

ствують об ефективності комбінації селен-актива з аскорбиновою кислотою на імунологічні показники у дітей з АСП і алкогольним ураженням при наявності вторинних імунодефіцитів.

**Ключеві слова:** алкогольний синдром, діти, вторинні імунодефіцити, лікування, селен-актив, аскорбинова кислота.

#### Резюме

**Агафонова О.О.** Корекція імунних порушень у дітей, які зазнали дію алкоголю в утробі матері.

Встановлений позитивний вплив комбінації селен-активу з аскорбиновою кислотою на імунологічні показники у дітей з АСП і алкогольним ураженням при наявності вторинних імунодефіцитів - ліквідовувалася Т-лімпopenія, підвищився коефіцієнт Т-хелпери/індуктори і Т-супресори/кілери. Отримані дані свідчать про ефективність комбінації селен-активу з аскорбиновою кислотою на імунологічні показники у дітей з АСП і алкогольним ураженням при наявності вторинних імунодефіцитів.

**Ключові слова:** алкогольний синдром, діти, вторинні імунодефіцити, лікування, селен-актив, аскорбинова кислота.

#### Summary

**Agafonova H.A.** The correction of immune disorders among children, exposed to alcohol influence in mother's uterine.

It has been established that the influence of combination of selenium-active with ascorbic acid on immunologic data among children with FAS and alcoholic injury in the presence of secondary immunodeficiencies was positive. T-lymphopenia has been eliminated; the ratio of T-helpers/inductors and T-suppressory/killers has increased. The obtained data testify the efficiency of combination of selenium-active with ascorbic acid on immunologic indices in children with FAS and alcoholic injury at secondary immunodeficiencies presence.

**Key words:** alcohol syndrome, children, secondary immunodeficiencies, treatment, selenium-active, ascorbic acid.

*Рецензент: д.мед.н., проф. І.В.Лоскутова*

УДК 616.366-002-036.12+616.12-008.331.1]:612.017.1.

## ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН ЦИТОКІНОВОГО ПРОФІЛЮ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

**О.М. Біловол, В.М. Хворостінка., Л. Р. Боброннікова**  
*Харківський національний медичний університет*

#### Вступ

В джерелах фахової літератури розглядаються питання щодо визначення ролі імунозапальних процесів, медіаторами яких є цитокіни, у формуванні та перебігу сполучених захворювань, зокрема хронічного холециститу (ХХ) та гіпертонічної хвороби (ГХ). Встановлено, що при ХХ та ГХ має місце ендогенна інтоксикація, що супроводжується зниженням імунної реактивності організму хворого.

Цитокіни виступають у ролі регуляторів всіх основних етапів життєдіяльності будь-якої клітини організму, модулюючи процеси проліферації, диференціації, міграції, спеціалізованого функціонування, апоптозу. Цитокіни, в першу чергу, регулюють розвиток місцевих захисних реакцій у тканинах за участю різних типів клітин крові, ендотелію, сполучної тканини та епітелію. Захист на місцевому рівні розвивається шляхом формування типової запальної реакції з її класичними проявами. Запалення розвивається у відповідь на ушкодження і проникнення в тканину патогенів при участі прозапальних цитокінів, до яких відносяться ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, фактор некрозу пухлин (TNF- $\alpha$ ), хемокіни і деякі інші цитокіни.

При сполученому перебігу ХХ з ГХ на тлі імунозапальної активації, що включає стимуляцію синтезу гуморальних медіаторів запалення, стан біохімічних властивостей жовчі, структурно-функціональні зміни міокарду, а також перебіг захворювання, залежить від виразності запального процесу.

Визначення стану загальних та специфічних патогенетичних відмінностей імунних індикаторів запалення у хворих з

XX в поєднанні з GX, дозволить визначити оптимальні фармакотерапевтичні підходи для обмеження та запобігання механізмів самостимуляції апоптозу.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** робота виконувалась відповідно з основним планом науково-дослідних робіт (НДР) Харківського національного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР "Клініко-патогенетичне обґрунтування методів лікування хронічних холециститів" (№ держреєстрації 0103U2560104).

**Мета** дослідження - визначення особливостей порушень цитокінового профілю у хворих на хронічний холецистит у поєднанні з гіпертонічною хворобою, з'ясування механізмів регуляції та їх вплив на перебіг поєднаної патології.

#### Матеріали та методи дослідження

У дослідженні залучено 305 пацієнтів з ізольованими та поєднаними клінічними варіантами XX і GX II стадії. В процесі дослідження всі пацієнти були розподілені на групи:  $n_1=80$ -хворі на XX в поєднанні з GX II ст.;  $n_2=30$ -хворі на GX II ст.;  $n_3=205$ -хворі на XX. Середній вік хворих склав  $41,07 \pm 4,60$  років. Контрольна група ( $n_0=30$ ) була максимально співставна за віком і статтю до обстежених хворих.

