженням серця: міо-, ендо- або перикардити; ендотелію: васкуліти; центральної та периферичної нервової системи: менінгіти, менінгоенцефаліти, моно- або полірадикулоневрити; нирок: нефрити; залозистих органів: панкреатити або орхіти та ін. [4, 7, 8, 9].

Прогнозування наслідків та тяжкості перебігу інфекційного процесу залежить від особливостей імунного реагування, окремих факторів вірусу, генетичної схильності до тих чи інших ВЕБ-асоційованих захворювань та інших факторів, що можуть пошкоджувати імунну систему [9, 10, 11]. Зміни в гемограмі після перенесеного ІМ потребують диспансерного спостереження протягом 6 місяців [12, 13].

Аналіз літературних даних, присвячених дослідженню характеру імунних розладів у хворих на ІМ залежно від стадії та перебігу інфекційного процесу у дорослих пацієнтів, довів, що характер імунної відповіді та її різноспрямованість потребують детального вивчення та дослідження.

В останні роки доведено, що ініціаторами імунної відповіді в організмі людини є цитокіни, які не тільки беруть активну участь у формуванні регуляторних захисних реакцій, але й забезпечують гомеостаз організму загалом [13]. Дисбаланс у системі цитокінового регуляторного ланцюга є ключовою ланкою імунних порушень при ІМ [12].

МСР-1 (monocyte chemoattractant protein 1) – цитокін, який відноситься до групи СС-хемокінів (β -хемокінів). МСР-1 є найважливішим фактором хемотаксису моноцитів у вогнищі запалення. МСР-1

широко залучається до нормофізіологічних (ангіогенез) та патофізіологічних процесів в організмі, приймаючи участь у розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця (ІХС) [14]. Джерелом синтезу МСР-1 служить широкий спектр клітин: фібробласти, моноцити і макрофаги, ендотеліоцити, лейоміоцити, кардіо-, рабдоміоцити, кортикальні епітеліоцити нирки, кератиноцити, епітеліоцити лінії НЕР-2, інтестинальні епітеліоцити, остеобласти, клітини кісткового мозку, астроцити. Таким чином, дослідження концентрації білка МСР-1 у сироватці є одним із предикторів прогнозування тяжкості перебігу та наслідків ІМ, оскільки таргетними клітинами ураження також є клітини імунної системи [15].

МСР-1 був охарактеризований як моноцит-специфічний хемоаттрактант, але пізніше було показано, що він взаємодіє і з Т-лімфоцитами та натуральними кіллерами (NK). В основному МСР-1 експресується макрофагами у відповідь на широкий спектр цитокінів (ІЛ-6, TNF- α , ІЛ-1 β), але при стимуляції може також продукуватися фібробластами, ендотеліальними або пухлинними клітинами. МСР-1 відіграє роль при широкому спектрі захворювань, які характеризуються інфільтрацією мононуклеарних клітин, включаючи атеросклероз, ревматоїдний артрит, алергічну реакцію, поліомієліт, хворобу Альцгеймера, ішемію міокарда та вірусну інфекцію. МСР-1 відіграє важливу роль у процесах тканинної інфільтрації моноцитами, а також у більшості хронічних запальних процесів. Доведено, що МСР-1 належить до основних ВІЛ-супресивних чинників [14, 15, 16].

Враховуючи вищезазначене, проведення досліджень, що визначаються визначенням ролі МСР-1 у хворих на ІМ, викликаних ВЕБ, та його залежності від форми захворювання, наявності ускладнень є вельми актуальним.

Мета роботи – оцінити рівні МСР-1 та наявність кореляційних залежностей між лабораторними та імунними показниками у хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна-Барр.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження проводилося на клінічній базі кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна – у відділенні диференційної діагностики, ангін, нейроінфекцій Комунального закладу охорони здоров'я «Обласна клінічна інфекційна лікарня» (головний лікар д.мед.н., професор П.В. Нартов).

