

УДК 611-018.54:616.24-002+616.36-003.82

© Соколова Н.А., Соцька Я.А., 2011

КОНЦЕНТРАЦІЯ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ (IL-1 β , TNF α) У КРОВІ ХВОРИХ НА СТЕАТОЗ ПЕЧІНКИ НА ТЛІ ХРОНІЧНОГО ОБСТРУКТИВНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ ЛЕГЕНЬ ПИЛОВОЇ ЕТІОЛОГІЇ

Соколова Н.А., Соцька Я.А.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»; Луганська обласна клінічна лікарня

Соколова Н.А., Соцька Я.А. Концентрація прозапальних цитокінів (IL-1 β , TNF α) у крові хворих на стеатоз печінки на тлі хронічного обструктивного захворювання легень пилової етіології // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 4. – С. 85-88.

Вивчена концентрація прозапальних цитокінів (IL-1 β , TNF α) у сироватці крові хворих на стеатоз печінки (СП) на тлі хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) пилової етіології. Встановлено вірогідне підвищення вмісту IL-1 β та TNF α у сироватці крові обстежених з загостренням СП на тлі ХОЗЛ пилової етіології. Застосування загальноприйнятого лікування не забезпечує нормалізації концентрації IL-1 β та TNF α у сироватці крові хворих на СП на тлі ХОЗЛ пилової етіології, що свідчить про доцільність застосування імуноактивних препаратів, спрямованих на відновлення імунного гомеостазу.

Ключові слова: стеатоз печінки, хронічне обструктивне захворювання легень пилової етіології, прозапальні цитокіни (IL-1 β та TNF α), патогенез.

Соколова Н.А., Соцкая Я.А. Концентрация провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α) у крові больных стеатозом печени на фоне хронического обструктивного заболевания легких пылевой этиологии // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 4. – С. 85-88.

Изучена концентрация провоспалительных цитокинов (IL-1 β , TNF α) в сыворотке крови больных стеатозом печени (СП) на фоне хронического обструктивного заболевания (ХОЗЛ) легких пылевой этиологии. Установлено достоверное повышение содержания IL-1 β и TNF α в сыворотке крови обследованных с обострением СП на фоне ХОЗЛ пылевой этиологии. Применение общепринятого лечения не обеспечивает нормализацию концентрации IL-1 β и TNF α в сыворотке крови больных СП на фоне ХОЗЛ пылевой этиологии, что свидетельствует о целесообразности использования иммуноактивных препаратов, направленных на восстановление иммунного гомеостаза.

Ключевые слова: стеатоз печени, хроническое обструктивное заболевание легких пылевой этиологии, провоспалительные цитокины (IL-1 β и TNF α), патогенез.

Sokolova N.A., Sotskaya Ya.A. Concentration of proinflammatory cytokines (IL-1 β , TNF α) at serum of the patients with hepatic steatosis on background of chronic obstructive lung disease dust etiology // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 4. – С. 85-88.

The concentration of proinflammatory cytokines (IL-1 β , TNF α) at serum of teenagers with hepatic steatosis (HS) on background of chronic obstructive lung disease (COLD) dust etiology was studied. It was set increase of IL-1 β and TNF α level at serum of patients with HS on background of CODS dust etiology. It was set that application of generally accepted therapy don't provided normalization of concentration of IL-1 β , TNF α at serum of patients with HS on background of CODS dust etiology that needed to using of immunoactive preparation to normalization of immune homeostasis.

Key words: hepatic steatosis, chronic obstructive lung disease dust etiology, proinflammatory cytokines (IL-1 β , TNF α), pathogenesis.

Вступ. В сучасних умовах відмічається значна розповсюдженість хронічної патології печінки, як в Україні, так і в інших країнах СНД, причому має місце чітко виражена тенденція до збільшення кількості хворих з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), понад усього неалкогольним стеатогепатитом та стеатозом печінки (СП) [1, 2, 22, 23]. В якості несприятливих факторів, які погіршують функціональний стан печінки, сприяють розвитку її ожиріння, та подальшої трансформації стеатозу в стеатогепатит, є наявність супутніх хронічних захворювань різного генезу [14, 19]. Клінічний досвід свідчить, що у значної частини осіб зі СП, що постійно мешкають у великих промислових регіонах, в тому числі у Донбасі, спостерігається наявність хронічного обструктивного захворювання легень (ХОЗЛ) пилової етіології, особливо якщо вони працюють на підприємствах з шкідливими умовами праці [5, 10, 12]. ХОЗЛ в сучасних умовах вважається найбільш розповсюдженою хронічною патологією органів дихання, яке викликає біля 80-85 % летальних вихідів в загальній структурі смертності від патології легень [30].

