

**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 for 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 PNPLA3 gene 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-

ється під впливом бактеріальних ендотоксинів та цитокінів, головним чином TNF і IL-1, сприяє активації моноцитів і нейтрофілів, викликає їх хемотаксис до зони запалення [3].

Контроль за розмаїттям субпопуляцій лімфоцитів забезпечує множинність варіантів цитокінової продукції та визначає перевагу Th1 або Th2 типу відповіді клітин на мікобактерії туберкульозу [8,10,14]. Т-хелпери перші розпізнають антигенний пептид, після отримання активуючого сигналу вони диференціюються у Th1 та Th2 типу [15,18]. Активація Th1 веде до формування клітинного імунітету, а активація Th2 опосередковує гуморальний імунітет [7,19]. Th1 в основному продукують ІЛ-2, а Th2 – виробляють ІЛ-4 [5,9,17].

Таким чином, ціллю нашого дослідження є вивчення стану показників цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-4 та ІЛ-8) у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень.

#### Матеріали та методи дослідження

Під нашим спостереженням було 180 людей, з них: 30 практично здорових донорів (контрольна група) і 150 хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (основна група) у віці від 20 до 70 років. Хворі на вперше діагностований туберкульоз легень знаходилися на обстеженні та лікуванні у Обласному протитуберкульозному диспансері №1 м. Харків, Обласній туберкульозній лікарні №1 м. Харків, Обласному протитуберкульозному диспансері №3 м. Зміїв та Обласному протитуберкульозному диспансері №4 м. Ізюм. У всіх хворих спостерігався інфільтративний туберкульоз легень. Стандартна терапія проводилась на інтенсивному етапі лікування 4-5 основними протитуберкульозними препаратами (ізоніазид (0,3 г), рифампіцин (0,6 г), піразинамід (2,0 г), етамбутол (1,2 г) і/або стрептоміцин (1,0 г)) - з подальшим зменшенням інтенсивності лікування.

Всі хворі туберкульозом були обстежені із застосуванням обов'язкових та додаткових методів дослідження.

Рівень цитокінів (ІЛ-2, ІЛ-4 та ІЛ-8) у сироват-

ці венозної крові вимірювався імуноферментним способом з використанням набору для імуноферментного дослідження фірми «Вектор-Бест», (Росія).

Забір крові для дослідження проводився зранку (8-9 годин ранку) натще, у перші дні госпіталізації хворих та через два місяці перебування у стаціонарі. Після забору крові у хворих, всі зразки центрифугували. Виділену сироватку заморожували та одноразово використовували для визначення рівня цитокінів після розморожування.

Результати досліджень хворих обробили з використанням t-критерію Стьюдента [2]. Оцінювали отримані данні з визначенням середнього значення (M) та його стандартного відхилення (m). Різниця вважалася достовірною при значенні t-критерію, яке відповідало 95%, або (p < 0,05).

#### Результати та їх обговорення

До початку лікування у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, спостерігалось достовірне підвищення ІЛ-2, ІЛ-8 та зниження ІЛ-4 при зіставленні з відносно здоровими донорами (контрольна група) (Табл.1).

Після проведеної двохмісячної стандартної терапії стан наведених показників значно змінився. Так, стан ІЛ-2 і ІЛ-8 достовірно знизився у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (основна група). Якщо ми спостерігали зниження вище перерахованих показників під час лікування хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, то вміст ІЛ-4, навпаки, достовірно підвищувався у пацієнтів з вперше діагностованим туберкульозом легень (основна група).

Таким чином, у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (основна група) ми спостерігали достовірне підвищення ІЛ-2, ІЛ-8 та зниження ІЛ-4 при зіставленні з відносно здоровими донорами (контрольна група). При застосуванні стандартної антимікобактеріальної терапії ми спостерігали достовірне зниження ІЛ-2, ІЛ-8, а ІЛ-4 навпаки під впливом протитуберкульозної терапії достовірно підвищувався.

