

УДК 616-053.31-007.17-018.2-097-07:612.017 1

**О.Ю. Чумак<sup>1,2</sup>, А.П. Волоха<sup>1</sup>**

## **Особливості показників гуморального імунітету в новонароджених дітей із маркерами недиференційованої дисплазії сполучної тканини**

<sup>1</sup>Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, м. Київ  
<sup>2</sup>Державний заклад «Луганський державний медичний університет», м. Рівне, Україна

Modern Pediatrics. Ukraine. (2024). 6(142): 6-14. doi: 10.15574/SP.2024.6(142).614

**For citation:** Chumak OYu, Volokha AP. (2024). Peculiarities of humoral immunity parameters in newborns with markers of undifferentiated connective tissue dysplasia. Modern Pediatrics. Ukraine. 6(142): 6-14. doi: 10.15574/SP.2024.6(142).614.

Дисплазія сполучної тканини може впливати на порушення імунної відповіді в дітей. Дослідження показників гуморального імунітету в новонароджених із локомоторними та біохімічними маркерами недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) є вельми актуальним.

**Мета** — вивчити взаємозв'язки між антропометричними, лабораторними маркерами НДСТ і показниками В-клітинної ланки імунітету в новонароджених дітей.

**Матеріали та методи.** Обстежено 122 новонароджені дитини: 79 доношених і 43 передчасно народжені. Проаналізовано дані перинатального анамнезу, вивчено антропометричні та біохімічні (матриксна металопротеїназа-1 (MMP-1), тканинний інгібітор матриксної металопротеїнази-1 (TIMP-1)) маркери НДСТ, розраховано співвідношення MMP-1/TIMP-1. Досліджено абсолютну кількість В-лімфоцитів і рівні імуноглобулінів класів А (IgA), М (IgM), G (IgG) у крові. Основна група (n=82) — новонароджені з підвищеними значеннями  $\geq 2$  антропометричних маркерів НДСТ, група контролю (n=40) — діти без відхилення від норми жодного антропометричного індексу.

**Результати.** Діти з проявами НДСТ частіше народжуються від других і більше пологів за рахунком, із масою тіла 2499–2000 г та  $\leq 1999$  г, а також мають нижчі рівні сироваткових IgA ( $p=0,002$ ), IgM порівняно з дітьми групи контролю. Такі перинатальні чинники, як оперативні пологи та паритет пологів більше двох, можна вважати прогностично несприятливим щодо меншої абсолютної кількості В-лімфоцитів, нижчих рівнів IgA та IgM у крові новонароджених. Сироватковий вміст MMP-1  $\geq 4,51$  нг/мл, значення MMP-1/TIMP-1  $\geq 0,31$  спряжені з більшою абсолютною кількістю В-лімфоцитів і меншим рівнем IgA, а концентрація TIMP-1  $\geq 16,08$  нг/мл — із вищими рівнями IgA, IgM, IgG. Вміст сироваткових імуноглобулінів корелює з терміном гестації.

**Висновки.** Новонароджені з антропометричними маркерами НДСТ і дисбалансом біохімічних маркерів (MMP-1, TIMP-1, індекс MMP-1/TIMP-1) мають нижчі рівні сироваткових IgA та IgM. Концентрація MMP-1  $\geq 4,51$  нг/мл, MMP-1/TIMP-1  $\geq 0,31$ , TIMP-1  $\leq 16,07$  нг/мл є прогностично несприятливими чинниками щодо змін показників В-клітинної ланки імунітету в новонароджених. Найнижчі концентрації імуноглобулінів усіх класів зафіксовано в дітей із гестаційним віком 31–28 тижнів.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнтів.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

**Ключові слова:** новонароджені, імунітет, сироваткові імуноглобуліни, дисплазія сполучної тканини.

### **Peculiarities of humoral immunity parameters in newborns with markers of undifferentiated connective tissue dysplasia**

**O. Yu. Chumak<sup>1,2</sup>, A. P. Volokha<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>Shupyk National University of Healthcare of Ukraine, Kyiv

<sup>2</sup>Lugansk State Medical University, Rivne, Ukraine

Connective tissue dysplasia can affect the immune response in children. The study of humoral immunity indicators in newborns with locomotor and biochemical markers of undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD) is very relevant.

**Aim** — study the correlations between anthropometric, laboratory markers of UCTD and indicators of the B-cell link of immunity in newborns.

**Materials and methods.** We examined 122 newborns: 79 full-term and 43 premature infants. In them, the perinatal history data were analyzed, anthropometric and biochemical (matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1)) markers of UCTD were studied, and the ratio of MMP-1/TIMP-1 was calculated. The absolute number of B-lymphocytes and the levels of immunoglobulins of classes A (IgA), M (IgM), G (IgG) in the blood were also investigated. The main group (n=82) consisted of newborns with elevated values of  $\geq 2$  anthropometric markers of UCTD, the control group (n=40) included children without deviation from the norm of any anthropometric index.

**Results.** Children with signs of UCTD are more likely to be born from  $\geq 2$  births, with a body weight of 2499–2000 g and  $\leq 1999$  g, and have lower levels of serum IgA, IgM than children of the control group. Such perinatal factors as operative delivery and parity of more than two births can be considered prognostically unfavorable for a lower absolute number of B-lymphocytes, lower levels of IgA and IgM in the blood of newborns. Serum content of MMP-1  $\geq 4.51$  ng/ml, values of MMP-1/TIMP-1  $\geq 0.31$  are associated with a higher absolute number of B-lymphocytes and lower level of IgA, also the concentration of TIMP-1  $\geq 16.08$  ng/ml is associated with higher levels of IgA, IgM, IgG. The content of serum immunoglobulins correlates with the gestational age.

**Conclusions.** Therefore, newborns with anthropometric markers of UCTD and an imbalance of biochemical markers (MMP-1, TIMP-1, index MMP-1/TIMP-1) have lower levels of serum IgA and IgM. The concentration of MMP-1  $\geq 4.51$  ng/ml, MMP-1/TIMP-1  $\geq 0.31$ , TIMP-1  $\leq 16.07$  ng/ml are prognostically unfavorable factors regarding changes in the B-cell immunity in newborns. The lowest concentrations of immunoglobulins of all classes were recorded in children with a gestational age of 31–28 weeks.

The study was carried out according to the principles of the Declaration of Helsinki. The study protocol was accepted by the Local Ethical Committee of these institutions. The informed consent of the children's parents was obtained for the research.

The authors declare no conflict of interest.

