

12. Richard G. *Fluorescein and ICG angiography*. - Thieme Medical Publishers, Inc., New York, 1998. - 369 p.

13. Jousseaume A. M., Kirchhof B., Gottstein C. *Molecular mechanisms of vasculogenesis and angiogenesis. What regulates vascular growth* // *Ophthalmology*. - 2003. - Vol. 100, № 4. - P. 284-291.

14. Porta M., Kohner E.M. *Screening for diabetic retinopathy in Europe* // *Diabetic Med.* - 1991. - Vol. 8. - P. 197 - 198.

15. Wilkinson C.P., Ferris F.L., Klein R.E. et al. *The Global Diabetic Retinopathy Project Group: Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales* // *Ophthalmology*. - 2003. - Vol. 110. - P. 1677-1682.

#### Резюме

**Спектор А.В.** *Иммунологические критерии прогрессирования течения диабетической ретинопатии.*

Обследовано 176 больных различными формами ДР. С помощью многофакторного математического анализа установлены критерии прогрессирования течения ДР, а именно повышение уровня ЦИК слезы свыше 3,5 г/л и концентрации ФНО $\alpha$  свыше 212,4 пг/мл являются неблагоприятными прогностическими признаками в плане прогрессирования патологического процесса в сетчатке и развития пролиферации.

**Ключевые слова:** диабетическая ретинопатия, циркулирующие иммунные комплексы, цитокины.

#### Резюме

**Спектор О. В.** *Имунологичні критерії прогнозування течії діабетичної ретинопатії.*

Обстежено 176 хворих на різні форми ДР. За допомогою багатфакторного математичного аналізу встановлені критерії прогресування течії ДР, а саме зростання рівню ЦИК слези понад 3,5 г/л та концентрації ФНО $\alpha$  понад 212,4 пг/мл є несприятливими прогностичними показниками в плані прогресування патологічного процесу в сітківці та розвитку проліферації.

**Ключові слова:** діабетична ретинопатія, циркулюючі імунні комплекси, цитокини.

#### Summary

**Spektor A.V.** *Immunological criteria of progressing of current diabetic retinopathy.*

176 patients with different forms of diabetic retinopathy are examined. By the multifactorial mathematical analysis were found criteria of progressing current of DR, namely increase of level of the CIC of tear from above 3,5 g/l and concentration of TNF $\alpha$  over 212,4 pg/ml are adverse bed signs in respect of progressing of pathological process in a retina and developments of proliferation.

**Key words:** diabetic retinopathy, circulatory immune complexes, cytokines.

## ОСОБЛИВОСТІ КЛІТИННОГО ІМУНІТЕТУ ТА ПОЛІМОРФНИХ ВАРІАНТІВ SNP -1082 G $\rightarrow$ A ПРОМОТОРНОЇ ДІЛЯНКИ ГЕНА ІЛ-10 ПРИ НАВИКОВОМУ НЕВИНОШУВАННІ ВАГІТНОСТІ

О.І.Терпиляк, Д.В.Заставна, Я.Ю.Заганяч,  
Н.В. Гельнер, М.Я.Тиркус

Інститут спадкової патології АМН України (Львів)

### Вступ

Причини непліддя - різноманітні і до кінця не з'ясовані, серед яких найбільш загадковою є "поведінка" імунітету. Разом з тим, цілий ряд авторів вважають, що навикове невиношування вагітності (2-а і більше мимовільні викидні на ранніх термінах вагітності в анамнезі) має переважно імунну етіологію і базується на зсуві функціонального балансу Т-лімфоцитів-хелперів в бік клітин 1-го типу [1, 2, 3, 4, 5]. Відомо також, що реалізація схильності організму до того, чи іншого захворювання відбувається при виключній участі генів імунорегуляторних структур, найбільш визначеними серед яких є цитокини. Особливий інтерес викликає протизапальний цитокін інтерлейкін-10 (ІЛ-10). Він є одним з найважливіших регуляторних цитокінів, який в значній мірі визначає напрямок імунної відповіді, під впливом ІЛ-10 пригнічується клітинний імунітет, який регулюється Т-хелперами 1-го типу і стимулюється гуморальна відповідь з участю Т-хелперів 2-го типу, що власне і є необхідною умовою нормального протікання вагітності [5, 6]. Важливим моментом є реалізація сигнального ефекту ІЛ-10 через блокування відповідного механізму, ключовим білком якого є NF $\kappa$ B - універсальний білок ініціалізації експресії генів цитокінів. ІЛ-10 пригнічує активацію цього механізму шляхом інгібуванню І $\kappa$ B ядерного фактору [7].