Таблиця 1  
Стан концентрації інтерлейкіну-2, інтерлейкіну-4 та інтерлейкіну-8 у хворих на туберкульоз легень та практично здорових донорів (M ± m)

Групи	n	Інтерлейкін-2, пг/л		Інтерлейкін-4, пг/л		Інтерлейкін-8, пг/л	
		до лікування	через два місяці проведеної терапії	до лікування	через два місяці проведеної терапії	до лікування	через два місяці проведеної терапії
основна	150	35,34±0,71*	27,06±0,93**	10,83±0,36*	21,07±0,49**	21,8±0,3*	17,28±0,24**
контрольна	30	21,6±0,8		29,99±1,27		9,96±0,62	

Примітки: 1. \* – розбіжність достовірна (p<0,05) при зіставленні з практично здоровими донорами (контрольна група).

2. # – розбіжність достовірна (p<0,001) при зіставленні до лікування і через два місяці у хворих на туберкульоз легень (основна група).

#### Висновки

У хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень спостерігається достовірне підвищення ІЛ-2, ІЛ-8 та зниження ІЛ-4 у зрівнянні з відносно здоровими. Стандартна антимікобактеріальна терапія забезпечує досто-

вірне зниження ІЛ-2, ІЛ-8 та підвищення ІЛ-4 в продовж двох місяців лікування.

Таким чином, отримані результати дослідження дають змогу оцінити динаміку імунологічних показників в лікуванні хворих на вперше діагностований туберкульоз легень за рахунок

вимірювання приведених цитокінів, а саме описати характеристику субпопуляції Th за рахунок виробітки тих чи інших цитокінів. Так, на початку лікування секреторна активність та кількість Th1 була підвищена, а Th2 знижена, про що свідчить достовірне підвищення ІЛ-2, ІЛ-8 та зниження ІЛ-4 у зрівнянні з відносно здоровими. Після проведеної терапії впродовж двох місяців секреторна активність та кількість Th1 була знижена, а Th2 підвищена, про що свідчить достовірне зниження ІЛ-2, ІЛ-8 та підвищення ІЛ-4 впродовж двох місяців лікування.

### Література

1. Бережная Н.М. Иммунология злокачественного роста / Н.М.Бережная, В.Ф.Чехун. – К. : Наукова думка, 2005. – 791 с.
2. Лапач С.Н. Статистические методы в медикобиологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К. : Морион, 2000. – 320 с.
3. Панасюкова О. Р. Цитокины і туберкульоз (огляд літератури) [Електронний ресурс] / О. Р. Панасюкова, Л. П. Кадан, 2008. – Режим доступу: <http://www.ifp.kiev.ua/original/2008/panasiukova2008.pdf>.
4. Петренко В.І. Роль цитокінів та застосування їх з метою імунорекції у хворих на туберкульоз легень / В.І. Петренко, Ю.А. Варченко // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ інфекція. – 2010. – № 2 (02). – С.78-85.
5. Рабсон А. Основы медицинской иммунологии / А. Рабсон, А. Ройт, П. Делвз. – М. : Мир, 2006. – 320 с.
6. Сахно Л.В. Интерлейкин-2 в коррекции анергии Т-клеток у больных туберкулезом легких / Л.В. Сахно, М.А. Тихонова, А.А. Остапин [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 1. – Р. 48-52.
7. Свирщевская Е.В. Иммуитет при туберкулезе и аспергиллезе (обзор) / Е.В. Свирщевская, В.С. Митрофанов, Р. И. Шендерова [и др.] // Проблемы медицинской микологии. – 2005. – Т.7, №1. – С. 3-13.
8. Тюлькова Т.Е. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции / Т. Е. Тюлькова, Ю. П. Чугаев, Э. А. Кашуба // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – №11. – С. 48-55.
9. Черноусова Л.Н. Уровень цитокинов при инфицировании ex vivo макрофагов мыши микобактериями туберкулезного комплекса / Л. Н. Черноусова, Т. Г. Смирнова, С. Н. Андреевская [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – №8. – С. 46-48.
10. Хасанова Р.Р. Роль цитокинов в модуляции субпопуляционного состава лимфоцитов крови у больных туберкулезом легких / Р.Р. Хасанова, О.В. Воронкова, О.И. Уразов [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – №3. – С. 31-35.
11. Чернушенко Е.Ф. Цитокины в оценке иммунной системы у больных туберкулезом легких / Е.Ф. Чернушенко, Л.П. Кадан, О.Р. Панасюкова [и др.] // Укр. пульмон. журн. – 2010. – №2. – С. 39-43.
12. Чернушенко Е.Ф. Актуальные проблемы иммунологии во фтизиатрии и пульмонологии / Е.Ф. Чернушенко // Укр.пульмон.журн. – 2003. – №3. – С.94-96.
13. Чернушенко Е.Ф. Противотуберкулезный иммунитет / Е.Ф. Чернушенко, Р.Г. Процюк // Укр. пульмон. журн. – 2010. – №4. – С. 53-58.
14. Kulpraneet M. Cytokine production in NK and NKT cells from Mycobacterium tuberculosis infected patients / M. Kulpraneet, S. Sukwit, K. Sumransurp [et al.] // Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health – 2007. – V. 38, №2. – P. 370-375.
15. Ferraz J.C. Immune factors and immunoregulation in tuberculosis / J. C. Ferraz, F. B. Melo, M. F. Alluquerque [et al.] // Braz. J. Med. Biol. – 2006. – V. 11, № 39. – P. 1387-1397.
16. Kulpraneet M. Cytokine production in NK and NKT cells from Mycobacterium tuberculosis infected patients / M. Kulpraneet, S. Sukwit, K. Sumransurp [et al.] // Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health. – 2007. – V. 38, №2. – P. 370-375.
17. Rook G.A. Th2 cytokines in susceptibility to tuberculosis / G.A. Rook / Curr. Mol. Med. – 2007. – V. 7, № 3. – P.327-337.
18. Stenger S. Immunological control of tuberculosis: role of tumour necrosis factor and more / S. Stenger // Ann Rheum Dis. – 2005. – V. 64, №4. – P. 24-28.
19. Them M.L. The effect of tuberculin testing on the development of cell-mediated immune responses during Mycobacterium bovis infection / M. L. Them, I. C. Hope, M. McAulay [et al.] // Immunol. and Immunopathol. – 2006. –V. 114, № 15. – P. 25-36.