**Keywords:** newborns, immunity, serum immunoglobulins, connective tissue dysplasia.

## Вступ

Останніми роками наукова спільнота приділяє увагу вивченню механізмів впливу недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) на стан імунного гомеостазу організму дитини [3,4,9–11,18,27]. Когортні довгострокові дослідження науковців підтверджують існування асоціації між наявністю дисфункції сполучної тканини та порушенням імунної відповіді [2,12,13]. Біохімічними маркерами НДСТ визнано показники системи позаклітинних протеолітичних ферментів — матриксних металопротеїназ (MMPs). Науково доведено, що ці металоензими не лише забезпечують баланс між руйнуванням і синтезом елементів позаклітинного матриксу сполучної тканини, але й здатні модулювати деякі аспекти імунобіологічної резистентності організму [5,14,25]. Це свідчить про опосередковану роль дисбалансу MMPs у перебігу й прогресуванні захворювань, які патогенетично мають імунологічне підґрунтя [12]. Утім отримані дотепер наукові результати стосуються переважно дорослих пацієнтів і дітей шкільного віку, а більш поглиблене вивчення зв'язку між сполучнотканинною дисплазією та імунітетом у новонароджених і дітей раннього віку потребує подальших досліджень.

Особливий інтерес викликає вивчення в новонароджених дітей із маркерами НДСТ показників гуморального імунітету, який відіграє ключову роль у захисті організму від інфекційних агентів. Одним з основних компонентів системи специфічного (адаптивного) імунітету є В-лімфоцити та імуноглобуліни, які забезпечують антитілоопосередкований імунітет [8,7,19]. Із джерел літератури відомо, що продукування природних антитіл починається ще у внутрішньоутробному періоді і є провідною лінією захисту плода й новонародженого від вірусів, бактерій і мікробних токсинів до етапу формування адаптивних антитіл [20]. На відміну від адаптивних, природні антитіла продукуються В-лімфоцитами до впливу на організм чужорідних антигенів і складаються переважно з імуноглобулінів М (IgM), А (Ig A) і G (IgG) [17,20,29]. Імуноглобуліни присутні в сироватці крові, рідинах організму, на слизових оболонках і на поверхні В-лімфоцитів. Пасивний імунітет новонароджених забезпечується переважно наявністю материнських IgG. Результати наукових дослі-

джень свідчать про здатність новонароджених немовлят продукувати власні IgM, IgA і IgG. Варто наголосити, що важливою умовою антитілоутворення є певна зрілість імунної системи новонародженого, а рівень антитіл може бути мінливим відповідно до доби життя дитини [6,8,15,16,19,26].

Кількість досліджень щодо визначення вмісту сироваткових імуноглобулінів у дітей першого місяця життя, особливо на тлі сполучнотканинної дисфункції, дещо обмежена. Не з'ясовані особливості функціонування імунної системи в новонароджених дітей з ознаками НДСТ. Отже, вельми актуальним натеper є дослідження в новонароджених рівня сироваткових імуноглобулінів, В-лімфоцитів та їхньої кореляції з окремими локомоторними проявами та біохімічними маркерами НДСТ.

**Мета** дослідження — вивчити значущі взаємозв'язки між антропометричними й лабораторними маркерами дисплазії сполучної тканини та показниками В-клітинної ланки імунітету новонароджених дітей.

## Матеріали та методи дослідження

Клінічне проспективне когортне дослідження проведено серед новонароджених дітей пологових стаціонарів м. Рубіжного і м. Лисичанська Луганської області (Україна) протягом 2018–2020 рр. Обстежено 122 новонароджені, у тому числі 55 (45,1%) хлопчиків і 67 (54,9%) дівчаток, 79 (64,8%) доношених і 43 (35,2%) передчасно народжені малюки. Через природні пологові шляхи народилися 70 (57,4%) немовлят, а шляхом кесаревого розтину — 52 (42,6%) дитини. При цьому 55 (45,1%) немовлят народилися від перших пологів, а 67 (54,9%) дітей — від других і більше пологів за порядком. Гестаційний вік (ГВ) досліджуваних дітей був 28–42 тижні, маса тіла (МТ) — 1270–4070 г, довжина тіла (ДТ) — 36–56 см. Клінічне обстеження дітей проведено протягом перших двох тижнів життя, лабораторні дослідження здійснено на 3–10-ту добу життя.

Вивчено дані 122 медичних карт розвитку новонароджених (ф. № 097/о). Проаналізовано показники перинатального анамнезу, зокрема, термін вагітності та пологів, спосіб розродження, стать, ГВ, МТ і ДТ на момент народження. У всіх новонароджених виміряно розмах рук (РР), обвід грудної клітки, довжину верхнього та нижнього сегментів тіла, довжину кисті та стопи. Зважаючи на слабку вираженість

якісних зовнішніх проявів сполучнотканинної дисфункції і, відповідно, їхню низьку діагностичну цінність у неонатальному періоді, за діагностичні критерії НДСТ у новонароджених прийнято відхилення числових значень певних антропометричних індексів від норми. Для цього розраховано такі співвідношення: РР до ДТ (РР/ДТ), довжина верхнього сегмента (ВС) тіла до нижнього (НС) – ВС/НС, довжина кисті (ДК) до ДТ (ДК/ДТ), довжина стопи (ДС) до ДТ (ДС/ДТ) та інтегральний індекс Вервека (ІВе – співвідношення ДТ до подвоєної суми МТ та обводу грудної клітки). За даними літератури, збільшення значень перерахованих антропометричних пропорцій об'єктивно свідчить про подовження кінцівок – доліхостеномелію, що є визнаним локомоторним кількісним маркером НДСТ [1,9,23,24,27,28]. Отже, диспластичними проявами в обстежених новонароджених визнано такі значення обчислених антропометричних пропорцій: РР/ДТ >1,05, ВС/НС >1,0 (для дітей від 0 до 5 років), ДК/ДТ >0,11, ДС/ДТ >0,15, ІВе >1,25 [1,21,30].

Крім того, у 41 новонародженого досліджено значення біохімічних маркерів НДСТ у крові, зокрема, матриксної металопротеїнази-1 (ММР-1, нг/мл) і тканинного інгібітора матриксної металопротеїнази-1 (ТІМР-1, нг/мл). Для кількісного визначення сироваткового вмісту зазначених ферментів проведено імуноферментний аналіз крові за допомогою наборів реактивів ELISA Kit 96 (КНР) «Human MMP-1 (Matrix Metalloproteinase 1)» і «Human TIMP-1 (Tissue Inhibitors of Metalloproteinase 1)», а також мікропланшетного рідера «Lab Analyt M201» (КНР). Для кожної обстеженої дитини нами розраховано співвідношення значень концентрацій ММР-1 до ТІМР-1 (ММР-1/ТІМР-1, ум. од.), що відображає баланс між дослідженими металоензимами.

Вивчення показників гуморальної ланки імунітету здійснено у 92 немовлят. Кількісне визначення рівнів сироваткових імуноглобулінів (г/л) класів А (IgA), М (Ig M), G (IgG) виконано за допомогою імуноферментного фотоелектричного аналізатора «Sunrise» (Австрія) і наборів «Вектор–Бест–Україна» (Україна). Кількість В-лімфоцитів (CD22+,  $\times 10^9$ /л) у сироватці крові визначено методом проточної цитометрії.

Дітей поділено на дві групи спостереження. Основну групу (n=82) становили новонароджені, у яких зареєстровано підвищені значен-

ня  $\geq 2$  антропометричних індексів, що свідчить на користь доліхостеномелії; до групи контролю (n=40) увійшли діти без відхилень від норми жодного з локомоторних маркерів НДСТ.

