

БІОЕЛЕМЕНТИ І КЛАСТЕРИЗАЦІЯ ДІТЕЙ ДОШКІЛЬНОГО ВІКУ З РЕКУРЕНТНИМИ РЕСПІРАТОРНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ

^{1,2} **Волошин О. М.** <https://orcid.org/0000-0001-7612-6521>

¹ **Марушко Ю. В.** <https://orcid.org/0000-0001-8066-9369>

² **Савченко І. І.** <https://orcid.org/0000-0003-0820-2152>

³ **Кондратов С. О.** <https://orcid.org/0000-0002-1963-0155>

¹ Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна

² Луганський державний медичний університет, Рівне, Україна

³ Східноукраїнський національний університет імені В. Даля, Київ, Україна

ditlikar@ukr.net

Актуальність. Біоеlementи є есенціальними компонентами задля ефективного функціонування клітинних і гуморальних імунних механізмів в організмі людини. Існує прямий взаємозв'язок між порушеним статусом багатьох біоеlementів і підвищеною схильністю дітей, зокрема, до респіраторних інфекцій.

Ціль: Визначити кластери дітей дошкільного віку з різною частотою епізодів гострих респіраторних інфекцій у поєднанні з їхнім біоеlementним статусом.

Матеріали і методи. Здійснено обстеження 41 дитини (22 хлопчики й 19 дівчаток) віком 1-6 років, які перебували на госпітальному лікуванні з приводу ГРІ. У кожного пацієнта враховано інтегральний показник рекурентності гострих респіраторних інфекцій – інфекційний індекс. У 30 дітей проведено визначення у волоссі вмісту 13 біоеlementів – Zn, Fe, Cu, Se, Mn, Cr, Co, Br, Ni, Ca, K, S і Cl. Крім того, у 40 дітей було визначено сироваткову концентрацію Mg. Статистична обробка отриманих цифрових даних виконана з використанням ліцензійної програми IBM SPSS Statistics 28. Було застосоване поєднання факторного й кластерного ієрархічного аналізу.

Результати. Окремі мікро- й макробіоеlementи перебувають у статистично значущій прямій або зворотній взаємозалежності. Найтісніше корелюють їх наступні парні поєднання: S^*Co ($\rho=0,645$; $p<0,001$; 95% ДІ [0,362–0,820]); K^*Mn/Cr ($\rho=-0,547$; $p=0,002$; 95% ДІ [-0,763–(-0,222)]) і Ca^*Mn ($\rho=0,500$; $p=0,005$; 95% ДІ [0,160–0,734]). Проведений факторний аналіз демонструє наявність 5 нових комбінувань, що складаються з усіх 14 вивчених біоеlementів. Найбільш впливовими біоеlementами в цих комбінуваннях є S, Cu, Zn, Mg і Fe. Кластерне розподілення обстежених дітей за їхнім біоеlementним статусом не має чіткого зв'язку зі значеннями інфекційного індексу.

Висновки. Інформація про взаємозалежність між вивченими біоеlementами може бути використана при плануванні подальших наукових досліджень імунних механізмів. Отримані відомості окреслюють умови щодо найбільш ефективного використання факторного й кластерного аналізу в дослідженні предикторів ризику рекурентних респіраторних інфекцій у педіатричній практиці.

Ключові слова: діти дошкільного віку, рекурентні респіраторні інфекції, біоеlementи, факторний аналіз, класифікація.

Актуальність. Натепер достеменно доведено вельми важлива роль мікробіоеlementів (МіБЕ) в оптимальному функціонуванні імунної системи. Це стосується і вродженої системи захисту, і адаптивної імунної відповіді. У зазначеному аспекті серед МіБЕ найбільш вивченими є цинк (Zn), залізо (Fe), селен (Se), мідь (Cu), марганець (Mn), нікель (Ni) і кобальт (Co). Зокрема, МіБЕ є вкрай необхідними компонентами для належного функціонування клітинних і гуморальних імунних механізмів, ефективного фагоцитозу, внутрішньоклітин-

ного кілінга, продукування цитокінів тощо [1-4]. Порушення харчового статусу біоеlementів і їх дефіцит в організмі асоціюється з підвищеним ризиком розвитку інфекційних захворювань і/або вищим ступенем тяжкості їх клінічного перебігу [1,5,6]. Противірусні властивості окремих біоеlementів також зумовлені їхнім інгібуючим ефектом, спрямованим на перешкоджання проникненню вірусів у клітину і їх реплікації [7]. Разом з тим вони, виявляючи антиоксидантні властивості, не тільки регулюють імунні реакції організму людини, але й

модифікують вірусний геном [2]. Варто додати, що імуномодулючі ефекти багатьох МіБЕ тісно пов'язані з їх безпосередньою участю в реалізації запальних реакцій [3,8]. Нарешті, треба врахувати їх вплив на склад мікробіоти кишечника й участь у виробленні таких корисних вторинних метаболітів, як бактеріоцини та антимікробні пептиди [9]. Отже, надходження в організм дитини біоелементів у недостатній або незбалансованій кількості, безперечно, може бути віднесене до значущих факторів ризику рекурентного перебігу гострих респіраторних інфекцій (ГРІ) [10].

