

УДК 616.567-957.345.857-02
© Бикадоров В.І., 2011

ВПЛИВ НУКЛЕЇНАТУ НА ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ КРОВІ ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ НА ТЛІ СИНДРОМУ ЕКОЛОГІЧНОГО ІМУНОДЕФІЦИТУ

Бикадоров В.І.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ. У теперешній час, як в Україні так і в інших країнах СНД дуже поширеною є захворюваність на хронічну патологію жовчовивідних шляхів, та поперед усього на хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ), особливо серед людей молодого віку, що є найбільш працездатною ланкою суспільства [35]. Вважають, що ХНХ є найбільш розповсюдженою хронічною патологією органів травлення [43]. Погіршення екологічної ситуації, що склалося за останні десятиліття у багатьох країнах СНД, у тому числі у регіонах України з розвинутою промисловістю, зокрема у Донбасі грає головну роль у формуванні так званого синдрому екологічного імунодефіциту (СЕІ) [8]. Етіологічно формування СЕІ пов'язують з високим рівнем забруднення довкілля ксенобіотиками, тоб-то хімічно шкідливими речовинами, які містяться у відходах та викидах великих промислових підприємств горновугільної, металургійної, коксохімічної, хімічної та машинобудівної промисловості [10, 14, 25, 40, 41].

Виходячи з цього, у мешканців великих промислових регіонів захворювання на ХНХ нерідко виникає на тлі СЕІ, що в патогенетичному плані сприяє тривалому збереженню проявів імунодефіциту, а у клінічному відношенні обумовлює тривалий перебіг ХНХ з наявністю частих загострень хронічного запального процесу у жовчному міхурі (ЖМ) [25]. Відомо, що у клінічному плані СЕІ характеризується суттєвим підвищенням захворюваності на вірусні та бактеріальні інфекції (ГРВІ, ангіна, герпес), частим формуванням хронічних запальних вогнищ у ЛОР-органах (синусити, хронічний тонзиліт або фарингіт), а також підвищенням частоти різноманітних алергічних захворювань, в тому числі алергічних реакцій на медикаментозні препарати [8, 10, 40].

Однією з основних ланок патогенезу ХНХ та СЕІ, як і багатьох інших хронічних захворювань, є порушення з боку імуної системи [4, 28, 40, 41]. Відомо, що в теперешній час саме цитокинам (ЦК) надається провідна роль у регуляції імунних процесів організму, в тому числі показників клітинної ланки імунітету [6, 7, 12, 16]. До теперешнього часу вже встановлено важливе значення ЦК, які продукуються мононуклеарними фагоцитами, у регуляції реакцій запалення та імунних процесів [13]. Тому ми вважали доцільним проаналізувати показники цитокинового профілю крові (ЦПК) у хворих на ХНХ на тлі СЕІ. Виходячи з важливої патогенетичної ролі змін ЦПК у хворих, можна вважати також необхідним проведення корекції виявлених зсувів з боку ЦПК у хворих на ХНХ на тлі СЕІ. В цьому плані нашу увагу привернула можливість застосування сучасних імуноактивних препаратів з групи нуклеїнових кислот, які позитивно впливають на функціональний стан системи фагоцитуючих макрофагів [11]. Зокрема, в теперешній час суттєва увага надається вітчизняному імуноактивному препарату нуклеїнату, який характеризується

високою імуномодуючою активністю та водночас сприяє покращенню синтезу нуклеїнових кислот та білку у паренхімі печінки [1, 37]. Тому можна вважати доцільним вивчення можливостей корекції ЦПК у хворих на ХНХ на тлі СЕІ, за допомогою включення до комплексу лікування таких пацієнтів вітчизняного імуноактивного препарату нуклеїнату.

Нуклеїнат – це вітчизняний препарат природного походження, діючою речовиною якого є екстракт дріжджової РНК високого ступеня очищення, що володіє значною біологічною активністю та оказує виражену імуотропну дію [22]. Встановлено, що нуклеїнат є істинним імуномодулятором, який поперед усього позитивно впливає на клітини фагоцитарної системи й природні кілери (НК-клітини) [1, 11]. Для теми нашої статті дуже важливо, що нуклеїнат регулює продукцію клітинами макрофагально-моноцитарного ряду низки ЦК: ІЛ-1 β , ІЛ-6, TNF α й α -інтерферону [26]. Вважають, що важливою фармакологічною дією нуклеїнату є його здатність підсилювати саме активність макрофагальної фагоцитуючої системи [29, 38]. Крім того, встановлено, що нуклеїнат поряд з імуномодуючою дією водночас володіє протизапальною активністю [27], що важливо для корекції імунітету у хворих з наявністю запальних процесів, зокрема ХНХ. Нуклеїнат характеризується також наявністю детоксикуючої, антиоксидантної й мембраностабілізуючої активності, що робить його корисним у комплексному лікуванні хронічних інфекцій різної етіології [20, 29, 33, 34].

