

І.І. Незгода, Л.І. Левицька

## МАРКЕРИ АПОПТОЗУ У ДІТЕЙ З ВІТРЯНОЮ ВІСПОЮ, ПАТОГЕНЕТИЧНИЙ ПІДХІД ДО ЛІКУВАННЯ

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

**Мета дослідження** – визначити показники апоптозу за зовнішнім і мітохондріальним шляхом та розробити можливі методи їх корекції у пацієнтів з вітряною віспою.

**Пацієнти і методи.** Під спостереженням перебувало 150 хворих із вітряною віспою віком від 1 міс. до 17 років, які протягом 2015-2019 рр. лікувалися стаціонарно в КЗ «Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня». Серед пацієнтів сформовані 2 групи: група порівняння – пацієнти з вітряною віспою, що отримували традиційне лікування ( $n=35$ ); основна група – пацієнти з вітряною віспою, що отримували крім традиційного лікування L-аргінін ( $n=35$ ); група контролю – здорові діти ( $n=30$ ).

Дослідження виконані в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова, сертифікованої МОЗ України (атестат акредитації виміральної лабораторії серія КДЛ № 002087, свідоцтво про переатестацію №049/15 від 02 березня 2015 р.). Каспазу-8 та AIF (apoptosis inducing factor, апоптоз-індукувальний фактор) визначали в сироватці крові імуноферментним методом з використанням комерційних наборів «Human CASP8 (Caspase 8) ELISA Kit» («Elabscience Biotechnology Inc.», США) та «Human AIF (Apoptosis Inducing Factor) ELISA Kit» («Elabscience Biotechnology Inc.», США).

**Результати досліджень та їх обговорення.** При оцінці показників апоптозу встановлено, що у хворих на вітряну віспу сироватковий вміст каспази-8 вище на 43 % ( $p<0,05$ ), а вміст AIF – на 37,6 % ( $p<0,05$ ), порівняно з групою здорових дітей. З'ясувавши ці закономірності і враховуючи те, що зазначені показники можуть негативно вплинути на перебіг самого захворювання і викликати розвиток ряду ускладнень, а саме: енцефаліту, ішемічного чи геморагічного інсульту тощо (через ремоделювання та ураження судин), ми включили в схему лікування препарат L-аргініну, що впливає на синтез оксиду азоту (NO) та може моделювати процес апоптозу. З'ясувалось, що в основній групі до лікування медіана вмісту каспази-8 становила

0,522 (95 % CI 0,488-0,557) нг/мл і AIF – 8,17 (95 % CI 7,82-8,70) пг/мл, після лікування відбулось вірогідне зменшення цих критеріїв. Так, за середніми показниками сироватковий рівень каспази-8 зменшився на 21,5 % ( $p<0,05$ ) і становив 0,410 (95 % CI 0,292-0,531) нг/мл, а AIF – на 22,7 % ( $p<0,05$ ) та становив 6,41 (95 % CI 5,68-6,93) пг/мл.

**Висновки.** Визначення показників каспази-8 та AIF дозволило виявити у пацієнтів з вітряною віспою запуск програми апоптозу клітин як за зовнішнім, так і за мітохондріальним шляхом. Враховуючи це, у пацієнтів з вітряною віспою в схему лікування доцільно включити препарат L-аргініну, який має антиапоптичну дію, що в подальшому може запобігти розвитку ускладнень, пов'язаних з VZV-васкулопатією.

