

## ПОКАЗНИКИ ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ КРОВІ У ХВОРИХ НА СТЕАТОГЕПАТИТ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ПИЛОВОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Соколова Н.А.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

**Соколова Н.А.** Показники цитокінового профілю крові у хворих на стеатогепатит на тлі хронічного необструктивного захворювання легень пилової етіології // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 1. – С. 108-111.

У хворих на стеатогепатит (СГ) на тлі хронічного необструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) пилової етіології має місце значне підвищення рівня прозапальних цитокінів ФНП $\alpha$  і ІЛ-2 на тлі помірного підвищення ІЛ-4. Загальноприйнята терапія у цих хворих не забезпечує повноцінного відновлення цитокінового профілю крові, що свідчить про необхідність розробки раціональних підходів до його корекції.

**Ключові слова:** стеатогепатит, хронічне необструктивне захворювання легень, цитокіновий профіль, патогенез.

**Соколова Н.А.** Показатели цитокінового профиля у больных стеатогепатитом на фоне хронического необструктивного заболевания легких пылевой этиологии // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Том 9, № 1. – С. 108-111.

У больных стеатогепатитом (СГ) на фоне хронического необструктивного заболевания легких (ХОЗЛ) пылевой этиологии имеет место значительное повышение уровня прозапальных цитокінов ФНП $\alpha$  и ИЛ-2 на фоне умеренного повышения ИЛ-4. Общепринятая терапия у этих больных не обеспечивает полноценного восстановления цитокінового профиля крови, что свидетельствует о необходимости разработки рациональных подходов к его коррекции.

**Ключевые слова:** стеатогепатит, хроническое необструктивное заболевание легких, цитокіновый профиль, патогенез.

**Sokolova N.A.** The system of cytokines blood profile at the patients with steatohepatitis on background of chronic obstructive lung disease dust etiology // Украинский морфологический журнал. – 2011. – Том 14 № 2. – С. 108-111.

At the patients with steatohepatitis (SH) on background of chronic obstructive lung disease (COLD) dust etiology have considerable decreasing concentration of proinflammatory cytokine TNF $\alpha$  and IL-2 on a background moderate rise IL-4. The generally accepted therapy at these patients does not provide valuable renewal of cytokines profile of blood. That testifies to the maintenance of violations of immunological homeostasis and expedience of preparations with immunoactive properties application at treatment of the patients with this comorbide pathology that .

**Key words:** steatohepatitis, chronic obstructive lung disease, cytokines blood profile, pathogenesis.

**Вступ.** Хронічний пиловий бронхіт є однією з форм хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ), що дуже часто виникає в шахтарів, гірників, робітників залізрудних шахт, а також серед працівників машинобудівельної галузі та обумовлений в етіопатогенетичному плані негативним впливом на органи дихання комплексу шкідливих професійних факторів, в тому числі пилу [4, 7, 16, 27, 28, 31, 33]. На ріст захворюваності ХОЗЛ впливає також забруднення довкілля та інші екологічні порушення, зокрема майже критичний рівень забрудненості повітря викидами великих промислових підприємств в Донбасі та інших екологічно небезпечних регіонах, а також велика поширеність паління в сучасних умовах серед населення [12, 15, 32, 37]. Відомо, що хронічний бронхіт пилової етіології в більшості випадків характеризується резистентністю до терапії, яка проводиться, що в теперішній час пов'язують, попереду усього, з порушеннями імунологічного гомеостазу у хворих з ХОЗЛ професійного характеру [14, 22, 32, 36]. Тому в теперішній час детально вивчаються клінічні особливості захворювань органів дихання пилового характеру [28, 30], а також розробляються раціональні підходи до фармакотерапії ХОЗЛ, виходячи з особливостей патогенезу даної патології бронхолегеневої системи [26].