Прямий взаємозв'язок між порушенням статусом насамперед МіБЕ і підвищеною схильністю до інфекційних захворювань осіб різних вікових груп має підтвердження в численних публікаціях. Зокрема, китайські діти з найнижчими показниками вмісту у волоссі Fe, Zn і Cu є більш схильними до рекурентних респіраторних інфекцій (РРІ) порівняно з іншими дітьми, які мали нормальний вміст цих МіБЕ [11]. Застосування додаткової кількості Zn має профілактичну дію щодо інфекційних захворювань дихальних шляхів і супроводжується зменшенням тривалості епізодів ГРІ у тайських дітей [12]. Крім того, Zhang W. et al. повідомляють, що до значущих причин РРІ належить низький рівень Fe і Zn в сироватці крові на тлі надмірного вмісту важких металів, зокрема свинцю [13]. Результати дослідження Stępień E. et al. також свідчать про поєднаність РРІ з дефіцитом Zn в дітей різного віку [14]. В іншому дослідженні зазначається, що залізодефіцитна анемія в дітей супроводжується суттєво частішими епізодами ГРІ і випадками пневмонії [15]. Водночас слід зауважити, що не завжди застосування МіБЕ має вірогідні позитивні результати щодо профілактики РРІ. Тому натеper серед дослідників немає одностайної думки щодо доцільності їх застосування, зокрема, задля попередження частих епізодів ГРІ [16,17]. Поясненням такого протиріччя може бути точка зору, згідно з якою застосування біоелементів на тлі їх початково нормального або надлишкового вмісту в організмі або не впливає на ефективність імунних реакцій, або навіть пригнічує біозахист, що вияв-

ляється підвищеною схильністю до інфекційних захворювань. Вважається, що додаткова кількість біоелементів в організмі виявляється імуностимуляцією лише за умови їх стартового дефіциту. При цьому слід враховувати існування конкуренції між організмом господаря й патогенними мікроорганізмами за життєво необхідні біоеlementи [3,18].

Щодо макробіоеlementів (МаБЕ), до яких належить, зокрема, калій (K), кальцій (Ca), магній (Mg), сірка (S) і хлор (Cl), то їхня імунорегуляторна функція, за виключенням Mg [3], наразі залишається або непідтвердженою, або ще недостатньо вивченою. Крім участі в забезпеченні функціонування імунних механізмів, біоеlementи є будівельним матеріалом для кісток і кофакторами багатьох гормонів, ферментів та інших біологічно активних речовин. Вони беруть участь у регулюванні функцій м'язової й нервової систем, синтезі білка, діленні клітин, підтримці водного балансу організму тощо [3,8,14,].

Раніше нами вже були опубліковані результати дослідження МіБЕ [19] і МаБЕ [20] у волоссі дітей дошкільного віку, які мали різну частоту епізодів ГРІ в анамнезі. Разом з тим проведення подальшого поєднаного аналізу цих 2 груп біоеlementів із застосуванням комплексних статистичних методів, на нашу думку, є цілком обґрунтованим.

Ціль: Визначити кластери дітей дошкільного віку з різною частотою епізодів ГРІ у поєднанні з їхнім біоеlementним статусом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обсерваційне поперечне дослідження було здійснене в дитячих соматичних відділеннях багатопрофільних міських лікарень міст Рубіжне, Кременна й Северодонецьк Луганської області (Україна) у 2018-2019 роках. Проведено обстеження 41 дитини (22 хлопчики й 19 дівчаток) віком 1-6 років, які були госпіталізовані з приводу наявності в них ГРІ. Згідно з даними анамнезу, у пацієнтів зареєстровано від 1 до 11 епізодів ГРІ протягом попереднього року життя, включно з поточним захворюванням. Структура клінічних форм гострого інфекцій-

ного ураження респіраторного тракту серед обстежених дітей виявилася такою: ринофарингіт – 6 (14,6%), ларинготрахеїт – 2 (4,9%), бронхіт – 16 (39,0%), обструктивний бронхіт – 8 (19,5%), позалікарняна пневмонія – 9 (22,0%).

Критерії включення дітей до групи спостереження були наступними: 1) стать – хлопчики й дівчатка; 2) вік – від 1 року, що виповнився, до 6 років 11 місяців 29 днів; 3) діагностована ГРІ з ураженням верхніх або нижніх дихальних шляхів; 4) відсутність будь-якого хронічного захворювання; 5) наявність добровільної інформованої згоди батьків щодо проведення в дитини наукових досліджень, а також щодо збору й обробки персональної інформації пацієнта. Водночас у разі виникнення будь-яких ускладнень під час здійснення лікувальних заходів або самовільного їх припинення батьками дитини до закінчення запланованого обстеження ця дитина виключалась із групи спостереження. Дизайн дослідження не було передбачено формування групи контролю, оскільки обстежені діти мали суттєве диференціювання за частотою епізодів ГРІ.