Включення пацієнтів до програми обстеження та лікування проводилося за наступними критеріями:

- 1) наявність клінічних проявів ВЕБ-інфекції;
- 2) етіологічне підтвердження захворювання маркерами реплікативної активності ВЕБ: серологічними та/або молекулярно-генетичними методами дослідження;
- 3) вік хворих від 18 до 52 років;
- 4) добровільна згода пацієнта на участь в дослідженні.

Під час дослідження дотримувалися положень Гельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації [17], етичного кодексу лікаря України, інформування хворого про характер дослідження. Пись-

мова інформована згода була отримана від усіх хворих, які брали участь у дослідженні. Відповідно до Міжнародної статистичної класифікації хвороб Десятого перегляду (версія 2007 р.), клінічний діагноз у хворих, що увійшли в дослідження, визначався як В27. У пацієнтів, старших 18 років, верифікація клінічного діагнозу ІМ проводилася відповідно до рекомендацій Ж.І. Возіанової і співавт. (2001).

Для виконання поставленої мети було обстежено 80 пацієнтів на ІМ, серед них 38 жінок (47,5%), чоловіків – 42 (52,5%). Середній вік пацієнтів склав 24,3 \pm 5,3 роки.

Матеріалом для дослідження була сироватка хворих на ВЕБ-інфекцію, яка була отримана в динаміці захворювання. Кров для досліджень збирали натще із ліктьової вени у кількості 10 мл у стерильну пробірку типу «Епендорф».

До комплексу обстеження хворих на ІМ входили клінічний аналіз крові, виявлення атипичних мононуклеарів, визначення специфічних Іg до ВЕБ методом твердофазного імуноферментного аналізу (тІФА), виявлення ДНК ВЕБ методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) в крові і снілі в динаміці захворювання. Для підтвердження діагнозу, крім загального аналізу крові, виконували комплекс серологічних і молекулярно-генетичних досліджень. Контрольну групу склали 20 здорових осіб молодого віку без клінічних ознак інфекційного процесу.

Наявність специфічних антитіл до ВЕБ (VCA-IgM, EA-IgG і EBNA-IgG) в сироватці крові визначали методом тІФА наборами виробництва «IBL» (Німеччина) і «Вектор-Бест» (РФ) згідно з наведеними інструкціями. Для диференційної діагностики проводили серологічні обстеження на вірус простого герпесу-1, вірус простого герпесу-2 (ВПГ-2), цитомегаловірус, токсоплазму, віруси гепатитів (А, В і С), ВІЛ-інфекцію. Для цього використовували наступні тест-системи для тІФА: анти-ВГА-IgM, анти-ЦМВ-IgM, анти-Токсо-IgM, анти-HAV IgM, HBsAg, анти-HCV-total і анти-ВІЛ-1+2-total, виробництва: «Вектор-Бест» (РФ), «IBL» (Німеччина).

Фенотип лімфоцитів крові визначали за допомогою проточної лазерної цитометрії на апараті FACS-Calibur (США) з використанням моноклональних антитіл. Для ідентифікації на клітинах CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16⁺, CD20⁺, CD25⁺ використовували відповідні антитіла помічені FITC.

Визначення рівнів МСР-1 проводилося з використанням комерційного набору Elabscience (USA) імуноферментним методом (ELISA) на аналізаторі Chem Well 2900 (виробник Awareness Technology inc., USA).

Результати досліджень опрацьовано методом варіаційної та кореляційної статистики з використанням програми «Statistica 10.0 for Windows». Для кожного варіаційного ряду розраховували середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню помилку середньої арифметичної (m). Також використовувалися методи параметричної й непараметричної статистики. Кількісний і якісний аналіз внутрішньосистемних і міжсистемних кореляційних зв'язків проводився з використанням методу кореляційних структур та послідовного

