

**ВПЛИВ СУЧАСНОГО ІМУНОТРОПНОГО
ФІТОЗАСОБУ ІНТЕЛЛАНУ НА ПРОДУКЦІЮ
ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ (ФНП α , ІЛ-1 β)
В КУЛЬТУРАХ МОНОНУКЛЕАРІВ ПЕРИФЕРІЧНОЇ
КРОВІ ХВОРИХ ЗІ СТЕАТОЗОМ ПЕЧІНКИ,
СПОЛУЧЕНИМ З ХРОНІЧНИМ
НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ ТА
СИНДРОМОМ ПІДВИЩЕНОЇ СТОМЛЕНОСТІ**

О.М. Трофименко

ДЗ "Луганський державний медичний університет"

Вступ

Сучасна клініка внутрішніх хвороб характеризується широким розповсюдженням хронічної патології, зі значним переважанням коморбідного та навіть поліморбідного характеру захворювань, коли у пацієнта водночас реєструються дві та навіть більш хвороби, які можуть погіршувати клінічний перебіг одна одної внаслідок виникнення так званого "синдрому взаємного обтяження" [6]. Останнім часом в терапевтичній практиці все частіше зустрічається поєднання ураження декількох органів та навіть систем, що пов'язані спільними патогенетичними механізмами, зокрема хронічні ураження печінки, в тому числі стеатоз печінки (СП), поєднуються з запальними процесами у жовчному міхурі та жовчовивідних шляхах, та, поряд усього, з хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ) [2, 21, 23]. Взагалі наявність коморбідності вважається дуже характерною для хронічної патології гастроентерологічного та гепатологічного профілю [24].

Відомо, що у теперішній час в екологічно несприятливих регіонах нерідко виявляється симптомокомплекс, який отримав назву синдрому підвищеної стомлюваності (СПС), що виник у більшості обстежених хворих через 2-3 роки після аварії на ЧАЕС [7]. Найбільш характерними клінічними ознаками СПС було зниження працездатності, сонливість у денний час, апатія, підвищена стомлюваність, немотивоване почуття тривоги, погіршення пам'яті

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології

періодичне виникнення субфебрилітету, почуття дроття та болю в горлі, більш часті випадки рецидивів герпесу та інш. [4, 7].

Згідно з останніми дослідженнями, суттєву роль в патогенезі багатьох хронічних хвороб мають порушення з боку системи цитокінів (ЦК) [1]. Встановлена діагностична та прогностична цінність вивчення динаміки вмісту ЦК у крові хворих для клінічної практики [7]. При цьому встановлено наявність чітко виражених кореляційних взаємозв'язків у системі ЦК [4]. Щодо патогенезу коморбідної патології ГБС у вигляді СП або стеатогепатиту та ХНХ на тлі СПС, то дана проблема залишається недостатньо вивченою, хоча відомо, що імунні зсуви мають суттєве значення в патогенетичних механізмах формування СП та межевих психопатологічних станів, в тому числі СПС [17]. Тому можна вважати доцільним проаналізувати патогенетичне значення зсувів продукції ЦК в культурі мононуклеарів периферійної крові у хворих з даною коморбідною патологією.

Виходячи з важливої ролі у виникненні та подальшому прогресуванні СП порушень імунологічного гомеостазу, ми вважаємо доцільним та перспективним застосування у медичній реабілітації хворих на СП, поєднаний з ХНХ та СПС, сучасного комбінованого імуотропного фітопрепарату інтеллану [5].

Сучасний комбінований фітозасіб інтеллан зареєстрований в Україні в якості лікарського препарату (реєстраційне посвідчення № UA/ 2009/02/01) та дозволений до клінічного застосування Наказом МОЗ України № 18, від 22.01.2007 р. [5]. Інтеллан діє як нейрогуморальний модифікатор трансмісії і має стимулюючий ефект на обмін речовин кори головного мозку, стимулює активність мозку і розвиток пам'яті, покращує кровообіг в головному мозку, підвищує забезпечення живлення нервових клітин, видалення продуктів метаболізму тощо [5]. Дія препарату є сукупною дією його компонентів; а саме сухих екстрактів плодів амомуму шилоподібного, листя гінкго двулопастевого, плодів ембліки лікарської, трави коріандру посівного, трави херпестису манієра, трави центели азійської [5]. Амомум (кардамон) шилоподібний або непальський (*Amomum subulatum*) - багаторічна трав'яниста рослина сімейства імбирних. Плоди цієї рослини містять до 8% ефірного масла, до складу якого входять α -терпинеол, мірцин, лимонин, сабінин, β -