На підставі даних анамнезу в кожного пацієнта розраховано інтегральний показник рекурентності ГРІ – модифікований інфекційний індекс (InI) у вигляді співвідношення кількості епізодів ГРІ за попередній рік до віку дитини, врахованого в місяцях.

У 30 дітей здійснено визначення у волоссі вмісту 7 есенціальних МіБЕ (Zn, Fe, Cu, Se, Mn, хром (Cr), Co), 2 умовно есенціальних МіБЕ (бром (Br), Ni) і 4 МаБЕ (Ca, K, S, Cl). Дослідження цих біоелементів проведено в науково-технічному центрі «BPIA-Ltd» (м. Київ) із застосуванням рентгенофлуоресцентного аналізатора «ElvaX-med» (Україна). Крім того, у 40 дітей було визначено концентрацію ще одного МаБЕ – Mg – у сироватці крові. Цей аналіз виконано за стандартною методикою в лабораторії «Мікротестлаб» (м. Северодонецьк) з використанням біохімічного аналізатора-фотометра «COBAS Integra 400 Plus» (Німеччина). Слід відзначити, що поєднане дослідження всіх зазначених вище МіБЕ і МаБЕ у волоссі та сироваткового Mg проведено у 29 дітей.

Дослідження здійснене згідно з принципа-

ми Гельсінської декларації (2013 рік) про дотримання етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини. Протокол дослідження погоджено комісіями з біоетики Національного медичного університету імені О. О. Богомольця й Державного закладу «Луганський державний медичний університет» (м. Рубіжне).

Статистичну обробку цифрових даних проведено з використанням ліцензійної програми IBM SPSS Statistics 28 на платформі PS IMAGO PRO 8.0 (США) від компанії «Predictive Solutions» (Україна). Перевірку на відповідність нормальному закону розподілення значень інтервальних показників у варіаційних рядах здійснено шляхом визначення критерію Шапіро-Уїлка. Розраховані значення цього критерію стали підставою для подальшого застосування непараметричних методів статистичного аналізу. Для опису варіаційного ряду були застосовані такі характеристики, як медіана (Me), Q1 (25%) і Q3 (75%) квартилі, міжквартильний інтервал (Qi), відносний показник квартильної варіації (Vq), мінімальне (Xmin) й максимальне (Xmax) значення показника.

Стан парної взаємозалежності між двома показниками з інтервальною шкалою розподілення визначено шляхом розрахунку стандартного коефіцієнта рангової кореляції Спірмена (ρ). Водночас було враховано 95% довірчий інтервал (ДІ) для зазначеного коефіцієнта. Якісну оцінку сили кореляції здійснено за шкалою Чеддока. Застосоване також комбінування факторного й кластерного ієрархічного аналізу.

Всі отримані результати вважалися статистично вірогідними за їх асимптотичної значущості, що була меншою за 0,05 ($p < 0,05$). У разі, коли ймовірність статистичної похибки при розрахунку показника була меншою за 0,001, її точне значення не наведене, а зазначене як $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У табл. 1 відображено описові статистики щодо досліджених показників у дітей із групи спостереження. Як видно з представлених даних, квартильна варіація виявилася найвищою

для Ni, K, Cl, Zn і Br. Водночас найнижчі значення цього показника зафіксовані відносно Co, Mg, S, Cu і Mn. Слід також зауважити, що значення Vq для InI було достатньо високим (40,34%). Це підтверджує значущий ступінь диференціації обстежених дітей за частотою захворюваності на ГРІ.

Статистично значущі коефіцієнти рангового кореляційного аналізу, проведеного між дослідженими МаБЕ, з одного боку, і МіБЕ та їх співвідношеннями, з іншого, представлено в табл. 2. Найвищу тісноту прямої взаємозалежності зафіксовано між S і Co ($\rho=0,645$; $p<0,001$; 95% ДІ [0,362–0,820]). Продемонстровано також наявність прямої й достатньо значущої кореляції між Ca і Mn ($\rho=0,500$; $p=0,005$; 95% ДІ [0,160–0,734]). Найслабший позитивний кореляційний зв'язок виявлено в парі K^*Cr/Co ($\rho=0,399$; $p=0,032$; 95% ДІ [0,027–0,674]). Водночас найбільш виражену негативну взаємозалежність зареєстровано для комбінації K^*Mn/Cr ($\rho=-0,547$; $p=0,002$; 95% ДІ [-0,763–(-0,222)]),

а в парі Cl^*Zn/Br вона була найменшою ($\rho=-0,361$; $p=0,050$; 95% ДІ [-0,645–(-0,011)]). Примітно, що між Cl і 4 співвідношеннями МіБЕ, де знаменником завжди був Br, встановлено негативну й помірно виражену кореляцію. Серед МаБЕ, окрім Cl, ще тільки для K і 3 співвідношень МіБЕ, де знаменником двічі був Cr й одного разу знову Br, також зафіксовано негативну й помірно виражену взаємозалежність. Разом з тим і Cl, і K по одному разу позитивно корелювали зі співвідношеннями МіБЕ, де знаменником був Co. Варто зауважити, що кількість спостережень у цих двох випадках виявилася на 1 меншою ($n=29$), оскільки у волосі однієї дитини Co був відсутнім. Привертає увагу найчастіша присутність у кореляційних парах Br, який, як відомо, є кофактором еозинофільної пероксидази, що через низку механізмів бере участь у реалізації антибактеріальних ефектів [21]. Водночас біологічна роль цього умовно-есенціального МіБЕ дотепер залишається ще недостатньо вивченою.

Таблиця 1

Враховані клініко-лабораторні показники в обстежених дітей (описові статистики)

Показник	Кількість дітей	Me	Q1; Q3	Qi	Vq,%	Xmin	Xmax
InI, у.о.	41	0,145	0,096; 0,213	0,117	40,34	0,038	0,500
Zn, мкг/г	30	37,18	20,45; 57,05	36,60	49,22	11,23	132,75
Fe, мкг/г	30	3,20	2,51; 4,33	1,82	28,44	0,79	7,85
Cu, мкг/г	30	5,02	3,99; 5,76	1,77	17,63	2,20	23,09
Se, мкг/г	30	0,17	0,11; 0,21	0,10	29,41	0,05	1,33
Mn, мкг/г	30	0,30	0,25; 0,36	0,11	18,33	0,20	0,51
Cr, мкг/г	30	0,27	0,21; 0,37	0,16	29,63	0,200	0,600
Co, мкг/г	30	0,07	0,06; 0,07	0,01	7,14	0	0,12
Br, мкг/г	30	6,92	4,61; 11,27	6,66	48,12	1,47	25,90
Ni, мкг/г	30	0,44	0,23; 0,75	0,52	59,09	0	1,12
Ca, мкг/г	30	181,30	142,71; 261,83	119,12	32,85	62,80	389,13
K, мкг/г	30	366,61	161,34; 549,38	388,04	52,92	65,36	1166,84
S, мг/г	30	19,27	16,67; 23,10	6,43	16,68	13,76	27,39
Cl, мкг/г	30	390,75	201,19; 589,49	388,30	49,69	55,23	1644,72
Mg, ммоль/л	40	0,88	0,81; 0,96	0,15	8,52	0,51	1,11

Примітка: у.о. – умовна одиниця.

Таблиця 2

Результати рангового кореляційного аналізу між дослідженими МаБЕ і МіБЕ в обстежених дітей

№ з/п	Кореляційна пара	Кількість спостережень (n)	ρ -Спірмена	p	Межа 95% ДІ (ρ)	
					верхня	нижня
1	Ca*Mn	30	0,500	0,005	0,160	0,734
2	K*Cr	30	0,463	0,010	0,113	0,711
3	S*Co	30	0,645	<0,001	0,362	0,820
4	Cl*Br	30	0,480	0,007	0,134	0,722
5	Cl*Zn/Br	30	-0,361	0,050	-0,645	-0,011
6	Cl*Cu/Br	30	-0,372	0,043	-0,625	-0,002
7	Cl*Mn/Br	30	-0,484	0,007	-0,724	-0,139
8	Cl*Cr/Br	30	-0,494	0,006	-0,730	-0,151
9	Cl*Br/Co	29	0,442	0,016	0,079	0,702
10	K*Fe/Cr	30	-0,449	0,013	-0,702	-0,094
11	K*Fe/Br	30	-0,448	0,013	-0,702	-0,093
12	K*Mn/Cr	30	-0,547	0,002	-0,763	-0,222
13	K*Cr/Co	29	0,399	0,032	0,027	0,674

Таблиця 3

Повернута матриця факторів щодо досліджених МіБЕ і МаБЕ

№ з/п	МіБЕ/МаБЕ	Фактори				
		1 (n=5)	2 (n=5)	3 (n=3)	4 (n=4)	5 (n=4)
1	S	0,850				
2	Co	0,707	-0,541			
3	Cl	0,682		0,482		
4	Ni	0,565	0,517			
5	Cu		0,776			
6	Cr		0,747			
7	Mn		0,670			0,437
8	Zn			-0,848		
9	Br	0,454		0,755		
10	Mg				0,761	
11	Se				0,652	
12	K				0,568	-0,432
13	Fe					0,724
14	Ca					0,596

Примітка: n – кількість біоелементів, що увійшли до складу окремих факторів.

З метою розподілу обстежених дітей у поєднані групи за дослідженими МіБЕ і МаБЕ, здійснено ієрархічний кластерний аналіз. На попередньому етапі проведено факторний аналіз, оскільки загальна кількість врахованих біоелементів була достатньо значною – 14. Факторний аналіз – це процедура, за допомогою якої певна низка змінних трансформується в менше число незалежних параметрів, які називають факторами. При цьому один фактор поєднує змінні, що тісно корелюють між собою. Водночас змінні, які потрапляють до складу різних факторів, мають слабку взаємопов'язаність.