аналізу Вальда. Розрахунки кореляцій виконано за Пірсоном та Кендалом. Позитивне значення коефіцієнта кореляції вказувало на прямий зв'язок між ознаками, тобто зростання числових величин однієї ознаки супроводжувалося підвищенням числових величин іншої. Негативне значення коефіцієнта вказувало на зворотну залежність, коли числові величини другої ознаки зменшувалися зі зростанням значень першої. Оцінку сили кореляції виконували згідно до наступної схеми: від 0 до 0,1 – кореляційний зв'язок відсутній; від 0,2 до 0,3 – слабкий; від 0,4 до 0,6 – помірний; від 0,7 до 1,0 – виражений. Оцінка вірогідності різниць середніх величин в групах (р) проводилася за допомогою критерію Стьюдента (t). Відмінності вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження. Встановлення діагнозу ІМ проводилося на підставі клінічних проявів, скарг та результатів лабораторних досліджень. Приймались до уваги клінічні ознаки, що свідчать про активність вірусної інфекції: лихоманка, лімфаденопатія, наявність хронічних запальних вогнищ в ротоглотці і носоглотці, симптоми астенизації. Крім того, оцінювалися вираженість і особливості мононуклеозо-подібного синдрому, враховувалась наявність проявів супутньої патології. Всі хворі перенесли середньо-тяжку форму ІМ.

Госпіталізація хворих в стаціонар здійснювалася з 3 по 16 день захворювання, в більшості випадків з 4 по 11 день. В середньому хворі госпіталізувались на $8,3 \pm 3,8$ день хвороби.

В стаціонарі хворим на ІМ проводилося комплексне лікування: палатний режим, загальний стіл (дієта № 15), симптоматична терапія: дезінтоксикаційні, десенсибілізуючі, жарознижуючі засоби. При ознаках активізації вторинної інфекції пацієнтам призначалась антибактеріальна терапія, де препаратами вибору, в основному, були антибактеріальні препарати фторхінолонового та цефалоспоринового ряду (II-III покоління). Тривалість курсу антибактеріальної терапії в середньому складала $6,4 \pm 1,3$ дні. Необхідність у проведенні антибактеріальної терапії виникла майже у 70% (56 хворих на ІМ).

У більшості хворих на ІМ показники клінічного аналізу крові характеризувалися підвищенням загальної кількості лейкоцитів від 5,6 до $27,8 \times 10^9/\text{л}$. Виражене збільшення лімфоцитів в період розпалу хвороби виявлено у 72 (90%) хворих і лише у 8 (10%) пацієнтів лімфоцити не перевищували норми. Більше ніж у 1/3 хворих відзначався моноцитоз 25 (31,2%) хворих, відсотковий вміст моноцитів складав $11,3 \pm 0,9\%$. Патологічні зміни в клінічному аналізі сечі (незначна протеїнурія, лейкоцитурія, циліндрурія) реєструвалися в період розпалу у 40% хворих ІМ (32 пацієнти).

У хворих на ІМ відзначалося підвищення АлАТ (у 3-4 рази вище за норму та складала в середньому $2,5 \pm 0,2$ ммоль/(гхл) ($p < 0,05$).

Так, у хворих на ІМ відзначено збільшення вмісту $[\text{CD}3^+ - 87,21 \pm 3,34\%; \text{CD}4^+ - 47,16 \pm 1,07\%; \text{CD}8^+ - 44,16 \pm 3,78\%; \text{CD}16^+ - 16,61 \pm 0,6;$

Таблиця – Субпопуляційний склад лімфоцитів периферичної крові хворих на ІМ ($M \pm m$)

Показник	ІМ, період розпалу (n=80)	Контроль (n=20)
Лейкоцити, ($10^9/\text{л}$)	$12,7 \pm 0,8$ ¹	$5,37 \pm 0,18$
Лімфоцити, (%)	$57,67 \pm 2,81$ 1	$30,1 \pm 1,75$
Лімфоцити, ($10^9/\text{л}$)	$5,74 \pm 0,65$ 1	$2,55 \pm 0,18$
CD3+ -кл, %	$87,21 \pm 3,34$ 1	$65,85 \pm 3,5$
CD4+ -кл, %	$47,16 \pm 1,07$ 1	$42,0 \pm 1,31$
CD8+ -кл, %	$44,16 \pm 3,78$ 1	$29,4 \pm 1,9$
CD16+ -кл, %	$16,61 \pm 0,6$ 1	$14,52 \pm 0,44$
CD20+ -кл, %	$18,91 \pm 0,9$ 1	$13,5 \pm 0,5$
CD25+ -кл, %	$21,40 \pm 0,92$ 1	$16,0 \pm 0,65$