**Ключові слова:** вітряна віспа; апоптоз; каспаза-8; AIF; L-аргінін.

Віруси на сьогодні все впевненіше крокують планетою, полишаючи за собою бактерійних збудників та викликаючи нові спалахи. Вітряна віспа (ВВ) не є винятком, оскільки посідає чільне місце в структурі захворюваності серед дітей у світі поряд з ГРВІ та грипом [1]. За відсутності універсальної імунізації в країнах Європи проти вітряної віспи тягар, що завдає ця хвороба, є значним. За даними Riera-Montes et al., щороку в Європі виникає близько 5,5 млн випадків захворювання. Між країнами є відмінності, але більшість випадків (3 млн) спостерігається у дітей до 5 років. Це зумовлює 3-3,9 млн візитів до лікаря первинної ланки, зумовлюючи від 18 200 до 23 500 госпіталізацій та призводячи до 80 смертей [2]. За даними ЦГЗ МОЗ України, щороку виникає від 103 000 до 200 000 випадків захворювань на ВВ (наприклад, у 2019 р. зареєстровано 113 328 випадків, серед яких 100 196 – у дітей до 17 років). Зазвичай захворювання має доброякісний перебіг та не потребує специфічного лікування, але VZV (Varicella Zoster Virus) може спричинити розвиток ускладнень як самостійно, так і за рахунок приєднання вторинної бактерійної флори. Відомо, що в 1 пацієнта з 50 реєструються усклад-

нення, такі як респіраторні, неврологічні, а також з боку шкіри [1].

З огляду на це проблема вітряної віспи не втрачає своєї актуальності. На сьогодні триває вивчення патофізіологічних процесів, що відбуваються під час ураження VZV та можливі шляхи їх корекції. Насамперед вони стосуються персистенції вірусу в організмі. Разом з тим, є велика кількість напрацювань, що VZV викликає ураження судин, а саме васкуліт судин різного калібру [3]. Хоча механізми судинного ремоделювання, спричинені цим вірусом, достеменно не відомі, але доведено, що апоптоз відіграє важливу роль у такому процесі. Встановлено, що нейтрофіли виробляють активні форми кисню у відповідь на інфекцію, яка може опосередковувати проліферацію та міграцію гладких м'язових клітин (ремоделювання) та індукуючи апоптоз і втрату гладкості судин [3, 4]. VZV-васкулопатія може спричинити розвиток енцефаліту, аневризми судин, артеріальні екстазії, ТІА, ішемічний чи геморагічний інсульт [3]. Тому зазначене питання потребує подальшого вивчення. Наприклад, при проведенні дослідження *in vitro* у клітинах Vero нирки африканської мавпи, клітинах MeWo меланоми людини, фібробластах людини та мононуклеарних клітинах периферичної крові встановлено, що VZV індукує апоптоз. Аналіз клітин меланоми людини (MeWo), інфікованих VZV, показав, що рівні мРНК і білка Bcl-2 були значно знижені через 64 і 72 год після інфікування, що супроводжувалося вивільненням цитохрому С з мітохондрій у цитоплазму, через каскад впливу на каспазу 3 та 9 спричиняє вивільнення фактора, що індукує апоптоз (AIF-apoptosis inducing factor, апоптоз-індукувальний фактор) в ядро, що призводить до конденсації, фрагментації та деградації ДНК. Це вказує на індукцію внутрішнього шляху. При Вестерн-блот-аналізі клітин, інфікованих вірусом, виявлено активацію каспази-8, що є маркером зовнішнього шляху апоптозу [5, 6]. Отже, враховуючи це, у VZV-індукованому апоптозі бере участь як мітохондріальний, так і зовнішній шлях апоптозу. А каспази 8, 3 і AIF є маркерами вибору визначення апоптозу [7].

Апоптоз складається з трьох фаз: сигнальної (індукторної), ефекторної, деградаційної (деструктивної). Сигнальна фаза у свою чергу може бути реалізована двома шляхами – каспазо-залежним та каспазо-незалежним (мітохондріальним). Для запуску апоптозу за зовнішнім шляхом пусковим моментом може слугувати гіпоксія, вірусна інфекція (як вказано вище), хімічні, фізичні фактори, порушення сигналіну клітинного циклу та ін. Розрізняють ініціювальні та ефекторні каспази. Ініціювальні – 8, -9, -10, -12. Після активації, вони діють на ефекторні каспази-3, -6, -7, -14. Каспаза-8 – класич-

на ініціювальна каспаза при передачі сигналу від усіх типів рецепторів клітинної загибелі [7, 8].