Стратифікацію вивчених біоелементів на такі фактори проведено за методом головних компонент (табл. 3). При цьому використано обертання «варимакс» із нормалізацією Кайзера, і це обертання зійшлося за 18 ітерацій. У результаті такого аналізу отримано 5 факторів, кожен з яких становив собою комбінацію окремих біоелементів із відповідними їм коефіцієнтами кореляції. Були враховані лише ті коефіцієнти кореляції, значення яких за модулем перевищували 0,4. Належить наголосити, що кумулятивна дисперсія в проведеному аналізі склала 70,2%, що свідчить про достатньо високу якість отриманої моделі.

Згідно з даними, що містяться в табл. 3, 6 досліджених біоелементів, а саме: Co, Cl, Ni, Mn, Br і K, двічі зареєстровано в складі різних факторів, а решта інших представлено лише одноразово. Щодо переважної кількості біоелементів встановлено позитивні значення коефіцієнтів кореляції, проте в 3 випадках для Co, Zn і K кореляція в окремих факторах була негативною. Кожен з «утворених» факторів мав найтісніший прямий або зворотний зв'язок із певними МіБЕ або МаБЕ. Так, ключову позицію в першому факторі мала S, яка в організмі відіграє суттєву роль у реалізації окремих біокаталітичних процесів й імунних функцій [1]. Продемонстровано, що Cu, Zn і Fe займають чільні позиції в складі згенерованих відповідно другого, третього і п'ятого факторів. Згідно з опублікованими відомостями, зазначені 3 МіБЕ найчастіше згадуються, коли мова йде про імунорегуляторні ефекти біоелементів [1–3,6]. Нарешті, найвпливовішим біо-

елементом четвертого фактора виявився Mg, дефіцит якого в організмі може спричинити розбалансованість між системами вродженого й адаптивного імунного захисту [3].

Основні результати проведеного ієрархічного кластерного аналізу відображено в табл. 4 й на рис. 1. Варто означити, що при його здійсненні були використані відомості щодо 29 дітей, оскільки саме в такій кількості пацієнтів були досліджені всі 14 біоелементів. Кожній дитині було присвоєно індивідуальний номер у діапазоні від 2 до 30, адже в першій дитині за списком групи спостереження не проведено дослідження сироваткового Mg. Враховано 5 рядів стандартизованих змінних, отриманих у результаті факторного аналізу біоелементів. Використано метод міжгрупового зв'язку, а в якості дистанційної міри в кластері застосовано квадрат евклідової відстані. Оптимальну кількість кластерів, а їх виявилось 5, визначено на підставі врахування того значення агломерованого коефіцієнта кластеризації, після якого значення квадрата евклідової відстані стрибкоподібно збільшилось.

Насамперед треба відзначити, що переважна більшість дітей – 24 (82,8%) – увійшли до I кластера, а решта – 5 (17,2%) – стали одиничними представниками інших чотирьох утворених груп. Діти, які склали I кластер, що представлений у верхній і середній частині дендрограми (рис. 1), мали вельми широкий діапазон значень Іні – від мінімального (0,039) до максимального (0,500). При цьому серед них найчастіше (18/24 або 75,0%) зафіксовано випадки, коли це значення було нижчим за 0,200. Водночас у всіх пацієнтів II-V кластерів, що займають найнижчий невеликий сектор дендрограми, значення врахованого інтегрального показника рекурентності ГРІ або дорівнювало 0,200, або було вищим за нього.

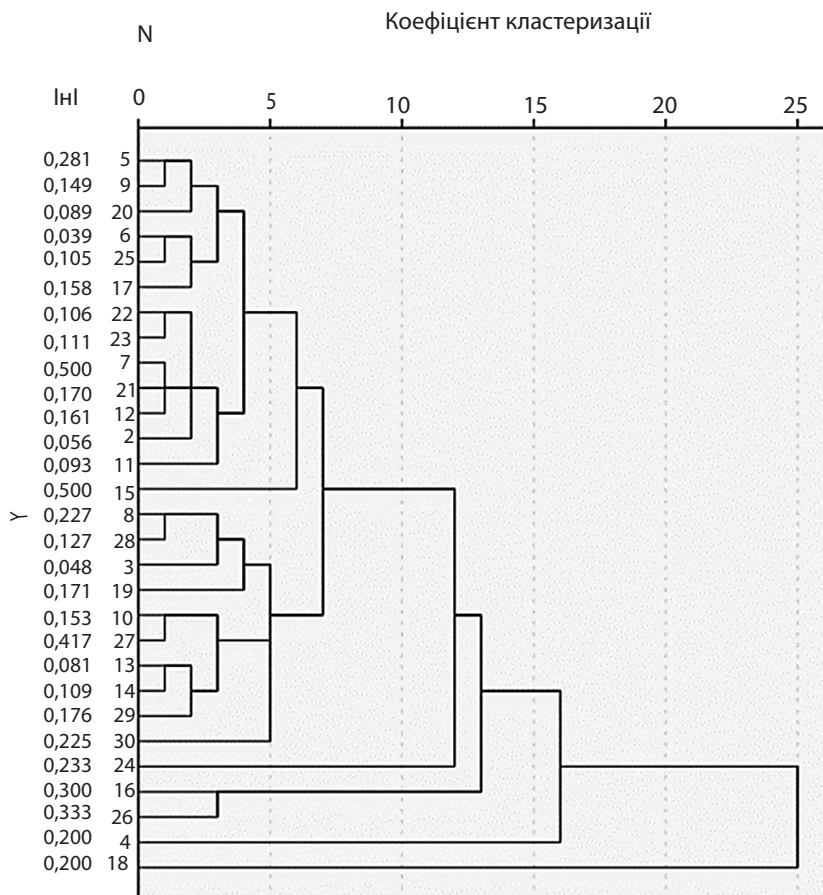
Отже, отримані результати кластеризації обстежених дітей дошкільного віку за згенерованими факторами біоелементів не надають достатніх підстав, аби стверджувати про наявність чіткого взаємозв'язку між їх схильністю до РРІ і цими факторами. Можна означити кілька ймовірних причин щодо такого висновку. По-перше, не лише біоелементний

