**АНОТАЦІЯ**

***Прус (Гузь) О.В. Значення мікробної флори носо- та ротоглотки і імунної відповіді дітей в формуванні варіантів клінічного перебігу та результатів інфекційного мононуклеозу. –*** *Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.*

*Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 «Педіатрія», спеціалізація «Педіатрія». – Харківський національний медичний університет МОЗ України, м. Харків,2021*

Науковий керівник: Кузнєцов Сергій Володимирович, доктор медичних наук, професор. Дослідження проведено на базі КНП ХОР «Обласна дитяча клінічна інфекційна лікарня».

**Мета дослідження:** удосконалення раннього прогнозування варіантів клінічного перебігу та результатів інфекційного мононуклеозу у дітей на основі вивчення клінічних проявів хвороби, встановлення мікробного пейзажу слизової оболонки носо- та ротоглотки, а також реакції інтерлейкінів крові та імунного статусу хворих.

Методологія проведення дослідження складалася із семи етапів, кожен з яких реалізував вирішення завдань роботи та формував дизайн дослідження:

**Етап 1.** Вивчення сучасних поглядів на перебіг ІМ у дітей. Результат – пошук та аналіз літератури за темою дослідження із застосуванням інтернет-мережі, написання Розділу 1, порівняння власних досліджень, Списку використаних джерел.

**Етап 2.** Вибір напряму, формування мети, завдань, програми та методів дослідження. Результат – написання Вступу та Розділу 2.

**Етап 3.** Набір клінічного матеріалу, формування бази даних, розподіл пацієнтів по групах, клініко-анамнестична характеристика, залучення до дослідження практично здорових дітей.

**Етап 4.** Спеціальне імуноферментне дослідження крові.

**Етап 5.** Аналіз клініко-анамнестичного матеріалу, результатів лабораторного, бактеріологічного та іммунологічого досліджень пацієнтів. Результат – написання Розділів 3, 4, 5.

**Етап 6.** Розроблення прогностичної моделі тяжкого перебігу ІМ у дітей. Аналіз та узагальнення результатів дослідження. Результат – написання Розділів 6, Аналізу та узагальнення результатів дослідження, Висновків, Практичних рекомендацій.

**Етап 7.** Впровадження результатів дослідження в практичну охорону здоров’я, в навчальний процес,апробація результатів дослідження на науково-практичних конференціях.

Критеріями включення у дослідження були: вік від трьох років до дев'яти, середньої тяжкості або тяжкий перебіг інфекційного мононуклеозу, підписана інформована згода батьків або опікунів на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були: вроджені або набуті імунодефіцити, наявність аутоімунних захворювань, вживання імуномодулюючих, стероїдних засобів упродовж останнього місяця, наявність хронічної супутньої патології, яка могла вплинути на результати дослідження. Групи спостереження були рандомізовані та однорідні за віковими показниками та ступенем тяжкості ІМ.

Клінічний матеріал було отримано у 184 дітей віком від 3 до 9 років. У 30 здорових дітей відповідного віку брали кров на імунологічне дослідження за згодою батьків. Залежно від колонізації бактеріальною флорою носо- і ротоглотки формували групи спостереження: перша (31 дитина) – при бактеріологічному дослідженні мазків зі слизової носа та тканин мигдалин виявлений Staphylococcus aureus; друга (33 дитини) — Streptococcus pyogenes в поєднанні з Staphylococcus aureus; третя група (60 дитина) – Streptococcus pyogenes; четверта (29 дітей) — E. Coli; п'ята група (31 дитина) – Streptococcus pyogenes в поєднанні з E. Coli. У всіх дітей представлених груп зазначені мікроорганізми визначалися в концентраціях 10-3 - 10-7 ступеня.

При виконанні дослідження застосовували наступні методи:

1. Клінічні (вивчення скарг, анамнезу захворювання, сімейного анамнезу; данних об’єктивного обстеження хворих) .

2. Параклінічні ( клінічний аналіз крові, сечі).

3. Бактеріологічні (дослідження мазків зі слизової носо- та ротоглотки).

4. Імунноферментні (виявлення в крові хворих маркеров ІМ- anti ВЕБ IgM, IgG ).