Промоторна ділянка гена ІЛ-10 (пІЛ-10) містить ряд крап-

кових нуклеотидних варіацій, які відповідають за високу/низьку експресію ІЛ-10, ці ж SNP (single nucleotide polymorphism) формують алелі схильності до ряду захворювань. Найбільш дослідженими є SNP -1082 G→A, -819 T→C та -592 A→C [8], і зокрема показано, що генотип "високої" експресії -1082 GG асоціюється з мимовільними викиднями [9].

**Метою** роботи було вивчення особливостей клітинного імунітету та розподілу поліморфних варіантів SNP -1082 G A промоторної ділянки гена ІЛ-10 в генезі навикового невиношування вагітності.

#### Матеріали і методи дослідження

Імунофенотипування лімфоцитів периферійної крові проводили за допомогою моноклональних антитіл (в-во І-ту імунології АМН, Москва, РФ) непрямим імуофлюоресцентним методом забарвлення клітин в моношарі. Імунологічно обстежено 44 жінки із репродуктивними втратами у I -му триместрі вагітності. Контролем слугували жінки із здоровими дітьми (33 жінки). Досліджувану промоторну ділянку гена ІЛ-10, що містить SNP 1082-G→A, ампліфікували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) згідно методу, описаного Giordani L. et al. [10] з використанням реактивів "МВІ Fermentas". Детекцію SNP - 1082 G A проводили методом ПДРФ з використанням ендонуклеази рестрикції Eam1401 ("МВІ Fermentas") згідно інструкцій фірми-виробника. Фрагменти ПЛР- продукту, отримані методом ПДРФ, розділяли у агарозному гелі (3%, 0,5 мг бромистого етидію). Всього обстежено 50 сімей (100 осіб). Контроль склав 73 особи без обтяженого анамнезу. Отримані дані піддавались обробці методами варіаційної статистики: визначали критерій Пірсона  $\chi^2$  [11].

#### Отримані результати та їх обговорення

Стан клітинного імунітету у жінок з навиковим невиношуванням вагітності (ННВ) вивчено з використанням наступних моноклональних антитіла: CD3, CD4, CD8, DR, CD19, CD20, CD16. За їх допомогою визначали субпопуляції лімфоцитів (таблиця 1).

Таблиця 1

Кластер диференціації	Субпопуляції лімфоцитів
CD3	T-клітини зрілі
CD4	T-хелпери
CD8	T-супресори/цитотоксичні
DR	Моноцити, В-клітини, T-активовані клітини
CD19	В-клітини
CD20	В-клітини
CD16	Натуральні кіллери

Результати проведених досліджень наведені в таблиці 2.

Таблиця 2

#### Фенотипічний профіль лімфоцитів у жінок з навиковим невиношуванням вагітності

Кластери диференціації	Обстежена група, n=44	Межі норми n=33	Коефіцієнт Стьюдента	P
	Позитивні клітини, %			
<b>T-клітинні маркери</b>				
CD3	57,8±3,1	58,9±3,2	0,41	>0,05
T-клітини зрілі				
CD4	31,8±2,6	36,7±3,2	2,25	<0,05*
T-хелпера /індукт.				
CD8	18,5±2,9	17,7±2,8	0,32	>0,05
T-супрес./цитотокс				
<b>В-клітинні маркери</b>				
DR	11,3±2,0	13,7±3,7	1,27	>0,05
CD19	10,3±2,5	12,6±2,5	1,21	>0,05
CD20	9,5±1,6	15,6±6,3	2,43	<0,05*
<b>Натуральні кіллери (NK)</b>				
CD16	11,2±3,05	16,1±2,7	2,18	<0,05*
<b>Імунорегуляторний індекс</b>				
CD4/CD8	2,2±0,7	2,2±0,3	0,006	>0,05

**Примітки:** \* - статистично вірогідна різниця у порівнянні з контрольною групою

Як видно, при ННВ (всього обстежено 44 жінки) імунофенотипічний профіль вказує на занижений рівень В-клітинних

