

Біомаркери оцінювання ефективності корекції імунологічних та біохімічних порушень у хворих на хронічний пієлонефрит з рецидивним перебігом

Л.В. Король, В.Є. Дрянська, Л.Я. Мигаль, Н.М. Степанова, Ф.З. Гайсенюк, О.А. Романенко, Н.М. Малашевська

ДУ «Інститут нефрології Національної академії медичних наук України», м. Київ

Мета даного дослідження – оцінити ефект корекції імунологічних та біохімічних порушень у хворих на пієлонефрит (ПН) з рецидивним перебігом під впливом лікування імуномодулювальним препаратом нуклеїнат натрію за даними визначення прозапальних цитоцінів – вмісту фактора некрозу пухлин альфа (ФНП- α) і моноцитарного хемоатрактантного протеїну 1 (MCP-1) та активності ферментів трансамідази (ТА) та β -галактозидази (β -Гал) як інформативних індикаторів функціонального стану нирок.

Були обстежені 55 жінок віком від 17 до 65 років, хворих на ПН з рецидивним перебігом, з них 30 пацієнок крім антибактеріального лікування отримували імуномодулювальний препарат нуклеїнат натрію (основна група), 25 жінок отримували тільки антибактеріальну терапію (група порівняння). Контрольна група – 25 умовно здорових осіб. До та після лікування у сироватці крові визначали вміст ФНП- α та MCP-1, а також активність ТА, у сечі визначали активність β -Гал.

Установлено достовірне зниження у сироватці крові хворих основної групи середніх рівнів ФНП- α та MCP-1 ($p < 0,001$). У групі порівняння зміни цих медіаторів запалення недостатні. Після лікування у хворих основної групи відбувалось зниження на 30% та більше від вихідних даних вмісту ФНП- α у 100% пацієнок та MCP-1 – у 92% відповідно ($p < 0,001$), у групі порівняння – лише у 70% хворих. Позитивна динаміка змін активності β -Гал сечі після застосування нуклеїнату натрію встановлена у 67% хворих основної групи ($p < 0,001$) проти 25% хворих групи порівняння, активності ТА сироватки крові – у 69% хворих основної групи проти 42% хворих групи порівняння.

Отже, у хворих з основної групи при зниженні у крові рівнів ФНП- α та MCP-1 на 30% та більше від вихідних даних, а також при визначенні активності β -Гал сечі у межах контрольних величин і відсутності реєстрації активності ТА у сироватці крові ефект корекції імунологічних та біохімічних порушень вважають досягнутим, що свідчить про позитивний вплив препарату нуклеїнат натрію у хворих на ПН.

Ключеві слова: пієлонефрит, нуклеїнат натрію, лікування, прозапальні цитокіни, реноспецифічні ферменти.

Одним із завдань сучасної медицини є пошук нових біомаркерів оцінювання ефективності терапевтичних заходів при лікуванні різних хвороб, зокрема пієлонефриту. Пієлонефрит (ПН) є одним з найпоширеніших інфекційних захворювань та становить серйозну економіко-соціальну проблему охорони здоров'я як в Україні, так і у всьому світі. Інтерес до розвитку та прогресування ПН, зумовлений тим, що це неспецифічне інфекційно-запальне ураження чашково-мискової системи з поширенням запалення на каналцевий епітелій та інтерстиціальну тканину нирок супроводжується розвитком шемії паренхіми нирок та призводить

до формування вогнищового нефросклерозу [12, 14, 15]. Причиною та наслідком перелічених процесів є активація прозапальних цитокинів – таких, як фактор некрозу пухлин альфа (ФНП- α) і моноцитарний хемоатрактантний протеїн 1 (MCP-1) та ферментних систем тубулярного відділу нефрону, зокрема, умовно реноспецифічних ферментів трансамідази (ТА) та гідролітичного ферменту β -галактозидази (β -Гал).

ФНП- α – найбільш відомий та досліджений прозапальний цитокін, що синтезується переважно клітинами імунної системи. Цей цитокін відповідає за більшість клінічних проявів запального процесу, також може спричинювати апоптоз клітин [3, 7]. MCP-1 є потужним хемотаксичним та активуючим фактором моноцитів/макрофагів. MCP-1 продукується багатьма типами клітин: мононуклеарні, тучні, Т-клітини, фібробласти та інші. Синтез MCP-1 індукується різними цитокінами, у тому числі і ФНП- α [7, 14].

