

©А. М. Слепичко <https://orcid.org/0009-0004-9188-2404>

©І. М. Дейкало <https://orcid.org/0000-0002-0095-4862>

Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України,
Тернопіль, Україна

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА ГОСТРОКІНЦЕВІ КОНДИЛОМИ АНОГЕНІТАЛЬНОЇ ДІЛЯНКИ ПРИ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ З ЗАСТОСУВАННЯМ ЕЛЕКТРОКОАГУЛЯЦІЇ ТА МЕДИЧНОГО ЛАЗЕРА З ВИКОРИСТАННЯМ ДОНАТОРА АЗОТУ АРГІНІНУ АСПАРТАТУ

РЕЗЮМЕ. Ми вивчали вплив аргініну аспартату на динаміку цитокінів у хворих на гострокінцеві конділоми аногенітальної ділянки (ГКАД) в післяопераційному періоді при використанні електрокоагуляції та медичного лазера.

Матеріали і методи. Проведено обстеження та лікування 146 хворих на ГКАД, яких було поділено на 3 групи. 1 група (n=70): хворі з множинними ГКАД – 47 (67,14 %); з поодинокими – 21 (30,0 %); з конділомами Бушке-Левенштейна – 2 (2,86 %). 2 група (n=35): з множинними ГКАД – 19 (54,29 %), з поодинокими – 15 (42,86 %), з конділомами Бушке-Левенштейна – 1 (2,86 %). 3 група (n=41): з множинними ГКАД – 21 (51,22 %); з поодинокими – 20 (48,78 %). Усі хворі отримували місцеву терапію препаратом, що складався з антисептика Декаметоксин та Гіалуронат натрію і системну терапію імуномодулятором «Алоферон». Хворі 1 та 3 груп отримували донатор NO 10 діб у передопераційному періоді та 10 діб після операції. Деструкція ГКАД в 1 та 2 групах проведена методом електрокоагуляції. В 3 групі використовували хірургічний лазер у режимі «скальпеля» або вапоризації. Рівень цитокінів (IL-4, 6, 8, TNF-α) визначали на початку передопераційної підготовки та на 10 добу післяопераційного періоду.

Результати. При першому вивченні цитокінового профілю у хворих ми виявили достовірне підвищення рівня прозапальних інтерлейкінів IL-6, IL-8, протизапального IL-4 та туморнекротичного фактора (TNF-α), які характеризуються підвищенням рівнів TNF-α у 3,5 раза, IL-6 у 2,5; IL-8 у 1,8; та протизапального IL-4 у 2,5, відносно контрольної групи (n=20), з вищими значеннями у хворих із розповсюдженим процесом та гігантськими конділомами Бушке-Левенштейна.

На 10 добу післяопераційного періоду у хворих на множинні ГКАД 1–3 груп рівень TNF-α зменшився відповідно у 2,6, 1,7 та 2,8 раза та достовірно не відрізнявся від контрольних значень у 1 та 3 групах. IL-6 у всіх групах знизився відповідно у 2,1, 1,63 та 2,5 раза, концентрації IL-8 знизилися відповідно у 1,7, 1,6, 1,8 раза. Зниження IL-4 відносно початкових значень відбувалося в усіх групах, відповідно в 1,85, 1,60 та 2,71 раза. Позитивна динаміка цитокінів була більш вираженою в 3 групі, в якій застосовували хірургічний лазер в комплексі з аргініну аспартатом.

У 2 групі ці показники відносно 1 та 3 груп були достовірно вищими. Це відображає наявність персистенції фази запалення при застосуванні методу електродеструкції. Більш позитивна динаміка в 1 групі відносно 2 відображає позитивний вплив аргініну аспартату як донатора NO, на негативні ефекти методу електрокоагуляції, що знижує рівень посттравматичної альтерації.

У хворих на поодинокі ГКАД достовірних змін у динаміці цитокінового профілю не спостерігалось.

Висновки. У хворих на ГКАД рівень прозапальних цитокінів залежить від розповсюдження процесу та наявності вторинного запалення. При поодиноких формах захворювання рівень цитокінів достовірно не відрізняється від контрольної групи та не має чіткої тенденції до динаміки за умов неускладненого процесу в післяопераційному періоді.

Динаміка рівнів прозапальних цитокінів у зіставленні з методом хірургічної деструкції показує персистування фази запалення при застосуванні методу електрокоагуляції.

З урахуванням ролі ендотелію в рановому процесі, призначення препаратів – донаторів NO, з прямою дією на ендотелій приводить до позитивної динаміки концентрації IL-4, 6, 8, TNF-α та нівелює персистенцію фази запалення ранового процесу, що оптимізує перебіг післяопераційного періоду.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гострокінцеві конділоми аногенітальної ділянки; конділоми Бушке-Левенштейна; електрокоагуляція; хірургічний лазер; цитокіновий профіль; донатор NO.

Вступ. Однією з найпоширеніших клінічних форм вірусу папіломи людини (ВПЛ), що передається статевим шляхом, є ГКАД [9, 15, 23]. Лікування ГКАД є медичною, соціальною і економічною проблемою, яка, за даними розвинутих країн, потребує великих матеріальних витрат [17, 18].

На сьогоднішній день жодна терапія не визнана найкращим стандартом в лікуванні ВПЛ [26]. Навіть з появою новітніх технологій проблема лікування ГКАД ВПЛ етіології залишається не вирішеною [24], що обумовлено впливом ВПЛ на низку факторів клітинного та гуморального гомео-

стазу, з порушенням апоптозу інфікованих клітин [23, 30, 32], та обумовлює його тривале персистування [34].