Примітки: ¹ – вірогідна різниця з показниками контрольної групи ($p < 0,05$)

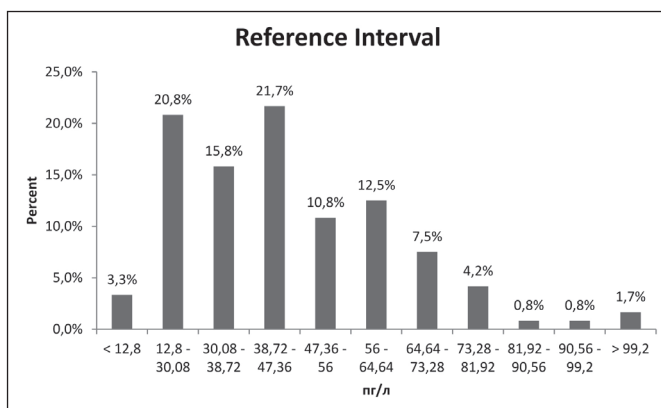


Рисунок 1 – Референтний інтервал рівнів MCP-1 у хворих на ІМ, викликаний вірусом Епштейна-Барр.

– $18,91 \pm 0,9\%$; $\text{CD}25^+ - 21,4 \pm 1,92\%$], ($p < 0,05$) порівняно з аналогічними показниками контрольної групи [$\text{CD}3^+ 65,85 \pm 3,5\%$; $\text{CD}4^+ - 42,0 \pm 1,31\%$; $\text{CD}8^+ - 29,4 \pm 1,9\%$; $\text{CD}16^+ - 14,52 \pm 0,44\%$; $\text{CD}20^+ - 13,5 \pm 0,5\%$; $\text{CD}8^+\text{CD}28^+ - 14,8 \pm 0,9\%$; $\text{CD}25^+ - 16,0 \pm 1,45\%$], ($p < 0,05$) (табл.).

Обговорення результатів дослідження. Аналіз отриманих результатів дозволив встановити, що у хворих на ІМ виявлено зміни у системі продукції MCP-1. Так, мінімальні рівні MCP-1 склали – 7,5 пкг/мл, а максимальні – 161,4 пкг/мл (рис. 1). Медіана розподілу складала 39,75 пкг/мл.

Середні показники склали $45,5 \pm 3,88$ пкг/мл, що вірогідно перевищувало показники контрольної

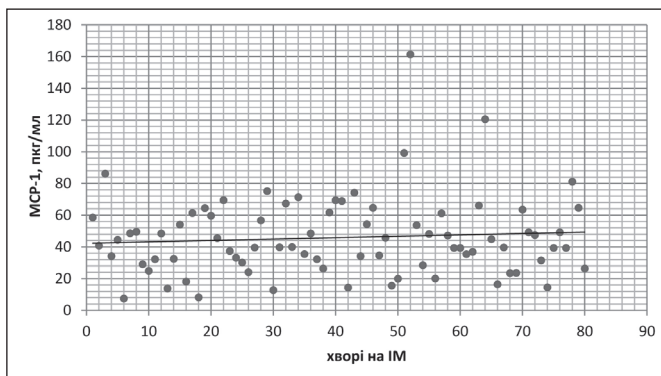


Рисунок 2 – Спектр та ширина розподілу рівнів MCP-1 у хворих на ІМ, викликаний вірусом Епштейна-Барр.

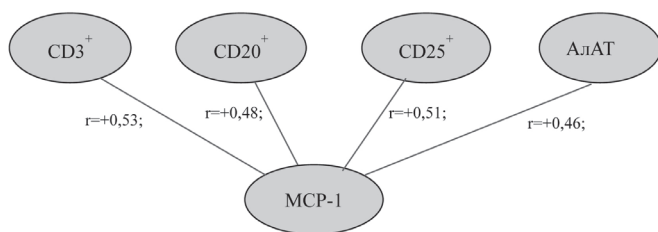


Рисунок 3 – Кореляційні залежності між MCP-1, АлАТ та імунологічними показниками.