Поряд із ураженням легень, ХОЗЛ призводить до значних позалегневих системних ефектів, які обтяжують перебіг захворювання, причому хронічне ураження легень нерідко перебігає на тлі хронічних захворювань печінки невірусної етіології [12]. В теперішній час в Україні, як і в інших країнах США відмічається суттєве підвищення частоти захворювання на хронічну патологію органів травлення, в тому числі печінки [29, 30]. Ураження паренхіми печінки дисметаболического характеру, зокрема стеатогепатит (СГ), на сьогодні є вельми поширеною хроніч-

ною патологією гепатобіліарної системи (ГБС) [1, 2, 6, 20], що за розповсюдженістю поступається лише хронічним вірусним гепатитам, особливо серед осіб працездатного віку, тому проблема вищевказаної сполученої (коморбідної) патології має не лише медичне, а також певне соціальне значення. Численні дані указують на те, що як при СГ [1, 10, 18, 25, 36, 38], так і при ХОЗЛ пилової етіології [4, 28, 35] спостерігаються як метаболічні, так і імунологічні порушення. Виходячи концепції „другого поштовху” для розвитку СГ необхідні конкретні ендо- чи екзогенні фактори, що сприяють подальшому прогресуванню патологічного процесу у паренхімі печінки, внаслідок виникнення оксидативного стресу та водночас обумовлюють підвищення продукції прозапальних цитокінів (ЦК), таких як ФНП $\alpha$ , ІЛ-2, ІЛ-6 та інші [1, 18, 24, 25]. В теперішній час суттєву увагу надають само змінам співвідношення між прозапальними та протизапальними ЦК у крові хворих, що характеризує спрямованість імунологічних реакцій [3, 34]. Вивчення особливостей патогенезу такої сполученої патології як СГ на тлі ХОЗЛ є важливим для клінічної практики. В наших попередніх роботах вже було доведена патогенетична роль імунних зсувів, зокрема порушень з боку клітинної ланки імунітету та активної імунокомплексних реакцій, у хворих на СГ на тлі ХОЗЛ [19]. Тому вважаємо доцільним продовжити дослідження в цьому напрямку, зокрема вивчити цитокіновий профіль крові (ЦПК) при даній коморбідній патології.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** робота виконувалася у зв'язку з реалізацією основного плану науково-дослідницьких робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР «Клініко-патогенетична характеристика та оптимізація лікування хворих на стеатогепатит на тлі хронічного

обструктивного захворювання легень пилової етіології» (№ держресстрації 0110U009463).

**Метою** роботи було вивчення вмісту прозапальних цитокинів ІЛ-1 $\beta$ , ФНП $\alpha$  та протизапального цитокину ІЛ-4 у крові хворих на СГ на тлі ХОЗЛ пилової етіології, в динаміці загальноприйнятого лікування.

**Матеріали та методи дослідження.** Було обстежено 40 осіб чоловічої статі у віці від 40 до 59 років, які працюють в умовах шахтного виробництва. З них по спеціальностям: працівників ГРОЗ – 12, прохідників – 8, машиністів МГВМ-1, гірномонтажників – 1, машиністів МПУ – 2, електрослюсарів підземних – 9, мастер-підривників – 1, механіків підземних – 1, горноробітників підземних – 1, гірних мастерів – 1, начальників підземних дільниць – 4, гірноробітників по ремонту – 2. Стаж роботи у обстежених пацієнтів був: 10-19 років – 2 особи, 20-29 років – 30 осіб, 30-39 років – 8 осіб. Всі обстежені пацієнти постійно проживали в умовах крупного промислового регіону Донбасу з високим рівнем забруднення навколишнього середовища, що негативно впливало на стан їхнього здоров'я [5, 12].

Діагноз СГ був встановлений 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 [23]. Для виключення вірусного ураження печінки було проведено дослідження сироватки крові обстежених на маркери маркери вірусних гепатитів (ВГ) – ВГВ, ВГС та ВГД за допомогою методу ІФА. При наявності маркерів ВГ у крові ці хворі були виключені з подальшого дослідження. Лікування обстежених хворих здійснювали у відповідності до «Стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення» (Наказ МОЗ України № 271 від 13. 06. 2005 р.). Особи, що були під наглядом, у період чергового загострення хронічної патології ГБС отримували загальноприйняте лікування, яке включало діету, спазмолітики, жовчогінні препарати, гепатопротектори (есенціале Н, карсил) засоби симптоматичної терапії [6, 17]. Діагноз ХОЗЛ та ступінь тяжкості його перебігу був встановлений експертним шляхом на основі анамнестичних, клінічних та рентгенологічних даних і результатів спірографії, згідно з Наказом МОЗ України №128 від 19.03.2007 року [11]. Лікування здійснювалось згідно стандартизованих протоколів «Ппульмонологія». Загальноприйнята терапія включала модифікацію способу життя: уникання факторів ризику (припинення паління, вживання алкоголю). Медикаментозна терапія: при легкому перебізі – бронхолітики короткої дії (сальбутамолу сульфат в середніх дозах 1-2 інгаляції 2-3 рази на добу, при помірному перебізі – довготривалої дії (сальметерол по 1-2 інгаляції не більше двох разів на день); протизапальні нестероїдні засоби (фінспірид 80 мг на добу), антиоксиданти та муколітики (АСС по 200 мг 3 рази на день), полівітаміни, антибіотики по потребі, оксигенотерапія, лікувальна дихальна гімнастика та фізіотерапія (зокрема небулайзерна терапія та електрофорез з йодидом калія) [11, 28]. Курс лікування у середньому складав 20-25 днів.