Локалізація ТА (КФ 2.1.4.1) – мітохондрії проксимального відділу нефрону. Активність ТА визначена виключно у нирках та підшлунковій залозі, до того ж з тканиною підшлункової залози цей фермент структурно більш міцно пов'язаний та з'являється у руслі крові тільки за умови розвитку некротичного процесу в залозі. Ось чому поява ТА у сироватці крові хворих без підозри на панкреонекроз буде виключно ниркового походження [5]. Локалізація β -Гал (КФ 3.2.1.23) – лізосоми проксимального відділу нефрону. Як ТА, так і β -Гал вважаються інформативними біомаркерами функціонального стану тубулярного нефротелію [4–6].

Відомо, що лікування ПН базується на застосуванні антимікробної терапії. Утім, у разі рецидивного перебігу ПН антибактеріальні лікарські засоби використовують як для лікування, так і для профілактики захворювання, що призводить до появи полірезистентних штамів бактерій, постійної персистенції збудників та вторинного імунodefіциту. На сьогодні є доведеним, що недостатність місцевого та загального імунітету у хворих на ПН є важливою складовою розвитку рецидивного (більше 3 епізодів за рік) перебігу захворювання [9, 10]. Саме тому застосування препаратів імуномодулювальної дії з метою корекції патологічних зсувів за рахунок підвищення резистентності організму у цієї категорії хворих набувають надзвичайної актуальності. Ось чому нами для лікування пацієнок з рецидивним перебігом ПН у комплексі з антибактеріальною терапією було застосовано імуномодулювальний препарат нуклеїнат натрію – засіб, що нормалізує клітинний імунітет та проявляє таким чином протизапальну активність шляхом потенціювання діяльності антибактеріальних препаратів [1, 3, 7, 13].

Мета дослідження: оцінити ефект корекції імунологічних та біохімічних порушень у хворих на ПН з рецидивним перебігом під впливом лікування імуномодулювальним препаратом нуклеїнат натрію за даними визначення

прозапальних цитокинів – вмісту ФНП- α і МСР-1 та активності ферментів ТА та β -Гал як інформативних індикаторів функціонального стану нирок.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 55 жінок віком від 17 до 65 років (у середньому 33,4 \pm 8,8 року), хворих на ПН з рецидивним перебігом (середня частота рецидивів склала 5,7 \pm 2,5 на рік), з них 30 пацієнток крім антибактеріального лікування (згідно із встановленою чутливістю до виявлених збудників) отримували імуномодулювальний препарат нуклеїнат натрію у дозі 0,25 г 4 рази на добу протягом 14 днів (основна група) та 25 жінок отримували тільки антибактеріальну терапію (група порівняння). Контрольна група – 25 умовно здорових осіб. Групи, що досліджувалися, за статтю та віком поміж собою практично не відрізнялися. Усі пацієнтки надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні. Критеріями включення пацієнток до дослідження були: наявність клінічних ознак захворювання (дисурія, часте сечовипускання, підвищення температури тіла, відчуття болю та важкості у крестовидній частині й інші), лейкоцитурія, бактеріурія ($\geq 10^5$ КУО/мл) та часте рецидивування захворювання. Критеріями виключення були: відмова хворої від участі у дослідженні, вагітність та період лактації, ознаки обструкції сечової системи, зниження швидкості клубочкової фільтрації <60 мл/хв.