Мітохондріальний шлях активується пошкодженням ДНК, дією цитотоксичних агентів. AIF (*apoptosis inducing factor*, апоптоз-індукувальний фактор) є проапоптичним фактором, що вивільняється з мітохондрій і реалізує апоптоз за каспазо-незалежним шляхом (мітохондріальним). При запуску апоптозу за таким шляхом з міжмембранного простору мітохондрій у цитозоль вивільняються розчинні білки, що беруть участь в апоптозі: цитохром С, прокаспази-2, -3, -9, фактор, що індукує апоптоз, білок AIF. Активована каспаза-8 може ініціювати апоптоз двома шляхами. Перший з них – безпосередня активація ефекторної каспази-3. Другий шлях – обхідний – запускається, якщо рівень каспази-8 в апоптосомі недостатній для активації каспази-3. У цьому випадку каспаза-8 розщеплює білок Bid родини Bcl-2, що призводить до вивільнення з мітохондрій цитохрому С і до запуску мітохондріального шляху апоптозу. AIF – флавопротеїн мітохондрій. Зріла форма AIF прикріплена до внутрішньої мітохондріальної мембрани, де регулює активність комплексу мітохондріального дихального ланцюга (Hangen, 2015). AIF індукує загибель клітин у відповідь на оксидантний стрес, пошкодження ДНК, гіпоксію і т.д. Численні внутрішньоклітинні стрес-шляхи зводяться до деполаризації та фрагментації мітохондрій і до наступного вивільнення апоптогенної форми AIF з мітохондрії в ядро, де вона викликає конденсацію хроматину та фрагментацію ДНК [8].

Також, важливе місце серед фізіологічних факторів, які можуть модулювати програму апоптозу займає оксид азоту, який є однією з ключових сигнальних молекул, що впливає на функціональний стан системи вазоконстрикції-вазодилатації. Широке дослідження властивостей NO привели до того, що в 1992 р. його назвали Молекулою року, а в 1998 р. американські вчені Ферчготт, Ігнарро та Мурад були удостоєні Нобелівської премії з фізіології та медицини за відкриття ролі NO як сигнальної молекули серцево-судинної системи. Унікальна хімічна природа NO і безліч внутрішньоклітинних мішеней залишають відкритим питання про те, як і якою мірою опосередковується його вплив на клітини та потребує подальшого вивчення [9]. Враховуючи те, що при багатьох вірусних інфекціях активується ендотеліальна дисфункція [10] і вміст NO зменшується, що впливає на систему вазоконстрикції-вазодилатації, ми вважаємо доцільним при патогенетичному лікуванні пацієнтів з ВВ застосувати препарат L-аргінін, оскільки ця молекула препарату є субстратом для NO-синтази – ензиму, що каталізує синтез NO в ендотеліоцитах та NO може моделювати програму апоптозу.

Враховуючи наведені дані, метою дослідження було визначити ступінь апоптозу у хворих на вітряну віспу за зовнішнім (визначення каспази-8) і внутрішнім шляхом (визначення AIF) та розробити можливий шлях їх корекції.

### Пацієнти і методи

Дослідження проведено на базі кафедри дитячих інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. У дослідження були включені 150 хворих на вітряну віспу віком від 1 міс. до 17 років 11 міс., які перебували на лікуванні в КЗ «Вінницька обласна клінічна дитяча інфекційна лікарня» в період із січня 2015 по жовтень 2019 р. Діагноз підтверджувався клінічно та лабораторно (виявляли імуноферментним методом IgM VZV і/або ПЛР ДНК VZV (кров, везикула)). Критеріями включення в обидві групи були пацієнти старше 3 років, відсутність супутньої патології. Серед хворих були сформовані наступні групи. Група порівняння – пацієнти з вітряною віспою, які отримували традиційне лікування ( $n=35$ ), що полягало в застосуванні противірусного препарату (ацикловір), жарознижувальних та місцевої терапії. Діти основної групи крім традиційного лікування отримували L-аргінін ( $n=35$ ). L-аргінін призначався внутрішньовенно повільно з розрахунку 5-10 мл/кг/добу, але не більше 100 мл тривалістю 7 діб. Групу контролю склали здорові діти ( $n=30$ ).