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, ви-

вчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [23], які включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз – АЛАТ і АСАТ; вмісту холестерину,  $\beta$ -ліпопротеїдів та альбуміну у сироватці крові, активності екскреторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутамілтранспептидази (ГТТП), показника тимолової проби.

Крім загальноприйнятого клініко-лабораторного дослідження у хворих на СГ, на тлі ХОЗЛ пилової етіології вивчали динаміку рівню прозапальних цитокинів (ІЛ-1 $\beta$ , ФНП $\alpha$ ) та протизапального цитокину (ІЛ-4) за допомогою сертифицизованих в Україні реагентів виробництва ТОВ „Протейновий контур” – ProCon (РФ – Санкт-Петербург): ProCon ІЛ-1 $\beta$ , ProCon TNF $\alpha$  та ProCon ІЛ-4 [21].

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office $\text{\textregistered}$ , Microsoft Excel Stadia 6.1 / prof і Statistica [9].

**Результати досліджень та їх обговорення.** На момент початку лікування більшість обстежених нами хворих на СГ, на тлі ХОЗЛ пилової етіології скаргилися на наявність тяжкості у правому підребер'ї, пркоту у роті, загальної слабкості, підвищену стомлюваність, зниження працездатності. ХОЗЛ у пацієнтів на момент обстеження був в стадії нестійкої ремісії, що проявлялось періодичним сухим кашлем, та ядухою при звичайних та помірних фізичних навантаженнях. При рентгенологічному обстеженні органів грудної порожнини у більшості пацієнтів виявлялось посилення та деформація легеневого малюнку, з лінійним пневмофіброзом переважно в медіальних зонах на тлі дифузного пневматозу, корні легень посилені, тяжисті. У переважній частині хворих тінь серця була без змін, купол діафрагми сплюснений, тобто, переважна більшість обстежених пацієнтів мала двусторонній лінійний пневмофіброз та емфізему легень. Ускладнення ХОЗЛ у вигляді дихальної недостатності мали практично всі обстежені пацієнти, а саме емфізему легень мали 35 хворих, легенева недостатність 1 ступеня – 38 пацієнтів, легенева недостатність 2 ступеню – 2 хворих, легенева гіпертензію – 10 пацієнтів.

За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини встановлена наявність збільшення розмірів печінки, нерівномірність її контурів, підвищення або нерівномірність ехогенності паренхіми з наявністю дрібнозернистих включень, розмитий або стертий судинний малюнок, нечітка візуалізація діафрагмального контуру печінки; у частині хворих – розширення внутрішньопечінкових протоків, що було характерним для сонографічної картини стеатозу печінки [13].

При біохімічному дослідженні, що характеризує функціональний стан печінкової паренхіми, було встановлено, що вміст у сироватці крові фракції прямого (зв'язаного) білірубину був у більшості випадків помірно підвищеним ( $P < 0,05$ ) та складав від 8,3 до 10,5 мкмоль/л, активність АЛАТ перевищувала верхню межу норми в 1,9–2,3 рази та АСАТ – в 1,7–2,0 рази, значення показника тимолової проби також були помірно підвищеними та складали від 6,4 од. до 8,8 од.; у більшості пацієнтів, які були під наглядом, була помірно збільшена активність екскреторних ферментів – ЛФ та ГТТП ( $P < 0,05$ ) та в низці випадків

відмічалось підвищення рівня холестерину та  $\beta$ -ліпопротеїдів у сироватці крові.

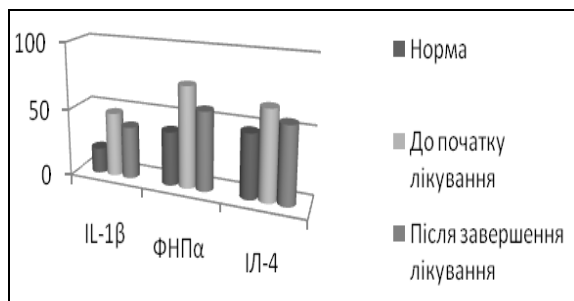
У результаті проведених імунологічних досліджень до початку лікування хворих СГ на тлі ХОЗЛ пілової етіології, було встановлено порушення цито-

**Таблиця.** ЦПК хворих на СГ на тлі ХОЗЛ пілової етіології в динаміці загальноприйнятого лікування ( $M \pm m$ ),  $n=40$

Показники	Норма	Період обстеження	
		до початку лікування	після завершення лікування
IL-1 $\beta$ , пг/мл	18,8 $\pm$ 1,7	47,3 $\pm$ 1,7***	38,5 $\pm$ 1,2**
ФНП $\alpha$ , пг/мл	39,6 $\pm$ 2,2	74,4 $\pm$ 3,2***	58,0 $\pm$ 2,3**
IL-4, пг/мл	47,2 $\pm$ 1,6	65,8 $\pm$ 2,2*	56,5 $\pm$ 1,1*
IL-1 $\beta$ /IL-4	0,4 $\pm$ 0,03	0,71 $\pm$ 0,03***	0,68 $\pm$ 0,04**
ФНП $\alpha$ /IL-4	0,84 $\pm$ 0,04	1,13 $\pm$ 0,04**	1,02 $\pm$ 0,03*

**Примітка:** вірогідність різниці стосовно норми \* - при  $P < 0,05$ , \*\* -  $P < 0,01$ , \*\*\* -  $P < 0,001$ .

Дійсно, з таблиці видно, що концентрація прозапальних ЦК у крові обстежених хворих була суттєво вище за норму: IL-1 $\beta$  – в середньому в 2,51 рази ( $P < 0,001$ ) і складала (47,3 $\pm$ 1,7) пг/мл, ФНП $\alpha$  – в 1,87 рази ( $P < 0,001$ ), дорівнюючи (74,4 $\pm$ 3,2) пг/мл. При цьому концентрація протизапального ЦК IL-4 також була вище показника норми, але його рівень був підвищений менш суттєво - в середньому в 1,39 рази ( $P < 0,05$ ) і становила (65,8 $\pm$ 2,2) пг/мл. Тому індекси, що відображають співвідношення протизапальних (IL-1 $\beta$ , ФНП $\alpha$ ) та протизапального (IL-4) ЦК, були вірогідно більшими відносно норми. Так, кратність збільшення IL-1 $\beta$ /IL-4 відносно норми складала в 1,77 рази ( $P < 0,001$ ), ФНП $\alpha$ /IL-4 – в 1,34 рази ( $P < 0,01$ ). Таким чином, у хворих на СГ на тлі ХОЗЛ, до початку лікування спостерігається суттєве переважання прозапальних властивостей крові над протизапальними, що свідчить про загострення запального процесу в печінці.



**Рисунок.** ЦПК хворих на СГ, на тлі ХОЗЛ пілової етіології в динаміці лікування ( $M \pm m$ )

При повторному імунологічному обстеженні після завершення лікування хворих на СГ, на тлі ХОЗЛ пілової етіології при застосуванні загальноприйнятих методів, було встановлено певну позитивну динаміку ЦПК у сироватці крові обстежених пацієнтів (рисунок). При цьому вміст IL-1 $\beta$  у крові хворих знизився відносно початкового рівня в середньому в 1,23 рази, однак залишався у 2 рази вище норми та ( $P < 0,01$ ) і дорівнював (38,5 $\pm$ 1,2) пг/мл. Концентрація ФНП $\alpha$  знизилась стосовно вихідного значення в середньому в 1,28 рази, залишаючись при цьому вище норми в 1,46 рази ( $P < 0,01$ ), що дорівнювало (58,0 $\pm$ 2,3) пг/мл. Вміст IL-4 у крові хворих на СГ на тлі ХОЗЛ пілової етіології також зазнав певних змін: він зменшився в середньому в 1,16 рази стосовно вихідного рівня та склав в цей період обстеження (56,5 $\pm$ 1,1) пг/мл, але залишився в 1,2 рази вище норми ( $P < 0,05$ ). При цьому в ході проведеного

кінового профілю крові, що характеризувалися вираженим підвищенням рівня прозапальних цитокінів та менш суттєвим протизапальними, що свідчило про переважання прозапальних властивостей крові над протизапальними (дивись таблицю).

лікування із застосуванням загальноприйнятих препаратів індекс IL-1 $\beta$ /IL-4 знизився в середньому лише в 1,04 рази, але залишався в при цьому в 1,7 рази вище норми ( $P < 0,01$ ). Кратність різниці значення ФНП $\alpha$ /IL-4 стосовно норми на момент завершення загальноприйнятого лікування становила в середньому 1,2 рази ( $P < 0,05$ ).

В калінічному плані у 34 хворих (85,0%) на момент завершення курсу загальноприйнятого лікування залишилися скарги на зниження працездатності, деяку слабкість та періодичний дискомфорт в правому підребер'ї. Це свідчить про наявність нестійкої ремісії СГ та необхідність подальшого проведення медичної реабілітації хворих.

Таким чином, застосування загальноприйнятої терапії у хворих на СГ на тлі ХОЗЛ пілової етіології, не забезпечує повного відновлення в них імунологічного гомеостазу, а саме нормалізацію ЦПК. Виходячи з цього, з метою підвищення ефективності лікування пацієнтів з даною коморбідною патологією, можна вважати патогенетично доцільним включення до терапевтичного комплексу імуноактивних препаратів, спрямованих на ліквідацію виявлених порушень імунітету.

#### Висновки:

1. До початку лікування більшість обстежених нами хворих на СГ на тлі ХОЗЛ пілової етіології, скаржилися на наявність тяжкості у правому підребер'ї, гіркоту у роті, загальну слабкість, відчуття стомлюваності, зниження працездатності. ХОЗЛ у всіх обстежених пацієнтів був в стадії нестійкої ремісії, що проявлялось періодичним сухим кашлем та ядухою при звичайних фізичних навантаженнях.

2. При біохімічному дослідженні хворих до початку лікування встановлено, що вміст у сироватці крові фракції прямого (зв'язаного) білірубину був помірно підвищеним і складав від 8,3 до 10,5 мкмоль/л, активність АлАТ перевищувала верхню межу норми в 1,9–2,3 рази та АсАТ – в 1,7–2,0 рази, значення показника тимолової проби також були помірно підвищеними та складала від 6,4 од. до 8,8 од.; у більшості пацієнтів, які були під наглядом, була помірно збільшена активність екскреторних ферментів – ЛФ та ГГТП та в низці випадків відмічалось підвищення рівня холестерину та  $\beta$ -ліпопротеїдів у сироватці крові.

3. За даними сонографічного дослідження органів черевної порожнини встановлено наявність збільшення розмірів печінки, зміни її ехоциальності та інші зміни, які в цілому були характерні для наявності стеатозу цього органу: гепатомегалія, ехоциальність підвищена, паренхіма дрібнозерниста.

4. При імунологічному дослідженні до по-

чатку лікування хворих на СГ на тлі ХОЗЛ пилової етіології, були встановлені порушення цитокинового профілю крові, що характеризувалися вираженим підвищенням рівня прозапальних цитокинів та менш суттєвим протизапальних, що свідчило про переважання прозапальних властивостей крові над проти-запальними, а саме — ІЛ-1 $\beta$  було вище за норму в середньому в 2,51 рази, ФНП $\alpha$  – в 1,87 рази, ІЛ-4 – в середньому в 1,39 рази. Так, кратність збільшення ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-4 відносно норми складала в 1,77 рази, ФНП $\alpha$ /ІЛ-4 – в 1,34 рази.

5. Після завершення курсу загальноприйнятого лікування у хворих на СГ на тлі ХОЗЛ пилової етіології було встановлено певне покращення імунологічного стану, але показники ЦПК повністю не нормалізувалися, а саме — ІЛ-1 $\beta$  у крові хворих знизився відносно початкового рівня в середньому в 1,23 рази, однак залишався у 2 рази вище норми. Концентрація ФНП $\alpha$  знизилася стосовно вихідного значення в середньому в 1,28 рази, залишаючись при цьому вище норми в 1,46 рази. Вміст ІЛ-4 зменшився в середньому в 1,16 рази стосовно вихідного рівня, але залишився в 1,2 рази вище норми. При цьому індекс ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-4 знизився в середньому лише в 1,04 рази, але залишався в при цьому в 1,7 рази вище норми. Кратність різниці значення ФНП $\alpha$ /ІЛ-4 стосовно норми на момент завершення лікування становила в середньому 1,2 рази.

6. Виходячи з отриманих нами даних, перспективою подальших досліджень є вивчення ефективності імуноактивних препаратів, спрямованих на відновлення імунологічного гомеостазу, зокрема на цитокиновий профіль крові, в обстежених хворих з коморбідною патологією у вигляді СГ на тлі ХОЗЛ пилової етіології.