Для дослідження стану взаємозв'язків імунологічних показників із певними діапазонами матриксних металоферментів визначено Ме останніх, а всі значення ММР-1, ТІМР-1 та індексу ММР-1/ТІМР-1 поділено на кодовані категорії відповідно до їхніх Ме. Отже, І категорія щодо ММР-1 передбачала діапазон значень <4,51 нг/мл, ІІ – діапазон  $\geq 4,51$  нг/мл, щодо ТІМР: І категорія – інтервал <16,08 нг/мл, ІІ – інтервал  $\geq 16,08$  нг/мл, а відносно індексу ММР-1/ТІМР-1: І категорія – значення показника <0,30 ум. од., ІІ – розмах значень  $\geq 0,31$  ум. од.

Статистичну обробку первинної цифрової інформації та аналіз отриманих результатів виконано в межах ліцензійної програми «IBM SPSS Statistics 27» (США) на платформі PS IMAGO PRO 7.0. Для вивчення значень імунологічних детермінант у групах дослідження використано параметри описової статистики: медіана (Ме),  $Q_1$  (25%) і  $Q_3$  (75%) квартилі, коефіцієнт квартильної варіації ( $V_q$ ), мінімальне ( $X_{\min}$ ) і максимальне ( $X_{\max}$ ) значення кожного показника. Для визначення відмінностей за певними показниками між двома незалежними вибірками розраховано критерій Манна–Вітні (U). Силу та спрямованість зв'язків між дослідженими показниками оцінено за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (r). Спряженість між номінальними показниками двох варіаційних рядів визначено шляхом обчислення коефіцієнта Крамера ( $\phi_c$ ). Результати визнано статистично достовірними за  $p < 0,05$ .

Дослідження виконано з дотриманням принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом установи. Для кожної дитини отримано інформовану згоду її матері на участь у дослідженні.

## Результати дослідження та їх обговорення

Порівняльний аналіз вивчених анамнестичних і клінічних показників у немовлят із груп обстеження наведено в таблиці 1. За отриманими результатами встановлено, що серед дітей з ознаками НДСТ було більше доношених ( $p < 0,05$ ), ніж передчасно народжених, кількість дітей із МТ 2499–2000 г ( $p < 0,001$ ) та  $\leq 1999$  г ( $p < 0,05$ ) була достовірно більшою, ніж дітей

Таблиця 1

**Порівняльна характеристика окремих клініко-анамнестичних показників у дітей із груп дослідження**

Показник		Основна група (n=82)	Група контролю (n=40)	Критерій Манна-Вітні (U)	p
Спосіб розродження	природний	48 (58,54%)	22 (55,00%)	1582,0	0,712
	оперативний	34 (41,46%)	18 (45,00%)		
Паритет пологів	1	30 (36,59%)	25 (62,50%)	1215,0	0,007
	≥2	52 (63,41%)**	15 (37,50%)		
Хлопчики		38 (46,34%)	17 (42,50%)	1577,0	0,690
Дівчатка		44 (53,66%)	23 (57,50%)		
МТ, г	≥ 2500	31 (37,81%)	24 (60,00%)	1638,0	0,990
	2499-2000	33 (40,24%***)	9 (22,50%)	982,5	0,000109
	≤ 1999	18 (21,95%)*	7 (17,50%)	1276,0	0,017
ДТ, см	≥ 48	46 (56,10%)*	14 (35,00%)	1294,0	0,029
	≤ 47	36 (43,90%)	26 (65,00%)		
ГВ, тижні	37-42	59 (71,95%)*	20 (50,00%)	1280,0	0,018
	≤ 36	23 (28,05%)	20 (50,00%)		

Примітки: \* — статистична достовірність кореляції на рівні <0,05; \*\* — статистична достовірність кореляції на рівні <0,01; \*\*\* — статистична достовірність кореляції на рівні <0,001.

Таблиця 2

**Показники гуморального імунітету новонароджених у групах дослідження**

Показник	Основна група (n=82)				Група контролю (n=40)			
	Me (Q1; Q3)	Vq, %	X <sub>min</sub>	X <sub>max</sub>	Me (Q1; Q3)	Vq, %	X <sub>min</sub>	X <sub>max</sub>
CD22+, %	18,00 (17,00; 22,00)	13,89	15,00	28,00	18,00 (16,00; 19,00)	8,33	15,00	25,00
CD22+, ×10 <sup>9</sup> /л	0,75 (0,54; 0,88)	22,67	0,10	1,47	0,67 (0,45; 0,98)	39,55	0,17	1,75
IgA, г/л	0,0120** (0,0110; 0,0128)	7,50	0,0012	0,018	0,0130 (0,0120; 0,0136)	6,15	0,011	0,018
Ig M, г/л	0,64* (0,58; 0,68)	7,81	0,16	0,90	0,68 (0,61; 0,76)	11,03	0,10	0,90
IgG, г/л	7,80 (7,60; 8,20)	3,85	5,54	10,44	8,00 (7,60; 8,23)	3,94	6,94	12,12

Примітки: \* — статистична достовірність різниці значень на рівні p<0,05, \*\* — статистична достовірність різниці значень на рівні p<0,01.

в аналогічних вагових категоріях із групи контролю, ДТ 48 см і більше частіше реєструвалася в новонароджених із маркерами НДСТ (p<0,05). Крім того, в основній групі було більше немовлят від других і більше пологів за порядком (p<0,01), ніж від перших пологів, порівняно з дітьми групи контролю.

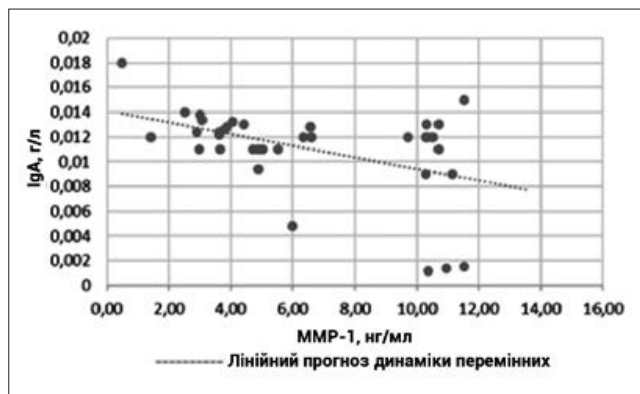
Оскільки відмінностей між групами дослідження за способом розродження, статтю дітей і кількістю передчасно народжених немовлят не виявлено (p>0,05), можна заперечити вплив цих показників на отримані результати.

Аналіз параметрів описової статистики (табл. 2) імунологічних показників у групах дослідження виявив низький рівень варіабельності значень Ig A, IgM і IgG, що свідчить про однорідність обох варіаційних груп (Vq<10%) за рівнем імуноглобулінів. Більша варіабельність значень відзначалася для CD22+, як в основній групі (Vq=22,67%), так і в групі контролю (Vq=39,55%).