Екологічна і клінічна імунологія та імуореабілітація

фелладрин, борнеол. У індійській медицині він вважається одним з кращих стимуляторів травлення, який, на відміну від перців, гірчиці, лука, часнику, хрину не надає дратівливої дії на слизисту оболонку рота і шлунку [26]. У традиційній медицині Китаю амомум використовують для лікування респіраторних захворювань, лихоманки, хвороб сечостатевої і травної систем, а також в якості антидепресивного засобу [27]. Кардамон регулює виділення шлункового соку, підвищує апетит, надає протизапальну, збудливу, сечогінну, а також чітко виражену стимулюючу дію. Гінкго дволопастеве (*Ginkgo biloba*) - реліктова рослина, що містить у своєму складі флавоноїдні глікозиди та терпенлактони [8-10]. Засоби із гінкго білоба чинять перешкоджаючий вплив на утворення вільних радикалів і перекисне окислення ліпідів клітинних мембран, сприяють збільшенню кількості мітохондрій і накопиченню АТФ в клітинах організму, підвищують утилізацію кисню і глюкози, володіють судинно-розширюючим ефектом, протинабряковою дією, стимулюють вивільнення з пресинаптичних терміналей і інгібують зворотне захоплення біогенних амінів (норадреналіну, дофаміну), підвищують чутливість постсинаптичних мускаринових рецепторів до ацетилхоліну [22]. Спрямованість на ацетилхолінергічну систему обумовлює ноотропний, а на катехоламінергічну систему - антидепресивний ефект, що в клінічному плані сприяє поліпшенню когнітивних функцій, покращує пам'ять і здібність до навчання, надає позитивний ефект відносно порушень пам'яті, уваги, психомоторних функцій, оптимізації біоелектричної активності головного мозку [26]. Плоди ембліки лікарської (*Embllica officinalis L.*) містять в значній кількості аскорбінову та нікотинову кислоти, а також каротин, рибофлавін, тіаміну бромід, метіонін, триптофан, кальцій, залізо, фосфор; крім того, у м'якуші плодів багато флавоноїдів, дубильних речовин і пектину [27]. Застосовують плоди ембліки та препарати з них для стимуляції процесів травлення, а також з метою сповільнення процесів старіння, зміцнення серцевого м'язу, подолання депресивних станів, підсилення антиінфекційних спроможностей сироватки крові та шкіри [25]. Коріандр посівний містить ефірне масло, до складу якого входять борнеол, тимол, камфен, бетапінен, цитронеллол, нерол [8]. Засоби з коріандру володіють капіляррозміцнюючим, тонізуючим та антиоксидант-

ним ефектами [10]. Херпестис монієра (*Herpestis monnierea*) - містить алкалоїди (брахмин, херпестин), глікозиди, сапоніни, амінокислоти (аспаргінова та глютамінова кислоти, серін, аланін, гліцин, лейцин). Оказує стимулюючу дію, покращує мозковий кровообіг, підвищує постачання до мозку кисня і глюкози [27]. Центела азіатська або готу кола (*Hydrocotyle asiatica*) - багаторічна рослина сімейства зонтичних. Листя центели містять три-терпенові глікозиди (азіатикозид, мадекассозид, брахмозид, центелозид), стероли (бета-стерин, стигматерол), еферні масла [26]. Засоби із *Hydrocotyle asiatica* надають дозозалежну вазорегулюючу дію - стимулюють продукцію ендотеліального релаксуючого фактору, підвищують тонус вен, регулюють кровонаповнення судин, що в цілому поліпшує мікроциркуляцію. У експерименті показана антиоксидантна активність азіатикозиду, застосування якого протягом тижня показало суттєве збільшення ферментативних та неферментативних антиоксидантів [27].

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: стаття є фрагментом тем комплексної науково-дослідницької роботи (НДР) Луганського державного медичного університету і представляє фрагмент тем НДР "Імунomodуючі ефекти лікарських рослин і лікувальних препаратів рослинного походження" (№ держреєстрації 0108U009464) та "Клініко-патогенетичні особливості стеатозу печінки, поєданого з хронічним некалькульозним холециститом і синдромом підвищеної стомленості, лікування та медична реабілітація (№ держреєстрації 0110U0091023).

Метою роботи було впливу комбінованого фітозасобу інтеллану на продукцію прозапальних цитокінів (IL-1 β , ФНП α) в культурах мононуклеарів периферійної крові хворих на СП, поєднаний з ХНХ та СПС.