Методи, що застосовуються в лікуванні ГКАД, можна поділити на декілька груп: хірургічне видалення, хімічна та фізична деструкція; антиміотичні місцеві препарати; системна імунотерапія; топічні модифікатори імунної відповіді [14], фотодинамічна терапія [24, 27], застосування ультразвуку в поєднанні з іміквімодом [16]. Але навіть при комплексній терапії частота рецидивів після лікування, може досягати 65 %, що вимагає багаторазового лікування [31]. Встановлено, що множинні ГКАД мають вірогідність рецидиву втричі вищу, ніж поодинокі [21], а фізіологічний процес загоєння рани сам по собі може провокувати рецидив захворювання [21]. Перевага хірургічних методів лікування полягає в можливості одномоментного видалення [22], що дозволяє знизити вірусне навантаження та, в порівнянні з іншими методами, є найдешевшим. Існує кілька хірургічних і деструктивних методів лікування ГКАД: кріотерапія, хірургічне висічення, електрохірургія та лазерна хірургія, ефективність яких доведена [29].

У перебігу ранового процесу виділяють 4 послідовні фази, для яких запрограмовані інтенсивність та тривалість: гемостаз, посттравматичне запалення, проліферація та ремоделювання [20, 25]. Одразу після пошкодження шкіри відбуваються гемостаз та формування попередньої ранової матриці, що триває кілька годин. Гемостатична реакція стимулює розвиток другої фази – запалення. В ході ранового процесу беруть участь імунні, клітинні, гуморальні, гормональні та судинні фактори, патологічна зміна яких впливає на кінцевий процес відновлення тканин [28]. Значна роль у подальшому процесі належить ендотелію, який, за сучасними даними, є автокринним, паракринним і ендокринним органом [5]. Унаслідок пошкодження ендотелію капілярів та вивільнення колагену відбувається активація тромбоцитів, під час якої вивільняється низка біологічно активних речовин – цитокінів (IL), хемокинів, факторів росту, хемотаксичних факторів, які впливають на інфільтрацію лейкоцитами, вивільнення ними низки цитокінів та сприяють активації запального процесу [10], стимуляції синтезу колагену, активації трансформації фібробластів у мікрофібробласти та початку ангіогенезу. В фізіологічній запальній фазі, що триває близько 72-х годин, беруть участь формені елементи крові (нейтрофіли, Т-лімфоцити), продукти їх життєдіяльності (прозапальні та протизапальні цитокіни), гуморальна частина імунної відповіді (імуноглобуліни), низка протеолітичних ферментів та антимікробних речовин. Клінічно це супроводжується болем, на-

бряком, гіперемією, порушенням функції. Разом з процесом запалення (альтерації), порушенням обміну речовин відбуваються зміни кровообігу [10]. Фаза проліферації починається на 3–4 добу після травми (операції). Вона відбувається за рахунок міграції фібробластів «уздовж фібринової мережі», активації неоваскуляризації та ангіогенезу з країв рани [2, 10]. Процес васкуляризації відбувається на усіх етапах загоєння. В результаті клітинної міграції ендотеліальних клітин, що проростають тромб, відбудовується мережа нових капілярів, які розташовуються з країв рани [33]. Під стимуляцією цитокінів і хемокинів відбувається збільшення синтезу колагену, фібронектину та речовин, які необхідні для формування сполучної тканини й відновлення судинної системи шкіри, що забезпечує адекватну перфузію [2]. Їх синтез здійснюється за рахунок активованих кератиноцитів під час фази проліферації й ремоделювання, які діють як хемоаттрактанти, що активують сусідні кератиноцити [19]. IL-10 виконує роль регуляторного цитокіну, який продукується різними типами клітин і контролює продукцію прозапальних цитокінів. IL-6, що походить з макрофагів, фібробластів і кератиноцитів, впливає на формування грануляційної тканини, реепітелізацію і ангіогенез. При цьому надмірна продукція прозапальних цитокінів призводить до активації і персистенції фази запалення [6, 19, 35]. Важливу роль у процесах загоєння рани відіграє протизапальний цитокін IL-4, який підвищується на етапі переходу фази проліферації в фазу ремоделювання, сприяє проліферації та хемотаксису фібробластів, стимулює продукцію колагену й молекул позаклітинного матриксу [1]. Фаза проліферації триває 14 діб. Результатом реакцій є формування грануляційної тканини, яка в процесі фази ремоделювання «дозріває» та остаточно перетворюється на рубцеву тканину завдяки переходу колагену III в колаген I та апоптозу частки елементів грануляційної тканини [2]. В фазу ремоделювання розвивається новий епітелій і відбувається остаточне формування рубцевої тканини. Кінцевим результатом є повністю дозрілий рубець зі зменшеною кількістю клітин, кровоносних судин і з високою міцністю на розрив [33]. Прогностично значущими в перебігу загоєння рани є вік, локалізація рани, мікробне забруднення, деструктивно-запальний тип цитограми, коморбідні стани, що порушують імунний та обмінний гомеостаз, порушення мікроциркуляції [13]. В патогенезі мікроциркуляторних змін при патологічних процесах велику увагу приділяють оксиду азоту (NO) [5, 10]. Нині визнано місцеву і системну роль NO в регуляції гомеостазу, що проявляє свій регулювальний вплив на імунну систему, вбудовується в патогенез і кон-

троль інфекційних процесів. Через вплив на процеси дозрівання імункомпетентних клітин NO відіграє роль ефектора в їх диференціюванні, проліферації та апоптозі, впливає на процеси селекції і розвитку Т-лімфоцитів; міграцію та рециркуляцію лімфоцитів і рівновагу їх популяційного складу; контролює баланс Т-хелперно-супресорної ланки імунної системи; стимулює продукцію NK-клітинами γ -інтерферону (IFN- γ), тим самим забезпечує їх потужний противірусний захист за рахунок спонтанної клітинно-опосередкованої цитотоксичності. Хронічне пригнічення синтезу NO (у експерименті) провокує ранні прояви запальних змін у судинній стінці з різним ступенем вираженості [10, 12].

Метою нашого обстеження стало порівняння динаміки цитокінового профілю у хворих на ГКАД з урахуванням методу хірургічного втручання за умов терапії донатором азоту Аргініну аспартату.