## ЛІТЕРАТУРА:

1. Бабак О.Я. Причини і метаболічні наслідки неалкогольної жирової хвороби печінки / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4 (54). – С. 8-16.
2. Богомолов П.О. Стеатоз печінки і неалкогольний стеатогепатит // В кн. Болізни печінки і жовчовивільних шляхів / П.О. Богомолов, Ю.О. Шулькевича. – М.: М-Весті, 2005. – С. 205-216.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология / Г.Н. Дранник. – [3-е изд.]. – Киев: Полиграф Плюс, 2006. – 482 с.
4. Дуева Л.А. Иммунологические аспекты клиники и профилактики бронхолегочных заболеваний / Л.А. Дуева // Медицина труда. – 2003. – № 6. – С. 5-10.
5. Иванова Л.Н. Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга / Л.Н. Иванова. – Луганск: изд-во ЛГМУ, 2000. – 170 с.
6. Ильин В.Ф. Болізни печінки. Рациональные методы лечения / В.Ф. Ильин. – СПб.: Невский проспект; Вектор. – 2007. – 128 с.
7. Карнаух Н.Г. Актуальные вопросы пылевой патологии легких / Н.Г. Карнаух, Т.А. Ковальчук. – Киев: Книга, 2004. – 104 с.
8. Клинические особенности заболеваний органов дыхания при воздействии муллитовой пыли / В.Г. Артамонова, Г.Г. Фишман, Е.А. Лашина [и др.] // Медицина труда. – 2000. – № 10. – С. 17-21.
9. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабиц. – Киев: Морфон, 2000. – 320 с.
10. Маммаев С.Н. Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите / С.Н. Маммаев, Н.В. Багомедова, П.О. Богомолов // Росс. журн. гастроэнтерол. гепатол., колопроктол. – 2007. – №4. – С. 35-39.
11. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Імунологія». – Київ: Валес, 2007. – С. 105-146.
12. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого района / И.С. Киреева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко, С.М. Могильный // Доклады та здоров'я. – 1997. – № 3. – С. 33-35.
13. Панчишин Ю.М. Ультрасонографічні критерії стеатозу печінки / Ю.М. Панчишин // Український медичний часопис. – 2008. – № 4 (66). – С. 106-112.
14. Подсвахина С.А. Иммунологические аспекты клиники хронического обструктивного бронхита у работников гранитных карьеров // С.А. Подсвахина // Український медичний альманах. – 2004. – Т. 7, № 1. – С. 137-138.
15. Порівняні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пухмонологічного та алергологічного профілю в Україні за 2007-2008 рр./ За ред. Ю.І. Фещенка. – Київ, 2009 – 47 с.
16. Родионова В.В. Патологические звенья при развитии хронического обструктивного бронхита у шахтеров угольных шахт, как «мишени» для разработки новых методов лечения / В.В. Родионова // Український пухмонологічний журнал. – 2003. – № 2. – С. 335.
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. Совалякин В.И. Цитокиновые механизмы в формировании воспалительных заболеваний печени/ В. И. Совалякин, Г.Р. Бикбаева // Гепатология. – 2005. – № 1. – С. 4-7.
19. Соколова Н.А. Показники клітинної ланки імунітету у хворих на хронічний пилової бронхіт, сполучений зі стеатозом печінки / Н.А. Соколова, Я.А. Соцька: матеріали міжнародної науково-практичної конференції [«Актуальні питання клінічної, лабораторної імунології та алергології: перспективи розвитку?»], (Київ, 31 березня – 1 квітня 2011 р.). – С. 86.
20. Степанов Ю.М. Стеатоз печінки і неалкогольний стеатогепатит: сучасний погляд на патогенез, діагностику і лікування / Ю.М. Степанов, А.Ю. Філіпова // Здоров'я України. – 2004. – №18 (103). – С. 20-21.
21. Test системы ProCon П.1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), TNF $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), П.4 (ІЛ-4), П.10 (ІЛ-10) [Електронний ресурс]. – Режим доступу: <http://www.protc.spb.ru/russian.html>.
22. Тяглая В.Н. Особенности функционального состояния системы неспецифического иммунитета у больных хроническим пылевым бронхитом / В.Н. Тяглая // Український медичний альманах. – 2002. – Т. 5, № 4. – С. 139-140.
23. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендації // под. ред. Л.А. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
24. Фадеев Г.Д. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение / Г.Д. Фадеев // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 3 (13). – С. 9 – 17.
25. Фадеев Г.Д. Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / Г.Д. Фадеев, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 3 (23). – С. 88 – 95.
26. Фещенко Ю.И. Фармакотерапия хронических обструктивных заболеваний легких / Ю.И. Фещенко // Український пухмонологічний журнал. – 2002. – № 2. – С. 5-9.
27. Фещенко Ю.И. ХОЗЛ в Украине: проблемы и пути решения / Ю.И. Фещенко // Здоров'я України. – 2009. – № 9/1. – С. 3-4.
28. Фещенко Ю.И. Хронические обструктивные заболевания легких / Ю.И. Фещенко, Л.А. Яшина, Н.Г. Горюченко. – Киев: Морфон, 2001. – 79 с.
29. Філіпов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скірда, Л.М. Петручак // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3 – 9.
30. Філіпов Ю.О. Хвороби органів травлення в Україні: якість медичної допомоги населенню / Ю.О. Філіпов // Новини медицини і фармації. – 2008. – № 239. – С. 6-7.
31. Хронический профессиональный бронхит у работников угледобывающих предприятий: роль эндогенных факторов / Н.И. Гафаров, В.В. Захаренков, Н.И. Панёв, А.В. Бурдейн // Медицина труда и промышленная экология. – 2010. – № 3. – С. 37-40.
32. Чучалин А.Г. Современный взгляд на хронические обструктивные болезни легких / А.Г. Чучалин, С.И. Овчаренко // Врачебное дело. – 2006. – № 5. – С. 4-10.
33. Шаповал Н.С. Клинико-эпидемиологические особенности и факторы риска профессиональной пылевой патологии легких / Н.С. Шаповал, П.Г. Фомин, Н.К. Макарова // Медицина труда и промышленная экология. – 2010. – № 5. – С. 23-27.
34. Ярилин А.А. Система цитокинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А.А. Ярилин // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 7 – 14.
35. Agashe A. Study of pulmonary (lung) functioning at of dust in India using spirometric testing / A. Agashe, V.S. Deshpande // J. Environ. Sci. Eng. – 2010. – Vol. 52, № 2. – P. 163-166.
36. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms / P.J. Barnes, S.D. Shapiro, R.A. Pauwels // Eur. Respir. J. – 2003. – V.22. – P. 672-688.
37. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) / Global strategy for diagnosis, management and prevention of obstructive pulmonary disease // [Електронний ресурс] Режим доступу: [http://who.int/respiratory/copt/GOLD\\_WR\\_06.pdf](http://who.int/respiratory/copt/GOLD_WR_06.pdf).
38. Jeffrey D. Molecular mediators of hepatic steatosis and liver injury / D. Jeffrey, J. Browning, D. Horton // Clin. Invest. – 2004. – Vol. 114, №2. – P. 147 – 152.

Надійшла 10.11.2010 р.

Рецензент: проф. С.А.Кашенко