

ВПЛИВ НУКЛЕІНАТУ НА РІВЕНЬ ПРОЗАПАЛЬНИХ (IL-1 β , ФНП α) ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ (IL-4, IL-10) ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОКСИЧНИЙ ГЕПАТИТ, СПОЛУЧЕНИЙ З ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ Шаповалова І.О.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ. Хронічна патологія печінки та жовчовивідних шляхів в сучасних умовах досить значно поширена серед населення, особливо в регіонах з екологічно несприятливою ситуацією, що свідчить про актуальність проблеми вивчення патогенетичних особливостей та розробці раціональних підходів до лікування та медичної реабілітації хворих на хронічну патологію гепатобіліарної системи (ГБС) [7, 8, 22]. Хронічний токсичний гепатит (ХТГ) в теперішній час нерідко зустрічається серед мешканців екологічно несприятливих регіонів з високим рівнем забруднення довкілля ксенобіотиками, що пов'язано з негативним впливом на печінку хімічно шкідливих речовин, які містяться у навколишньому середовищі та потрапляють в організм людини з повітрям та продуктами харчування [1, 14]. Причиною виникнення токсичних уражень печінки є також широке використання у побуті та на виробництві хімічно небезпечних сполук у вигляді отрутохімікатів, лако-фарбових виробів, тощо [1, 7, 14, 25]. Необхідно також підкреслити значну роль у виникненні токсичних уражень печінки лікарських препаратів при їхньому тривалому введенні до організму, особливо не стероїдних протизапальних засобів, антибіотиків, сульфаниламідів, анаболіків та інш. [2, 25].

Встановлено, що ХТГ часто сполучається з хронічною патологією жовчного міхура (ЖМ), яка носить характер холестерозу або хронічного некалькульозного холециститу (ХНХ) [3, 31]. За останні десятиріччя захворюваність на ХНХ серед населення України та інших країн СНД суттєво збільшилася та має подальшу тенденцію до загострення [8, 22]. Слід також відмітити значну розповсюдженість серед населення екологічно розвинутих країн ожиріння (Ож), що набуло вже характер не лише медичної, але також соціальної проблеми та навіть отримало назву «епідемії ХХІ сторіччя» [16, 26, 36]. Клінічний досвід дозволяє вважати, що для сьогодення досить характерно сполучення ХТГ, ХНХ та Ож, особливо у жінок віком старше 35-40 років, які мешкають в екологічно несприятливому регіоні та часто контактують на виробництві та в побуті з хімічно шкідливими речовинами та (або) часто приймають лікарські засоби, що за своєю хімічною структурою є ксенобіотиками [7, 14, 26].

В патогенезі хронічних захворювань ГБС, в тому числі дифузних уражень печінки та ХНХ значна роль належить імунним порушенням [1, 6, 8, 23]. Встановлена суттєва значущість імунних зсувів також серед патогенних механізмів формування та подальшого прогресування абдомінального Ож, яке в теперішній час вважають основним фактором в формуванні метаболічного синдрому [16].

Раніше нами були вивчені основні показники імунної реактивності у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, зокрема проаналізований цитоки-

новий профіль крові (ЦПК) пацієнтів з даною хронічною коморбідною патологією ГБС [27]. При цьому було встановлено, що у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож має місце дисбаланс ЦПК, який характеризується значним підвищенням вмісту у сироватці крові прозапальних цитокинів (ЦК) – фактору пухлин альфа (ФНП α) та інтерлейкіну 1 бета (IL-1 β) при помірному збільшенні також рівня протизапальних ЦК – інтерлейкіну 4 (IL-4) та 10 (IL-10) та коефіцієнтів ФНП α /IL-10 і IL-1 β /IL-10 [27]. Проведення лише загальноприйнятої терапії не забезпечує нормалізації вивчених показників ЦПК – концентрація ФНП α залишається у 2,2 рази вище норми, IL-1 β – в 1,8 рази, коефіцієнт ФНП α /IL-10 перевищує на момент завершення лікування норму в 2,0 рази, IL-1 β /IL-10 – в 1,63 рази [27]. Виходячи з отриманих даних, зроблений висновок про доцільність вивчення ефективності застосування в комплексі лікувальних заходів у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож імуноактивних препаратів, що буде сприяти нормалізації показників ЦПК [27].

