

DOI: 10.26693/jmbs04.06.199

УДК [616.12–008.331.1:616.33–008.17]–058.66–078:57.083.3

Ткаченко Н. О.<sup>1</sup>, Синельник В. П.<sup>2</sup>,  
Проценко О. С.<sup>1</sup>

## АНАЛІЗ ПОКАЗНИКІВ ТА ІНТЕРЛЕЙКІНУ–6 У ЛІКВІДАТОРІВ АВАРІЇ НА ЧАЕС, ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ З СУПУТНЬОЮ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ В ДИНАМІЦІ ЛІКУВАННЯ

<sup>1</sup>Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна, Україна<sup>2</sup>Харківський національний медичний університет, Україна

nataly\_tkachenko@i.ua

З метою визначення та оцінки показників інтерлейкіну–1 бета (ІЛ–1 бета) та інтерлейкіну–6 (ІЛ–6) в сироватці крові до та після лікування, з додатковим включенням до стандартної терапії препарату актовегін® «Такеда Австрія ГмбХ» було обстежено 62 ліквідаторів аварії на ЧАЕС хворих на гіпертонічну хворобу з супутньою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, із них 87,1% чоловіків та 12,9% жінок. В залежності від терапії, що була проведена, хворі були розподілені на наступні групи: перша група – 31 пацієнт, середній вік яких склав  $59,5 \pm 0,8$  років, одержували стандартну терапію (відповідно до нозологічної форми); друга група – 31 пацієнт, середній вік яких склав  $58,5 \pm 0,9$  років, одержували стандартну терапію (відповідно до нозологічної форми) та додатково отримували препарат актовегін по 200 мг 1 раз на добу внутрішньовенно. У хворих на гіпертонічну хворобу з супутньою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, як першої так і другої групи після проведеного лікування рівень ІЛ–1 бета статистично достовірно знизився, порівняно з показником до лікування. Аналізуючи показник ІЛ–6 в сироватці крові хворих на гіпертонічну хворобу з супутньою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою встановлено що, середній рівень показника ІЛ–6 хворих, першої групи до отримання стандартної терапії складав  $48,08 \pm 0,63$  пг/мл та був статистично достовірно нижче, відповідно до показника ІЛ–6 у хворих другої групи,  $51,41 \pm 0,76$  пг/мл. У хворих на гіпертонічну хворобу з супутньою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою, як першої так і другої групи після проведеного лікування рівень ІЛ–1 бета статистично достовірно знизився, порівняно з показником до лікування.

Таким чином, доведено, що після проведеного лікування, як за стандартної схемою, так і з додатковим включенням актовегіну, у хворих на гіперто-

нічну хворобу з супутньою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою показники ІЛ–1 бета та ІЛ–6 статистично достовірно знизилися порівняно з показниками до лікування,  $p \leq 0,001$ , при цьому відмічалася дещо краща тенденцією до зменшення на фоні проведення стандартного лікування з додаванням актовегіну.

**Ключові слова:** ліквідатори аварії на ЧАЕС, інтерлейкін–1 бета, інтерлейкін–6, гіпертонічна хвороба з супутньою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дана робота є фрагментом НДР Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України, а саме колективної науково–дослідної роботи кафедри терапії, ревматології і клінічної фармакології «Механізми формування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби із супутньою патологією та розробка методів її патогенетичної корекції у студентів», № держ. реєстрації 0110U002441.

**Вступ.** За даними чисельних досліджень, в останні роки, у структурі захворюваності, на етапі віддалених наслідків серед ліквідаторів аварії на ЧАЕС переважають захворювання серцево–судинної системи [1]. Особливістю розвитку сучасної клінічної медицини є факт того, що різні захворювання втрачають свій мононозологічний характер та набувають статусу коморбідності [2]. Одним з найбільш частих коморбідних станів є поєднання гіпертонічної хвороби (ГХ) та гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ). Причинами поліморбідності є анатомічна близькість уражених органів, спільний патогенез, причинно–наслідковий зв'язок або випадкове поєднання захворювань [3]. В патогенезі ГХ відводиться важлива роль інтерлейкінам, які регулюють стан судинного тону, що відіграє

