

УДК 616.5.22-002: 579.862.1

© Кононов В.М., 2011

ВПЛИВ КОМБІНАЦІЇ ГЛУТАРГІНУ ТА АРТИХОЛУ НА КОНЦЕНТРАЦІЮ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ (ФНП α , ІЛ-1 β) у СИРОВАТЦІ КРОВІ ТА ЇХНЮ ПРОДУКЦІЮ В КУЛЬТУРАХ МОНОНУКЛЕАРІВ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ, ПОЄДНАНИЙ З ОЖИРІННЯМ

Кононов В.М.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ. В загальній структурі внутрішніх хвороб в сучасних умовах все більше зростає кількість осіб з наявністю сполученої патології, а саме з поєднанням двох та більш нозологічних форм у одного пацієнта, що призводить до метаморфозу клінічної симптоматики такої коморбідної патології та може сприяти виникненню ускладнень і тому потребує розробки нових ефективних схем терапії вказаних поєднаних патологічних станів [18]. За даними сучасних медико-статистичних досліджень за останні десятиріччя серед мешканців України та інших країн СНД відмічається неухильний ріст захворюваності на хронічну патологію гепатобіліарної системи, зокрема на хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) [3, 7, 9, 20]. Клінічний досвід показує, що нерідко ХНХ сполучається з іншою соматичною патологією, та, поперед усього, ожирінням (Ож), що обумовлено спільними ланками патогенезу цих двох хвороб [8, 21]. Відомо, що при наявності Ож у осіб, що страждають на ХНХ, внаслідок формування синдрому взаємного обтяження [13] досить часто відмічається тривалий перебіг загострення хронічної запальної патології жовчного міхура, а також спостерігається тенденція до підвищення частоти загострень ХНХ протягом календарного року, що знижує працездатність хворого та в цілому погіршує якість його життя. Відомо, що наявність Ож негативно впливає на перебіг інших хронічних хвороб та недостатньо ефективно в плані лікування [4, 8]. Незважаючи на це, в сучасній науковій літературі практично відсутні публікації щодо раціонального лікування та медичної реабілітації хворих із даною коморбідною патологією.

При розробці комплексної програми лікування хворих на ХНХ, сполучений з Ож, нашу увагу привернула можливість використання комбінації сучасного метаболічно активного препарату глутаргину [1, 2] та фітопрепарату з артишоку колючого – артихолу [6]. Раніше нами було встановлено, що в хворих на ХНХ, сполучений з Ож, при загостренні хронічної запальної патології жовчного міхура закономірно відмічається підвищення вмісту у сироватці крові прозапальних ЦК, зокрема ІЛ-1 β та ФНП α , причому у частини хворих підвищений рівень прозапальних ЦК зберігається після завершення загострення ХНХ [12]. Оскільки порушення імунологічних показників є важливими діагностичними та прогностичними критеріями, та, поперед усього, в плані подальшого виникнення загострень патологічного процесу [11] було б доцільним проаналізувати вплив комбінації глутаргину та артихолу на концентрацію прозапальних ЦК у сироватці крові та їхню продукцію в культурах мононуклеарів [22] хворих з даною патологією.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття виконувалася відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР: «Клініко-патогенетичні особливості хронічного некалькульозного холециститу, сполученого з ожирінням; лікування та медична реабілітація» (№ держреєстрації 0109U005265).

Метою роботи було вивчення впливу комбінації глутаргину та артихолу на концентрацію прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП α) у сироватці крові та їх продукцію в культурах мононуклеарів хворих на хронічний некалькульозний холецистит, сполучений з ожирінням.

Матеріали та методи обстеження. Було обстежено 72 пацієнта з наявністю загострення ХНХ, поєданого з Ож. Серед них було 28 чоловіків (38,9%) та 44 жінки (61,1%). Вік обстежених складав від 25 до 58 років. Хворі, що були під наглядом, були розподілені на дві групи, рандомізовані за віком, статтю та тривалістю захворювання, з яких основна (37 осіб) поряд із загальноприйнятим лікуванням стосовно стандартизованих протоколів [15] отримувала додатково глутаргін по 0,5 г 3 рази на день усередину протягом 20-25 днів поспіль та артихол по 0,2 г 3–4 рази на добу, безпосередньо після вживання їжі протягом 20–30 днів поспіль. Група зіставлення (35 осіб) одержувала лише загальноприйняте лікування, тобто спазмолітики, жовчогінні засоби, при необхідності - антибактеріальні препарати [9, 20].