В клінічному плані встановлено, що нуклеїнат є ефективним в комплексі лікування дітей з частими захворюваннями органів дихання [21], а також у дорослих, які відносять до категорії часто та тривало хворюючих, у тому числі з патологією дихальної системи [23, 24]. Виявлено позитивний ефект нуклеїнату в комплексній терапії рецидивуючої герпетичної інфекції [29]. В патогенетичному плані документовано позитивний вплив нуклеїнату на стан макрофагальної системи у хворих з синдромом підвищеної стомленості [38], а також корегуюча дія стосовно показників клітинної ланки імунітету у хворих з синдромом хронічної втоми на тлі хронічного безкам'яного холециститу [3, 17]. Виявлено нормалізуючий вплив при застосуванні нуклеїнату на ЦПК підлітків з соматизованими депресивними розладами [39]. В наших попередніх роботах вже було виявлено позитивний вплив нуклеїнату на показники клітинної ланки імунітету у хворих з ХНХ на тлі СЕІ [2]. Виходячи з важливої ролі досліджень рівня ЦК у клінічній практиці [5] та наявності кореляційних зв'язків в системі цитокинів [9, 36, 42] ми вважали доцільним проаналізувати вплив нуклеїнату саме на показники ЦПК в обстежених хворих з ХНХ на тлі СЕІ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: Стаття виконувалася відповідно-

но до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) ДЗ «Луганський державний медичний університет» і являє собою фрагмент теми НДР: «Клініко-патогенетичні особливості хронічного некалькульозного холециститу, сполученого з синдромом екологічного обумовленого імунodefіциту; лікування та медична реабілітація» (№ держреєстрації 0111U009616).

Метою роботи було вивчення впливу сучасного вітчизняного імунoактивного препарату нуклеїнату на показники ЦПК у хворих на ХНХ на тлі СЕІ.

Матеріали та методи обстеження. Під наглядом знаходилося 83 хворих із встановленим діагнозом ХНХ віком від 21 до 58 років. Усі хворі були розподілені на дві групи – основну (42 хворих) та зіставлення (41 пацієнт). Діагноз ХНХ був виставлений за даними анамнезу, клінічного та лабораторного обстеження (в тому числі досліджень вмісту жовчі після проведення дуоденального зондування) і результатів ультразвукового дослідження (УЗД) стану органів черевної порожнини виходячи з стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення [31]. В обох групах проводилося загальноприйняте лікування ХНХ [31], який в більшості випадків знаходився у фазі помірного загострення, або нестійкої клінічної ремісії хронічного патологічного процесу у ЖМ. Призначали спазмолітики, антигістамінні та жовчогонні препарати, відвари з фітозборів лікарських рослин, при необхідності – антибактеріальні препарати. Крім того, хворі основної групи додатково отримували нуклеїнат усередину по 0,25-0,5 г (1-2 капсули) 3-4 рази на день після вживання їжі протягом 2-3 тижнів поспіль. Пацієнти групи зіставлення під час проведення лікування в якості гепатопротектору вживали переважно переважно препарати розторопши плямістої – силібор або карсил.

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного обстеження, у хворих, що знаходилися під наглядом, вивчали концентрацію низки цитокінів (ЦК) у сироватці крові, що проводилося за допомогою ІФА на лабораторному обладнанні виробництва фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція), в тому числі на імунoферментному аналізаторі PR 2100. Концентрацію прозапальних (ІЛ - 1 β , ІЛ - 2, ФНП- α , ІЛ-6) та ЦК з протизапальною дією (ІЛ-4) у крові визначали за допомогою сертифікованих в Україні реагентів виробництва ТОВ „Протеїновий контур” (ProCon) (РФ – СІБ), а саме тест-систем ProCon ІЛ1 β (ІЛ-1 β), ProCon ІЛ2 (ІЛ 2), ProCon TNF α (ФНО α), ProCon ІЛ4 (ІЛ-4), ProCon ІЛ6 (ІЛ-6) [32]. Імунологічні дослідження проводили у

відповідності до сучасних вимог що до їх застосування в клінічній практиці [15]. Вивчення рівня ЦК у сироватці крові проводили у відповідності до інструкцій фірми-виробника; норми показників ЦК вивчали у регіоні де постійно мешкали обстежені хворі [30].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження проводили на персональному комп'ютері Intel Core 2 Duo з допомогою багатофакторного дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Windows^{XP} professional, Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof та Statistica [18], при цьому ураховували основні принципи застосування статистичних методів у клінічних дослідженнях [19].