### Реферат

**ОСОБЕННОСТИ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ**  
Кужко М.М., Бутов Д.А.

Ключевые слова: туберкулез легких, цитокины, интерлейкин-2, интерлейкин-4, интерлейкин-8.

Целью работы было изучение состояния показателей цитокинов (интерлейкин (ИЛ) -2, ИЛ-4 и ИЛ-8) у больных с впервые диагностированным туберкулезом легких (ВДТБЛ). Проведено исследование ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-8 у 180 человек, из них 30 относительно здоровых доноров и 150 больных ВДТБЛ. На основании результатов проведенного иммуноферментного исследования у больных ВДТБЛ до начала лечения мы наблюдали повышение показателей ИЛ-2, ИЛ-8 и снижение ИЛ-4 в сравнении с относительно здоровыми донорами. После проведенной двухмесячной стандартной антимикобактериальной терапии установлено достоверное снижение показателей ИЛ-2, ИЛ-8 и повышение ИЛ-4 у больных ВДТБЛ. Приведенные показатели могут характеризовать субпопуляционное количество и активность Т-хелперов.

### Summary

**FEATURES OF CYTOKINE PRODUCTION IN PATIENTS WITH NEWLY DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS**

Kuzhko MM, Butov DA

Key words: pulmonary tuberculosis, cytokines, interleukin-2, interleukin-4, interleukin-8.

This research was aimed to study the status of cytokines indices (interleukin (IL) -2, IL-4 and IL-8) in patients with newly diagnosed pulmonary tuberculosis (NDPT). The study of IL-2, IL-4 and IL-8 were performed in 180 persons, among whom there were 30 relatively healthy donors and 150 patients with NDPT. Based on the results of research conducted by ELISA in patients with NDPT prior to treatment, we observed an increase in IL-2 and IL-8 indices and decreased IL-4 compared with respect to healthy donors. Following a two-month standard antimycobacterial therapy we found significant reductions in IL-2, IL-8 and increased IL-4 in patients with NDPT. These indices can characterize the number and activity of the subpopulation of T-helper cells.