Матеріали та методи дослідження

Під наглядом було 78 хворих на СП, поєднаний з ХНХ та СПС, в яких експертним шляхом було встановлено наявність СПС. Вік обстежених пацієнтів складав від 23 до 50 років, з них було 34 чоловіка (43,6%), 44 жінки (56,4%). Більшість обстежених знаходилися на обстеженні та медичної реабілі-

тації у спеціалізованому гастроентерологічному денному стаціонарі або проходили курс медичної реабілітації в амбулаторних умовах. Всі обстежені хворі постійно проживали в умовах крупного промислового регіону Донбасу з високим рівнем забруднення навколишнього середовища, що негативно впливало на стан їхнього здоров'я. Для реалізації мети роботи обстежені пацієнти були розподілені на дві групи - основну (42 особи) та групу зіставлення (36 хворих), які були рандомізовані за віком, статтю, тяжкістю перебігу СП і ХНХ та стадії СПС.

Діагнози СП та ХНХ були встановлені у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.) на підставі даних анамнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини, багатофракційне дуоденальне зондування) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [18]. Для виключення вірусного ураження печінки було проведено дослідження сироватки крові обстежених на маркери вірусних гепатитів (ВГ) ? ВГВ, ВГС та ВГD за допомогою ІФА. При наявності маркерів ВГ у сироватці крові ці хворі були виключені з подальшого дослідження. Наявність СПС було діагностовано на підставі клініко-імунологічних критеріїв, запропонованих проф. Г.М. Дранніком [4].

Комплекс медичної реабілітації обстежених хворих з коморбідною патологією ГБС та СПС, здійснювали у відповідності до Стандартизованих протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю "Гастроентерологія" (Наказ МОЗ України № 271 від 13.06.2005 р.) [14]. Всі хворі обох груп обстеження отримували комплекс загальноприйнятих методів медичної реабілітації - дієтичне харчування, фізіотерапевтичні процедури, та медикаментозне лікування, а саме есенціальні фосфоліпіди (есенціале Н), препарати з розторопші плямистої (карсил або сілібор), полівітаміни, за показами - ферментні препарати та спазмолітики. Пацієнти основної групи також додатково отримували фітопрепарат інтеллан по 1 капсулі 2 рази на день (зранку та ввечері) після вживання їжі протягом 30-40 діб поспіль.

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження вклю-

чали 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 білірубіну і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз - АлАТ і АсАТ; вмісту холестерину, рівня альбуміну, активності екскреторних ферментів - лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутамілтранспептидази (ГГТП); тимолової проби. При цьому біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки, визначалися в динаміці лікування та оцінювались в комплексі з клінічними даними.

Для реалізації мети дослідження в обох групах обстежених хворих вивчали рівень протизапальних цитокинів ІЛ-1 β та ФНП α та їхню продукцію в системі *in vitro*. Мононуклеари виділяли з венозної крові пацієнтів в градієнті щільності фікол-верографіна (1,076-1,078), ретельно відмивали від сироватки в середовищі 199. Після цього відмиті мононуклеари крові хворих ресуспензували в культуральному середовищі RPM/1640, котре в своєму складі містило 3% ембріональної сироватки телят і 3% L-глутаміну з додаванням гентаміцину в концентрації 40 мкг/мл і 2-меркаптоетанолу. Інкубація клітинної суспензії мононуклеарів здійснювалася протягом доби в CO₂-інкубаторі при температурі +30 °C у точній відповідності з рекомендаціями проф. Г.М. Дранніка і д.мед.н. В.Є. Дряньської [4]. Для інкубації використовували суспензії мононуклеарів периферичної крові з концентрацією клітин 1,5x10⁶/мл середовища. При цьому інкубація кожної культури мононуклеарів здійснювалася в двох варіантах: без стимуляції (для визначення спонтанної продукції цитокинів) і з наявністю стимульованої ФГА продукції ЦК. Визначення концентрації ІЛ-1 β та ФНП α у сироватці крові в надосадовій рідині культур мононуклеарів після її центрифугування здійснювали методом ІФА на імуоферментному аналізаторі PR2100 фірми "Sanofi Diagnostic Pasteur" (Франція) з використанням наборів для ІФА виробництва "Протеїновий контур" (Procon) [16], сертифікованих в Україні.

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, при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних дослідженнях щодо ефективності лікарських препаратів [16].

Отримані результати та їх обговорення

На момент початку медичної реабілітації всі хворі обох груп (основної та зіставлення) мали ознаки нестійкої ремісії або помірного загострення хронічної патології ГБС. В клінічному плані СП, поєднаний з ХНХ та СПС, мав типовий перебіг та характеризувався наявністю помірно вираженого синдрому "правого підреб'я", який проявлявся тяжкістю або дискомфортом в правому підреб'ї, посилювався після прийому жирної, смаженої їжі, періодичним диспептичним синдромом, проявами якого були гіркота або металевий присмак у роті, метеоризм тощо. Типові клінічні прояви СПС включали підвищену стомлюваність, та знижену працездатність. Характерним було також наявність дратівливості та емоційної лабільності. Нерідко наголошувався періодично виникаючий субфебрилітет, переважно у вечірньої пори, збільшення і чутливість при пальпації задньошийних лімфовузлів (позитивний симптом Дранніка-Фролова). При вивченні функціональних проб печінки було встановлено, що до початку проведення медичної реабілітації у обстежених хворих відмічалися зсуви з боку біохімічних показників, більш значні при сполученні водночас загострення як СП, так і ХНХ. А саме, мало місце вірогідне підвищення вмісту загального білірубину у крові (в середньому в 1,3 рази стосовно норми; $P < 0,05$); рівень прямого білірубину був підвищений в середньому в 2,8 рази ($P < 0,01$), активність АЛАТ - в 1,8 рази ($P < 0,01$), АсАТ - в 1,5 рази ($P < 0,05$), показник тимолової проби - в 1,6 рази ($P < 0,05$). У частини хворих відмічено також помірне підвищення активності екскреторних ферментів - ГГТП та ЛФ, що свідчило про наявність у цих пацієнтів часткового внутрішньопечінкового холестазу. 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 внут-

рішньопечінкових жовчних протоків. У частини хворих характерними були патологічні зміни з боку жовчного міхура, які свідчать про наявність хронічного безкам'яного холециститу (збільшення об'єму, деформація міхура, ущільнення стінки та її двуконтурність).

У результаті проведення імунологічних досліджень було встановлено, що у всіх хворих з СП, поєднаний з ХНХ та СПС, до початку медичної реабілітації мають місце чітко виражені порушення з боку показників клітинної ланки імунітету.

При проведенні імунологічних досліджень в тестах *in vitro* продукція вивчених прозапальних ЦК - ІЛ-1 β і ФНПа у хворих на СП, поєднаний з ХНХ на тлі СПС, як спонтанна, так і стимульована, були меншими, ніж у здорових донорів (табл. 1).

Таблиця 1

Продукція ЦК в культурах мононуклеарів периферійної крові хворих на СП, поєднаний з ХНХ та СПС,

Найменування ЦК	Характер продукції ЦК	Групи хворих		P ₂
		основна (n=42)	зіставлення (n=36)	
ІЛ-1 β , пг/мл	спонтанна	219,4 \pm 4,2 P ₁ <0,001	211,1 \pm 4,7 P ₁ <0,001	>0,05
	норма	(36,8 \pm 0,8) пг/мл		
	стимульована	263,4 \pm 3,1 P ₁ <0,001	257,8 \pm 1,8 P ₁ <0,001	>0,05
	норма	(106,1 \pm 3,5) пг/мл		
ФНПа, пг/мл	спонтанна	138,3 \pm 3,5 P ₁ <0,001	134,5 \pm 3,8 P ₁ <0,001	>0,05
	норма	(48,6 \pm 1,4) пг/мл		
	стимульована	317,4 \pm 3,5 P ₁ <0,001	326,6 \pm 2,4 P ₁ <0,001	>0,05
	норма	(141,3 \pm 3,8) пг/мл		

Примітки: у табл. 1-2 P₁ - вірогідність різниці між показниками хворих та нормою; P₂ - між основною групою та групою зіставлення хворих на НАСГ, поєднаний з ГХ.

Як відображено у таблиці 1, спонтанна продукція ІЛ-1 β культурами мононуклеарів у хворих основної групи була підвищеною в середньому в 5,96 рази стосовно норми для даного показника ($P < 0,001$) та складала в середньому (219,4 \pm 4,3) пг/мл, в групі зіставлення рівень спонтанної продукції ІЛ-1 β був в

5,73 рази вище, ніж у здорових донорів та дорівнював в середньому $(211,1 \pm 4,7)$ пг/мл ($P < 0,001$). При стимуляції продукції IL-1 β рівень даного ЦК в надосадовій рідині збільшувався у хворих основної групи в середньому в 1,2 рази в порівнянні з вихідною концентрацією цього ЦК ($P < 0,05$), в групі зіставлення - в 1,22 рази ($P < 0,05$); при цьому в порівнянні з показником норми для стимульованої продукції IL-1 β , що складає $(106,1 \pm 3,5)$ пг/мл, вміст IL-1 β в основній групі був вище норми в 2,48 рази ($P < 0,001$) та в групі зіставлення - в 2,43 рази ($P < 0,001$). Оскільки у практично здорових кратність зростання продукції IL-1 β мононуклеарами при стимуляції ФГА складає $2,88 \pm 0,1$ рази, можна вважати, що при суттєвому підвищенні вихідної спонтанної продукції цього ЦК, відповідь на стимуляцію мононуклеарів хворих була суттєво знижена - в середньому в $2,4 \pm 0,12$ рази в основній групі ($P < 0,001$) та в $2,36 \pm 0,11$ рази в групі зіставлення ($P < 0,001$).

Аналогічна тенденція була виявлена при вивченні здібності мо-нонуклеарів периферійної крові хворих до синтезу іншого прозапального цитокіна - ФНПа. Рівень спонтанної продукції даного ЦК в основній групі хворих був в 2,85 рази вище за норму ($P < 0,001$) та складав в середньому $(138,3 \pm 3,5)$ пг/мл, в групі зіставлення спонтанна продукція ФНПа була в 2,77 рази вище за норму та дорівнювала $(134,5 \pm 3,8)$ пг/мл ($P < 0,001$).

При стимуляції продукції ФНПа рівень цього ЦК в надосадовій рідині збільшувався у хворих основної групи в середньому в 2,3 рази в порівнянні з вихідною концентрацією ($P < 0,001$). У хворих групи зіставлення кратність збільшення вмісту ФНПа при стимуляції продукції цього ЦК складала 2,43 рази ($P < 0,001$). У порівнянні з показником норми для стимульованої продукції ФНПа, у хворих основної групи рівень даного ЦК складав в середньому $(317,4 \pm 3,5)$ пг/мл, що було в 2,25 рази вище відповідного значення норми ($P < 0,001$), у хворих групи зіставлення - в середньому $(326,6 \pm 2,6)$ пг/мл, що перевищувало норму в 2,31 рази ($P < 0,001$). Оскільки у практично здорових осіб кратність зростання продукції ФНПа мононуклеарами при стимуляції ФГА складає $2,9 \pm 0,12$ рази, слід відмітити, що в той же час відповідь на стимуляцію мононуклеарів хворих можна вважати вірогідно

зниженою, оскільки кратність зростання вмісту ФНПа у відповідь на стимуляцію ФГА в основній групі менш норми в 1,27 рази ($P < 0,05$) та в групі зіставлення - в 1,2 рази ($P < 0,05$).

Таблиця 2

Продукція цитокінів в культурах мононуклеарів периферійної крові хворих на СП, поєднаний з ХНХ та СПС, in vitro

Найменування ЦК	Характер продукції ЦК	Групи хворих		P ₂
		основна (n=42)	зіставлення (n=36)	
IL-1 β , пг/мл	спонтанна	$38,6 \pm 1,1$ P ₁ > 0,05	$58,9 \pm 1,2$ P ₁ < 0,05	< 0,05
	норма	$(36,8 \pm 0,8)$ пг/мл		
	стимульована	$110,4 \pm 2,8/2,86$ P ₁ > 0,05	$85,3 \pm 1,9/145 д/1$ 24н/129 P ₁ < 0,01	< 0,05
	норма	$(106,1 \pm 3,5)$ пг/мл		
ФНПа, пг/мл	спонтанна	$51,8 \pm 1,8$ P ₁ > 0,05	$64,3 \pm 2,1$ P ₁ < 0,05	< 0,05
	норма	$(48,6 \pm 1,4)$ пг/мл		
	стимульована	$150,3 \pm 2,7$ P ₁ > 0,05	$88,1 \pm 2,2$ P ₁ < 0,01	< 0,01
	норма	$(141,3 \pm 3,8)$ пг/мл		

При проведенні повторного імунологічного дослідження після завершення лікування було встановлено позитивний вплив запропонованого курсу медичної реабілітації на рівень прозапальних ЦК у хворих на СП, поєднаний з ХНХ та СПС. Показово, що у хворих основної групи показники як спонтанної, так і стимульованої секреції прозапальних ЦК - ФНПа та IL-1 β знизилися до верхніх меж норми ($P > 0,05$). Як відображено у таблиці 2, у хворих основної групи рівень спонтанної продукції IL-1 β знизився в порівнянні з вихідним значенням у середньому в 5,69 рази та досяг значення $(38,6 \pm 1,1)$ пг/мл, що вірогідно від норми не відрізнялося ($P > 0,05$). Стимульована продукція IL-1 β у обстежених пацієнтів основної групи зменшувалася в середньому в 2,39 рази та складала $(110,4 \pm 2,8)$ пг/мл, тобто дорівнювала верхньої межі норми даного показника ($P > 0,05$).