Отримані результати та їх обговорення. До початку лікування в обстежених хворих з неповною ремісією або помірним загостренням ХНХ спостерігалась однотипова клінічна картина, яка характеризувалася загальною слабкістю, нездужанням, тяжкістю в правому підребер'ї, гіркотою в роті, обкладанням язика білим, жовтуватим або брунатним нальотом, наявністю позитивних симптомів Ортнера і Кера, в окремих випадках – субіктеричністю склер. При помірному загостренні ХНХ у хворих наголошувалося також істотне зниження апетиту, нудота, нерідко закрепи або чергування обстипації і діарейного синдрому. При проведенні ультразвукової діагностики (УЗД) органів черевної порожнини в усіх обстежених хворих спостерігалися характерні зміни сонографічної картини, які характеризувалися потовщенням стінки ЖМ (частіше в межах 3-6 мм), наявністю детриту (біліарного сладжу) в його порожнині, нерідко двоконтурністю тіні стінки ЖМ; досить часто виявлялася деформація міхура спайками та перетинками.

При біохімічному обстеженні було встановлено, що рівень загального білірубину в більшості випадків знаходився біля верхньої межі норми або незначно її перевищував (20,3-22,6 мкмоль/л); при цьому вміст прямого (зв'язаного) білірубину був вірогідно підвищений та складав від 4,8 до 9,8 мкмоль/л. В низці випадків відмічено помірне збільшення активності сироваткових амінотрансфераз, особливо АлАТ, в межах 0,89-1,26 ммоль/л, активність АсАТ складала 0,55-1,12 ммоль/л. В цілому отримані данні свідчили про помірне порушення біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки.

При проведенні імунoлогічного обстеження були виявлені однотипові зсуви показників ЦПК та їхнього співвідношення до початку лікування в обох групах хворих на ХНХ на тлі СЕІ (табл.1).

Таблиця 1. Показники ЦПК хворих на ХНХ на тлі СЕІ, до початку лікування (M \pm m)

Показники ЦПК	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=42)	зіставлення (n=41)	
ІЛ-1 β , пг/мл	18,8 \pm 1,7	28,2 \pm 1,2*	28,1 \pm 1,1*	\square 0,1
ІЛ-2, пг/мл	20,8 \pm 1,4	28,3 \pm 0,9*	28,5 \pm 1,3*	\square 0,1
ФНП α , пг/мл	39,6 \pm 2,0	51,7 \pm 2,0*	51,5 \pm 1,8*	\square 0,1
ІЛ-6, пг/мл	24,4 \pm 1,2	29,2 \pm 1,1*	30,1 \pm 0,9*	\square 0,1
ІЛ-4, пг/мл	47,2 \pm 1,6	48,1 \pm 1,3	48,2 \pm 1,4	\square 0,1
ІЛ-2/ІЛ-4	0,44 \pm 0,03	0,58 \pm 0,02***	0,6 \pm 0,02***	\square 0,1
ІЛ-1 β /ІЛ-4	0,4 \pm 0,03	0,59 \pm 0,03***	0,58 \pm 0,03***	\square 0,1
ФНП α /ІЛ-4	0,84 \pm 0,04	1,07 \pm 0,07**	1,07 \pm 0,02***	\square 0,1
ІЛ-6/ІЛ-4	0,52 \pm 0,03	0,61 \pm 0,02**	0,62 \pm 0,02***	\square 0,1

Примітка: в табл. 1 та 2 вірогідність відмінностей стосовно норми *- при P<0,05, ** при P<0,01, ***- при P<0,001; стовпчик P - вірогідність розбіжностей між показниками основної групи та групи зіставлення.

Так, концентрація прозапальних цитокинів - IL-1 β , IL-2, IL-6 та ФНП α була підвищена відносно норми: в основній групі концентрація IL-1 β перевищувала значення норми в середньому в 1,5 рази (P<0,001), складаючи при цьому в середньому (28,2 \pm 1,2) пг/мл, а у групі зіставлення – в 1,49 рази (P<0,001), дорівнюючи при цьому в середньому (28,1 \pm 1,1) пг/мл. Концентрація IL-2 в основній групі перевищувала значення норми в середньому в 1,4 рази (P<0,001), складаючи при цьому в середньому (28,3 \pm 0,9) пг/мл, а у групі зіставлення – в 1,37 рази (P<0,001), дорівнюючи при цьому в середньому (28,5 \pm 2,7) пг/мл. Концентрація ФНП α в основній групі перевищувала значення норми в середньому в 1,31 рази (P<0,001), складаючи при цьому в середньому (51,7 \pm 2,0) пг/мл, у групі зіставлення також в 1,3 рази (P<0,001), дорівнюючи при цьому в середньому (51,5 \pm 1,8) пг/мл. Рівень IL-6 у крові був вище норми у осіб основної групи в 1,2 рази (P<0,001) та досягав значення в середньому (29,2 \pm 1,1) пг/мл, а у осіб групи зіставлення – в 1,23 рази (P<0,001), дорівнюючи (30,1 \pm 0,9) пг/мл. У той же час не було виявлено вірогідних розбіжностей між показниками IL-1 β , IL-2, ФНП α та IL-6 в основній групі та групі зіставлення (P>0,05), що свідчить про однакове вираження зсувів концентрації прозапальних ЦК в обох обстежених групах.