Таблиця 4

Приналежність обстежених дітей до кластерів

N	nc	N	nc
2	I	17	I
3	I	18	IV
4	II	19	I
5	I	20	I
6	I	21	I
7	I	22	I
8	I	23	I
9	I	24	V
10	I	25	I
11	I	26	III
12	I	27	I
13	I	28	I
14	I	29	I
15	I	30	I
16	III	–	–

Примітки: N – індивідуальний номер дитини; nc – номер кластеру.



Примітки: N – індивідуальний номер дитини;
ІnІ – інфекційний індекс.

Рис. 1. Дендрограма. Результати кластерного аналізу обстежених дітей за факторами досліджених біоелементів

статус дитини впливає на частоту діагностованих у неї епізодів ГРІ. Натепер у педіатричній практиці доведена значущість великої кількості різноманітних чинників ризику РРІ [22–25]. По-друге, як вже було зазначено вище, позитивні імуномодуючі ефекти біоеlementів зазвичай виявляються в певних межах їх вмісту в організмі. Як дефіцит, так і надлишок насамперед есенціальних МіБЕ послаблює їх позитивний вплив на функціонування системи імунного захисту [3]. По-третє, суттєва вікова диференціація дітей із групи спостереження могла певною мірою вплинути на остаточні результати кластеризації. Врахування зазначених аргументів і припущень створює підґрунтя для подальшого диференційованого застосування факторного та кластерного аналізу з метою з'ясування значущих комбінацій чинників, що сприяють частим епізодам ГРІ у дітей дошкільного віку.

ВИСНОВКИ

1. Окремі МіБЕ і МаБЕ, вміст яких досліджено у волосі дітей дошкільного віку, перебувають у статистично значущій прямій або зворотній взаємозалежності. Найтісніше корелюють їх наступні парні поєднання: S^*Co ($\rho=0,645$; $p<0,001$; 95% ДІ [0,362–0,820]); K^*Mn/Cr ($\rho=-0,547$; $p=0,002$; 95% ДІ [-0,763–(-0,222)]) і Ca^*Mn ($\rho=0,500$; $p=0,005$; 95% ДІ [0,160–0,734]).
2. За допомогою факторного аналізу встановлено 5 комбінувань з усіх 14 вивчених біоеlementів, значущість яких визначалась відповідними коефіцієнтами кореляції. Найбільш впливовими біоеlementами в цих комбінуваннях виявилися S, Cu, Zn, Mg і Fe.
3. Кластерне розподілення обстежених дітей за їхнім біоеlementним статусом не має чіткого зв'язку зі значеннями ІnI. Водночас отримані відомості окреслюють умови щодо більш ефективного використання факторного й кластерного аналізу в дослідженні предикторів ризику РРІ у педіатричній практиці.

Конфлікт інтересів. Автори даного рукопису стверджують, що конфлікт інтересів під

час виконання дослідження та написання рукопису відсутній.

Джерела фінансування. Виконання даного дослідження та написання рукопису було виконано без зовнішнього фінансування.