Дослідження виконані в науково-дослідній клініко-діагностичній лабораторії ВНМУ ім. М.І. Пирогова, сертифікованої МОЗ України (атестат акредитації вимірювальної лабораторії серія КДЛ № 002087, свідоцтво про переатестацію № 049/15 від 02 березня 2015 р.). Забір крові здійснювався в стандартних умовах з ліктьової вени за допомогою вакутайнерів у пробірки Vacuette (Greiner Bio-One, Австрія) без антикоагулянтів. Сироватку крові отримували зразу ж після взяття шляхом її центрифугування при 1500 об./хв протягом 20 хв. Аліквоти сироватки крові відбирали в мікропробірки Eppendorf і до проведення аналізу зберігали при  $-20^{\circ}\text{C}$ . Термін забору крові – день ушпиталення (до початку лікування) та 7-ий день перебування у стаціонарі.

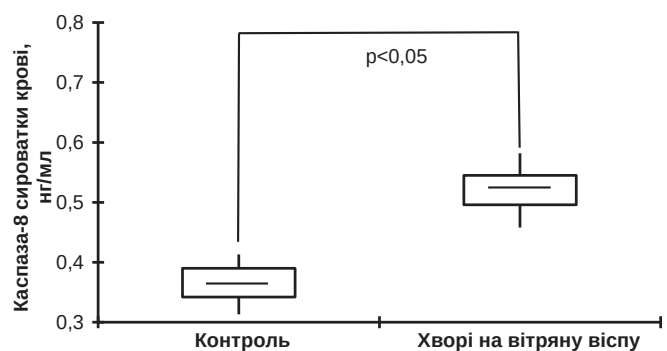
Вміст каспази-8 (Caspase-8) в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору «Human CASP8 (Caspase 8) ELISA Kit» («Elabscience Biotechnology Inc.», США).

Рівень апоптоз-індукувального фактора (AIF) в сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням комерційного набору «Human AIF (Apoptosis Inducing Factor) ELISA Kit» («Elabscience Biotechnology Inc.», США).

### Результати досліджень та їх обговорення

Нами досліджено зміни активності рецептор-залежного апоптозу: він реалізується через вплив на клітинні

рецептори прозапальних цитокінів, фактора некрозу пухлин та ін., що супроводжується посиленням експресії адапторних білків, активацією каспазного циклу, ключовою протеазою в якому є каспаза-8. У процесі дослідження встановлено, що у хворих на вітряну віспу сироватковий вміст каспази-8 вірогідно зріс на 43 % ( $p<0,05$ ), медіанний рівень – 0,519 (95 % CI 0,458-0,582) нг/мл,  $P_{25}$ - $P_{75}$  – 0,496-0,545 нг/мл, порівняно зі здоровими дітьми (медіанний рівень протеази відповідав 0,361 (95 % CI 0,313-0,413) нг/мл, перцентильний інтервал  $P_{25}$ - $P_{75}$  – 0,342-0,390 нг/мл, мал. 1).

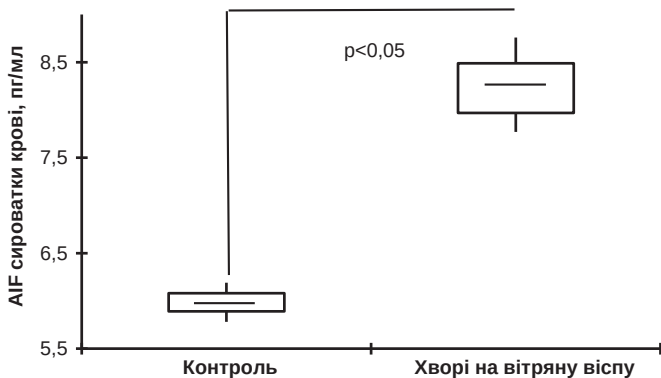


Мал. 1. Дослідження вмісту каспази-8 у сироватці крові здорових дітей та хворих на вітряну віспу.