роль і в патогенезі ГЕРХ [4]. Інтерлейкін–1 бета (ІЛ–1 бета) відноситься до ключових прозапальних цитокінів, представляє собою поліпептид с молекулярною масою 15 кДа. ІЛ–1 бета ініціює і регулює запальні, імунні процеси, активує нейротрофіли, Т– і В–лімфоцити, стимулює синтез білків гострої фази, цитокінів, молекул адгезії, простагландинів. Інтерлейкін–6 (ІЛ–6) – мультифункціональний, плейотропний прозапальний цитокін з молекулярною масою 26 кДа, синтезується різними типами лімфоїдних і нелімфоїдних клітин, включаючи Т– і В–лімфоцитами, фібробластами, ендотеліальними клітинами, макрофагами/моноцитами. ІЛ–6, так само як і ІЛ–1 бета, ініціює синтез білків гострої фази. Підвищення рівнів ІЛ–1 бета та ІЛ–6 асоціюється з повторними коронарними подіями у хворих на ГХ [5].

**Мета дослідження** – визначити та оцінити показники ІЛ–1 бета та ІЛ–6 в сироватці крові у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ до та після лікування, з додатковим включенням до стандартної терапії препарату актовегін® «Такеда Австрія ГмбХ».

**Матеріал та методи дослідження.** Було обстежено 62 пацієнта – хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) з супутньою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою (ГЕРХ), із них 87,1% чоловіків та 12,9% жінок. Всі хворі перебували на стаціонарному лікуванні в терапевтичному та спостерігалися амбулаторно у поліклінічному відділенні КЗОЗ «Обласний клінічний спеціалізований диспансер радіаційного захисту населення» м. Харкова. Для подальшого вирішення завдань дослідження хворі на ГХ з супутньою ГЕРХ в залежності від терапії, що була проведена, були розподілені на наступні групи:

- перша група – 31 пацієнт (27 (87,0%) чоловіків, 4 (13,0%) жінки), від 49 до 69 року, середній вік яких складав  $59,5 \pm 0,8$  років, одержували стандартну терапію (відповідно до нозологічної форми);
- друга група – 31 пацієнт (27 (87,0%) чоловіків, 4 (13,0%) жінки), від 49 до 68 років, середній вік яких склав  $58,5 \pm 0,9$  років, одержували стандартну терапію (відповідно до нозологічної форми) та додатково отримували препарат актовегін по 200 мг 1 раз на добу внутрішньовенно.

До контрольної групи входило 20 практично здорових людей, які за віком і статтю відповідали пацієнтам основної групи та групи порівняння. Відбір осіб проводили шляхом детального збору анамнезу та обстеження із використанням стандартних клінічних, лабораторно–інструментальних методів дослідження. До даної групи були включені особи, результати об'єктивного та загально–

клінічного обстеження яких не виявили патологічних змін з боку серцево–судинної та шлунково–кишкової систем.

З метою визначення та оцінки показників ІЛ–1 бета та ІЛ–6 використовувався набір реагентів. Набір «ІНТЕРЛЕЙКІН–1 бета–ІФА–БЕСТ», (Росія) призначений для імуноферментного визначення концентрації людського ІЛ–1–бета в біологічних рідинах людини і культуральних середовищах. Принцип методу: метод визначення заснований на тристадійному «сендвіч»–варіанті твердофазного імуноферментного аналізу з використанням моно– і поліклональних антитіл до ІЛ–1–бета. Для визначення ІЛ–6–бета використовувався набір реагентів «ІНТЕРЛЕЙКІН–6–ІФА–БЕСТ», (Росія). Також метод визначення оснований на твердофазному «сендвіч»–варіанті імуноферментного аналізу. Специфічними реагентами набору є моноклональні антитіла до ІЛ–6, які сорбовані на поверхні лунок розбірного полістирольного планшету, кон'югат поліклональних антитіл до ІЛ–6 з біотином і калібровочні зразки, які містять ІЛ–6.

Дослідження проведено відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково–медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

При порівнянні двох незалежних груп використовувався t–критерій Стьюдента для ознак з гаусовським розподілом і U–критерій Манна – Уїтні (МУ) для ознак з ненормальним розподілом [6].