За результатами обчислення значень імунологічних показників у крові дітей із груп порівняння за критерієм Манна-Вітні (рис. 1) встановлено, що в новонароджених із проявами НДСТ достовірно частіше реєструвалися нижчі рівні IgA (U=550,5; p=0,002) та IgM (U=678,5; p=0,047), ніж у групі контролю. Проте значущих відмінностей між групами за абсолютною кількістю CD22+ (p=0,240) і рівнем IgG (p=0,705) не встановлено. Це можна пояснити тим, що під час вагітності молекули IgG здатні транспортуватися через плаценту від матері до плода, забезпечуючи йому певний рівень пасивного імунітету. Таким чином, загальний рівень циркулюючих IgG у крові новонароджених має здебільшого материнське походження і зазвичай наближається до рівня материнських [22].

Для порівняльного аналізу рівня сироваткових IgA, IgM, IgG та абсолютної кількості CD22+ у новонароджених із різним ГВ ді-





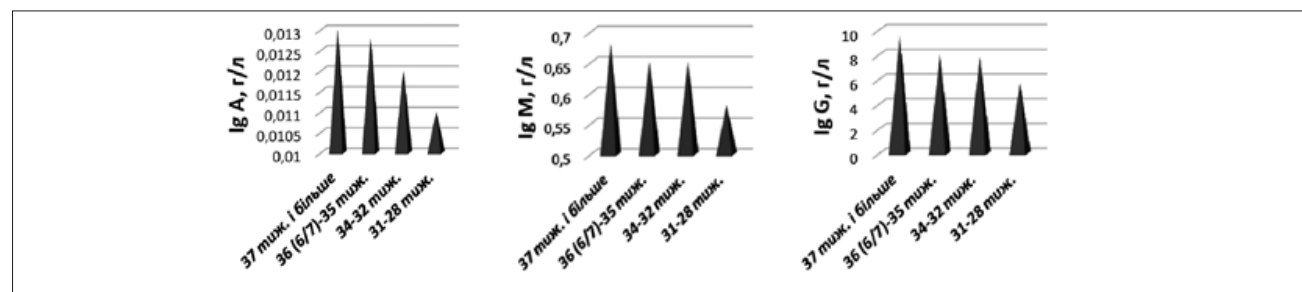
Примітки: \* — статистична достовірність різниці значень на рівні  $p < 0,05$ , \*\* — статистична достовірність різниці значень на рівні  $p < 0,01$ .

**Рис. 1.** Порівняльний аналіз середніх значень концентрації CD22+, імуноглобулінів А, М і G у новонароджених із груп спостереження

тей поділено на чотири групи. До 1-ї групи ( $n=79$ ) увійшли немовлята з ГВ 37–42 тижні, до 2-ї групи ( $n=23$ ) — з ГВ 36–35 тижнів, до 3-ї групи ( $n=14$ ) — з ГВ 34–32 тижні, до 4-ї групи ( $n=6$ ) — з ГВ 31–28 тижнів. Графічний і статистичний розподіл значень вмісту IgA, IgM, IgG та абсолютної кількості CD22+ у крові но-

вонароджених відповідно до їхнього ГВ наведено на рисунку 2 та в таблиці 3.

Так, достовірно вищий рівень IgA виявлено в крові новонароджених 1-ї групи порівняно з 3-ю ( $\phi_c=0,671$ ;  $p=0,05$ ) і 4-ю групами ( $\phi_c=0,757$ ;  $p=0,005$ ) спостереження. За рівнем IgA відзначено також різницю між 2 і 4-ю групами дітей ( $\phi_c=0,847$ ;  $p=0,048$ ). Значення IgM були меншими в дітей 4-ї групи порівняно з 1-ю ( $\phi_c=0,544$ ;  $p=0,02$ ), 2-ю ( $\phi_c=0,527$ ;  $p=0,049$ ) і 3-ю групами ( $\phi_c=0,527$ ;  $p=0,049$ ). Найнижчий рівень IgG зареєстровано в новонароджених 4-ї групи порівняно з дітьми 1-ї ( $\phi_c=0,915$ ;  $p < 0,001$ ) і 2-ї ( $\phi_c=0,812$ ;  $p=0,014$ ) груп (табл. 3). Водночас статистичний аналіз не показав значущої різниці щодо сироваткових рівнів IgA, IgM і IgG між дітьми 2 і 3-ї груп дослідження, а також між новонародженими 3 і 4-ї груп ( $p > 0,05$ ). Незважаючи на наявність достовірної прямо пропорційної кореляції за Спірменом між абсолютною кількістю CD 22+ ( $\rho=0,258$ ;  $p=0,029$ ) і ГВ новонароджених, статистично значущих відмінностей за абсолютною кількістю CD 22+ між окре-



**Рис. 2.** Рівні сироваткових IgA, IgM і IgG (г/л) у новонароджених із різним гестаційним віком

Таблиця 3

**Порівняльна характеристика рівнів сироваткових IgA, Ig M, IgG у новонароджених відповідно до гестаційного віку дітей**

Імунологічний показник	Показник описової статистики	1-ша група 37–42 тижні ( $n=79$ )	2-га група 36–35 тижнів ( $n=23$ )	3-тя група 34–32 тижні ( $n=14$ )	4-та група 31–28 тижнів ( $n=6$ )
CD22+, $\times 10^9$ /л	Me	0,75	0,77	0,50	0,45
	( $Q_1$ ; $Q_3$ )	(0,59; 0,90)	(0,50; 0,90)	(0,46; 0,69)	(0,25; 1,08)
	$X_{\min}$ – $X_{\max}$	0,1–1,47	0,44–1,75	0,38–0,98	0,25–1,38
IgA, г/л	Me	0,0130**,#	0,0128*	0,0120	0,0110
	( $Q_1$ ; $Q_3$ )	(0,0120; 0,0138)	(0,0115; 0,0131)	(0,0112; 0,0130)	(0,0086; 0,0122)
	$X_{\min}$ – $X_{\max}$	0,0110–0,0180	0,009–0,0148	0,009–0,0180	0,0014–0,0162
Ig M, г/л	Me	0,68*	0,65*	0,65*	0,58
	( $Q_1$ ; $Q_3$ )	(0,62; 0,70)	(0,60; 0,68)	(0,62; 0,69)	(0,46; 0,62)
	$X_{\min}$ – $X_{\max}$	0,48–0,90	0,48–0,82	0,44–0,78	0,17–0,62
IgG, г/л	Me	9,50***	8,00*	7,80	5,65
	( $Q_1$ ; $Q_3$ )	(8,60; 10,14)	(7,65; 8,30)	(7,60; 8,20)	(5,71; 6,32)
	$X_{\min}$ – $X_{\max}$	6,3–12,60	7,3–12,12	6,2–9,5	5,54–6,32

Примітки: \* —  $p < 0,05$  порівняно з 4-ю групою, \*\* —  $p < 0,01$  порівняно з 4-ю групою, \*\*\* —  $p < 0,001$  порівняно з 4-ю групою; # —  $p < 0,05$  порівняно з 3-ю групою.

ними гестаційними групами обстежених дітей не встановлено ( $p > 0,05$ ).