При розробці програми імунокорекції у хворих з вказаною хронічною патологією ГБС на тлі Ож, нашу увагу привернула можливість використання в якості імуноактивного препарату з метою імунокорекції нуклеїнату [12]. Оскільки імунодефіцитні стани в теперішній час дуже поширені в патогенезі різноманітної гострої та хронічної патології [6, 9], використання нуклеїнату знаходить досить значне поширення, оскільки він водночас володіє імуномодулюючими, детоксикуючими та протиалергічними властивостями [12]. Так, встановлено позитивний вплив нуклеїнату на показники активності нейтрофілів та еозинофілів крові дітей шкільного віку, хворих на бронхіальну астму [11], виявлено стимулюючий вплив нуклеїнату на стан макрофагальної фагоцитуючої системи у хворих з синдромом підвищеної стомленості [24], а також в лікуванні осіб, часто хворіючих на запальні захворювання органів дихання [13]. Отже, нуклеїнат – це сучасний вітчизняний препарат імуномодулюючої та гепатозахисної дії, який володіє також протизапальною активністю [12, 19]. Саме поєднання гепатозахисних та протизапальних властивостей робить цей засіб до відомого ступеня унікальним та дозволяє вважати перспективним його використання при хронічній запальній патології ГБС на тлі вторинних імунодефіцитних станів [12, 20]. Раніше нами вже була встановлена клінічна ефективність нуклеїнату при лікуванні хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, зокрема його позитивний вплив на деякі складові цитокинового профілю крові (ЦПК) пацієнтів з даною коморбідною патологією [28]. Тому можна вважати доцільним продовжити дослідження саме в цьому напрямку, виходячи з діагностичної цінності аналізу рівней ЦК

у клінічній практиці [4].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і являє собою фрагмент теми НДР: "Клініко-патогенетичні особливості, лікування та медична реабілітація хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним безкам'яним холециститом та ожирінням" (№ держреєстрації 0108U004716).

Метою роботи було вивчення впливу нуклеїнату на рівень прозапальних (IL-1 β , ФНП α) та протизапальних (IL-4, IL-10) ЦК у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож.

Матеріали та методи дослідження. Під наглядом було 72 хворих з загостренням ХТГ, поєднаного з ХНХ на тлі Ож, що знаходилися на обстеженні та лікуванні у спеціалізованому гастроентерологічному стаціонарі. Вік пацієнтів складав від 23 до 55 років, серед обстежених було 37 чоловіків (51,4%) та 35 жінок (48,6%). Діагнози ХТГ та ХНХ були встановлені у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р.) [17] на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [21]. Усім хворим, що знаходилися під наглядом, було проведено аналіз вмісту у сироватці крові маркерів вірусних гепатитів (ВГ) - ВГВ, ВГС та ВГD за допомогою методу імуноферментного аналізу (ІФА); при позитивних результатах ІФА на наявність маркерів ВГ, ці хворі були виключені з подальшого дослідження.

Діагноз Ож ставився за даними анамнезу та результатами клінічного обстеження. При цьому використовували вивчення індексу маси тіла (ІМТ), який був запропонований Міжнародною групою по дослідженню ожиріння [26]. Відомо, що ІМТ – це співвідношення маси тіла хворого (у кілограмах) до квадрату росту пацієнта (у метрах). За даними Міжнародної групи по дослідженню ожиріння, нормальні значення ІМТ повинні бути у діапазоні від 18,5 до 24,9; ожиріння I ступеня констатують при показниках ІМТ від 25,0 до 29,9; ожиріння II а ступеня – при значеннях ІМТ від 30,0 до 34,0; II б ступеня – при значеннях ІМТ від 35,0 до 39,9 та патологічне ожиріння III ступеня – при ІМТ 40,0 та більше [3]. Відповідно до цих градацій серед обстежених нами хворих було 28 осіб (62,2%) з Ож II а ступеня, 15 осіб (33,3%) з II б ступеня та 2 хворих (4,4%) з Ож III ступеня.