#### **Результати дослідження та їх обговорення.**

При госпіталізації до стаціонару були оцінені показники середнього рівня ІЛ–1 бета до проведення терапії у хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ, відповідно до контрольної групи. У групі хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ середній рівень ІЛ–1 складав  $37,46 \pm 0,61$  пг/мл, різниця показника відповідно здорових –  $p \leq 0,001$ . В залежності від статі також встановлено статистично достовірну різницю в показниках ( $p \leq 0,001$ ), як хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ чоловіків так і жінок, відповідно до контрольної групи;  $37,55 \pm 0,69$  пг/мл та  $36,99 \pm 1,11$  пг/мл;  $15,96 \pm 0,66$  пг/мл та  $16,07 \pm 0,88$  пг/мл. Таким чином, середній рівень ІЛ–1 бета в контрольній групі статистично нижче, ніж у хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ, як в цілому, так і залежно від статі. Аналізуючи показник ІЛ–1 бета сироватки крові хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ, встановлено що, середній рівень показника ІЛ–1 бета у хворих першої групи

до отримання стандартної терапії складав  $37,65 \pm 0,32$  пг/мл та був без статистично достовірної різниці ( $p > 0,05$ ) відповідно до показника ІЛ–1 бета хворих другої групи,  $37,26 \pm 1,18$  пг/мл.

Через 3 міс після проведеного лікування в амбулаторно–поліклінічних умовах повторно було взято кров на визначення ІЛ–1 бета. Так, середній рівень ІЛ–1 бета у хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ першої групи після проведеного стандартного лікування статистично достовірно знизився,  $32,04 \pm 0,27$  пг/мл, в порівнянні з показником ІЛ–1 бета до лікування, за критерієм МУ, ( $T=355,0$ ;  $Z=6,104$ ;  $p=0,000$ ). Середній показник рівня ІЛ–1 хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ другої групи після проведеного лікування складав  $32,09 \pm 1,21$  пг/мл та був статистично достовірно нижче, ніж показник до лікування, за критерієм МУ, ( $T=6534,5$ ;  $Z=2,818$ ;  $p=0,005$ ). Отже, у хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ, як першої так і другої групи після проведеного лікування рівень ІЛ–1 бета статистично достовірно знизився, порівняно з показником до лікування.

Також, при госпіталізації у хворих визначали рівень ІЛ–6 в сироватці крові. Початково, були оцінені показники середнього рівня ІЛ–6 до проведення терапії у хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ, відповідно до контрольної групи. Середній рівень ІЛ–6 складав  $49,74 \pm 0,54$  пг/мл, різниця показника відповідно здорових –  $p \leq 0,001$ . В залежності від статі також встановлена статистично достовірна різниця в показниках ( $p \leq 0,001$ ), як хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ чоловіків так і жінок, відповідно до контрольної групи;  $49,94 \pm 0,59$  пг/мл та  $48,65 \pm 1,40$  пг/мл,  $22,94 \pm 0,88$  пг/мл та  $19,68 \pm 0,38$  пг/мл. Таким чином, середній рівень ІЛ–6 в контрольній групі статистично нижче, ніж у хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ, як в цілому, так і залежно від статі.

Аналізуючи показник ІЛ–6 в сироватці крові хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ встановлено що, середній рівень показника ІЛ–6 хворих, першої групи до отримання стандартної терапії складав

$48,08 \pm 0,63$  пг/мл та був статистично достовірно нижче, відповідно до показника ІЛ–6 хворих другої групи,  $51,41 \pm 0,76$  пг/мл.

Через 3 міс після проведеного лікування в амбулаторно–поліклінічних умовах повторно було взято сироватку крові для оцінки рівня показника ІЛ–6.

Так, середній рівень ІЛ–6 у хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ першої групи статистично достовірно знизився, порівняно з показниками ІЛ–6 до лікування, та складав  $41,28 \pm 0,67$  пг/мл,  $p \leq 0,001$ , за критерієм МУ, ( $T=411,0$ ;  $Z=5,079$ ;  $p=0,000$ ). Середній показник рівня хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ другої групи після проведеного лікування складав  $44,55 \pm 0,95$  пг/мл та був також статично нижче, за критерієм МУ, ( $T=418,0$ ;  $Z=4,951$ ;  $p=0,000$ ), порівняно з показником до лікування,  $p \leq 0,001$ . Отже, у хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ, як першої так і другої групи після проведеного лікування рівень середнього показника ІЛ–6 сироватки крові статистично достовірно знизився порівняно з показниками до лікування,  $p \leq 0,001$ . Значима роль прозапальних цитокінів в виникненні серцево–судинних захворювань з супутньою патологією підтверджується і іншими авторами [7].

**Висновки.** Доведено, що після проведеного лікування, як за стандартної схемою, так і з додатковим включенням актовегіну у хворих на ГХ з супутньою ГЕРХ показник ІЛ–1 бета та ІЛ–6 статистично достовірно знизився порівняно з показниками до лікування,  $p \leq 0,001$ , при цьому відмічалася дещо краща тенденція до зменшення на фоні проведення стандартного лікування з додаванням актовегіну.