Матеріал і методи дослідження. В процесі роботи проведено обстеження та лікування 146 хворих на ГКАД. Групу порівняння (контрольна група) склали 20 осіб. В гендерному відношенні основну групу склали 84 (57,53 %) жінки та 62 (42,47 %) чоловіки; контрольну – 10 жінок та 10 чоловіків. Критерієм виключення з основної групи були наявність цукрового діабету, вагітності, ВІЛ, сифілісу, онкологічної патології шкіри аногенітальної ланки, прямої кишки, статевих органів.

Цитокіновий профіль (TNF- α , IL-4, IL-6, IL-8) визначався на етапі передопераційної підготовки та на 10 добу післяопераційного періоду.

За дизайном лікування хворі були поділені на 3 клінічні групи: 1 група (n=70): хворі з множинни-

ми ГКАД – 47 (67,14 %); з поодинокими – 21 (30,0 %); з кондиломами Бушке-Левенштейна – 2 (2,86 %). 2 група (n=35): з множинними – 19 (54,29 %), з поодинокими – 15 (42,86 %), з кондиломами Бушке-Левенштейна – 1 (2,86 %). 3 група (n=41): з множинними – 21 (51,22 %); з поодинокими – 20 (48,78 %). Усі хворі отримували однакову місцеву терапію препаратом, що складався з антисептика з противірусною дією Декаметоксин [3, 7] та Гіалуронату натрію [4], та системну терапію індуктором синтезу ендогенних альфа- і гамма-інтерферонів і активатором системи природних кілерів «Алоферон» [11]. Хворі 1 та 3 груп отримували донатор NO у формі Аргініну аспартату 10 діб в передопераційному періоді та 10 діб після операції.

Деструкція ГКАД у 1 та 2 групах проведена методом електрокоагуляції з використанням апарату BOWA (Німеччина), в 3 групі – з використанням медичного діодного лазера GIGAA LASER VELAS II з діодом DILAS (Німеччина). Рівень цитокінів (IL-4, 6, 8, TNF- α) визначався на початку передопераційної підготовки та на 10 добу після операційного періоду.

Результати й обговорення. При першому вивченні цитокінового профілю у хворих основної групи (n=94) нами виявлено достовірне підвищення рівня прозапальних інтерлейкінів IL-6, IL-8, протизапального IL-4 та туморнекротичного фактора (TNF- α), які характеризуються підвищенням рівнів TNF- α у 3,5 раза, IL-6 – 2,5; IL-8 – 1,8; та протизапального IL-4 – 2,5, з більш високими значеннями у хворих з розповсюдженим процесом та гігантськими кондиломами Бушке-Левенштейна (табл. 1).

Таблиця 1. Рівень цитокінів у хворих на ГК аногенітальної ділянки

Група	n	Рівень цитокінів (M $\pm$ m)			
		TNF α	IL-4	IL-6	IL-8
		пг/мл	пг/мл	пг/мл	пг/мл
Основна	94	7,88 $\pm$ 1,04	4,25 $\pm$ 0,63	4,01 $\pm$ 0,58	28,06 $\pm$ 3,56
Контрольна	20	2,55 $\pm$ 0,22	1,73 $\pm$ 0,13	1,62 $\pm$ 0,19	15,18 $\pm$ 1,82
p		<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Контроль динаміки інтерлейкінового профілю нами було проведено на 10 добу післяопераційного періоду, тобто в фазу проліферації загоєння післяопераційної рани.

У динаміці обстеження було виявлено розбіжності в рівні інтерлейкінів у хворих з різними варіантами ГКАД. У групі хворих із множинними кондиломами при першому обстеженні рівень TNF- α був достовірно вищим за контрольні значення та відповідав: TNF- α_1 – (8,95 $\pm$ 1,04) пг/мл; TNF- α_2 – (8,34 $\pm$ 0,86) пг/мл; TNF- α_3 – (8,01 $\pm$ 1,06) пг/мл ($p_K - p_{1-3} < 0,05$) ($p_1 - p_2 > 0,05$) ($p_1 - p_3 > 0,05$) ($p_2 - p_3 >$

0,05). На 10 добу спостерігалось зниження рівнів концентрації TNF- α відповідно: TNF- α_{1-10} – (3,48 $\pm$ 0,61) пг/мл ($p_K - p_{1-10} > 0,05$); TNF- α_{2-10} – (4,78 $\pm$ 0,26) пг/мл ($p_K - p_{2-10} < 0,05$) ($p_{1-10} - p_{2-10} > 0,05$); TNF- α_{3-10} – (2,86 $\pm$ 0,44) пг/мл ($p_K - p_{3-10} > 0,05$) ($p_{1-10} - p_{3-10} > 0,05$) ($p_{2-10} - p_{3-10} < 0,05$). Таким чином, на 10 добу післяопераційного періоду TNF- α зменшився відповідно у 2,6, 1,7 та 2,8 рази та достовірно не відрізнявся від контрольних значень у 1 та 3 групах. В той час в 2 групі цей показник був достовірно вищим. Це відображає наявність персистенції фази запалення при застосуванні методу електродеструкції. В свій час

більш позитивна динаміка в першій групі використання Аргініну аспартату як донатора NO, нівелює негативні ефекти методу.

Початковий рівень прозапального IL-6 в усіх 3 групах хворих на множинні ГКАД достовірно не відрізнявся та був вищим за значення в контрольній групі, відповідно: IL-6₁ – (4,56±0,45) пг/мл;

IL-6₂ – (4,61±0,38) пг/мл; IL-6₃ – (4,07±0,24) пг/мл ($p_K - p_{1-3} < 0,05$) ($p_{1-3} > 0,05$). На 10 добу рівень IL-6 в усіх групах знизився відповідно у 2,1, 1,63 та 2,5 рази: IL-6₁⁰ – (2,15±0,24) пг/мл; IL-6₂⁰ – (2,83±0,52) пг/мл ($p_1^0 - p_2^0 > 0,05$); IL-6₃⁰ – (1,60±0,11) пг/мл ($p_K - p_{1,3}^0 < 0,05$) ($p_1^0 - p_3^0 < 0,05$) ($p_2^0 - p_3^0 < 0,05$) (табл. 2).

