портальной, печеночной гемодинамики и структурных изменения печени при неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП). Показано, что сочетание НАЖБП с гипертонической болезнью или ишемической болезнью сердца приводит к увеличению размеров печени, расширению печеночных и воротной вен, изменению количественных параметров, характеризующих структуру паренхимы печени, нарушению функции печени и портальной гемодинамики. Изменения портальной гемодинамики и артериального кровотока у этих больных характеризуются тенденцией к увеличению диаметра воротной вены, снижением линейной скорости кровотока в ней, повышением индекса периферического сопротивления и представляют собой универсальный механизм ремоделирования органа-мишени печени и его сосудистого русла.

Summary

STATE OF PORTAL CIRCULATION IN PATIENTS WITH NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

Kozlov A.P.

Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, portal blood flow, hypertension, coronary heart disease, chronic heart failure

This article presents the results of research aimed to study the characteristics of portal hepatic hemodynamics and structural changes in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). It has been shown the association of NAFLD with hypertension or coronary heart disease leads to increased size of the liver, enlargement in hepatic and portal veins, changes in quantitative parameters that characterize the structure of the liver parenchyma, disturbances of hepatic and portal hemodynamics. Changes in portal hemodynamics and arterial blood flow in these patients are characterized by a tendency to increase the diameter of the portal vein, reduction of linear blood flow rate within it, increased peripheral resistance index and represent a universal mechanism for remodeling of the liver as a target organ and its vasculature.

УДК: 616.36-004.2-092:575.113:576.8.095.52

Колеснікова О.В.

ЗВ'ЯЗОК ПОЛІМОРФНОГО ГЕНА PNPLA3 З РОЗВИТКОМ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ

ДУ «Інститут терапії ім. Л. Т. Малої НАМН України», м. Харків

У статті представлені результати дослідження, метою якого було виявлення зв'язку розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП) з поліморфізмом гена PNPLA3. Показано, що носійство G-алеля rs738409 створює передумови для розвитку НАЖХП. Генетичний поліморфізм гена PNPLA3 асоційований з рівнями АСТ, АЛТ, ГГТП, загальним холестерином, тригліцеридами та % жиру в печінці. Отримані дані дозволили припустити участь гена PNPLA3 не тільки в розвитку, але і прогресуванні НАЖХП.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, PNPLA3, асоціація розвитку.

Вступ

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) є найбільш поширеним хронічним захворюванням печінки і зустрічається більш ніж в 25% випадків серед дорослого населення і 38% - серед дітей, які страждають ожирінням [1]. Крім того, НАЖХП тісно поєднана з інсулінорезистентністю і атеросклерозом і є незалежним фактором ризику як загального, так і вісцерального ожиріння [2]. НАЖХП стає все більш залученої в патогенез поширених метаболічних нозологій - цукрового діабету 2 типу та серцево-судинних захворювань. Провідну роль у молекулярних механізмах формування НАЖХП займає окислення вільних жирних кислот і накопичення жиру в печінці, який експресує адіпоцитокіни. При метаболічному синдромі адіпоцити стають перевантажені жиром і де-диференціюються. Вони постійно звільняють вільні жирні кислоти (ВЖК) та рекрутують макрофаги. Вісцеральна жирова тканина за своєю суттю де-диференціюється і піддається запаленню [3].

Вагомі докази того, що зміна відповіді на накопичення жиру сприяє розвитку НАЖХП, отримані завдяки ідентифікації людського генетичного поліморфізму. Генами, що беруть участь в розвитку НАЖХП, вважають ті, які пов'язані з розподілом ліпідів, обміном ліпопротеїдів (наприклад, аполіпопротеїну С3), і рівнем адипонектину. Найбільший інтерес представляє дослідження визначення одно-нуклеотидного поліморфізму, rs738409 (G алелі), який кодує перехід ізолейцину в метіонін (I148M) в гені позначеному як PNPLA3, також званого адіпонутрін-3. Останні геном-асоційовані дослідження показали, що генетичні зміни rs738409 (I148M) в PNPLA3 впливають на формування НАЖХП та плазмові рівні ферментів печінки [4]. Однак, зв'язки rs738409 з розвитком і тяжкістю НАЖХП поки суперечливі. У цьому зв'язку метою дослідження стало виявлення асоціації між rs738409 в PNPLA3 і розвитком НАЖХП.