групи хворих $11,7 \pm 2,75$ пкг/мл ($p \leq 0,01$). Спектр розподілу рівнів MCP-1 представлений на **рис. 2**.

Для оцінки наявності залежностей між досліджуваними показниками нами було проведено кореляційне дослідження між сироватковими рівнями MCP-1, лабораторними показниками та даними імунограми.

В ході статистичного аналізу було показано наявність кореляційних залежностей між MCP-1 та $CD3^+$, $CD20^+$ та $CD25^+$ -клітинами та рівнем АлАТ (**рис. 3**).

Так, між рівнями MCP-1 встановлена наявність помірних кореляційних залежностей між $CD3^+$ ($r=+0,53$; $p \leq 0,05$); $CD20^+$ ($r=+0,48$; $p \leq 0,05$); $CD25^+$ ($r=+0,51$; $p \leq 0,05$) та АлАТ ($r=+0,46$; $p \leq 0,05$). Між іншими показниками статистично вірогідної різниці виявлено не було.

Результати дослідження дозволяють говорити про те, що MCP-1-опосередкований механізм залучення у інфекційний процес моноцитів і макрофагів

асоційований з перебігом хвороби та її наслідками. Прогресуючий характер змін імунних показників при ІМ вказує на формування вторинного клітинного імунного дисбалансу, зміну рівноваги імунорегуляторних медіаторів у бік Th2 клітин. У гострому періоді ІМ встановлені вірогідні порушення з боку клітинної ланки імунітету, що характеризувалося збільшенням кількості клітин з кіллерною активністю: зрілих Т-лімфоцитів ($CD3^+$), цитотоксичних Т-супресорних клітин ($CD8^+$), клітин, що експресують активаційний маркер $CD25^+$ (рецептор ІЛ-2) та підвищенням рівнів MCP-1.

Висновки. У хворих на ІМ викликаний вірусом Епштейна-Барр у періоді розпалу хвороби встановлено підвищення рівнів MCP-1 порівняно з показниками контрольної групи. Виявлена наявність помірних кореляційних залежностей між показниками $CD3^+$, $CD20^+$ та $CD25^+$ -клітинами та рівнем АлАТ, що свідчить про порушення клітинної ланки імунітету та наявності MCP-1 опосередкованого механізму залучення моноцитів.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи, що MCP-1 експресується макрофагами у відповідь на широкий спектр цитокінів (ІЛ-6, TNF- α , ІЛ-1 β та інші) перспективним є дослідження щодо вивчення його впливу на наслідки захворювання та вірогідної наявності кореляційних залежностей з іншими цитокінами.