Таблиця 2. Порівняльна характеристика інтерлейкінового профіля у хворих на множинні ГКАД в динаміці лікування

Інтерлейкіни пг/мл	Значення	Контрольна група (n=20)	Групи хворих (n=58)		
			1 (n=30)	2 (n=17)	3 (n=11)
TNF-α	початкові	2,55±0,22	8,95±1,04 ○	8,34±0,86 ○	8,01±1,06 ○
	10 доба		3,48±0,61 Δ	4,78±0,26 Δ	2,86±0,44 Δ
IL-6	початкові	1,62±0,19	4,56±0,45 ○	4,61±0,38 ○	4,37±0,24 ○
	10 доба		2,15±0,24 Δ■	2,83±0,52 ◇	1,60±0,11 Δ■◇
IL-8	початкові	15,18±1,82	28,73±4,06 ○	29,04±4,15 ○	28,47±3,95 ○
	10 доба		16,56±1,96 Δ	19,15±1,39 Δ○◇	15,32±1,13 Δ○◇
IL-4	початкові	1,73±0,13	4,56±0,27 ○	4,64±0,63 ○	4,76±0,81 ○
	10 доба		2,47±0,08 Δ	2,86±0,23 Δ	1,75±0,27 ◇

Примітки: $p < 0,05$; ○ – основна – контрольна група; Δ – початкові значення – 10 доба післяопераційного періоду; □ – $p_1 - p_2$; ■ – $p_1 - p_3$; ◇ – $p_2 - p_3$.

Рівень IL-8 у хворих на множинні ГКАД на початку обстеження та лікування мав значення: IL-8₁ – (28,7±4,06) пг/мл; IL-8₂ – (29,04±4,15) пг/мл; IL-8₃ – (28,47±3,95) пг/мл ($p_K - p_{1-3} < 0,05$) ($p_{1-3} > 0,05$), що підтверджує персистенцію запального процесу. На 10 добу післяопераційного періоду спостерігалось зниження концентрації відповідно у 1,7, 1,6, 1,8: IL-8₁⁰ – (16,56±1,94) пг/мл; IL-8₂⁰ – (19,15±1,39) пг/мл ($p_1^0 - p_2^0 > 0,05$); IL-8₃⁰ – (15,32±1,13) пг/мл ($p_K - p_{1,3}^0 > 0,05$) ($p_K - p_2^0 < 0,05$) ($p_1^0 - p_3^0 > 0,05$) ($p_2^0 - p_3^0 < 0,05$). Таким чином у хворих 2 групи залишаються ознаки гострої запальної реакції, в той час як рівень IL-8 в 1 та 3 групах достовірно не відрізнявся між групами та групою контролю.

Зниження IL-4 відносно початкових значень відбувалося в усіх групах відповідно у 1,85, 1,60 та 2,71 рази: IL-4₁ – (4,56±0,27) пг/мл; IL-4₂ – (4,64±0,63) пг/мл; IL-4₃ – (4,76±0,81) пг/мл ($p_K - p_{1-3} < 0,05$) ($p_{1-3} > 0,05$). На 10 день післяопераційного періоду: IL-4₁⁰ – (2,47±0,08) пг/мл; IL-4₂⁰ – (2,86±0,23) пг/мл ($p_1^0 - p_2^0 > 0,05$); IL-4₃⁰ – (1,75±0,27) пг/мл ($p_K - p_3^0 > 0,05$) ($p_K - p_{1,2}^0 < 0,05$) ($p_1^0 - p_3^0 > 0,05$) ($p_2^0 - p_3^0 > 0,05$).

Цитокиновий профіль було визначено у 32 хворих на поодинокі ГКАД. У всіх хворих цієї групи достовірних змін цитокинового профілю ми не

спостерігали (табл. 3): ($p_K - p_{1-3} > 0,05$) ($p_{1-3} - p_{1-3}^0 > 0,05$). Виключення становили 2 хворі 2 групи, з гострими рецидивами ГКАД, які настали через 3 тижні та 1 місяць після видалення поодиноких кондилом (табл. 3).

Висновки. У хворих на множинні форми ГКАД рівень прозапальних цитокинів залежить від розповсюдження процесу та наявності вторинного запалення. При поодиноких формах захворювання рівень цитокинів достовірно не відрізняється від контрольної групи та не має чіткої тенденції до динаміки за умов неускладненого процесу в післяопераційному періоді.

Динаміка рівнів прозапальних цитокинів в зіставленні з методом хірургічної деструкції показує персистенцію фази запалення при застосуванні методу електрокоагуляції та її фізіологічний перебіг при застосуванні хірургічного лазера.

З урахуванням ролі ендотелію в рановому процесі, призначення препаратів – донаторів NO, з прямою дією на ендотелій, призводить до позитивної динаміки концентрації IL-4, 6, 8, TNF-α та нівелює персистенцію фази запалення ранового процесу, що оптимізує перебіг післяопераційного періоду.

Таблиця 3. Порівняльна характеристика інтерлейкінового профілю у хворих на поодинокі ГКАД в динаміці лікування

Інтерлейкіни пг/мл	Значення	Контрольна група	Групи хворих (n = 32)		
		(n = 20)	1 (n = 14)	2 (n = 8)	3 (n = 10)
TNF-α	початкові	2,55±0,22	2,34±0,16	2,41±0,22	2,65±0,36
	10 доба		2,44±0,13	2,29±0,15	2,39±0,44
IL-6	початкові	1,62±0,19	2,15±0,24	2,83±0,52	1,60±0,11
	10 доба		1,73±0,24	2,44±0,36	1,63±0,09
IL-8	початкові	15,18±1,82	16,09±1,21	15,48±1,61	15,32±1,13
	10 доба		15,56±1,64	15,64±1,17	15,34±1,09
IL-4	початкові	1,73±0,13	2,47±0,08	2,86±0,23	1,75±0,27
	10 доба		1,93±0,04	1,88±0,49	1,72±0,22

Примітка. ($p_K - p_{1-3} > 0,05$) ($p_{1-3} - p_{1-3} > 0,05$).