Примітки (тут і на мал. 2): \* –  $p<0,05$  відносно показників контролю. Верхня і нижня межі боксів відповідають  $P_{25}$  та  $P_{75}$ , лінії за межами боксів –  $P_5$  та  $P_{95}$ , лінія у середині боксів – медіана.

Поряд з рецептор-залежним апоптозом, нами оцінено активність клітинної смерті за участі апоптоз-індукувального фактора, який вивільняється при пошкодженні внутрішньої мембрани мітохондрій разом з цитохромом С, але спричиняє клітинну загибель, минаючи систему каспазних протеаз. Виявилось, що у дітей, хворих на вітряну віспу, спостерігається статистично достовірне зростання вмісту AIF на 37,6 % ( $p<0,05$ ): медіанний рівень становить 8,21 (95 % CI 7,77-8,76) пг/мл,  $P_{25}$ - $P_{75}$  – 7,97-8,49 пг/мл порівняно зі здоровими дітьми медіана рівня AIF відповідає 5,99 (95 % CI 5,78-6,19) пг/мл,  $P_{25}$ - $P_{75}$  – 5,89-6,08 пг/мл порівняно зі здоровими дітьми (мал. 2).

Таким чином, вітряна віспа у дітей супроводжується цілим рядом патобіохімічних зрушень: активується рецептор-залежний апоптоз, який реалізується через каспазу-8, а також збільшується активність апоптозу, опосередкованого AIF, який забезпечує каспазо-незалежний шлях загибелі клітин, що може вплинути на розвиток ускладнень захворювання в подальшому.



Мал. 2. Дослідження вмісту апоптоз-індукувального фактора (AIF) в сироватці крові здорових дітей та хворих на вітряну віспу.

З'ясувавши патогенетичні зміни, що відбуваються на початку хвороби, ми поставили за мету оцінити вплив на прояви апоптозу препарату L-аргінін, який впливає на синтез оксиду азоту, що, у свою чергу, модулює програму апоптозу.

При застосуванні різних схем лікування у хворих на вітряну віспу, виявлено різний вплив цих схем на показники апоптозу (табл. 1). При застосуванні традиційної терапії не виявлено вірогідного впливу на активність рецептор-незалежного апоптозу та клітинної смерті, спричиненої апоптоз-індукувальним фактором. Так, у групі порівняння не було статистично вірогідних відмінностей за середніми показниками рівнів каспази-8 та AIF до та після лікування. У той же час, у дітей основної групи, що отримували L-аргінін, за результатами перцентильного аналізу до лікування медіана вмісту каспази-8 становила 0,522 (95 % CI 0,488-0,557) нг/мл, а апоптоз-індукувального фактора – 8,17 (95 % CI 7,82-8,70) пг/мл. Після лікування реєструвалось вірогідне зменшення за середніми показниками сироваткового рівня каспази-8 на 21,5 % ( $p < 0,05$ ) та апоптоз-індукувального фактора – на 22,7 % ( $p < 0,05$ ), порівняно з такими показниками до лікування. В основній групі після лікування виявилось, що медіанний рівень каспази-8 становить 0,410 (95 % CI 0,292-0,531) нг/мл, а апоптоз-індукувального фактора – 6,41 (95 % CI 5,68-6,93) пг/мл.

Таблиця 1

Дослідження впливу традиційного та пропонованого лікування на вміст каспази-8 та AIF у сироватці крові хворих на вітряну віспу ( $M \pm m$ ,  $n=35$ )

Показник	Основна група		Група порівняння	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Каспаза-8, нг/мл	0,522±0,004	0,410±0,014*	0,518±0,08	0,485±0,010
AIF, пг/мл	8,22±0,05	6,35±0,07*	8,26±0,06	7,95±0,17

Примітка. \* –  $p < 0,05$  в межах групи між показниками до та після лікування.

### Висновки

1. На сьогодні вітряна віспа залишається актуальною проблемою дитячої інфектології, оскільки захворюваність в Європі та Україні є високою, при цій інфекції можливий розвиток ускладнень, зумовлених як прямою дією вірусу, нашаруванням бактерійної інфекції, так і через ураження судин (VZV-васкулопатії).