Результати проведених обчислень свідчать, що продукування фетальних імуноглобулінів перебуває на досить низькому рівні при відносно сталому вмісті В-лімфоцитів у крові обстежених новонароджених. Вміст сироваткових IgA, IgM і IgG зростає залежно від терміну гестації дітей на момент їхнього народження. Тобто найнижчі концентрації імуноглобулінів усіх класів зафіксовано в дітей, які народилися передчасно на 31–28-му тижнях (4-та група) внутрішньоутробного розвитку, а найвищі – у дітей з ГВ 37–42 тижні (1-ша група). Це узгоджується з відомими на тепер результатами наукових досліджень щодо обмеженої здатності плоду до внутрішньоутробної продукції власних IgA та IgM через відсутність антигенного впливу. А набуття потенціалу до антигеннезалежного синтезу імуноглобулінів класу А та М підвищується зі збільшенням терміну гестації [8,16,19,26].

За даними літератури, вміст IgG у крові плодів до 28-го тижня гестації надзвичайно низький, лише з 30–32-го тижня підвищується активний транспорт через плаценту IgG материнського походження [8,16,19,26]. Динаміка зростання концентрації IgG у крові обстежених нами дітей відповідає зазначеному терміну. Дійсно рівень сироваткового IgG у новонароджених є віддзеркаленням функціонального стану фетоплацентарного бар'єра під час внутрішньоутробного розвитку.

Отже, можна зазначити, що передчасно народжені немовлята з ГВ 31–28 тижні мають достовірно більш обмежений захист від інфекційних чинників, ніж «пізні» недоношені діти, народжені в 34–37 тижнів і доношені новонароджені з ГВ 37 повних тижнів і більше.

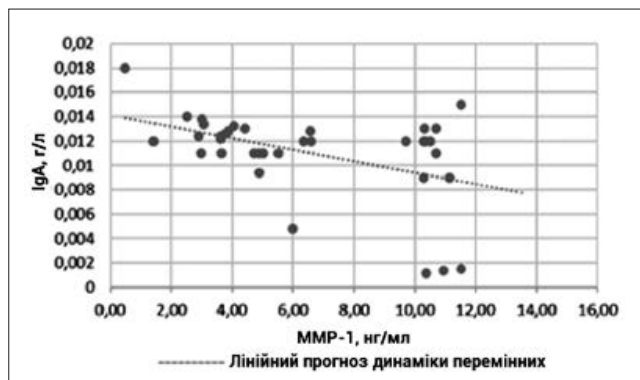
За результатами вивчення анамнестичних показників у немовлят із груп спостереження встановлено, що діти, народжені шляхом кесаревого розтину, частіше мають менші значення абсолютної кількості CD22+ у крові ( $p = -0,208$ ;  $p = 0,021$ ) порівняно з народженими природним шляхом, а в новонароджених від других і більше пологів частіше реєструються нижчі рівні IgA ( $p = -0,377$ ;  $p = 0,001$ ) та IgM ( $p = -0,371$ ;  $p = 0,00027$ ) у сироватці крові. Вельми висока достовірність вивчених кореляцій дає змогу віднести оперативні пологи та паритет пологів більше двох до прогностично несприятливих перинатальних чинників стосовно зменшеного

вмісту CD22+, IgA та IgM у крові новонароджених дітей.

Проведений ранговий кореляційний аналіз клініко-лабораторних показників усіх обстежених дітей показує значущі взаємозв'язки між окремими локомоторними маркерами НДСТ і вмістом сироваткових імуноглобулінів. Встановлено зворотний пропорційний зв'язок між індексом РР/ДТ і рівнем IgM ( $\rho = -0,226$ ;  $p = 0,034$ ) та прямо пропорційний – із рівнем IgG ( $\rho = 0,287$ ;  $p = 0,004$ ). Крім того, з'ясовано, що більші значення ІВе перебувають у зворотній взаємозалежності із концентрацією IgA ( $\rho = -0,278$ ;  $p = 0,007$ ) та IgM ( $\rho = -0,222$ ;  $p = 0,033$ ) у крові новонароджених. Водночас між співвідношеннями ВС/НС, ДК/ДТ, ДС/ДТ та імуноглобулінами в дітей не виявлено значущих кореляцій ( $p > 0,05$ ). Імовірно, підвищені значення таких антропометричних параметрів, як РР/ДТ та ІВе, можна вважати прогностично значущими щодо їхньої асоціації зі змінами імунологічних показників у новонароджених зі сполучнотканинною дисфункцією.

Шляхом статистичного співставлення концентрацій матриксних металоферментів із рівнем імуноглобулінів у крові новонароджених без розподілу на групи (табл. 3) найсильнішу зворотну кореляцію виявлено між концентрацією MMP-1 ( $p < 0,001$ ) і рівнем IgA (рис. 3), а найтіснішу пряму – між вмістом TIMP-1 ( $p < 0,001$ ) і рівнем Ig M (рис. 4), помірний зворотний взаємозв'язок – між значенням індексу MMP-1/TIMP-1 ( $p < 0,01$ ) і рівнем IgA, а також помірну пряму взаємозалежність між вмістом TIMP-1 і рівнем IgA ( $p < 0,05$ ) та IgG ( $p < 0,05$ ).

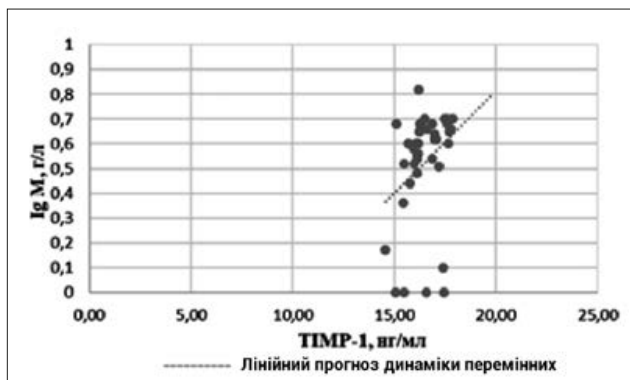
Крім того, в усіх обстежених дітей за допомогою критерію Манна–Вітні встановлено певні діапазони активності металопротеїназ, з якими спряжені рівні імуноглобулінів крові. Межі цих діапазонів визначено з урахуванням розподілу всіх значень ферментів відносно їхніх медіан [11]. Так, під час аналізу пов'язаності металоензимів з імунологічними показниками без розподілу новонароджених на групи (табл. 3) встановлено, що в дітей із сироватковою концентрацією MMP-1  $\geq 4,51$  нг/мл ( $U = 57,5$ ;  $p = 0,002$ ) та значенням індексу MMP-1/TIMP-1  $\geq 0,31$  ( $U = 80,5$ ;  $p = 0,010$ ) зареєстровано нижчі рівні IgA у крові, а сироватковий вміст TIMP-1  $\geq 16,08$  нг/мл асоціюється з більшими значеннями IgA ( $U = 100,5$ ;  $p = 0,042$ ), IgM ( $U = 84,5$ ;  $p = 0,014$ ) і IgG ( $U = 96,0$ ;  $p = 0,037$ ) у крові.