Перспективи подальших досліджень. Наданий матеріал є фрагментом наукового дослідження на ступінь доктора філософії А. М. Слєпичко за темою «Оптимізація хірургічного лікування гострокінцевих кондилом аногенітальної ділянки». В подальших дослідженнях планується визначення ефективності лікування та вірогідність виникнення хірургічних ускладнень.

Джерела фінансування. Не було використано зовнішніх джерел фінансування.

Внесок авторів:

А. М. Слєпичко – концепція дослідження, збір клінічного матеріалу, особисте хірургічне лікування контроль, обробка отриманих результатів, підготовка до друку;

І. М. Дейкало – ідея дослідження, аналіз та обговорення.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

- Бабенко Н. М. Особливості регуляції репаративних процесів хронічних ран цитокінами при використанні фотобіомодуляційної терапії. *Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія*. 2021. Т. 93, № 3-4. С. 5–10.
- Воловар О. С., Астапенко О. О., Литовченко Н. М., Паливода Р. С. Загоєння ран та регенерація м'яких тканин. Літературний огляд. *Буковинський медичний вісник*. 2023. Т. 27, № 3 (107). С. 101–104. DOI: 10.24061/2413-0737.27.3.107.2023.17
- Глаголева А. Ю. Порівняння ефективності профілактичного системного введення антибіотиків з топічним застосуванням антисептика Декаметоксину при чистих хірургічних операціях. *Періопераційна медицина*. 2019. Т. 2, № 2. С. 8 – 13. DOI: 10.31636/prmd.v2i2.2_
- Лич І. В., Угрин А. О., Волошина І. М. Гіалуронова кислота: біосинтез та використання. *Український біофармацевтичний журнал*. 2019. № 2 (59). С. 6–11. DOI: 10.24959/ubphj.19.212
- Міщенко Л. А., Овдієнко Т. М., Матова О. О., Талаєва Т. В., Третяк І. В., та співавтори. Функціональний стан ендотелію та додаткові можливості його корекції при застосуванні етилметилгідроксипіридину сукцинату у пацієнтів із артеріальною гіпертензією. *Укр. Мед. Часопис*. 2021. Т. 144, № 4. VII/VIII. С. 2–5. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.144.213876
- Могильник А. І. Синдром системного капілярного витоку та методи його корекції в інтенсивній терапії критичних станів. *Клінічна хірургія*. 2018. Т. 85, № 4. – С. 57–61. DOI: 10.26779/2522-1396.2018.04.57.
- Нагайчук В. І., Назарчук О. А., Чорнопищук Р. М., Гармаш П. П. Особливості перебігу ранового процесу в гострому періоді опікової хвороби залежно від використаного. *Періопераційна медицина*. 2019. Т. 2, № 2. С. 14–23. DOI: 10.31636/prmd.v2i2.3
- Нікітіна Н. С., Степанова Л. І., Верещака В. В., Савчук О. М., Берегова Т. В. Вплив гелію карбополу з меланіном на вміст цитокінів у рановому субстраті повношарових вирізаних площинних ран шкіри щурів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019. Т. 1 (150), Вип. 2. С. 168–171. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-168-171
- Осінська Т. В. Поширеність вірусу папіломи людини серед хворих з інфекціями, що передаються статевим шляхом. *Дерматологія та венерологія*. 2022. № 1-2. С. 17–20. DOI: 10.33743/2308-1066-2022-1-2-17-20
- Запалення – типовий патологічний процес: монографія / Регада М. С., Бойчук Т. С., Бондаренко Ю. І., Регада М. М. Вид. друге, доп. та перероб. Львів, 2013. 148 с.
- Соколенко М. О., Москалюк В. Д., Соколенко А. А., Сорохан В. Д. та ін. Аналіз ефективності алокіну-альфа у складі комплексної терапії рецидивного оперізувального герпесу. *Інфекційні хвороби*. Тернопіль, 2017. №1. С. 22–27. DOI 10.11603/1681-2727.2017.1.7767
- Соколова Л. К., Пушкарев В. М. Роль аргиніна в фізіологічних процесах в нормі і при патологічних состояниях // *Здоров'я України*. 2018. Health-ua. com. Спеціалізований медичний портал. Київ, 09.07.2018. С. 37–38. URL: <https://health-ua.com/article/38318-rol-arginina-v-fiziologicheskikh-protsessah-v-norme-i-pri-patologicheskikh-so>