Хворі на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, обох груп отримували дієтотерапію згідно рекомендацій [5], а також загальноприйнятую терапію згідно стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р.) [17]. Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [21], які включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ і АсАТ; вмісту у сироватці крові холестерину, альбуміну, активності ек-

реторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутамілтранспептидази (ГГТП); показника тимолової проби. При цьому функціональні проби печінки визначались в динаміці лікування та оцінювались в комплексі з клінічними даними.

Для реалізації мети роботи поряд із загальноприйнятим клініко-лабораторним обстеженням досліджували показники ЦПК методом ІФА на лабораторному обладнанні виробництва фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція), в тому числі на імуноферментному аналізаторі PR 2100. Проводилося дослідження вмісту у крові прозапальних ЦК, а саме IL-1 β , ФНП α та протизапальних ЦК - IL-4, IL-10. Вивчення рівня ЦК у крові здійснювалося за допомогою сертифікованих в Україні реагентів виробництва ТОВ „Протеиновый кон-тракт” (ProCon) (РФ – СПб): ProConIL-1 β , ProConIL-10, ProConTNF α , ProCon IL-4 [18]. Імунологічні дослідження в обстежених хворих проводили до початку лікувальних заходів та після їхнього завершення, тобто на 25-30 добу з початку лікування.

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600+ за допомогою дисперсійного аналізу із застосуванням стандартних пакетів прикладних програм Microsoft Windows professional^{XP}, Microsoft Office 2007, Stadia 6.1/prof та Statistica [15], при цьому враховували основні принципи застосування статистичних методів у клінічних випробування ефективності лікарських препаратів [10].

Отримані результати та їхній аналіз. Усі хворі біли поділені на дві групи – основну (38 хворих) та зіставлену (34 хворих). До початку лікування усі хворі на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, скаржилися на загальну слабкість, нездужання, порушення сну, зниження працездатності, апетиту, поганий емоційний настрій, підвищену стомлюваність, тяжкість у правому підребер'ї, нерідко – гіркоту у роті. При об'єктивному обстеженні у всіх хворих відмічалася наявність субіктеричності склер, печінка виступала на 3-4 см з-під реберного краю, була підвищеної щільності.

Біохімічні показники у пацієнтів, що знаходилися під наглядом, характеризувались помірною білірубінемією (23,5-30,6 мкмоль/л), підвищенням вмісту прямої (зв'язаної) фракції білірубину у сироватці крові (5,3-12,6 мкмоль/л), гіпертрансфераземією (активність АлАТ була підвищена в межах 1,2-2,6 ммоль/г-л, АсАТ – 0,85-1,9 ммоль/г-л), підвищенням показника тимолової проби (в межах 6,0-8,9 од.). У частини хворих відмічалася також зростання активності екскреторних ферментів - ГГТП і ЛФ, а також вірогідне підвищення рівня холестерину і β -ліпопротеїдів в сироватці крові, що свідчило про наявність частково внутрішньопечінкового холестазу.

Проведення імунологічних досліджень дозволило встановити, що до початку лікування у обстежених хворих обох груп, мав місце одностиповий дисбаланс ЦПК (таблиця 1).

З таблиці 1 видно, що в обох групах обстежених хворих до початку лікування відмічається суттєве підвищення рівня прозапальних ЦК – ФНП α та IL-1 β у сироватці крові. Дійсно, концентрація ФНП α в цей період обстеження була підвищена в основній групі в середньому в 2,74 рази стосовно відповідного показника норми (P<0,001). Вміст іншого прозапального ЦК – IL-1 β був підвищений відповідно в 2,59 рази в основній групі (P<0,001) та

в 2,5 рази – в групі зіставлення ($P < 0,001$) у порівнянні з нормою. Показово, що концентрація протизапальних ЦК також підвищувалася, але менш суттєво. Так, вміст у сироватці крові ІЛ-4 був збільшений в цей період обстеження в середньому в 1,32 рази в основній групі ($P < 0,01$) та в 1,31 рази – в групі зіставлення ($P < 0,01$). Концентрація іншого протизапального ЦК – ІЛ-10 до початку лікування була підвищена в основній групі в 1,29 рази