Глутаргін – це вітчизняний препарат, який має дуже широкий спектр фармакологічної дії, зокрема проявляє гепатозахисну, антиоксидантну, детоксикуючу, імуномодуючу, мембраностабілізуючу активність, а також покращує стан жовчовивідних шляхів, оскільки володіє протизапальним і помірним жовчогінним ефектами [1]. Встановлено також, що глутаргін покращує процеси репаративної регенерації, сприяє зниженню концентрацію «середніх молекул» у крові та зменшує рівень синдрому «метаболічної» інтоксикації, стимулює енергетичний метаболізм [2]. За останні роки було також встановлено, що глутаргін позитивно впливає на обмін оксиду азоту в організмі, що забезпечує його імуномодуючий ефект [1].

Артихол - це також вітчизняний засіб рослинного походження з артишоку колючого (*Synaps scolymus L.*). Препарат оказує жовчогінну (холеретичну і холекінетичну), гепатопротекторну, антиоксидантну, мембраностабілізуючу і детоксикуючу дію [6]. Цей лікарський засіб завдяки сполученій дії фенольної речовини цинарину в поєднанні з фенокислотами, біофлавоноїдами та іншими речовинами

ми, нормалізує процеси жовчоутворення і жовчовиділення, здійснює дезінтоксикаційний ефект, оказує гіпохолестеринемічну дію, поліпшує клубочкову фільтрацію нирок, що сприяє виведенню з організму сечовини, креатиніну, а також інших токсичних речовин [6].

Діагноз ХНХ було встановлено у відповідності до Наказу МОЗ України № 271 (2005 р.), а також стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (УЗД органів черевної порожнини, багатофракційне дуоденальне зондування) з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки. Діагноз Ож ставився за даними анамнезу та результатами антропометричного дослідження, що включало визначення індексу маси тіла (ІМТ) [21]. Основна група включала 20 осіб (54,1%) з Ож II а ступеня, 14 пацієнтів (37,8%) з Ож II б ступеня та 3 хворих (8,1%) з Ож III ступеня, в той час як серед обстежених хворих групи зіставлення було 19 осіб (54,3%) з Ож II а ступеня, 13 пацієнтів (37,4%) з Ож II б ступеня та 3 хворих (8,6%) з Ож III ступеня.

Усім хворим було проведено аналіз вмісту у сироватці крові маркерів ВГВ, ВГС та ВГД за допомогою імуноферментного аналізу, при наявності позитивного результату на наявність маркерів вірусних гепатитів ці хворі були виключені з дослідження.

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження в обстежених хворих включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [19], які включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ і АсАТ; вмісту холестерину, рівня альбуміну, активності екскреторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутамілтрансферази (ГГТП); тимолової проби. При цьому біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки, визначалися в динаміці лікування та оцінювались в комплексі з клінічними даними. Для реалізації мети дослідження в обох групах обстежених хворих на ХНХ, сполучений з Ож, вивчали рівень протизапальних цитокинів ІЛ-1 β та ФНПа та їхню продукцію в системі *in vitro*. Мононуклеари виділяли з венозної крові пацієнтів в градієнті щільності фікол-верографіна (1,076-1,078), ретельно відмивали від сироватки в середовищі 199. Після цього відмиті мононуклеари крові хворих ресуспензували в культуральному середовищі RPM/1640, котре в своєму складі містило 3% ембріональної сироватки телят і 3% L-глутаміну з додаванням гентаміцину в концентрації 40 мкг/мл і 2-меркаптоетанолу. Інкубація клітинної суспензії мононуклеарів здійснювалася протягом доби в CO₂-інкубаторі при температурі +30 °C у точній відповідності з рекомендаціями проф. Г.М. Дранніка і д.мед.н. В.Є. Дріанської [22]. Для інкубації використовували суспензії мононуклеарів периферичної крові з концентрацією клітин 1,5x10⁶/мл середовища. При цьому інкубація кож-

ної культури мононуклеарів здійснювалася в двох варіантах: без стимуляції (для визначення спонтанної продукції цитокинів) і з наявністю стимульованої ФГА продукції ЦК. Визначення концентрації ІЛ-1 β та ФНПа у сироватці крові в надосадковій рідині культур мононуклеарів після її центрифугування здійснювали методом ІФА на імуноферментному аналізаторі PR2100 фірми "Sanofi Diagnostic Pasteur" (Франція) з використанням наборів для ІФА виробництва «Протеїновий контур» (Procon) [22], сертифікованих в Україні.

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium Core 2 Duo 2,33 GHz за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica 6.0) [14], при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробовуваннях лікарських препаратів [15].