ХОЗЛ пилової етіології в цілому характеризується не повністю зворотним обмеженням прохідності дихальних шляхів, яке прогресує і асоціюється із незвичною запальною відповіддю легень на дію шкідливих чинників або газів у вигляді дрібнодисперсних

частинок, в тому числі у професійних умовах [5, 24, 28]. ХОЗЛ пилової етіології дуже часто виникає в шахтарів, гірників, робітників залізнорудних шахт, а також серед працівників машинобудівної галузі та обумовлений в етіопатогенетичному плані негативним впливом на органи дихання комплексу шкідливих професійних факторів [10, 24, 26, 28]. 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 регіону [10, 21, 25]. Відомо, що ХОЗЛ пилової етіології в більшості випадків характеризується резистентністю до терапії, яка проводиться, що в теперішній час пов'язують, поперед усього, з порушеннями імунологічного гомеостазу професійного характеру у зв'язку з чим імунологічні аспекти ХОЗЛ, у тому числі у вигляді хронічного пилового бронхіту, за останні роки підлягали детальному вивченню [11, 17, 24, 29].

Відомо, що при коморбідній патології, як правило відмічається погіршення прогнозу перебування однієї зі сполучених хвороб та резистентність до лікування кожної з поєднаних патологій [7]. Тому можна вважати, що вивчення патогенезу коморбідної (сполу-

ченої) патології, зокрема СП на тлі ХОЗЛ пилової етіології дуже важливо для оптимізації методів лікування, профілактики подальшого прогресування та реабілітації хворих з даною поєднаною патологією.

Відомо, що у патогенезі як НАЖХП, так й ХОЗЛ суттєву роль наводиться порушенням імунологічного гомеостазу [1, 20, 25, 31]. Враховуючи значну актуальність проблеми СП та ХОЗЛ для сучасної клінічної медицини, детальне вивчення імунопатогенезу цієї патології представляє не лише науковий інтерес, але має і конкретне практичне значення. В той же час інтимні імунологічні механізми патогенезу при даній коморбідній хронічній патології залишаються недостатньо відомими. Виходячи з сучасних положень клінічної імунології [4, 6], можна вважати, що саме цитокіновий профіль крові (ЦПК) має суттєве значення для загальної характеристики імунопатогенезу більшості хронічних хвороб [3, 27]. Тому ми вважали доцільним проаналізувати рівень прозапальних цитокінів (ЦК) у хворих на СП, сполучений з ХОЗЛ пилової етіології.

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» (№ держреєстрації 0110U009463).

Метою роботи було вивчення концентрації прозапальних ЦК у сироватці крові хворих на СП на тлі ХОЗЛ пилової етіології в динаміці загальноприйнятого лікування.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 40 осіб чоловічої статі у віці від 40 до 59 років, які працюють в умовах шахтного виробництва, в яких було встановлено наявність ХОЗЛ пилової етіології та водночас СП. З них по спеціальностям: працівників ГРОЗ – 12, прохідників – 8, машиністів МГВМ – 1, гірномонтажників – 1, машиністів МПУ – 2, електрослюсарів підземних – 9, мастер-підричників -1, механіків підземних – 1, горноробітників підземних – 1, гірних мастерів -1, начальників підземних дільниць – 4, гірноробітників по ремонту – 2. Стаж роботи у обстежених пацієнтів був: 10-15 років – 2 особи, 16-20 років – 30 осіб, 21-29 років – 8 осіб. Всі обстежені пацієнти постійно мешкали в умовах круїного промислового регіону Донбасу з високим рівнем забруднення навколишнього середовища, що негативно впливало на стан їхнього здоров'я [10].