Робота виконана в рамках НДР відділу захворювань печінки і шлунково-кишкового тракту «Розробити способи виявлення та профілактики неалкогольної жирової хвороби печінки на основі вивчення клінічних, фено-і генотипових особливостей у пацієнтів з метаболічним синдро-

мом», номер державної реєстрації 0110U002879.

Матеріали та методи дослідження

Об'єктом дослідження були 102 пацієнта НАЖХП, середній вік яких склав (43,6 ± 3,8) року, з них 58 чоловіків і 38 жінок. У 82 (85,4%) пацієнтів мала місце надлишкова маса тіла, у 54 – (56,2%) - діагностували порушення вуглеводного обміну у вигляді порушення толерантності до вуглеводів або цукрового діабету 2 типу (ЦД-2). Клінічні ознаки артеріальної гіпертензії було виявлено у 52 (54,2%) пацієнтів НАЖХП, дисліпідемії - у 48 (50,0%), ішемічної хвороби серця - у 34 (35,4%). Всі обстежені пацієнти мали різного ступеня вираженості кардіоваскулярний ризик, відповідно до критеріїв ESC, 2012. Контрольну групу склали 20 здорових осіб. Всім пацієнтам, які були включені у дослідження, на підставі проведеної комп'ютерної томографії (КТ) встановлено діагноз стеатоз печінки за критеріями, запропонованими Birnbaum B. et. al, 2007. Всі пацієнти вживали менше 20 г/день етанолу, не мали ознак хронічного вірусного В, С, Д гепатиту; аутоімунного та лікарського гепатиту, хвороби Коновалова-Вільсона, ідіопатичного гемохроматозу, вродженої недостатності α1-антитрипсину.

Дослідження гепатобіліарної системи проводили на ультразвуковому сканері "Phiips-IU" (США), конвексним мультичастотним датчиком 2-5 МГц. Для визначення області абдомінальної вісцеральної і підшкірної жирової тканини (ВЖТ та ПЖТ, відповідно), а також жиру в печінці використовували результати сканограмми, які були отримані при проведенні комп'ютерної томографії за допомогою комп'ютерного томографа HiSpeed CT/e Dual General Electric, США, на рівні пупка.

Для оцінки функціонального стану печінки проводилися дослідження пігментного, ферментативного обмінів за стандартними загальноприйнятими методиками. У всіх пацієнтів ферментативним методом на автоаналізаторі "Humalyser" (фірми "Human" - Німеччина) визначали рівень загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) та тригліцеридів (ТГ).

Молекулярно-генетичне тестування ДНК виконували методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Методичною основою генотипування була тетрапраймерная полімеразна ланцюгова реакція з використанням двох внутрішніх аллель-специфічних праймерів: PNPLA3 738409 R 5'- TTGGTATGTTCCTGCTTCATC -3', PNPLA3 738409 F snp 5'- ATAAGGCCACTGTAGAAGGGC-3'; та двох зовнішніх праймерів: PNPLA3 738409 F 5' – ACATGCAGTAAGTTTTGCTGCC -3', PNPLA3 738409 R 5' – TTAACCTACTCTGTGCAAAGGG -3'.

Метод дозволяє ампліфікувати фрагменти ДНК різної довжини, відповідні альтернативним аллелям. Кожен зовнішній праймер в поєднанні з відповідним йому внутрішнім праймером ініціює ампліфікацію аллель-специфічних фрагментів (242 п.н.- норма и 151 п.н.- мутація).

Також використано праймер з додатковим, навмисно сформованим мисматчем по сусідству з аналізованим поліморфним сайтом з метою підвищення селективності фермент-залежних реакцій. PNPLA3 738409 SNP 5'-TTGGTATGTTCCTGCTTCATG -3'. Праймер ініціює ампліфікації аллель-специфічного фрагмента (242 п. н.-мутація). Дизайн олігонуклеотидних праймерів для проведення полімеразної ланцюгової реакції здійснювався за допомогою програми Vector NTI ("Invitrogen") та інформаційного ресурсу NCBI. Достовірність отриманих результатів була підтверджена повторним генотипуванням випадкових зразків методом секвенування за Сенгером.

Фіксування результатів проводилося за допомогою стандартної гель-документувала системи з використанням програмного забезпечення Vitran Photo.

Для статистичної обробки використовувався пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 6.0. Для дослідження впливу незалежної змінної на залежну застосовувалися непараметричні аналоги дисперсійного аналізу – критерій Краскела – Уолліса і медіанний тест. Для отримання достовірності відмінностей між групами, які представлені альтернативної варіацією, використовувався точний метод Фішера.