13. Стороженко О. В., Лігоненко О. В., Іващенко Д. М., Зубаха А. Б., Чорна І. О. та ін. Прогнозування перебігу загоєння ран у хворих з алергією на антибіотики. *Клінічна Хірургія*. 2018. Т. 85, № 5. С. 40–43. DOI: 10.26779/2522-1396.2018.05.40
14. Щербакова Ю. В. Ефективність використання імківі模ду в лікуванні гострокінцевих кондилом. *Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія*. 2016. Т. 16. Вип. 2 (54). С. 202–205.
15. Bacaj P., Burch D. Human Papillomavirus Infection of the Skin. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2018. V. 142, No. 6. P. 700–705. DOI: 10.5858/arpa.2017-0572-RA. PMID: 29848038
16. Calik J., Zawada T., Bove T. Treatment of Condylomata Acuminata Using a New Non-Vapor-Generating Focused Ultrasound Method following Imiquimod 5% Cream. *Case Rep Dermatol.* 2022. V. 14, No. 3. P. 275–282. DOI: 10.1159/000525896. PMID: 36824153; PMCID: PMC9941760
17. Clay P. A., Thompson T. D., Markowitz L. E., Ekwueme D. U., Saraiya M., Chesson H. W. Updated estimate of the annual direct medical cost of screening and treatment for human papillomavirus associated disease in the United States. *Vaccine*. 2023. V. 41, No. 14. P. 2376–2381. DOI: 10.1016/j.vaccine.2023.02.049
18. Egawa N., Doorbar J. The low-risk papillomaviruses. *Virus Res.* 2017. V. 231. P. 119–127. DOI: 10.1016/j.virusres.2016.12.017
19. Freedberg I.M., Tomic-Canic M., Komine M., Blumenberg M. Keratins and the keratinocyte activation cycle. *J Invest Dermatol.* 2001. V. 116, No. 5. P. 633–640. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2001.01327.x. PMID: 11348449
20. Guo S., DiPietro L. A. Factors Affecting Wound Healing. *J. Dental Research*. 2010. V. 89. No. 3. P. 219–229. DOI: 10.1177/0022034509359125.
21. Gutierrez P., Garza J., Gandhi K., Voice A., Stout E., Ventolini G. Carbon–dioxide (CO₂) laser ablation treatment of a periurethral genital wart: A case Report. *Case Rep Womens Health*. 2020. DOI: 10.1016/j.crwh.2020.e00226. PMID: 32528860; PMCID: PMC7283141
22. Husseinazadeh N. Basic Therapeutic Principles and the Strategy in the Management of the External Anogenital Warts (Condylomas): (A Review). *Journal of Clinical Gynecology and Obstetrics*. 2013. V. 2, No. 1. P. 1–9, URL: <https://jcgo.org/index.php/jcgo/article/view/169>
23. Yuan J., Ni G., Wang T., Mounsey K., Cavezza S., Pan X., Liu X. Genital warts treatment: Beyond imiquimod. *Hum Vaccin Immunother*. 2018. V. 14, No. 7. P. 1815–1819. DOI: 10.1080/21645515.2018.1445947. Epub 2018 Apr 9. PMID: 29505317; PMCID: PMC6067868
24. Leslie S.W., Sajjad H., Kumar S. Genital Warts. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. 2025 Jan. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441884>
25. Nie W., Liu Y., Lan J., Li T., He Y., Li Z., Zhang T., Ding Y. Self-Assembled Nanoparticles from Xie-Bai-San Decoction: Isolation, Characterization and Enhancing Oral Bioavailability. *In. J. Nanomedicine*. 2024. V. 19. P. 3405–3421 DOI: 10.2147/IJN.S449268. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38617795/>
26. Niu L., Chu X., Jiang Y., Zeng W. HPV infection upregulates the expression of ZNT-1 in condyloma acuminatum. *European Journal of Histochemistry*. 2021. V. 65, no. 2. P. 3228. DOI: 10.4081/ejh.2021.3228
27. Özkaya DB, Erfan G., Çitamak B. The Effectiveness of Genital Wart Treatments. *Jurnal Urological Surgery*. 2023. V. 10, No. 3. P. 179–188. DOI: 10.4274/jus.galenos.2023.2023-6-8
28. Pavlov S. B., Tamm T. I., Komisova T. Ye., Babenko N. M., Kumechko M. V., Litvinova O. B. The nature of changes in endocrine and immune factors at the initial stage of the formation of chronic wounds. *Modern Medical Technology*. 2023. No. 2. P. 34–39. DOI: 10.34287/MMT.2(57).2023.6
29. Scheinfeld N. Update on the treatment of genital warts. *Dermatology Online Jurnal*. 2013. V. 19, No. 3. DOI: 0.5070/D3196018559.
30. Slowik M., Gierlach K., Nowak K., Drygala Z., Zielinska Z., Wyrwal J., Olejars Z., Krasuska M., Niec M. The Condyloma acuminata – the review of the treatment methods. *Journal of Education, Health and Sport*. 2024. V. 59. P. 31–45. DOI: 10.12775/JEHS.2024.59.002
31. Stucki B., Provazzi P.J.S., Lima M.L.D., Cabral Á.S., Leonel E.C.R., Candido N.M., et al. Condyloma acuminata: An evaluation of the immune response at cellular and molecular levels. *PLoS ONE*. 2023 V. 18, No. 4. DOI: 10.1371/journal.pone.0284296
32. Veasey J.V., Campaner A.B., Lellis R.F. Aspects of Langerhans cells and TNF-alpha in the cutaneous immunity of anogenital warts. *Anais Brasileiros Dermatologia*. 2020. V. 95, No. 2. P. 144–149. DOI: 10.1016/j.abd.2019.06.007
33. Velnar T., Gradisnik L. Tissue Augmentation in Wound Healing: the Role of Endothelial and Epithelial Cells. *Medical Archives*. 2018. V. 72, No. 6. P. 444–448. DOI: 10.5455/medarh.2018.72.444-448.
34. Zhang D., Qu Y., Sui C., Li M., Yuan Y., Wang N., Ma W. CD-207 Expression Level is a New Prognostic Marker for Condyloma Acuminatum. *Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology*. 2023. V. 16. P. 1607–1613. DOI: 10.2147/CCID.S412162.
35. Zhou P., Feng H., Qin W., Li Q. KRT-17 from skin cells high glucose stimulation promotes keratinocytes proliferation and migration. *Front. Endocrinol*. 2023. V. 14. DOI: 10.3389/fendo.2023.1237048.