Діагноз СП був встановлений у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р.) [13, 16] на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних уніфікованих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [18]. Для виключення вірусної етіології 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 СП отримували загальноприйняте лікування, яке включало дієту, спазмолітики, жовчогінні препарати, гепатопротектори (есенціале Н, карсил) засоби симптоматичної терапії [13, 14, 16].

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 [9]. Лікування ХОЗЛ пилової етіології здійснювалось згідно стандартизованих протоколів «Пулмонологія» та включало: 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 (фінісілід 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) [9].

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 [18], які включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз – АЛАТ і АСАТ; вмісту холестерину, β -ліпопротеїдів та альбуміну у сироватці крові, активності ексскреторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутаміл-траспептидази (ГГТТ), показника тимолової проби.

Для реалізації мети роботи обстеженим проводили визначення рівня ЦК у крові методом ІФА на лабораторному обладнанні виробництва фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція), в тому числі на імунферментному аналізаторі PR 2100. Концентрацію прозапальних ЦК (IL-1 β , TNF α) у сироватці крові визначали за допомогою сертифікованих в Україні тест-систем виробництва ТОВ „Протейновий контур” (ProCon) (РФ – СПб): ProCon IL1 β (IL-1 β), ProCon TNF α (ФНО α) [15].

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600 за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica [8].

Отримані дані та їхній аналіз. До початку лікування більшість обстежених хворих на СП на тлі ХОЗЛ пилової етіології скаржилися на наявність тяжкості у правому підребер'ї, пркоту у роті, загальної слабкості, підвищену стомованість, 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 пере-

важно в медіальних зонах на тлі дифузного пневматозу, корні легень посилені, тяжкісті. 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 ступеня – 2 хворих, легенева гіпертензія – 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 частини хворих – розширення внутрішньопечінкових протоків, що було характерним для сонографічної картини стеатозу печінки.

Таблиця. Концентрація прозапальних ЦК (IL-1 β , TNF α) у сироватці крові хворих на СП на тлі ХОЗЛ пилової етіології до початку лікування (M \pm m), пг/мл

Цитокіни, пг/мл	Норма	Хворі на СП на тлі ХОЗЛ пилової етіології (n=40)	P
IL-1 β	18,2 \pm 1,6	55,7 \pm 2,0	<0,001
TNF α	58,0 \pm 1,8	101,4 \pm 3,7	<0,001

Примітка: у табл. 1, 4 стовпчик P відображає вірогідність розбіжностей кожного показника стосовно показника норми.

Дійсно, з таблиці 1 видно, що кратність збільшення рівня IL-1 β у сироватці крові хворих на СП на тлі ХОЗЛ пилової етіології складала стосовно норми 3,06 рази (P<0,001). Аналогічні дані були встановлені також стосовно вмісту у сироватці крові іншого прозапального ЦК, а саме TNF α (табл. 1). Так, кратність збільшення TNF α в крові хворих на НАСГ стосовно норми складала 1,75 рази (P<0,001). Таким чином, до початку проведення лікування виявлено суттєве підвищення вмісту прозапальних ЦК (IL-1 β , TNF α) у сироватці крові хворих на НАСГ, що свідчить про наявність хронічного запального процесу.

При повторному обстеженні хворих на СП на тлі ХОЗЛ пилової етіології на момент завершення лікування із застосуванням загальноприйнятих препаратів, було встановлено, що лише у 6 (18,8%) осіб мало місце нормалізація IL-1 β у сироватці крові. В той самий час у решті 26 (81,2%) обстежених хворих, відзначалися збільшення відносно норми концентрації прозапального ЦК IL-1 β у сироватці крові.

Близькі дані отримані нами також відносно вмісту у сироватці крові хворих на СП на тлі ХОЗЛ пилової етіології також іншого прозапального ЦК – TNF α . Так, на момент завершення лікування повна нормалізація вмісту TNF α у сироватці крові обстежених хворих відмічена лише в 7 осіб (21,9%) та суттєве зниження значень даного показника мало місце в 6 обстежених хворих (18,8%).

Таким чином, отримані дані дозволяють вважати, що проведення загальноприйнятого лікування не забезпечує нормалізації концентрації прозапальних ЦК (IL-1 β , TNF α) у сироватці крові обстежених хворих на СП на тлі ХОЗЛ пилової етіології. Можна вважати, що збереження у більшості хворих на СП на тлі ХОЗЛ пилової етіології при виписці зі стаціонару підвищеної концентрації прозапальних ЦК (IL-1 β , TNF α) обумовлює не-

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, показник тимолової проби також був помірно підвищеним та складав від 6,4 од. до 8,8 од. У частини пацієнтів, які були під наглядом, була також помірно збільшена активність екскреторних ферментів – АФ та ГГТП (P<0,05) та в низці випадків відмічалася підвищення рівня холестерину та β -ліпопротеїдів у сироватці крові, що свідчило про наявність холестаτικού компоненту.

При проведенні імунологічного дослідження до початку лікування у хворих на НАСГ, мали місце вірогідні зсуви з боку ЦПК, які характеризувалися підвищенням вмісту у сироватці крові концентрації прозапальних ЦК – як IL-1 β , так і TNF α (таблиця).

обхідність подальшого дослідження особливостей імунопатогенезу даної патології та розробки ефективних способів імунокорекції таких хворих.

Висновки:

1. На момент початку лікування більшість обстежених хворих на СП на тлі ХОЗЛ пилової етіології скаржилися на наявність тяжкості у правому підберез'ї, гіркоту у роті, загальної слабкості, підвищену стомлюваність, зниження працездатності, а також наявність періодичного сухого кашлю, ядухи при звичайних та помірних фізичних навантаженнях.

2. 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, тяжкісті. У переважній частині хворих тінь серця була без змін, купол діафрагми сплюснений, тобто, переважна більшість обстежених пацієнтів мала двусторонній лінійний пневмофіброз та емфізему легень.

3. 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.

4. Біохімічні показники пацієнтів, що знаходилися під наглядом, характеризувалися помірною гіпербілірубінемією, переважно за рахунок підвищення прямої (зв'язаної) фракції білірубину, гіпертрансфераземією (підвищенням активності сироваткових АлАТ та АсАТ), збільшенням показника тимолової проби. У частини хворих виявлялося також підвищення рівня холестерину і β -ліпопротеїдів у сироватці крові, нерідко зростан-

ням активності екскреторних ферментів - ГТТП і ЛФ.

5. При імунологічному дослідженні хворих з загостреним СП на тлі ХОЗЛ пилової етіології до початку проведення лікування було виявлено суттєве підвищення концентрації прозапальних ЦК у сироватці крові - IL-1 β в 3,06 рази, TNF α - в 1,75 рази.

6. При проведенні загальноприйнятого лікування хворих на СП на тлі ХОЗЛ пилової етіології відмічена деяка позитивна динаміка вивчених імунологічних показників, однак у більшості хворих при цьому не відбулося нормалізації концентрації вивчених прозапальних ЦК. Так, лише у 18,8% випадків у хворих на СП на тлі ХОЗЛ пилової етіології відмічалася нормалізація IL-1 β у сироватці крові, а у решті 81,2% - зберігалася вірогідне збільшення концентрації прозапального ЦК IL-1 β у сироватці крові стосовно норми; нормалізація вмісту TNF α у сироватці крові обстежених хворих відмічена лише в 21,9% випадків та суттєве зниження даного показника відносно вихідних значень мало місце у 18,8% випадків.

7. Виходячи з отриманих даних можна вважати, що застосування лише загальноприйнятого лікування не забезпечує відновлення проаналізованих показників імунного гомеостазу, зокрема концентрації прозапальних ЦК (IL-1 β , TNF α) у сироватці крові хворих на СП на тлі ХОЗЛ пилової етіології, що може бути підставою для вивчення доцільності включення сучасних імуноактивних препаратів до комплексу лікування таких хворих з метою нормалізації вивчених показників.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Бабак О.Я. Причины и метаболические последствия неалкогольной жировой болезни печени / О.Я. Бабак // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4 (54). – С. 8-16.
2. Буеверов А.О. Жирная печень: причины и последствия / А.О. Буеверов // Практикующий врач. – 2006. - № 1. - С. 36-38.
3. Возианов А.Ф. Цитокины. Биологические и противовоспалительные свойства / А.Ф. Возианов, А.К. Бутенко, К.П. Зак. – Киев: Наукова думка, 1998. – 313 с.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. - [4-е изд.]. – Киев, Полиграф Плюс, 2010. – 552 с.
5. Карнаух Н.Г. Актуальные вопросы пылевой патологии легких / Н.Г. Карнаух, Т.А. Ковальчук. – Киев: Книга, 2004. – 104 с.
6. Клиническая иммунология и аллергология / под ред. Г. Лолора, Т. Фишера и Д. Адельмана: пер. с англ. – М.: Практика, 2000. – 806 с.
7. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний / А.А. Крылов // Клиническая медицина. – 2000. – № 1. – С. 56 – 58.
8. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Моршон, 2000. – 320 с.
9. Наказ МОЗ України №128 від 19.03.2007 « Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Ппульмонологія». – Київ.: Велес, 2007. – С.105-146.
10. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого района / И.С. Киреева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко, С.М. Могильный // Довкілля та здоров'я. –1997. – № 3. – С. 33-35.
11. Подсевакина С.А. Иммунологические аспекты клиники хронического обструктивного бронхита у работников гранитных карьеров // Подсевакина С.А. // Український медичний альманах. – 2004. – Т. 7, № 1. – С. 137-138.
12. Порівняні дані про розповсюдженість хвороб органів дихання і медичну допомогу хворим на хвороби пильмо-

нологічного та алергологічного профілю в Україні за 2007-2008 рр. / за ред. Ю.І. Фещенка. – Київ, 2009 – 47 с.

13. 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.

14. Степанов Ю.М. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит: современный взгляд на патогенез, диагностику и лечение / Ю.М. Степанов, А.Ю. Філіпова // Здоров'я України. – 2004. – № 18 (103). – С. 20-21.

15. Тест системы ProCon IL1 β (ИЛ-1 β), TNF α (ФНО α), IL4 (ИЛ-4), IL10 (ИЛ-10) [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.protc.spb.ru/russian.html>.

16. Ткач С.М. Современные подходы у диагностике и лечению стеатогепатитов/ С.М. Ткач // Сучасна гастроентерологія. – 2007. – № 6 (38). – С.25-29.

17. 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.

18. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации // под ред. Л.А. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.

19. Фадеенко Г.Д. «Жировая печень»: этиопатогенез, диагностика, лечение / Г.Д. Фадеенко // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – №3 (13). – С. 9 – 17.

20. Фадеенко Г.Д. Патологические и молекулярные механизмы развития стеатоза и стеатогепатита / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко, С.В. Виноградова // Сучасна гастроентерологія. – 2005. – № 3 (23). – С. 88 – 95.

21. Фещенко Ю.І. ХОЗЛ в Украине: проблемы и пути решения / Ю.І. Фещенко // Здоров'я України. – 2009. - № 9/1. – С. 3-4

22. Філіпов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скірда, А.М. Петручак // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3 – 9.

23. Філіпов Ю.О. Хвороби органів травлення в Україні: якість медичної допомоги населенню / Ю.О. Філіпов // Новості медицини і фармації. – 2008. - № 239. – С. 6-7.

24. Хронический профессиональный бронхит у работников угледобывающих предприятий: роль эндогенных факторов / Н.И. Гафаров, В.В. Захаренков, Н.И. Панёв, А.В. Бурлейн // Медицина труда и промышленная экология. - 2010. - № 3. - С. 37-40.

25. Чучалин А.Г. Современный взгляд на хронические обструктивные болезни легких / А.Г.Чучалин, С.И. Овчаренко // Врачебное дело. – 2006. – № 5. – С. 4-10.

26. 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 промышл. эколог. - 2010. - № 5. - С. 23-27.

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

28. 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.

29. 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.

30. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)/Global strategy for diagnosis, management and prevention of obstructive pulmonary disease // Режим доступа: http://who.int/respiratory/copt/GOLD_WR_06.pdf.

31. 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.

Надійшло 15.10.2011 р.
Рецензент: доц. В.М.Волошин