($P < 0,05$) та в групі зіставлення – в 1,2 рази ($P < 0,05$). Отже, проведені дослідження дозволили відмітити, що у хворих обох обстежених груп до початку лікування відмічалися однотипові зсуви з боку ЦПК, які характеризувалися значним підвищенням вмісту прозапальних ЦК – ФНПа та ІЛ-1 β та помірним збільшенням концентрації протизапальних ЦК – ІЛ-4 та ІЛ-10.

Таблиця 1. ЦПК хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, до початку лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи обстежених		P
		основна (n=38)	зіставлення (n=34)	
ФНПа, пг/мл	5,4 \pm 0,3	14,8 \pm 0,35***	13,9 \pm 0,38***	>0,05
ІЛ-1 β , пг/мл	8,6 \pm 0,4	22,3 \pm 0,56***	21,5 \pm 0,6***	>0,05
ІЛ-4, пг/мл	47,2 \pm 1,6	62,2 \pm 1,5**	61,6 \pm 1,4**	>0,05
ІЛ-10, пг/мл	1,28 \pm 0,05	1,65 \pm 0,03*	1,54 \pm 0,04*	>0,05
ФНПа/ ІЛ-10	4,22 \pm 0,03	8,97 \pm 0,09***	9,03 \pm 0,12***	>0,1
ІЛ-1 β /ІЛ-10	6,72 \pm 0,04	13,5 \pm 0,22***	14,0 \pm 0,25***	>0,05

Примітки: в табл. 1 та 2 вірогідність різниці стосовно відповіднованих показників норми: * - при $P < 0,05$, ** - $< 0,01$, *** - $< 0,001$; стовпчик P - вірогідність розбіжностей між показниками в основній групі та групі зіставлення.

Виходячи з вказаних змін з боку вмісту прозапальних та протизапальних ЦК у сироватці крові хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, було встановлено суттєве підвищення коефіцієнтів, що віддзеркалювало співвідношення прозапальних та протизапальних властивостей сироватки крові. Так, коефіцієнт ФНПа/ІЛ-10 по початку лікування в основній групі складав 8,97 \pm 0,09, що було в середньому в 2,13 рази більше норми ($P < 0,001$), в групі зіставлення цей індекс дорівнював 9,03 \pm 0,12, тобто був в 2,14 рази вище норми ($P < 0,001$). Коефіцієнт ІЛ-1/ІЛ-10 до початку лікування у хворих основної групи складав в середньому 13,5 \pm 0,22, що було в 2,0 рази вище норми ($P < 0,001$). В групі зіставлення цей індекс складав в середньому 14,0 \pm 0,25, тобто перевищував норму в 2,08 рази ($P < 0,001$). Таке суттєве виражене підвищення коефіцієнтів ФНПа/ІЛ-10 та ІЛ-1/ІЛ-10 свідчить про суттєве превалювання прозапальних властивостей сироватки крові над протизапальними. Показово, що всі

вивчені показники ЦПК біли однотиповими в обох обстежених групах та вірогідно не відрізнялися між основною групою та групою зіставлення ($P > 0,05-0,1$). Це свідчить про одно типовість проаналізованих груп в імунодефіцитному плані, що є обов'язковою вимогою в плані реалізації мети роботи, тобто вивчення впливу нуклеїн ату на ЦПК обстежених хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож.

При повторному імунологічному дослідженні, яке було проведено після завершення курсу лікування обстежених пацієнтів, в основній групі хворих, яка отримувала нуклеїнат, було відмічено чітка тенденція до нормалізації вивчених показників ЦПК. Дійсно, в ході лікування вміст у сироватці крові прозапального ЦК ФНПа знизився в середньому в 2,64 рази у порівнянні з початковим рівнем та досяг показника (5,6 \pm 0,35) пг/мл, що відповідало верхній межі норми (табл.2).