REFERENCES

1. Babenko NM. Features of the regulation of reparative processes of chronic wounds by cytokines using photobiomodulation therapy. *Experimental and Clinical Physiology and Biochemistry*. 2021;(3–4):5–10.
2. Volovar OS, Astapenko OO, Lytovchenko NM, Palyvoda RS. Wound healing and soft tissue regeneration: a literature review. *Bukovynskyi Medical Herald*. 2023; 27(3):101–104. DOI: 10.24061/2413-0737.27.3.107. 2023.17.
3. Glagolieva AY. Comparison of the effectiveness of prophylactic systemic administration of antibiotics with topical use of the antiseptic decamethoxin in clean surgical

- operations. *Perioperative Medicine*. 2019;2(2):8–13. DOI: 10.31636/prmd.v2i2.2.
4. Lych IV, Uhryn AO, Voloshyna IM. Hyaluronic acid: biosynthesis and use. *Ukrainian Biopharmaceutical Journal*. 2019;2(59):6–11. DOI: 10.24959/ubphj.19.212.
5. Mishchenko LA, Ovdiienko TM, Matova OO, Talaieva TV, Tretiak IV, Vasylinchuk NM, et al. Functional state of the endothelium and additional possibilities of its correction using ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with arterial hypertension. *Ukrainian Medical Journal*. 2021;4(144):2–5. DOI: 10.32471/umj.1680-3051.144.213876.
6. Mohylnyk AI. Systemic capillary leak syndrome and methods of its correction in intensive therapy of critical conditions. *Clinical Surgery*. 2018;85(4):57–61. DOI: 10.26779/2522-1396.2018.04.57.
7. Nahaichuk VI, Nazarchuk OA, Chornopyschuk RM, Harmash PP. Features of the wound process in the acute period of burn disease depending on the antibiotic used. *Perioperative Medicine*. 2019;2(2):14–23. DOI: 10.31636/prmd.v2i2.3.
8. Nikitina NS, Stepanova LI, Vereshchaka VV, Savchuk OM, Beregova TV. Effect of carbopol gel with melanin on cytokine content in wound substrate of full-thickness skin wounds in rats. *Bulletin of Problems of Biology and Medicine*. 2019;1(150):168–171. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-168-171.
9. Osinska TV. Prevalence of human papillomavirus among patients with sexually transmitted infections. *Dermatology and Venereology*. 2022;1–2:17–20.
10. Reheda MS, Boichuk TS, Bondarenko YI, Reheda MM. Inflammation – a typical pathological process. 2nd ed. Lviv: Lviv Medical Institute; 2013. 148 p.
11. Sokolenko MO, Moskaliuk VD, Sokolenko AA, Sorokhan VD, Boiko YI. Analysis of the effectiveness of Allokin-Alpha in complex therapy of recurrent herpes zoster. *Infectious Diseases Journal*. 2017;(1):22–27.
12. Sokolova LK, Pushkarev VM. The role of arginine in physiological processes in health and disease. *Health of Ukraine*. 2018 Jul 9:37–38.
13. Storozhenko OV, Lihonenko OV, Ivashchenko DM, Zubakha AB, Chorna IO, Shumeiko IA. Prediction of wound healing in patients allergic to antibiotics. *Clinical Surgery*. 2018;85(5):40–43. DOI: 10.26779/2522-1396.2018.05.40.
14. Shcherbakova YV. Efficacy of imiquimod in the treatment of genital warts. *Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2016;16(2):202–205.
15. Bacaj P, Burch D. Human papillomavirus infection of the skin. *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142(6):700–705. DOI: 10.5858/arpa.2017-0572-RA. PMID:29848038.
16. Calik J, Zawada T, Bove T. Treatment of condylomata acuminata using a new non-vapor-generating focused ultrasound method following imiquimod 5 % cream. *Case Reports in Dermatology*. 2022;14(3):275–282. DOI: 10.1159/000525896. PMID:36824153.
17. Clay PA, Thompson TD, Markowitz LE, Ekwueme DU, Saraiya M, Chesson HW. Updated estimate of annual direct medical cost of screening and treatment for HPV-associated disease in the United States. *Vaccine*. 2023;41(14):2376–2381. DOI: 10.1016/j.vaccine.2023.02.049.
18. Egawa N, Doorbar J. The low-risk papillomaviruses. *Virus Research*. 2017;231:119–127. DOI:10.1016/j.virusres.2016.12.017.
19. Freedberg IM, Tomic-Canic M, Komine M, Blumenberg M. Keratins and the keratinocyte activation cycle. *J Invest Dermatol*. 2001;116(5):633–640. DOI: 10.1046/j.1523-1747.2001.01327.x.
20. Guo S, DiPietro LA. Factors affecting wound healing. *J Dent Res*. 2010;89(3):219–229.
21. Gutierrez P, Garza J, Gandhi K, Voice A, Stout E, Ventolini G. Carbon-dioxide (CO₂) laser ablation treatment of a periurethral genital wart. *Case Reports in Women's Health*. 2020;27. Available from: www.elsevier.com/locate/crwh
22. Husseinzadeh N. Basic therapeutic principles and strategy in management of external anogenital warts (condylomas): a review. *J Clin Gynecol Obstet*. 2013;2(1):1–9.
23. Yuan J, Ni G, Wang T, Mounsey K, Cavezza S, Pan X, Liu X. Genital warts treatment: beyond imiquimod. *Hum Vaccin Immunother*. 2018;14(7):1815–1819. DOI: 10.1080/21645515.2018.1445947.
24. Leslie SW, Sajjad H, Kumar S. Genital warts. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441884>
25. Nie W, Liu Y, Lan J, Li T, He Y, Li Z, et al. Self-assembled nanoparticles from Xie-Bai-San decoction: isolation, characterization and enhancing oral bioavailability. *Int J Nanomedicine*. 2024;19:3405–3421. DOI: 10.2147/IJN.S449268.
26. Niu L, Chu X, Jiang Y, Zeng W. HPV infection upregulates the expression of ZNT-1 in condyloma acuminatum. *Eur J Histochem*. 2021;65(2):3228. DOI: 10.4081/ejh.2021.3228.
27. Özkaya DB, Erfan G, Çitamak B. The effectiveness of genital wart treatments. *J Urol Surg*. 2023;10(3):179–188. DOI: 10.4274/jus.galenos.2023.2023-6-8.
28. Pavlov SB, Tamm TI, Komisova TYe, Babenko NM, Kumechko MV, Litvinova OB. The nature of changes in endocrine and immune factors at the initial stage of chronic wound formation. *Modern Medical Technologies*. 2023;2(57):34–39.
29. Scheinfeld N. Update on the treatment of genital warts. *Dermatology Online Journal*. 2013;19(3). DOI: 10.5070/D3196018559. Available from: <https://escholarship.org/uc/item/42v5g88>
30. Slowik M, Gierlach K, Nowak K, Drygała Z, Zielińska Z, Wyrwał J, et al. The condyloma acuminata—review of treatment methods. *J Educ Health Sport*. 2024;59:31–45. DOI:10.12775/JEHS.2024.59.002.
31. Stuqui B, Provazzi PJS, Lima MLD, Cabral AS, Leonel ECR, Candido NM, et al. Condyloma acuminata: an evaluation of the immune response at cellular and molecular levels. *PLoS One*. 2023;18(4):e0284296. DOI: 10.1371/journal.pone.0284296.
32. Veasey JV, Campaner AB, Lellis RF. Aspects of Langerhans cells and TNF-alpha in the cutaneous immunity of anogenital warts. *An Bras Dermatol*. 2020;95(2):144–149. PMID:32146009.
33. Velnar T, Gradisnik L. Tissue augmentation in wound healing: the role of endothelial and epithelial cells. *Med Arch*. 2018;72(6):444–448. DOI: 10.5455/medarh.2018.72.444-448. PMID:30814778; PMCID:PMC6340622.