5. ПЛР( виявлення в крові хворих нуклеїнової кислоти ВЕБ).

6. Спеціальні:

* CD 3+, CD 4+, CD 8+, CD22+
* IgA, M, G
* Інтерлейкінів( ІЛ ) 1β, 4, ФНП

7. Статистичні.

Більшість дітей з інфекціонним мононуклеозом (від 90,3 до 100%) надходила до стаціонару з підвищеною температурою тіла. Але фебрільна температура значно частіше була у дітей ІІ, ІІІ та V груп спостереження.

Симптоми інтоксикації були притаманні майже всім хворим дітям на інфекційний мононуклеоз (90,3 - 100 %), але виразність його мала достовірну відмінність по групах спостережень. У дітей ІІ, ІІІ та V груп спостереження достовірно частіше відбувався виражений синдром інтоксикації.

Під час госпіталізації у 17 (54,8%) дітей І групи, у 30 (90,9%) дітей ІІ групи, у 56 (93,3%) дітей ІІІ групи, у 17 (58,6%) дітей ІV групи та у 30 (96,7%) дітей V групи відмічалися прояви тонзиліту. Можна стверджувати, що тонзиліт при інфекційному мононуклеозі на ранніх етапах хвороби діагностується від 54 до 96%. Виразна гиперемія слизової оболонки навколо зіву була присутня дітям усіх груп спостереження. Але нами встановлено, що майже у половини (42 – 47%) дітей ІІ, ІІІ та V груп відмічалося більш виразне проявлення запального місцевого процесу у вигляді гнійних нашарувань у лакунах мигдаликів.

Збільшення лімфатичних вузлів (підщелепних, шийних, пахових та пахвових) також було у переважної більшості дітей. Причому клінічна їх виразність (понад 2 см в діаметрі) відбувалася саме у дітей ІІ, ІІІ та V груп спостереження. Загалом, частіше відбувалася тенденція до збільшення підщелепних та шийних у порівнянні із паховими та пахвовими лімфатичними вузлами, але без статистично значущої відмінності.

Так саме, як й збільшення лімфатичних вузлів, нами зареєстровано достовірне збільшення частоти дітей з пальпацією печінки нижче правого підребір’я понад 2 см та пальпацією краю селезінки нижче лівого підребір’я понад 1,5 см,у дітей ІІ, ІІІ та V груп спостереження.

Таким чином, визначено, що клінічні прояви інфекційного мононуклеозу с одного боку, дуже типові, з іншого боку, мають різні клінічні прояви залежно від супутньої бактеріальної мікрофлори носо – та ротоглотки. Агравація клінічних симптомів притаманні більш дітям, які мають 1) ізольований *Streptococcus pyogenes* 2) мікст флору *E.coli* або *Staphilococcus aureus* в комбінації з *Streptococcus pyogenes.*

Оскільки результатами статистичної характеристики частоти клінічних симптомів та їх розбіжностей серед груп спостереження залежало від наявності в носо – і ротоглотці *Streptococcus pyogenes* (табл.3.1),ми провели ще один крок аналізу – порівняння клінічних симптомів у дітей з ізольованої або мікст-колонізацією носо- та ротоглотки *Streptococcus pyogenes (*ІІ, ІІІ та V групи спостереження) та без *Streptococcus pyogenes* (І та ІV групи спостереження).

Доведено статистично значуще збільшення частоти агравації клінічних симптомів у дітей хворих на інфекціонний мононуклеоз з наявністю збудника в носоротоглотці *Streptococcu spyogenes* або мікст флори *E.coli* або *Staphilococcus aureus* в комбінації з *Streptococcus pyogenes.*

У дітей з ізольованою колонізацією *Staphylococcus aureus* носо- та ротоглотки спостерігалося достовірне зменшення загальної кількості лейкоцитів, ШОЕ, мононуклеарів та атипових мононуклеарів із збільшенням сегментоядерних нейтрофілів у період реконвалесценції.