REFERENCES

1. Kumar P, Kumar M, Bedi O, Gupta M, Kumar S, Jaiswal G, Rahi V, Yedke NG, Bijalwan A, Sharma S, Jamwal S. Role of vitamins and minerals as immunity boosters in COVID-19. *Inflammopharmacology*. 2021; 29:1001-1016. DOI: 10.1007/s10787-021-00826-7.
2. Dharmalingam K, Birdi A, Tomo S, Sreenivasulu K, Charan J, Yadav D, Purohit P, Sharma P. Trace Elements as Immunoregulators in SARS-CoV-2 and Other Viral Infections. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 2021; 36:416-426. DOI: 10.1007/s12291-021-00961-6.
3. Weyh C, Krüger K, Peeling P, Castell, L. The Role of Minerals in the Optimal Functioning of the Immune System. *Nutrients*. 2022; 14:644. DOI: 10.3390/nu14030644.
4. Healy C, Munoz-Wolf N, Strydom J, Faherty L, Williams NC, Kenny S, Donnelly SC, Cloonan SM. Nutritional immunity: the impact of metals on lung immune cells and the airway microbiome during chronic respiratory disease. *Respiratory Research*. 2021; 22:133. DOI: 10.1186/s12931-021-01722-y.
5. Nedjimi B. Can trace element supplementations (Cu, Se, and Zn) enhance human immunity against COVID-19 and its new variants?. *Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences*. 2021; 10:33. DOI: 10.1186/s43088-021-00123-w.
6. Vlieg-Boerstra B, de Jong N, Meyer R, Agostoni C, De Cosmi V, Grimshaw K, Milani GP, Muraro A, Elberink HO, Pali-Schöll I, Roduit C, Sasaki M, Skypala I, Sokolowska M, van Splunter M, Untersmayr E, Venter C, O'Mahony L, Nwaru BI. Nutrient supplementation for prevention of viral respiratory tract infections in healthy subjects: A systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2022;77:1373-1388. DOI: 10.1111/all.15136.
7. Sadeghsoltani F, Mohammadzadeh I, Safari MM, Hassanpour P, Izadpanah M, Qujeq D, Moein S, Vaghari-Tabari M. Zinc and Respiratory Viral Infections: Important Trace Element in Anti-viral Response and Immune Regulation. *Biological Trace Element Research*. 2022;200:2556-2571. DOI: 10.1007/s12011-021-02859-z.

8. Gwardys M, Stępień E, Jerzyńska J, Mospinek E, Pawłowska-Iwanicka K, Stelmach I. Serum levels of zinc in children with recurrent infections from Lodz Province. *Pediatrica i Medycyna Rodzinna*. 2020;16:83-86. DOI: 10.15557/PiMR.2020.0014.
9. Wan D, Yin Y. Trace elements in nutrition and health: a deep dive into essentiality and mechanism of their biological roles. *Science China Life Sciences*. 2023;66:1949-1951. DOI: 10.1007/s11427-023-2426-3.
10. Voloshin OM, Marushko YuV, Savchenko II. [A bootstrap analysis of immune status in preschool children suffering from recurrent respiratory infections]. *Modern Pediatrics. Ukraine*. 2023;3:13-21. [in Ukrainian]. DOI: 10.15574/SP.2023.131.13.
11. Van der Gaag EJ, Hummel TZ. Food or medication? The therapeutic effects of food on the duration and incidence of upper respiratory tract infections: a Review of the literature. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2020;61(16):2691-2704. DOI: 10.1080/10408398.2020.1784087.
12. Rerksupphol S, Rerksupphol L. A randomized controlled trial of zinc supplementation in the treatment of acute respiratory tract infection in Thai children. *Pediatric Reports*. 2019;11(2):7954. DOI: 10.4081/pr.2019.7954.
13. Zhang W, Yu H, Shang J, Liu T, Ma J, Gu X. Association between dietary habits and recurrent respiratory infection in children: A case-control study. *Journal of Traditional Chinese Medical Sciences*. 2016;2(2):105-110. DOI: 10.1016/j.jtcms.2016.01.003.
14. Stępień E, Jerzyńska J, Gwardys M, Stelmach I. Serum zinc levels in children with recurrent infections and atopic diseases. *Pediatrica i Medycyna Rodzinna*. 2020;16:181-185. DOI: 10.15557/PiMR.2020.0034.
15. Jayamanna U, Jayaweera JAA. Childhood Anemia and Risk for Acute Respiratory Infection, Gastroenteritis, and Urinary Tract Infection: A Systematic Review. *Journal of Pediatric Infectious Diseases*. 2023;18(2):61-70. DOI: 10.1055/s-0042-1760237.
16. Rustecka A, Tomaszewska A. Immunomodulation options and frequency of respiratory infections in children. *Paediatrics and Family Medicine*. 2021;17(2):116-120. DOI: 10.15557/PiMR.2021.0019.
17. Chiappini E, Santamaria F, Marseglia GL, Marchisio P, Galli L, Cutrera R, de Martino M, Antonini S, Beccherucci P, Biasci P, Bortone B, Bottero S, Caldarelli V, Cardinale F, Gattinara GC, Ciarcià M, Ciofi D, D'Elisio S, Di Mauro G, Doria M, Indinnimeo L, Lo Vecchio A, Macrì F, Mattina R, Miniello VL, Del Giudice MM, Morbin G, Motisi MA, Novelli A, Palamara AT, Panatta ML, Pasinato A, Peroni D, Perruccio K, Piacentini G, Pifferi M, Pignataro L, Sitzia E, Tersigni C, Torretta S, Trambusti I, Trippella G, Valentini D, Valentini S, Varricchio A, Verga MC, Vicini C, Zecca M, Villani A. Prevention of recurrent respiratory infections. *Italian Journal of Pediatrics*. 2021;47:211. DOI: 10.1186/s13052-021-01150-0.
18. Swenson ER, Porcher R, Piagnerelli M. Iron deficiency and infection: another pathway to explore in critically ill patients?. *Intensive Care Medicine*. 2018;44:2260-2262. DOI: 10.1007/s00134-018-5438-8.
19. Voloshin OM, Marushko YuV, Osychnyuk LM. [Microbioelements and acute respiratory infections in children of preschool age]. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2020;4:300-305. [in Ukrainian]. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-4-158-300-305.
20. Voloshin OM, Marushko YuV, Gnylytska IP, Masneva LP. [Recurrent respiratory infections and macrobioelement balance in children aged one to six years]. *Bulletin of problems biology and medicine*. 2020;1:329-333. [in Ukrainian]. DOI: 10.29254/2077-4214-2020-1-155-329-333.
21. McCall AS, Cummings CF, Bhavé G, Vanacore R, Page-McCaw A, Hudson BG. Bromine is an essential trace element for assembly of collagen IV scaffolds in tissue development and architecture. *Cell*. 2014;157(6):1380-1392. DOI: 10.1016/j.cell.2014.05.009.
22. Ameli F, Brocchetti F, Mignosi S, Tosca MA, Gallo F, Ciprandi G. Recurrent respiratory infections in children: a study in clinical practice. *Acta Biomedica*. 2020;91(4):e2020179. DOI: 10.23750/abm.v91i4.8585.
23. Etrhuni S, Omar R, Hadid I. Risk factors of acute respiratory infections in children in Tripoli, Libya. *Ibnosina Journal of Medicine and Biomedical Sciences*. 2020;12(3):200-207. DOI: 10.4103/ijmbs.ijmbs_77_20.