маркерів. Зокрема, достовірно нижчий рівень експресії CD20-рецепторів. Такі зміни можуть свідчити про порушення механізмів продукції антитіл. Привертає увагу, також, занижений рівень Т-хелперів/індукторів (CD4) при нормальній експресії Т-супресорів/цитотоксичних (CD8). Вказані імунорегуляторні Т-лімфоцити є важливою ланкою клітинного імунітету. Так, Т-хелпери/індуктори виконують функцію допоміжних клітин для В-лімфоцитів. Вони є головними індукторами в імунних реакціях, допомагають В-лімфоцитам у взаємодіях з Т-клітинозалежними антигенами. Окрім цього, Т-хелпери/індуктори продукують лімфокіни (LGL, IL3, IL4, IL5), якими вони регулюють імунні дії макрофагів при гіперсенситивності сповільненого типу і протимікробній дії. Однією з останніх гіпотез, що описує зміни регуляторних механізмів імунної системи, є гіпотеза про переключення імунної відповіді з участю Т-хелперів 1-го порядку (Th1) на імунну відповідь з участю Т-хелперів 2-го порядку (Th2). Встановлено, що Th2-тип відповіді, який забезпечує переважно гуморальні реакції імунітету сприяє збереженню вагітності. На противагу цьому, Th1-тип відповіді стимулює клітинний ланцюг імунітету і є згубним для плоду [12-15].

Т-супресори/цитотоксичні пригнічують реактивність організму до Т-незалежних антигенів, пригнічують дію В-клітин і, тим самим, спричиняють зменшену продукцію антитіл. Т-цитотоксичні клітини без допомоги макрофагів здійснюють цитотоксичну дію, обумовлену лімфотоксинами та перфоринами.

Таким чином, будь-яка зміна в кількості або активності CD4 клітин приводить до порушення механізмів імунної відповіді. В нашому випадку у жінок з репродуктивними втратами I-го триместру (ННВ) популяція Т-хелперів є заниженою, що може приводити до неповноцінної імунної відповіді.

Прикладом системних порушень регуляції функції імунної відповіді при невиношуванні вагітності, за даними літератури, є зміна цитотоксичної активності NK-клітин - натуральних кіллерів [16-20]. У нашому випадку (див. табл.2) показник експресії CD16 - натуральних кіллерів є вірогідно заниженим.

Таким чином, підсумовуючи цей розділ роботи, очевидно

що у патогенезі ННВ не останню роль відіграють імунні механізми. За нашими даними, клітинний імунітет у групі жінок з ННВ страждає через порушення механізмів продукції антитіл із залученням при цьому імунорегуляторних Т-лімфоцитів.

Одним з найважливіших регуляторних цитокінів, який в значній мірі визначає напрямок імунної відповіді є інтерлейкін-10, а його експресія великою мірою обумовлюється генотипом "високої", "помірної", чи "низької" експресії IL-10. Відповідно, наступним етапом роботи було вивчення розподілу та частоти алелей низької (A) та високої (G) експресії гена IL-10 та генотипів, які вони формують (AA-генотип "низької" експресії, GG-генотип "високої" експресії та AG-генотип "помірної" експресії в групі подружніх пар з ННВ.

Отримані результати, які представлені в таблиці 3, засвідчили, що співвідношення частот А- та G- алелей (всього обстежено 100 чоловік, або 200 алелей) становило 82 : 118 (в абсолютних значеннях), або 41% до 59% алелей. Таким чином, обстежувана група подружніх пар з ННВ характеризується суттєво підвищеною частотою алелі G (59%) SNP -1082 G→A, тобто алелі високої експресії гена IL-10 в порівнянні з алеллю А (41%) - низька експресія гена IL-10.

Таблиця 3

**Розподіл та частота SNP -1082 G→A пІІ-10 у групі подружніх пар з ННВ**

№ п/п	Алелі	Контрольна група (73 особи, 146 алелей)		Подружні пари з ННВ (100 осіб, 200 алелей)		$\chi^2$	p
		Абсолютні значення	%	Абсолютні значення	%		
1.	A	80	55	82	41	4,98	<0,02
2.	G	66	45	118	59	4,98	<0,02

Оцінювання вірогідності відмінностей показників контрольної групи від обстежуваної групи з ННВ підтвердили статистично вірогідну різницю при розподілі частот алелей в групі з ННВ, а саме, заниження частоти алелі А та підвищення частоти G - алелі ( $\chi^2= 6.45, p<0,02$ ).