Діагноз XX та GX встановлено на підставі скарг хворого, даних об'єктивного дослідження, анамнестичних даних та загальноприйнятого обстеження (клініко-інструментальні, ультразвукові, рентгенологічні, ендоскопічні, біохімічні та лабораторні методи досліджень) у відповідності з рекомендаціями МКХ-X (1998) та Уніфікованої класифікації хвороб органів травлення НДІ гастроентерології (Дніпропетровськ, 1998) [2], рекомендацій ВООЗ, ESH/ESC (2007) та Української асоціації кардіологів (2004) [12].

Концентрацію цитокінів визначали твердофазним імуноферментним методом. Для визначення рівня ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ІЛ-6 та TNF- $\alpha$  використовували тест-системи "Immunotech", (Франція) за методиками виробника. Математично-статистичні розрахунки виконували на IBM PC при допомозі пакету прикладних програм Microsoft Excel, Statistica for Windows.

#### Результати та їхнє обговорення

При дослідженні рівнів вмісту інтерлейкінів у хворих з ізольованими клінічними варіантами (ІКВ) захворювання XX та GX та при їх поєднаному перебігу (ПКВ), встановлено підвищення рівнів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ІЛ-6 і TNF- $\alpha$  у порівнянні з контролем (табл.1).

Таблиця 1

#### Вміст інтерлейкінів у сироватці крові хворих з ізольованими та поєднаними клінічними варіантами

Групи обстежених	Вміст інтерлейкінів		
	ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	ІЛ-4, пг/мл	ІЛ-6, пг/мл
Контроль, ( $n_0=30$ )	38,22 $\pm$ 5,81	43,18 $\pm$ 2,52	19,04 $\pm$ 1,10
I група (ІКВ XX, n=205)	67,04 $\pm$ 6,05 <sup>a</sup>	52,42 $\pm$ 1,22 <sup>a</sup>	34,30 $\pm$ 2,04 <sup>a</sup>
II група (ІКВ GX, n=80)	92,18 $\pm$ 9,26 <sup>b</sup>	79,14 $\pm$ 2,34 <sup>b</sup>	36,12 $\pm$ 6,22 <sup>b</sup>
III група (ПКВ GX, n=30)	65,24 $\pm$ 6,04 <sup>a,b</sup>	68,23 $\pm$ 3,76 <sup>a,b</sup>	22,58 $\pm$ 1,01 <sup>a,b</sup>

**Примітки:** а - відмінність у порівнянні з контролем на рівні не менше  $p < 0,05$ ; б - відмінність у порівнянні з ПКВ на рівні не менше  $p < 0,05$ ; - відмінність у порівнянні з XX на рівні не менше  $p < 0,05$

В першій групі хворих відмічено достовірне підвищення рівня ІЛ-1 $\beta$  на 75,4%, на тлі достовірного підвищення ІЛ-4 на 21,4% та ІЛ-6 на 80,1% ( $p < 0,05$ ). Аналогічно, в другій та третій групах хворих підвищений рівень інтерлейкінів склав: 54,79%, 42,7%, 42,5% та 70,7%; 58,0%; 18,6% відповідно ( $p < 0,05$ ).

Морфофункціональний стан гепатобіліарної системи призводить до активації цитокінів (індукція синтезу гострофазових білків в печінці, посилення експресії адгезивних молекул, стимуляція вивільнення простагландинів та індукція синтезу оксиду азоту із ендотелію). При цьому відбувається посилення клітинної відповіді, тобто активація резервних ланок імунітету, як адекватна відповідь організму на наявність запального процесу у ЖМ (високий рівень ІЛ-1 $\beta$  у хворих на XX свідчить про наявність запального процесу (як гострого так і в хронічній стадії) та може визначати перебіг захворювання.

Встановлено прямий середньої сили кореляційний взаємозв'язок між активністю запального процесу в ЖМ та рівнем вмісту TNF- $\alpha$  і ІЛ-1 $\beta$  ( $r=0,520$ ;  $p < 0,01$ ) і ( $r=0,471$ ;  $p < 0,01$ ).