24. Kansen HM, Lebbink MA, Mul J, van Erp FC, van Engelen M, de Vries E, Prevaes SMPJ, Le TM, van der Ent CK, Verhagen LM. Risk factors for atopic diseases and recurrent respiratory tract infections in children. *Pediatric pulmonology*. 2020;55(11):3168-3179. DOI: 10.1002/ppul.25042.
25. Zhou B, Niu W, Liu F, Yuan Y, Wang K, Zhang J, Wang Y, Zhang Z. Risk factors for recurrent respiratory tract infection in preschool-aged children. *Pediatrsc Research*. 2021;90(1):223-231. DOI: 10.1038/s41390-020-01233-4.

Article history:
Received: 15.10.2023
Revision requested: 20.10.2023
Revision received: 17.11.2023
Accepted: 25.12.2023
Published: 30.12.2023

BIOELEMENTS AND CLUSTERING OF PRESCHOOL CHILDREN SUFFERING FROM RECURRENT RESPIRATORY INFECTIONS

^{1,2}Voloshin O. M., ¹Marushko Yu. V., ²Savchenko I. I., ³Kondratov S. O.

¹Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

²Luhansk State Medical University, Rivne, Ukraine

³Volodymyr Dahl East Ukrainian National University, Kyiv, Ukraine

ditlikar@ukr.net

Background. Bioelements are essential components for the effective functioning of cellular and humoral immune mechanisms in the human body. There is a direct relationship between the impaired status of many bioelements and increased susceptibility of children, in particular, to respiratory infections.

Aim: to identify clusters of preschool children with different frequency of episodes of acute respiratory infections in combination with their bioelemental status.

Materials and methods. A total of 41 children (22 boys and 19 girls) aged 1-6 years, undergoing inpatient treatment on acute respiratory infection, were involved in the clinical study. The integral indicator of acute respiratory infections recurrence, i.e. the infectious index, was taken into account for each patient. The hair of 30 children was tested for the content of 13 bioelements – Zn, Fe, Cu, Se, Mn, Cr, Co, Br Ni, Ca, K, S, and Cl. Besides, the serum concentration of Mg was examined in 40 children. The statistical processing of the obtained digital material was performed with IBM SPSS Statistics 28 licensed software. A combination of factor and cluster hierarchical analysis was used.

Results. The particular micro- and macroelements demonstrate a statistically significant direct or inverse relationship. The most closely correlated are the following pair combinations: S*Co ($\rho=0.645$; $p<0.001$; 95% CI [0.362-0.820]); K*Mn/Cr ($\rho=-0.547$; $p=0.002$; 95% CI [-0.763-(-0.222)]) and Ca*Mn ($\rho=0.500$; $p=0.005$; 95% CI [0.160-0.734]). The conducted factor analysis shows the presence of 5 new combinations including all 14 studied bioelements. The most influential bioelements in these combinations are S, Cu, Zn, Mg, and Fe. The cluster distribution of the examined children according to their bioelemental status has no clear relationship with the infectious index values.

Conclusion. The information on the interdependence between the studied bioelements can be used in planning of further scientific studies of immune mechanisms. The data obtained clarify the requirements for the most effective application of factor and cluster analysis in the study of risk predictors of recurrent respiratory infections in pediatric practice.

Key words: preschool children, recurrent respiratory infections, bioelements, factor analysis, clustering.