Література

- Luzuriaga K, Sullivan JL. Infectious mononucleosis. NEJM. 2010;362(21):1993-2000. DOI: 10.1056/NEJMcp1001116.
- Odumade OA, Hogquist KA, Balfour HH. Progress and problems in understanding and managing primary Epstein-Barr virus infections. Clin. Microbiol Rev. 2011;24(1):193-209. DOI: 10.1128/CMR.00044-10.
- Drozdova NF, Fazulov VKh. Ynfektsyonnyi mononukleoz, obuslovlenniy virusom Эпштейна-Барр: klynykopatoheneticheskiye aspekty (obzor lyteratury). Vestnyk sovremennoy klynycheskoy medytsyny. 2018;11(3):59-61. Available from: <https://cyberleninka.ru/article/n/infektsyonny-mononukleoz-obuslovlennyy-virusom-epshteyna-barr-kliniko-patogeneticheskiye-aspekty-obzor-literatury>. [in Russian].
- Balfour HHJr, Dunmire SK, Hogquist KA. Infectious mononucleosis. Clin Transl Immunol. 2015;4(2):e33. DOI: 10.1038/cti.2015.1.
- Demyina OY, Chebotareva TA, Mazankova LN, Tetova VB, Uchaeva ON. Klynycheskiye proiavleniya ynfektsyonnoho mononukleozu pry pervychnoy yly reaktivirovannoy herpesvirusnoy ynfektsyy. Rossiyskiy vestnyk perynatolohyy u pedyatry. 2020;65(1):37-44. DOI: 10.21508/1027-4065-2020-65-1-37-44. [in Russian].
- Solomai TV, Semenenko TA, Fylatov NN, Kolbutova KB, Oleinykova Dlu, Karazhas NV. Rol detei y vzroslykh kak rezervuara vzbudytelei v peryod sezonnoho podiema zabolevaemosty ynfektsiyamy verkhnykh dykhatelnykh putei. Detskiye ynfektsyy. 2020;19(3):5-11. DOI: 10.22627/2072-8107-2020-19-3-5-11. [in Russian].
- Ysakov VA, Arkhypova EY, Ysakov DV. Herpesvirusnyye ynfektsyy cheloveka. SPb.: SpetsLyt; 2013. 13 s. [in Russian].
- Balfour HH, Odumade OA, Schmeling DO, Mullan BD, Ed JA, Knight JA, et al. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. J. Infect. Dis. 2013;207:80-88. DOI: 10.1093/infdis/jis646.
- Vozianova ZH, Hley All. Infektsiynyi mononukleoz yak polietiologichne zakhvoryuvannya. Suchasni infektsiyi. 2004;2:37-41. [in Ukrainian].
- Thorley-Lawson DA, Hawkins JB, Tracy SI, Shapiro M. The pathogenesis of Epstein-Barr virus persistent infection. Current opinion in virology. 2013;3(3):227-32. DOI: 10.1016/j.coviro.2013.04.005.
- Popov M, Lyadova T, Volobueva O, Shepileva N, Sorokina O. Cytokine production peculiarities in different forms of Epstein-Barr virus infection. Georgian Med News. 2017 Feb;263:55-59.
- Lyadova T, Volobueva O, Pavlikova K, Sorokina O, Gololobova O, Kozlov O. Doslidzhennya dynamiki pokaznikov immunoi vidpovidy u khvorikh na infektsiyii mononukleoz, viklikanii virusom Epshteyna-Barr. J. V. N. Karazin Khark. Nat. Univ. 2019;38:39-48. DOI: 10.26565/2313-6693-2019-38-05. [in Ukrainian].
- Lyadova TI, Volobueva OV, Shepileva NV, Gololobova OV. Tipy immunnogo otveta pri razlichnykh formakh Epshteyna-Barr virusnoy infektsii. Mezhdunarodnyi meditsinskii zhurnal. 2017;1(23):70-76. Available from: <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/125655/15-Liadova.pdf?sequence=1>. [in Russian].
- Panee J. Monocyte Chemoattractant Protein 1 (MCP-1) in obesity and diabetes. Cytokine. 2012 Oct;60(1):1-12. DOI: 10.1016/j.cyt.2012.06.018.
- Bianconi V, Sahebkar A, Atkin SL, Pirro M. The regulation and importance of monocyte chemoattractant protein-1. Curr Opin Hematol. 2018 Jan;25(1):44-51. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000389.
- Fuchs S, Lavi I, Tzang O, Bessler H, Brosh D, Bental T, et al. Intracoronary monocyte chemoattractant protein 1 and vascular endothelial growth factor levels are associated with necrotic core, calcium and fibrous tissue atherosclerotic plaque components: an intracoronary ultrasound radiofrequency study. Cardiology. 2012;123(2):125-32. DOI: 10.1159/000342050.
- Gel'sins'ka deklaratsiya Vsesvitn'oi medichnoi asotsiatsii Etichni printsipi medichnikh doslidzhen' za uchastyu lyudini u yakosti ob'ekta doslidzhennya [Internet]. 2008 [cited 2017 May 16]. Available from: .

ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНІВ MCP-1 У ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ ВИКЛИКАНИЙ ВІРУСОМ ЕПШТЕЙНА-БАРР

Павлікова К. В., Лядова Т. І., Попов М. М., Волобуєва О. В., Дорош Д. М., Саніна К. С.