**Перспективи подальших досліджень.** Планується подальше вивчення та оцінка показників в сироватці крові ІЛ–1 бета та ІЛ–6 у ліквідаторів аварії на ЧАЕС, хворих на гіпертонічну хворобу з супутньою гастроєзофагеальною рефлюксною хворобою в динаміці, що надасть можливість вдосконалити та покращити стандартні схеми терапії даної категорії хворих.

## References

1. Zazdravnov AA. Gipertonichna khvoroba u patsiyentiv pokhylogo viku: aktsent na sotsialni aspekty zakhvoryuvannya [Hypertension in the elderly: an emphasis on social aspects of the disease]. *Semeynaya medytsyna*. 2016; 2(64): 87–9. [Ukrainian]
2. Porovskyy YaV, Tetenev FF. Komorbydnost vo vrachebnoy praktyke [Comorbidity in medical practice]. *Sybyrskoe medytsynskoe obozrenye*. 2015; 4: 5–10. [Russian] doi: 10.20333/25000136–2015–4–5–10
3. Andreeva EY. Osobennosti lecheniya patsyentov s gastroezofagealnoy refluksnoy boleznnyu [Features of treatment of patients with gastroesophageal reflux disease]. *Kazansky medytsynskyy zhurnal*. 2018; 1(99): 78–84. [Russian] doi: 10.17816/KMJ2018–078
4. Parakhonsky AP. Rol ynterleykyna–6 v serdechno–sosudystoy patologyy u bolnykh revmatoydnykh artrytom [The role of interleukin–6 in cardiovascular pathology in patients with rheumatoid arthritis]. *Wschodnioeuropejskie czasopismo naukowe*. 2018; 2–2(18): 76–83. [Russian]
5. Guzmán C, Hallal–Calleros C, López–Griego L, Morales–Montor J. Interleukin–6: A Cytokine with a Pleiotropic Role in the Neuroimmunoendocrine Network. *The Open Neuroendocrinology Journal*. 2010; 3: 152–60.

6. Rebrova OYu. *Statysticheskyy analiz medytsynskyykh dannykh. Prymenenye paketa prykladnykh programm STATIS-TICA*. M: MedyaSfera; 2006. 312 p. [Russian]
7. Popkova TV, Novyкова DS, Nasonov EL. Ynterleykyn 6 y serdechno-sosudystaya patologyya pry revmatoydnom artryte [Interleukin 6 and cardiovascular pathology in rheumatoid arthritis]. *Nauchno-praktycheskaya revmatologyya*. 2011; 4: 64–72. [Russian]

УДК [616.12–008.331.1:616.33–008.17]–058.66–078:57.083.3

**АНАЛИЗ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИНТЕРЛЕЙКИНА 1–БЕТА И ИНТЕРЛЕЙКИНА–6 У ЛИКВИДАТОРОВ АВАРИИ НА ЧАЭС, БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ**

**Ткаченко Н. А., Синельник В. П., Проценко Е. С.**

**Резюме.** С целью определения и оценки показателей ИЛ–1 бета и ИЛ–6 в сыворотке крови до и после лечения, с дополнительным включением к стандартной терапии препарата актовегин® «Такеда Австрия ГмБХ» было обследовано 62 ликвидатора аварии на ЧАЭС больных гипертонической болезнью с сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Из них 87,1% мужчин и 12,9% женщин. В зависимости от проводимой терапии, больные были разделены на следующие группы: первая группа – 31 пациент, средний возраст которых составил  $59,5 \pm 0,8$  лет, получали стандартную терапию (в соответствии с нозологической формой), вторая группа – 31 пациент, средний возраст которых составил  $58,5 \pm 0,9$  лет, получали стандартную терапию (в соответствии с нозологической формой) и дополнительно получали препарат актовегин по 200 мг 1 раз в сутки. У больных гипертонической болезнью с сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, как первой, так и второй группы после проведенного лечения уровень ИЛ–1 бета статистически достоверно снизился по сравнению с показателем до лечения. Анализируя показатель ИЛ–6 в сыворотке крови больных гипертонической болезнью с сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью установлено, что средний уровень показателя ИЛ–6 у больных первой группы до получения стандартной терапии составлял  $48,08 \pm 0,63$  пг/мл и был статистически достоверно ниже, в соответствии с показателями ИЛ–6 больных второй группы,  $51,41 \pm 0,76$  пг/мл. У больных гипертонической болезнью с сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, как первой, так и второй группы после проведенного лечения уровень ИЛ–1 бета статистически достоверно снизился по сравнению с показателем до лечения.