Далі було проведено аналіз розподілу та частот генотипів SNP - 1082 G A пІЛ-10. Результати представлені в таблиці 4. Як видно, в обстежених осіб з групи подружніх пар з вторинним непліддям з найвищою частотою (46%) зустрічається генотип високої експресії гена ІЛ-10, а саме GG-генотип. Генотип низької експресії гена ІЛ-10, тобто AA-генотип, зустрічається з частотою 28%, а частота генотипу помірної експресії (AG-генотип) становить 25%. Що ж стосується контрольних показників, то вони суттєво відрізняються від дослідних: частота генотипу помірної експресії гена ІЛ-10 (AG-генотип) становить 49%, частота генотипу низької експресії (AA-генотип) - 30 %, а частота генотипу високої експресії (GG-генотип) - 21%. Таким чином, в контрольній групі найвищою частотою характеризується генотип помірної експресії (AG-генотип), а найнижчо - генотип високої експресії (GG-генотип). Статистичне опрацювання отриманих результатів з використанням критерію Пірсона  $\chi^2$  показало вірогідно значиме зростання частоти GG-генотипу ( $\chi^2=12$ ,  $p<0,01$ ), який асоціюється з високою експресією гена ІЛ-10 в групі подружніх пар з ННВ та вірогідно значиме зменшення генотипу помірної експресії AG-генотипу ( $\chi^2=10,9$ ,  $p<0,01$ ).

Таблиця 4

**Розподіл та частота генотипів SNP -1082 G⇒A пІЛ-10 при ННВ**

№ п/п	Генотип	Контрольна група (73 особи)		Подружні пари з ННВ (100 осіб)		$\chi^2$	p
		Абсолютні значення	%	Абсолютні значення	%		
1.	AA	22	30	28	28	0,09	>0,05
2.	GG	15	21	46	46	12	<0,01
3.	AG	36	49	25	25	10,9	<0,01

При розподілі обстежуваної групи подружніх пар з ННВ за статтю попередньо встановлені закономірності частот алелів та генотипів SNP-1082G⇒A пІЛ10 зберігаються. Як у жінок, так і в чоловіків обстежуваної групи з найвищою частотою

зустрічається алель високої експресії G (62% та 56%, відповідно) та генотип високої експресії гена ІЛ-10 - GG (50% та 42%, відповідно). Наші дані принципово співпадають з результатами Daher із співавт. [9], які передбачають, що саме ІЛ-10 може бути задіяний в патогенезі навикового невиношування вагітності. Підтвердженням висунутих припущень можуть бути результати інших дослідників [4], які в групі жінок з навиковим невиношуванням вагітності нез'ясованого генезу проводили імунотерапію, і як результат, було досягнуто нормалізації генерації Т-регуляторних клітин-супресорів, відновлення супресорної функції лімфоцитів, стимулювання елімінації активованих Т-цитотоксичних лімфоцитів, регуляції фізіологічної активації природних кіллерів, що в сумі привело до відновлення фізіологічних механізмів толерантності материнської імунної системи по відношенню до плаценти та плода, в результаті у 90% вагітність була збережена, пролонгована щонайменше до 28 тижнів і закінчилася народженням здорової дитини.

#### Висновки

1. Отримані результати дають підстави думати, що генотип високої експресії ІЛ-10 є негативним прогностичним маркером для нормального протікання вагітності.

2. Передбачаємо, що ІЛ-10 задіяний в патогенезі репродуктивних втрат на ранніх термінах вагітності через генетично детермінований регуляторний вплив на порушення імунного статусу у жінки.

#### Література

1. Старостина Т.А., Демидова Е.М., Анкирская А.С. и др. *Современные вопросы патогенеза и терапии невынашивания беременности*// *Акушерство и гинекология*. - 2002. - № 5. - С. 61-63.
2. Chou S.W. *Cytomegalovirus and its clinical implication* // *Transpl. Infect. Dis.* - 2001. - Vol. 5. - P. 20-24.
3. Emmer P.M., Nelen W., Steegers E. Et al. *Peripheral natural killer cytotoxicity CD56posCD16pos cells increase during early pregnancy in women with a history of recurrent*

spontaneous abortion // *Hum. Reprod.* - 2000. - Vol. 15. - P. 1163-1169.