Результати та їх обговорення

Аналіз розподілу частот генотипів поліморфного маркера PNPLA3 (rs 738409) показав, що у пацієнтів НАЖХП вірогідно превалює алель G (χ^2 =14,10; p=0,0017), та генотипи GG та GC, які зустрічалися у 52,94% та 41,17% хворих, відповідно, χ^2 =22,30; p=0,0001 (табл.1).

Таблиця 1.
Розподіл частот алелей та генотипів поліморфного маркера rs 738409 гена PNPLA3 в групах здорових та хворих на НАЖХП

Алелі та генотипи	без НАЖХП	з НАЖХП	Всього носіїв
Алель G	24 (80,00%)	94 (92,15%)	118
критерій χ^2 14,10; p=0,0017			
Алель C	21 (70,00%)	48 (47,05%)	69
критерій χ^2 14,90; p=0,0011			
GC	15 (50,00%)	42 (41,17%)	57
GG	9 (30,00%)	54 (52,94%)	63
CC	6 (20,00%)	6 (5,88%)	12
Всього пацієнтів	30	102	132
критерій χ^2 22,30; p=0,0001			

Для виявлення можливо існуючого взаємозв'язку між поліморфним маркером PNPLA3 та метаболічними показниками нами було оцінено стан жирової тканини та функційний стан печінки, показники ліпідного спектру в залежності від генотипу PNPLA3 (rs 738409) у пацієнтів НАЖХП, табл 2.

Таблиця 2.
Порівняльна характеристика змісту метаболічних показників у хворих НАЖХП в залежності від генотипів PNPLA3 (rs 738409)

Показник	Статистичні показники						
	Середнє	Медіана	Мінімум	Максимум	Ниж. кварт.	Верхн. кварт.	Станд. відх.
GG генотип							
Показники жирової тканини							
%ЖМТ	33,37	34,30	22,40	44,60	29,20	37,40	5,15
ВЖТ/ЖТ	0,18	0,20	0,02	0,39	0,09	0,27	0,10
% жиру у печінці	10,21	10,20	3,20	19,30	8,20	13,30	3,65
Показники функційного стану печінки та ліпідного спектру							
АСТ	0,48	0,42	0,10	1,78	0,24	0,60	0,35
АЛТ	0,81	0,64	0,14	2,70	0,47	1,00	0,58
ГГТП	81,52	68,50	0,70	510,00	38,00	107,00	82,08
ЛФ	1760,1	1780,0	0,65	2777,0	1580,0	1950,0	427,5
ЗХС	5,61	5,41	2,93	7,57	4,85	6,53	1,10
ТГ	1,78	1,70	0,30	4,53	1,00	2,15	0,90
GC генотип							
Показники жирової тканини							
%ЖМТ	33,05	34,20	22,80	44,50	30,60	36,50	4,75
ВЖТ/ЖТ	12,12	10,82	4,92	21,71	8,41	16,81	4,66
% жиру у печінці	9,94	9,80	2,10	18,30	8,30	12,40	3,47
Показники функційного стану печінки та ліпідного спектру							
АСТ	0,51	0,49	0,10	0,96	0,37	0,68	0,22
АЛТ	0,84	0,81	0,28	2,00	0,54	1,10	0,42
ГГТП	65,6	54,0	23,0	112,0	37,00	101,0	30,86
ЛФ	1904,0	1860,0	1440,0	2400,0	1758,0	2020,0	228,04
ЗХС	5,68	5,88	0,98	7,20	5,06	6,46	1,06
ТГ	2,05	1,90	0,33	4,83	1,32	2,38	0,94
CC генотип							
Показники жирової тканини							
%ЖМТ	32,78	32,40	28,50	37,60	31,50	34,30	2,81
ВЖТ/ЖТ	0,22	0,23	0,07	0,34	0,21	0,26	0,08
% жиру у печінці	6,48	6,55	3,60	7,80	7,60	6,80	1,17
Показники функційного стану печінки та ліпідного спектру							
АСТ	0,61	0,51	0,36	1,20	0,47	0,58	0,28
АЛТ	0,75	0,61	0,20	1,76	0,54	0,79	0,49
ГГТП	76,75	79,50	63,00	85,00	69,00	84,50	9,07
ЛФ	1941,3	1857,5	1600,0	2450,0	1720,0	2162,5	320,3
ЗХС	5,43	5,49	4,64	6,32	4,91	5,72	0,56
ТГ	1,63	1,50	0,79	3,28	0,82	1,90	0,86

Виявилося, що достовірне підвищення показників АСТ, АЛТ, ГГТП реєструвалося у пацієнтів НАЖХП, носіїв генотипів GG, GC, табл. 3. У цій же категорії пацієнтів відзначалося достовірно підвищення % жиру у печінці, ЗХС та зниження ТГ в порівнянні з носіями CC генотипу. Все це підтверджує роль накопичення жиру у механізмах розвитку НАЖХП.

Отримані дані дозволили виявити наявність асоціації між показниками функційного стану печінки та ліпідного профілю з розвитком НАЖХП.

Таблиця 3

Достовірність відмінностей (p) досліджуваних показників у хворих НАЖХП в залежності від генотипів GG, GC, CC (критерій Краскела – Уолліса)

Показник	Рівень значущості
% жиру печінці	0,0152
АСТ	0,0011
АЛТ	0,0073
ГГТП	0,0002
ЗХС	0,0002
ТГ	0,0001

Дані, які представлені в табл. 3, свідчать про участь АСТ, АЛТ, ГГТП, ЗХС, ТГ та жиру печінки як в ініціації, так і в подальшому формуванні НАЖХП.

Нами показано, що пацієнти НАЖХП, які є носіями GG, GC генотипу PNPLA3 rs 738409, в порівнянні з носіями CC генотипу, мають більшу ймовірність розвитку НАЖХП, що підтверджується не тільки значеннями АСТ, АЛТ, ГГТП, ЗХС, ТГ, але і показником % жиру у печінці.

Асоціація rs738409 з АЛТ і АСТ залишається спірною. У вихідців з Латинської Америки [3], аргентинців та італійців з НАЖХП [5] виявлялося, що G-аллель rs738409 був пов'язаний з підвищенням рівня АЛТ. У фінських осіб [6], італійців з ожирінням [7] G-аллель rs738409 істотно пов'язано з підвищенням рівнів АСТ. Тим не менш в афро-американської та німецької [8] популяції rs738409 не пов'язаний ні з рівнями АЛТ або АСТ. У нашому дослідженні знайдено зв'язок між G-аллелем rs738409 та підвищенням рівнів АЛТ і АСТ. Це може бути обумовлено тим, що в інших дослідженнях об'єктом були окремо хворі на ожиріння або НАЖХП; концентрації АЛТ і/або АСТ не відображали поширеність порушень та тяжкість НАЖХП в різних дослідженнях. Крім того, ймовірно, отримані дані можуть відрізнятися між різними етнічними групами, тому що частоти зустрічаємості G-алеля rs738409 в різних популяціях – різні.

Kollerits і співавт. [9] повідомили, що G-аллель rs738409 було пов'язано з низьким рівнем загального холестерину і ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), але не з ХС ЛПВЩ і тригліцеридами. Speliotes і співавт. [10] зазначив, що G-алель пов'язан зі зниженням тригліцеридів при НАЖХП. У нашої вибіркової сукупністі, G-аллель rs738409 був пов'язаний зі зниженням рівня тригліцеридів у пацієнтів НАЖХП. Зниження рівня тригліцеридів при НАЖХП асоційоване з G-алелем може бути пов'язано із скороченням виробництва тригліцеридів у зв'язку з наявністю фіброзу при НАЖХП.

Результати нашої роботи відносно асоціації накопичення жиру в печінці та rs738409 узгоджуються з експериментальними та клінічними дослідженнями, що вказують на зв'язок між rs738409 і накопичення жиру в печінці, припускаючи, що I148 варіант M може вплинути на накопичення ліпідів в жирної печінці.

Таким чином, ми вважаємо, що PNPLA3 викликає ожиріння печінки та призводить до формування подальшого розвитку НАЖХП.

Висновки

1. G-алель rs738409 надає сприйнятливі передумови для розвитку НАЖХП.
2. У хворих НАЖХП SNP rs738409 PNPLA3 пов'язано з плазмовою концентрацією АЛТ, АСТ, ГГТП, загальним холестерином , тригліцеридами та вмістом жиру у печінці.
3. PNPLA3, ймовірно, може бути залученим у прогресування НАЖХП.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку повинні базуватися на вивченні ролі генів-кандидатів розвитку НАЖХП на більшому обсязі вибірки, їх зв'язку не тільки з метаболічними показниками, але із маркерами фіброзу печінки.

Література

1. Larter C.Z. A fresh look at NASH pathogenesis. Part 1: The metabolic movers / C.Z.Larter, S.Chitturi, D.Heydet [et al.] // J. Gastroenterol. Hepatol. - 2010. – V.25. – P. 672-690.
2. Musso G. Non-alcoholic fatty liver disease from pathogenesis to management: an update / G.Musso, R.Gambino, M.Cassader // Obes. Rev. – 2010. – V.11. – P. 430-445.
3. Romeo S. Genetic variation in PNPLA3 confers susceptibility to nonalcoholic fatty liver disease / S.Romeo, J.Kozlitina, C.Xing [et al.] // Nat. Genet. – 2008. – V.40. – P. 1461-1465.
4. Kamatani Y. Genome-wide association study of hematological and biochemical traits in a Japanese population / Y.Kamatani, K.Matsuda, Y.Okada [et al.] // Nat. Genet. – 2010. – V. 42. – P. 210-215.
5. Sookoian S. A nonsynonymous gene variant in the adiponutrin gene is associated with nonalcoholic fatty liver disease severity / S.Sookoian, G.O. Castaño, A.L. Burgueño [et al.] // J. Lipid. Res. – 2009. – V. 50. – P. 2111-2116.
6. Kotronen A. A common variant in PNPLA3, which encodes adiponutrin, is associated with liver fat content in humans / A.Kotronen, L.E. Johansson, L.M. Johansson [et al.] // Diabetologia. – 2009. –V.52. – P. 1056-1060.
7. Romeo S. Morbid obesity exposes the association between PNPLA3 I148 M (rs738409) and indices of hepatic injury in individuals of European descent / S. Romeo, F. Sentinelli, S. Dash [et al.] // Int. J. Obes. (Lond.). – 2010. – V. 34. – P.190-194.
8. Kantartzis K. Dissociation between fatty liver and insulin resistance in humans carrying a variant of the patatin-like phospholipase 3 gene / K. Kantartzis, A. Peter, F. Machicao [et al.] // Diabetes. – 2009. – V. 58. – P. 2616-2623.
9. Kollerits B. Genetic evidence for a role of adiponutrin in the metabolism of apolipoprotein B-containing lipoproteins / B.Kollerits, S.Coassin, N.D. Beckmann et al. // Hum. Mol. Genet. – 2009. – V. 18. – P. 4669-4676.
10. Speliotes E.K. PNPLA3 variants specifically confer increased risk for histologic nonalcoholic fatty liver disease but not metabolic disease / E.K.Speliotes, J.L. Butler, C.D. Palmer [et al.] // Hepatology. – 2010. – V. 52. – P. 904-912.

Реферат

СВЯЗЬ ПОЛИМОРФНОГО ГЕНА PNPLA3 С РАЗВИТИЕМ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ

Колесникова Е.В.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, PNPLA3, ассоциация развития.

В статье представлены результаты исследования, целью которого было выявление связи развития неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с полиморфизмом гена PNPLA3. Показано, что носительство G-аллеля rs738409 создает предпосылки для развития НАЖБП. Генетический полиморфизм гена PNPLA3 ассоциирован с уровнями АСТ, АЛТ, ГГТП, общим холестерином, триглицеридами и % жира в печени. Полученные данные позволили предположить участие гена PNPLA3 не только в развитии, но и прогрессировании НАЖБП.

Summary

RELATION BETWEEN PNPLA3 POLYMORPHIC GENE AND THE DEVELOPMENT OF NON-ALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE
Kolesnikova O.V.
Keywords: non-alcoholic fatty liver disease, PNPLA3, development association.

This paper presents the findings of the investigation aimed to determine the relationship between the development of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and PNPLA3 polymorphism. It has been shown that carriage of G-allele rs738409 predisposes tor the development of NAFLD. Genetic polymorphism of the PNPLA3 gene is associated with levels of AST, ALT, GGT, total cholesterol, triglycerides, and liver fat. These data allow us to suggest the participation of the PNPLA3gene not only in the development but also in the progression of NAFLD.

УДК: 616.24-002.5:612.017

Кужко М.М., Бутов Д.О.

ОСОБЛИВОСТІ ПРОДУКЦІЇ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

ДУ «Національний інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф. Г. Яновського НАМН України», м. Київ,
Харківський національний медичний університет

Метою роботи було вивчення стану показників цитокінів (інтерлейкін (ІЛ)-2, ІЛ-4 та ІЛ-8) у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТБЛ). Проведено дослідження ІЛ-2, ІЛ-4 та ІЛ-8 у 180 людей, з них 30 відносно здорових донорів та 150 хворих на ВДТБЛ. На підставі результатів проведеного імуноферментного дослідження у хворих на ВДТБЛ до початку лікування ми спостерігали підвищення показників ІЛ-2, ІЛ-8 та зниження ІЛ-4 у зрівнянні з відносно здоровими донорами. Після проведеної двохмісячної стандартної антимікобактеріальної терапії встановлено достовірне зниження показників ІЛ-2, ІЛ-8 та підвищення ІЛ-4 у хворих на ВДТБЛ. Приведені показники можуть характеризувати субпопуляційну кількість та активність Т-хелперів.

Ключові слова: туберкульоз легень, цитокіни, інтерлейкін-2, інтерлейкін-4, інтерлейкін-8.

Вступ

Імунна система організму, в якій істотну роль виконують легені, забезпечує системні та місцеві реакції на антигенний вплив різного генезу. У їх реалізації беруть участь різноманітні клітинні елементи (лімфоцити, фагоцити, еозинофіли, базофіли, тромбоцити, ендотеліоцити, епітеліоцити, фібробласти та ін.) і гуморальні фактори (цитокіни, медіатори, біологічно активні речовини, молекули адгезії та ін.). Характер імунної відповіді залежить від виду антигену, його дози, тривалості впливу, а також функціонального стану різних ланок імунної системи, тісно взаємодіє з іншими системами організму (ендокринною, нервовою). Клітинна взаємодія в імунній відповіді забезпечується системою цитокінів. Цитокіни - продукти секреції клітин, що беруть участь в імунних процесах, визначаючи клітинну взаємодію. Мають про- і протизапальну, імуностимулюючу, імуносупресивну, гемопоетичну дію. Діють через рецептори на поверхні клітин-мішеней [12].

Дослідження цитокінів стає невід'ємною частиною імунологічних досліджень у клініці. Характер та інтенсивність імунної відповіді залежить від оцінки профілів цитокінів, дозволяє одержати інформацію про функціональну активність різних типів імунокомпетентних клітин, про виразність запального процесу і його прогноз, про співвідношення процесів активації Т-хелперів [13,16], про ефективність застосування нових імуномодулюючих препаратів [4,6], а також про моніторинг проведеної терапії [3,11].

На думку деяких авторів, одними з основних цитокінів при туберкульозному запаленні є інтерлейкін (ІЛ) -2, ІЛ-4 та ІЛ-8 [3,11,16].

Основними цитокінопродукуючими лімфоцитами є Т-хелпери (Th). За спектром цитокінів, що вони синтезують, Th відносять до різних субпопуляцій. ІЛ-2 продукується активованими Th1, цей цитокін стимулює імунну відповідь за рахунок активації Т-клітинних популяцій, стимулює синтез інтерферону-γ та фактору некрозу пухлин (TNF) [1,4], є фактором росту і диференціровки В-лімфоцитів, бере участь у реалізації імунного захисту і протипухлинної резистентності [1,4]. У протитуберкульозному захисті він приймає участь, головним чином, у реакціях гіперчутливості уповільненого типу, активує цитотоксичні Т-клітини, моноцити та макрофаги, які підвищують синтез та секрецію TNF-α, ІЛ-6, ІЛ-8 [1].

Продукт Th 2 клітин – ІЛ-4 є сильним ростовим фактором для В-лімфоцитів, який сприяє їх диференціації, активації та розмноженню, підтримує проліферацію клітин, сприяє розвитку алергічних реакцій, володіє протипухлинною дією [1,4,17]. Як функціональний антагоніст цитокінів, що продукуються Th1-клітинами, він інгібує деякі функції макрофагів, секрецію ними ІЛ-1, ІЛ-6, TNF, тим самим здійснюючи протизапальну дію. В той же час ІЛ-4 підвищує цитотоксичну активність макрофагів, посилює їх міграцію у вогнище запалення, підвищує токсичність TNFα, що приводить до фіброзу легень [4,6].

ІЛ-8 – низькомолекулярний цитокін запалення, належить до сімейства хемокінів, продуку-