Одним із важливих агентів, що індукують секрецію цитокінів при GX та ПКВ є ангіотензин II, що пов'язано із надмірною

активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, що впливає на процеси ремоделювання міокарду та судинної стінки. У хворих на ХХ при поєднанні з ГХ наявність високого тиску активує імунокомпетентні клітини - лімфоцити, макрофаги, які починають синтезувати надмірну кількість ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ІЛ-6, TNF- $\alpha$ . При цьому, підвищення рівнів ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6, на фоні надмірної активації ІЛ-4 свідчить про їх вагомий вплив у патогенетичний механізм артеріальної гіпертензії.

Підвищення рівнів ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-6, на фоні надмірної активації ІЛ-4 у хворих з ПКВ впливає на перебіг захворювання та може визначати його прогноз (можливе прогресування серцевої недостатності та атеросклеротичне ураження судин).

Встановлено прямий середньої сили кореляційний взаємозв'язок між показниками ІЛ-1 $\beta$  $\Rightarrow$ ІЛ-4 та ІЛ-6 $\Rightarrow$ ІЛ-4 у пацієнтів першої та третьої груп ( $r_{xy}=+0,423$ ,  $p<0,01$ ;  $r_{xy}=+0,442$ ,  $p<0,01$  відповідно та  $r_{xy}=+0,431$ ,  $p<0,01$ ;  $r_{xy}=+0,380$ ,  $p<0,05$  відповідно). Аналіз взаємозв'язків між показниками ІЛ-1 $\beta$  і ІЛ-6 та ІЛ-4 у хворих з ПКВ виявив середньої сили кореляційний взаємозв'язок між ІЛ-1 $\beta$  та ІЛ-4 ( $r_{xy}=+0,512$ ,  $p<0,01$ ) та ІЛ-6 і ІЛ-4 ( $r_{xy}=+0,541$ ,  $p<0,01$ ), що пояснюється порушеннями системи міжклітинної взаємодії на етапах перебігу запального процесу в ЖМ та ендотелії судин. Підвищення рівня ІЛ-4 слід розглядати як пропорційну відповідь на зростання рівнів ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6 та TNF- $\alpha$ , що потенціює імунологічну нестабільність організму.

Встановлено достовірне підвищення рівня TNF- $\alpha$  ( $p<0,05$ ) у хворих обстежених груп (табл.2), більш виразне у хворих з ПКВ захворювання.

Таблиця 2

#### Рівень TNF- $\alpha$ у хворих з ізольованими та поєднаними клінічними варіантами

Групи обстежених	TNF- $\alpha$ , пг/мл
Контроль, (n <sub>0</sub> =30)	40,68 $\pm$ 3,96
I група (ІКВ; ХХ; n=205)	58,20 $\pm$ 4,46 <sup>a</sup>
II група (ПКВ, n=80)	62,16 $\pm$ 3,20 <sup>a</sup>
III група (ІКВ; ІХ; n=30)	50,24 $\pm$ 2,52 <sup>a</sup>

Примітка: а - відмінність у порівнянні з контролем на рівні не менше  $p<0,05$

Водночас, надмірна активація TNF- $\alpha$  при ХХ та ПКВ є також інтрацелюлярним "захисником", що активує захисні резервні можливості організму.

Таким чином, при ПКВ захворювання запалення розвивається у відповідь на ушкодження і проникнення до тканин патогенів за участі прозапальних цитокінів, до яких відносяться саме ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-6, TNF- $\alpha$  та деякі інші цитокіни. Ці цитокіни активно синтезуються у відповідь на патогени. Водночас, прозапальні цитокіни активують метаболізм сполучної тканини, стимулюють проліферацію фібробластів і клітин епітелію, що має значення для процесів репарації слизової. На місцевому рівні цитокіни відповідальні за всі послідовні етапи розвитку запалення та його усунення, з наступним відновленням ушкоджених тканин незалежно від локалізації запальної реакції.

#### Висновки

1. Перебіг ХХ в поєднанні з ГХ супроводжується підвищенням рівнів вмісту ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ІЛ-6 та TNF- $\alpha$ , що підтверджує імунозапальний характер відповіді в патогенезі цих захворювань.

2. Системні зміни, що відбуваються при ПКВ, сприяють активації інтерлейкінів та фактору некрозу пухлин, що може потенціювати процеси реорганізації структурно-функціонального стану міокарду внаслідок цитотоксичної дії на кардіоміоцити та посилення атерогенезу - формування і прогресування атеросклеротичних уражень судин, а також прогресування запалення слизової ЖМ.

3. Встановлено негативні зміни співвідношень показників ІЛ-1 $\beta$ /TNF- $\alpha$ , ІЛ-4/TNF- $\alpha$  та ІЛ-6/ІЛ4, на фоні патологічної активації TNF- $\alpha$  у хворих з ПКВ, що вказує на імунологічну нестабільність організму хворого і потребує терапевтичної корекції, що планується провести в наших наступних дослідженнях.

