

Н. Р. Дем'янчук, В. М. Акімова, М. М. Щурко, Н. З. Луців, Л. Д. Сойка,
Б. М. Білявська, Л. Є. Лаповець, О. Ю. Бучко, С. О. Ткачук
ЛЬВІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

ВМІСТ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 β , ПРОКАЛЬЦІТОНІНУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ХВОРИХ НА ЛАКТАЦІЙНИЙ МАСТИТ

Вступ. Сприятливими факторами для розвитку запального процесу в молочній залозі є лактостаз, наявність патогенної флори, а також зниження імунобіологічної реактивності організму жінки. Запальний процес спричиняє і регулює низка медіаторів. Зокрема, прозапальний інтерлейкін-1 β індукує запальну реакцію і гострофазну відповідь, здійснює взаємозв'язок між неспецифічною та специфічною ланками імунітету. Дослідники вважають прокальцитонін найбільш перспективним індикатором септичного процесу, який дозволяє провести диференційну діагностику бактеріального і небактеріального запалення, оцінити тяжкість стану хворого й ефективність протизапальної терапії.

Мета дослідження – оцінити вміст інтерлейкіну-1 β та прокальцитоніну в сироватці крові хворих на лактаційний мастит.

Методи дослідження. Досліджено сироватку крові 97 жінок віком від 18 до 36 років (середній вік – (26 \pm 5) років). Контрольну групу становили 30 практично здорових жінок, які лактують. До 1-ї групи ввійшли 30 жінок із лактостазом, до 2-ї – 37 жінок, в яких розвинувся лактаційний мастит. Вміст інтерлейкіну-1 β та прокальцитоніну визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою автоматичного аналізатора "STAT FAX 303 plus".

Результати й обговорення. Вміст інтерлейкіну-1 β у сироватці крові жінок 1-ї групи ((6,37 \pm 0,46) пг/мл) у 3,5 раза перевищував показник контрольної групи ((1,78 \pm 0,11) пг/мл, $p < 0,05$). Середня його концентрація у сироватці крові жінок 2-ї групи становила (8,32 \pm 0,38) пг/мл, що в 4,7 раза більше за контрольне значення та перевищувало показник жінок 1-ї групи в 1,3 раза ($p < 0,05$). При розвитку лактостазу вміст прокальцитоніну ((0,07 \pm 0,02) нг/мл) був у 3,3 раза більшим за показник контрольної групи ((0,021 \pm 0,004) нг/мл, $p < 0,05$). У сироватці крові жінок 2-ї групи він становив (0,81 \pm 0,25) нг/мл, що перевищувало величини цього маркера в контрольній і 1-й групах у 38,6 та 11,6 раза відповідно ($p < 0,05$).

Висновки. Встановлена концентрація інтерлейкіну-1 β підтверджує участь цього цитокіну в захисній реакції, її можна використовувати для оцінки активності запального процесу при лактостазі й лактаційному маститі. Визначення прокальцитоніну як маркера бактеріальної інфекції є доцільним для прогнозу септичного процесу в молочній залозі.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: інтерлейкін-1 β ; прокальцитонін; лактостаз; лактаційний мастит.

ВСТУП. Діагностика і лікування лактаційного маститу залишаються актуальною проблемою в хірургії, неонатології та практиці акушера-гінеколога. Згідно зі статистичними даними, на лактаційний мастит у післяпологовий період хворіє 3–33 % жінок [1–3]. Найпоширенішим ідентифікованим збудником маститу є *Staphylococcus aureus* (64,9 %), який стійкий до більшості антибактеріальних препаратів і характеризується високою вірулентністю [2, 4]. До потенційних факторів ризику розвитку запального процесу належать застій молока (лактостаз), зниження імунобіологічної реактивності організму жінки [1, 3, 5].

© Н. Р. Дем'янчук, В. М. Акімова, М. М. Щурко, Н. З. Луців, Л. Д. Сойка, Б. М. Білявська, Л. Є. Лаповець, О. Ю. Бучко, С. О. Ткачук, 2023.

Запальний процес спричиняє і регулює низка медіаторів, серед яких особливе місце займають прозапальні цитокіни, зокрема інтерлейкін-1 β (IL-1 β). Синтез інтерлейкіну-1 β – це процес, що відповідає за розвиток системних ефектів (продукування гепатоцитами білків гострої фази, поява лейкоцитозу, розвиток лихоманки, загальної слабості) [6, 7].

Ряд дослідників вважає прокальцитонін найбільш перспективним індикатором септичного процесу, його властивості дозволяють провести диференційну діагностику бактеріального та небактеріального запалення. Головними і найсильнішими стимуляторами продукування прокальцитоніну є бактеріальні тіла

й ендотоксини, в тому числі грампозитивна інфекція [8–10].

Особливості змін інтерлейкіну-1 β та прокальцитоніну в запальній реакції при лактаційному маститі залишаються недостатньо вивченими, що стало ключовим для проведення цього дослідження.

Мета дослідження – оцінити вміст інтерлейкіну-1 β та прокальцитоніну в сироватці крові хворих на лактаційний мастит.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліджено сироватку крові 97 жінок віком від 18 до 36 років (середній вік – (26 \pm 5) років). Контрольну групу становили 30 практично здорових жінок, які лактують. До 1-ї групи ввійшли 30 жінок із лактостазом, до 2-ї – 37 жінок, в яких розвинувся лактаційний мастит. Вміст інтерлейкіну-1 β та прокальцитоніну визначали методом імуноферментного аналізу, використовуючи набір реагентів “ВЕКТОР БЕСТ”, за допомогою автоматичного аналізатора “STAT FAX 303 plus”. Результати досліджень аналізували математичним методом – проводили статистичну обробку одержаних даних із застосуванням методу варіаційної статистики за допомогою програми STATISTICA 6.0 (“Statsoft”, США).

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Інтерлейкін-1 β – один з основних регуляторів запальної відповіді, він діє майже на всі типи клітин. Продукують IL-1 β переважно моноцити і макрофаги різних тканин, а найефективнішим фактором індукції його виділення є ліпопротеїни стінок бактерій. Встановлено, що IL-1 β стимулює міграцію лейкоцитів, активує їх фагоцитарну і бактерицидну функції [11, 12].

Отримані результати дослідження сироватки крові жінок із лактостазом і хворих на лактаційний мастит наведено на рисунку 1.

Вміст IL-1 β у сироватці крові жінок 1-ї групи становив (6,37 \pm 0,46) пг/мл, що в 3,5 раза перевищувало показник контрольної групи ((1,78 \pm 0,11) пг/мл, $p < 0,05$). Середня концентрація IL-1 β у сироватці крові жінок 2-ї групи – (8,32 \pm 0,38) пг/мл, що в 4,7 раза більше за вміст цього маркера в жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

Аналізуючи отримані результати у досліджуваних групах, встановили, що сироватковий рівень IL-1 β при розвитку лактаційного маститу вищий, порівняно з показником жінок 1-ї групи, в 1,3 раза ($p < 0,05$).

Посилення продукування IL-1 β свідчить про високу активність клітин моноцитарно-макрофагального ряду і Т-хелперів 1 типу в сироватці крові обстежуваних жінок. Імовірно, такий рівень

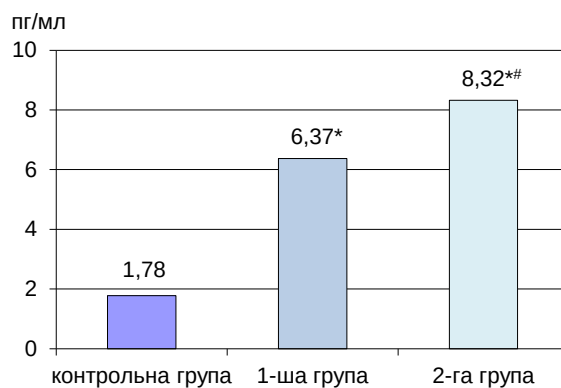


Рис. 1. Вміст інтерлейкіну-1 β у сироватці крові жінок 1-ї та 2-ї груп (M \pm m).

Примітки. Тут і на рисунку 2:

- * – вірогідність відмінності показників порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).
- # – вірогідність відмінності показників порівняно з 1-ю групою ($p < 0,05$).

прозапального цитокіну важливий для захисту організму і має вирішальне значення для знищення патогену [13–15].

Прокальцитонін (PCT) – це глікопротеїн, попередник гормону кальцитоніну, який синтезують С-клітини щитоподібної залози. Встановлено, що при інфекціях його продукують також у легенях, печінці, нирках та м'язах різні типи клітин. Синтез прокальцитоніну індуюють ендотоксини мікроорганізмів на тлі попереднього підвищення рівня прозапальних цитокінів, зокрема IL-1 β , IL-6 [10].

Отримані результати дослідження вмісту прокальцитоніну в сироватці крові жінок із запальним процесом у молочній залозі наведено на рисунку 2.

Середнє значення PCT у сироватці крові практично здорових жінок, які входили до контрольної групи, становило (0,021 \pm 0,004) нг/мл. При розвитку лактостазу його вміст дорівнював (0,07 \pm 0,02) нг/мл, що в 3,3 раза перевищувало показник контрольної групи ($p < 0,05$). Такі дані є

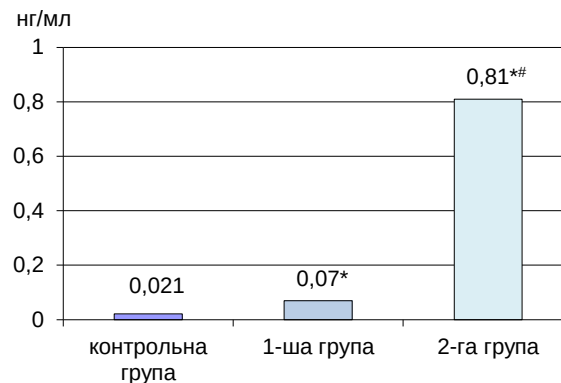


Рис. 2. Вміст прокальцитоніну в сироватці крові жінок 1-ї та 2-ї груп (M \pm m).

прогностично сприятливими, оскільки свідчать про асептичність запального процесу [16].

Вміст PCT у сироватці крові жінок 2-ї групи становив $(0,81 \pm 0,25)$ нг/мл, що вірогідно вище за показник жінок контрольної групи в 38,6 раза ($p < 0,05$).

Аналізуючи концентрацію PCT у досліджуваних групах, встановили посилення продукування цього маркера при розвитку лактаційного маститу в 11,6 раза відносно показника жінок із лактостазом ($p < 0,05$). Отримані результати вказують на інфікованість запалення та можливість розвитку помірного септичного процесу [17, 18].

ВИСНОВКИ. Виявлено збільшені рівні інтерлейкіну-1 β та прокальцитоніну в сироватці

крові жінок досліджуваних груп порівняно з практично здоровими жінками. Середній вміст інтерлейкіну-1 β перевищує величини цього маркера в контрольній і 1-й групах у 4,7 та 1,3 раза відповідно ($p < 0,05$). При розвитку лактаційного маститу концентрація прокальцитоніну більша в 38,6 раза за контрольне значення і в 11,6 раза за показник жінок 1-ї групи ($p < 0,05$).

Встановлена концентрація інтерлейкіну-1 β підтверджує участь цього цитокіну в захисній реакції, її можна використовувати для оцінки активності запального процесу при лактостазі й лактаційному маститі. Визначення прокальцитоніну як маркера бактеріальної інфекції є доцільним для прогнозу септичного процесу в молочній залозі.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Risk factors for lactation mastitis in China: A systematic review and meta-analysis / B.-Yo. Lai, Bo-W. Yu, A.-J. Chu [et al.] // *PLoS One*. – 2021. – **16** (5). DOI: 10.1371/journal.pone.0251182.
2. Postpartum mastitis in the breastfeeding women and antimicrobial resistance of responsible pathogens in ukraine: results a multicenter study / A. G. Salmanov, S. E. Savchenko, K. Chaika [et al.] // *Wiad Lek.* – 2020. – **73** (5). – P. 895–903. PMID: 32386365.
3. Breast is the best – czylico każdy ginekolog o karmieniu piersią wiedzieć powinien / M. Młodawska, J. Młodawski, G. Pazera, W. Rokita // *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna*. – 2019. – **4** (1). – P. 23–33.
4. The Role of Staphylococcus aureus in Mastitis: A Multidisciplinary Working Group Experience / S. G. Rimoldi, P. Pileri, M. I. Mazzocco [et al.] // *J. Hum. Lact.* – 2020. – **36** (3). – P. 503–509. DOI: 10.1177/0890334419876272.
5. Incidence of and risk factors for lactational mastitis: A systematic review / E. Wilson, S. L. Woodd, L. Benova // *J. Hum. Lact.* – 2020. – **36** (4). – P. 673–686. DOI: 10.1177/0890334420907898.
6. Interleukin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity / A. Mantovani, Ch. A. Dinarello, M. Molgora, C. Garlanda // *Immunity*. – 2019. – **50** (4). – P. 778–795. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.012.
7. Proinflammatory cytokines / C. A. Dinarello // *Chest*. – 2000. – **118** (2). – P. 503–8. DOI: 10.1378/chest.118.2.503.
8. Clinical Utility and Measurement of Procalcitonin / I. Samsudin, S. Vasikaran // *Clin Biochem Rev.* – 2017. – **38** (2). – P. 59–68. PMID: 29332972.
9. A diagnostic platform for rapid, simultaneous quantification of procalcitonin and C-reactive protein in human serum / X. E. Cao, S. Y. Ongagna-Yhombi, R. Wang [et al.] // *EBioMedicine*. – 2022. – **76**. – 103867. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103867.
10. Clinical utility of procalcitonin and its association with pathogenic microorganisms / H.-G. Xu, M. Tian, Sh.-Y. Pan // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* – 2022. – **59** (2). – P. 93–111. DOI: 10.1080/10408363.2021.1988047.
11. What Is IL-1 for? The functions of interleukin-1 across evolution / D. Boraschi // *Front Immunol.* – 2022. – **13**. – 872155. DOI: 10.3389/fimmu.2022.872155.
12. Staphylococcus aureus Induces Shedding of IL-1RII in Monocytes and Neutrophils / C. Giai, C. Gonzalez, F. Sabbione [et al.] // *J. Innate Immun.* – 2016. – **8** (3). – P. 284–298. DOI: 10.1159/000443663.
13. Interleukin-1 as Innate Mediator of T Cell Immunity / B. Van Den Eeckhout, J. Tavernier, S. Gerlo // *Front. Immunol.* – 2021. – **11**. – 621931. DOI: 10.3389/fimmu.2020.621931.
14. Negative Regulation of the IL-1 System by IL-1R2 and IL-1R8: Relevance in Pathophysiology and Disease / D. Supino, L. Minute, A. Mariancini [et al.] // *Front Immunol.* – 2022. – **13**. – 804641. DOI: 10.3389/fimmu.2022.804641.
15. Вміст IL-1 β у сироватці крові та грудному молоці при лактаційних маститах / Н. Р. Дем'янчук, Б. М. Белявська, Л. Є. Лаповець, І. О. Куніна // *Вісн. проблем біології і медицини*. – 2015. – Вип. 2, **1** (118). – С. 118–120.
16. How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians / P. Póvoa, L. Coelho, F. Dal-Pizzol [et al.] // *Intensive Care Med.* – 2023. – **49** (2). – P. 142–153. DOI: 10.1007/s00134-022-06956-y.
17. Procalcitonin in infectious diseases: a bibliometric analysis / Y. Zhang, J. Zhang, L. Zhao [et al.] // *Ann. Palliat. Med.* – 2021. – **10** (7). – P. 8003–8014. DOI: 10.21037/apm-21-1607.
18. Usefulness of infection biomarkers for diagnosing bacteremia in patients with a sepsis code in the emergency department / M. Varela-Patino, R. Lopez-Izquierdo, P. Velayos-Garcia [et al.] // *Infez. Med.* – 2020. – **28** (1). – P. 29–36. PMID: 32172258.

REFERENCES

- Lai, B.-Yo., Yu, B.-W., Chu, A.-J., Liang, S.-B., Jia, L.-Y., Liu, J.-P., ... Pei, X.-H. (2021). Risk factors for lactation mastitis in China: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 16 (5). DOI: 10.1371/journal.pone.0251182.
- Salmanov, A.G., Savchenko, S.E., Chaika, K.D., Vitiuk, A., Ruban, I., Dyndar, A.O., ... Abbasova, E. (2020). Postpartum mastitis in the breastfeeding women and antimicrobial resistance of responsible pathogens in Ukraine: results a multicenter study. *Wiad Lek.*, 73 (5), 895-903. PMID: 32386365.
- Młodawska, M., Młodawski, J., Pazera, G., Rokita, W. (2019). Breast is the best – czylico każdy ginekolog o karmieniu piersią wiedzieć powinien. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna*, 4 (1), 23-33.
- Rimoldi, S.G., Pileri, P., Mazzocco, M.I., Romeri, F., Bestetti, G., Calvagna, N., ... Cetin, I. (2020). The role of *Staphylococcus aureus* in mastitis: A Multidisciplinary Working Group Experience. *J. Hum. Lact.*, 36 (3), 503-509. DOI: 10.1177/0890334419876272.
- Wilson, E., Woodd, S.L., Benova, L. (2020). Incidence of and risk factors for lactational mastitis: A systematic review. *J. Hum. Lact.*, 36 (4), 673-686. DOI: 10.1177/0890334420907898.
- Mantovani, A., Dinarello, C.A., Molgora, M., Garlanda, C. (2019). Interleukin-1 and Related Cytokines in the Regulation of Inflammation and Immunity. *Immunity*, 50(4), 778-795. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.03.012.
- Dinarello, C.A. (2000). Proinflammatory cytokines. *Chest*, 118 (2), 503-508. DOI: 10.1378/chest.118.2.503.
- Samsudin, I., Vasikaran, S. (2017). Clinical utility and measurement of procalcitonin. *Clin. Biochem. Rev.*, 38 (2), 59-68. PMID: 29332972.
- Cao, X. E., Ongagna-Yhombi, S. Y., Wang, R., Ren, Y., Srinivasan, B., Hayden, J., ... Mehta, S. (2022). A diagnostic platform for rapid, simultaneous quantification of procalcitonin and C-reactive protein in human serum. *E.BioMedicine*, 76, 103867. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.103867.
- Xu, H.-G., Tian, M., Pan, Sh.-Y. (2022). Clinical utility of procalcitonin and its association with pathogenic microorganisms. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.*, 59 (2), 93-111. DOI: 10.1080/10408363.2021.1988047.
- Boraschi, D. (2022). What is IL-1 for? The functions of Interleukin-1 across evolution. *Front. Immunol.*, 13, 872155. DOI: 10.3389/fimmu.2022.872155.
- Giai, C., Gonzalez, C., Sabbione, F., Garofalo, A., Ojeda, D., O Sordelli, D., ... I Gómez, M. (2016). *Staphylococcus aureus* Induces Shedding of IL-1RII in Monocytes and Neutrophils. *J. Innate Immun.*, 8 (3), 284-298. DOI: 10.1159/000443663.
- Van Den Eeckhout, B., Tavernier, J., Gerlo, S. (2021). Interleukin-1 as innate mediator of T cell immunity. *Front. Immunol.*, 11, 621931. DOI: 10.3389/fimmu.2020.621931.
- Supino, D. Minute, L., Mariancini, A., Riva, F., Magrini, E., Garlanda, C. (2022). Negative Regulation of the IL-1 System by IL-1R2 and IL-1R8: Relevance in pathophysiology and disease. *Front. Immunol.*, 13, 804641. DOI: 10.3389/fimmu.2022.804641.
- Demianchuk N.R., Beljavskaya B.M., Lapovets L.Ye., Kunina I.O. (2015). Concentration of IL-1 β in blood serum and breast milk with lactation mastitis. *Journal of Problems of Biology and Medicine*, 2, 1 (118), 118-120 [in Ukrainian].
- Póvoa, P., Coelho, L., Dal-Pizzol, F., Ferrer R., Huttner, A., Conway Morris, A., ... Kalil, A. (2023) How to use biomarkers of infection or sepsis at the bedside: guide to clinicians. *Intensive Care Med.*, 49 (2), 142-153. DOI: 10.1007/s00134-022-06956-y.
- Zhang, Y., Zhang, J., Zhao, L., Zhao, N., Zhang, Y., Zhang, J., Wang S. (2021). Procalcitonin in infectious diseases: a bibliometric analysis. *Ann. Palliat. Med.*, 10 (7), 8003-8014. DOI: 10.21037/apm-21-1607.
- Varela-Patino, M., Lopez-Izquierdo, R., Velayos-Garcia, P., Alvarez-Manzanares, J., Ramos-Sanchez, C., Carbajosa-Rodriguez, V., ... Eiros, J.M. (2020). Usefulness of infection biomarkers for diagnosing bacteremia in patients with a sepsis code in the emergency department. *Infez. Med.*, 28 (1), 29-36. PMID: 32172258.

N. R. Demianchuk, V. M. Akimova, M. M. Shchurko, N. Z. Lutsiv, L. D. Soyka,
B. M. Beljavskaya, L. Y. Lapovets, O. Y. Buchko, S. O. Tkachuk
DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

THE CONTENT OF INTERLEUKIN-1 β , PROCALCITONIN IN THE SERUM OF PATIENTS WITH LACTATIONAL MASTITIS

Summary

Introduction. Favorable factors for the development of the inflammatory process in the mammary gland are lactostasis, the presence of pathogenic flora, as well as a decrease in the immunobiological reactivity of the woman's body. The inflammatory process is driven and regulated by a number of mediators. In particular, pro-inflammatory interleukin-1 β induces an inflammatory reaction and an acute phase response, and carries out the interaction between nonspecific and specific links of immunity. Procalcitonin is considered the most promising indicator of the septic process, which allows for a differential diagnosis of bacterial and non-bacterial inflammation, for assessing the severity of the patient's condition and the effectiveness of anti-inflammatory therapy.

The aim of the study – to assess the content of interleukin-1 β , procalcitonin in the serum of patients with lactational mastitis.

Research Methods. The blood serum of 97 women aged 18 to 36 have been examined (average age: 26 \pm 5 years old). The control group consisted of 30 practically healthy lactating women, the first group included 30 women with lactostasis, the second group – 37 women who developed lactational mastitis. The contents of interleukin-1 β and procalcitonin were determined by enzyme immunoassay using an automatic STAT FAX 303 plus analyzer.

Results and Discussion. The content of IL-1 β in the serum of women of group I ((6.37 \pm 0.46) pg/ml) is 3.5 times higher than that of the control group ((1.78 \pm 0.11) pg/ml, p <0.05). The average concentration of IL-1 β in group II is (8.32 \pm 0.38) pg/ml, which is 4.7 times higher than the control values and exceeds the indicator of women in group I by 1.3 times (p <0.05). With the development of lactostasis, the PCT content ((0.07 \pm 0.02) ng/ml) is 3.3 times higher than the control value ((0.021 \pm 0.004) ng/ml, p <0.05). In the serum of women of group II, the PCT content is (0.81 \pm 0.25) ng/ml, which exceeds the value of this marker in the control group and group I by 38.6 and 11.6 times, respectively (p <0.05).

Conclusions. The established concentration of IL-1 β confirms the role of this cytokine in the protective reaction and can be used to assess the activity of the inflammatory process in lactostasis and lactational mastitis. Determining procalcitonin as a marker of bacterial infection is appropriate for the prognosis of the septic process in the mammary gland.

KEY WORDS: interleukin-1 β ; procalcitonin; lactostasis; lactational mastitis.

Отримано 15.05.23

Адреса для листування: Н. Р. Дем'янчук, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Пекарська, 69, Львів, 79010, Україна, e-mail: DemianchukNatalka@gmail.com.