2. У хворих на вітряну віспу спостерігається активація рецептор-залежного апоптозу, який реалізується через зростання рівня каспази-8 на 43 % ( $p < 0,05$ ), а також зростає активність апоптозу, через зростання опосередкованого AIF (апоптоз-індукувальний фактор) на 37,6 % ( $p < 0,05$ ), порівняно зі здоровими дітьми, який забезпечує каспазо-незалежний шлях загибелі клітин.

Зростання цих показників сприяють розвитку ускладнень через ураження судин як малого, середнього, так і великого калібру.

3. Застосування препарату L-аргініну в комплексному лікуванні хворих на вітряну віспу виявило значну антиапоптичну дію. Після проведеної терапії рівень каспази-8 зменшився на 21,5 % ( $p < 0,05$ ) і становив 0,410 (95 % CI 0,292-0,531) нг/мл, а AIF – на 22,7 % ( $p < 0,05$ ) та становив 6,41 (95 % CI 5,68-6,93) пг/мл, порівняно з рівнем до лікування (зниження активності рецептор-залежного та каспазо-незалежного апоптозу), що в подальшому може запобігти розвитку ускладнень, які пов'язані з VZV-васкулопатією.



## Література

1. Kramarev, S.A. (2011). Features of the current flow of chickenpox in children. *Dytiachyi likar – Pediatrician*, 6 (13), 1-4 [in Russian].
2. Riera-Montes, M., Bollaerts, K., Heining, U., Hens, N., Gabutti, G., Gil, A., Nozad, B., Mirinaviciute, G., Flem, E., Souverain, A., Verstraeten, T., & Hartwig, S. (2017). Estimation of the burden of varicella in Europe before the introduction of universal childhood immunization. *BMC Infectious Diseases*, 17 (1), 353. Retrieved from: <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2445-2>
3. Wu, Chuang, Y.-S., & Lin, Y.-T. (2019). Does Herpes Zoster increase the risk of stroke and myocardial infarction? A comprehensive review. *Journal of Clinical Medicine*, 8 (4), 547. Retrieved from: <https://doi.org/10.3390/jcm8040547>
4. Nagel, M.A., & Bubak, A.N. (2018). Varicella Zoster virus vasculopathy. *The Journal of Infectious Diseases*, 218 (suppl. 2), S107-S112.
5. Brazeau, E., Mahalingam, R., Gilden, D., Wellish, M., Kaufer, B. B., Osterrieder, N., & Pugazhenth, S. (2010). Varicella-zoster virus-induced apoptosis in MeWo cells is accompanied by down-regulation of Bcl-2 expression. *Journal of Neurovirology*, 16 (2), 133-140. Retrieved from: <https://doi.org/10.3109/13550281003682547>
6. Pugazhenth, S., Gilden, D.H., Nair, S., McAdoo, A., Wellish, M., Brazeau, E., & Mahalingam, R. (2009). Simian varicella virus induces apoptosis in monkey kidney cells by the intrinsic pathway and involves downregulation of bcl-2 expression. *Journal of Virology*, 83 (18), 9273-82. Retrieved from: <https://doi.org/10.1128/JVI.00768-09>
7. James, S.F., Mahalingam, R., & Gilden, D. (2012). Does apoptosis play a role in varicella zoster virus latency and reactivation? *Viruses*, 4 (9), 1509-14. Retrieved from: <https://doi.org/10.3390/v4091509>
8. Diatlova, A.S., Dudkov, A.V., & Linkova, N.S. (2018). Molecular markers of caspase-dependent and mitochondrial apoptosis: Role in the development of pathology and cellular senescence. *Uspekhi sovremennoy biologii – Successes of Modern Biology*, 138 (2), 126-127 [in Russian].
9. Staranko, U., Lyuta, M., Peretyatko, Yu., Dacyuk, L., & Sybirna, N. (2010). Influence of nitric oxide on proliferative activity and apoptosis of human peripheral blood mononuclears under x-ray irradiation. *VISNYK OF LVIV UNIV. Biology Series*, 54, 93-100 [in Ukrainian].
10. Fosse, J.H., Haraldsen, G., Falk, K., & Edelmann, R. (2021). Endothelial cells in emerging viral infections. *Front. Cardiovasc. Med.*, 8 (619690). DOI: 10.3389/fcvm.2021.619690