Отримані результати та їх обговорення. На момент початку лікування чергового загострення хронічної біліарної патології запального генезу в клінічному плані ХНХ, поєднаний з Ож, мав типовий клінічний перебіг [20] та характеризувався наявністю синдрому «правого підребір'я», який проявлявся тяжкістю або болем в правому підребір'ї, що мав тупий, ниючий характер, в низці випадків ірадіював в праве плече, лопатку, посилювався після прийому жирної, смаженої їжі, в низці випадків – після трясучої їзди, диспептичним синдромом, проявами якого були гіркота або металевий присмак у роті, нудота тощо, а також симптоматикою астеничного або астено-невротичного регістру. При біохімічному обстеженні було встановлено, що у обстежених хворих в більшості випадків мало місце підвищення фракції прямого білірубіна в межах 5,6-9,9 мкмоль/л; активність АлАТ збільшена в межах 0,9-1,8 ммоль/г-л, АсАТ – підвищена до 0,6 до 1,45 ммоль/г-л. У частини хворих відмічено також помірне збільшення активності ЛФ та ГГТП, збільшення показника тимолової проби в межах 6,5-8,0 од. Отримані дані свідчать про наявність на тлі загострення ХНХ помірно вираженого реактивного неспецифічного гепатиту, особливо при тяжкому перебізі загострення холециститу.

При проведенні імунологічних досліджень до початку лікування хворих на ХНХ, сполучений з Ож, було встановлено, що вміст вивчених прозапальних ЦК у сироватці крові в обох групах до початку лікування був суттєво підвищеним. При нормі концентрації ФНПа (39,6 \pm 2,1) пг/мл в цей період обстеження вміст цього ЦК у сироватці складав у хворих на ХНХ, сполучений з Ож основної групи (216,5 \pm 9,4) пг/мл, тобто був підвищений в середньому в 5,47 рази стосовно норми (P<0,001) та в групі зіставлення – (208,6 \pm 8,6) пг/мл, що в 5,27 рази перевищує норму (P<0,001). Рівень ІЛ-1 β у сироватці крові при нормі (18,8 \pm 1,3) пг/мл був підвищений до лікування в основній групі в середньому в 4,6 рази стосовно нормальних значень та складав при цьому (86,5 \pm 3,6) пг/мл (P<0,001), в групі зіставлення концентрація ІЛ-1 β при виникненні загострення ХНХ, сполученого з Ож, була

підвищена в середньому в 44,4 рази стосовно норми та досягала при цьому $(82,7 \pm 3,5)$ пг/мл ($P < 0,001$). Показово, що не було встановлено вірогідних розбіжностей між вмістом обох вивчених ЦК (IL-1 β і ФНПа) в основній групі та групі зіставлення до початку лікування ($P > 0,05$), що свідчить про однотиповість проаналізованих груп в імуні-

логічному плані, що важливо для проведення подальшого дослідження.

При проведенні імунологічних досліджень в тесті in vitro продукція вивчених прозапальних ЦК - IL-1 β і ФНПа у хворих на ХНХ, сполучений з Ож, як спонтанна, так і стимульована, були меншими, ніж у здорових донорів (табл. 1).

Таблиця 1. Продукція ЦК в культурах мононуклеарів периферійної крові хворих на ХНХ, сполучений з Ож, in vitro до початку лікування ($M \pm m$)

Найменування ЦК	Характер продукції ЦК	Групи хворих		P2
		основна (n=37)	зіставлення (n=35)	
IL-1 β , пг/мл	спонтанна	227,3 \pm 4,6 P1<0,001	218,1 \pm 5,4 P1<0,001	>0,05
	норма	(36,8 \pm 0,8) пг/мл		
	стимульована	271,7 \pm 2,1 P1<0,001	277,9 \pm 1,8 P1<0,001	>0,05
	норма	(106,1 \pm 3,5) пг/мл		
ФНПа, пг/мл	спонтанна	140,2 \pm 4,2 P1<0,001	136,7 \pm 4,8 P1<0,001	>0,05
	норма	(48,6 \pm 1,4) пг/мл		
	стимульована	316,4 \pm 3,5 P1<0,001	320,6 \pm 2,4 P1<0,001	>0,05
	норма	(141,3 \pm 3,8) пг/мл		

Примітки: у табл. 1,2 P1 – вірогідність різниці між показниками хворих та нормою; P2 – між основною групою та групою зіставлення хворих на ХНХ, сполучений з Ож.

Як відображено у таблиці 1, спонтанна продукція IL-1 β культурами мононуклеарів у хворих на ХНХ, сполучений з Ож, основної групи була підвищеною в середньому в 6,17 рази стосовно норми для даного показника ($P < 0,001$), в групі зіставлення рівень спонтанної продукції IL-1 β був в 5,93 рази вище, ніж у здорових донорів ($P < 0,001$). При стимуляції продукції IL-1 β рівень даного ЦК в надосадовій рідині збільшувався у хворих на ХНХ, сполучений з Ож основної групи в середньому в 1,2 рази в порівнянні з вихідною концентрацією цього ЦК ($P < 0,05$), в групі зіставлення – в 1,27 рази ($P < 0,05$); при цьому в порівнянні з показником норми для стимульованої продукції IL-1 β , що складає $(106,1 \pm 3,5)$ пг/мл, вміст IL-1 β в основній групі був вище норми в 2,56 рази ($P < 0,001$) та в групі зіставлення – в 2,62 рази ($P < 0,001$). Оскільки у практично здорових кратність зростання продукції IL-1 β мононуклеарами при стимуляції ФГА складає $2,88 \pm 0,1$ рази, можна вважати, що при суттєвому підвищенні вихідної спонтанної продукції цього ЦК, відповідь на стимуляцію мононуклеарів хворих була суттєво знижена – в середньому в $2,4 \pm 0,12$ рази в основній групі ($P < 0,001$) та в $2,27 \pm 0,11$ рази в групі зіставлення ($P < 0,001$).