Таблиця 2. ЦПК хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, після завершення лікування ($M \pm m$)

Показники	Норма	Групи обстежених		P
		основна (n=38)	зіставлення (n=34)	
ФНПа, пг/мл	5,4 \pm 0,3	5,6 \pm 0,35	10,1 \pm 0,38**	<0,01
ІЛ-1 β , пг/мл	8,6 \pm 0,4	8,9 \pm 0,39	14,8 \pm 0,36**	<0,01
ІЛ-4, пг/мл	47,2 \pm 1,6	48,8 \pm 1,4	54,8 \pm 1,35*	<0,05
ІЛ-10, пг/мл	1,28 \pm 0,05	1,33 \pm 0,04	1,42 \pm 0,03	>0,05
ФНПа/ ІЛ-10	4,22 \pm 0,03	4,21 \pm 0,05	7,11 \pm 0,08**	<0,01
ІЛ-1 β /ІЛ-10	6,72 \pm 0,04	6,69 \pm 0,06	10,42 \pm 0,38**	<0,01

В групі зіставлення кратність зниження вмісту ФНПа в ході лікування складав лише 1,38 рази, та на момент завершення лікування рівень рівень ФНПа у сироватці крові обстежених хворих цієї групи складав (10,1 \pm 0,38) пг/мл, що було в 1,87 рази вище норми ($P < 0,01$) та перевищувало в середньому в 1,8 рази відповідний показник у хворих основної групи ($P < 0,01$). Кратність зменшення вмісту прозапального ЦК ІЛ-1 β у сироватці крові хворих основної групи в ході лікування складала 2,5 рази, та при цьому його рівень на момент завершення терапії досяг (8,9 \pm 0,39) пг/мл, що відповідало верхній межі норми для даного показника ($P > 0,05$). В групі зіставлення вміст ІЛ-1 β в ході лікування знизився в середньому в 1,45 рази, однак

після завершення курсу загальноприйнятої терапії рівень цього ЦК, складаючи (14,8 \pm 0,36) пг/мл, був в 1,72 рази вище відповідного показника норми ($P < 0,01$) та водночас в 1,66 рази більше рівня ІЛ-1 β в основній групі ($P < 0,01$).

Вміст протизапального ЦК ІЛ-4 в ході лікування у хворих основної групи зменшився в середньому в 1,27 рази, та складав на момент завершення курсу терапії із застосуванням нуклеїнату (48,8 \pm 1,4) пг/мл, що відповідало верхній межі норми даного показника ($P > 0,05$). В групі зіставлення, яка отримувала лише загальноприйняту терапію, кратність зниження рівня ІЛ-4 в ході лікування складала лише 1,12 рази, та на момент завершення курсу загальноприйнятої терапії цей показник до-

сягав ($54,8 \pm 1,35$) пг/мл, що було в 1,16 рази вище норми ($P < 0,05$) та водночас в 1,12 рази більш відповідного показника в основній групі ($P < 0,05$). Вміст іншого протизапального ЦК ІЛ-10 знижувався в ході лікування в основній групі в 1,24 рази ($P < 0,05$) та в групі зіставлення в 1,08 ($P = 0,05$). На момент завершення лікування в обох групах обстежених цей показник знаходився біля верхньої межі норми ($P > 0,05$), а у окремих хворих групи зіставлення помірно її переважав.

Коефіцієнт ФНПа/ІЛ-10 в ході лікування в основній групі обстежених хворих знижувався в середньому в 2,13 рази стосовно вихідного рівня та досяг при цьому $4,21 \pm 0,05$, що повністю відповідало межам норми ($P > 0,1$). В групі зіставлення кратність зниження цього коефіцієнта становила 1,27 рази, та на момент завершення лікування він склав $7,11 \pm 0,08$, що було в середньому в 1,68 рази вище норми ($P < 0,01$) та водночас в 1,69 рази вище значення відповідного коефіцієнта у хворих основної групи ($P < 0,01$). Індекс ІЛ-1 β /ІЛ-10 у хворих основної групи в ході лікування знизився в середньому в 2,0 рази та на момент завершення терапії повністю відповідав нормі ($P > 0,1$). В групі зіставлення кратність зменшення коефіцієнта ІЛ-1 β /ІЛ-10 в ході лікування складала 1,34, після завершення курсу терапії цей індекс в групі зіставлення склав $10,42 \pm 0,38$, що було в 1,55 рази вище норми ($P < 0,01$) та в 1,56 рази більше відповідного показника в основній групі ($P < 0,01$).

Таким чином, виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим і клінічно перспективним включення сучасного імуноактивного препарату нуклеїнату в лікувальний комплекс у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ та Ож.

Висновки: 1. До початку лікування хворі на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, скаржилися на загальну слабкість, нездужання, порушення сну, зниження працездатності, апетиту, поганий емоційний настрій, підвищену стомлюваність, тяжкість у правому підребер'ї, нерідко - гіркоту у роті. При об'єктивному обстеженні у всіх хворих відмі-

чалася наявність субіктеричності склер, печінка виступала на 3-4 см з-під реберного краю, була підвищеної щільності.

2. У хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож до початку лікування виявлені зсуви з боку показників цитокінового профілю крові, які характеризувалися підвищенням концентрації прозапальних цитокінів, ІЛ-1 β (2,59 рази в основній групі та в 2,5 рази – в групі зіставлення ($P < 0,001$)), ІЛ-4 був збільшений в середньому в 1,32 рази в основній групі та в 1,31 рази – в групі зіставлення ($P < 0,01$), ФНПа (була підвищена в середньому в 2,74 рази ($P < 0,001$)). Індeksi, які відображають співвідношення прозапальних і протизапальних цитокінів у хворих, які отримували загальноприйнятну терапію, також зберігалися підвищеними – ІЛ-1/ІЛ-10 у 2,0 рази вище норми ($P < 0,001$), ФНПа/ІЛ-10 по початку лікування був в середньому в 2,13 рази більше норми ($P < 0,001$), що свідчить про збереження суттєвого превалювання прозапальних активностей в сироватці крові стосовно відповідних протизапальних властивостей (ІЛ-4).

3. Встановлено, що включення нуклеїнату до комплексу лікувальних заходів у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож обумовлює в більшості випадків відновленню вмісту вичених цитокінів у крові, тобто зниженню рівня прозапальних ІЛ-1 β , ІЛ-10 та ФНПа та нормалізації рівня протизапального ІЛ-4, відповідно з цим нормалізується і співвідношення між прозапальними й протизапальними цитокінами.

4. Виходячи з отриманих даних можна вважати патогенетично обґрунтованим та клінічно перспективним включення нуклеїнату до лікувального комплексу у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож.

5. Перспективою подальших досліджень є вивчення механізмів впливу нуклеїнату на продукцію цитокінів клітинами макрофагально/моноцитарного ряду в тестах *in vitro*, що дозволить проаналізувати інтимні риси взаємодії цього імуноактивного препарату з клітинами макрофагальної фагоцитуючої системи.

ЛІТЕРАТУРА:

1. **Архій Е.Й.** Токсичні гепатити: етіологія, патогенез, клінічні прояви та можливості лікування з використанням препарату Нераг Compositum / **Е.Й. Архій, О.М. Паш** // Биологическая терапия. - 2006. - № 2. - С. 11-16.
2. **Бабак О.Я.** Современные представления о лекарственно-индуцированном поражении печени / **О.Я. Бабак** // Здоров'я України. - 2007. - № 20 (1). - С. 34-36.
3. **Боброннікова Л.Р.** Патогенетичні механізми хронічного безкам'яного холециститу / **Л.Р. Боброннікова, В.М. Хворостинка, І.А. Ільченко** // Сучасна гастроентерологія. - 2002. - №2 (8). - С. 88 - 89.
4. **Дем'янов А.В.** Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике / **А.В. Дем'янов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев** // Цитокины и воспаление. - 2003. - Т. 2, № 3. - С. 20 - 33.
5. Дієтотерапія при захворюваннях печінки, жовчовивідних шляхів та підшлункової залози / **Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, В.М. Фролов** [та інш.] - Київ: НМАПО ім. П.Л. Шупика, 2008. - 184 с.
6. **Дранник Г.Н.** Клиническая иммунология и алергология / **Г.Н. Дранник**. - [3-е изд.]. - Киев: Полиграф Плюс, 2006. - 482 с.
7. **Іванова Л.Н.** Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга / **Л.Н. Іванова**. - Луганск: изд-во ЛГМУ, 2000. - 170 с.
8. **Ільченко А.А.** Заболевания желчного пузыря и желчных путей / **А.А. Ільченко**. - М.: Анахарсис, 2006. - 448 с.
9. Иммунодефицитные состояния / под ред. **В.С. Смирнова, И.С. Фрейдлин**. - СПб.: Фолиант, 2000. - 568 с.
10. **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.
11. **Марусик У.І.** Вплив нуклеїнату на показники активності нейтрофілів та еозинофілів крові школярів, хворих на бронхіальну астму / **У.І. Марусик** // Імунологія та алергологія. - 2008. - № 3. - С. 53-54.
12. Нуклеїнат. Інструкція до клінічного застосування. Затверджена Наказом МОЗ України від 18.08.2006 р., № 573.
13. Опыт применения препарата «Нуклеинат» в лечении часто болеющих воспалительными забо-

- леваниями органов дыхания // **Ж.Д. Семидоцкая, Т.В. Бездетко, И.А. Чернякова, Т.Ю. Химич** // Иммунология та алергологія. – 2007. – № 2. – С. 68-69.
14. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого региона / **И.С. Киреева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко** [и др.] // Довкілля та здоров'я. – 1997. – № 3. – С. 33–35.
15. Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat / **Ю.И. Лях, В.Г. Гурьянов, В.Н. Хоменко**. – Донецк, 2006. – 214 с.
16. **Рапопорт С.И.** Проблема ожирения в клинике внутренних болезней **С.И. Рапопорт, А.Ю. Лобода** // Клин. медицина. – 2008. – Т. 86, № 11. – С. 15–22.
17. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / **Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк** [та інші.]. – Київ, 2005. – 56 с.
18. Тест системы ProCon IL1 β (IL-1 β), TNF α (ФНО α), IL4 (ИЛ-4), IL10 (ИЛ-10) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.protc.spb.ru/russian.html>.
19. **Ткачук З.Ю.** Вплив препаратів нуклеїнових кислот на агрегацію тромбоцитів *in vitro* / **З.Ю. Ткачук** // Доповіді Національної академії наук України. – 2008. – № 8. – С. 164-168.
20. **Ткачук З.Ю.** Вивчення протизапальної дії препаратів нуклеїнових кислот на моделі агрегації тромбоцитів *in vitro* / **З.Ю. Ткачук, Л.В. Ткачук, В.В. Ткачук** // Вісник фармакології та медицини. – 2010. – № 5. – С. 44-48.
21. Унифицированные биохимические методы обследования больных: метод. рекомендации / под. ред. **Л.Л. Громашевской**. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
22. **Філіпов Ю.О.** Хронічний холецистит: аналітичний огляд даних офіційної статистики МОЗ України за 2006-2008 рр. / **Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скірда** //
- Сучасні медичні технології. – 2010. – № 2 (6). – С. 56-59.
23. **Фролов В.М.** Иммунные и микрогемодинамические нарушения при патологии печени и их коррекция / **В.М. Фролов, Б.П. Романок, А.М. Петруня**. – Луганск: изд-во ЛГМУ, 1994. – Т. 1. – 194 с.
24. **Фролов В.М.** Влияние нуклеиновой кислоты на состояние макрофагальной системы у больных с синдромом повышенной утомляемости / **В.М. Фролов, И.В. Лоскутова, Н.А. Пересадин** // Иммунология та алергологія. – 2009. – № 2-3. – С. 138-141.
25. **Харченко Н.В.** Клиническая гастроэнтерология / **Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, Н.Д. Опанасюк**. – Киев: Здоров'я, 2000. – 448 с.
26. **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.
27. **Шаповалова І.О.** Цитокиновий профіль крові хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням / **І.О. Шаповалова** // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, № 3. – С. 202-207.
28. **Шаповалова І.О.** Вплив нуклеїнату на цитокиновий профіль крові хворих з хронічним токсичним гепатитом, поєднаним з хронічним некалькульозним холециститом на тлі ожиріння / **І.О. Шаповалова** // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 1. – С. 224-227.
29. **Ярилин А.А.** Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / **А.А. Ярилин** // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7–14.
30. **Cargols D.** Prevalence of maternal obesity in an urban center / **D. Cargols** // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 32. – P. 677-685.
31. **Elwood D.R.** Cholecystitis / **D.R. Elwood** // Surg. Clin. North. – 2008. – V. 88, № 6. – P. 1241-1252.

Шаповалова І.А. Вплив нуклеїнату на рівень прозапальних (IL-1 β , ФНП α) та протизапальних (IL-4, IL-10) цитокинів у хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом на тлі ожиріння // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 3. – С. 196-200.

Вивчений вплив нуклеїнату на рівень прозапальних (IL-1 β , ФНП α) та протизапальних (IL-4, IL-10) цитокинів (ЦК) у хворих на хронічний токсичний гепатит (ХТГ), сполучений з хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ) на тлі ожиріння (Ож). До початку лікування в обстежених хворих виявлені зсуви з боку ЦПК які характеризувалися підвищенням концентрації прозапальних ЦК (IL-1 β , IL-2, ФНП α) на тлі відносної недостатності прозапального ЦК IL-4. Встановлено, що застосування нуклеїнату сприяє нормалізації вивчених ЦК у хворих на ХТГ сполучений з ХНХ на тлі Ож.

Ключові слова: хронічний токсичний гепатит, хронічний некалькульозний холецистит, цитокини, нуклеїнат, лікування.

Шаповалова І.А. Влияние нуклеиновой кислоты на уровень провоспалительных (IL-1 β , ФНП α) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов у больных хроническим токсическим гепатитом, сочетанным с хроническим некалькульозным холециститом на фоне ожирения // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 3. – С. 196-200.

Изучено влияние нуклеиновой кислоты на уровень провоспалительных (IL-1 β , ФНП α) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов (ЦК) у больных хроническим токсическим гепатитом (ХТГ), сочетанным с хроническим некалькульозным холециститом (ХНХ) на фоне ожирения (Ож). До лечения у обследованных больных обнаружены сдвиги со стороны ЦПК которые характеризовались повышением концентрации провоспалительных ЦК (IL-1 β , IL-4, ФНО α) на фоне относительной недостаточности противовоспалительного ЦК IL-4. Установлено, что применение нуклеиновой кислоты способствует нормализации изученных показателей у больных ХТГ, сочетанным с ХНХ на фоне Ож.

Ключевые слова: хронический токсический гепатит, хронический некалькульозный холецистит, ожирение, цитокины, нуклеионат, лечение.

Shapovalova I.A. Nucleinas influence on the proinflammatory (IL-1 β , IL-4, TNF α) and antiinflammatory IL-4 cytokines at the patients with chronic toxic hepatitis, combined with chronic uncalculosis cholecystitis and obesity // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 3. – С. 196-200.

Nucleinas influence on the proinflammatory (IL-1 β , IL-4, TNF α) and antiinflammatory IL-4 cytokines (CK) at the patients with chronic toxic hepatitis (CTH) on with chronic uncalculosis cholecystitis (CUC) on background obesity (Ob). It was set, that before treatment at the patients was presents changes CPB which was characterized the increase of concentration of proinflammatory CK (IL-1 β , IL-4, TNF α) on a background relative insufficiency of antiinflammatory CK IL-4. It was set that application of nucleinas is instrumental in normalization of studied indexes at the patients with CTH on with CUC and Ob.

Key words: chronic toxic hepatitis, chronic uncalculosis cholecystitis, obesity, cytokines, nucleinas, treatment.

*Надійшла 10.03.2011 р.
Рецензент: проф. І.В.Лоскутова*