У хворих групи зіставлення спонтанна продукція IL-1 β зменшилася в ході лікування у порівнянні з вихідним рівнем в

3,58 рази та складала при цьому в середньому ($58,9 \pm 1,2$) пг/мл, що, однак, було більше за відповідний показник у практично здорових донорів в середньому в 1,6 рази ($P < 0,01$). Стимульована продукція IL-1 β у хворих групи зіставлення на момент завершення лікування складала в середньому ($85,3 \pm 1,9$) пг/мл, що було в 3,02 рази нижче вихідного значення даного показника та в той же час в 1,24 рази менше відповідного показника норми ($P < 0,05$).

Аналогічна тенденція відмічена й стосовно іншого прозапального ЦК - ФНП α . На момент завершення лікування у хворих основної групи рівень спонтанної продукції цього ЦК складав ($51,8 \pm 1,8$) пг/мл, що вірогідно від норми не відрізнялося ($P < 0,05$), в той час як у пацієнтів групи зіставлення цей показник дорівнював ($64,3 \pm 2,1$) пг/мл та був в 1,32 рази вище рівня спонтанної продукції ФНП α в практично здорових донорів ($P < 0,05$). Стимульована продукція ФНП α у осіб, хворих групи зіставлення на момент завершення лікування складала в середньому ($88,1 \pm 2,2$) пг/мл, що було в 3,71 рази нижче вихідного значення та в 1,6 рази нижче норми ($P < 0,01$). Таким чином, отримані дані свідчать, що при застосуванні лише загальноприйнятої терапії не відбувається відновлення рівня продукції ЦК в культурах мононуклеарів периферійної крові хворих на СП, поєднаний з ХНХ на тлі СПС.

Отже, отримані дані свідчать, що проведенні курсу медичної реабілітації за допомогою інтеллану у хворих на СП, поєднаний з ХНХ та СПС, патогенетично обґрунтоване та клінічно ефективно, оскільки застосування цього імунотропного фітозасобу сприяє нормалізації концентрації прозапальних цитокінів (ФНП α , IL-1 β) у сироватці крові та продукцію в культурах мононуклеарів хворих з даною коморбідною патологією.

Висновки

1. У хворих на СП, поєднаний з ХНХ та СПС до початку медичної реабілітації виявлено підвищення спонтанної продукції прозапальних ЦК в культурах мононуклеарів: в основній групі IL-1 β - в середньому в 6,17 рази стосовно норми, ФНП α - в 2,88 рази; в групі зіставлення IL-1 β - в 5,93 рази, ФНП α - в 2,8 рази. При стимуляції продукції прозапальних ЦК ФГА в культурах мононуклеарів встановлено зростання рівня IL-1 β в надосадовій рідині у хворих основної групи в середньому в 1,2 рази в порівнянні з вихідною

дною концентрацією, в групі зіставлення - в 1,27 рази; ФНП α у хворих основної групи в середньому в 2,26 рази, у хворих групи зіставлення - в 2,35 рази; при цьому вміст IL-1 β в надосадовій рідині культур мононуклеарів хворих основної групи був вище норми в 2,56 рази, групи зіставлення - в 2,62 рази, рівень ФНП α в хворих основної групи був в 2,2 рази вище норми, у хворих групи зіставлення - в середньому в 2,25 рази. Отже, відповідь на стимуляцію продукції IL-1 β мононуклеарів хворих була знижена стосовно норми в основній групі в середньому в $2,4 \pm 0,12$ рази та в групі зіставлення - в $2,27 \pm 0,11$ рази. Таким чином, кратність зростання вмісту ФНП α у відповідь на стимуляцію ФГА в основній групі була менш норми в 1,3 рази та в групі зіставлення - в 1,29 рази.

2. Після завершення медичної реабілітації було встановлено, що в основній групі хворих, яка отримувала в курсі медичної реабілітації інтеллан, відмічено зниження вмісту ФНП α та IL-1 β до верхньої межі норми ($P > 0,05$). Рівень спонтанної продукції IL-1 β в культурах мононуклеарів знизився у порівнянні з висхідним значенням у середньому в 5,7 рази та досяг значення ($39,9 \pm 1,5$) пг/мл, що вірогідно від норми не відрізнялося. Стимульована продукція IL-1 β у обстежених пацієнтів основної групи зменшувалася в середньому в 2,37 рази та складала ($114,7 \pm 2,8$) пг/мл, тобто дорівнювала верхній межі норми даного показника ($P > 0,05$) рівень спонтанної продукції цього ФНП α складав ($51,9 \pm 1,6$) пг/мл, що вірогідно від норми не відрізнялося.