Вміст цитокинів (у сироватці крові) та активність ферментів (ТА у сироватці крові та β -Гал у сечі) визначали до та після лікування. Вміст ФНП- α та МСР-1 визначали за допомогою імуноферментного аналізу згідно з інструкцією виробника: ФНП- α та МСР-1 реєстрували за допомогою тест-системи «Вектор Бест» (Росія), оптичну щільність визначали при 450–630 нм на спектрофотометрі STAT FAX–303. На підставі показників оптичної щільності стандартів перерахунок показника, що досліджувався, проводили автоматично, результати виражали в одиницях маси речовини (пг) на одиницю об'єму сироватки крові (мл). Активність ТА у сироватці крові без слідів гемолізу визначали натщесерце, активність β -Гал визначали у ранковій порції сечі [7]. Отримані результати обробляли статистично на персональному комп'ютері за допомогою пакета програм «SPSS for Windows. Версія 11» та «MedStat». Для статистичного оброблення використовували параметричні критерії статистики – тест Ст'юдента або непараметричний – критерій Уїлкоксона; достовірно вважали різницю при $p < 0,05$ [8].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз показників прозапальних цитокинів засвідчив (таблиця) достовірне зниження у сироватці крові хворих, що отримували Нуклеїнат натрію, середніх рівнів ФНП- α та МСР-1 ($p < 0,001$). У групі порівняння зміни цих медіаторів запалення недостовірні (відповідно $p = 0,988$ та $p = 0,234$). Індивідуальний аналіз цитокинових показників засвідчив, що після лікування у хворих основної групи відбувалось

зниження на 30% та більше від вихідних даних вмісту ФНП- α у 100% пацієнток та МСР-1 – у 92% відповідно ($p < 0,001$), тоді як у групі порівняння зниження рівнів цих цитокинів зареєстровано лише у 70% хворих.

Результати досліджень також засвідчили, що у сироватці крові здорових жінок активність ТА взагалі не реєстрували, тобто вона дорівнює 0. У сироватці крові жінок з рецидивним перебігом ПН активність ТА до лікування становила у середньому 0,504 \pm 0,012 ммоль/(год/л), що свідчить про активність запального процесу та підтверджує діагноз ПН у цих пацієнток. Виявленню активності ТА у сироватці крові пацієнток з ПН ймовірно сприяє своєрідна побудова звисстих проксимальних каналців (багатовислині паличкоподібні мітохондрії розташовані поміж складками плазматичної мембрани), що дозволяє позаклітинному (у кров, сечу) виходу мітохондріальних ферментів, до яких належить ТА, навіть за умов мінімального ушкодження каналцевого нефротелію [11]. Активність β -Гал у сечі жінок контрольної групи з урахуванням $M \pm m$ дорівнювала 9,58 \pm 0,68 мкмоль/год/ммоль креатиніну, $\sigma = 3,37$. Межі фізіологічних або контрольних коливань для рівнів активності β -Гал з урахуванням середнього квадратичного відхилення – $M \pm 1,5 \sigma$ [2], величини, що характеризує ступінь варіювання будь-якого показника, становили від 4,5 до 14,6 мкмоль/год/ммоль креатиніну. У частини обстежених жінок активність β -Гал сечі до лікування була вище нормальних (контрольних) величин (15,77 \pm 0,32 мкмоль/год/ммоль креатиніну, $p < 0,001$, у порівнянні з групою контролю), у той самий час у більшій частині обстежених жінок активність β -Гал сечі до лікування була нижче нормальних (контрольних) величин (3,33 \pm 0,15 мкмоль/год/ммоль креатиніну, $p < 0,001$ у порівнянні з групою контролю), що пояснюється, на нашу думку, зниженням, насамперед, місцевого імунітету у цих хворих [9, 10]. Ось чому під позитивним впливом лікувального засобу ми розуміємо підвищення активності β -Гал після лікування до показників норми, якщо її вихідні дані були нижчими за нижню межу нормальних величин, та зниження цього показника після лікування до показників норми, якщо його вихідні дані були більшими за верхню межу нормальних величин. Слід зазначити, що реноспецифічні властивості β -Гал як одного з діагностично значущих ферментів лізосомного походження доведено як в умовах експерименту [4], так і в умовах клініки [6].