#### Література

1. Хворостинка В.Н. Патогенетические механизмы хронических холециститов / В.Н.Хворостинка, Л.Р.Боброн-

никова, И.А.Ильиченко // *Сучасна гастроентерологія, гепатологія*. - 2004. - № 3 (18). - С. 32-34.

2. Циммерман Я.С. Хронический холецистит и хронический панкреатит / Циммерман Я.С. - Пермь: изд-во Пермск. гос. мед. академии, 2002. - 252 с.

3. Бабак О.Я. Сучасна фармакотерапія захворювань жовчного міхура та жовчовивідних шляхів: методичні рекомендації / О.Я.Бабак, І.Е.Кушнір. - Харків, 2000. - 32 с.

4. Минушкин О.Н. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта / Минушкин О.Н. - М., 2004. - 23 с.

5. Бабак О.Я. Роль ренин-ангиотензиновой системы в ремоделировании сердца и сосудов / О.Я.Бабак, Н.А.Кравченко // *Укр. терапев. журнал*. - 2005. - № 2. - С. 89-97.

6. A unifying pathway for hypertension / R.J.Johnson [e.a.] // *Am. J. Hypertens.* - 2005. - V. 18 (3). - P. 431-440.

7. Кулішов С.К. Значення прозапальних факторів для ускладненого перебігу гіпертонічної хвороби / С.К. Кулішов, Є.О. Воробьов, Л.В. Соломатіна // *Український медичний часопис*. - 2007. - № 4/60. - С. 53-55.

8. Титов В.Н. Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза) / В.Н.Титов // *Биохимия*. - 2000. - № 4. - С. 3-10.

9. Platelet activation induced by interleukin-6: evidence for a mechanism involving arachadonic acid metabolism / L.Oleksowicz, Z.Mrowiec, D.Zuckerman [e.a.] // *Thromb. Haemostasis*. - 2001. - Vol. 72. - P. 302-308.

10. Маянский Н.А. Каспазозависимый механизм апоптоза нейтрофилов: апоптогенный эффект TNF- $\alpha$  / Н.А.Маянский // *Иммунология*. - 2002. - Т. 23, № 1. - С. 15-18.

11. Возианов А.Ф. Цитокины. Биологические и противовоспалительные свойства / А.Ф.Возианов, А.К.Бутенко, К.П.Зак. - Київ: Наук. думка, 1998. - 317 с.

12. Ройт А. Иммунология / А.Ройт, Дж.Бростофф, Д.Мейл. - М.: Мир, 2000. - 581 с.

13. Beales I.L.P. Letter: Effects of proinflammatory cytokines on acid secretion / I.L.P.Beales // *Dig. Dis. Sci.* - 2000. - Vol. 45, № 2. - P. 289

14. Genetics of inflammation and risk of coronary artery disease: the central role of interleukin-6 / A.Woods, D.J.Brull, S.E.Humphries, H.E.Montgomery // *Eur. Heart J.* - 2000. - Vol. 21. - P. 1574-1583.

15. Moncada S. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology / S.Moncada, R.M.Palmer, E.A.Higgs // *Pharmacol Rev.* - 2001. - Vol. 43, № 2. - P.109-142.

16. Buczko W., Malinski T. Angiotensin II AT 1 receptor antagonists inhibit platelet adhesion and aggregation by nitric oxide release / W.Buczko, T.Malinski // *Circulation*. - 2002. - Vol. 106. - P. 1722-1728.

17. Nakaki T. Physiological and clinical significance of NO (nitric oxide) - a review / T.Nakaki // *Keio J. Med.* - 2003. - № 43. - P. 15-26.

#### Резюме

**Біловол О.М., Хворостінка В.М., Боброннікова Л.Р.** Особливості змін цитокинового профілю у хворих на хронічний холецистит у поєднанні з гіпертонічною хворобою.

Перебіг ХХ в поєднанні з ГХ супроводжується підвищенням рівнів вмісту ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-4, ІЛ-6 та TNF- $\alpha$ , що підтверджує імунозапальний характер відповіді в патогенезі цих захворювань. Системні зміни, які відбуваються при цьому, сприяють активації інтерлейкінів і фактора некрозу пухлин- $\alpha$ , що може потенціювати процеси реорганізації структурно-функціонального стану міокарду внаслідок цитотоксичної дії на кардіоміоцити та посилення атерогенеза - формування і прогресування атеросклерозних уражень судин, а також прогресування запалення слизової ЖМ. Встановлені негативні зміни співвідношень показників ІЛ-1 $\beta$ /TNF- $\alpha$ , ІЛ-4/TNF- $\alpha$  та ІЛ-6/ІЛ4 на фоні активації TNF- $\alpha$  у хворих з поєднаними клінічними варіантами, що вказує на імунологічну нестабільність організму хворого та вимагає терапевтичної корекції.