3. В групі зіставлення на момент завершення курсу медичної реабілітації концентрація ФНП α у сироватці крові була в 3,7 рази нижче вихідного показника, але водночас в 1,42 рази вище відповідного показника норми, вміст IL-1 β знижалася в ході медичної реабілітації в 2,0 рази ($P < 0,01$), однак залишилася вище норми в 2,2 рази ($P < 0,01$), та в 1,68 рази вище ніж у хворих основної групи. Спонтанна продукція IL-1 β в культурах мононуклеарів зменшилася у порівнянні з вихідним рівнем в 3,65 рази, але була більше норми в середньому в 1,63 рази, стимульована продукція IL-1 β була в 3,28 рази нижче вихідного значення даного показника в 1,25 рази та в той же час в 1,23 рази менше норми ($P < 0,05$). Рівень спонтанної продукції ФНП α був в 1,33 рази вище норми, стимульована продукція ФНП α була в 3,44 рази нижче висхідно-

го значення та в 1,6 рази нижче норми.

4. Таким чином, застосування сучасного імуноотропного фітозасобу інтеллану у комплексі медичної реабілітації хворих на СП, поєднаний з ХНХ та СПС, позитивно впливає на показники цитокинового профілю крові: сприяє нормалізації вмісту прозапальних ЦК (TNF α , IL-1 β) в сироватці крові та оптимізує продукцію цих ЦК у культурах мононуклеарів периферійної крові. При застосуванні лише загальноприйнятого курсу медичної реабілітації СП, поєднаний з ХНХ на тлі СПС не відмічається нормалізації показників цитокинового профілю та продукції прозапальних ЦК мононуклеарами.

5. Виходячи з отриманих даних можна вважати патогенетично обгрунтованим та клінічно перспективним включення сучасного імуноотропного фітопрепарату інтеллану до комплексу медичної реабілітації хворих на СП, поєднаний з ХНХ та СПС.

Література

1. Возианов А.Ф. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства / А.Ф. Возианов, А.К. Бутенко, К.П. Зак. - Киев: Наукова думка, 1998. - 313 с.
2. Гарник Т.П. Клініко-експериментальні аспекти терапії стеатогепатитів: Автореф. на здобуття наук. ступеня д-ра ... мед. наук: 14.01.02 / Т.П. Гарник. - Київ, 2004. - 33 с.
3. Гарник Т.П. Вплив диференційованої терапії на перебіг стеатогепатиту / Т.П. Гарник // Сучасна гастроентерологія. - 2004. - № 2 (16). - С. 45 - 50.
4. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. - [4-е изд.]. - Киев: Полиграф Плюс, 2010. - 552 с.
5. Інтеллан: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 22.01.07 р. Наказом МОЗ України № 18.
6. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний / А.А. Крылов // Клиническая медицина. - 2000. - № 1. - С. 56-58.
7. Кузнецова Л.В. Клінічна та лабораторна імунологія / Л.В. Кузнецова, В.Д. Бабаджан, В.М. Фролов. - Київ: Полиграф плюс, 2012. - 922 с.
8. Кухаренко О.М. Фітотерапія при хворобах органів травлення / О.М. Кухаренко // Врачебное дело. - 2001. - № 9. - С. 82-87.
9. Кьосев П.А. Полный справочник лекарственных расте-

ний / П.А. Кьосев. - М.: ЭКСМО, 2004. - 992 с.

10. Лавренова Г.В. Полная энциклопедия основных лекарственных растений / Г.В. Лавренова, В.К. Лавренов. - М.: АСТ, 2007. - 796 с.

11. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2000. - 320 с.

12. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Морион, 2002. - 160 с.

13. Пересадін М.О. Ефективність комбінованого фітозасобу інтеллану в лікуванні хворих з синдромом психоемоційного вигорання / М.О. Пересадін, В.М. Фролов, М.О. Березовська // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю ["Нейроінфекції у практиці клініциста: проблеми діагностики та лікування"], (Харків, 31 березня - 1 квітня 2011 р.). - С. 197-199.

14. 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.

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

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

17. Трофименко О.М. Вплив сучасного комбінованого фітозасобу інтеллану та артишоку екстракт Здоров'я на показники перекисного окислення ліпідів при медичній реабілітації хворих на стеатоз печінки, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом на тлі синдрому підвищеної стомленості / О.М. Трофименко // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, № 1. - С. 89-93.

18. Унифицированные биохимические методы обследования больных: метод. рекомендации / Под. ред. Л.Л. Громашевской. - Киев: МЗ Украины, 1990. - 64 с.

19. Фадеенко Г.Д. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики / Г.Д. Фадеенко, Н.А. Кравченко

// Сучасна гастроентерологія. - 2006. - № 1. - С. 8 - 13.

20. Філіпов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скірда, М.М. Петречук // Гастроентерологія: межвідомч. зб. - Дніпропетровськ, 2006. - Вип. 37. - С. 3-9.