Аналіз змін рівнів активності ензимологічних показників після застосування нуклеїнату натрію у хворих на ПН з рецидивним перебігом в цілому засвідчив його позитивний вплив. Так, позитивна динаміка змін активності β -Гал сечі встановлена у 67% хворих основної групи (у 14 пацієнток із 30 мало місце підвищення активності β -Гал до показників норми – 11,78 \pm 1,18 мкмоль/год/ммоль креатиніну проти 3,33 \pm 0,15 до лікування, $p < 0,001$; у 6 пацієнток із 30 мало місце зниження активності β -Гал до показників норми – до 7,88 \pm 1,19 мкмоль/год/ммоль креатиніну проти 15,77 \pm 0,32 до лікування, $p < 0,001$) проти 25% хворих групи порівняння,

Таблиця

Порівняльні дані показників ФНП- α і МСР-1 до та після лікування в групах хворих, що отримували тільки антибактеріальну терапію (група порівняння) і антибактеріальну терапію+препарат нуклеїнат натрію (основна група)

| Групи хворих | Показник | | | | | |
|------------------------|------------------|-------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|
| | ФНП- α | | | МСР-1 | | |
| | До лікування | Після лікування | Статистичний показник | До лікування | Після лікування | Статистичний показник |
| Група порівняння, n=25 | 68,8 (39,8-99,1) | 74,9 (45,0-121,2) | $p=0,988$ | 232,8 (140,8-462,7) | 105,5 (68,4-282,8) | $p=0,234$ |
| Основна група, n=30 | 87,8 (70,7-94,3) | 63,1 (57,8-73,9) | $p < 0,001$ | 211,7 (154,4-297,2) | 122,0 (110,3-182,0) | $p < 0,001$ |

змін активності ТА сироватки крові – у 69% хворих основної групи проти 42% хворих групи порівняння.

Тобто доповнення антибактеріальної терапії препаратом нуклеїнат натрію хворим на ПН з рецидивним перебігом достовірно знижує вміст ФНО- α і МСР-1 у крові та покращує функціональний стан каналцевого нефротелію за даними визначення ензимологічних показників з реноспецифічними властивостями.

Наводимо клінічні приклади хворих з основної групи та групи порівняння

Приклад 1. Хвора Г., 36 років, тематична карта № 300. Звернулася зі скаргами на тривалу субфебрильну температуру тіла, відчуття болю, печії та дискомфорту під час сечовипускання, слабкість та часте рецидивування наведених симптомів. Хворіє протягом 15 років з частим рецидивуванням захворювання до 12 разів на рік (щомісяця), неодноразово проходила курси антибактеріального лікування, які не мали бажаного ефекту.

Діагноз: Хронічний неускладнений пієлонефрит, рецидивний перебіг.

Хворій було призначено нуклеїнат натрію на фоні антибактеріальної терапії (ципрофлоксацин 500 мг двічі на добу). Під час контрольного обстеження та через рік (планове обстеження) встановлено повну ерадикацію збудника. Продемонстровано зниження спонтанної продукції ФНО- α (до лікування 74,4 пг/мл, після – 49,4 пг/мл) та МСР-1 (до лікування 121 пг/мл, після – 76,9 пг/мл), а також нормалізацію рівнів активності реноспецифічної ферментурії (до лікування активність β -Гал сечі становила 15,35 мкмоль/год/ммоль креатиніну сечі, після лікування – 7,33 мкмоль/год/ммоль креатиніну сечі) та ферментемії (до лікування активність ТА сироватки крові – 0,54 ммоль/(год/л), після лікування – 0, тобто не реєстрували), що свідчить про достатню корекцію імунологічних та біохімічних порушень у цієї хворої.

Рецидивів захворювання протягом року спостереження не констатовано.

Приклад 2. Хвора Б., 24 роки, тематична карта № 264. Звернулася зі скаргами на підвищення температури тіла до 37,8°C, біль у крестово-поясному куті, дизурію. Хворіє протягом 7 років, коли почала статеве життя. Рецидиви захворювання відбувалися 6–8 разів протягом року.

Діагноз: Хронічний неускладнений пієлонефрит, рецидивний перебіг.

Хворій була призначена антибактеріальна терапія: ципрофлоксацин 400 мг два рази на добу, парентерально до нормалізації температури тіла з наступним вживання антибіотику перорально протягом 2 тиж. Після лікування визначено повну ерадикацію збудника та усунення наведених скарг. Проте рівень ФНО- α у крові до лікування становив 54,2 пг/мл, після – 94,1 пг/мл, вміст МСР-1 до лікування – 140,8 пг/мл, після – 98,1 пг/мл. Ензимологічні показники після лікування так і не досягли фізіологічних рівнів: активність β -Гал сечі до лікування становить 0,95 мкмоль/год/ммоль креатиніну сечі, після лікування – 3,83 мкмоль/год/ммоль креатиніну сечі, тобто нижньої межі нормальних коливань ферменту так і не було досягнуто, активність ТА сироватки крові до лікування становить 0,37 ммоль/(год/л), після лікування – 0,14 ммоль/(год/л), тобто їх продовжують реєструвати, що свідчить про недостатню корекцію імунологічних та біохімічних порушень у цієї хворої. Протягом року спостереження констатовано 2 рецидиви.