До початку проведення лікування у хворих на ХНХ на тлі СЕІ відзначалися різноспрямовані зсуви з боку концентрації протизапальних ЦК, а саме IL-4. Так, концентрація IL-4 у крові обстежених до початку проведення лікування була збільшена у середньому в 1,02 рази вище у основній групі

(P<0,05) і складала при цьому (48,1 \pm 1,3) пг/мл, в групі зіставлення кратність підвищення цього показника була в 1,02 рази вище стосовно норми (P<0,05) та він дорівнював (48,2 \pm 1,4) пг/мл.

До початку проведення лікування коефіцієнти які відображають співвідношення цитокинів у крові з прозапальною та протизапальною активністю, були підвищеними. Так, кратність збільшення коефіцієнту IL-2/IL-4 відносно норми складала в основній групі 1,32 рази (P<0,01), в групі зіставлення – в 1,36 рази (P<0,01), коефіцієнту IL-1 β /IL-4 відносно норми складала в основній групі 1,48 рази (P<0,01), в групі зіставлення – в 1,45 рази (P<0,01), ФНП α /IL-4 – відповідно в середньому в 1,27 рази в основній групі (P<0,01) та також в 1,27 рази – в групі зіставлення (P<0,01), IL-6/IL-4 – відповідно в середньому в 1,17 рази в основній групі (P<0,01) та в 1,19 рази – в групі зіставлення (P<0,01). Таким чином, в обох групах обстежених хворих на ХНХ на тлі СЕІ, до початку проведення лікування відмічено переважання прозапальних властивостей крові над протизапальними.

При повторному проведенні імунологічного обстеження після завершення лікування було встановлено, що в основній групі (яка отримувала нуклеїнат) мала місце чітка позитивна динаміка проаналізованих показників цитокинового профілю крові, що характеризувалася зниженням концентрації прозапальних цитокинів (IL-1 β та ФНП α) на фоні помірного зменшення вмісту протизапальних цитокинів (IL-4), у зв'язку з чим коефіцієнти IL-2/IL-4, IL-1 β /IL-4, ФНП α /IL-4 та IL-6/IL-4 підвищувалися до верхньої межі норми (табл. 2).

Таблиця 2. ЦПК хворих на ХНХ на тлі СЕІ після завершення лікування (M \pm m)

Показники ЦПК	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=42)	зіставлення (n=41)	
IL-1 β , пг/мл	18,8 \pm 1,7	18,9 \pm 0,9	24,9 \pm 1,1*	<0,05
IL-2, пг/мл	20,8 \pm 1,4	21,1 \pm 0,8	27,4 \pm 1,2*	<0,05
ФНП α , пг/мл	39,6 \pm 2,0	40,9 \pm 1,3	45,7 \pm 1,1*	<0,05
IL-6, пг/мл	24,4 \pm 1,2	24,3 \pm 1,0	29,3 \pm 0,9*	<0,05
IL-4, пг/мл	47,2 \pm 1,6	47,4 \pm 2,0	47,6 \pm 2,1	\square 0,1
IL-2/IL-4	0,44 \pm 0,03	0,45 \pm 0,04	0,58 \pm 0,04***	\square 0,05
IL-1 β /IL-4	0,4 \pm 0,03	0,4 \pm 0,02	0,52 \pm 0,02***	<0,01
ФНП α /IL-4	0,84 \pm 0,04	0,86 \pm 0,03	0,96 \pm 0,03***	<0,01
IL-6/IL-4	0,52 \pm 0,03	0,51 \pm 0,02	0,62 \pm 0,03***	=0,05

Так, як відображено у таблиці 2, концентрація IL-1 β у крові осіб основної групи на момент завершення лікування дорівнювала в середньому (18,9 \pm 0,9) пг/мл, (P>0,05), вміст IL-2 – (21,1 \pm 0,8) пг/мл (P>0,05), вміст ФНП α – (40,9 \pm 1,3) пг/мл (P>0,05), IL-6 – (24,3 \pm 1,0) пг/мл (P>0,05), IL-4 – (47,4 \pm 2,0) пг/мл (P>0,05), що вірогідно від норми не відрізнялося. Зниження індексів IL-2/IL-4, IL-1 β /IL-4, ФНП α /IL-10, IL-6/IL-4 свідчило про нормалізацію співвідношення між прозапальним та протизапальним цитокінами у основній групі осіб.

У групі зіставлення мала місце незначна тенденція до відновлення показників ЦПК, однак суттєво менша, ніж у осіб основної групи. Тому після завершення курсу лікування у обстежених цієї групи вивчені показники ЦПК суттєво відрізнялися як відносно норми, так і відносно відповідних показників основної групи. Так, вміст IL-1 β в осіб групи зіставлення в цей період обстеження залишався у 1,32 рази вище норми (P<0,01), концентрація IL-2 – також в 1,32 рази вище норми (P<0,01), концентрація ФНП α – в 1,15 рази вище норми (P<0,01), концентрація IL-6 – в 1,2 рази вище нор-

ми (P<0,01). Концентрація протизапального цитокину IL-4 в осіб групи зіставлення на момент завершення лікування залишалася вище нормальних значень у 1,01 рази (P<0,05), коефіцієнт IL-2/IL-4 у осіб групи зіставлення на момент завершення лікування був в 1,32 рази вище норми (P<0,05), коефіцієнт IL-1 β /IL-4 у осіб групи зіставлення на момент завершення лікування був підвищений в 1,3 рази (P<0,05), коефіцієнти ФНП α /IL-4 – в 1,14 рази вище норми (P<0,05) та IL-6/IL-4 – в 1,19 рази вище норми (P<0,05). Отже, після завершення курсу лікування за допомогою нуклеїнату в основній групі відмічається практично повна нормалізація ЦПК.

Таким чином, одержані дані свідчать про патогенетичну обґрунтованість та перспективність використання сучасного метаболічно імуноактивного препарату нуклеїнату з метою оптимізації лікування хворих на ХНХ на тлі СЕІ.

Висновки:

1. До початку лікування в усіх обстежених хворих відмічалася типова клінічна картина помірного загострення або нестійкої ремісії ХНХ, яка характеризувалася загальною слабкістю, незду-

жанням, наявністю тяжкості в правому підберед'ї, гіркотою у роті, обкладенням язика білим, жовтуватим або брунатним нальотом. В більшості випадків виявлялися помірно позитивні симптоми Кера та Ортнера, в деяких випадках спостерігалася субіктеричність склер. В разі помірного загострення ХНХ у хворих також мале місце істотно зниження апетиту, нудота, закрепи або чергування закрепів та проносів. При проведенні сонографічного дослідження в обстежених пацієнтів спостерігалася потовщення стінки жовчного міхура, наявність біліарного сладжу в його порожнині, нерідко деформація міхура перетинками.

2. До початку лікування концентрація ІЛ-1 β в основній групі хворих перевищувала значення норми в середньому в 1,5 рази стосовно норми в групі зіставлення в 1,49 рази. Концентрація ІЛ-2 в основній групі перевищувала значення норми в середньому в 1,4 рази, у групі зіставлення – в 1,37 рази. Концентрація ФНП α перевищувала значення норми в середньому в 1,31 рази в основній групі та в 1,3 в групі зіставлення. Рівень ІЛ-6 у крові був вище норми у осіб основної групи в 1,2 рази, а у осіб групи зіставлення – в 1,23 рази. Концентрація ІЛ-4 у крові обстежених до початку проведення лікування була збільшена у середньому в 1,02 рази вище норми в обох групах хворих. Виходячи з цього коефіцієнти які відображають співвідношення цитокінів у крові з прозапальною та протизапальною активністю, були підвищеними. Таким чином, в обох групах об-

стежених хворих на ХНХ на тлі СЕІ, до початку проведення лікування відмічено переважання прозапальних властивостей крові над протизапальними.

3. При включенні нуклеїнату до комплексу лікування хворих основної групи повторно проведення імунологічного обстеження після завершення лікування дозволило встановити чітко виражену позитивну динаміку проаналізованих показників ЦПК, що характеризувалася нормалізацією вмісту вивчених цитокінів (ЦК) у крові хворих та індексів, які характеризують співвідношення прозапальних та протизапальних ЦК. У групі зіставлення мала місце менш суттєва тенденція до відновлення показників ЦПК, ніж у осіб основної групи. Тому після завершення курсу лікування у хворих цієї групи вивчені показники ЦПК суттєво відрізнялися як відносно норми, так і відносно відповідних показників основної групи.

4. Виходячи з отриманих даних можна вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та клінічно перспективним використанням сучасного вітчизняного імуноактивного препарату нуклеїнату, в комплексі лікування хворих на ХНХ на тлі СЕІ, з метою відновлення імунологічних показників, зокрема ЦПК.

5. Перспективою подальших досліджень можна вважати вивчення впливу нуклеїнату на інтерфероновий статус хворих на ХНХ на тлі СЕІ, виходячи з суттєвої ролі інтерферонів у регуляції імунної системи організму.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Андріюк Л.В. Від нуклеїнових кислот до препарату нуклеїнат / Л.В. Андріюк // Здоров'я України. – 2007. - № 17 (174). – С. 54-55.
2. Бикадоров В.І. Вплив нуклеїнату на показники клітинної ланки імунітету у хворих з хронічним некалькульозним холециститом на тлі синдрому екологічно обумовленого імунодефіциту / В.І. Бикадоров, В.М. Фролов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – Київ, Луганськ, 2010. – Вип. 6 (102). – С. 114-123.
3. Вплив нуклеїнату на показники клітинної ланки імунітету у хворих з синдромом хронічної втоми на тлі хронічного безкам'яного холецистититу / Л.В. Кузнцова, В.М. Фролов, М.О. Пересадін, О.В. Круглова // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 1. – С. 124-130.
4. Димитриев Д.А. Современные методы изучения влияния загрязнения окружающей среды на иммунную систему / Д.А. Димитриев, Е.Г. Румянцева // Гигиена и санитария. – 2002. – № 1. – С. 68-71.
5. Демьянов А.В. Диагностическая ценность исследований уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20 – 33.
6. Дранник Г.Н. Строение и функции иммунной системы / Г.Н. Дранник // Клініч. імунологія, алергологія, інфектологія. – 2006. – № 1 (02) – С. 14 – 18.
7. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология / Г.Н. Дранник. – [3-е изд.]. - Киев: Полиграф Плюс, 2006. - 482 с.
8. Дука Е.Д. Иммунопатогенетические аспекты синдрома экологической дезадаптации / Е.Д. Дука // Імунологія та алергологія. – 1998. - № 1. – С. 82-84.
9. Жданов А.В. Особенности корреляционных связей в системе цитокинов / А.В. Жданов, Г.Т. Сухих, М.П. Давидова // Биолотень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – № 9. – С. 309-311.
10. Звняцковский Я.И. Факторы риска и здоровье населения, проживающего в различных условиях окружающей среды / Я.И. Звняцковский, О.В. Бердник // Довкілля та здоров'я. – 1996. – № 1. – С. 8 – 11.
11. Иммунокорректирующие препараты и их клиническое применение / А.М. Земсков, В.Г. Передерий, В.М. Земсков, Н.Г. Бычкова. – Київ: Здоров'я, 1994. – 232 с.
12. Кашкин П.К. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность / П.К. Кашкин // Клиническая лабораторная диагностика. – 1999. – № 11. – С. 21 – 32.
13. Кетлинский С.А. Цитокины мононуклеарных фагоцитов в регуляции реакции воспаления и иммунитета / С.А. Кетлинский, Н.М. Калинина // Иммунология. – 1995. – № 3. – С. 30-43.
14. Киреева И.С. Гигиеническая оценка риска загрязнения атмосферного воздуха промышленных городов Украины для здоровья населения / И.С. Киреева, И.А. Черниченко, О.Н. Литвиненко // Гигиена и санитария. – 2007. – № 1. – С. 17-21.
15. Кишкун А.А. Иммунологические и серологические исследования в клинической практике / А.А. Кишкун. – М.: МИА, 2006. – 536 с.
16. Клиническая иммунология: руководство для врачей / Е.С. Белозёров, Ю.А. Митин: под ред. Е.И. Змушко. – СПб.: Питер, 2001. – 574 с.
17. Кузнцова Л.В. Динамика показателей клеточной ланки імунітету у хворих з синдромом хронічної втоми на тлі стеатозу печінки при застосуванні нуклеїнату / Л.В. Кузнцова, В.М. Фролов, М.О. Пересадін // Український медичний альманах. – 2010. – Том 13, № 6. – С. 88-91.
18. 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.
19. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.
20. 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.
21. Мельникова И. М. Клиническая эффективность нуклеината натрия в комплексе восстановительного лечения у детей с частыми заболеваниями органов дыхания (краткое сообщение) / И. М. Мельникова, В. И. Марушкова, Л. А. Цыганова // Издательство МЕДИА СФЕРА 2005. – режим доступа: <http://www.mediasphera.ru/journals/detail/204/2949>.
22. Нуклеїнат: інструкція для медичного застосування / затверджено Наказом МОЗ України від 17.08.2007 р., № 483.
23. Опыт применения препарата «Нуклеинат» в лечении часто болеющих воспалительными заболеваниями органов дыхания / Ж.Д. Семидюккая, Т.В. Бездетко, И.А. Черныкова, Т.Ю. Химич // Імунологія та алергологія. – 2007. - № 2. – С. 68-69.
24. Опыт применения нуклеината в лечении часто и длительно

но болеющих пациентов / **Ж.Д. Семидоцкая, И.А. Чернякова, Т.В. Бездетко** [и др.] // *Новости медицины и фармации.* – 2007. – № 16 (222).

25. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого региона / **И.С. Киреева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко** [и др.] // *Доклады та здоров'я.* – 1997. – № 3. – С. 33–35.

26. Патент (Евразийский) № 010182. МПК C12N15/11, A61K31/7105, A61K36/06, A61P29/00 (2006.01). Способ лечения воспаления и связанных с ним заболеваний и способ улучшения уровня не менее одного показателя крови, а также способ очистки дрожжевой рибонуклеиновой кислоты / **З.Ю. Ткачук** – № 200201015; заявл. 26.03.01; опубл. 06.03.08.

27. Патент України № 66416. МПК⁷ A61P7/00, A61P37/00. Спосіб лікування запальних захворювань та пов'язаних з ним розладів та спосіб покращення рівня показників крові з використанням очищеної дріжджової РНК / **З.Ю. Ткачук** – № 200911219; заявл. 05.11.09; опубл. 25.03.10, Бюл. № 6.

28. Порухнення імунного статусу організму людини за дії хімічних чинників та методи їх визначення / **І.М. Трахтенберг, Н.М. Дмитруха, О.С. Моложава, Ю.М. Миронюк** // *Інфекційні хвороби.* – 2008. – № 4. – С. 82–89.

29. **Прилуцкий А.С.** Применение нуклеината в комплексной терапии рецидивирующей герпетической инфекции / **А.С. Прилуцкий, А.С. Сергиенко, Д.А. Лесниченко** // *Новости медицины и фармации.* – Аллергология, пульмонология и иммунология – 2008. – № 256.

30. **Прилуцкий А.С.** Содержание отдельных цитокинов в сыворотке крови здоровых лиц / **А.С. Прилуцкий, Э.А. Майля, Д.А. Лесниченко** // *Имунология та алергологія.* – 2008. – № 2. – С. 136–137.

31. 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.

32. Тест системы ProCon IL1β (ИЛ-1β), IL2 (ИЛ 2), TNFα (ФНОα), IL4 (ИЛ-4), IL6 (ИЛ-6) [Электронный ресурс]. – Доступ: <http://www.protc.spb.ru/russian.html>.

33. **Ткачук З.Ю.** Вплив препаратів нуклеїнових кислот на

агрегацию тромбоцитов in vitro / **З.Ю. Ткачук** // *Доповіді Національної академії наук України.* – 2008. – № 8. – С. 164–168.

34. **Ткачук З.Ю.** Вивчення мембраностабілізуючої та проти-запальної дії дріжджової РНК in vitro та in vivo / **З.Ю. Ткачук, В.В. Ткачук, Л.В. Ткачук** // *Біополемери та клітина.* – 2006. – Том 22, № 2. – С. 109–116.

35. **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.

36. **Фрейдлин И.С.** Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков / **И.С. Фрейдлин, П.Г. Назаров** // *Вестник РАМН.* – 1999. – № 3. – С. 150–168.

37. **Фролов В.М.** Эффективность нуклеината при иммунокорекції хворих на вітряну віспу / **В.М. Фролов, І.В. Лоскутова** // *Укр. медичний альманах.* – 2008. – Том 11, № 4. – С. 170–174.

38. **Фролов В.М.** Влияние нуклеината на состояние макрофагальной системы у больных с синдромом повышенной утомляемости / **В.М. Фролов, И.В. Лоскутова, Н.А. Пересадин** // *Имунология та алергологія.* – 2009. – № 2–3. – С. 138–141.

39. Цитокиновий профіль крові підлітків з соматизованими депресивними розладами при застосуванні нуклеїнату / **Г.С. Рачкашас, С.О. Мулік, Л.Л. Погребняк** [та інш.] // *Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології.* – Київ, Луганськ, 2010. – Вип. 6 (102). – С. 164–172.

40. **Черешнев В.А.** Экология, иммунитет, здоровье (по материалам лекции, прочитанной на конференции Соросовских учителей Свердловской области 3–4 ноября 1999 года) / **В.А. Черешнев** // *Известия Уральского государственного университета.* – 2000. – № 16. – С. 27–31.

41. **Штабський Б.М.** Ксенобіотики, гомеостаз і хімічна безпека людини / **Б.М. Штабський, М.Р. Гжегоцький.** – Львів: Наутілус. – 2007. – 307 с.

42. **Ярилин А.А.** Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / **А.А. Ярилин** // *Имунология.* – 1997. – № 5. – С. 7–14

43. **Elwood D.R.** Cholecystitis / **D.R. Elwood** // *Surg. Clin. North.* – 2008. – V. 88, № 6. – P. 1241–1252.

Бикадоров В.І. Вплив нуклеїнату на цитокиновий профіль крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі синдрому екологічного імунodefіциту // *Український медичний альманах.* – 2011. – Том 14, № 6. – С. 31–35.