Резюме. В роботі досліджено рівні моноцит-специфічного хемоаттрактанту-1 у хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна-Барр при середньо-тяжкому перебігу хвороби.

Мета роботи: оцінити рівні MCP-1 та наявність кореляційних залежностей між лабораторними та імунними показниками у хворих на інфекційний мононуклеоз, викликаний вірусом Епштейна-Барр.

Об'єкт і методи дослідження. Для виконання поставленої мети було обстежено 80 пацієнтів на ІМ, серед них 38 жінок (47,5%), чоловіків – 42 (52,5%). Середній вік пацієнтів складав $24,3 \pm 5,3$ роки. Матеріалом для дослідження була сироватка хворих на ВЕБ-інфекцію, яка була отримана в динаміці захворювання. Фенотип лімфоцитів крові визначали за допомогою проточної лазерної цитометрії на апараті FACS-Calibur (США) з використанням моноклональних антитіл. Визначення рівнів MCP-1 проводилося з використанням комерційного набору Elabscience (USA) імуноферментним методом (ELISA) на аналізаторі Chem Well 2900 (виробник Awareness Technology inc., USA).

Обговорення результатів дослідження. У хворих на інфекційний мононуклеоз відзначено вірогідне збільшення вмісту $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$, $CD25^+$, ($p < 0,05$) порівняно з аналогічними показниками контрольної групи. Аналіз отриманих результатів дозволив встановити, що у хворих на ІМ виявлено зміни у системі продукції MCP-1. Так, мінімальні рівні MCP-1 склали – 7,5 пкг/мл, а максимальні – 161,4 пкг/мл. Медіана розподілу складала 39,75 пкг/мл. Середні показники склали $45,5 \pm 3,88$ пкг/мл, що вірогідно перевищувало показники контрольної групи хворих. В ході статистичного аналізу було показано наявність кореляційних залежностей між MCP-1 та $CD3^+$, $CD20^+$ та $CD25^+$ -клітинами та рівнем АлАТ. Так, між рівнями MCP-1 встановлена наявність помірних кореляційних залежностей між $CD3^+$ ($r = +0,53$; $p \geq 0,05$); $CD20^+$ ($r = +0,48$; $p \geq 0,05$); $CD25^+$ ($r = +0,51$; $p \geq 0,05$) та АлАТ ($r = +0,46$; $p \geq 0,05$). Між іншими показниками статистично вірогідної різниці виявлено не було.

Результати дослідження довели, що MCP-1-опосередкований механізм залучення у інфекційний процес моноцитів і макрофагів асоційований з перебігом хвороби та її наслідками. Прогресуючий характер змін імунних показників при ІМ вказує на формування вторинного клітинного імунного дисбалансу, зміну рівноваги імунорегуляторних медіаторів у бік Th2 клітин. У гострому періоді ІМ встановлені вірогідні порушення з боку клітинної ланки імунітету, що характеризувалося збільшенням кількості клітин з кіллерною активністю: зрілих Т-лімфоцитів ($CD3^+$), цитотоксичних Т-супресорних клітин ($CD8^+$), клітин, що експресують активаційний маркер $CD25^+$ (рецептор ІЛ-2) та підвищенням рівнів MCP-1.

Висновки. У хворих на ІМ викликаний вірусом Епштейна-Барр у періоді розпаду хвороби встановлено підвищення рівнів MCP-1 порівняно з показниками контрольної групи. Виявлена наявність помірних кореляційних залежностей між показниками $CD3^+$, $CD20^+$ та $CD25^+$ -клітинами та рівнем АлАТ, що свідчить про порушення клітинної ланки імунітету та наявності MCP-1 опосередкованого механізму залучення моноцитів.

Ключові слова: інфекційний мононуклеоз, вірус Епштейна-Барр, моноцит-специфічний хемоаттрактант, імунна відповідь.

STUDY OF MCP-1 LEVELS IN PATIENTS WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS CAUSED BY EPSTEIN-BARR VIRUS

Pavlikova K. V., Liadova T. I., Popov M. M., Volobueva O. V., Dorosh D. M., Sanina K. S.

Abstract. The levels of monocyte-specific chemoattractant-1 in patients with infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus in moderate to severe disease were studied.

Objective: to assess the levels of MCP-1 and the presence of correlations between laboratory and immune parameters in patients with infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus.

Materials and methods. To achieve this goal, 80 patients with MI were examined, including 38 women (47.5%), men – 42 (52.5%). The mean age of patients was 24.3 ± 5.3 years. The material for the study was the serum of patients with WEB infection, which was obtained in the dynamics of the disease. The phenotype of blood lymphocytes was determined by flow laser cytometry on a FACS-Calibur (USA) using monoclonal antibodies. MCP-1 levels were determined using a commercial Elabscience (USA) enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit on a Chem Well 2900 analyzer (manufactured by Awareness Technology inc., USA).

Discussion of research results. In patients with infectious mononucleosis there was a probable increase in the content of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$, $CD16^+$, $CD20^+$, $CD25^+$, ($p < 0.05$) compared with similar indicators of the control group. The analysis of the obtained results allowed to establish that changes in the system of MCP-1 production were revealed in patients with IM. Thus, the minimum levels of MCP-1 were 7.5 pkg/ml, and the maximum – 161.4 pkg/ml. The median distribution was 39.75 pkg/ml. The average values were 45.5 ± 3.88 pkg/ml, which probably exceeded the control group of patients. The statistical analysis showed the presence of correlations between MCP-1 and $CD3^+$, $CD20^+$ and $CD25^+$ cells and ALT levels. Thus, between the levels of MCP-1, the presence of moderate correlations between $CD3^+$ ($r = +0.53$; $p \geq 0.05$); $CD20^+$ ($r = +0.48$; $p \geq 0.05$); $CD25^+$ ($r = +0.51$; $p \geq 0.05$) and ALT ($r = +0.46$; $p \geq 0.05$). No statistically significant difference was found between other indicators. The results of the study proved that MCP-1-mediated mechanism of involvement of monocytes and macrophages in the infectious process is associated with the course of the disease and its consequences. The progressive nature of changes in immune parameters in MI indicates the formation of secondary cellular immune imbalance, a change in the balance of immunoregulatory mediators in the direction of Th2 cells. In the acute period of MI, probable disorders of the cellular immune system were found, which was characterized by an increase in the number of cells with killer activity: mature T lymphocytes

(CD3⁺), cytotoxic T-suppressor cells (CD8⁺), cells expressing the activation marker CD25⁺) and increasing the levels of MCP-1.

Conclusions. In patients with IM caused by Epstein-Barr virus in the midst of the disease found an increase in MCP-1 levels compared with the control group. The presence of moderate correlations between CD3⁺, CD20⁺ and CD25⁺ cells and ALT levels was revealed, which indicates a violation of the cellular immune system and the presence of MCP-1-mediated mechanism of monocyte involvement.

Key words: infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, monocyte-specific chemoattractant, immune response.

ORCID кожного автора та їх внесок до статті:

Pavlikova K. V.: 0000-0002-1228-4915^{BCD}

Liadova T. I.: 0000-0002-9255-6019^{ADEF}

Popov M. M.: 0000-0002-5759-9654^{AE}

Volobuieva O. V.: 0000-0002-5569-1748^{ACE}

Dorosh D. M.: 0000-0002-4461-8051^{BC}

Sanina K. S.: 0000-0001-9748-3886^{AE}

Конфлікт інтересів:

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Адреса для кореспонденції

Лядова Тетяна Іванівна

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна

Адреса: Україна, 61022, м. Харків, пл. Свободи 6

Тел.: +380506925641

E-mail: t.lyadova@karazin.ua

A – концепція роботи та дизайн, **B** – збір та аналіз даних, **C** – відповідальність за статичний аналіз, **D** – написання статті, **E** – критичний огляд, **F** – остаточне затвердження статті.

Рецензент – проф. Небесна З. М.

Стаття надійшла 01.05.2021 року

Стаття прийнята до друку 06.11.2021 року