Суттєве зниження рівнів прозапальних цитокінів ФНО- α та МСР-1 під впливом застосування імунomodulatoryного препарату нуклеїнат натрію перш за все зумовлено, на наш погляд, його здатністю впливати саме на клітинний імунітет, підвищуючи міграцію і кооперацію Т- і В-лімфо-

цитів і фагоцитарну активність макрофагів, посилюючи активність чинників неспецифічної резистентності за рахунок активації енергетичного обміну в клітинах макрофагальної системи та проявляючи таким чином протизапальну активність [1, 3, 7, 13].

ВИСНОВКИ

1. У хворих основної групи при зниженні у крові рівнів ФНО- α та МСР-1 на 30% та більше від вихідних даних, а також при визначенні активності β -Гал сечі у межах від 4,5 до 14,6 мкмоль/год/ммоль креатиніну і відсутності реєстрації активності ТА ефект корекції імунологічних та біохімічних порушень вважається досягнутим.

2. Доповнення традиційної антибактеріальної терапії імунomodulatoryним препаратом нуклеїнат натрію дозволяє підвищити ефективність лікування хворих на ПН з рецидивним перебігом, що сприяє стимуляції фагоцитарної ланки імунітету та зниженню рівнів прозапальних цитокінів крові у бік їхньої нормалізації, а також позитивним змінам реноспецифічної ферментурії та ферментемії, що свідчить про позитивну динаміку функціонального стану каналцевого відділу нефронів, наслідком чого є гальмування процесів прогресування хвороби та запобігання її рецидивування.

Биомаркеры оценки эффективности коррекции иммунологических и биохимических нарушений у больных хроническим пиелонефритом с рецидивирующим течением

Л.В. Король, В.Е. Дриянская, Л.А. Мигаль, Н.М. Степанова, Ф.З. Гайсенюк, О.А. Романенко, Н.М. Малашевская

Цель данного исследования – оценить эффект коррекции иммунологических и биохимических нарушений у больных с рецидивирующим течением пиелонефрита (ПН) под влиянием лечения иммуномодулирующим препаратом нуклеинат натрия по данным определения провоспалительных цитокинов – содержания фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α) и моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1 (МСР-1), а также активности ферментов трансаминазы (ТА) и β -галактозидазы (β -Гал) как информативных индикаторов функционального состояния почек.

Были обследованы 55 женщин в возрасте от 17 до 65 лет с рецидивирующим течением ПН, из них 30 пациенток кроме антибактериальной терапии получали иммуномодулирующий препарат нуклеинат натрия (основная группа), 25 женщин получали только антибактериальную терапию (группа сравнения). Контрольная группа – 25 условно здоровых лиц. До и после лечения в сыворотке крови определяли содержание ФНО- α и МСР-1, а также активность ТА, в моче определяли активность β -Гал.

Установлено достоверное снижение в сыворотке крови больных опытной группы средних уровней ФНО- α и МСР-1 ($p < 0,001$). В группе сравнения изменения этих медиаторов воспаления не достоверны. После лечения у больных опытной группы отмечали снижение на 30% и больше относительно исходных величин содержания ФНО- α у 100% пациенток, а МСР-1 – у 92% соответственно ($p < 0,001$), в группе сравнения – лишь у 70% больных. Позитивная динамика измененной активности β -Гал мочи после применения нуклеината натрия установлена у 67% больных основной группы ($p < 0,001$) против 25% больных из группы сравнения, активность ТА сыворотки крови – у 69% больных основной группы против 42% больных группы сравнения.

Итак, у больных основной группы при снижении в крови уровней ФНО- α и МСР-1 на 30% и больше относительно исходных данных, а также при определении активности β -Гал мочи в пределах контрольных величин и отсутствии регистрации активности ТА в сыворотке крови эффект коррекции иммунологических и биохимических нарушений считается достигнутым, что свидетельствует о позитивном влиянии нуклеината натрия у больных с ПН.

Ключевые слова: пиелонефрит, нуклеинат натрия, лечение, провоспалительные цитокины, реноспецифические ферменты.

Biomarkers for assessment of the efficiency in correction of immunologic and biochemic disorders in patients with chronic pyelonephritis with recurrent course

L.V. Korol, V.Ye. Driyanska, L.A. Myhal, N.M. Stepanova, F.Z. Gaysenuk, O.A. Romanenko, N.M. Malashevskaya

The aim is to assess the effect of correction of the immunologic and biochemic disorders in patients with pyelonephritis (PN) with the recurrent course under the influence of treatment with immunomodulating preparation sodium Nucleinate by the data of determination of proinflammatory cytokines – the levels of Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) and Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) and the activity of enzymes Transaminase (TA) and β -galactosidase (β -Gal) as the informative indicators of the renal functioning state. There were examined 55 women aged 17 to 65 years with PN with the recurrent course, 30 of them received immunomodulatory sodium Nucleinate preparation together with antibiotic therapy (basic group), 25 women received only antibiotic therapy (comparable group). Control group consisted of 25 apparently healthy individuals. There were determined levels of TNF- α and MCP-1 and TA activity

in the blood serum, the activity of β -Gal was determined in the urine before and after treatment.

There was demonstrated reliable reduction average levels of TNF- α and MCP-1 in the serum of patients of the basic group ($p < 0.001$). Changes of these inflammatory mediators is unreliable in the comparable group. Patients from the basic group showed a decrease on 30% and more relative to the initial values of the TNF- α content in 100% of patients, and MCP-1 – in 92% respectively ($p < 0.001$), in the comparable group – only in 70% of patients after treatment. The positive dynamics of changes in the activity of urinary β -Gal after application of sodium Nucleinate installed in 67% of patients from the basic group ($p < 0.001$) comparatively with 25% of patients in the comparable group, the activity of serum TA – in 69% of patients from the basic group versus 42% of patients of the comparable group.

Thus, in patients under study when the TNF- α and MCP-1 levels are lower on 30% and more relative to the initial values and also in determining β -Gal activity in urine within the control readings and the absence of TA activity in blood serum, the effect of correction of immunologic and biochemic disorders is considered to be achieved that testifies to the positive effect of sodium Nucleinate preparation on the PN patients.

Key words: pyelonephritis, sodium Nucleinate, treatment, proinflammatory cytokines, reno-specific enzymes.

Сведения об авторах

Король Леся Викторовна – ГУ «Институт нефрологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Дегтяревская, 17-В; тел.: (044) 486-56-21

Дриянская Виктория Евгеньевна – ГУ «Институт нефрологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Дегтяревская, 17-В; тел.: (067) 506-96-22

Мигаль Людмила Акимовна – ГУ «Институт нефрологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Дегтяревская, 17-В; тел.: (044) 486-56-21

Степанова Наталья Михайловна – ГУ «Институт нефрологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Дегтяревская, 17-В; тел.: (044) 455-93-86

Гайсенюк Федор Зиновьевич – ГУ «Институт нефрологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Дегтяревская, 17-В; тел.: (044) 486-56-21

Романенко Оксана Антоновна – ГУ «Институт нефрологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Дегтяревская, 17-В; тел.: (097) 401-80-37

Малашевская Нина Михайловна – ГУ «Институт нефрологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Дегтяревская, 17-В; тел.: (044) 486-56-21

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Андриюк Л. В. Від нуклеїнових кислот до препарату Нуклеїнат / Л.В. Андриюк // *Новости медицины и фармации*. – 2007. – 14 (220). – С. 16–20.
2. Власов В.В. Эффективность диагностических исследований. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
3. Дрияньска В.Є. Вплив нуклеїнату на показники імунітету і лізосомальної ензимурії у хворих на пієлонефрит / В.Є. Дрияньска, Н.М. Степанова, Ф.З. Гайсенюк, М.Ю. Руденко, Л.В. Король, О.В. Лавренчук, Ю.С. Бусигіна, Н.М. Малашевська, Л.Я. Мигаль, Г.М. Драннік // *Імунологія та алергологія : наука і практика*. – 2013. – № 4. – С. 4–9.
4. Мигал Л.Я. Активність β -галактозидази як маркер розвитку ішемії паренхіми нирки в експерименті / Л.Я. Мигаль, Г.Г. Нікуліна, В.О. Пирогов, С.В. Нікітаєв // *Лаб. діагностика*. – 2009. – № 2 (48). – С. 32–35.
5. Мигаль Л.Я. Трансамідинова сечі як маркерний фермент патології нирок у вагітних, хворих на пієлонефрит / Л.Я. Мигаль, Л.В. Король, Л.Є. Туманова, Н.Р. Шинкаренко // *Лаб. діагностика*. – 2005. – № 4 (34). – С. 24–27.
6. Нікуліна Г.Г. Ферменти лізосом у сечі дітей з вродженими вадами розвитку верхніх сечових шляхів / Г.Г. Нікуліна, Л.Я. Мигаль, І.Є. Сербіна, Д.А. Сеймівський, В.Ф. Петербургський, О.А. Калішук // *Лаб. діагностика*. – 2011. – № 2 (56). – С. 3–7.
7. Пат. № 82540. Спосіб корекції імунітетичних та біохімічних порушень у хворих на хронічний пієлонефрит / В.Є. Дрияньска, Л.В. Король, Л.Я. Мигаль, Ф.З. Гайсенюк, Н.М. Степанова, О.А. Романенко; ДУ «ІНМАНУ»; у 2013 04530, 11.04.2013; Опуб. 12.08.2013. – Бюл. № 15. – 2013. – 6 с.
8. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Примененіе пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиасфера, 2003. – 312 с.
9. Романенко О. Стан місцевого імунітету та мікробіоценоз сечостатевої системи хворих на хронічний пієлонефрит з рецидивуючим перебігом / О. Романенко, Н. Степанова, А. Руденко, В. Кругліков, О. Корніліна, Л. Лебідь, М. Колесник // *Укр. журн. нефрології та діалізу*. – 2013. – № 3 (39). – С. 21–28.
10. Руденко А.В. Стан місцевого імунітету у жінок, хворих на гострий пієлонефрит і супутній запальний процес геніталій, залежно від таксономічної належності виявлених інфекційних збудників / А.В. Руденко, О.М. Корніліна, В.Т. Кругліков, М.В. Мітченко // *Укр. журн. нефрології та діалізу*. – 2010. – № 1 (25). – С. 19–26.
11. Серов В. Б. Функциональная морфология почек // *Нефрология / Ред. И.Е. Тареева*. – М.: Медицина, 2000. – С. 12–23.
12. Степанова Н.М. Оксидативні процеси у хворих на пієлонефрит з рецидивуючим перебігом та їх взаємозв'язок з вогнищами склерозу ниркової паренхіми / Н.М. Степанова, Л.В. Король, В.Ю. Кундін, Л.Я. Мигаль, О.А. Романенко // *Укр. журн. нефрології та діалізу*. – 2012. – № 3 (35). – С. 12–17.
13. Фролов В.М. Влияние Нуклеината на состояние макрофагальной фагоцитирующей системы у больных с синдромом повышенной утомляемости / В.М. Фролов, И.В. Лоскутова, Н.А. Пересадин // *Імунологія та алергологія : наука і практика*. – 2009. – № 1. – С. 76–80.
14. Deshmane Satish L. Monocyte Chemoattractant Protein-1 (MCP-1) : An Overview / J. / Satish L. Deshmane, S. Kremiev, Sh. Amini, Bassel E. Sawaya // *J. of interferon & cytokine research*. – 2009. – Vol. 29, № 6 – P. 3313–3326.
15. Heymann F. Monocytes and macrophages as cellular targets in liver fibrosis / F. Heymann, C. Trautwein, F. Tacke // *Inflamm Allergy Drug Targets*. – 2009. – Sep. 8 (4). – P. 307–318.

Статья поступила в редакцию 18.12.2014