21. Харченко Н.В. Клиническая гастроэнтерология / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина, Н.Д. Опанасюк. - Киев: Здоровья, 2000. - 448 с.

22. Чекман І.С. Метаболітні і рослинні препарати - засоби лікування і профілактики / І.С. Чекман, В.А. Туманов, Н.О. Горчакова // Фітотерапія. Часопис. - 2004. - № 2. - С. 3-6.

23. Angulo P. Nonalcoholic fatty liver disease / P. Angulo, K. Undor // J.Gastroenterol.Hepatol. - 2002. - Suppl. 17. - P. 187 - 191.

24. Elshtein N. Polymorbidity in gastroenterological practice / N. Elshtein // Acta Medico. - 2006. - № 5. - P. 70-73.

25. Pengelly A. The constituents of medicinal plants. An introduction to the chemistry and therapeutics of herbal medicines / A. Pengelly. - Sunflower herbaris, 2006. - 105 p.

26. The aurvedic pharmacopoea of India. - Government of India Ministry of health and family welfare department of aush. - Dely: ed. Government of India. Ministry of health and family welfare, 2007. - 862 p.

27. Wiart C. Medicinal plants of Asia and Pacific / C. Wiart. - Taylor&Francis Group, 2006. - 295 p.

Резюме

Трофименко О.М. Вплив сучасного імунотропного фітозасобу інтеллану на продукцію прозапальних цитокінів (ФНП α , ІЛ-1 β) в культурах мононуклеарів периферичної крові хворих зі стеатозом печінки, сполученим з хронічним некалькульозним холециститом та синдромом підвищеної стомленості.

Вивчено вплив сучасного комбінованого фітозасобу інтеллану на продукцію прозапальних цитокінів (ФНП α , ІЛ-1 β) в культурах мононуклеарів периферичної крові хворих на стеатоз печінки, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом на тлі синдрому підвищеної стомлюваності. До початку медичної реабілітації у обстежених хворих було виявлено наявність підвищення рівня спонтанної продукції прозапальних цитокінів (ЦК) (ФНП α , ІЛ-1 β) в культурах мононуклеарів периферичної крові хворих. Встановлено, що застосування інтеллану в патогенетичному плані сприяє нормалізації вивчених показників.

Ключові слова: стеатоз печінки, хронічний некалькульозний холецистит, синдром підвищеної стомлюваності, інтеллан, цитокіни, продукція, культури мононуклеарів периферичної крові, медична реабілітація.

Резюме

Трофименко А.Н. Влияние современного иммуотропного фитопрепарата интеллана на продукцию провоспалительных цитокинов (ФНО α , ІЛ-1 β) в культурах мононуклеаров периферической крови больных стеатозом печени, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом и синдромом повышенной утомляемости.

Изучено влияние современного комбинированного фитопрепарата интеллана на продукции провоспалительных цитокинов (ЦК) (ФНО α , ІЛ-1 β) в культурах мононуклеаров периферической крови стеатозом печени, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом на фоне синдрома повышенной утомляемости. Было установлено повышение уровня спонтанной продукции провоспалительных цитокинов (ЦК) (ФНО α , ІЛ-1 β) в культурах мононуклеаров периферической крови больных. Применение интеллана способствует нормализации изученных показателей.

Ключевые слова: стеатоз печени, хронический некалькулезный холецистит, синдром повышенной утомляемости, интеллан, цитокины, продукция, культуры мононуклеаров периферической крови, медицинская реабилитация.

Summary

Trofimenko O.M. Influence of modern immunotropic phytopreparation intellan at production of proinflammatory cytokines (TNF α , ІЛ-1 β) in mononucleares cultures of periferal blood of the patients with hepatic steatosis, combined with chronic uncalculosis cholecystitis and increased facibility syndrome.

Influence of modern combined phytopreparation intellan on the indexes of cellular immunity production of proinflammatory cytokines (TNF α , ІЛ-1 β) in mononucleares cultures of periferal blood at the patients with hepatic steatosis, combined with chronic uncalculosis cholecystitis on background of increased facibility syndrome was studied. To beginning of medical rehabilitation the inspected patients had production of proinflammatory cytokines (TNF α , ІЛ-1 β) in mononucleares cultures of periferal blood. It was set that the use of intellan in a pathogenetic plan assists normalization of studied indexes.

Key words: hepatic steatosis, chronic uncalculosis cholecystitis, increased facibility syndrome, intellan, cytokines, production, mononucleares cultures, medical rehabilitation.

Рецензенти: д.мед.н., проф. І.В. Лоскутова
д.мед.н., проф. В.О. Терьшин