## MARKERS OF APOPTOSIS IN CHILDREN WITH VARICELLA, PATHOGENETIC APPROACH TO TREATMENT

I.I. Nezhoda, L.I. Levytska

M. Pyrohov Vinnytsia National Medical University

**SUMMARY.** *The aim of the study was to determine the indicators of apoptosis by intrinsic and extrinsic pathways and possible methods of correction in patients with varicella.*

**Patients and methods.** *The study included 150 patients with chickenpox aged 1 month to 17 years hospitalized at the Vinnytsia Regional Clinical Pediatric Infectious Diseases Hospital in 2015-2019. Among the patients formed: comparison group – patients with chickenpox who received traditional treatment (n=35), the main group – patients with chickenpox who received traditional treatment and L-arginine (n=35), control group – healthy children (n=30).*

*The research was performed in the research clinical and diagnostic laboratory of VNMU certified by the Ministry of Health of Ukraine (certificate of accreditation of the measuring laboratory series KDL No. 002087, certificate of re-certification No. 049/15 of March 2, 2015). Caspase 8 and AIF were determined in serum by enzyme-linked immunosorbent assay using commercial kits «Human CASP8 (Caspase 8) ELISA Kit» («Elabscience Biotechnology Inc.», USA) and «Human AIF (Apoptosis Inducing Factor) ELISA Kit» («Elabscience Biotechnology Inc.», USA). The results were analyzed in accordance with the manufacturer's recommendations.*

**Results.** *When assessing the rates of apoptosis in healthy and children with varicella, it was found that in patients with chickenpox serum caspase-8 content increased significantly by 43 % ( $p < 0.05$ ), and AIF content by 37.6 % ( $p < 0.05$ ), compared with a group of healthy children. Having clarified these patterns and considering the information that these indicators can adversely affect the course of the disease and cause complications (due to remodeling and vascular damage), we included in the treatment L-arginine, which affects NO synthesis and can simulate apoptosis process. It was found that in the main group before treatment the median content of caspase-8 is 0.522 (95 % CI 0.488–0.557) ng/ml and AIF – 8.17 (95 % CI 7.82–8.70) pg/ml and after treatment, there was a significant decrease in the mean serum level of caspase-8 by 21.5 % ( $p < 0.05$ ), which was 0.410 (95 % CI 0.292–0.531) ng/ml, and AIF – by 22.7 % ( $p < 0.05$ ) and was 6.41 (95 % CI 5.68– 6.93) pg/ml.*

**Conclusions.** *The use of caspase 8 and AIF determination revealed the initiation of a program of apoptosis of cells both extrinsic and intrinsic pathways in patients with varicella. Because of high risk developing vascular remodeling with subsequent complications in patients with varicella, we recommend to include L-arginine in the treatment regimen, which has an antiapoptotic effect, which may further prevent complications associated with VZV-vasculopathy.*

**Key words:** *varicella; chickenpox; apoptosis; caspase-8; AIF; L-arginine.*

**Відомості про авторів:**

Незгода Ірина Іванівна – д. мед. н., професорка, завідувачка кафедрою дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Вінниця; e-mail: nezgoda59@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7925-3398>

Левицька Лідія Іванівна – асистентка кафедри дитячих інфекційних хвороб Національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Вінниця; e-mail: flup2401@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7622-8859>

**Information about the authors:**

Nezhoda I. I. – Professor at the Department of Pediatric Infectious Diseases, M. Pyrohov Vinnytsia National Medical University, Vinnytsia; e-mail: nezgoda59@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7925-3398>

Levytska L. I. – Assistant at the Department of Pediatric Infectious Diseases, M. Pyrohov Vinnytsia National Medical University, Vinnytsia; e-mail: flup2401@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7622-8859>

Конфлікт інтересів: немає

Authors have no conflict of interest to declare.

Отримано 12.02.2022 р.