**Ключові слова:** хронічний холецистит, гіпертонічна хвороба, інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин- $\alpha$ .

#### Резюме

**Біловол А.Н., Хворостінка В.Н., Боброннікова Л.Р.** Особливості зміненого цитокинового профілю у пацієнтів з хронічним холециститом в поєднанні з гіпертонічною хворобою.

Течение ХХ в сочетании с ГХ сопровождается повышением уровней содержания IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6 та TNF- $\alpha$ , что подтверждает иммунновоспалительный характер ответа в патогенезе этих заболеваний. Системные изменения, которые происходят при этом, способствуют активации интерлейкинов и фактора некроза опухолей- $\alpha$ , что может потенцировать процессы реорганизации структурно-функционального состояния миокарда вследствие цитотоксического действия на кардиомиоциты и усиление атерогенеза - формирования и прогрессирования атеросклеротических поражений сосудов, а также прогрессирование воспаления слизистой ЖМ. Установлены негативные изменения соотношений показателей IL-1 $\beta$ /TNF- $\alpha$ , IL-4/TNF- $\alpha$  та IL-6/IL4 на фоне активации TNF- $\alpha$  у больных с сочетанными клиническими вариантами, что указывает на иммунологическую нестабильность организма больного и требует терапевтической коррекции.

**Ключевые слова:** хронический холецистит, гипертоническая болезнь, интерлейкины, фактор некроза опухолей- $\alpha$ .

#### Summary

**Bilovol O., Chvorostinka V., Bobronnikova L.** *The specifics of cytokines profile changes at patients with chronic cholecystitis in combination with hypertensive illness.*

At patients with chronic cholecystitis in combination with hypertensive illness are conducted of the increase of levels indexes IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6 that confirms the inflammatory process in pathogenesis. The systemic disturbance forwards the IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6 and TNF- $\alpha$  activating, that can potentiates the reorganization processes of structure - functional myocardium condition as a result of cytotoxic action of cardiac hystiocytes and amplification of atherogenesis. It is set the negative changes of indexes correlation IL-1 $\beta$ /TNF- $\alpha$ , IL-4/TNF- $\alpha$  and IL-6/IL-4 with activation TNF- $\alpha$  at patients with chronic cholecystitis in combination with hypertensive illness that indicate the immune instability of patient organism and requires the therapeutic correction.

**Key words:** chronic cholecystitis, hypertension, interleukines, TNF- $\alpha$ .

*Рецензент: д.мед.н., проф. І.В.Лоскутова*

## ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ГЕРПЕТИЧНОЇ ТА ХЛАМІДІЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ У ФОРМУВАННІ РЕЦИДИВНИХ ФОРМ ХРОНІЧНОГО ПОЛІПОЗНОГО ЕТМОЇДИТУ

Т.Ю.Запорожець

*Луганський державний медичний університет*

#### Вступ

Порушення в імунній системі відіграють суттєву роль в патогенезі розповсюджених хронічних захворювань, зокрема при ураженні навколососових пазух. Серед найбільш розповсюджених причин появи поліпозних синуситів виділені - наявність алергічної схильності, хронічне запалення пазух носу [7,8,12,15]. Однією з причин розповсюженості запальних процесів ЛОР-органів належить хламідіям та герпетичній інфекції [1,4,13,15].

При хламідіозі часто має місце взаємодія паразиту та хазяїну на підставі збереження рівноваги між захисними силами організму та патогенним впливом збудника. Хламідії включають складний каскад запальних та імунних реакцій, які приводять до поступового розвитку патологічних проявів в органах [4,6,9]. Постійне антигенне подразнення викликає виснаження або гіперреакцію імунної системи. Здібність хламідій перситувати в лейкоцитах і лімфоцитах дозволяє їм попадати до будь-яких органів чи тканин, де вони викликають різномісні зміни, зокрема появи поліпозного процесу у носу та навколососових пазухах. З іншого боку, часте та безконтрольне застосування протимікробних препаратів, що порушують еубіоз природної мікрофлори слизових оболонок, також приводять до зниження імунітету людини [2,4,6,9,13].

Останнім часом однією з важливіших і недостатньо вивчених проблем зростання поліпозних процесів слизової оболонки носу та навколососових пазух відноситься наявність вірусного інфікування людини [1,10,11,12,13,15]. За даними Новицько-