**Рис. 3.** Стан кореляції між вмістом MMP-1 і рівнем IgA в крові обстежених дітей (n=41)

Важливо наголосити, що після розподілу дітей на групи спостереження в новонароджених із групи контролю (без ознак НДСТ) не виявлено жодних достовірних взаємозалежностей між зазначеними концентраціями сироваткових металоферментів, їхнім співвідношенням та рівнями імуноглобулінів і кількістю В-лімфоцитів крові ( $p > 0,05$ ). Водночас у групі дітей з антропометричними маркерами НДСТ встановлено множинні прямі й зворотні кореляційні зв'язки між дослідженими показниками з урахуванням значень різних статистичних коефіцієнтів (табл. 4).

Отримані дані свідчать про достовірний взаємозв'язок між дисбалансом у системі



**Рис. 4.** Стан кореляції між вмістом TIMP-1 і рівнем IgM у крові обстежених дітей (n=41)

біохімічних маркерів НДСТ та змінами абсолютної кількості В-лімфоцитів і рівнів імуноглобулінів у крові досліджених дітей. А концентрацію MMP-1  $\geq 4,51$  нг/мл, TIMP-1  $\geq 16,08$  нг/мл і значення MMP-1/TIMP-1  $\geq 0,31$  ум. од. можна вважати прогностично значущими щодо змін у значеннях вивчених імунологічних показників. Але, безперечно, це потребує додаткових досліджень.

Водночас у всіх обстежених дітей зафіксовано досить сильні прямі внутрішні взаємозв'язки між класами імуноглобулінів та CD22+ у крові (табл. 5).

Отже, за отриманими результатами, як відхилення значень антропометричних ознак (зокре-

Таблиця 4

**Значущі кореляції між вмістом матричної металопротеїнази-1 (нг/мл), тканинного інгібітора металопротеїнази-1 (нг/мл), їхнім співвідношенням (ум. од.) та В-лімфоцитами ( $\times 10^9$ /л) й імуноглобулінами (г/л) у крові досліджених дітей**

Кореляційні пари показників	Тіснота кореляційного зв'язку статистичних пар			
	усі діти (n=122), критерій Манна-Вітні (U)	усі діти (n=122), коефіцієнт Спірмена (ρ)	основна група (n=82), коефіцієнт Спірмена (ρ)	група контролю (n=40), коефіцієнт Спірмена (ρ)
MMP-1# – CD22+	*	*	0,413 (ρ=0,048)	*
MMP-1# – IgA	57,5 (ρ=0,002)	-0,533 (ρ=0,000808)	-0,431 (ρ=0,045)	*
TIMP-1## – IgA	100,5 (ρ=0,042)	0,334 (ρ=0,046)	0,508 (ρ=0,016)	*
TIMP-1## – IgM	84,5 (ρ=0,014)	0,520 (ρ=0,001)	0,662 (ρ=0,000792)	*
TIMP-1## – IgG	96,0 (ρ=0,037)	0,352 (ρ=0,035)	0,413 (ρ=0,048)	*
MMP-1/TIMP-1### – CD22+	*	*	0,465 (ρ=0,028)	*
MMP-1/TIMP-1### – IgA	80,5 (ρ=0,010)	-0,437 (ρ=0,008)	*	*

Примітки: \* — відсутність статистично достовірної кореляції; # — діапазон значень MMP-1  $\geq 4,51$  нг/мл; ## — діапазон значень TIMP-1  $\geq 16,08$  нг/мл; ### — діапазон значень індексу MMP-1/TIMP-1  $\geq 0,31$  ум. од.

Таблиця 5

**Спряженість між класами імуноглобулінів, В-лімфоцитів у всіх обстежених новонароджених**

Статистична пара	Коефіцієнт Спірмена, ρ	ρ	Коефіцієнт Крамера, φ <sub>c</sub>	ρ
IgA - CD22+	0,233	0,025	—	—
IgA - IgM	0,661	0,001	0,612	0,001
IgA - IgG	0,243	0,019	0,747	0,000001
IgM - CD22+	0,245	0,019	0,896	0,002
IgM - IgG	0,241	0,021	0,761	0,001
IgG - CD22+	0,205	0,05	0,879	0,001

ма співвідношення РР/ДТ, ІВе), так і дисбаланс біохімічних маркерів НДСТ (ММР-1, ТІМР-1, співвідношення ММР-1/ТІМР-1) достовірно спряжені з рівнями імуноглобулінів і В-лімфоцитів у крові обстежених дітей. Це віддзеркалює особливості імунологічної адаптації новонароджених на тлі сполучнотканинної дисфункції та може вказувати на ймовірність несприятливого впливу НДСТ на становлення гуморальної складової імунітету.

Варто зауважити, що при розподілі новонароджених на групи за ГВ найнижчий вміст імуноглобулінів усіх класів зареєстровано в дітей, які народилися на 31–28-му тижнях внутрішньоутробного розвитку, а найвищі – у дітей із ГВ 37–42 тижні.

Такі перинатальні чинники, як оперативні пологи та паритет пологів більше двох, можна віднести до прогностично несприятливих щодо менших значень абсолютної кількості CD22+ і менших рівнів сироваткових Іg А і ІgМ.

Згідно з виявленими у проведеному дослідженні статистичними взаємозв'язками, вміст ММР-1  $\geq 4,51$  нг/мл, ТІМР-1  $\leq 16,07$  нг/мл та значення індексу ММР-1/ТІМР-1  $\geq 0,31$  можна розглядати як предиктори змін імунологічних показників у новонароджених дітей на тлі НДСТ.

### Висновки

Діти з локомоторними проявами НДСТ достовірно частіше народжуються від других і більше пологів за рахунком ( $p=0,007$ ), частіше мають МТ у діапазонах 2499–2000 г ( $p=0,000109$ ) та  $\leq 1999$  г ( $p=0,017$ ), а ДТ –  $\geq 48$  см ( $p=0,029$ ).

У новонароджених з антропометричними ознаками НДСТ частіше реєструються достовірно нижчі рівні сироваткових ІgА ( $p=0,002$ ) і ІgМ ( $p=0,047$ ) порівняно з дітьми з групи контролю.

Рівні сироваткових ІgА, ІgМ і ІgG перебувають у прямій кореляції з терміном гестації ( $p<0,05$ ) новонароджених у групах спостереження. Передчасно народжені немовлята з ГВ 31–28 тижні характеризуються достовірно більш обмеженим захистом від інфекційних чинників, ніж «пізні» недоношені, народжені в 34–37 тижнів і доношені з ГВ 37 повних тижнів та більше.

Такий перинатальний чинник, як оперативні пологи, можна вважати прогностично несприятливим щодо меншої абсолютної кількості В-лімфоцитів ( $p=0,021$ ) у крові новонароджених, а паритет пологів більше двох – щодо нижчих рівнів сироваткових ІgА ( $p=0,001$ ) і ІgМ ( $p=0,00027$ ).

У новонароджених із проявами сполучнотканинної дисфункції виявлена спряженість відхилень від медіан біохімічних маркерів НДСТ з імунологічними показниками, зокрема, сироватковий вміст ММР-1  $\geq 4,51$  нг/мл ( $p=0,048$ ) і ММР-1/ТІМР-1  $\geq 0,31$  ( $p=0,028$ ) спряжений із більшою абсолютною кількістю CD22+ і меншим рівнем сироваткового ІgА ( $p=0,045$  та  $0,008$  відповідно до ММР-1 і ММР-1/ТІМР-1), а концентрація ТІМР-1  $\geq 16,08$  нг/мл асоціюється з вищими рівнями ІgА ( $p=0,016$ ), ІgМ ( $p=0,000792$ ) та ІgG ( $p=0,048$ ).

В обстежених дітей існує тісний прямий взаємозв'язок між абсолютною кількістю CD22+ ( $p<0,01$ ) і рівнями сироваткових імуноглобулінів, а також класів імуноглобулінів ( $p<0,001$ ) між собою.

**Перспективним напрямом подальших досліджень** є ретроспективне вивчення структури диспластикозалежних соматичних захворювань, в основі яких є імунологічна складова, у дітей із груп спостереження в ранньому дитячому віці.

*Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.*

### REFERENCES/ЛІТЕРАТУРА

1. Abbakumova LN, Arsentev VG, Gnusaev SF, Kadurina TI, Trisvetova EL et al. (2016). Multifactorial and hereditary connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms. Management tactics. *Pediatrician*. 7 (2): 5–39. doi: 10.17816/PED725–39.
2. Arese V, Murabito P, Ribero S et al. (2019). Autoimmune connective tissue diseases and pregnancy. *Italian Journal of Dermatology and Venereology*. 154 (3): 263–276. doi: 10.23736/S0392-0488.18.06252-1.
3. Barchan HS. (2021). Chastota i kharakter imunnykh porushen pry rekurentnykh respiratornykh infektsiiah ta u razi yikh perebihu na tli nediferentsiiivovanoi dysplazii spoluchnoi tkanyny. Zbirnyk tez naukovykh robit uchasnykiv mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii «Medychna nauka ta praktyka XXI stolittia». Kyiv, 5–6 liutoho 2021 r. *Ukrainskyi zhurnal ekstremalnoi medytsyny im. H.O. Mozhaieva*. 4: 5–13 [Барчан ГС. (2021). Частота і характер імунних порушень при рекурентних респіраторних інфекціях та у разі їх перебігу на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика XXI століття». м. Київ, 5–6 лютого 2021 р. Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаяєва. 4: 5–13].
4. Barchan HS. (2020). Optymizatsiia prohnozuvannia perebihu ta profilaktyky rekurentnykh respiratornykh infektsii u ditei. Dys. na zdobuttia nauk. stupenia kandydata medychnykh nauk: spets.: 14.01.10 – pediatriia: 186. [Барчан ГС. (2020). Оптимізація прогнозування перебігу та профілактики рекурентних респіраторних інфекцій у дітей. Дис. на здобуття наук. ступеня кандидата медичних наук: спец.:



- 14.01.10 – педіатрія: 186]. URL: <http://repo.knmu.edu.ua/handle/123456789/31577>.
5. Cabral–Pacheco GA, Garza–Veloz I, Castruita–De la Rosa et al. (2020). The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int. J. Mol. Sci.* 21(24): 55. doi: 10.3390/ijms21249739.
  6. Caner I, Koca E, Özdemir Ö. (2021). Serum Levels of Immunoglobulin Isotypes and Immunoglobulin G Subtypes in Healthy Term Turkish Newborns. *Nig J Clin Pract.* 24(7): 1061–1066. doi: 10.4103/njcp.njcp\_294\_20.
  7. Chernyshova LI, Lapii FI, Volokha AP ta in. (2018). Immunoprolifaktyka infektsiinykh khvorob. Navch.-metod. posib. Za red. L.I. Chernyshovoi, F.I. Lapiia, A.P. Volokhy. K.: VSV «Medytsyna»: 304. [Чернишова ЛІ, Лapiй ФІ, Волоха АП та ін. (2018). Імунопрофілактика інфекційних хвороб. Навч.-метод. посіб. За ред. Л.І. Чернишової, Ф.І. Лapiя, А.П. Волохи. К.: ВСВ «Медицина»: 304].
  8. Chernyshova LI, Volokha AP, Kostuchenko LV ta in. (2013). Dytiacha imunolohiia. Pidruchnyk. Za red. prof. L.I. Chernyshovoi, A.P. Volokhy. K.: VSV «Medytsyna»: 720. [Чернишова ЛІ, Волоха АП, Костюченко ЛВ та ін. (2013). Дитяча імунологія. Підручник. За ред. проф. Л.І. Чернишової, А.П. Волохи. К.: ВСВ «Медицина»: 720].
  9. Chumak OYu, Volokha AP. (2021). Pathological conditions in newborns against the background of undifferentiated connective tissue dysplasia in their mothers. *Modern Pediatrics. Ukraine.* 6(118): 25–31. [Чумак ОЮ, Волоха АП. (2021). Патологічні стани у новонароджених дітей на тлі недиференційованої дисплазії сполучної тканини в їхніх матерів. Сучасна педіатрія. Україна. 118(6): 25–31]. doi: 10.15574/SP.2021.118.25.
  10. Chumak OYu, Volokha AP. (2023). Vyvchennia vzaiemozviazku rivnia matryksnoi metaloproteinazy-1 ta tkanyynoho inhibitoru matryksnoi metaloproteinazy-1 z pokaznykamy imunitetu v novonarodzhennykh ditei. *Zbirka materialiv mizhnarodnoi naukovoï konferentsii «Multidisciplinary challenges in contemporary science: innovations and collaboration».* September 15, 2023, Lodz, (Poland). *Futurity Research Publishing:* 338–343. [Чумак ОЮ, Волоха АП. (2023). Вивчення взаємозв'язку рівня матриксної металопротеїнази-1 та тканинного інгібітору матриксної металопротеїнази-1 з показниками імунітету в новонароджених дітей. Збірка матеріалів міжнародної наукової конференції «Multidisciplinary challenges in contemporary science: innovations and collaboration», 15 вересня 2023 р., м. Лодзь (Польща): 338–343].
  11. Chumak OYu, Volokha AP. (2024). The level of serum matrix metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 in newborns from mothers with undifferentiated connective tissue dysplasia. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics.* 1(97): 64–71. [Чумак ОЮ, Волоха АП. (2024). Вміст сироваткової матриксної металопротеїнази -1 та тканинного інгібітора матриксної металопротеїнази-1 у новонароджених від матерів із недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 1(97): 64–71]. doi: 10.15574/PP.2024.97.64.
  12. Cui N, Hu M, Khalil RA. (2017). Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. *Progress in Molecular Biology and Translational Science.* 147: 1–73. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.02.005.
  13. Ejma–Multañski A, Wajda A, Paradowska–Gorycka A. (2023). Cell Cultures as a Versatile Tool in the Research and Treatment of Autoimmune Connective Tissue Diseases. *Cells.* 12(20): 2489–2511. doi: 10.3390/cells12202489.
  14. Freitas–Rodríguez S, Folgueras AR, López–Otin C. (2017). The role of matrix metalloproteinases in aging: Tissue remodeling and beyond. *Biochim Biophys Acta.* 1864(11): 2015–2025. doi: 10.1016/j.bbamcr.2017.05.007.
  15. Grether JK, Ashwood P, VandeWater J et al. (2016). Prenatal and Newborn Immunoglobulin Levels from Mother-Child Pairs and Risk of Autism Spectrum Disorders. *Front. Neurosci.* 10(218): 1–10. doi: 10.3389/fnins.2016.00218.
  16. Lupaltsova O, Drobova N, Servetnyk A. (2022). Congenital immunodeficiency disorders in the pediatric practice. *Immunology and Allergy: Science and Practice.* 3–4: 21–24. doi: 10.37321/immunology.2022.3-4-03.
  17. Mantovani A, Garlanda C. (2023). Humoral Innate Immunity and Acute-Phase Proteins. *The new England journal of medicine.* 388(5): 439–452. doi: 10.1056/NEJMr2206346.
  18. Oshlianska OA, Vovk VM. (2018). Osoblyvosti funktsionuvannia mistsevoho imunitetu u ditei z nedyferentsiiivanoi dysplazieiu spoluchnoi tkanyyn. *Ukrainskyi medychnyi chasopys.* 2(124); III/IV: 23–26. [Ошлянська ОА, Вовк ВМ. (2018). Особливості функціонування місцевого імунітету у дітей з недиференційованою дисплазією сполучної тканини. Український медичний часопис. 2(124); III/IV: 23–26].
  19. Ozdemir SA, Ozer EA, Kose S, Ilhan O, Ozturk C, Sutcuoglu S. (2016). Reference values of serum IgG and IgM levels in preterm and term newborns. *J Matern Fetg Neonatal Med. EarlyOnline:* 1–5. doi: 10.3109/14767058.2015.1027680.
  20. Palma J, Tokarz–Deptuła B, Deptuła J, Deptuła W. (2018). Natural antibodies – facts known and unknown. *Centr Eur J Immunol.* 43(4): 466–475. doi: 10.5114/cej.2018.81354.
  21. Pollock L, Ridout A, Teh J, Nnadi C, Stavroulias D et al. (2021). The Musculoskeletal Manifestations of Marfan Syndrome: Diagnosis, Impact, and Management. *Current Rheumatology Reports.* 23: 1–18. doi: 10.1007/s11926-021-01045-3.
  22. Pou C, Nkulikiyimfura D, Henckel E, Olin A et al. (2019). The repertoire of maternal anti-viral antibodies in human newborns. *Nature Medicine.* 25: 591–596. doi: 10.1038/s41591-019-0392-8.
  23. Protsailo MD, Chornomydz YuA, Hnato NM, Vorontsova TO, Chornomydz IB. (2023). Polimorfizm proiaviv dysplatsii spoluchnoi tkanyyn u ditei. *Aktualni pytannia pediatrii, pediatrii, akusherstva ta hinekolohii.* 2: 49–56 [Процайло МД, Чорномидз ЮА, Гнатюк НМ, Воронцова ТО, Чорномидз ІБ. (2023). Поліморфізм проявів дисплазії сполучної тканини у дітей. Актуальні питання педіатрії, педіатрії, акушерства та гінекології. 2: 49–56]. doi: 10.11603/24116-4944.2023.2.14337.
  24. Protsailo MD, Chornomydz IB, Horishnyi IM, Vorontsova TO. (2022). Syndrom dysplazii spoluchnoi tkanyyn v systemi dyspansernoho sposterezheniia simeinoho likaria. *Aktualni pytannia pediatrii, pediatrii, akusherstva ta hinekolohii.* 1: 95–98. [Процайло МД, Чорномидз ІБ, Горішний ІМ, Воронцова ТО. (2022). Синдром дисплазії сполучної тканини в системі диспансерного спостереження сімейного лікаря. Актуальні питання педіатрії, педіатрії, акушерства та гінекології. 1: 95–98]. doi: 10.11603/24116-4944.2022.1.13258.
  25. Raeeszadeh–Sarmazdeh M, Do LD, Hritz BG. (2020). Metalloproteinases and Their Inhibitors: Potential for the Development of New Therapeutics. *Cells.* 9(5): 1313. doi: 10.3390/cells9051313.
  26. Sharma R, Mukhopadhyay K et al. (2022). Immunoglobulin Profile and Lymphocyte Subsets in Preterm Neonates. *Ind J Pediatr.* 59: 214–217.
  27. Voloshin OM, Chumak OYu. (2017). Undifferentiated connective tissue dysplasia and respiratory diseases in children and adolescents (review of literature). *Child's Health.* 12(6): 720–727. [Волошин ОМ, Чумак ОЮ. (2017). Недиференційована дисплазія сполучної тканини й респіраторні захворювання в дітей та підлітків (огляд літератури). Здоров'я дитини. 12(6): 720–727]. doi: 10.22141/2224-0551.12.6.2017.112842.
  28. Voloshyn OM, Marushko YuV, Hnylytska IP, Masnieva LP. (2020). Rekurentni respiratorni infektsii ta makrobiolohichniy balans u ditei vikom 1–6 rokiv. *Visnyk problem biolohii i medytsyny.* 1(55): 329–333 [Волошин ОМ, Марушко ЮВ, Гнилицька ІП, Маснева ЛП. (2020). Рекурентні респіраторні інфекції та макробіологічний баланс у дітей віком 1–6 років. Вісник проблем біології і медицини. 1(55): 329–333]. doi: 10.29254/2077-4214-2020-1-155-329-333.
  29. Xu X, Ng SM, Hassouna E, et al. (2015). Human-derived natural antibodies: biomarkers and potential therapeutics. *Future Neurol.* 10: 25–39.
  30. Zhuraiev RK. (2012). Syndrom Marfana: evoliutsiia diahnozychnykh kryteriiv. *Ukrainskyi medychnyi chasopys.* 1(87): 98–102. [Жураєв РК. (2012). Синдром Марфана: еволюція діагностичних критеріїв. Український медичний часопис. 1(87): 98–102].

**Відомості про авторів:**

**Чумак Ольга Юрївна** — аспірант каф. педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика, асистент каф. педіатрії з дитячими інфекціями ДЗ «Луганський державний медичний університет». Адреса: м. Рівне, вул. 16 Липня, буд. 36. <https://orcid.org/0000-0002-3880-152X>.  
**Волоха Алла Петрівна** — д.мед.н., проф. каф. педіатрії, дитячих інфекційних хвороб, імунології та алергології НУОЗ України ім. П.Л. Шупика. Адреса: м. Київ, вул. Дорогожицька, буд. 9. <https://orcid.org/0000-0003-3092-2228>.  
 Стаття надійшла до редакції 01.06.2024 р., прийнята до друку 15.10.2024 р.