Аналогічна тенденція була виявлена при вивченні здібності мо-нонуклеарів периферійної крові хворих на ХНХ, сполучений з Ож, до синтезу іншого прозапального цитокіна - ФНПа. Рівень спонтанної продукції даного ЦК в основній групі хворих на ХНХ, сполучений з Ож, був в 2,88 рази вище за норму ($P < 0,001$) та складав в середньому $(140,2 \pm 4,2)$ пг/мл, в групі зіставлення спонтанна продукція ФНПа була в 2,8 рази вище за норму та дорівнювала $(136,7 \pm 4,8)$ пг/мл ($P < 0,001$). Кратність відмінностей між цими показниками складала 1,5 рази при $P < 0,01$.

При стимуляції продукції ФНПа рівень цього ЦК в надосадовій рідині збільшувався у хворих на

ХНХ, сполучений з Ож, основної групи в середньому в 2,26 рази в порівнянні з вихідною концентрацією ($P < 0,001$). У хворих групи зіставлення кратність збільшення вмісту ФНПа при стимуляції продукції цього ЦК складала 2,35 рази ($P < 0,001$). У порівнянні з показником норми для стимульованої продукції ФНПа, в хворих на ХНХ, сполучений з Ож, основної групи рівень даного ЦК складав в середньому $(316,4 \pm 3,5)$ пг/мл, що було в 2,2 рази вище відповідного значення норми ($P < 0,001$), у хворих групи зіставлення – в середньому $(320,6 \pm 2,4)$ пг/мл, що перевищувало норму в 2,25 рази ($P < 0,001$). Оскільки у практично здорових осіб кратність зростання продукції ФНПа мононуклеарами при стимуляції ФГА складає $2,9 \pm 0,12$ рази, слід відмітити, що виявлено суттєве підвищення висхідного рівня спонтанної продукції цього ЦК, що взагалі характерно для хвороб з вираженим запальним компонентом [25]. В той же час відповідь на стимуляцію мононуклеарів хворих на ХНХ, сполучений з Ож, можна вважати вірогідно зниженою, оскільки кратність зростання вмісту ФНПа у відповідь на стимуляцію ФГА в основній групі менш норми в 1,3 рази ($P < 0,05$) та в в групі зіставлення – в 1,29 ($P < 0,05$).

При проведенні повторного імунологічного дослідження після завершення лікування було встановлено позитивний вплив комбінації глутаргіну та артіхолу на рівень прозапальних цитокінів у хворих на ХНХ, сполучений з Ож (табл. 2). Дійсно, в основній групі хворих, яка отримувала в курсі лікування комбінацію глутаргіну та артіхолу, відмічено зниження вмісту обох проаналізованих прозапальних ЦК у сироватці крові до верхньої межі норми ($P > 0,05$). При цьому концентрація ФНПа у сироватці крові хворих на ХНХ, сполучений з Ож на момент завершення лікування із використанням комбінації глутаргіну та артіхолу складала в середньому в основній групі $(45,1 \pm 2,5)$ пг/л, тобто в ході

лікування знижалася в 4,8 рази ($P < 0,001$). В групі зіставлення на момент завершення лікування концентрація ФНПа залишалася вірогідно підвищеною стосовно норми та складала в середньому ($56,4 \pm 2,1$) пг/мл, що було в 3,7 рази нижче вихідного показника ($P < 0,001$), але водночас в 1,42 рази вище відповідного показника норми ($P < 0,05$). Вміст ФНПа в цей період обстеження у сироватці крові ($P < 0,001$) у хворих основної групи був в середньому в 1,25 рази нижче, ніж у пацієнтів групи зіставлення ($P < 0,05$) та відповідав верхньої межі норми.

Вміст іншого прозапального ЦК - IL-1 β у сироватці на момент завершення лікування з додатковим призначенням комбінації глутаргіну та артіхолу у хворих основної групи складав в середньому ($24,6 \pm 2,5$) пг/мл, тобто знижався у порівнянні з вихідним рівнем в 3,5 рази ($P < 0,001$), та при цьому відповідав верхньої межі норми. В групі зіставлення, яка не отримувала імуноактивних препаратів, концентрація IL-1 β у сироватці крові хворих на ХНХ, сполучений з Ож складала в цей період обстеження у середньому ($41,4 \pm 2,3$) пг/мл, тобто знижалася в ході лікування в 2,0 рази ($P < 0,01$), од-

нак залашилася вище норми в 2,2 рази ($P < 0,01$). На момент завершення лікування рівень IL-1 β у сироватці крові хворих основної групи (яка отримувала комбінацію глутаргіну та артіхолу) був в середньому в 1,68 рази нижче, ніж у пацієнтів групи зіставлення ($P < 0,05$).

Отже, включення до загального курсу лікування комбінації глутаргіну та артіхолу до комплексу лікування хворих на ХНХ, сполучений з Ож, сприяє суттєвому покращенню вивчених імунологічних показників в плані нормалізації вмісту прозапальних IL-1 β та ФНПа у сироватці крові. У групі зіставлення, яка не отримувала імунокорегуючих препаратів, незважаючи на деяку позитивну динаміку, вміст вказаних прозапальних ЦК залишався вірогідно вище норми, що свідчило про неповну завершеність запального процесу.

Досить цікаві дані були також отримані при вивченні особливостей продукції ЦК в культурах мононуклеарів *in vitro* після завершення лікування. Показово, що у хворих основної групи показники як спонтанної, так і стимульованої секреції прозапальних ЦК – ФНПа та IL-1 β знизилися до верхніх меж норми ($P > 0,05$), як це видно з таблиці 2.

Таблиця 2. Продукція цитокінів в культурах мононуклеарів периферійної крові хворих на ХНХ, сполучений з Ож, *in vitro* після завершення лікування ($M \pm m$)

Найменування цитокіну	Характер продукції цитокінів	Групи хворих		P2
		основна (n=37)	зіставлення (n=35)	
IL-1 β , пг/мл	спонтанна	39,9 \pm 1,5 P1>0,05	59,8 \pm 1,2 P1<0,05	<0,05
	норма	(36,8 \pm 0,8) пг/мл		
	стимульована	114,7 \pm 2,8 P1>0,05	84,8 \pm 1,9 P1<0,01	<0,05
	норма	(106,1 \pm 3,5) пг/мл		
ФНПа, пг/мл	спонтанна	51,9 \pm 1,6 P1>0,05	64,4 \pm 2,1 P1<0,05	<0,05
	норма	(48,6 \pm 1,4) пг/мл		
	стимульована	148,6 \pm 4,8 P1>0,05	88,1 \pm 2,2 P1<0,01	<0,01
	норма	(141,3 \pm 3,8) пг/мл		

Як відображено у таблиці 2, у хворих на ХНХ, сполучений з Ож, основної групи рівень спонтанної продукції IL-1 β знизився у порівнянні з висхідним значенням у середньому в 5,7 рази та досяг значення ($39,9 \pm 1,5$) пг/мл, що вірогідно від норми не відрізнялося ($P > 0,05$). Стимульована продукція IL-1 β у обстежених пацієнтів основної групи зменшувалася в середньому в 2,37 рази та складала ($114,7 \pm 2,8$) пг/мл, тобто дорівнювала верхньої межі норми даного показника ($P > 0,05$). У хворих групи зіставлення спонтанна продукція IL-1 β зменшилася в ході лікування у порівнянні з вихідним рівнем в 3,65 рази та складала при цьому в середньому ($59,8 \pm 2,2$) пг/мл, що, однак, було більше за відповідний показник у практично здорових донорів в середньому в 1,63 рази ($P < 0,05$). Стимульована продукція IL-1 β у хворих групи зіставлення на момент завершення лікування складала в середньому ($84,8 \pm 1,9$) пг/мл, що було в 3,28 рази нижче вихідного значення даного показника в 1,25 рази та в той же час в 1,23 рази менше норми ($P < 0,05$).

Аналогічна тенденція відмічена й стосовно іншого прозапального ЦК – ФНПа. На момент завершення лікування у хворих на ХНХ, сполучений з Ож, основної групи рівень спонтанної продукції

цього ЦК складав ($51,9 \pm 1,6$) пг/мл, що вірогідно від норми не відрізнялося ($P < 0,05$), в той час як у пацієнтів групи зіставлення цей показник дорівнював ($64,4 \pm 2,1$) пг/мл та було в 1,33 рази вище рівня спонтанної продукції ФНПа у практично здорових донорів ($P < 0,05$). Стимульована продукція ФНПа у осіб, хворих на ХНХ, сполучений з Ож групи зіставлення на момент завершення лікування складала в середньому ($88,1 \pm 2,2$) пг/мл, що було в 3,44 рази нижче висхідного значення та в 1,6 рази нижче норми ($P < 0,01$).

Отримані дані стосовно динаміки продукції прозапальних ЦК в культурах мононуклеарів периферійної крові хворих на ХНХ, сполучений з Ож, можна вважати дуже цікавими. Дійсно, якщо при проведенні імунокорекції за допомогою галавіту відмічається чітко виражена тенденція до нормалізації як спонтанної, так і стимульованої ФГА продукції прозапальних ЦК (IL-1 β та ФНПа), то при проведенні лише загальноприйнятого лікування без імунокорекції рівні цих ЦК, а також їхня спонтанна продукція в культурах мононуклеарів залишається вірогідно вище норми, тоді як стимуляція продукції за допомогою ФГА не забезпечує нормального зростання вищевказаних ЦК. Інтимні

механізми цього феномена підлягають подальшому вивченню. Можливо, вони пов'язані зі стимуляцією в цьому періоді хвороби продукції протизапальних ЦК, зокрема ІЛ-10, який є антагоністом продукції прозапальних ЦК. В той же час можна вважати, що отримані дані дозволяють вважати застосування комбінації глутаргіну та артіхолу при лікуванні хворих на ХНХ, сполучений з Ож, патогенетично обгрунтованим. Отже, отримані дані свідчать, що використання у комплексі лікування комбінації глутаргіну та артіхолу у хворих на ХНХ, сполучений з Ож, патогенетично обгрунтоване та клінічно ефективне, оскільки застосування цього препарату сприяє як зниженню частоти рецидивів, так і нормалізації концентрації прозапальних цитокінів (ФНПа, ІЛ-1β) у сироватці крові та продукцію в культурах мононуклеарів хворих з даною сполученою патологією.

Висновки:

1. При наявності чергового загострення ХНХ у хворих з наявністю фонового Ож відмічена типова клінічна симптоматика, яка характеризувалася синдромом «правого підреб'я», диспептичним синдромом, а також проявами астеничного або астено-невротичного характеру. При біохімічному обстеженні в більшості випадків встановлено підвищення вмісту фракції прямого білірубіна у сироватці крові, помірне збільшення активності сироваткових амінотрансфераз - АлАТ та АсАТ. У частини хворих відмічено також підвищення активності екскреторних ферментів - ЛФ та ГГТП, що свідчить про наявність часткового синдрому внутрішньопечінкового холестазу, а також збільшення показника тимолової проби, як наслідка хронічної неспецифічної патології печінки (стеатоз, стеатогепатит).

2. При проведенні імунологічних досліджень до початку лікування хворих на ХНХ, сполучений з Ож, було встановлено підвищення вмісту прозапальних ЦК у сироватці крові: ФНПа – в основній групі в середньому в 5,47 рази, в групі зіставлення – в 5,27 рази відносно норми; ІЛ-1β – в основній групі в середньому в 4,6 рази, в групі зіставлення - в 4,4 рази стосовно норми, що свідчить про активацію синтезу прозапальних ЦК у хворих на ХНХ, сполучений з Ож.

3. У хворих на ХНХ, сполучений з Ож до початку лікування виявлено підвищення спонтанної продукції прозапальних ЦК в культурах мононуклеарів: в основній групі ІЛ-1β - в середньому в 6,17 рази стосовно норми, ФНПа - в 2,88 рази; в групі зіставлення ІЛ-1β - в 5,93 рази, ФНПа - в 2,8 рази. При стимуляції продукції прозапальних ЦК ФГА в культурах мононуклеарів встановлено зростання рівня ІЛ-1β в надосадовій рідині у хворих на ХНХ, сполучений з Ож основної групи в середньому в 1,2 рази в порівнянні з вихідною концентрацією, в групі зіставлення – в 1,27 рази; ФНПа у хворих основної групи в середньому в 2,26 рази, у хворих групи зіставлення - в 2,35 рази; при цьому

вміст ІЛ-1β в надосадовій рідині культур мононуклеарів хворих основної групи був вище норми в 2,56 рази, групи зіставлення – в 2,62 рази, рівень ФНПа в хворих на ХНХ, сполучений з Ож основної групи був в 2,2 рази вище норми, у хворих групи зіставлення – в середньому в 2,25 рази. Отже, відповідь на стимуляцію продукції ІЛ-1β мононуклеарів хворих на ХНХ, сполучений з Ож була знижена стосовно норми в основній групі в середньому в 2,4±0,12 рази та в групі зіставлення – в 2,27±0,11 рази. Таким чином, кратність зростання вмісту ФНПа у відповідь на стимуляцію ФГА в основній групі була менш норми в 1,3 рази та в групі зіставлення – в 1,29 рази.

4. При проведенні імунологічного дослідження після завершення лікування було встановлено, що в основній групі хворих, яка отримувала в курсі терапії комбінації глутаргіну та артіхолу, відмічено зниження вмісту ФНПа та ІЛ-1β до верхньої межі норми (P>0,05). Рівень спонтанної продукції ІЛ-1β в культурах мононуклеарів знизився у порівнянні з вихідним значенням у середньому в 5,7 рази та досяг значення (39,9±1,5) пг/мл, що вірогідно від норми не відрізнялося. Стимульована продукція ІЛ-1β у обстежених пацієнтів основної групи зменшувалася в середньому в 2,37 рази та складала (114,7±2,8) пг/мл, тобто дорівнювала верхньої межі норми даного показника (P>0,05) рівень спонтанної продукції цього ФНПа складав (51,9±1,6) пг/мл, що вірогідно від норми не відрізнялося.

5. В групі зіставлення на момент завершення лікування концентрація ФНПа у сироватці крові була в 3,7 рази нижче вихідного показника, але водночас в 1,42 рази вище відповідного показника норми, вміст ІЛ-1β знижалася в ході лікування в 2,0 рази (P<0,01), однак залишилася вище норми в 2,2 рази (P<0,01), та в 1,68 рази вище ніж у хворих на ХНХ, сполучений з Ож основної групи. Спонтанна продукція ІЛ-1β в культурах мононуклеарів зменшилася в ході лікування у порівнянні з вихідним рівнем в 3,65 рази, але була більше норми в середньому в 1,63 рази, стимульована продукція ІЛ-1β була в 3,28 рази нижче вихідного значення даного показника в 1,25 рази та в той же час в 1,23 рази менше норми (P<0,05). Рівень спонтанної продукції ФНПа був в 1,33 рази вище норми, стимульована продукція ФНПа була в 3,44 рази нижче вихідного значення та в 1,6 рази нижче норми.

6. Таким чином, використання комбінації глутаргіну та артіхолу при лікуванні хворих на ХНХ, сполучений з Ож позитивно впливає на показники цитокінового профілю крові: сприяє нормалізації вмісту прозапальних ЦК ((TNFα, ІЛ-1β) в сироватці крові та оптимізує продукцію цих ЦК у культурах мононуклеарів периферійної крові. При застосуванні лише загальноприйнятого лікування хворих на ХНХ, сполучений з Ож, не відмічається нормалізації показників цитокінового профілю та продукції прозапальних ЦК мононуклеарами.

ЛІТЕРАТУРА:

1. **Бабак О.Я.** Глутаргин – фармакологическое действие и клиническое применение / **О.Я. Бабак, В.М. Фролов, Н.В. Харченко.** – Харьков; Луганск: изд-во Элтон, 2005. – 456 с.
2. **Бабак О.Я.** Глутаргин – фармакологическое дей-

ствие и клиническое применение / **О.Я. Бабак, В.М. Фролов, Н.В. Харченко.** – Харьков; Луганск: изд-во Элтон, 2005. – 456 с.
3. **Болотовский Г.В.** Холецистит и другие болезни желчного пузыря / **Г.В. Болотовский.** – СПб.: Омега,

2007. – 156 с.

4. **Вознесенская Т.Г.** Причины неэффективности лечения ожирения и способы ее преодоления / **Т.Г. Вознесенская** // Проблемы эндокринологии. – 2006. – Т. 52, № 6. – С. 51-54.
5. **Гапонова О.Г.** Надлишкова маса тіла та функціональні розлади травного каналу / **О.Г. Гапонова, К.О. Просолєнко** // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 5 (37). – С. 37-40.
6. **Гарник Т.П.** Артишок полевої (*Synara scolymus* L.) як їстівне і лікарське рослина, перспективне для створення нових гепатозахисних препаратів / **Т.П. Гарник, В.М. Фролов, Н.А. Пересадин** // Проблеми екологіч. та медич. генетики і клініч. імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків. – 2006. – Вип. 6 (75). – С. 17-36.
7. **Гриценко І.І.** Хронічні захворювання жовчовивідної системи: проблеми лікування / **І.І. Гриценко, Ю.М. Степанов, С.В. Косинська, В.І. Залевський** // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 1 (11). – С. 49-55.
8. **Грузєва Т.С.** Ожиріння як глобальна проблема громадського здоров'я / **Т.С. Грузєва, Г.В. Іншакова** // Главний врач. – 2008. – № 11. – С. 34-36.
9. **Иванченкова Р.А.** Хронические заболевания желчевыводящих путей / **Р.А. Иванченкова**. – М.: Атмосфера, 2006. – 416 с.
10. **Калмыков З.А.** Ожирение: профилактика и лечение / **З.А. Калмыков**. – К.: Медкнига, 2009. – 106 с.
11. **Кетлинский С.А.** Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета / **С.А. Кетлинский, Н.М. Калинина** // Иммунология. – 1995. – № 3. – С. 30-43.
12. **Кононов В.М.** Цитокиновый профиль крови хворих на хронічний некалькульозний холецистит, сполучений з ожирінням / **В.М. Кононов** // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4(54). – С. 55-60.
13. **Крылов А.А.** К проблеме сочетаемости заболеваний / **А.А. Крылов** // Клиническая медицина. –

2000. – № 1. – С. 56 – 58.

14. **Лапач С.Н.** Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / **С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич**. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
15. **Лапач С.Н.** Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / **С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич**. – К.: Морион, 2002. – 160 с.
16. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / **Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк** [та інш.] – Київ, 2005. – 56 с.
17. Тест системы ProCon IL1 β (ИЛ-1 β), TNF α (ФНО α) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.protc.spb.ru/russian.html>.
18. **Філіппов Ю.О.** Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / **Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скірда, Л.М. Петречук** // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3 – 9.
19. Унифицированные биохимические методы обследования больных: метод. рекомендации // Под ред. **Л.Л. Громашевской**. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
20. **Харченко Н.В.** Клиническая гастроэнтерология / **Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, Н.Д. Опанасюк**. – Киев: Здоровья, 2000. – 448 с.
21. **Харченко Н.В.** Современные взгляды на ожирение и подходы к его лечению / **Н.В. Харченко, Г.А. Анохина** // Сучасна гастроентерологія. – 2002. – № 4. – С. 4-12.
22. **Ярилин А.А.** Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / **А.А. Ярилин** // Иммунология. – 1997. – №5. – С. 7-14.
23. **Braz G.A.** Obesity is a chronic, relapsing disease / **G.A. Braz** // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – № 28 (1). – P. 34–38.
24. **Elwood D.R.** Cholecystitis / **D.R. Elwood** // Surg. Clin. North. – 2008. – V. 88, № 6. – P. 1241- 1252.

Кононов В.М. Вплив комбінації глутаргіну та артихолу на концентрацію прозапальних цитокинів (ФНПа, ІЛ-1 β) у сироватці крові та продукцію в культурах мононуклеарів хворих на хронічний некалькульозний холецистит, сполучений з ожирінням // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 2. – С. 101-106.

При проведенні імунологічних досліджень до початку лікування хворих на хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ), сполучений з ожирінням (Ож), було встановлено підвищення вмісту прозапальних цитокинів (ЦК) (ФНПа та ІЛ-1 β) у сироватці крові, а також рівня спонтанної продукції цих ЦК в культурах мононуклеарів. При загальноприйнятому лікуванні зберігається підвищений рівень прозапальних ЦК у крові на тлі зниження стимульованої продукції ЦК в культурах мононуклеарів. Застосування комбінації глутаргіну та артихолу при лікуванні хворих на ХНХ, сполучений з Ож, сприяє нормалізації цитокинового профілю крові та їхньої продукції в культурах мононуклеарів.

Ключові слова: на хронічний некалькульозний холецистит, ожиріння, прозапальні цитокини, глутаргін, артихол, лікування.

Кононов В.Н. Влияние комбинации глутаргина и артихола на концентрацию провоспалительных цитокинов (ФНО α , IL-1 β) в сыворотке крови и продукцию в культурах мононуклеаров больных хроническим некалькульозным холециститом, сочетанным с ожирением // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 2. – С. 101-106.

При проведенні імунологічних досліджень до початку лікування хворих на хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ), сполучений з ожирінням (Ож), було встановлено підвищення вмісту прозапальних цитокинів (ЦК) (ФНО α , ІЛ-1 β) у сироватці крові, а також рівня спонтанної продукції цих ЦК в культурах мононуклеарів. При загальноприйнятому лікуванні зберігається підвищений рівень прозапальних ЦК у крові на тлі зниження стимульованої продукції ЦК в культурах мононуклеарів. Застосування комбінації глутаргіну та артихолу при лікуванні хворих на ХНХ, сполучений з Ож, сприяє нормалізації цитокинового профілю крові та їхньої продукції в культурах мононуклеарів.

Ключевые слова: хронический некалькульозный холецистит, ожирение, провоспалительные цитокины, глутаргин, артихол, лечение.

Копонов В.М. Influence of glutargin and arthol combination on the proinflammatory cytokines (TNF α , IL-1 β) in the serum and production in mononucleares cultures of the patients with chronic uncalculosis cholecystitis combined with obesity // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 2. – С. 101-106.

During the leadthrough of immunological researches on a background clinical manifestation of chronic uncalculosis cholecystitis (CUC) combined with obesity (Ob) the increase proinflammatory cytokines (CK) (TNF α , IL-1 β) in the serum, and also level of spontaneous products of these CK in the mononucleares cultures. At general accepted treatment took place increase level proinflammatory CK at serum on background decline stimulated product of CK at mononucleares cultures. Application of glutargin and arthol combination at the treatment of CUC, combined with Ob provided to normalization cytokines profile of the blood and production CK in the mononucleares cultures.

Keywords: chronic uncalculosis cholecystitis, obesity, glutargin, arthol, proinflammatory cytokines, treatment.

Надійшла 12.01.2011 р.

Рецензент: проф. І.В.Лоскутова