У гострий період ІМ у дітей із ізольованою колонізацією носо- і ротоглотки *Streptococcus pyogenes,* спостерігаються найменш і мінімальні значення поверхневого маркеру CD3+, а у дітей із сполученням *Streptococcus pyogenes* та *E.coli –* найменші медіанні значення поверхневогомаркеру CD3+. Для гострого періоду ІМ у дітей з *Streptococcus pyogenes* в носо- і ротоглотці окремо або в поєднанні із іншою флорою характерно достовірне зниження CD4+ лімфоцитів, що може опосередковано свідчить на користь вторинного імунодефіцитного стану. У гострий період ІМ можливості сформувати адаптивну імунну відповідь на раніше не знайому інфекцію, а саме ІМ, у дітей із наявністю *Streptococcus pyogenes*в носо- і ротоглотці набагато менша за рахунок зменшення пулу цитокінових поверхневих маркерів CD8+. У гострий період ІМ, на відміну від CD 3+, CD 4+, CD 8+, у дітей з колонізацією носо- та рото глотки *Streptococcus pyogenes*, спостерігається збільшення розподілу CD 22+ з підвищенням максимальним значенням, що свідчть на користь активації В-клітинного імунітету бактеріальною флорою при наявності опортуністичної інфекції (збудника ІМ). У гострий період ІМ найбільший розмах з максимальними концентраціями отримано для IgM у дітей, які мали колонізацію носо- і ротоглотки *Streptococcus pyogenes* окремо або у поєднанні із *Staphylococcus aureus.*

У період реконвалесценції (8 - 14 день від госпіталізації) у дітей із *Streptococcus pyogenes* окремо або у поєднанні із іншою бактеріальною флорою медіани поверхневих маркерів CD 3+, CD 4+ та CD 8+ не набували значень здорових дітей: найменші значення поверхневого маркеру CD 3+ зареєстровано у дітей із поєднанням *Streptococcus pyogenes* та *Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes та E.coli*; найменші значення поверхневого маркеру CD 8+ у дітей з ізольованою колонізацією *Streptococcus pyogenes.* Це свідчить на користь різних за якістю імунологічних реакцій при виздоровленні дитини та залежить від колонізації носо- і рото глотки. У період реконвалесценції ІМ у всіх дітей, хто мав бактеріальну колонізацію носо- і ротоглотки спостерігалося збільшення максимальних значень показника CD 22+ у дітей ІІІ з колонізацією *Streptococcus pyogenes. Streptococcus pyogenes* впливає на формування клітинного імунітету у дітей з ІМ, як у гострий період, так й у період реконвалесценції окремо, чи у поєднанні з іншою бактеріальною флорою (*Staphylococcus aureus* або *E.coli*) та демонструє різні якісні та кількісні зміни клітинної імунної відповіді. У період реконвалесценції у дітей усіх груп достовірних відмінностей між концентраціями сироватки крові IgAта IgG не отримано.

В гострий період та період реконвалесценції ІМ спостерігається достовірне збільшення ІЛ-1β та ФНПα у всіх дітей з ізольованою колонізацією носо- та ротоглотки *Streptococcus pyogenes*та в комбінації із *Staphylococcus aureus* або *E.coli.* В період реконвалесценції ІМ концентрації ІЛ-1β та ФНПα у них вище за значення здорових дітей. У дітей, хворих на ІМ, в гострий період захворювання та період реконвалесценції ІМ не визначено достовірних відмінностей концентрації ІЛ-4 в між групами спостереження не виявлено, окрім тенденції до збільшення максимальних значень у дітей з *Streptococcus pyogenes* ізольовано та в комбінації із *Staphylococcus aureus* або *E.coli.* У період реконвалесценції ІМ також не відмічено достовірної різниці між концентрацією ІЛ-4 залежно від бактеріальної колонізації носо- та рото глотки. В перод реконвалесценції ІМ концентрація ІЛ-4 крові набуває значень здорових дітей. Бактеріальна мікст-колонізація носо- і ротоглотки (незалежно від періоду ІМ) супроводжується більш виразною цитокіновою реактивністю дітей у порівнянні до моно-інфекції.

**Практичне значення результатів дослідження.**

Практичній охороні здоров’я надано нові дані про особливості клінічного перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей з колонізацією носо- і ротоглотки *Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, E.coli* в гострий період захворювання та в період реконвалесценції (8 - 14 день від госпіталізації), зміни лабораторних і імунних показників цих хворих в динаміці хвороби, що розширяє діапазон теоретичних знань лікаря практичної медицини, сприяє ранній діагностиці та обґрунтованому лікуванню таких хворих, скорочує дні госпіталізації та покращує якість життя дітей.

Практичній охороні здоров'я надано об’єктивні критерії для прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей.

Результати роботи розширили діапазон знань лікаря практичної медицини стосовно патогенезу патологічного процесу, порушень клітинної та гуморальної ланки імунної відповіді, цитокінового реагування при інфекційному мононуклеозі у дітей.

Практичній медицині надано модель раннього прогнозування перебігу інфекційного мононуклеозу удітей, на підставі якої в дебюті хвороби з урахуванням клініко-імунологічних даних можна з високою вірогідністю (80%) прогнозувати тяжкий варіант перебігу. Останнє дозволяє своєчасно визначати обсяг терапевтичної тактики.

Виявлені особливості перебігу інфекційного мононуклеозу у дітей з різною бактеріальною колонізацією носо- і ротоглотки сприятимуть удосконаленню лікувально-діагностичного процесу в умовах стаціонарного лікування.

Ключові слова: діти, інфекційний мононуклеоз, вірус Епштейна-Барр, стрептокок, інтерлейкіни, CD- клітини.

**SUMMARY**

*Prus (Guz) O.V.* ***The value of the microbial flora of the nasopharynx and oropharynx and the immune response of children in the formation of variants of the clinical course and the results of infectious mononucleosis. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.***

*The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of philosophy on a specialty 228 "Pediatrics", specialization "Pediatrics". - Kharkiv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, 2021.*

Supervisor: Kuznetsov Sergey Volodymyrovich, doctor of medical sciences, professor. Research is carried out on the basis of UNE KRC "Regional children's clinical infectious hospital".

**The objective of the study:** to improve early prediction of clinical variants of infectious mononucleosis in children by studying the clinical manifestations of the disease, establishing a microbial landscape of the mucous membrane of the nasopharynx and oropharynx, as well as blood interleukins and immune status.

The methodology of the study consisted of seven stages, each of which implemented the solution of the tasks and formed the design of the study:

**Stage 1.** Study of modern views on the course of IM in children. The result is a search and analysis of the literature on the topic of research using the Internet, writing Chapter 1, comparing their own research, list of sources used.

**Stage 2.** Choice of direction, formation of the purpose, tasks, the program and research methods. The result is the writing of the Introduction and Chapter 2.

**Stage 3.** Set of clinical material, database formation, distribution of patients by groups, clinical and anamnestic characteristics, involvement in the study of almost healthy children.

**Stage 4.** Special enzyme-linked immunosorbent assay of blood.

**Stage 5.** Analysis of clinical and anamnestic material, results of laboratory, bacteriological and immunological studies of patients. The result is the writing of Chapters 3, 4, 5.

**Stage 6.** Development of a prognostic model of severe MI in children. Analysis and generalization of research results. The result is the writing of Chapters 6, Analysis and generalization of research results, Conclusions, Practical recommendations.

**Stage 7.** Implementation of research results in practical health care, in the educational process, testing of research results at scientific and practical conferences.

Criteria for inclusion in the study were: age from three years to nine, moderate or severe infectious mononucleosis, signed informed consent of parents or guardians to participate in the study.

Exclusion criteria were: congenital or acquired immunodeficiency, the presence of autoimmune diseases, the use of immunomodulatory, steroid drugs during the last month, the presence of chronic comorbidities that could affect the results of the study. The observation groups were randomized and homogeneous in terms of age and severity of IM.

Clinical material was obtained in 184 children aged 3 to 9 years. Blood was taken from 30 healthy children of the appropriate age for immunological examination with the consent of the parents. Depending on the colonization by the bacterial flora of the nasopharynx and oropharynx, observation groups were formed: the first (31 children) - Staphylococcus aureus was detected by bacteriological examination of smears from the nasal mucosa and tonsil tissues; second (33 children) - Streptococcus pyogenes in combination with Staphylococcus aureus; third group (60 children) - Streptococcus pyogenes; fourth (29 children) - E. Coli; fifth group (31 children) - Streptococcus pyogenes in combination with E. Coli. In all children of these groups, these microorganisms were determined in concentrations of 10-3 - 10-7 degrees.

**When performing the study used the following methods:**

1. Clinical (study of complaints, medical history, family history; objective examination of patients).

2. Paraclinical (clinical analysis of blood, urine).

3. Bacteriological (examination of smears from the mucous membrane of the nasopharynx and oropharynx).

4. ELISA (detection of markers of anti-WEB IgM, IgG in the blood of patients).

5. PCR (detection in the blood of patients with nucleic acid WEB).

6. Special:

* CD 3+, CD 4+, CD 8+, CD22+
* IgA, M, G
* Interleukins (IL) 1β, 4, TNF

7. Statistical.

Most children with infectious mononucleosis (90.3 to 100%) were admitted to the hospital with fever. But febrile fever was much more common in children of II, III and V observation groups. Since the results of statistical characteristics of the frequency of clinical symptoms and their differences among the observation groups depended on the presence in the nasopharynx and oropharynx of Streptococcus pyogenes (Table 3.1), we conducted another step analysis - comparison of clinical symptoms in children with isolated or mixed nasal colonization. oropharynx Streptococcus pyogenes (II, III and V observation groups) and without Streptococcus pyogenes (I and IV observation groups).

A statistically significant increase in the frequency of aggravation of clinical symptoms in children with infectious mononucleosis with the presence of the pathogen in the nasopharynx isolated Streptococcus pyogenes or mixed flora of E. coli or Staphylococcus aureus in combination with Streptococcus pyogenes.

In children with isolated colonization of Staphylococcus aureus of the nasopharynx and oropharynx, there was a significant decrease in the total number of leukocytes, ESR, mononuclear cells and atypical mononuclear cells with an increase in segmental neutrophils during convalescence.

In the acute period of IM in children with isolated colonization of the nasopharynx and oropharynx Streptococcus pyogenes, the lowest and minimum values ​​of the surface marker CD3+ are observed, and in children with a combination of Streptococcus pyogenes and E. coli - the lowest median values ​​of the surface marker CD3+. For the acute period of IM in children with Streptococcus pyogenes in the nasopharynx and oropharynx alone or in combination with other flora is characterized by a significant decrease in CD4 + lymphocytes, which may indirectly indicate in favor of secondary immunodeficiency. In the acute period, IM is much less able to form an adaptive immune response to a previously unknown infection, namely IM, in children with Streptococcus pyogenes in the nasopharynx and oropharynx due to a decrease in the pool of cytokine surface markers CD8 +. In the acute period of IM, in contrast to CD 3+, CD 4+, CD 8+, in children with colonization of the nasopharyngeal and oral pharynx Streptococcus pyogenes, there is an increase in the distribution of CD 22+ with an increase in the maximum value, indicating the activation of B- cellular immunity by bacterial flora in the presence of opportunistic infection (MI). In the acute period of IM, the largest extent with maximum concentrations was obtained for IgM in children who had colonization of the nasopharynx and oropharynx by Streptococcus pyogenes alone or in combination with Staphylococcus aureus.

During convalescence (8 - 14 days after hospitalization) in children with Streptococcus pyogenes alone or in combination with other bacterial flora, the medians of surface markers CD 3+, CD 4+ and CD 8+ did not acquire the values ​​of healthy children: the lowest values ​​of surface marker CD 3+ registered in children with a combination of Streptococcus pyogenes and Staphylococcus aureus, Streptococcus pyogenes and E.coli; the lowest values ​​of the surface marker CD 8+ in children with isolated colonization of Streptococcus pyogenes. This indicates in favor of different in quality immunological reactions in the recovery of the child and depends on the colonization of the nasopharyngeal and oral pharynx. During the convalescence of IM in all children who had bacterial colonization of the nasopharynx and oropharynx, there was an increase in the maximum values ​​of CD 22+ in children III with colonization of Streptococcus pyogenes. Streptococcus pyogenes affects the formation of cellular immunity in children with MI, both in the acute period and in the period of convalescence alone or in combination with other bacterial flora (Staphylococcus aureus or E.coli) and demonstrates various qualitative and quantitative changes in the cellular immune response. During the convalescence period in children of all groups, no significant differences between serum IgA and IgG concentrations were obtained.

In the acute and convalescent periods of IM, there is a significant increase in IL-1β and TNFα in all children with isolated colonization of the nasopharynx and oropharynx by Streptococcus pyogenes and in combination with Staphylococcus aureus or E. coli. During the convalescence of IM, the concentrations of IL-1β and TNFα are higher than in healthy children. In children with IM, in the acute period of the disease and the period of convalescence of MI, no significant differences in the concentration of IL-4 in between the observation groups were detected, except for the tendency to increase the maximum values ​​in children with Streptococcus pyogenes isolated in combination with Staphylococcus aureus or E.coli . During the convalescence of IM, there was also no significant difference between the concentration of IL-4 depending on the bacterial colonization of the nasopharynx and oropharynx. During the convalescence of IM, the concentration of IL-4 in the blood becomes important in healthy children. Bacterial mixed colonization of the nasopharynx and oropharynx (regardless of the period of IM) is accompanied by a more pronounced cytokine reactivity of children compared to mono-infection.

**The practical significance of the research results.**

Practical health care provided new data on the features of the clinical course of infectious mononucleosis in children with colonization of the nasopharynx and oropharynx Streptococcus pyogenes, Staphylococcus aureus, E.coli in the acute period of the disease and in the period of convalescence (8 - 14 days after hospitalization), changes in laboratory and immune indicators of these patients in the dynamics of the disease, which expands the range of theoretical knowledge of the practitioner, promotes early diagnosis and reasonable treatment of such patients, shortens hospitalization days and improves the quality of life of children.

Practical health care provides objective criteria for predicting the course of infectious mononucleosis in children.

The results of the work expanded the range of knowledge of the practitioner regarding the pathogenesis of the pathological process, disorders of the cellular and humoral link of the immune response, cytokine response in infectious mononucleosis in children.

Practical medicine has a model of early prediction of infectious mononucleosis in children, on the basis of which in the onset of the disease, taking into account clinical and immunological data, it is possible with high probability (80%) to predict a severe course. The latter allows you to timely determine the scope of therapeutic tactics.

The identified features of the course of infectious mononucleosis in children with different bacterial colonization of the nasopharynx and oropharynx will help to improve the treatment and diagnostic process in inpatient treatment.

Key words: children, infectious mononucleosis, Epstein-Barr virus, streptococcus, interleukins, CD cells.

**СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА**

**СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

**Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації**

1. Роль стрептококка в формировании клинических проявлений начального этапа манифестации инфекционного мононуклеоза у детей и иммунного ответа больных / Е. В. Гузь, С. В. Кузнецов, Я. В. Колесник, Т. С. Жаркова, И. И. Баталичева // Клиническая инфектология и паразитология. 2018. Т. 7, № 2. С. 180-186. (*Автор провів збір клінічного матеріалу, аналіз та статистичну обробку одержаних результатів. Співавтор д.м.н., професор Кузнєцов С.В. надав консультативну допомогу*).
2. The value of quantity of streptococci on the nasal and oropharyngeal mucosa on the formation of the cellular immunity in children with infectious mononucleosis / O. Guz, S. Kuznetsov, O. Olkhovska, V. Olkhovska // Georgian Medical News = МедицинскиеновостиГрузии. – 2019. – N 2. – 57–60. (*Дисертантом проведено курацію тематичних хворих, статистичний аналіз результатів, сформульовано висновки. Співавтор д.м.н., професор Кузнєцов С.В. надав консультативну допомогу* ).
3. Guz O. V. Immunopathogenetic features of mononucleosis in children with various microbial flora of the rhinopharinx / O. V. Guz, S. V. Kuznetsov, C. P. Malutenko// World science. – 2019. – № 11 (51), Vol. 2. – P. 21–24. (*Дисертантом проведено клінічні спостереження за тематичними хворими, здійснено дослідження, статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних).*
4. Guz O. The eff ect of Streptococcus on the nasal and oropharyngeal mucosa to the cytokine response of children with infectious mononucleosis/ O. Guz, S. Kuznetsov // Общамедицина. – 2019. – Том 21, вып. 6. – С. 3–7. (*Дисертантом проведено курацію тематичних хворих у динаміці лікування, узагальнено отримані дані*).
5. Гузь О. В. Вплив стрептокока слизової оболонки носоротоглотки на цитокінову відповідь дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз / О. В. Гузь, С. В. Кузнєцов // Інфекційні хвороби. – 2019. – № 3 (97). – С. 33–38. (*Дисертантом здійснено дослідження, статистична обробка отриманих результатів, узагальнено отримані результати, сформульовано висновки*).
6. Guz O. The value of the microbial flora of the nasal and oropharyngeal mucosa in formation of clinical and immunological features of infectious mononucleosis in children / O. Guz, S. Kuznetsov // Inter collegаs. – 2020. – Vol. 7, N 3. – P. 143–151.(*Дисертантом проведено валідізацію даних, створення бази даних та збір інформації, статистичний аналіз, збір лабораторних аналізів, підготовку оригінального рукопису, малюнків та таблиць, формулювання висновків, провів листування з редакцією та упорядкував остаточну рукопис*).

**Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації**

1. Гузь Е. В. Особенности клинической картины инфекционного мононуклеоза на современном этапе у детей / Е. В. Гузь // Медицина третього тисячоліття : збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 20 січня 2016 р. / Харківський національний медичний університет. – Харків, 2016. – С. 292–294.
2. Значение микробного пейзажа ротоглотки в формировании клинического течения инфекционного мононуклеоза у детей / Е. В. Гузь, С. В. Кузнецов, М. С. Зимина, С. О. Ткаченко, Т. М. Курусь // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю / під ред.: Н. І. Макєєвої, Н. П. Алєксєєвої, К. К. Ярової, В. О. Головачової, Харків, 18 березня 2016 р. – Харків, 2016. – С. 38–40.
3. Гузь Е. В. Клинико-иммунологические особенности инфекционного мононуклеоза у детей инфицированных стрептококком / Е. В. Гузь, И. Я. Гришина // Хист. – 2016. – Вип. 18 : Матеріали ІІІ Міжнародного медико-фармацевтичного конгресу студентів і молодих вчених «Пріоритети та перспективи молодіжної науки», Чернівці, 6–8 квітня 2016 р. – С. 407.
4. Возможности предварительной бактериальной расшифровки ангин при инфекционном мононуклеозе у детей / С. В. Кузнецов, М. С. Зимина, Л. А. Белоконова, С. О. Ткаченко, Е. В. Гузь // Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією : матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю, Харків, 14–15 березня 2017 р. / під ред.: Н. І. Макєєвої, Н. П. Алєксєєвої, К. К. Ярової, В. О. Головачової. – Харків, 2017. – С. 108–109.
5. Гузь Е. В. Клинико-имунологични особености на инфекциозната мононуклеоза при деца, инфектирани със стрептококк / Е. В. Гузь // Осемнадесета национална конференция за ОПЛ и педиатри с международно участие, София, 19–21 май 2017. – [Б. м.], 2017. – С. 23.
6. Гузь Е. В. Клинико-иммунопатогенетические особенности течения инфекционного мононуклеоза у детей, инфицированных стрептококком / Е. В. Гузь, С. В. Кузнецов // Коморбідні стани – міждисциплінарна проблема : матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, Харків, 19 травня 2017 року / відп. ред.: В. М. Козько. – Харків, 2017. – С. 40.
7. Guz E. V. The role of the streptococcus in the formation of the clinical pictures of the children’s infectious mononucleosis / E. V. Guz // Медицина третього тисячоліття : збірник тез міжвузівської конференції молодих вчених та студентів, Харків, 16–17 січня 2017 р. / Міністерство охорони здоров’я України, Харківський національний медичний університет. – Харків, 2017. – С. 280–281.

**Наукові праці, які додатково відображають наукові результати**

1. Спосіб прогнозування перебігу гострого періоду інфекційногомононуклеозу у дітей// Гузь О.В., Кузнєцов С.В.- Патент на кориснумодель № 129455 від 31.05.2018 Бюл.№20.
2. Спосіб прогнозування варіантів перебігу інфекційного мононуклеозу удітей // Гузь О.В., Кузнєцов С.В.- Патент на корисну модель № 137961 від11.11.2019 Бюл.№21.