4. Ntrivalas E.I., Kwak-Kim J.Y.H., Gilman-Sachs A. Et al. Status of peripheral blood natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortions and infertility of unknown aetiology // *Hum. Reprod.* - 2001. - Vol. 16. - P. 855-861.

5. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. - Москва, 2003. - 604 с.

6. Mocellin S., Panelli M.C., Wang E., Nagorsen D., Marincola F.M. The dual role of IL-10 // *Trends Immunol.* - 2003. - Vol. 24, № 1. - P. 36-43.

7. Spight D., Zhao B., Haas M., Wert S., Denenberg A., Shanley T.P. Immunoregulatory effects of regulated, lung-targeted expression of IL-10 in vivo // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* - 2005. - Vol. 288. - P. 251-265.

8. Brenner S., Prosch S., Schenke-Layland K., Riese U., Gausmann U., Platzer C. cAMP-induced interleukin-10 promoter activation depends on CCAAT/enhancer-binding protein expression and monocytic differentiation // *J. Biol. Chem.* - 2003. - Vol. 278, № 8. - P. 5597-5604.

9. Daher S., Shulzhenko N., Morgun A., Mattar R., Rampim GF., Camano L., DeLima M.G. Associations between cytokine gene polymorphisms and recurrent pregnancy loss // *J. Reprod. Immunol.* - 2003 - Vol. 58, № 1. - P. 69-77.

10. Giordani L., Bruzzi P., Lasalandra C., Quaranta M., Schittulli F., Ragione F. D., Iolascon A. Association of breast cancer and polymorphisms of Interleukin-10 and Tumor Necrosis Factor- genes // *Clin. Chem.* - 2003. - Vol. 49. - P. 1664-1667.

11. Певницкий Л.А. Статистическая оценка ассоциаций HLA-антигенов с заболеваниями // *Вестник АМН СССР.* - 1988. - № 7. - С.48-51.

12. Старостина Т.А., Демидова Е.М., Анкирская А.С. Современные вопросы патогенеза и терапии невынашивания беременности // *Акушерство и гинекология.* - 2002. - № 5. - С. 61-63.

13. Hill J. A. T-helper 1-type immunity to trophoblast: evidence for a new immunological mechanism for recurrent abortion in women // *Hum. Reprod.* - 1995. - Vol. 10, Suppl 2. - P. 114-120.

14. Hunt J. S., Soares M. J., Lei M. Products of lipopolysaccharide-activated macrophages (tumor necrosis factor-alpha, transforming growth factor-beta) but not lipopolysaccharide modify DNA synthesis by rat trophoblast cells exhibiting the 80-kDa lipopolysaccharide-binding protein // *J. Immunol.* - 1989. - Vol. 143, № 5. - P. 1606-1613.

15. Raghupathy R. Maternal anti-placental cell-mediated reactivity and spontaneous abortions // *Am. J. Reprod. Immunol.* - 1997. - Vol. 37, № 6. - P.478-484.

16. Григорьева В.В., Сельков С.А., Шалахова О.В. Активность естественных киллеров при различных формах невынашивания беременности // *Акушерство и гинекология.* - 1991. - № 4. - С.26-28.

17. Emmer P.M., Nelen W., Steegers E. Peripheral natural killer cytotoxicity CD56posCD16pos cells increase during early pregnancy in women with a history of recurrent spontaneous abortion // *Hum. Reprod.* - 2000. - V. 15. - P. 1163-1169.

18. Ntrivalas E.I., Kwak-Kim J.Y.H., Gilman-Sachs A. Status of peripheral blood natural killer cells in women with recurrent spontaneous abortions and infertility of unknown aetiology // *Hum. Reprod.* - 2001. - V. 16. - P. 855-861.

19. Quenby S., Bates M., Doig T. Pre-implantation endometrial leukocytes in women with recurrent miscarriage // *Hum. Reprod.* - 1999. - V. 14. - P.2386-2391.

20. Clifford K., Flanagan A.V., Regan L. Endometrial CD56+ natural killer cells in women with recurrent miscarriage: a histomorphometric study // *Hum. Reprod.* - 1999. - V. 14. - P. 2727-2730.

#### Резюме

Терпяк О.І., Заставна Д.В., Заганяч Я.Ю., Гельнер Н.В., Тиркус М.Я. Особливості клітинного імунітету та поліморфних варіантів SNP-1082 G A промоторної ділянки гена ІІ-10 при навикомому невиношуванні вагітності.