Проаналізовано вплив сучасного імунoактивного препарату нуклеїнату на цитокиновий профіль крові (ЦПК) хворих на хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) на тлі синдрому екологічного імунodefіциту (СЕІ). Встановлено, що до початку лікування ЦПК хворих на ХНХ на тлі СЕІ характеризувався підвищенням вмісту прозапальних цитокинів (ЦК), а саме ІЛ-1β, ІЛ-2, ФНПа, ІЛ-6, в той час як рівень протизапального ЦК ІЛ-4 знаходився біля верхньої межі норми. Внаслідок цього індекси, які характеризують співвідношення прозапальних та протизапальних ЦК: ІЛ-2/ІЛ-4, ІЛ-1β/ІЛ-4, ФНПа/ІЛ-10, ІЛ-6/ІЛ-4 були суттєво знижені, що свідчило про превалювання прозапальних властивостей крові хворих. Застосування нуклеїнату сприяло нормалізації показників ЦПК, у тому числі вказаних цитокинових індексів, що характеризувало позитивний вплив препарату на продукцію та співвідношення ЦК з прозапальними та протизапальними властивостями. Загальноприйняте лікування у групі зіставлення не забезпечувало відновлення показників ЦПК: у хворих залишалось превалювання рівня прозапальних ЦК у сироватці крові. Виходячи з цього, робиться висновок про патогенетичну обґрунтованість, доцільність та перспективність включення нуклеїнату до лікувального комплексу у хворих на ХНХ на тлі СЕІ.

Ключові слова: хронічний некалькульозний холецистит, синдром екологічного імунodefіциту, цитокиновий профіль крові, нуклеїнат, лікування.

Бикадоров В.И. Влияние нуклеината на цитокиновый профиль крови больных хроническим некалькулёзным холециститом на фоне синдрома экологического иммунодефицита // *Український медичний альманах.* – 2011. – Том 14, № 6. – С. 31–35.

Проаналізовано вплив сучасного імунoактивного препарату нуклеїнату на цитокиновий профіль крові (ЦПК) хворих на хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ) на тлі синдрому екологічного імунodefіциту (СЭИ). Установлено, що до початку лікування ЦПК хворих на ХНХ на тлі СЭИ характеризувався підвищенням рівня прозапальних цитокинів (ЦК), а саме ІЛ-1β, ІЛ-2, ФНПа, ІЛ-6, в той час як рівень протизапального ЦК ІЛ-4 знаходився біля верхньої межі норми. Внаслідок цього індекси, які характеризують співвідношення прозапальних та протизапальних ЦК: ІЛ-2/ІЛ-4, ІЛ-1β/ІЛ-4, ФНПа/ІЛ-10, ІЛ-6/ІЛ-4 були суттєво знижені, що свідчило про превалювання прозапальних властивостей крові хворих. Застосування нуклеїнату сприяло нормалізації показників ЦПК, у тому числі вказаних цитокинових індексів, що характеризувало позитивне вплив препарату на продукцію та співвідношення ЦК з прозапальними та протизапальними властивостями. Загальноприйняте лікування у групі зіставлення не забезпечувало відновлення показників ЦПК: у хворих залишалось превалювання рівня прозапальних ЦК у сироватці крові. Виходячи з цього, робиться висновок про патогенетичну обґрунтованість, доцільність та перспективність включення нуклеїнату до лікувального комплексу у хворих на ХНХ на тлі СЭИ.

Ключевые слова: хронический некалькулёзный холецистит, синдром экологического иммунодефицита, цитокиновый профиль крови, нуклеинат, лечение.

Bykadorov V.I. Influence nucleinas on cytokine blood profile at the patients with a chronic uncalculosis cholecystitis on background of ecological immunodeficite syndrome // *Український медичний альманах.* – 2011. – Том 14, № 6. – С. 31–35.

Influence modern immunoactive a preparation nucleinas on cytokine blood profile (CBP) patients of a chronic uncalculosis cholecystitis (CUC) on background of ecological immunodeficite syndrome (EIS) is analysed. It is established, that prior to the beginning of treatment CBP patients CUC on background of EIS it was characterised by level rising proinflammatory cytokine (CK), namely ІЛ-1β, ІЛ-2, FNPα, ІЛ-6, while level of the antiinflammatory CK ІЛ-4 was about the top border of norm. As a result of it cytokine indexes, which characterise a parity proinflammatory and antiinflammatory CK: ІЛ-2/ІЛ-4, ІЛ-1β/ІЛ-4, ФНПа/ІЛ-10, ІЛ-6/ІЛ-4 have been essentially lowered, that testified about prevalence of proinflammatory properties of blood of patients. Application nucleinas promoted normalisation of indicators CBP, including the specified indexes, that characterised positive influence of a preparation on production and a parity CK with proinflammatory and antiinflammatory properties. The standard treatment in group of comparison did not provide restoration of indicators CBP: patients still had prevalence of level proinflammatory CK in blood serum. Proceeding from it the conclusion about pathogenetic validity becomes, expediency and perspective of including nucleinas in a medical complex at patients CUC on background of EIS.

Key words: chronic uncalculosis cholecystitis, ecological immunodeficite syndrome, cytokine blood profile, nucleinas, treatment.

Надійшла 02.09.2011 р.

Рецензент: проф. І.Ф.Лоскутова