34. Zhang D, Qu Y, Sui C, Li M, Yuan Y, Wang N, Ma W. CD-207 expression level is a new prognostic marker for condyloma acuminatum. Clin Cosmet Investig Dermatol. 2023;16:1607–1613. DOI:10.2147/CCID.S412162.

35. Zhou P, Feng H, Qin W, Li Q. KRT-17 from skin cells under high-glucose stimulation promotes keratinocyte proliferation and migration. Front Endocrinol (Lausanne). 2023;14:1237048. DOI:10.3389/fendo.2023.1237048.

A. M. Slepichko, I. M. Deykalo

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF CYTOKINE PROFILES IN PATIENTS WITH ACUTE CONDYLOMAS OF THE ANOGENITAL REGION UNDERGOING SURGICAL TREATMENT WITH ELECTROCOAGULATION AND MEDICAL LASER WHILE USING THE NITROGEN DONOR ARGININE ASPARTATE

SUMMARY. The aim – to study the effect of arginine aspartate on cytokine dynamics in patients with genital warts in the postoperative period using electrocoagulation and medical laser.

Material and Methods. 146 patients with acute condylomas of the anogenital region were examined and treated, and divided into three groups. Group 1 (n=70): patients with multiple ACAR's – 47 (67.14 %); single – 21 (30.0 %); Buschke-Levenshtein condylomas – 2 (2.86 %). Group 2 (n=35): multiple – 19 (54.29 %); single – 15 (42.86 %); Buschke-Levenstein condylomas – 1 (2.86 %). Group 3 (n=41): multiple – 21 (51.22 %); solitary – 20 (48.78 %). All patients received local therapy with a preparation consisting of the antiseptic Decamethoxin and sodium hyaluronate, as well as systemic therapy with the immunomodulator Aloferon. Patients in groups 1 and 3 received NO donor for 10 days in the preoperative period and 10 days after surgery. Destruction of genital warts in groups 1 and 2 was performed by electrocoagulation. In group 3, a surgical laser was used in scalpel or vaporization mode. Cytokine levels (IL-4, 6, 8, TNF- α) were determined at the beginning of preoperative preparation and on the 10th day of the postoperative period.

Results. During the initial study of the cytokine profile in patients, we found a significant increase in the levels of proinflammatory interleukins IL-6, IL-8, anti-inflammatory IL-4, and tumor necrosis factor (TNF- α), characterized by a 3.5-fold increase in TNF α levels, a 2.5-fold increase in IL-6 levels, IL-8 – 1.8; and anti-inflammatory IL-4 – 2.5, relative to the control group (n = 20), with higher values in patients with a widespread process and giant Buschke-Levenstein condylomas. On the 10th day of the postoperative period in patients with multiple genital warts, TNF- α decreased by 2.6, 1.7 and 2.8 times, respectively, and did not differ significantly from the control values in groups 1 and 3. IL-6 decreased in all groups by 2.1, 1.63, and 2.5 times, respectively. The concentration of IL-8 decreased by 1.7, 1.6, and 1.8 times, respectively. The decrease in IL-4 relative to baseline values occurred in all groups by 1.85, 1.60, and 2.71 times, respectively. The positive dynamics of cytokines was more pronounced in group 3, when a surgical laser was used in combination with arginine aspartate.

In group 2, these indicators were significantly higher than in groups 1 and 3. This reflects the persistence of the inflammatory phase when using the electrocoagulation method. The more positive dynamics in group 1 compared to group 2 reflects the positive effect of arginine aspartate as an NO donor on the negative effects of the electrocoagulation method, which reduces the level of post-traumatic alteration.

In patients with isolated genital warts, no significant changes in the dynamics of the cytokine profile were observed.

Conclusions. In patients with genital warts, the level of proinflammatory cytokines depends on the spread of the process and the presence of secondary inflammation. In isolated forms of the disease, the level of cytokines does not differ significantly from the control group and does not show a clear tendency to change in the absence of complications in the postoperative period.

The dynamics of pro-inflammatory cytokine levels in comparison with the surgical destruction method shows the persistence of the inflammatory phase when using the electrocoagulation method.

Given the role of the endothelium in the wound healing process, the administration of NO donor drugs, which have a direct effect on the endothelium, leads to positive dynamics in the concentration of IL-4, IL-6, IL-8, TNF- α and neutralizes the persistence of the inflammatory phase of the wound healing process, which optimizes the course of the postoperative period.

KEY WORDS: genital warts; Buschke-Levenstein condylomas; electrocoagulation; surgical laser; cytokine profile; NO donor.

Отримано 14.09.2025

Електронна адреса для листування: artemsliepichko@gmail.com