Вивчали крапкові нуклеотидні поліморфізми промоторної ділянки гена ІЛ-10 в групі подружніх пар з навиком невиношування вагітності на ранніх термінах. Встановлено, що дана група характеризується достовірно підвищеною частотою алелі G - алелі високої експресії ІЛ-10 та генотипу високої експресії (GG-генотип). Передбачаємо, що ІЛ-10 може бути задіяний в патогенезі навикового невиношування вагітності через порушення імунного статусу жінки.

**Ключові слова:** навикове невиношування вагітності, клітинний імунітет, ген ІЛ-10.

#### Резюме

**Терпыляк О.И., Заставна Д.В., Заганяч Я.Ю., Гельнер Н.В., Туркус М.Я.** Особенности клеточного иммунитета и полиморфных вариантов SNP - 1082 G→A промоторного участка гена ИЛ-10 при привычном невынашивании беременности.

Изучали точечные нуклеотидные полиморфизмы промоторного участка гена ИЛ-10 в группе супружеских пар с привычным невынашиванием беременности в I триместре. Установлено, что данная группа характеризуется достоверно повышенной частотой аллеля G - аллеля высокой экспрессии ИЛ-10 и генотипа высокой экспрессии (GG-генотип). Предполагаем, что ИЛ-10 может быть задействован в патогенезе привычного невынашивания беременности через нарушение иммунного статуса у женщины.

**Ключевые слова:** привычное невынашивание беременности, клеточный иммунитет, ген ІЛ-10.

#### Summary

**Terpyljak O.I., Zastavna D.V., Zahanjach J.Yu., Helner N.V., Turkus M.Ya.** The condition of the cellular immunity and polymorph varieties SNP - 1082 G→A of the gene IL-10 promotor region in women with recurrent pregnancy lost.

We studied the SNP1082 G A of the gene IL-10 promotor region in couples with secondary infertility which was caused by first trimester recurrent pregnancy lost. As a result of studying was determined statistically significant increase of both IL-10 high expression allele frequency (G-allele) and IL-10 high expression genotype frequency (GG-genotype). We suppose that IL-10 gene may be active in pathogenesis of first trimester recurrent pregnancy lost because of immunological disfunction in women.

**Key words:** recurrent pregnancy lost, cellular immunity, gene IL-10.

## ПОКАЗНИКИ КЛІТИННОЇ ЛАНКИ ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА НЕАЛКОГОЛЬНИЙ СТЕАТОГЕПАТИТ СПОЛУЧЕНИЙ ІЗ ДИСБІОЗОМ КИШЕЧНИКА ТА ХОЛЕСТЕРОЗОМ ЖОВЧНОГО МІХУРА

В.В. Харченко

Національна медична академія післядипломної освіти  
ім. П.Л. Шупика (Київ)

#### Вступ

Останнім часом разом з вірусними ураженнями печінки предметом активного вивчення стали хронічні гепатити неінфекційної етіології. Неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) характеризує основний тип ураження печінки в осіб, які не зловживають алкоголем [5]. Ця патологія на сьогодні вважається самостійним захворюванням, яке характеризується поєднанням жирової дистрофії печінкових клітин і хронічного гепатиту, тобто запального та, можливо, некротичного процесу у паренхімі печінки [1]. Частіше НАСГ перебігає відносно доброякісно, однак у деяких випадках, особливо при прогресуванні з приєднанням фіброзу печінки, у таких хворих виникає загроза розвитку цирозу [5]. Причиною "жирової хвороби" печінки можуть бути порушення ліпідного і вуглеводного обміну в межах метаболічного синдрому, що супроводжується одночасно патологією жовчного міхура (ЖМ) та жовчовивідних шляхів, зокрема холестерозом ЖМ (ХЖМ) [13]. ХЖМ - це патологія, яка в першу чергу пов'язана з порушенням ліпідного метаболізму в печінці, що приводить до абсорбції і накопичення в стінці ЖМ ліпідів з жовчі і супроводжується зміною його функції [11, 16]. Відомо, що НАСГ та ХЖМ нерідко супроводжується значними розладами з боку кишкової мікрофлори та формуванням дисбіозу кишечника (ДБК) [9, 10]. Вивчення основних патогенетичних ланок розвитку сполученої патології гепатобілярної системи (ГБС) та ДБК можна вважа-