Таким образом, доказано, что после проведенного лечения, как при стандартной схеме лечения, так и с дополнительным включением актовегина у больных гипертонической болезнью с сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью показатели ИЛ–1 бета и ИЛ–6 статистически достоверно снизились по сравнению с показателями до лечения,  $p \leq 0,001$ , при этом отмечалась несколько лучше тенденция к уменьшению на фоне проведения стандартного лечения с дополнительным включением актовегина.

**Ключевые слова:** ликвидаторы аварии на ЧАЭС, интерлейкин–1 бета, интерлейкин–6, гипертоническая болезнь с сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью.

UDC [616.12–008.331.1:616.33–008.17]–058.66–078:57.083.3

**Analysis of Indicators of Interleukin 1–Beta and Interleukin–6 in Liquidators of Accident at the Chernobyl Nuclear Power Station, Patients with Hypertensive Diseases Associated with Gastroesophageal Reflux Disease in Dynamics of Treatment**

**Tkachenko N. A., Sinelnik V. P., Protsenko E. S.**

**Abstract.** *The purpose of the study was to determine and evaluate the IL–1 beta and IL–6 indices in the serum of Chernobyl disaster liquidators with concomitant gastroesophageal reflux disease before and after treatment, with additional inclusion of actovegin © Takeda Austria GmbH into the standard therapy.*

**Material and methods.** *We examined 62 liquidators of accident at the Chernobyl nuclear power station with hypertensive disease associated with gastroesophageal reflux disease. There were 87.1% men and 12.9% women. Depending on the therapy performed, they were divided into the following groups: the first group included 31 patient (27 (87.0%) men, and 4 (13.0%) women), from 49 to 69 years old, mean age was  $59.5 \pm 0.8$  years, who received standard therapy (according to the nosological form). The second group had 31 patients (27 (87.0%) males, and 4 (13.0%) females), aged from 49 to 68, whose average age was  $58.5 \pm 0.9$  years, and who received standard therapy (according to nosological form) and additionally received the drug actovegin 200 mg 1 time per day intravenously.*

*Results and discussion.* The results showed that in patients with hypertensive disease associated with gastroesophageal reflux disease, both in the first and second groups, after the treatment, the level of IL-1 beta was statistically significantly lower compared with the indicator before treatment,  $p \leq 0.001$ . A similar trend in the reduction of IL-6 in serum compared to the treatment before was observed in patients with hypertensive disease associated with gastroesophageal reflux disease, both in the first and second groups after treatment ( $p \leq 0.001$ ).

The level of IL-6 in the serum was determined in patients during hospitalization. Initially, mid-level IL-6 values were assessed for therapy in patients with hypertensive disease with concomitant gastroesophageal reflux disease, according to the control group. The average level of IL-6 was  $49.74 \pm 0.54$  pg / ml. Depending on the gender, a statistically significant difference in the indices ( $p \leq 0.001$ ) of both hypertensive disease patients with concomitant gastroesophageal reflux disease was also established in men and women compared with the control group;  $49.94 \pm 0.59$  pg / ml and  $48.65 \pm 1.40$  pg / ml,  $22.94 \pm 0.88$  pg / ml and  $19.68 \pm 0.38$  pg / ml. Thus, the mean IL-6 level in the control group was statistically higher than in patients with hypertensive disease and in patients with hypertensive disease with concomitant gastroesophageal reflux disease, on the whole and by gender.

*Conclusion.* Thus, the study proved that after treatment, according to the standard procedure, and with the additional inclusion of Actovegin in patients with hypertensive disease associated with gastroesophageal reflux disease, the IL-1 beta and IL-6 statistically significantly decreased compared to the pre-treatment rates,  $p \leq 0.001$ . This was marked by a slightly better tendency towards a decrease on the background of standard treatment with the addition of Actovegin.

**Keywords:** liquidators of accident at the Chernobyl nuclear power station, interleukin-1 beta, interleukin-6, hypertensive disease associated with gastroesophageal reflux disease.

*The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.*

Стаття надійшла 02.08.2019 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування