

АНОТАЦІЯ

Акімова В.М. Імунні механізми в патогенезі запалення органів черевної порожнини. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора біологічних наук за спеціальністю 14.03.04 - “патологічна фізіологія”. – Сумський державний університет, Суми, 2019.

Дисертація присвячена вивченню імунних механізмів в патогенезі гострих запальних захворювань органів черевної порожнини та абдомінального туберкульозу.

Було обстежено 226 осіб, хворих на гострий апендицит, гострий калькульозний холецистит, гострий мезаденіт (неспецифічний запальний процес органів черевної порожнини) різних патоморфологічних форм і 60 осіб із абдомінальним туберкульозом, який представляє специфічне хронічне запалення. Дослідження було проведене з метою виявлення особливостей імунної відповіді при різних формах запалення органів черевної порожнини для подальшого впровадження у діагностично-лікувальний процес. Для досягнення мети було досліджено функціональний стан імунної системи на різних структурних рівнях (клітинний, гуморальний, вроджений неспецифічний імунітет; цитокіновий статус, неспецифічні гуморальні імунні чинники, активність NO-синтази) та стан ендогенної інтоксикації.

Встановлено, що розвиток гострого запального процесу в черевній порожнині визначається змінами імунної системи: нейтрофільний тип гемограми, активація гуморальної та кілерної ланок імунітету на тлі Т-клітинного імунодефіцитного стану. При хронічному запальному процесі - лімфоцитарний тип гемограми, Т-клітинний імунодефіцит, активація гуморальної і кілерної ланок імунітету, прояви гіперчутливості I, IV типів, Показано, що обчислення співвідношення різних популяцій лейкоцитів крові дає уявлення про спрямованість імунної відповіді і є більш інформативним, ніж порівняння кількісних показників популяцій лейкоцитів із референтними

значеннями, що може бути застосоване для скринінгової оцінки функціонального стану імунної системи при запаленні органів черевної порожнини. Найбільш інформативними при гострому запаленні є лейкоцитарний індекс інтоксикації, індекси співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів, нейтрофілів до моноцитів. При абдомінальному туберкульозі поряд із згаданими індексами актуальності набуває співвідношення нейтрофілів до еозинофілів.

На підставі розрахунку індексу адаптації можна встановити тип неспецифічної адаптаційної реакції. Встановлено, що гострі неускладнені запальні абдомінальні захворювання перебігають в основному на тлі загальних неспецифічних адаптаційних реакцій еустресу (реакції спокійної та підвищеної активації) та реакції орієнтування. Інтегральні індекси неспецифічної резистентності відрізнялися від контролю на 25%. При ускладнених та деструктивних формах гострого запального процесу в органах черевної порожнини спостерігали більшу частоту виявлення несприятливих адаптаційних реакцій дистресу та зміни показників інтегральних гематологічних індексів неспецифічної резистентності у 2-5 разів порівняно з контролем. При хронічному специфічному запаленні органів черевної порожнини (абдомінальний туберкульоз) переважали адаптаційні реакції спокійної та підвищеної активації, індексні показники неспецифічної резистентності наближені до значень контролю.

Збалансованість імунної відповіді при запаленні залежить від основних фізіологічних процесів в імунній системі - проліферації та диференціації пула імунокомпетентних клітин. Тому одним із перспективних підходів до визначення функціонального стану імунної системи є аналіз активаційного профілю субпопуляцій лімфоцитів на підставі вивчення експресії активаційних маркерів. Встановлено посилення експресії мембранних активаційних антигенів CD25, CD95, CD23 на лімфоцитах крові та виявлені відмінності у їх співвідношенні при різних формах запалення. Доведено, що при гострому запаленні, яке перебігає без ускладнень, переважають процеси активації

апоптозу над проліферацією, що підтверджено зниженням співвідношення CD25/CD95. Ускладнені форми запалення (гнійно-септичним, деструктивним процесом) супроводжувалися більш вираженим зниженням показника CD25/CD95 порівняно із неускладненими. При абдомінальному туберкульозі співвідношення CD25/CD95 не відрізнялося від контролю. В усіх досліджуваних групах хворих відносна кількість CD23⁺-лімфоцитів у крові була вищою від контролю більш ніж утричі ($p < 0,05$), а співвідношення CD19⁺/CD23⁺ було зниженим, і найнижче значення спостерігалось при абдомінальному туберкульозі (у 4,3 раза нижче порівняно із контролем).

Доведено, що профіль секретованих макрофагально-моноцитарною системою цитокінів у обстежених групах хворих визначає форму запального процесу та його перебіг, що дозволяє диференціювати гостре та хронічне запалення. При гострому запаленні органів черевної порожнини спостерігали значну активацію макрофагально-моноцитарної системи, що проявляється зростанням рівнів IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α . Ключова роль у патогенезі гангренозного запалення встановлена для TNF- α . За цих умов переважала активація Th1 над активацією Th2, Th17 типу та Treg, що підтверджується переважанням вмісту IL-2 над вмістом IL-10 та IL-4. Показано, що при флегмонозній формі запалення співвідношення IL-2/IL-4 було у 4 рази вищим, а при гангренозній – у 57,7 раза вищим порівняно із контролем ($p < 0,05$), що є свідченням істотної активації Th1 при гангренозному запаленні порівняно із флегмонозним, переважання клітинної імунної відповіді, активації цитотоксичних лімфоцитів та посилення проліферативних процесів лімфоцитів. Показано, що провідним патогенетичним фактором деструктивного процесу при гангренозному запаленні є підвищення продукції TNF- α (вміст був більшим у 7,05 раза), а імуносупресії – посилення синтезу IL-10, вміст якого становив 915% від контролю ($p < 0,05$). Абдомінальний туберкульоз супроводжується підвищенням вмісту IL-2 при збільшенні рівнів IL-4, IL-10 та TGF β ₁, що є підставою для диференційної діагностики даних захворювань. Факторний аналіз виділив IL-2 та TNF- α як фактори, які визначають вектор запалення

Аналіз функціональної активності нейтрофілів у хворих на гострі абдомінальні захворювання виявив зниження показників фагоцитарної активності одночасно зі значним посиленням киснезалежної і кисненезалежної цитотоксичності, особливо виражених при деструктивних формах гострого запалення та при абдомінальному туберкульозі. Зниження фагоцитарної активності, у сукупності з посиленням кисневого метаболізму, вказує на прозапальну поляризацію нейтрофілів. Встановлено активацію NO-синтази за рахунок індукцибельної ізоформи та збільшення рівня стабільних метаболітів оксиду азоту, найбільш виражену при деструктивних формах гострого запалення органів черевної порожнини (активність більша на 53% ($p < 0,05$)).

Проведено співставлення біохімічних та імунних маркерів ендогенної інтоксикації на підставі обчислення імунно-метаболічного індексу і доказано, що визначення ІМП є більш інформативним, ніж вивчення окремих показників, оскільки дає можливість виявити вклад у синдром ендогенної інтоксикації біохімічних та імунологічних механізмів. У результаті досліджень встановлено підвищення у крові концентрації основних гуморальних факторів імунної системи: фібриногену, С-реактивного протеїну та α_1 -антитрипсину і залежність їх вмісту від форми запального процесу. Встановлено істотне зниження концентрації α_2 -макроглобуліну (у 3 рази ($p < 0,05$)) при деструктивному запаленні органів черевної порожнини. Доведено, що індекс інгібування дає можливість оцінити збалансованість у системі інгібіторів протеїназ. Встановлено, що на тлі збільшення вмісту α_1 -антитрипсину та зниження α_2 -макроглобуліну не виявлено вірогідної відмінності індексу інгібування з контролем, що свідчить про компенсаторне напруження в системі інгібіторів протеїназ крові і достатній рівень нейтралізації протеїназ, навіть в умовах деструктивних форм запалення. Індекс активності запалення був істотно нижчим у хворих на деструктивні форми запалення (у 4,2 рази при гострому флегмонозному апендициті і у 6,7 рази при гангренозній формі ($p < 0,05$)) порівняно із контролем, що свідчить про розвиток системної запальної відповіді. При абдомінальному туберкульозі значно нижчий вміст

C-реактивного протеїну (у 11 разів) та фібриногену (у 2 рази), індекс активності запалення у 5 разів нижчий порівняно із гангренозним запаленням ($p < 0,05$), що може бути використано у диференційній діагностиці.

Аналізуючи виявлені кореляційні зв'язки між вмістом цитокінів, показниками клітинного та гуморального імунітету, встановлено, що при хронічному запальному процесі органів черевної порожнини збільшується кількість сильних кореляційних зв'язків порівняно з гострим запальним процесом. З допомогою факторного аналізу було виділено “Фактори”, що об'єднують показники клітинного імунітету та цитокіни, які дозволяють диференційовано охарактеризувати механізми імунної відповіді за умов гострого та хронічного запалення.

У дисертаційній роботі вирішене важливе завдання – покращення диференційної діагностики запальних процесів органів черевної порожнини, шляхом виявлення патогенетичних механізмів розвитку гострого і хронічного запалення.

Ключові слова: запалення органів черевної порожнини, імунна система, цитокіни, абдомінальний туберкульоз, специфічні та неспецифічні запальні процеси, факторний аналіз.

Список публікацій здобувача:

1. Особливості клітинного імунітету у хворих на гострий апендицит і абдомінальний туберкульоз / [Н. Є. Лаповець, Б. М. Белявська, В. М. Акімова, М. І. Сахелашвілі]. – Acta medica Leopoliensia. - 2009. – Т. XV, №2 – С. 21–24.

2. Лаповець Н. Є. Особливості гуморального імунітету у хворих на абдомінальний туберкульоз та гострий апендицит / Н. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець // Лабораторна діагностика. – 2009. – №4(50). – С.14–17.

3. Лаповець Н.Є. Зміни інтерлейкіну 1 β , туморнекротичного фактору- α та показників гуморального імунітету при абдомінальному туберкульозі /

Н. Є. Лаповець, І. Г. Ільницький, В. М. Акімова // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – Вип.4. – С. 76–78.

4. Зміни інтерлейкінів 1 β , 6, туморнекротичного фактору- α при проведенні імунопровокаційної проби Коха / [Н. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець, І. Г. Ільницький, М. І. Сахелашвілі] // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, №3. – С. 222-225.

5. Акімова В. М. Стан клітинного імунітету при гострому мезентеріальному лімфаденіті / В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець, Н. Є. Лаповець // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2012.– Т.8, №2. – С. 22-25.

6. Лаповець Л. Є. Функціональна активність нейтрофілів при гострому холециститі / Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Н. З. Луців // Вісник проблем біології і медицини. – 2012.– Вип.1(91). – С. 146-149.

7. Лаповець Л. Є. Адаптаційні реакції у хворих на гострий холецистит / Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Н. З. Луців // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Т.1(96), Вип.4. – С. 144-147.

8. Акімова В. М. Цитокіновий спектр крові при гострому деструктивному апендициті / В. М. Акімова // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Т.2(95), Вип.3. – С. 36 - 39.

9. Функціональний стан регуляторних субпопуляцій Т-хелперів у хворих на гострий мезентеріальний лімфаденіт / [В. М. Акімова, Н. Є. Лаповець, Б. М. Белявська, Л. Є. Лаповець]. – Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. – Т. XII, №4. – С. 16 – 19.

10. Акімова В.М. Оцінка гуморального імунітету при гострому мезентеріальному лімфаденіті / В. М. Акімова, Н. Є. Лаповець, Л. Є. Лаповець // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 2, Вип.3 – С. 108 - 111.

11. Особливості цитокінового статусу при гострому мезентеріальному лімфаденіті / [В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець, Б. М. Белявська, Н. Є. Лаповець]. - Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 1, Вип.4 – С. 104 – 107.

12. Показники імунітету в оцінці компенсаторно-адаптаційних процесів у перебігу гострого холециститу / [Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Н. З. Луців, Н. Д. Бойків] // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2013. – Т.8, №1. – С. 40-43.

13. Лаповець Л. Є. Активність NO-синтазної системи та показники ендогенної інтоксикації при ускладненому гострому калькульозному холециститі / Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, О. П. Цимбала // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2013. – Т.8, № 2 – С. 179-184.

14. Акімова В. М. Особливості змін показників гуморального імунітету та фактора некрозу пухлин α , інтерлейкіну 8, інтерлейкіну 10 при абдомінальному туберкульозі та гострому апендициті / В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець, Н. Є. Лаповець // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2014. – Т.8, №3. – С. 22-25.

15. Луців Н. З. Особливості імунопатогенезу у хворих на гострий калькульозний холецистит в контексті адаптаційних реакцій / Н. З. Луців, В. М. Акімова // Вісник проблем біології та медицини. – 2015. – Т. 1(118), Вип. 2 – С. 158-161.

16. Акімова В. М. Експресія фенотипових та активаційних маркерів лімфоцитів при абдомінальному туберкульозі / В. М. Акімова // Медична та клінічна хімія. – 2015. – Т.17, №2. – С. 5-8.

17. Вплив гнійно-запальних ускладнень у хворих з гострим калькульозним холециститом на функціональний стан печінки / [О. П. Цимбала, Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, О. І. Мартянова] // Медична та клінічна хімія. – 2015. – Т. 17, №.3(64).– С. 42-46.

18. Акімова В. М. Адаптаційні реакції та інтегральні гематологічні індекси неспецифічної резистентності при гострих та хронічних запальних процесах в черевній порожнині / В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець // Вісник проблем біології та медицини. – 2015. – Т.1(122), Вип. 3(1) – С. 79-82.

19. Особливості змін показників системи гемостазу та рівня С-реактивного протеїну у хворих на гострий холецистит / [Ю. М. Степась, Л. Є. Лаповець,

В. М. Акімова, З. Я. Лавро] // Медична та клінічна хімія. – 2017. – Т.19, №1. – С. 76-80.

20. Акімова В. М. Вміст фактора некрозу пухлин α та трансформуючого фактора росту $\beta 1$ у сироватці крові хворих на гострий апендицит та абдомінальний туберкульоз / В. М. Акімова // Медична та клінічна хімія. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 18-22

21. Вміст молекул середньої маси та циркулюючих імунних комплексів у крові хворих на гострий апендицит та абдомінальний туберкульоз у комплексній оцінці ендогенної інтоксикації / В. М. Акімова, Н. Є. Лаповець, О. П. Цимбала, Л. Є. Лаповець // Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. – 2017. – №4. – С. 52-56.

22. Акімова В. М. Експресія маркерів активації та апоптозу на лімфоцитах периферичної крові при різних стадіях розвитку гнійно-запального процесу органів черевної порожнини / В.М. Акімова, Н.Є. Лаповець, Л.Є. Лаповець // Вісник проблем біології та медицини. – 2017. – Т. 3(141), Вип. 4 – С. 328-330..

23. Акімова В. М. Системні прояви запалення при гострих та хронічних абдомінальних захворюваннях / В.М. Акімова, Л.Є. Лаповець // Фізіологічний журнал. – 2018. – Т. 64, №2. – С.47-53.

24. Акімова В. Н. Цитокиновая регуляция неспецифического иммунитета при абдоминальном туберкулезе // Universum: Медицина и фармакология : электрон. научн. журнал. – 2014. - №1 (2).

<http://7univrsun.com/ru/med/articles/item/879>.

25. Акімова В. Н. Маркеры системного воспалительного ответа при острых абдоминальных заболеваниях / В. Н. Акімова, Н. З. Луцив, О. П. Цымбала // Электронный научный журнал «Современные проблемы науки и образования. – 2013. – №6; <http://www.science-education.ru/113-11322>.

26. Акімова В. Н. Экспрессия CD95 на лимфоцитах периферической крови при острых и хронических абдоминальных заболеваниях / В. Н. Акімова // Электронный научный журнал «Современные проблемы науки и образования. – 2014. – №1; <http://www.science-education.ru/113-11322>.

27. Akimova V. M. The Interleukin 8 and interleukin 17 serum level investigation in acute destructive appendicitis // Eastern European Scientific Journal (Gesellschaftswissenschaften): Düsseldorf (Germany): Auris Verlag. – 2013. – № 1 (2) - P. 25-28; DOI 10.12851/EESJ201402ART04

<http://journale.auris-verlag.de/index.php/EESJ/article/view/7>

28. Акімова В. Н. Особенности гуморального імунітета при острих воспалительных процессах брюшной полости // Universum: Биология и химия : электрон. научн. журнал. – 2015. - №1 (2);

<http://7universum.com/ru/nature/archive/item/2340>

29. Степась Ю. М. Содержание ингибиторов протеиназ сыворотки крови при острых абдоминальных заболеваниях / Ю. М. Степась, Л. Е. Лаповец, В. Н. Акімова // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2017. – №4. – С. 493-498.

30. Стан клітинного імунітету у хворих на абдомінальний туберкульоз / [Н. Є. Лаповець, В. М. Акімова, М. І. Сахелашвілі, М .В. Секела та ін.]. – Практична медицина. – 2009. – №2 (том XV) – С.17–22.

31. Акімова В. М. Цитокиновий профіль сироватки крові хворих на абдомінальний туберкульоз та гострий апендицит / [В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець, Б. М. Белявська, Н. Є. Лаповець та ін.]. – Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2011. – №4. – С.46-49.

32. Акімова В. М. Особливості гуморального імунітету при деструктивних формах гострого апендициту / В. М. Акімова // Практична медицина. – 2012. – №1, Т. XVIII – С.28 – 31.

33. Акімова В. М. Показники клітинного імунітету у хворих на гострий апендицит з різним ступенем деструктивних змін червоподібного відростка / В. М. Акімова // Вісник морської медицини . – 2012. – №2. – С. 74 - 77.

34. Пат. 53424 Україна, МПК (2010) А 61 К 39/04; С 12 N 1/00 . Спосіб ранньої діагностики туберкульозу / Н. Є. Лаповець, Л. І. Білозір, Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова; заявник та патентовласник Лаповець Н. Є. – № u 2010 02929; заявл. 15.03.2010; опубл. 11.10.2010, Бюл. №19. – 4 с.

35. Пат. 124906 Україна, МПК (2018) G01N 33/48 (2006.01) Спосіб визначення активності запального процесу при гострому холециститі / Степась Ю. М., Лаповець Л. Є., Акімова В. М., Демянчук Н. Р.; власник патенту Львівський національний медичний університет імені Данила галицького. - № u 2017 11297; заявл. 20.11.2017; опубл. 25.04.2018, Бюл. №8 – 4 с.

36. Зміни показників імунного статусу у хворих на ургентну хірургічну патологію черевної порожнини / [Л. Є. Лаповець, Б. М. Белявська, Н. Є. Лаповець, В. М. Акімова та ін.]. – Імунологія та алергологія. – 2008. – №1 – С.65.

37. Особливості змін деяких імунологічних показників у хворих на абдомінальний туберкульоз / [Н. Є. Лаповець, В. М. Акімова, М. І. Сахелашвілі, Л. Є. Лаповець та ін.]. – Імунологія та алергологія. – 2009. – №3 – С.149-150.

38. Зміни клітинного імунітету хворих на абдомінальний туберкульоз при імунопровокаційній пробі Коха / [Л.Є. Лаповець, Н.Є. Лаповець, М.І. Сахелашвілі, В.М. Акімова]. – Імунологія та алергологія. – 2010. – №1. – С. 138–139.

39. Акімова В. М. Рівень інтерлейкіну-8 та неспецифічна резистентність організму при гострому холециститі / В. М. Акімова, Н. З. Луців // Матеріали XIV Конгресу Світової Федерації УЛТ. – 2012. – Донецьк-Київ-Чікаго – С. 317.

40. Лаповець Л. Є. Ендогенний токсикоз, як фактор ускладнень у хворих на гострий калькульозний холецистит / Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, О. П. Цимбала // «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» 17 квітня 2012 р. матеріали конф. – Тернопіль. – 2012. – №1 – С. 47.

41. Цитокінова дизрегуляція при абдомінальному туберкульозі / [Н. Є. Лаповець, М. І. Сахелашвілі, В. М. Акімова, Г. В. Вербовська]. – Матер. Наук.–практ. конф. «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни». Вип.9. – 2012. – С. 178–181.

42. Лаповець Л. Є. Бактерицидна активність нейтрофілів при гострому холециститі / Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Н. З. Луців // «Здобутки клінічної

та експериментальної медицини” 17 квітня 2012 р. матеріали конф. - Тернопіль. - 2012. – №1. – С. 47.

43. Особливості цитокінового статусу при гострому апендициті / [В. М. Акімова, Н. Є. Лаповець, Л. Є. Лаповець, М. П.Залецький] // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2012. – №1. – С. 168.

44. Акімова В. М. Цитокіни та прокальцитонін в оцінці розвитку системного запалення при гострих абдомінальних захворюваннях / В. М. Акімова, Н. З. Луців, О. П. Цимбала // Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика: виклики і сьогодення» 25-26 липня 2014. – с. 97 – 100.

45. Акімова В.М. Роль стресу у формуванні адаптаційних реакцій при гострому холециститі / В.М. Акімова., Н.З. Луців // Здобутки клінічної та експериментальної медицини . – 2014. – №2. – С. 219.

46. Луців Н. З. Реактивність фагоцитуючих клітин при гострому запальному процесі / Н. З. Луців, В. М. Акімова // Біологія тварин. – 2014. – №4, Т. 16. – С. 195.

47. Діагностика ушкоджень паренхіми печінки при гнійно-запальних ускладненнях гострого калькульозного холециститу / О. П. Цимбала, В. М. Акімова, О. О. Ястремська, Л. Є. Лаповець // Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : VIII науково-практична конференція, 01–02 жовтня 2015 р. : матеріали конф. – Тернопіль, 2015, – С.100-101.

48. Акімова В. М. Експресія активаційних маркерів лімфоцитів при гострих та хронічних запальних процесах черевної порожнини / В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець, Н. Є. Лаповець // Матеріали VIII науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм». – Тернопіль, 2015. – С. 3-4.

49. Lutsiv N. Z. Features of immune reactivity at eustress and distress in the dynamics of the surgical treatment of acute cholecystitis / N. Z. Lutsiv, V. M.

Akimova, O. I. Martianova // *Microbiology and Immunology – the development outlook in the 21 st century / Abstracts book.* – Kyiv, 2016. – S. 142-143.

50. Акімова В. М. Маркери ендогенної інтоксикації в динаміці перебігу гострого калькульозного холециститу з гнійно-запальними та гнійно-септичними ускладненнями / В. М. Акімова, О. П. Цимбала, Л. Є. Лаповець // *Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст.: міжнародна науково-практична конференція, 27–28 травня 2016 р. : матеріали конф.* – Львів, 2016. – С.86-90.

51. Взаємозв'язок активності NO-синтазної системи та продукції прозапальних цитокінів при деструктивних формах гострого апендициту / Л. Є. Лаповець, О. П. Цимбала, Б. М. Белявська, О. І. Мартянова Н. Є. Лаповець // *Матеріали X науково-практичної конференції (з міжнародною участю) “Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм”* – Тернопіль, 2017. – С. 3.

52. Акімова В. М. Рівень IL-17 у хворих на гострі запальні захворювання черевної порожнини / В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець, Н. З. Луців // *Матеріали X науково-практичної конференції (з міжнародною участю) “Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм ”* – Тернопіль, 2017. – С. 24.

53. Стан плазмової гуморальної неспецифічної резистентності у хворих на АТ та гострий апендицит / [В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець, Б. М. Белявська, Н. Є. Лаповець та ін.]. // *Матеріали V Наукового симпозиуму “Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення” (з міжнародною участю) (20-22 вересня 2017 р.)* – Тернопіль, 2017. – С. 8-9.

54. Tumor necrosis factor-alfa and soluble receptors R1 serum level in patients with gangrenous and phlegmonous appendicitis / V. Akimova, L. Lapovets, N. Lapovets, N. Demianchuk, B. Beliavska // *Abstract book of 7th International Weigl conference September 26-29th – Lviv, Ukraine, 2017.* – P.176.

55. The level of tumour necrosis factor alfa in acute cholecystitis, acute appendicitis and abdominal tuberculosis depending on the type of adaptation reaction

/ V. Akimova, L. Lapovets, N. Lutsiv, N. Lapovets // Праці наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки. 1st Symposium Medicine UpDate, 5-7 october, 2017, Lviv, Ukraine. – 2017. – Т. XLIX . С. 18-19..

56. Akimova V.M. Features of immune reactivity at eustress and distress in the dynamics of the surgical treatment of acute cholecystitis / [V. M. Akimova, N. E. Lapovets, N. Z. Lutsiv, O. I. Martianova et al.]// Microbiology and Immunology – the development outlook in the 21 st century / Abstracts book. – Kyiv, 2018. – P. 121-122.

57. Akimova V. M. The NO-synthase activity in patients with acute destructive appendicitis / [V. M. Akimova, L. E. Lapovets, L. O. Odnorih, O. P. Tsymbala et al.] // Ukr. Biochem. J. – 2018. – Vol.90, Special Issue. – P.163.

ABSTRACT

Akimova V.M. Immune mechanisms in the pathogenesis of the abdominal cavity organs inflammation. - Qualifying scientific work as a manuscript.

Thesis for a scientific degree of a Doctor of Biological Sciences in specialty 14.03.04 - Pathological Physiology. Sumy State University of Ministry of Education and Science of Ukraine, Sumy, 2019.

The dissertation is devoted to the study of immune mechanisms in the pathogenesis of various forms of inflammation of the abdominal cavity organs.

226 people were examined with acute non-specific inflammatory process of the abdominal cavity organs (acute appendicitis, acute calculous cholecystitis, acute mesadenitis) and 60 persons with abdominal tuberculosis, which represents a specific chronic inflammation. The study was conducted to identify specific signs of various forms of the abdominal cavity organs inflammation for further implementation in the diagnostic and therapeutic process. To achieve this, the functional state of the immune system at various structural levels (cellular, humoral, innate nonspecific immunity; cytokine status, nonspecific humoral immune factors, NO synthase activity) and endogenous intoxication status were investigated.

It has been established that the development of acute inflammation in the abdominal cavity is determined by profound changes in the immune system. This is evidenced by the neutrophilic type of hemogram, the activation of the humoral and killer immune system against the background of the T-cell immunodeficiency state. The development of chronic inflammatory process in the abdominal cavity is determined by various changes in the immune system, such as lymphocytic hemogram type, T cell immunodeficiency, activation of humoral and killer immunity, manifestations of hypersensitivity I, IV types. It is shown that the calculation of the ratio of different blood leukocyte populations gives an idea of the orientation of the immune response and is more informative than comparing the quantitative indicators of leukocyte populations with reference values that can be used for screening the functional state of the immune system in inflammation of the organ. The most informative in acute inflammation are the leukocyte intoxication index, the index of

the ratio of neutrophils to lymphocytes, neutrophils to monocytes. In the case of abdominal tuberculosis, the ratio of neutrophils to eosinophils becomes relevant along with the mentioned indices.

Based on the calculation of the adaptation index, the type of non-specific adaptive response can be determined. It is established that acute uncomplicated inflammatory abdominal diseases mainly occur on the background of general non-specific adaptive responses of eustress (calm and increased activation) and orientation. Non-specific resistance integral indices differed from controls by 25%. In complicated and destructive forms of acute inflammatory process in the abdominal organs observed a higher frequency of detection of unfavorable ZNAR distress and changes in the indices of integral hematological indices of nonspecific resistance in 2-5 times compared with the control. In chronic specific inflammation of the abdominal organs (abdominal tuberculosis), adaptive responses of calm and increased activation prevailed, index indices of nonspecific resistance are closer to control values.

The balance of the immune response in inflammation depends on the major physiological processes in the immune system - proliferation and differentiation of the pool of immunocompetent cells. Therefore, one of the promising approaches to determining the functional state of the immune system is to analyze the activation profile of lymphocyte subpopulations based on the study of the activation markers expression. Increased expression of membrane activation antigens of CD25, CD95, CD23 on blood lymphocytes was revealed and differences in their correlation with different inflammation forms were revealed. It has been proved that in acute inflammatory processes that run smoothly, processes of activation of apoptosis over proliferation prevail, which is confirmed by a decrease in the ratio of CD25/CD95. Complicated forms of inflammation (purulent-septic, destructive process) are accompanied by a more pronounced decrease in the CD25/CD95 compared to the uncomplicated ones. Significant activation of the macrophage monocytic system is established, which is manifested by the growth of levels of IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α . A key role in the pathogenesis of gangrenous inflammation is established for TNF- α .

It is proved that the profile of the secreted macrophage-monocytic system of cytokines in the examined groups of patients determines the form of the inflammatory process and its course, which allows to differentiate acute and chronic inflammation. In acute inflammation of the abdominal organs, a significant activation of the macrophage-monocytic system, manifested by the increase in levels of IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , is established. A key role in the pathogenesis of gangrenous inflammation has been established for TNF- α . Under these conditions, activation of Th1 over activation of Th2, Th17 type and Threg prevailed, which is confirmed by the predominance of IL-2 content over the content of IL-10 and IL-4. It was shown that in the phlegmonous form of inflammation the ratio of IL-2 / IL-4 was 4 times higher, and in gangrenous - 57.7 times higher than the control ($p < 0.05$), which is evidence of significant activation of Th1 in gangrenous inflammation compared to phlegmonous, predominance of cellular immune response, activation of cytotoxic lymphocytes and increased proliferative processes of lymphocytes. The leading pathogenetic factor of the destructive process in gangrenous inflammation was shown to be an increase in TNF α production (the content was 7.05 times higher), and the immunosuppression was an increase in IL-10 synthesis, whose content was 915% of control ($p < 0.05$). Abdominal tuberculosis is accompanied by an increase in the content of IL-2 with increasing levels of IL-4, IL-10 and TGF β 1, which is the basis for differential diagnosis of these diseases. Factor analysis identified IL-2 and TNF- α as factors that determine the vector of inflammation

Analysis of the functional activity of neutrophils in patients with acute abdominal diseases revealed a decrease in phagocytic activity at the same time with a significant increase in oxygen-independent and oxygen-dependent cytotoxicity, especially expressed in destructive forms of acute inflammation and abdominal tuberculosis. The decrease in phagocytic activity, together with the increase in oxygen metabolism, indicates proinflammatory polarization of neutrophils. Activation of NO synthase due to inducible isoforms and increase in the level of stable nitric oxide metabolites was found to be most pronounced in destructive forms of acute inflammation of the abdominal organs (activity increased by 53% ($p < 0.05$)).

The comparison of the biochemical and immune markers of endogenous intoxication based on the calculation of the immune-metabolic index of intoxication (IMI) has been proved that the definition of the IMI is more informative than the study of individual indicators, since it makes it possible to compare the contribution to the syndrome of the endogenous intoxication biochemical and immunological mechanisms. As a result of the research, an increase in blood concentrations of the main humoral factors of the immune system: fibrinogen, C-reactive protein and β 1-antitrypsin and the dependence of their content on the form of the inflammatory process have been established. Significant decrease in the concentration of α 2-makroglobulin (3 times ($p < 0.05$)) was observed at destructive inflammation of abdominal cavity organs. It has been proved that the inhibition index enables to assess the balance in the system of proteinase inhibitors. It has been established that against the background of an increase in α 1-antitrypsin content and α 2-makroglobulin reduction, no reliable difference between the inhibition index and control was found, indicating compensatory stress in the system of blood proteinase inhibitors and a sufficient level of proteinase neutralization, even under destructive forms of inflammation. Index of inflammation activity was significantly lower in patients with destructive forms of inflammation (4.2 times in phlegmonous acute appendicitis and 6.7 times in gangrenous form ($p < 0.05$)) compared with control, indicating the development of systemic inflammatory response, with blood pressure significantly lower C-reactive protein content (11 times) and fibrinogen (2 times), Index of inflammation activity is 5 times lower than in gangrenous inflammation ($p < 0.05$), which can be used in differential diagnosis.

Analyzing the correlations found between the levels of interleukins, the parameters of cellular and humoral immunity, we noted that during the chronic inflammatory process of the abdominal organs, the number of strong correlation bonds is increased, compared with the acute inflammation process. Factor analysis allocated "Factors" combining the parameters of cellular immunity and cytokines, which allow differentiated characterization of the mechanisms of the immune

response in conditions of acute and chronic inflammation of the abdominal cavity organs.

In the dissertation the important task is solved - improvement of differential diagnostics of inflammatory processes of abdominal organs, by revealing pathogenetic mechanisms of development of acute and chronic inflammation.

Key words: inflammation of the abdominal cavity, immune system, cytokines, abdominal tuberculosis, specific and nonspecific inflammatory processes of the abdominal cavity organs.

List of applicant's publications:

1. Osoblyvosti klitynnoho imunitetu u khvorykh na hostryi apendytsyt i abdominalnyi tuberkuloz / [N.Ie. Lapovets, B.M. Beliavska, V.M. Akimova, M.I. Sakhelashvili]. – Acta medica Leopoliensia. - 2009. - T.XV, №2 – S. 21–24.

2. Lapovets N.Ie. Zminy interleikinu 1β , tumornekrotychnoho faktor-u- α ta pokaznykiv humoralnoho imunitetu pry abdominalnomu tuberkulozi / N.Ie. Lapovets, I. H. Ilnytskyi, V.M. Akimova // Visnyk problem biolohii i medytsyny. – 2009. – Vyp.4. – S. 76–78.

3. Lapovets N.Ie. Osoblyvosti humoralnoho imunitetu u khvorykh na abdominalnyi tuberkuloz ta hostryi apendytsyt / N.Ie. Lapovets, V.M. Akimova, L.Ie. Lapovets // Laboratorna diahnozyka. – 2009. – №4(50). – S.14–17.

4. Zminy interleikiniv 1β , 6 , tumornekrotychnoho faktor-u- α pry provedenni imunoprovokatsiinoi proby Kokha / [N.Ie.Lapovets, V.M.Akimova, L.Ie.Lapovets, I.H.Ilnytskyi, M.I.Sakhelashvili] // Zahalna patolohiia ta patolohichna fiziolohiia. – 2010. - T. 5, №3. – S. 222 – 225.

5. Akimova V.M. Stan klitynnoho imunitetu pry hostromu mezenterialnomu limfadeniti / V.M. Akimova, L.Ie. Lapovets, N.Ie. Lapovets // Zahalna patolohiia ta patolohichna fiziolohiia. - 2012.- T.8, №2. - S. 22-25.

6. Lapovets L.Ie. Funktsionalna aktyvnist neutrofiliv pry hostromu kholetsystyti / L.Ie. Lapovets, V.M. Akimova, N.Z. Lutsiv // Visnyk problem biolohii i medytsyny. – 2012.- Vyp.1(91). - S. 146-149.

7. Lapovets L.Ie. Adaptatsiini reaktsii u khvorykh na hostryi kholetsystyt / L.Ie.Lapovets, V.M.Akimova, N.Z.Lutsiv // Visnyk problem biolohii i medytsyny. – 2012. - T.1(96), Vyp.4. - S. 144-147.
8. Akimova V.M. Tsytokinovyi spektr krovi pry hostromu destruktyvnomu apendytsyti / V.M. Akimova // Visnyk problem biolohii i medytsyny. – 2012. – T.2(95), Vyp.3. – S. 36 - 39.
9. Funktsionalnyi stan rehuliatornykh subpopuliatsii T-khelperiv u khvorykh na hostryi mezenterialnyi limfadenit / [V.M. Akimova, N.Ie. Lapovets, B.M. Beliavska, L.Ie. Lapovets]. – Klinichna ta eksperymentalna patolohiia. – 2013. – T. KhII, №4. – S. 16 – 19.
10. Akimova V.M. Otsinka humoralnoho imunitetu pry hostromu mezenterialnomu limfadeniti / V.M.Akimova, N.Ie.Lapovets, L.Ie.Lapovets // Visnyk problem biolohii i medytsyny. – 2013. – T. 2, Vyp.3 – S. 108 - 111.
11. Osoblyvosti tsytokinovoho statusu pry hostromu mezenterialnomu limfadeniti / [V.M.Akimova, L.Ie.Lapovets, B.M.Beliavska, N.Ie.Lapovets]. - Visnyk problem biolohii i medytsyny. – 2013. – T. 1, Vyp.4 – S. 104 – 107.
12. Pokaznyky imunitetu v otsyntsi kompensatorno-adaptatsiinykh protsesiv u perebihu hostroho kholetsystytu / [L.Ie.Lapovets, V.M.Akimova, N.Z.Lutsiv, N.D. Boikiv] // Zahalna patolohiia ta patolohichna fiziolohiia. - 2013.- T.8, №1 - S. 40-43.
13. Lapovets L.Ie. Aktyvnist NO-syntaznoi systemy ta pokaznyky endohennoi intoksykatsii pry uskladnenomu hostromu kalkuloznomu kholetsystyti / L.Ie. Lapovets, V.M. Akimova, O.P. Tsymbala // Zahalna patolohiia ta patolohichna fiziolohiia. - 2013. - T.8, № 2 - S. 179-184
14. Akimova V.M. Osoblyvosti zmin pokaznykiv humoralnoho imunitetu ta faktora nekrozu pukhlyn α , interleikinu 8, interleikinu 10 pry abdominalnomu tuberkulozi ta hostromu apendytsyti / V.M. Akimova, L.Ie. Lapovets, N.Ie. Lapovets // Zahalna patolohiia ta patolohichna fiziolohiia. - 2014. - T.8, №3 - S. 22-25..
15. Lutsiv N.Z. Osoblyvosti imunopatohenezu u khvorykh na hostryi kalkuloznyi kholetsystyt v konteksti adaptatsiinykh reaktsii / N.Z. Lutsiv, V.M.

Akimova // Visnyk problem biolohii ta medytsyny. – 2015. – T. 1(118), Vyp. 2 – S. 158-161.

16. Akimova V.M. Ekspresiiia fenotypovykh ta aktyvatsiinykh markeriv limfotsytiv pry abdominalnomu tuberkulozi / V.M. Akimova // Medychna ta klinichna khimiia. - 2015. – T.17, №2. – S. 5-8

17. Vplyv hniino-zapalnykh uskladnen u khvorykh z hostryim kalkuloznym kholetsystytom na funktsionalnyi stan pechinky / O.P. Tsymbala, L.Ie. Lapovets, V.M. Akimova, O.I. Martianova // Medychna ta klinichna khimiia. - 2015- T. 17, №3(64).- S. 42-46.

18. Akimova V.M. Adaptatsiini reaktsii ta intehralni hematolohichni indeksy nespetsyfichnoi rezystentnosti pry hostrykh ta khronichnykh zapalnykh protsesakh v cherevni porozhnyni / V.M Akimova, L.Ie. Lapovets // Visnyk problem biolohii ta medytsyny. - 2015. – T.1(122), Vyp. 3(1) – S. 79-82.

19. Osoblyvosti zmin pokaznykiv systemy hemostazu ta rivnia S-reaktyvnoho proteinu u khvorykh na hostryi kholetsystyt / Yu.M. Stepas L.Ie. Lapovets, V.M. Akimova, Z.Ia. Lavro // Medychna ta klinichna khimiia. – 2017. – T.19, №1– S. 76-80.

20. Akimova V.M. Vmist faktora nekrozu pukhlyn α ta transformuiuchoho faktora rostu $\beta 1$ u syrovattsi krovi khvorykh na hostryi apendytsyt ta abdominalnyi tuberkuloz / V.M. Akimova // Medychna ta klinichna khimiia. – 2017. - T. 19, № 4,– S. 18-22

21. Vmist molekul serednoi masy ta tsyrkuliuiuchykh imunnykh kompleksiv u krovi khvorykh na hostryi apendytsyt ta abdominalnyi tuberkuloz u kompleksnii otsintsi endohennoi intoksykatsii / V.M. Akimova, N.Ie. Lapovets, O.P. Tsymbala, L.Ie. Lapovets // Eksperymentalna ta klinichna fiziolohiia ta biokhimiia. - 2017. - №4. – S. 52-56.

22. Akimova V.M. Ekspresiiia markeriv aktyvatsii ta apoptozu na limfotsytakh peryferychnoi krovi pry riznykh stadiiakh rozvytku hniino-zapalnoho protsesu orhaniv cherevnoi porozhnyni / V.M. Akimova, N.Ie. Lapovets, L.Ie. Lapovets // Visnyk problem biolohii ta medytsyny. – 2017. – T. 3(141), Vyp. 4 - S. 328-330

23. Akimova V.M. Systemni proiavy zapalennia pry hostrykh ta khronichnykh abdominalnykh zakhvoriuvanniakh / V.M. Akimova, L.Ie. Lapovets // Fiziologichnyi zhurnal. – 2018. – T. 64, №2. – S.47-53

24. Akymova V.N. Tsytokynovaia rehuliatsyia nespetsyficheskoho ymmuniteta pry abdomynalnom tuberkuleze // Universum: Medytsyna y farmakolohyia : elektron. nauchn. zhurnal. – 2014. - №1 (2). – URL: <http://7univrsum.com/ru/med/articles/item/879>.

25. Akimova V.N. Markery systemnoho vospalitelnoho otveta pri ostrykh abdominalnykh zabolevaniakh / V.N. Akimova, N.Z. Lutsyv, O.P. Tsimbala // Elektronnyi nauchnyi zhurnal «Sovremennye problemy nauky y obrazovanyia. – 2013. - №6. <http://www.science-education.ru/113-11322>.

26. Akimova V.N. Ekspressyia CD95 na limfotsytakh peryferycheskoi krovy pry ostrykh y khronycheskykh abdomynalnykh zabolevaniakh / V.N.Akimova // Elektronnyi nauchnyi zhurnal «Sovremennye problemy nauky y obrazovanyia. – 2014. - №1. <http://www.science-education.ru/113-11322>.

27. Akimova V.M. The Interleukin 8 and interleukin 17 serum level investigation in acute destructive appendicitis // Eastern European Scientific Journal (Gesellschaftswissenschaften): Düsseldorf (Germany): Auris Verlag. - 2013. - № 1 (2) - R. 25 - 28.

28. Akimova V.N. Osobennosty humoralnoho ymmuniteta pri ostrykh vospalytelnykh protsessakh briushnoi polosty // Universum: Byolohyia y khymyia : elektron. nauchn. zhurnal. – 2015. - №1 (2).

29. Soderzhanye ynhybytorov proteynaz syvorotki krovi pri ostrykh abdominalnykh zabolevaniakh / Yu.M. Stepas, L.E. Lapovets, V.N. Akimova // Laboratornaia dyahnostyka. Vostochnaia Evropa. – 2017. - №4. – S. 493-498

30. Pat. 53424 Ukraina, MPK (2010) A 61 K 39/04; S 12 N 1/00 . Sposib rannoi diahnostyky tuberkulozu / N.Ie. Lapovets, L.I. Bilozir, L.Ie. Lapovets, V.M. Akimova; zaiavnyk ta patentovlasnyk Lapovets N.Ie. – № u 2010 02929; zaiavl. 15.03.2010; opubl. 11.10.2010, Biul. №19. – 4 s.

31. Pat. 124906 Ukraina, MPK (2018) G01N 33/48 (2006.01) Sposib vyznachennia aktyvnosti zapalnoho protsesu pry hostromu kholetsystyti / Stepas Yu.M., Lapovets L.Ie., Akimova V.M., Demianchuk N.R.; vlasnyk patentu Lvivskiy natsionalnyi medychnyi universytet imeni Danyla halytskoho. - № u 2017 11297; zaiavl. 20.11.2017; opubl. 25.04.2018, Biul. №8 – 4 s.

32. Stan klitynnoho imunitetu u khvorykh na abdominalnyi tuberkuloz / [N. Ye. Lapovets, V.M. Akimova, M.I. Sakhelashvili, M.V. Sekela, M. Maksymovych]. – Praktychna medytsyna. – 2009. – №2 (tom XV) – S.17–22.

33. Akimova V.M. Tsytokinovy profil syrovatky krovi khvorykh na abdominalnyi tuberkuloz ta hostryi apendytsyt / [V.M. Akimova, L.Ie. Lapovets, B.M. Belianska, N.Ie. Lapovets, M.P. Zaletskiy]. – Tuberkuloz. Lehenevi khvoroby. VII-infektsiia. – 2011. - №4. – S.46 – 49.

34. Akimova V.M. Osoblyvosti humoralnoho imunitetu pry destruktyvnykh formakh hostroho apendytsytu / V.M. Akimova // Praktychna medytsyna. – 2012. - №1, T. XVIII – S.28 – 31.

35. Akimova V.M. Pokaznyky klitynnoho imunitetu u khvorykh na hostryi apendytsyt z riznym stupenem destruktyvnykh zmin chervopodibnoho vidrostka / V.M. Akimova // Visnyk morskoi medytsyny . – 2012. - №2. – S. 74 – 77.

36. Zminy pokaznykiv imunnoho statusu u khvorykh na urhentnu khirurhichnu patolohiiu cherevnoi porozhnyny / [L.Ie. Lapovets, B.M. Belianska, N.Ie. Lapovets, V.M. Akimova, M.I. Sakhelashvili, B.D. Lutsyk]. – Imunolohiia ta alerholohiia. – 2008. – №1 – S.65.

37. Osoblyvosti zmin deiakyykh imunolohichnykh pokaznykiv u khvorykh na abdominalnyi tuberkuloz / [N.Ie. Lapovets, V.M. Akimova, M.I. Sakhelashvili, L.Ie. Lapovets, O.I. Martianova]. – Imunolohiia ta alerholohiia. – 2009. – №3 – S.149-150.

38. Zminy klitynnoho imunitetu khvorykh na abdominalnyi tuberkuloz pry imunoprovokatsiinii probi Kokha / [L.Ie. Lapovets, N.Ie. Lapovets, M.I. Sakhelashvili, V.M. Akimova]. – Imunolohiia ta alerholohiia. – 2010. – №1. – S. 138–139.

39. Akimova V.M. Riven interleikinu-8 ta nespetsyfichna rezystentnist orhanizmu pry hostromu kholetsystyti / V.M. Akimova, N.Z. Lutsiv // Materialy KhIV Konhresu Svitovoi Federatsii ULT. - 2012. - Donetsk-Chikaho - S. 317.

40. Lapovets L.Ie. Endohennyi toksykoz, yak faktor uskladnen u khvorykh na hostryi kalkuloznyi kholetsystyt / L.Ie. Lapovets, V.M. Akimova, O.P. Tsymbala // «Zdobutky klinichnoi ta eksperymentalnoi medytsyny» 17 kvitnia 2012 r. materialy konf. - Ternopil. - 2012. - №1 - S. 47.

41. Tsytokinova dyzrehuliatsiia pry abdominalnomu tuberkulozi / [N.Ie. Lapovets, M.I. Sakhelashvili, V.M. Akimova, H.V. Verbovska]. – Mater. Nauk.–prakt. Konf. „Suchasni problemy epidemiologii, mikrobiologii ta ihiieny”. Vyp.9. – 2012. – S. 178–181.

42. Lapovets L.Ie. Bakterytydna aktyvnist neitrofiliv pry hostromu kholetsystyti / L.Ie.Lapovets, V.M.Akimova, N.Z.Lutsiv // “Zdobutky klinichnoi ta eksperementalnoi medytsyny” 17 kvitnia 2012 r. materialy konf. - Ternopil. - 2012. - №1. - S. 47. .

43. Osoblyvosti tsytokinovoho statusu pry hostromu apendytsyti / [V.M. Akimova, N.Ie. Lapovets, L.Ie. Lapovets, M.P.Zaletskyi] // Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny. – 2012. - №1. – S. 168.

44. Akimova V.M. Tsytokiny ta prokaltsytonin v otsintsi rozvytku systemnoho zapalennia pry hostrykh abdominalnykh zakhvoriuvanniakh / V.M. Akimova, N.Z. Lutsiv, O.P. Tsymbala // Zbirnyk tez naukovykh robit uchasnykiv mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferentsii «Medychna nauka ta praktyka: vyklyky i sohodennia» 25-26 lypnia 2014. – s. 97- 100.

45. Akimova V.M. Rol stresu u formuvanni adaptatsiinykh reaktsii pry hostromu kholetsystyti / V.M. Akimova., N.Z. Lutsiv // Zdobutky klinichnoi ta eksperymentalnoi medytsyny - 2014. - №2. - S. 219.

46. Lutsiv N.Z. Reaktyvnist fahotsytuiuchykh klityn pry hostromu zapalnomu protsesi / N.Z.Lutsiv, V.M.Akimova // Biolohiia tvaryn. – 2014. - №4, T. 16. – S. 195.

47. Diahnastyka ushkodzen parenkhimy pechinky pry hniino-zapalnykh uskladnenniakh hostroho kalkuloznoho kholetsystytu / O.P. Tsymbala, V.M. Akimova, O.O.Iastremska, L.Ie. Lapovets // Aktualni pytannia patolohii za umov dii nadzvychainykh faktoriv na orhanizm : VIII naukovo-praktychna konferentsiia, 01–02 zhovtnia 2015 r. : materialy konf. – Ternopil, 2015, – S.100-101.

48. Akimova V.M. Ekspresiiia aktyvatsiinykh markeriv limfotsytiv pry hostrykh ta khronichnykh zapalnykh protsesakh cherevnoi porozhnyny / V.M. Akimova, L.Ie. Lapovets, N.Ie. Lapovets // Materialy VIII naukovo-praktychnoi konferentsii «Aktualni pytannia patolohii za umov dii nadzvychainykh faktoriv na orhanizm». – Ternopil, 2015. – S. 3-4.

49. Lutsiv N.Z. Features of immune reactivity at eustress and distress in the dynamics of the surgical treatment of acute cholecystitis / N.Z.Lutsiv V.M.Akimova O.I.Martianova //Microbiology and Immunology – the development outlook in the 21 st century / Abstracts book. – Kyiv, 2016. – S. 142-143.

50. Akimova V.M. Markery endohennoi intoksykatsii v dynamitsi perebihu hostroho kalkuloznoho kholetsystytu z hniino-zapalnymy ta hniino-septychnymy uskladnenniamy / V.M. Akimova, O.P. Tsymbala, L.Ie. Lapovets // Aktualni pytannia rozvytku medychnykh nauk u KhKhI st. : mizhnarodna naukovo-praktychna konferentsiia, 27–28 travnia 2016 r. : materialy konf. – Lviv, 2016. – S.86-90.

51. Vzaiemozviazok aktyvnosti NO-syntaznoi systemy ta produktsii prozapalnykh tsytokiniv pry destruktyvnykh formakh hostroho apendytsytu / L.Ie.Lapovets O.P.Tsymbala B.M.Beliavska O.I.Martianova N.Ie.Lapovets // Materialy Kh naukovo-praktychnoi konferentsii (z mizhnarodnoiu uchastiu) “Aktualni pytannia patolohii za umov dii nadzvychainykh faktoriv na orhanizm” – Ternopil, 2017. – S. 3.

52. Akimova V.M. Riven IL-17 u khvorykh na hostri zapalni zakhvoriuvannia cherevnoi porozhnyny / V.M.Akimova, L.Ie.Lapovets, N.Z.Lutsiv // Materialy Kh naukovo-praktychnoi konferentsii (z mizhnarodnoiu uchastiu) “Aktualni pytannia patolohii za umov dii nadzvychainykh faktoriv na orhanizm ” – Ternopil, 2017. – S. 24.

53. Stan plazmovoï humoralnoï nespetsyfičnoï rezystentnosti u khvorykh na AT ta hostryi apendytsyt / V.M.Akimova, L.Ie.Lapovets, B.M.Beliavska, N.Ie.Lapovets, L.H.Bozhko // Materialy V Naukovoho sympoziumu “Imunopatolohiia pry zakhvoriuvanniakh orhaniv dykhannia i travlennia” (z mizhnarodnoiu uchastiu) (20-22 veresnia 2017 r.) – Ternopil, 2017. – S. 8-9.

54. Tumor necrosis factor-alfa and soluble receptors R1 serum level in patients with gangrenous and phlegmonous appendicitis / V.Akimova, L.Lapovets, N.Lapovets, N.Demianchuk, B.Beliavska // Abstract book of 7th International Weigl conference September 26-29th – Lviv, Ukraine, 2017. – P.176.

55. The level of tumour necrosis factor alfa in acute cholecystitis, acute appendicitis and abdominal tuberculosis depending on the type of adaptation reaction / V. Akimova, L.Lapovets, N.Lutsiv, N.Lapovets // Pratsi naukovoho tovarystva im.. Shevchenka. Medychni nauky. – 2017. – T. XLIX . C. 18-19. (1st Symposium Medicine UpDate, 5-7 october, 2017, Lviv, Ukraine).

56. Akimova V.M. Features of immune reactivity at eustress and distress in the dynamics of the surgical treatment of acute cholecystitis / V.M.Akimova, N.E.Lapovets, N.Z.Lutsiv O.I.Martianova, G.B.Lebed, L.E.Lapovets // Microbiology and Immunology – the development outlook in the 21 st century / Abstracts book. – Kyiv, 2018. – P. 121-122.

57. Akimova V.M The NO-synthase activity in patients with acute destructive appendicitis/Akimova V.M, L.E.Lapovets, L.O.Odnorih, O.P.Tsymbala, J.M.Stepas // Ukr. Biochem. J. – 2018. – Vol.90, Special Issue. – P.163.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	30
ВСТУП.....	32
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	40
1.1 Гострий абдомінальний синдром: визначення поняття, основні нозології.....	40
1.2. Сучасні уявлення про імунні аспекти патогенезу гострих запальних захворювань органів черевної порожнини та абдомінального туберкульозу	40
1.2.1. Клітини імунної системи, як основні чинники забезпечення імунної реактивності.....	49
1.2.2. Гуморальні медіатори імунної системи у патогенезі гострого та хронічного запалення ОЧП.....	60
1.2.3. Особливості імунної відповіді в патогенезі гострого запалення органів черевної порожнини та абдомінального туберкульозу.....	79
1.3. Патогенетична роль ендогенної інтоксикації в перебігу запалення.....	81
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	85
2.1 Підбір та характеристика обстежених осіб.....	85
2.2 Методи дослідження.....	89
2.2.1. Загальнолабораторні методи досліджень.....	89
2.2.2. Методика визначення типу загальної неспецифічної адаптаційної реакції (ЗНАР).....	92
2.2.3. Імунологічні методи.....	93
2.2.4. Біохімічні методи.....	98
2.2.5. Статистичні методи	103
РОЗДІЛ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	104

3.1. Адаптаційні реакції та інтегральні гематологічні індекси неспецифічної резистентності при запаленні органів черевної порожнини.....	104
3.1.1. Особливості гемограми при гострих абдомінальних захворюваннях в залежності від форми запалення.	104
3.1.2. Інтегральні гематологічні індекси у хворих на запальні процеси органів черевної порожнини.....	122
3.1.3. Загальні неспецифічні адаптаційні реакції у хворих на запальні процеси органів черевної порожнини	136
3.2. Функціональний стан клітинної ланки імунної системи при запаленні органів черевної порожнини.....	150
3.2.1. Особливості експресії фенотипових маркерів лімфоцитів периферичної крові у хворих на ургентну абдомінальну патологію.....	150
3.2.2. Патофізіологічне значення експресії активаційних маркерів на лімфоцитах периферичної крові у хворих на різні форми запального процесу в органах черевної порожнини.....	168
3.3 Цитокіни в патогенезі запалення органів черевної порожнини....	187
3.3.1. Система фактору некрозу пухлин альфа в патогенезі гострого запалення органів черевної порожнини та абдомінального туберкульозу.....	188
3.3.2. Роль інтерлейкіну 1 бета, інтерлейкіну 6 в патогенезі гострого запалення органів черевної порожнини та абдомінального туберкульозу.....	202
3.3.3. Роль регуляторних цитокінів трансформуючого фактора росту бета та інтерлейкіну 10 в патогенезі гострого запалення органів черевної порожнини та абдомінального туберкульозу.....	211
3.3.4. Роль інтерлейкіну 2 та інтерлейкіну 4 у патогенезі гострого запалення органів черевної порожнини та абдомінального туберкульозу.....	217

3.3.5.	Роль інтерлейкіну 17 та інтерлейкіну 8 в патогенезі гострого запалення органів черевної порожнини та абдомінального туберкульозу.....	221
3.3.6.	Взаємозв'язки між цитокінами у патогенезі запалення ОЧП.....	228
3.4.	Гуморальні фактори імунітету у патогенезі запалення органів черевної порожнини.....	241
3.5	Функціональна активність нейтрофілів при гострих запальних процесах органів черевної порожнини та абдомінальному туберкульозі.....	250
3.6	Роль ендогенної інтоксикації в патогенезі запалення органів черевної порожнини.....	254
3.6.1.	Вміст молекул середньої маси та циркулюючих імунних комплексів у крові хворих на гострі захворювання органів черевної порожнини та абдомінальний туберкульоз у комплексній оцінці ендогенної інтоксикації.....	255
3.6.2.	Роль білірубіну в патогенезі гострих запальних захворювань органів черевної порожнини та абдомінального туберкульозу.....	264
3.6.3.	Функціональний стан NO-синтази та вміст метаболітів оксиду азоту при абдомінальному запаленні	269
3.7	Кореляційний та факторний аналіз в оцінці функціонального стану імунної системи при гострих захворюваннях органів черевної порожнини та абдомінальному туберкульозі	279
	АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	311
	ВИСНОВКИ.....	359
	СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	363
	ДОДАТКИ.....	412

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- АТ – абдомінальний туберкульоз;
ГА – гострий апендицит;
ІКК – імунокомпетентні клітини;
ІРІ – імунорегуляторний індекс;
Г/л – гіга на літр ($\times 10^9$);
ЕДТА – етилендиетиламін;
ІЛ – інтерлейкін;
КЛБ – катіонні лізосомальні білки;
ЛПІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації;
ЛЦ – лімфоцити;
мкАТ – моноклональні антитіла;
МОН – моноцити;
МФ – макрофаги;
Еоз – еозинофіли
НГ – нейтрофільні гранулоцити;
ПЕГ – поліетиленгліколь;
пг/мл – пікограм на мілілітр ($\times 10^{-12}$);
сНГ – сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити;
пНГ – паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити;
ФІ – фагоцитарний індекс;
ФЧ – фагоцитарне число;
ЦІК – циркулюючі імунні комплекси;
ЦХК – цитохімічний індекс;
CD – cluster of differentiation;
TGF β – трансформуючий фактор росту β ;
TNF α – фактор некрозу пухлин;
sTNF-R1 – розчинний рецептор до TNF α
LTI – лейко-Т-клітинний індекс;
LBI – лейко-В-клітинний індекс

LNKI – лейко-NK-клітинний індекс;
ІСЛМ – індекс співвідношення лімфоцитів до моноцитів;
ІСНЛ – індекс співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів;
ІА – індекс адаптації;
ІЗЛК – індекс зсуву лейкоцитів крові;
ЕІ – елімінаційний індекс;
ПІ – проліферативних індекс;
МСМ – молекули середньої маси;
NOS – NO-синтаза;
iNOS – індукцибельна NO-синтаза;
сNOS – конститутивна NO-синтаза;
ІМІ – імуно-метаболичний індекс інтоксикації;
КР – коефіцієнт розподілу;
ПКТ – прокальцитонін;
ГКА – гострий катаральний апендицит;
ГФА – гострий флегмонозний апендицит;
ГГА – гострий гангренозний апендицит;
ГА-АІ – гострий апендицит, апендикулярний інфільтрат;
ГКХ - гострий калькульозний холецистит;
ГКХ-ГСУ - гострий калькульозний холецистит з гнійно-септичними ускладненнями;
CD3 - маркер зрілих Т-ЛЦ;
CD19 – маркер зрілих В-ЛЦ;
CD16 –маркер NK-клітин;
CD4 – Т-хелпери;
CD8 – Т-цитотоксичні/суп ресори;
Th1, Th2, Th17- Т хелпери 1, 2 та 17 типу;
Treg – Т регуляторні.

ВСТУП

Актуальність теми. Запалення, як пристосувально-захисна реакція організму на пошкоджуючі фактори різного генезу, є типовим патологічним процесом, який лежить в основі більшості хвороб людини. Медична й соціальна значущість запальних захворювань серед інших патологій продовжує зростати, незважаючи на всебічне і глибоке вивчення запалення [42, 121, 176]. Все частіше гострі запальні процеси набувають затяжного й ускладненого перебігу; зростає кількість первинно та вторинно хронічних захворювань [57, 90]. Тому вивчення молекулярних та клітинних механізмів запалення залишається актуальною науковою проблемою.

Найчастішою причиною звернення до лікувального закладу є абдомінальний біль [295, 301]. Серед гострих запальних захворювань органів черевної порожнини (ОЧП), які супроводжуються гострим абдомінальним болем, найпоширенішими є жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) та гострий апендицит (ГА) [6, 85, 229].

Важливою проблемою медицини також є диференційна діагностика гострих абдомінальних захворювань та хронічних запальних процесів, до яких належить абдомінальний туберкульоз (АТ), що є найчастішою локалізацією позалегенових форм туберкульозного запалення. Досить часто АТ виявляється при хірургічному втручанні з приводу ургентної абдомінальної патології, тому пошук маркерів диференційної діагностики гострого і хронічного запалення ОЧП становить особливий практичний інтерес [237, 252].

В основі перебігу гострих та хронічних запальних захворювань ОЧП лежить локальна й системна запальна реакція [192, 277, 433]. Первинне виникнення клінічних проявів патологічного процесу пов'язують із активацією основних ланок імунної системи і розвитком запалення, а рецидивування та прогресування патології – з розладами імунної відповіді [72]. Незважаючи на всебічне вивчення реакцій імунної системи при запаленні, патогенетичні механізми імунних реакцій, їх регуляція в умовах розвитку запальних захворювань вивчені недостатньо. Тому розкриття механізмів

розвитку запалення ОЧП та їх особливостей залежно від форми, етіологічного чинника, локалізації та стадії гнійно-запального процесу є актуальною медико-біологічною проблемою [42, 121, 94].

Викладені вище наукові аспекти зумовлюють необхідність та актуальність пошуку нових, патогенетично обґрунтованих диференційно-діагностичних критеріїв відмежування запалення, зумовленого туберкульозною інфекцією від гострих неспецифічних запальних процесів ОЧП, а вивчення резервних, компенсаторно-адаптивних реакцій імунної системи, механізмів формування імунної недостатності дозволить обґрунтувати стратегію імунокорекції.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження здійснено в межах виконання науково-дослідної роботи кафедри клінічної лабораторної діагностики та кафедри хірургії та ендоскопії факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Розробка диференційної тактики лікування і профілактики моно- і поліорганної недостатності в ургентній абдомінальній хірургії» номер держреєстрації – 0110U002149, шифр теми – ІН.2100.0002. Автору належить дослідження особливостей функціонування імунної системи за умов запалення та патогенезу цитокінової дизрегуляції при гострих та хронічних захворюваннях ОЧП.

Мета дослідження: з'ясувати роль імунних реакцій у патогенезі різних форм гострих неспецифічних запальних захворювань ОЧП та хронічного специфічного процесу (абдомінальний туберкульоз) для проведення патогенетично обґрунтованої диференційної діагностики.

Для досягнення поставленої мети необхідно було виконати **такі завдання:**

1. Вивчити особливості адаптаційно-компенсаторних реакцій лейкоцитів крові за показниками лейкограми у хворих на гострі захворювання органів черевної порожнини та абдомінальний туберкульоз і виділити показники, які вказують на напруження процесів адаптації в умовах запалення.

2. Оцінити функціональний стан клітинної ланки імунної системи на підставі дослідження фенотипового та активаційного профілю лімфоцитів крові у хворих на гострі захворювання органів черевної порожнини та абдомінальний туберкульоз та з'ясувати лімітуючі фактори адаптації лімфоцитів в умовах запалення різного генезу.

3. Дослідити цитокіновий статус (вміст у крові цитокінів із про- та протизапальною активністю) та на основі продукції специфічних цитокінів визначити поляризацію імунної відповіді Т-хелпери 1 типу / Т-хелпери 2 типу / Т-хелпери 17 типу / Т-регуляторні у хворих на гострі неспецифічні захворювання органів черевної порожнини та абдомінальний туберкульоз.

4. Вивчити роль гуморальних факторів імунітету (сироваткових імуноглобулінів IgA, IgG, IgM, С-реактивного протеїну, фібриногену, α_2 -макроглобуліну, α_1 -антитрипсину) та прокальцитоніну у патогенезі запалення на підставі дослідження їх вмісту у крові хворих на гострі запальні захворювання органів черевної порожнини та абдомінальний туберкульоз.

5. Дослідити функціональну активність нейтрофілів та встановити їх роль в патогенезі різних форм запалення органів черевної порожнини та абдомінальний туберкульоз.

6. Оцінити стан ендогенної інтоксикації, співвідношення метаболічної (молекули середньої маси, білірубін) та імунної (циркулюючі імунні комплекси) складової, а також стан плазмової системи детоксикації (загальний білок, альбумін) при різних формах неспецифічного та специфічного запалення органів черевної порожнини.

7. Дослідити активність NO-синтази та її роль у патогенезі різних форм запалення органів черевної порожнини.

8. Встановити ступінь кореляційної залежності між показниками функціонального стану імунної системи та ендогенної інтоксикації в залежності від варіанту реалізації запального процесу і визначити патогенетичну роль імунного дисбалансу, цитокінової дизрегуляції в механізмах розвитку гострого та хронічного запалення органів черевної порожнини.

Об'єкт дослідження – гостре неспецифічне та хронічне туберкульозне запалення органів черевної порожнини.

Предмет дослідження – імунні чинники патогенезу запалення у хворих на гострі захворювання органів черевної порожнини та абдомінальний туберкульоз.

Методи дослідження – світлової та люмінесцентної мікроскопії, імуноферментний, імунні, біохімічні та статистичні методи наукових досліджень.

Наукова новизна одержаних результатів. На підставі комплексної оцінки показників функціональної активності неспецифічної ланки імунітету, специфічного клітинного, гуморального імунітету, цитокінового статусу, особливостей реалізації запрограмованої загибелі лімфоцитів, ендогенної інтоксикації вперше проведено порівняльну оцінку імунної дизрегуляції у хворих на гострі та хронічні запальні абдомінальні захворювання, у тому числі при різних варіантах органних патоморфологічних змін.

Вперше дана комплексна оцінка функціонального стану усіх ланок імунітету і співвідношення імунної та метаболічної компоненти у синдромі ендогенної інтоксикації, визначено їх взаємозв'язок. Встановлено активність NO-синтази та вміст метаболітів оксиду азоту за умов запалення ОЧП при різних патоморфологічних формах та АТ.

Вперше показано, що зміни цитокінового та імунного статусу залежать від форми та прогресування запального процесу в ОЧП. Встановлено, що як гострі запальні захворювання ОЧП, так і АТ, супроводжуються активацією гуморальної та клієрної ланок імунітету і розвитком Т-клітинного імунодефіциту. Відмінності встановлені на цитокіновому рівні регуляції. При гострому апендициті характерна гемограма нейтрофільного типу, зростання вмісту IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α , у той час як при АТ спостерігається лімфоцитарний тип гемограми та істотне підвищення вмісту IL-2 при одночасному підвищенні IL-4, IL-10 та TGF- β ₁, що є підставою для диференційної діагностики даних патологічних станів.

Встановлено підвищення експресії мембранних активаційних антигенів CD25, CD95, CD23 на лімфоцитах крові та виявлені відмінності у їх співвідношенні при різних формах запалення ОЧП. Доведено, що при гострих запальних процесах ОЧП, які перебігають без ускладнень, переважають процеси активації апоптозу над проліферацією, що підтверджено зниженням співвідношення експресії мембранних маркерів активації CD25/CD95. Ускладнені форми запалення (гнійно-септичним, деструктивним процесом) супроводжуються більш вираженим зниженням показника CD25/CD95 порівняно із неускладненими, у той час як при АТ співвідношення не відрізняється від контролю.

Розширено уявлення про особливості цитокинової регуляції апоптозу лімфоцитів крові, що дає можливість поглибити знання про розвиток запального процесу з позицій типового патофізіологічного процесу. Встановлено, сильний кореляційний зв'язок між експресією CD95 на лімфоцитах периферичної крові та концентрації ІЛ-2 та TNF- α в сироватці крові, які на системному рівні є регуляторами процесу апоптозу.

Вперше показано, що в усіх досліджуваних групах хворих відносна кількість CD23⁺лімфоцитів у крові була вищою від контролю більш, ніж утричі, а співвідношення CD19⁺/CD23⁺ було зниженим і найнижче значення спостерігалось при АТ. Підтверджено, що посилення експресії CD23 на мембрані лімфоцитів периферичної крові є свідченням розвитку гіперчутливості I типу та високої активності запального процесу. Доведена ефективність дослідження активаційних процесів в імунній системі із одночасним визначенням експресії диференціувальних та функціональних активаційних маркерів лімфоцитів та їх співвідношення.

Уперше виявлено наявність кореляційних зв'язків різної сили й спрямування між рівнями цитокінів та показниками клітинного і гуморального імунітету та їх залежність від форми запалення і показано зростання їх кількості та сили за умов АТ та деструктивних форм гострого запалення порівняно з гострим катаральним апендицитом та гострим мезаденітом. За

допомогою факторного аналізу показників виявлено «Фактори», які визначають спрямованість імунозапальної реакції та регуляторні механізми, описано їх взаємозв'язки за умов гострого та хронічного запалення ОЧП. Отримані дані доповнили теоретичні уявлення про стан цитокінових регуляторних механізмів у формуванні адаптаційно-компенсаторних реакцій імунної системи при розвитку гострого запалення ОЧП та АТ.

Практичне значення одержаних результатів. Одержані результати суттєво поглиблюють існуючі знання про патогенез гострих запальних захворювань ОЧП та АТ, як прикладу хронічного специфічного запалення, а також уточнюють характер і специфіку порушень гуморального, клітинного імунітету та цитокінового спектру, притаманних цим видам запальних процесів, що полегшує їх патогенетично обґрунтовану диференційну діагностику та імунну корекцію. Новизна та пріоритетність дисертаційного дослідження підтверджується деклараційними патентами на корисну модель, виданим Державним департаментом інтелектуальної власності: № u 53424 від 11 жовтня 2010 року та патентом № u 2017 11297 від 25.04.2018.

Визначені в роботі показники популяційного складу та функціональної активності лейкоцитів периферичної крові, які характеризують стан імунної системи та тип неспецифічної адаптаційної реакції організму, можуть бути рекомендовані як додаткові маркери для персоналізації прогнозування перебігу запалення ОЧП та ефективності його лікування. Матеріали дисертації впроваджені в навчальний процес та використовуються в наукових дослідженнях на кафедрах патологічної фізіології, хірургії та ендоскопії, клінічної лабораторної діагностики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; на кафедрі патологічної фізіології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського; на кафедрі фізіології імені Я.Д. Кіршенבלата Буковинського державного медичного університету; впроваджено у діагностичний процес 3-го хірургічного відділення Комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги м. Львова.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем особисто сформульовано ідею роботи, проведено інформаційно-патентний пошук із досліджуваної теми, проаналізовано наукову літературу, визначено мету та завдання дослідження. Результати, що становлять основний зміст дисертаційної роботи, автор отримала самостійно. Дисертант самостійно виконала лабораторні дослідження імунного та біохімічного статусу, провела статистичний аналіз отриманих цифрових результатів. Разом із співавторами написала на основі результатів статті та тези, підготувала публікації до друку. Дисертант брала участь у формулюванні формули патентів та у їх описі. Аналіз отриманих результатів та формулювання висновків авторка провела спільно з науковим консультантом.

Апробація результатів дисертації. Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи викладено та обговорено на: науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної та лабораторної імунології, алергології та імунореабілітації» (Київ, 2008); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Імуноterapia, імунопрофілактика в клінічній практиці: реалії та перспективи» (Львів, 2009), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Современные теория и практика клинической иммунологии и аллергологии» (Київ, 2010); науково-практичних конференціях «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів» (Тернопіль, 2012, 2014, 2016); на міжнародній конференції «Microbiology and Immunology – the development outlook in the 21 st century» (Київ, 2016, 2018); на V Науковому симпозиумі «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення» (з міжнародною участю) (20-22 вересня 2017 р.); на 7-й міжнародній Вайгелівській конференції (26-29 вересня 2017 р.), на 1-му симпозиумі «Medicine UpDate» (Львів, 5-7 жовтня 2017 р.); на засіданнях Львівського обласного товариства лікарів-лаборантів (2008, 2010, 2013, 2016 рр.).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 57 наукових праць, в тому числі 33 статті, 23 з яких у журналах, рекомендованих ДАК МОН України, 6 – у закордонних фахових виданнях, які обліковуються

наукометричними базами даних, 22 роботи у збірках матеріалів конференцій; 2 патенти на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 429 сторінках друкованого тексту. Основний текст розміщений на 357 сторінках і складається з анотації українською та англійською мовами, вступу, огляду літератури, розділ з описом матеріалів і методів дослідження, 7 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків. Рукопис ілюстрований 89 таблицями та 72 рисунками. Список використаних джерел включає 486 найменувань, із них 234 кирилицею та 252 латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Гострий абдомінальний синдром: визначення поняття, основні нозології.

Біль у животі є симптомом, який свідчить про патологію черевної порожнини. Згідно зі звітом Всесвітньої організації гастроентерологів та ендоскопістів точність причин абдомінального болю до початку XXI століття становила лиш 50% [172, 311]. Абдомінальний больовий синдром є частим проявом різних патологічних процесів у органах черевної порожнини, тому знання етіопатогенетичних механізмів формування болю, знання діагностичних критеріїв є дуже важливим для лікаря [18, 44, 172].

Захворювання різних органів і систем можуть бути причиною болю в животі [301]. Найчастіше причинами гострого абдомінального болю є гострий апендицит (35-40%), гострий холецистит (20-25%), гострий панкреатит (12-15%), виразкова хвороба, ускладнена профузною кровотечею (5-7%), перфорацією (6-7%), гостра кишкова непрохідність (5-7%) [172, 311]. Особливу увагу потрібно звертати на біль, що виник нещодавно, оскільки він буває передвісником так званого «гострого живота» – симптомокомплексу, що характеризується сильним болем у животі, який з'являється протягом кількох годин або днів і супроводжується диспепсичними розладами, ознаками подразнення очеревини і тяжким загальним станом хворого [196]

Диференційна діагностика хірургічних захворювань ОЧП, завдяки сучасним методам дослідження, у більшості випадків не викликає суттєвих труднощів. Проте існують певні складності в діагностиці гострого апендициту (до 15-20% діагностичних помилок) [5, 81]. Гіподіагностика несе небезпеку важких септичних ускладнень і збільшує кількість летальних випадків. З іншого боку, гіпердіагностика гострого апендициту часто призводить до видалення незміненого червоподібного відростка (близько 30%). Невиправдані

апендектомії можуть стати причиною розвитку післяопераційних ускладнень [5, 12]. Крім того, апендикс є потужним імунним органом, який відіграє велику роль у формуванні місцевого імунного захисту у кишечнику [196]. Вважають, що найбільш високоінформативним методом, який дозволяє вирішити діагностичні сумніви, є лапароскопія. У 18% випадків лапароскопічно у хворих з гострими хірургічними захворюваннями був виявлений первинний мезентеріальний лімфаденіт [21, 49, 25, 231]. Однак широке застосування лапароскопії для діагностики гострого апендициту є далеким до реалізації. Крім того, слід не забувати про травматичність цієї процедури і додатковий стресовий вплив для організму.

Тактика хірургічного лікування ГА та ГКХ була заснована на уявленні про стадійність розвитку запалення [49, 63] Важалося, що ГА починається простою катаральною формою, що послідовно переходить в деструктивні (гнійну та гангренозну) стадії, які є небезпечними для життя, оскільки можуть призвести до перфорації та перитоніту. Тому згідно із традиційними настановами оперативне втручання при підозрі на гострий апендицит слід провести за 6 годин. Це призводить до діагностичних помилок і до видалення незмінених червоподібних відростків. З імуннологічної точки зору, оперативне втручання – це сильний стрес для організму, це активація захисних механізмів, видалення незміненого апендиксу, який є імунним органом, може призвести до змін місцевого імунітету кишок. Тому в хірургічній практиці все-ще снує проблема диференційного діагнозу при гострому абдомінальному синдромі.

Гострий апендицит. Апендицит – первинне запалення червоподібного відростка сліпої кишки зі своєрідним клінічним синдромом. Тому не всяке запалення червоподібного відростка в клініко-анатомічному плані слід розглядати як апендицит (наприклад, при поширенні запального процесу зі сторони поряд розташованих органів, при його туберкульозному ураженні, тощо). Розрізняють дві клініко-анатомічні форми апендициту: гостру і хронічну. Гострий апендицит є найчастішою причиною невідкладних операцій в хірургії, зустрічається у всіх вікових групах.

Найчастіше причинами гострого апендициту є обструкція просвіту апендикса фекалітом або збільшеною підслизовою оболонкою в результаті лімфоїдної гіперплазії, а також при перегині апендикса. При цьому в дистальному відрізку відбувається посилене розмноження мікроорганізмів, таких як *Escherichia coli*, *Streptococcus faecalis* і анаеробних бактерій. Незважаючи на те, що більшість теорій, які пояснюють механізм виникнення гострого апендициту, опираються на obturaцію просвіту відростка, як на пусковий фактор розвитку хвороби, не можна пояснити, чому у деяких випадках наявність калових каменів у просвіті апендикса не спричиняє гострого його запалення. Етіологічні чинники та патогенетичні механізми розвитку гострого апендициту потребують уточнення та подальшого вивчення, а obturaцію просвіту слід розглядати, як один із чинників, який спричиняє хворобу [126]

Частота гострого апендициту становить 1,1 випадка на 1 000 населення на рік. Жінки хворіють на гострий апендицит у 1,5 раза частіше, ніж чоловіки. Частота гострого апендициту зростає починаючи від грудного віку, сягає свого піку у віці 18-20 років, та значно знижується у старечому віці.

Розрізняють наступні основні морфологічні форми гострого апендициту: простий, поверхневий, деструктивний (який в свою чергу ділять на флегмонозний, апостематозний, флегмонозно-виразковий, гангренозний). Всі виділені форми ГА є морфологічним відображенням фаз гострого запального процесу в апендиксі, який завершується некрозом. Тривалість цього процесу 2-4 дні. Остаточний діагноз формується після патоморфологічного дослідження видаленого апендиксу.

Місцеве поширення запального процесу може призвести до втягнення периапендикулярних тканин, що проявляється розвитком “апендикулярного інфільтрату” або абсцесу. В результаті перфорації може розвинутися перитоніт, можуть утворитися віддалені абсцеси, найчастіше в прямокишково-міхурному і піддіафрагмальному просторах.

В.І. Колесовим (1972) запропонована класифікація клінічних форм ГА:

1. Апендикулярна коліка;
2. Простий апендицит (поверхневий, катаральний);
3. Деструктивний апендицит: флегмонозний, гангренозний, перфораційний;
4. Ускладнення гострого апендициту: апендикулярний інфільтрат, апендикулярний абсцес, дифузний перитоніт, абсцеси черевної порожнини, пілефлебіт, абсцеси печінки, сепсис.

Апендикулярний інфільтрат (АІ) – це запальний конгломерат, який утворений сальником, петлями тонкої кишки, сліпою та висхідною ободовою кишками, які спаялися між собою, щоб відмежувати запально змінений червоподібний відросток та ексудат від вільної черевної порожнини. Інфільтрат формується у випадку високої опірної здатності макроорганізму та низької вірулентності мікрофлори, яка спричинила гострий апендицит. Частота у різних авторів коливається від 0,2% до 5%. Формується інфільтрат на 3-5 добу від початку захворювання. Як правило консервативне лікування АІ є успішним [126, 301]. Основною відмінністю АІ від периапердикулярного абсцесу є переважання проліферативного компонента запалення над ексудативним, що проявляється відсутністю в черевній порожнині гнійного випоту.

Гострий калькульозний холецистит та його ускладнення. До гострих неспецифічних запальних захворювань ОЧП відносять гострий холецистит і найчастішу його форму – калькульозний холецистит. Гострий калькульозний холецистит (ГКХ) – неспецифічне запалення жовчного міхура, спричинене міхуровою гіпертензією, яка зумовлена порушенням відтоку жовчі внаслідок обтурації шийки міхура та міхурової протоки або внаслідок механічної дії конкрементів на стінку жовчного міхура. У 90 % випадків гострий холецистит асоціюється з холедохолітазом та є найчастішим ускладненням жовчнокам'яної хвороби. Гострий калькульозний холецистит трапляється в будь-якому віці, однак пік захворюваності припадає на 40-60 років;

співвідношення чоловіків і жінок становить 1:3. В Україні, як і в цілому світі, захворюваність на гострий калькульозний холецистит за останні роки зросла і становить, в середньому, 6,27 на 10 тис. населення. Летальність, в основному, трапляється у пацієнтів віком понад 60 років і складає 5-10%. Смертність значно вища у пацієнтів з гангренозним і перфоративним холециститом, у пацієнтів похилого віку сягає 50-66%. [208, 229.]. Усе це спонукає до поглибленого вивчення етіології, патогенезу, основних принципів лабораторної та інструментальної діагностики хворих на ГКХ.

Зазвичай, запальний процес починається зі слизового шару стінки жовчного міхура при obturaції конкрементами його протоки або шийки з розвитком внутрішньоміхурової гіпертензії [6, 19, 447]. У стінці міхура розвивається асептичний запальний процес, виникає значний набряк усіх шарів, їх інфільтрація різними клітинами, мікроорганізмами, розширюються кровоносні судини, виникають дифузні крововиливи, некрози [27, 28, 96].

За даними гістологічного дослідження у 90% пацієнтів гострий калькульозний холецистит накладається на хронічні зміни в стінці жовчного міхура. Чітких патогномонічних критеріїв гострий калькульозний холецистит немає, проте комплексна оцінка результатів допомагає поставити правильний діагноз [56, 73, 278, 293]. У хворих може розвиватися гіпербілірубінемія, яка може бути пов'язана як з ускладненим перебігом гострого калькульозного холециститу – холедохолітіазом, поширенням запального процесу на жовчовивідні шляхи – холангітом, так і інфільтрату з шийки жовчного міхура. При деструктивному холециститі, особливо ускладненому жовчним перитонітом, пошкоджується паренхіма печінки внаслідок її токсичного ураження [54, 66, 431].

Гострий калькульозний холецистит супроводжується гнійно-запальними ускладненнями, частота виникнення яких складає 19-29%. До найбільш поширених ускладнень гострого калькульозного холециститу належать: деструкція стінки жовчного міхура, холедохолітіаз, холангіт, механічна

жовтяниця, підпечінкові та навколоміхурові абсцеси, перитоніт [18, 27, 31, 111, 130, 148, 157]. Захворювання в Україні на холедохолітиаз на сьогодні досягає 40 % [106, 185]. При гнійному холангіті можуть розвинутися сепсис, токсична дистрофія печінки, печінково-ниркова недостатність [125, 145].

Гострий флегмоно-гангренозний холецистит ускладнений жовчевим перитонітом, характеризується особливостями патогенезу цього захворювання, що створюють передумови для трансформації стерильного жовчного перитоніту в інфікований сепсис. Перивезікальний абсцес первинно виникає внаслідок нагноєння перивезікального ексудату або перфорації жовчного міхура, або абсцедування перивезікального інфільтрату [147, 157, 455].

Ускладненням флегмонозного або гангренозного холециститу є перфоративний холецистит, який може стати причиною інтраабдомінальної інфекції. Якщо перфорація настає в умовах сформованого навколо міхурового інфільтрату, то виникає клінічна картина місцевого перитоніту [19, 181]. Важкість стану хворих на гнійний перитоніт визначається вираженістю ендогенної інтоксикації. При перитоніті відбувається вивільнення біологічно активних речовин – медіаторів запалення з розвитком ознак загальної інтоксикації [31, 60].

Гострий неспецифічний мезентеріальний лімфаденіт (гострий мезаденіт). Серед захворювань ОЧП з якими доводиться хірургові диференціювати гострий апендицит, на особливу увагу заслуговує гострий мезаденіт (ГМ). Часто діагноз гострий мезаденіт можна поставити інтраопераційно, а це означає, що при багатьох оперативних втручаннях хірург змушений видаляти незмінений апендикс. Оскільки апендикс є імунним органом і бере участь у знешкодженні кишкових патогенів, то його видалення може мати для пацієнта певні негативні наслідки [21, 231]. Тому все ще актуальним є пошук додаткових лабораторних критеріїв диференційної діагностики при «гострому животі».

Гострий неспецифічний мезаденіт до теперішнього часу є одним із маловивчених захворювань, особливо дитячого віку. Педіатри і дитячі хірурги постійно цікавляться проблемою цього захворювання, що обумовлено його значимістю щодо диференціальної діагностики з гострими хірургічними захворюваннями живота, найчастіше – з гострим апендицитом. Найбільш частою клінічною "копією" гострого апендициту в дитячому віці є саме неспецифічний мезаденіт [21, 49, 25, 231].

Нещодавно проведений метааналіз клінічних даних і лабораторних даних (кількість лейкоцитів, паличкоядерний зсув вліво, рівень СРБ) у дорослих показав, що поєднання результатів клінічного обстеження і лабораторних даних має набагато більше діагностичне значення для діагностики гострого апендициту, ніж інтерпретація кожного результату окремо [405, 417]. При застосуванні УЗД і КТ позитивна прогностична цінність для гострого апендициту склала 0,62, для мезентеріального лімфаденіту - 0,42, при використанні клініко-лабораторного алгоритму - 0,81. Згідно з даними багаточисленних досліджень, клінічні і лабораторні показники окремо мають малу діагностичну значимість, при зіставленні їх разом достовірність підвищується. Таким чином, традиційні методи клінічного обстеження хворих з "гострим животом" не дозволяють точно встановити правильний діагноз, провести диференційну діагностику ГМ з гострими хірургічними захворюваннями ОЧП. Тим часом, постановка правильного діагнозу без застосування інвазивних методів залишається вкрай актуальною.

Відсутність єдиного погляду на етіологію і патогенез ГМ є причиною різного підходу до питань лікування даного захворювання [231]. Як правило, хворі з невираженими проявами ГНМ не вимагають спеціального лікування [231]. Принципово важливим етапом лікування хворих з ГМ є диференційно-діагностичний, що дозволяє виключити необхідність хірургічного втручання. На думку багатьох авторів, лікування ГМ має включати постільний режим, антибактеріальну, інфузійну терапію (за показаннями) поряд з терапією противірусними засобами [231.]. Таким чином,

проблема діагностики та лікування гострого неспецифічного мезентеріального лімфаденіту досі не вирішена і потребує подальшого вивчення та розробки як алгоритму неінвазивної діагностики, так і цілеспрямованої патогенетичної терапії й профілактики захворювання. Тому пошук лабораторних критеріїв для диференційної діагностики гострого апендициту і мезаденіту є всеще актуальною проблемою.

Абдомінальний туберкульоз. Туберкульоз залишається складною медико-біологічною та соціальною проблемою як міжнародного, так і національного значення для багатьох країн світу [206, 207, 123]. Однією із складових загальної фтизіатричної проблеми є проблема позалегенового туберкульозу, яка є актуальною на сьогодні і в Україні.

Позалегенові локалізації туберкульозу мають єдиний інфекційний початок, подібний розвиток та перебіг запального процесу, зміни функції гомеостазу, які спостерігаються при кожній локалізації органного процесу [33]. Патогенез туберкульозу вирізняється серед інших інфекційних хвороб своєю високою варіабельністю, тривалістю латентного періоду між зараженням та його клінічними проявами. Більша частина інфікованих осіб переносить латентні форми туберкульозу. Реактивація латентного туберкульозу може відбутися під впливом несприятливих факторів, включаючи і захворювання, що призводять до імуносупресивного ефекту (СНІД, системні гематологічні і онкологічні захворювання), а також хронічний стрес, голод, а інкубаційний період туберкульозу позалегенової локалізації більш довгий [33]. Його тривалість залежить від швидкості накопичення критичної маси мікобактерій в організмі інфікованої людини і стану імунореактивності, яка визначає темпи розвитку чутливості до туберкульозної інфекції.

Позалегеновий туберкульоз є важливою та актуальною проблемою фтизіатрії і привертає увагу спеціалістів у зв'язку зі складнощами його діагностики та лікування [216]. Несприятлива епідемічна ситуація стосовно туберкульозу характеризується не тільки зростанням захворюваності і смертності, але й збільшенням числа хворих на генералізовані специфічні

процеси [55, 122]. На особливу увагу заслуговують випадки активного туберкульозу органів черевної порожнини. За останні роки ця патологія відображена в літературі лише як випадкові операційні знахідки хірургів. За спостереженням ряду авторів [36, 176.] у 9% пацієток із генітальним туберкульозом процес розповсюджувався і на органи черевної порожнини.

Для клініки абдомінального туберкульозу (АТ) характерна велика різноманітність симптомів [13, 24, 237, 238, 243], що утруднює його діагностику та диференційну діагностику зі неспецифічними запальними процесами ОЧП. При виникненні ознак будь-якої хвороби, у тому числі й туберкульозу ОЧП, більшість пацієнтів звертаються до лікарів закладів загальної практики. Наскільки ефективним буде діагностичний пошук і наскільки своєчасно буде розпізнаний АТ, залежить від рівня підготовки лікаря загальної практики.

Для верифікації діагнозу АТ [108] пропонують використовувати наступні дослідження:

1) мікробіологічні: дослідження калу, асцитичної рідини, біоптатів ОЧП на наявність мікобактерій туберкульозу (МБТ) методами прямої бактеріоскопії та посіву;

2) гістологічні: дослідження біоптатів органів черевної порожнини, у тому числі мезентеріальних лімфатичних вузлів, на наявність специфічних змін;

3) наявність гіперергічної реакції на пробу Манту з 2 ТО ППД-Л, наявність туберкульозу інших органів і зменшення клінічних проявів із боку органів черевної порожнини на фоні пробної протитуберкульозної терапії також можуть бути підтвердженням діагнозу АТ.

Діагностика туберкульозу ОЧП є одним із найважчих розділів фтизіатрії. На матеріалах автопсій неспеціалізованих стаціонарів показано, що більше половини випадків АТ прижиттєво не розпізнаються. Єдиної тактики обстеження хворих із підозрою на АТ немає. Використання опосередкованих методів діагностики рідко дає докази етіології даної локалізації туберкульозу

[217] і значно збільшує терміни стаціонарного обстеження. За останні роки при підозрі на АТ частіше стали застосовувати інвазивно-ендоскопічні методи дослідження, у тому числі - діагностичну лапароскопію [108, 252, 283]. Лапароскопія дозволяє отримати матеріал для морфологічного дослідження, виявити супутні туберкульозу захворювання ОЧП. У деяких випадках діагностична лапароскопія може стати й лікувальною.

Особливості клінічного перебігу АТ в сучасних умовах – це схильність до ексудативних процесів, наявність поширених – генералізованих форм захворювання (із залученням у процес кількох органів черевної порожнини), поєднання з іншими локалізаціями туберкульозного ураження і поєднання з неспецифічними захворюваннями [108.]. Збільшення числа хворих на АТ, труднощі діагностики, необґрунтоване розширення об'єму оперативних втручань (видалення органу) диктують необхідність подальшого дослідження даної проблеми.

1.2.Сучасні уявлення про імунні аспекти патогенезу гострих запальних захворювань органів черевної порожнини та абдомінального туберкульозу

1.2.1. Клітини імунної системи, як основні чинники забезпечення імунної реактивності. Головною функцією імунної системи є збереження антигенного гомеостазу в організмі [59, 232-234]. Імунна система забезпечує життєво необхідну властивість організму – імунну реактивність, яка полягає в здатності організму відповідати на антиген специфічними клітинними і гуморальними реакціями [59, 80, 155].

Клітини неспецифічного імунної відповіді, що приймають участь в процесі запалення – гранулоцити, макрофаги і моноцити - мають кістковомозкове походження і після короткотривалого знаходження в судинному руслі мігрують у вогнище запалення за механізмами хемотаксису і

хемотаксису [155, 232]. Велике значення в протиінфекційному захисті належить бактерицидності фагоцитів, яка проявляється внутрішньоклітинно після фагоцитозу мікроорганізмів. Нейтрофіли – перші фагоцитуючі клітини, які з'являються у вогнищі запалення, виділяють активні кисневі радикали, які призводять до пошкодження і одночасно до активації ендотеліальних клітин. Нейтрофіли продукують прозапальні і протизапальні інтерлейкіни [133-135, 234]. При цьому протизапальні здатні послабити дію прозапальних інтерлейкінів. Дякуючи цьому досягається їх баланс і зменшення тяжкості запалення. При фагоцитозі нейтрофільних гранулоцитів спостерігається виражена дегрануляція клітин - злиття специфічних і азурофільних гранул з фагосоною і цитоплазматичною мембраною [59]. І хоча мікроорганізми мають оболонку, відносно резистентну до дії лізосомальних ферментів, однак у фаголізосомі вона руйнується [83].

Час життя нейтрофілів недовгий після виходу у зону запалення [309]. За відсутності інфекції або запалення, вони вмирають за допомогою програми спонтанного апоптозу [309, 410], ймовірно, протягом 1 доби (хоча деякі дослідники вважають, що цей час продовжується до 5 днів [236]). Запальні сигнали здатні продовжувати тривалість життя клітин на кілька днів, протягом яких вони вивільняють медіатори запалення та здійснюють керування запальною реакцією [370]. Однак навіть за цих умов нейтрофіли скоро гинуть за допомогою апоптозу (або, можливо, NETозу), що сприяє утворенню гною в інфікованих тканинах [384]. Як тільки нейтрофіли вмирають, починається інша програма для видалення мертвих нейтрофілів за допомогою макрофагів [263].

У світлі сучасних уявлень нейтрофіли це унікальна мультипотентна популяція клітин імунної системи, яка здійснює, крім фагоцитозу, зв'язок між вродженим та адаптивним імунітетом. Відкриття V. Brinkman та співавт. В 2004 році екстрацелюлярних нейтрофільних сіток (Neutrophil extracellular traps - NETs) стало початком нового етапу у розумінні життєвого циклу, функцій нейтрофілів і їх ролі у імунному захисті [41, 263, 332, 348]. До складу NETs входять ДНК, ядерні гістони, компоненти первинних гранул (нейтрофільна

еластаза, мієлопероксидаза, дефензиви, кате псини), вторинних гранул (лактоферин, пентраксин 3), третинних гранул (металопротеїназа 9, пептидогліканрозпізнаючий пептид) які забезпечують ефективне захоплення та кілінг патогенів [484].

Нейтрофіли та цитокіни відіграють вирішальну роль у захисті організму та у розвитку синдрому системної запальної відповіді (SIRS). Показано, що екстрацелюлярні пастки нейтрофілів (NETs), вбивають патогенні мікроорганізми, і володіють високим запальним потенціалом. Кілінг мікроорганізмів всередині фагосом або NETs опосередковується реактивними формами кисню та азоту (ROS / RNS). У пацієнтів із SIRS встановлено значне збільшення активності мієлопероксидази крові та вмісту вільної ДНК [263]. При інкубації плазми хворих із SIRS зі нейтрофілами здорових донорів спостерігали посилення виділення NETs та утворення вільних радикалів. Експресія запальних цитокінів (IL-1 β , TNF- α і IL-8) у нейтрофілах, а також їхні циркулюючі рівні були значно збільшені у хворих із SIRS. Інкубація нейтрофілів здорових осіб з TNF- α , IL-1 β , IL-8 супроводжувалося утворенням вільних радикалів та NETs, що проходить через активацію NADPH оксидази та MPO, у той час як попереднє інкубування плазми хворих із SIRS з антитілами до TNF- α , IL-1 β або IL-8 зменшило вивільнення NETs. Таким чином, роль IL-1 β , TNF- α та IL-8, схоже, полягає у посиленому вивільненні сіток у хворих SIRS.

Показано також, що нейтрофіли є важливими медіаторами функцій Th17 при розвитку запалення [370]. Взаємодія макрофагів з Т-лімфоцитами і кілерними клітинами при посередництві цитокінів забезпечує необхідні умови для знищення бактерій і знешкодження ендотоксинів, локалізацію запалення [479].

Важливу роль у захисті організму від інфекції відіграють натуральні кіллери (Natural Killer – NK-клітини). Вони також походять із кісткового мозку і є субпопуляцією великих гранулярних лімфоцитів, здатних, на відміну від Т-кіллерів, лізувати бактерії і клітини-мішені без попередньої їх сенсibiliзації

[82, 83]. Ці клітини, так само як макрофаги, видаляють із крові чужорідні організму частинки і мікроорганізми, забезпечують адекватну продукцію медіаторів запалення і місцевий захист від інфекції, зберігають баланс між прозапальними і протизапальними цитокінами [89]. Таким чином, вони перешкоджають порушенню мікроциркуляції і пошкодженню паренхіматозних органів залишковою кількістю продукованих цитокінів, локалізують запалення, попереджають розвиток тяжкої системної реакції життєвоважливих органів у відповідь на запалення, запобігають розвитку дисфункції паренхіматозних органів [89, 102].

При запальних процесах органів черевної порожнини розвиток імунного запалення локалізується в уражених органах, із подальшою деструкцією тканин, пошкоджених патогеном. Реакція на тяжкий запальний процес набуває системного характеру і перебігає як тяжке загальне захворювання запальної природи, яке залучає у відповідь практично всі системи організму. Такий тип реакції, за пропозицією узгоджувальної комісії американських хірургів, (1992) називають синдромом системної реакції організму на запалення (Systemic Inflammatory Response Syndrome – SIRS). Синдром системної реакції на запалення може продовжуватися всього декілька днів, але може існувати й довший час, що призводить до зменшення вмісту цитокінів і монооксиду азоту (NO) в крові, до відновлення балансу між прозапальними і протизапальними цитокінами, відновлення функціональної здатності імунної системи контролювати продукцію цитокінів. При тяжкій формі синдрому є пряма кореляційна залежність між умістом цитокінів у крові й тяжкістю стану пацієнта. Про- і протизапальні медіатори можуть, в кінцевому результаті, взаємно підсилювати свою патофізіологічну дію, створюючи наростаючий імунологічний дисонанс. Саме за таких умов медіатори запалення здійснюють ушкоджуючу дію на клітини і тканини організму [42, 43, 221].

Чим більша кількість патогену, тим більші вогнища деструкції і тим гостріше сприймається імунна відповідь (імунне запалення), більша ймовірність переходу його в патологічний режим прогресуючого імунного

запалення [308, 430]. На стадії імунної відповіді відбувається проліферація лімфоцитів і продукція ними прозапальних цитокінів та інших ефекторних молекул [221].

Запальні імунні реакції забезпечують очищення внутрішнього середовища організму як від чужерідних елементів, так і від пошкоджених, змінених своїх тканин із подальшим відторгненням їх і ліквідацією наслідків ушкодження [253]. Нормально функціонуючі контрольні механізми імунної системи перешкоджають безконтрольному виділенню цитокінів й інших медіаторів запалення, забезпечують адекватну місцеву реакцію на патоген [254, 89].

Клітини ендотелію є зв'язуючою ланкою між клітинами паренхіматозних органів і циркулюючими в кровоносному руслі тромбоцитами, макрофагами, нейтрофілами, цитокінами і їх розчинними рецепторами, тому ендотелій мікроциркуляторного русла тонко реагує як на зміну концентрації медіаторів запалення в крові, так і на вміст їх поза судинним руслом [174]. У відповідь на пошкодження, клітини ендотелію продукують монооксид азоту (NO), фактор активації тромбоцитів, цитокіни й інші медіатори запалення. Ендотеліальні клітини знаходяться в центрі всіх реакцій, що розвиваються при запаленні. Саме ці клітини після стимуляції їх цитокінами набувають здатності „скеровувати” лейкоцити до місця пошкодження [211].

Особливість взаємодії цитокінів з системами організму з одного боку і патогенетичного фактору з іншого полягає в наступному. У результаті дії цитокінів формується імунна відповідь на патоген, клітини запалення проявляють свою пряму і опосередковану цитотоксичну активність проти патогену, гострофазні білки, які утворюються, зв'язують патоген і нейтралізують його, підвищене згортання крові за рахунок активації тканинних факторів запобігає поширенню патогена по організму, активовані клітини продукують ферменти, які сприяють регенерації тканин і утворенню рубця [88].

Забезпечення толерантності до антигенів на локальному рівні може бути реалізовано за участю Т-регуляторних (Treg) клітин, яким притаманна

властивість пригнічувати місцеві запальні та аутоімунні реакції. Вважається, що Treg клітини контролюють праймінг CD8 Т-лімфоцитів на рівні експансії Т-лімфоцитів та запобігають виникненню аутоімунної відповіді за рахунок блокади аутореактивних Т-лімфоцитів [268].

Дуже важливими є дослідження потенційних зв'язків Treg клітин з іншими важливими складовими імунопатологічного процесу при запальному процесі. Treg клітини контролюють імунологічну толерантність до власних антигенів за участю TGF- β 1, а також регулюють імунну відповідь до інфекційних, впливають на функціонування Т хелперів-17 (Th17). Th17 одного походження із Treg – клітинами і можуть діяти синергічно з Treg клітинами [268, 452]. На думку Arjen van den Berg (2005) за участю IL-17 імунна система понукає епітеліальні клітини к більш енергійної відповіді на інфекцію у відповідь на вторинний стимул - TNF- α [464]. У цьому зв'язку важливо, що прозапальний TNF- α продукується у відповідь на активацію TLR і далі призводить до активації генів факторів росту, цитокінів, білків транскрипції, рецепторів, медіаторів та білків гострої фази запалення [58.]. Головним індуктором дозрівання Treg клітин є TGF- β 1, а головним супресором – IL-6. З іншого боку, головним індуктором дозрівання Th17 є TGF- β 1 та IL-6, а головним супресором – TGF- β 1. Отже, в контексті запалення IL-6 є одним з ключових посередників, що впливають на формування імунної відповіді: протективної в випадках дозрівання Treg, чи імунопатологічної (у тому числі із формуванням аутоімунного реагування) при дозріванні Th17. На проліферацію та функцію Treg – клітин впливають ліганди TLR [408, 409, 452, 473].

Прояви активації лімфоцитів. Активація CD4+Т-клітин (так і інших Т-лімфоцитів) призводить до експресії великої кількості генів, серед яких найбільшу роль в реалізації ефektorних функцій відіграють гени IL-2 та IL-2R, які кодують відповідно IL-2 і α -ланцюг його рецептора [279]. In vivo секреція IL-2 розпочинається через 1–3 доби після введення антигену і зберігається протягом 7–12 діб. Експресія α -ланцюга рецептора IL-2 відбувається дещо пізніше і продовжується довше.

Одночасно із геном IL2 після активації експресуються ранні активаційні гени c-Myc і N-Myc, які беруть участь у підготовці клітин до мітозу. Потім на поверхні Т-клітини з'являється CD69 — перший активаційний антиген за рахунок внутріклітинних депо і частково синтезується *de novo*, експресія якого продовжується 1 добу. Після CD69 на поверхні клітини з'являється інший ранній маркер активації — CD25. Разом із цими процесами експресуються також гени цитокінів-регуляторів (IFN γ , IL-4, IL-5, IL-6).

Наступні прояви активації — експресія молекули рецептора до трансферину (CD71) — фактора проліферації лімфоцитів. Наступні дні активуються гени (3–6 доба) МНС-II, які відносять до пізніх молекул активації Т-кліток, а потім — β 1-інтегрини, дуже пізні активаційні антигени — VLA (Very late activation antigens), і секретуються хемокіни.

IL-2, який синтезується і секретується в основному активованими Т-лімфоцитами є основним ростовим фактором цих клітин, вбудовування α -ланцюга (CD25) у склад рецептора до IL-2 значно підвищує його спорідненість до IL-2. Після завершення мітозу клітина зберігає свій рецептор до IL-2, що дає можливість проліферувати. IL-2-залежна проліферація CD4⁺ Т-лімфоцитів продовжується 3–5 днів після активації, що забезпечує відповідну ефективність імунної відповіді, оскільки формування активних Т-хелперів необхідне для успішної реалізації усіх ланок імунітету [397, 429].

Одним із ефектів IL-4 може бути збільшення представлення на деяких клітинах низько афінного рецептора для IgE. Цей рецептор, на відміну від високо афінного, який присутній на базофілах, опасистих клітинах, позначають як рецептор другого типу — Fc ϵ RII (CD23). В основному CD23 приймає участь у регуляції синтезу IgE. CD23 є диференціувальним антигеном В-клітин, які несуть поверхневі імуноглобуліни М та D. Це є сіалоглікопротеїд з мол масою 45 кДа, який містить одну N-зв'язану вуглеводний ланцюг комплексного типу. Амінокінцевий залишок орієнтований всередину клітини, а карбоксильна група — назовні. Рецептор складається з невеликого цитоплазматичного домені (23 амінокислоти) та трансмембранного домені (20 амінокислот) і великого

позаклітинного дмені на 277 амінокислот. CD23 описаний на багатьох клітинах включаючи В-клітини, моноцити, еозинофіли, тромбоцити, епідермальні клітини Лангерганса. Це білок має властивість до ауто протеолітичного поретравлення. За рахунок якого рецептор розпадається на 4 розчинні фрагменти, які здатні зв'язувати IgE (IgE – зв'язуючі фактори). Є два підтипи низькоафінного рецептора для IgE. – CD23a, CD23b. Регуляція вираженості представлення CD23 і відповідно регуляція утворення IgE-зв'язуючих фрагментів пов'язані між собою: чим більше представлений рецептор, тим більш ймовірно утворення IgE-зв'язуючих фрагментів.

Представлення CD23 індукується IL-4 і пригнічується IFN γ . IFN γ гальмує представлення CD23 на В-лімфоцитах, але не на моноцитах та тромбоцитах. Підвищена присутність CD23 проявляється при деяких патологічних станах, для яких характерно посилене утворення IgE: при алергічних хворобах, паразитарних інфекціях.

За умов запалення незалежно від етіологічних факторів спостерігається активація імунної системи, що супроводжується експресією ранніх активаційних маркерів лімфоцитів. У той же час динаміка експресії різних активаційних антигенів значно відрізняється при запаленні, викликаному неспецифічною флорою, і запаленні алергічного чи аутоімунного характеру. При запаленні, яке викликане пошкодженням тканин або контамінацією неспецифічної мікробної флори, спостерігається швидке, але короткочасне (до 1 тижня) підвищення вмісту лімфоцитів, які експресують ранні маркери активації CD23, CD25, CD71. Далше, з розрешенням запального процесу спостерігається значне збільшення в крові лімфоцитів, які несуть рецептор активації апоптозу CD95 (Fas-антиген). Розвиток важких обширних інфекційних уражень супроводжується різким збільшенням кількості у крові CD95⁺-лімфоцитів і зниженням експресії інших активаційних маркерів до рівня здорових і нижче [319, 82]

Адаптивний імунітет. Функціональна гетерогенність CD4⁺T-клітин вперше була виявлена у 1986 році Т. Мосманом і його співробітниками,

серед яких спочатку виділяли лише 2 функціональні групи: Т-хелпери 1-го і 2-го типу (Th1 і Th2) [233]. На сьогодні відомі механізми, які регулюють диференціювання Th1-і Th2-клітин. Ключову роль у процесі розвитку і диференціювання Т-клітин відіграють транскрипційні фактори, серед яких регуляторами утворення Th1 і Th2 є транскрипційні фактори T-bet і GATA3. Рівень експресії T-bet і GATA3 зумовлює взаємну конкуренцію Th1- та Th2-клітин, а також з іншими субпопуляціями Т-хелперів [326, 360]. В останні роки описані й інші функціональні субпопуляції CD4+Т-клітин, такі як Т-регуляторні клітини (Treg), Т-фолікулярні хелпери (Tfh), Т-хелпери 17 типу (Th17), Th22-клітини Th9-клітини [279, 326, 328, 365]. Різні субпопуляції Th є значно пластичними і на ранніх стадіях розвитку можуть диференціюватись в інші клітини.

З іншого боку GATA3 навіть в умовах підвищеної експресії не перешкоджає утворенню Th17-клітин, хоча і запобігає прояву їх патогенного ефекту, тоді як T-bet пригнічує розвиток Th17 [328, 319, 324]. Баланс Th1/Th2 грає важливу роль у розвитку аутоімунних та запальних захворювань. У роботі Noyler T. показано, що T-bet-дефіцитні миші резистентні до експериментальних моделей аутоімунних захворювань, таких як цукровий діабет, запалення кишечника, системний червоний вовчак, однак у них підвищується чутливість до інфекційних захворювань (мікобактеріозів, сальмонельозів, лейшманіозу, трипаносомозу, вірусних інфекцій) [326]. Дисбаланс секреції цитокінів Th1 та Th2 сприяє гендерним відмінностям в розвитку цукрового діабету 1 типу у NOD мишей, а Т-клітини від чутливих до захворювання мишей продукують більше IFN- γ (Th1-залежний цитокін), тоді як Т-лімфоцити від резистентних самців демонструють більш високу секрецію IL-4 (Th2-залежний цитокін) [307]. Дефіцит TBX21 у NOD мишей повністю блокує інсульт та діабет через дефекти у ініціюванні імунної відповіді проти острівців і функціонуванні CD4⁺ефекторних Т-клітин [34, 360]. Посилення експресії GATA3 може сприяти розвитку алергічних захворювань, а зменшення експресії цього гену, що супроводжується

послабленням диференціювання Th2-клітин і посиленням диференціювання Th1-клітин, сприяє розвитку деяких Th1/Th17-залежних аутоімунних процесів [472, 398].

Перші дані про субпопуляцію Т-хелперів - Т-хелпери 17-го типу, були опубліковані у 2005 році незалежно один від одного L.E. Harrington і Н. Park [319, 402]. Від тоді розпочалося активне вивчення цієї субпопуляції [257, 324, 328]. Т-хелпери 17-го типу є важливими ефекторами розвитку запальних та аутоімунних захворювань. Th17-клітини експресують велику кількість молекул, однак найбільш надійними маркерами є транскрипційні фактори, пов'язані з ядерним orphan-рецептором (Retinoic acid-related orphan receptor, ROR) [84, 346, 366]. Багатьма дослідженнями показано, що клітини Th17 причетні до розвитку різних аутоімунних захворювань людини, таких як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, atopічний дерматит, розсіяний склероз, псоріаз, астма [257, 366, 441], запальних захворювань кишечника [34, 430, 366]. Тому вивчення їх функціональної активності при абдомінальному запаленні представляє значний інтерес.

Вважають, що Th17-клітини відіграють центральну роль у патогенезі запалення кишечника. Так, показано, що поліморфізм гену IL-23R (один з цитокінів Th17) пов'язаний зі сприйнятливістю до запалення кишечника людей. Миші зі зниженою експресією Ror γ t мають підвищену стійкість до індукції експериментального запалення кишечника, і спостерігається низька кількість Th17 клітин, які інфільтрують кишкову тканину [445.]. У Ror γ -/- мишей вдається індукувати лише слабо виражені аутоімунні запальні процеси [445, 232].

Одним із продуктів функціонування Th17 є IL-17, який індукує секрецію цілого ряду цитокінів, хемокінів, металопротеїназ та інших прозапальних медіаторів і сприяє інфільтрації нейтрофілами органу-мішені [87, 257, 292, 343]. перенесення *in vitro* або *in vivo* клітин Th17 лімфопенічним мишам призводить до розвитку у них коліту [233]. Причому необхідна експресія

Roryt Th17-клітинах, які переносяться, що є обов'язковою умовою для індукції аутоімунного енцефаломієліту.

Таким чином, зміни експресії IL-17 в умовах запалення ОЧП можуть бути одними з факторів, що підтримують прогресування патологічного процесу. Так, ряд досліджень свідчить, що стрес, зокрема хронічний соціальний стрес, може стимулювати диференціювання прозапальних Т-хелперів 17 типу [346, 444, 445].

У роботі Rubér M та співавторів було показано, що при гангренозному апендициті зростає рівень IL-17 [447]. Відомо що IL-1 β відіграє роль у індукції IL-17 через пряму дію на Т-клітини [40.]

Блокада розвитку запальних та аутоімунних захворювань залежить від популяції супресорних Т-регуляторних клітин (Treg). Т-регуляторні клітини поділяються на натуральні (тимічні, nTreg) й індуквані на периферії (індуцибельні, iTreg) [124]. Вважали, що одним із характерних маркерів Treg є CD25 (α -ланцюг рецептору IL-2, IL-2R α). Однак α -ланцюг рецептору IL-2 експресується і на будь-яких інших Т-клітинах після їх активації. Описаний ген, Foxp3 (fork head box P3), локалізований у хромосомі X, який контролює розвиток і функціонування Treg-клітин [64., 485]. Транскрипційний фактор Foxp3 (продукт гену Foxp3, білок скурфін) в даний час вважається одним з найбільш специфічних внутрішньоклітинних маркерів для Treg-клітин [372, 485]. Експериментальна трансдукція Foxp3 в наївні Т-клітини мишей формує у них функціональні властивості та фенотип Treg, а при відсутності функціонального Foxp3, регуляторні Т-клітини не продукуються, і такі миші гинуть впродовж перших 3 тижнів життя від важких лімфопроліферативних порушень [248, 68].

Важливе значення у розвитку запалення відіграє співвідношення між Treg і Th17-клітинами, яке регулюється насамперед рівновагою між експресією транскрипційних факторів Roryt і Foxp3, а також продукцією IL-6 і TGF β [365, 422].

Субпопуляції Th є досить пластичними, підтвердженням чому є виявлення подвійних позитивних Foxp3+Roryt+T лімфоцитів, які можуть надалі диференціюватися як в регуляторні клітини, так і в прозапальні Th17-клітини. Ймовірно експресія лімфоцитами транскрипційних факторів Foxp3 або Roryt ще не є свідченням їхнього термінального диференціювання [232, 383.].

1.2.2. Гуморальні медіатори імунної системи у патогенезі гострого та хронічного запалення ОЧП.

Цитокіни – медіатори імунної відповіді. Цитокіни утворюють власну мережу взаємодій, в якій кожний цитокін функціонально пов'язаний з іншими [86, 154]. Цитокінова мережа – це система, що діє як гармонійний комплекс, вона здатна до саморегуляції, в ній постійно відбувається кооперація [42]. Вплив на будь-яку ланку цитокінової мережі неминуче відбивається на функції інших її компонентів. Від збалансованості цитокінової регуляції залежить стан імунної системи організму [59, 234]. Синергізм або антагонізм у процесі взаємодії цитокінів, залежно від ситуації, може призводити до домінування клітинного або гуморального типу імунної відповіді [83]. При активації клітинного імунітету гуморальна ланка нормалізується, завдяки чому досягається функціональний баланс між ланками імунної системи [43, 175].

Для кожного цитокіну існує спеціальний рецептор. Після зв'язування цитокінів із відповідними рецепторами відбувається передача інформації з поверхні клітин до ядра, запускається каскадна реакція, яка призводить до індукції, посилення або пригнічення активності ряду генів, що контролюються цими цитокінами [225.].

Цитокіни впливають практично на всі органи та системи, які беруть участь у регуляції гомеостазу. Встановлено, що імунна та нейро-ендокринна системи працюють як єдиний структурно-функціональний блок. Це підтверджується тим, що в клітинах лімфоїдної та нервової тканин синтезуються однакові

гуморальні фактори. Доведена можливість проникнення різних цитокінів через гематоенцефалічний бар'єр в тканину головного мозку [43].

Рівні цитокінів у сироватці крові віддзеркалюють функціональний стан імунної системи. Особливе місце в родині цитокінів належить інтерлейкінам, а саме IL-1 β , 2, 6, 8, 10 та фактору некрозу пухлин (TNF- α). Процеси запалення контролюють прозапальні (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF та ін.) та протизапальні (IL-4, IL-10) цитокіни. Прозапальні цитокіни виявляють як локальні, так і системні ефекти. Для початкового локального ефекту характерна ініціація запалення за рахунок розширення судин, посилення місцевого кровотоку, підвищення проникності судин. Це призводить до накопичення ексудату (біль, набряк). Далі відбувається стимуляція експресії адгезивних молекул на ендотеліальних клітинах, де вони зв'язують циркулюючі в крові лейкоцити та сприяють їх міграції з капілярів у тканини, а їх подальша міграція до вогнища інфекції або запалення контролюється цитокінами – хемокінами [300].

IL-1 - це ендогенний піроген, лімфоцитаактивуючий фактор. Він являє собою систему з трьох цитокінів: IL-1 α , IL-1 β , IL-1Ra (антагоніст рецептора IL-1), і двох рецепторів R1 і R2. IL-1 α і β кодуються різними (хоча і щільно з'єднаними) генами і розрізняються за структурою. Гомологія їх структури складає лише 26 %. IL-1 синтезується у вигляді попередників макрофагами, ендотеліальними і мезенхімальними клітинами, В-лімфоцитами, а також клітинами інших тканин [285, 286.].

Незважаючи на незначну гомологію, IL-1 α і β конкурують за той самий рецептор. Переважаючою формою IL-1 є IL-1 β . Біологічні властивості IL-1 α і β дуже подібні: IL-1 α активує переважно Т-лімфоцити, має аутокринну та паракринну дію. IL-1 β – багатофункціональний цитокін із широким спектром дії, відіграє важливу роль у розвитку та регуляції неспецифічного захисту й специфічного імунітету [260, 286, 194].

Під впливом IL-1 у момент презентації макрофагами антигенного пептиду Т-лімфоцитам - хелперам 1 типу останні починають продукувати IL-2. Крім цього, одночасно під впливом IL-1 на Т-лімфоцитах експресується

рецептор до IL-2. Таким чином, створюються умови для проліферації лімфоцитів та дозрівання клону специфічно активованих клітин. IL-1 синергічно з IL-4 посилює проліферацію В-лімфоцитів і продукцію антитіл; викликає продукцію гепатоцитами білків гострої фази; діючи на ЦНС, сприяє розвитку сонливості, анорексії; підвищує продукцію простагландину E₂ і фосфоліпази A₂, внаслідок чого розвивається лихоманка; посилює експресію адгезивних молекул, що призводить до підвищення адгезії лейкоцитів до епітеліальних клітин; підвищує продукцію інших прозапальних цитокінів - γ -інтерферону, TNF- α , IL-6, IL-8; активує гранулоцити, фібробласти, остеокласти, кератиноцити, NK-клітини; індукує стан, подібний до септичного шоку, особливо сумісно з TNF- α [225, 285]. До факторів, які знижують біологічну активність IL-1, відносяться глюкокортикоїди та простагландини. З екзогенних факторів слід назвати циклоспорин А. Підвищення рівня IL-1 спостерігається при різних запальних і автоімунних процесах. Значне підвищення рівня IL-1 призводить до гіпотензії, анорексії, руйнування хрящів [285, 286]. Ендотеліальні клітини судин людини під впливом IL-1 секретують поліпептиди, подібні до тромбоцитарного фактора росту. Ці поліпептиди можуть стимулювати клітинну міграцію і проліферацію та викликати звільнення судинних медіаторів запалення, що при значному збільшенні вказаних цитокінів може призвести до дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові [285].

Одночасно з локальними ефектами прозапальні цитокіни викликають також різні системні реакції. Під час тканинної деструкції IL-1 та TNF- α індукують синтез колонієстимулюючого фактору гранулоцитів-моноцитів (CSF), який здатний підвищувати функціональну активність, фагоцитоз, мікробоцидність макрофагів та нейтрофілів у вогнищі запалення. CSF також стимулює мієлопоез у кістковому мозку. IL-1, TNF- α та CSF визначають перебіг запалення у вогнищі тканинної деструкції [194].

У регуляції антигенспецифічної активації Т-лімфоцитів цитокіни відіграють ключову роль. Презентація антигена відбувається, в основному, у

макрофагах, які є акцесорними в Т- і В-клітинній кооперації. Суть антигенопрезентуючої функції макрофагів зводиться до зміни форми або структури антигену, який надає йому імуногенності. При поглинанні розчинного або корпускулярного антигену макрофаг інтерналізує його в складі піноцитозних бульбашок всередину клітини, де протягом 1 години в умовах низького рН середовища відбувається ензиматичне розщеплення, після якого антиген може бути представлений Т-лімфоцитам. Однак, одного розщеплення антигену недостатньо для розпізнавання його специфічними Т-клітинними рецепторами. Для цього необхідна його взаємодія з Іа-антигенами, яка відбувається на мембрані макрофага. Афінність презентованого антигену до Іа-молекул значною мірою визначає можливість його розпізнавання Т-клітинами [194, 238].

У ряді робіт було показано, що антигенпрезентуючі моноцити відрізняються від антигенпрезентуючих В-клітин тим, що вони індукують різні функції Т-лімфоцитів [173.].

Перший етап активації Т-лімфоцитів, який полягає у переході з G_0 - в G_1 -фазу мітотичного циклу, супроводжується збільшенням рівня внутрішньоклітинного Ca^{2+} й активацією протеїнкіназ. У цей період відбувається експресія рецепторів ІІ-2, тобто клітини здатні проліферувати у відповідь на дію специфічних ростових факторів. ІІ-2 (фактор росту Т-клітин), продукується Т-хелперами 1 типу. Індукує проліферацію Т-клітин, дозрівання Т-цитотоксичних лімфоцитів, проліферацію та дозрівання В-лімфоцитів, посилює функцію НК-клітин, моноцитів, стимулює продукцію γ -інтерферону, $TNF-\alpha$, ІІ-6, ІІ-8; сприяє дозріванню ЛАК-клітин (лімфокінактивовані кілери).

Цей цитокін відіграє винятково важливу роль у реалізації механізмів імунної відповіді. Продукентами ІІ-2 є Т-хелпери 1 типу. Крім участі ІІ-2 в диференціюванні та проліферації Т-клітин, цей цитокін бере безпосередню участь у реалізації механізмів протипухлинного захисту. Так, ІІ-2 підвищує літичну активність НК-клітин, а також індукує клітини системи ЛАК. Крім того, він посилює секрецію $IFN-\gamma$ Т-лімфоцитами. Визначення ІІ-2 є

найкращим показником активації Т-клітин у тестах *in vitro*. Встановлено, що ІЛ-2 та ІFN- γ формують ефекторні імунологічні механізми, спрямовані на запобігання проліферації [201, 211].

Однак для продукування ІЛ-2 потрібен додатковий сигнал від антигенпрезентуючих клітин. Навіть поліклональна активація Т-хелперів за допомогою антитіл до CD3⁺ при відсутності макрофагів не призводила до проходження клітинами послідовних етапів активації [112, 175]. Недивлячись на експресію рецепторів ІЛ-2, його продукування не могло бути індукованим. Лімфоцити збільшувалися в розмірах, інтенсивно синтезували РНК і білок, але не синтезували ДНК, залишаючись у G₁-фазі мітотичного циклу. Вступ у S-фазу досягався тільки додаванням до культури мінімальної кількості макрофагів. Таким чином, встановлено, що роль макрофагів полягає не тільки в процесуванні і генетично рестриктованій презентації антигену, але й у стимуляції продукції Т-клітинного фактору росту (ТКФР), яка вимагає, взаємодії Т-хелперів з антигеннеспецифічними акцесорними факторами [120, 126, 174].

Регуляція проліферації антигенспецифічних клонів Т-лімфоцитів відбувається за участі деяких інтерлейкінів [114]. Проліферативну відповідь лімфоцитів на антигенну стимуляцію можна розділити на 3 фази. На першому етапі антиген або лектин індукують продукцію ІЛ-2 і експресію його рецепторів. Для продукування ІЛ-2 необхідні макрофаги або продуковані ними цитокіни, але цього не потрібно для експресії рецепторів ІЛ-2. На другому етапі відбувається взаємодія ІЛ-2 з його рецепторами на клітинах. На третьому етапі клітини стають комітованими до проліферації і, незалежно від мітогенів та ІЛ-2, закінчують перший клітинний поділ. Три головних фактори визначають прогресію активованих Т-лімфоцитів в клітинному циклу: концентрація ІЛ-2, кількість рецепторів для ІЛ-2 на клітинах і тривалість контакту ІЛ-2 з рецепторами [51, 234].

Відкриття ІЛ-4 і виявлення його здатності виконувати роль ростового фактору Т-лімфоцитів дещо змінили уявлення про регуляцію проліферації Т-

клітин. Стало очевидним, що ІЛ-2 не є єдиним Т-клітинним ростовим фактором і його дією не можуть бути пояснені всі ланки проліферативної відповіді Т-лімфоцитів під впливом антигенної стимуляції [351, 88].

ІЛ-6 є одним з ранніх цитокінів, які продукуються клітинами у відповідь на попадання чужерідного патогену або пошкодження тканин [194, 224]. Продукція ІЛ-6 індукується під впливом бактерій, вірусів та продуктів їх життєдіяльності у макрофагах, лімфоцитах, фібробластах, кератиноцитах і клітинах ендотелію судин. Інші цитокіни (ІЛ-1, TNF- α та ін.), які продукуються клітинами під дією цих же індукторів здатні посилювати секрецію ІЛ-6, забезпечуючи регуляцію його синтезу [244]. Дія ІЛ-6 може здійснюватись як місцево у вогнищі запалення, так і системно при попаданні його у циркуляцію. Місцева дія ІЛ-6 на імунокомпетентні клітини полягає в стимуляції проліферації, продукції ІЛ-2 і індукції цитотоксичних Т-лімфоцитів, а також в індукції диференціювання В-клітин в антитілопродуценти. Як у випадку Т-, так і у випадку В-лімфоцитів ІЛ-6 стимулює утворення ефektorних клітин, що продукують специфічні антитіла або мають цитотоксичну дію на клітини-мішені [51, 134]. ІЛ-6 також має властивості цитокіна, який стимулює ефektorну фазу специфічної імунної відповіді. Системна дія цього інтерлейкіну проявляються під-час поширення вогнища інфекції і попаданні ІЛ-6 у циркуляцію, що характеризує його як типовий медіатор запалення.

Інтерлейкін-8 відноситься до СХС-сімейства хемокінів, синтезується переважно моноцитами, макрофагами, нейтрофілами, ендотеліальними клітинами. Індукторами синтезу ІЛ-8 є бактеріальні компоненти, туморнекротизуючий фактор, ІЛ-1 [132]. Вагомою біологічною функцією цього цитокіну з прозапальним потенціалом є висока хемоатрактична активність для нейтрофілів, що призводить до масивної інфільтрації тканин нейтрофілами. [132.], подібно до С5а компоненту комплементу. ІЛ-8 також бере участь у активації нейтрофілів у вогнищі запалення завдяки індукції екзоцитозу специфічних гранул, що підвищує експресію інтегринів на поверхні клітин, підсилюючи адгезію нейтрофілів до ендотелію, ініціює респіраторний

вибух в гранулоцитах [132]. IL-8 також є хемоатрактантом для базофілів, але не для моноцитів і еозінофілів. [213]. Рівень IL-8 може свідчити про активність запального процесу в цілому [201], а разом із TNF α та С-реактивним протеїном він відображає напруженість стану клітин запалення [144, 460].

IL-8 -це потужний хемоатрактант для нейтрофілів, але *in vitro* IL-8 також сприяє виділенню лізосомальних ферментів і збільшує експресію молекул адгезії на нейтрофілах. Після дії хемокінів нейтрофіли активуються в межах декількох секунд, їх форма змінюється. Процес зміни форми є критичним. Він модулюється пертурбаціями клітинних інтегринів IL-10 і актину. IL-8 активує дегрануляцію і респіраторний вибух у нейтрофілах.

Активація і посилений синтез інтегринів також сприяє адгеренції нейтрофілів до ендотеліальних клітин судинної стінки для подальшої міграції в тканини. *In vivo* IL-8 міцно зв'язується з еритроцитами. Ця абсорбція може мати фізіологічне значення в регулюванні запальних реакцій, так як IL-8, зв'язаний з еритроцитами, більше не активує нейтрофіли [245]. IL-8 є хемокіном і як усі хемокіни основна його функція – ампліфікація надходження нейтрофілів у вогнище запалення [425].

Отже, викликаючи міграцію нейтрофілів у вогнище проникнення патогену, IL-8 виступає індуктором гострої запальної реакції. Оскільки синтез цього цитокіну може відбуватись під дією IL-1 та TNF- α , то очевидно IL-8 може бути одним із патогенетичних ланок у хронічному запальному процесі [141].

Було досліджено, що продукція активних форм кисню нейтрофілами асоційована із зростанням рівня апоптозу клітин, і навпаки, інкубація активованих нейтрофілів з каталазою, яка розщеплює перекис водню інгібує апоптоз нейтрофілів. При цьому зростає експресія IL-8 [291, 337, 298].

IL-10 продукується Т-хелперами 2 типу, інгібує клітинну імунну відповідь, стимулює гуморальну імунну відповідь і відноситься до протизапальних цитокінів. IL-10 може розглядатись як антагоніст низки

цитокінів: пригнічує продукцію $\text{INF}\gamma$ Т-хелперами 1 типу; гальмує проліферативну відповідь Т-клітин на антигени та мітогени, а також пригнічує секрецію активованими моноцитами $\text{IL-1}\beta$, IL-6 , $\text{TNF-}\alpha$ [32, 299, 320]. У той же час IL-10 стимулює секрецію імуноглобулінів В-клітинами, зокрема, синтез IgE . В інгібуючій дії на клітинний імунітет IL-10 синергічний з IL-4 [330, 325, 342].

Представники родини трансформуючих ростових факторів бета ($\text{TGF-}\beta$) вперше були описані у 1978 р., виділені та охарактеризовані не більше 15 років тому. Свою назву ця група ростових факторів отримала через здатність індукувати трансформацію фенотипу нормальних клітин в культурі [361]. $\text{TGF-}\beta$ існує у вигляді 5 ізоформ, три з яких ($\text{TGF-}\beta 1$, $\text{TGF-}\beta 2$ и $\text{TGF-}\beta 3$) експресуються в нормальних тканинах ссавців [359].

Три ізоформи $\text{TGF-}\beta$ мають подібні біологічні ефекти, однак найбільш вираженою експресією і велике значення при запаленні, ремоделюванні та фіброзуванні тканин володіє $\text{TGF-}\beta 1$, тому саме ця ізоформа найбільше вивчається дослідниками. Важливим механізмом регуляції продукції - $\text{TGF-}\beta$ є зміна його форми (активна і латентна). $\text{TGF-}\beta$ звичайно секретується в біологічно неактивній формі (латентний $\text{TGF-}\beta$), яка не взаємодіє з відповідним рецептором. Активація гену $\text{TGF-}\beta 1$ відбувається у відповідь на пошкодження тканин [350].

Встановлено, що $\text{TGF-}\beta 1$ є багатофункціональним фактором з різноспрямованою дією. Разом із IL-10 $\text{TGF-}\beta 1$ є потужним протизапальним цитокіном який діє на багато клітин і зменшує запальні ефекти $\text{TNF-}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$, IL-2 , IL-12 та ін.. Він є потенційним супресором обох субпопуляцій Т-хелперів Th1 Th2 , але потенціює диференціацію та функції Treg [456]. У схожих фізіологічних умовах були виявлені як інгібуючі так і стимулюючі ефекти $\text{TGF-}\beta 1$, а у деяких випадках відсутність дії. При гострому запаленні описана участь $\text{TGF-}\beta 1$ в регуляції експресії адгезивних молекул, їх лігандів і пришвидшенні процесів репарації [86, 261, 211, 312]. Показано також, що $\text{TGF-}\beta 1$ має пригнічуючу дію на проліферацію Т- та В-лімфоцитів, пригнічує

гемопоез, цитотоксичну активність CD8⁺лімфоцитів, натуральних кілерів та інгібує синтез запальних цитокінів та секрецію деяких імуноглобулінів [362]. Тому TGF- β 1 здебільшого розглядають як регуляторний цитокін з протизапальним потенціалом.

Про протизапальні властивості TGF- β 1 свідчать дані про те, що у мишей з «нокаутом» по TGF- β 1 розвивалася фатальна генералізована запальна патологія аутоімунної природи. Присутність ендogenous TGF- β запобігає розвитку запалення у судинній стінці [198].

Одними з основних прозапальних цитокінів є фактор некрозу пухлин- α (TNF- α), IL-1, IL-8, моноцитарний хемоатрактантний протеїн (MCP-1), головними продуцентами яких є клітини моноцитарно-макрофагального ряду, та інтерферон- γ (IFN- γ), що продукується, головним чином, Т-хелперами 1 типу [277]. Протизапальними цитокінами є лімфокіни, що секретуються Т-хелперами 2 типу та Т-регуляторними лімфоцитами – інтерлейкіни -4, -10 та трансформуючий фактор росту- β (TGF- β 1) [313]. Відомо, що одночасно з протизапальним ефектом, TGF- β виявляє виражену просклеротичну дію за рахунок стимуляції фібробластів. Експериментальні дані вказують і на те, що на деяких етапах розвитку хронічної ниркової недостатності високий рівень TGF- β корелює з розвитком фіброзу нирки [316].

Цікавим для дослідження є цитокін IL-17 – продукт Т-хелперів 17 типу. Встановлено, що рівень IL-17 збільшується при деяких запальних станах, таких як системний склероз, псоріаз і ревматоїдний артрит [275.]. На даний час ще мало інформації відносно його ролі і клітин Th 17 у розвитку та перебігу абдомінального туберкульозу. Встановлено, що IL-4 селективно інгібує продукцію IL-23 в антигенпрезентуючих клітинах, який стимулює продукцію IL-17 [367, 478, 334].

Система оксиду азоту та її роль у регуляції імунної відповіді. У фізіологічних умовах з L-аргініну за допомогою специфічних цитохром-Р₄₅₀-подібних NO-синтаз (NOS) утворюється оксид азоту (NO) [182]. NO бере участь у вазодилатації і нейротрансмісії, запобігає адгезії та агрегації

тромбоцитів, зменшує інфільтрацію моноцитами тканин, є медіатором дистрес-синдрому [182, 404, 320]. Низькі концентрації NO виконують роль імунорегулятора, сприяють імунному захисту організму, а високі є чинником ендогенної інтоксикації.

Клітин містять одну або більше ізоформ NOS [153]. Нейрональна (n-NOS) і ендотеліальна (eNOS) NOS є конститутивними (cNOS) ферментами, експресованими в ендотеліоцитах, нейронах, тромбоцитах, нейтрофілах, інших клітинах. cNOS знаходяться у цитоплазмі клітин і є основним фактором захисту від інфекцій. Ці ферменти є кальмодулін- і кальцій залежні і за низького рівня вільного Ca^{2+} інактивуються [482]. Активність цих ензимів знижується за дефіциту NADPH, NH_4 , флавінмононуклеотиду, флавінаденіндинуклеотиду і гему, що призводить до синтезу су пероксид-аніон-радикалу та експресії індукцибельної NOS (iNOS). cNOS забезпечують включення NO у процеси внутрішньоклітинної сигналізації, опосередковані дією цитозольної гуанілатциклази й рівнем циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ).

Активність iNOS не залежить від присутності Ca^{2+} . Різка експресія iNOS та значне за величиною і тривалістю (кілька діб з моменту індукції) утворення NO є основою активації захисних реакцій клітин на дію патогенних чинників [174, 182]. Макрофаги, нейтрофіли, моноцити, клітини Купфера, фібробласти, ендотеліоцити продукують і виділяють у сотні разів більше NO, ніж cNOS [404]. За норми в клітинах iNOS практично немає. Її індукторами є ЦМФ, γ -інтерферон, аргінін, IL-1 β , активні форм кисню, ангіотензин II, адренормедулін, гіпоксія, фізичні навантаження і ліпополісахариди бактерій. TNF- α підвищує її активність і утворення NO [184, 190]. Збільшення активності iNOS і аргінази знижує конститутивний синтез NO за рахунок утилізації L-аргініну [380, 396]. Супресія NO генної транскрипції TNF- α і IL-1 β є чинником зниження синтезу прозапальних цитокінів [416].

З віком активність NOS знижується, що призводить до інгібування біосинтезу NO [450]. Активність NOS залежить від біодоступності у клітині аргініну для NOS і поступлення з позаклітинного простору — «парадокс аргініну». Посилення експресії iNOS і опосередкована NO гіперполяризація плазматичних мембран активує транспорт L-аргініну з позаклітинного середовища у клітини [463].

NO є універсальним месенджером, що регулює біологічні процеси в організмі. За активністю він займає проміжне місце між інертним азотом і активним киснем, а оскільки на зовнішній орбіталі містить один неспарений електрон виступає в якості радикалу (-NO) і взаємодіє з іншими радикалами. NO-радикали інгібують ПОЛ, активність NADPH-оксидази та ксантинооксидази, модулюють продукцію O₂ у мітохондріях і OH-радикалів [265]. Інактивація NO активними формами кисню супроводжується підвищенням інтенсивності ПОЛ, зниженням активності СОД та каталази і пошкодженням клітин [182]. Дія NO залежить від його рівня й антиоксидантного статусу клітин і тканин, у яких він синтезується. Низькі рівні NO відіграють роль універсального модулятора. Надмірне утворення NO виступає в якості апоптозного фактора, медіатора запалення, імунних порушень, проявляє мутагенний ефект [317, 380]. У реакції між NO і супероксидним аніон-радикалом утворюється пероксинітрит. За фізіологічних умов пероксинітрит стабільний, але за патологічних станів — упродовж секунд розщеплюється і проявляє окиснювальний вплив на внутрішньоклітинні мішені та цитотоксичну дію на клітини за механізмом апоптозу [265].

Гемоглобін, оксигемоглобін та інгібітори L-аргініну блокують продукцію NO, а аргінін й IFN підвищують його ендогенний синтез в організмі. Імуносупресивна дія глюкокортикоїдів пов'язана з інгібуванням синтезу NO, вони попереджають його утворення при гострих захворюваннях. Надлишок NO за принципом негативного оберненого зв'язку інактивує ферумвмісні протеїни і пригнічує ріст клітин [174, 265].

NO відіграє роль ефектора імунокомпетентних клітин, впливає на проліферацію, дозрівання, диференціацію, елімінацію ушкоджених і неопластичних клітин, селекцію лімфоцитів, за якої відбувається виділення аутореактивних клонів [182]. NO сприяє міграції й рециркуляції Т-лімфоцитів, змінює співвідношення Т-хелперно-супресорної ланки, сповільнює вікову інволюцію тимуса, підвищує цитолітичні властивості NK-клітин і синтез IFN [450]. Дефіцит NO є причиною незавершеного фагоцитозу і розмноження мікроорганізмів у фагоцитах. Він слугує ефектором макрофагів і нейтрофілів [288].

NO є дуже лабільною молекулою з часом життя у кілька секунд. У клітинних культурах NO швидко перетворюється в іон нітриту (NO^{2+}), але в присутності гемового заліза і деяких інших перехідних металів NO_2 перетворюється в більш стабільний іон нітрату (NO^{3+}) [315]. Стабілізація NO відбувається за допомогою включення його у динітрозильні комплекси заліза з тіоловими лігандами або в S-нітрозотіоли, які в подальшому можуть поступово вивільняти NO, так звані фізіологічно активні депо NO, що дозволяє їй виконувати не тільки аутокринні, але й паракринні функції. На сьогодні застосовується тільки непрямий спосіб оцінки продукції NO в організмі.

Експресія індубельної NOS індукується бактеріальними ліпополісахаридами, цитокінами та іншими агентами запалення. iNOS відіграє вирішальну роль у патогенезі септичного шоку, для якого характерна масивна вазодилатація, артеріальна гіпотонія та мікросудинні ушкодження. Такі медіатори, як тромбоцитарний активуючий фактор, тромбоксан A_2 , простаноїди та цитокіни, а саме IL-1, TNF- α , та γ -інтерферон, підвищуються при септичному шоці і залучені в його патогенез. Зниження артеріального тиску відбувається саме в наслідок підвищення продукції iNOS, яка індукується в стінці судин [78].

Таким чином, оксид азоту має низку властивостей, які мають важливе значення для фізіології і патофізіології органів та систем, що пояснює

великий інтерес до цієї молекули з точки зору розвитку дисфункції ендотелію – провідного патогенетичного чинника багатьох захворювань, у тому числі й запалення.

Експресувати індукцибельну форму NO-синтази (iNOS) і синтезувати оксид азоту (NO) здатні також нейтрофіли. Відомо, що нейтрофіли і макрофаги активно утворюють вільні радикали кисню, які мають протимікробну дію; утворення пероксинітриду в реакції NO з вільними радикалами може посилювати антимікробний ефект цих клітин [425].

Іншим ензимом, який бере участь у обміні оксиду азоту є Аргіназа (КФ. 3.5.3.1) – металоензим, який каталізує гідролітичне розщеплення L-аргініну до сечовини і L-орнітину. Аргіназа регулює утворення NO шляхом конкуренції з NO-синтазою за L-аргінін [450]. У ссавців ідентифіковано дві ізоформи цього ензиму: аргіназа I – локалізована у цитозолі гепатоцитів і аргіназа II – ензим мітохондріальної локалізації, який виявлено у різних типах клітин, зокрема і у лейкоцитах і лімфоцитах периферичної крові [4]. Фізіологічна роль аргінази зумовлена її участю у численних метаболічних процесах у клітині свідчить про те, що ензим належить до важливої ланки у розвитку багатьох патологічних станів організму, зокрема у при автоімунних захворюваннях. Відомо, що аргіназа модулює імунну відповідь. Показано [4], що гуморальні протизапальні цитокіни IL-4, IL-10, IL-13 и TGF-бета викликають експресію аргінази. Вважають, що висока експресія аргінази свідчить про гуморальну відповідь зі сторони імунної системи на антиген.

1.2.3. Особливості імунної відповіді в патогенезі гострого запалення органів черевної порожнини та абдомінального туберкульозу.

Особливості імунної відповіді при гострому запаленні. Зміни в системі імунітету лежать в основі патогенезу більшості соматичних захворювань [18, 89, 191], в тому числі запальних. Однією із причин хронізації запального процесу, а також виникнення резистентності до лікування є порушення у системі імунітету, що призводить до розвитку вторинного імунодефіциту [228,

217]. Без дослідження ролі факторів імунітету неможливе вивчення патогенетичних механізмів запальних процесів [202], в тому числі можливість хронізації запалення. Так, ряд авторів [214] вказують на те, що при загостренні хронічних запальних захворювань знижується кількість Т-лімфоцитів, змінюється співвідношення регуляторних субпопуляцій Т-клітин, підвищується вміст в сироватці крові IgA, IgG у порівнянні з показниками норми. Деякі автори [215, 216] вважають, що розвиток гострого запального захворювання або загострення хронічного процесу відбувається на тлі різкого зниження неспецифічної резистентності фагоцитів, а також їх дисфункції. Вивчення імунної реактивності у хворих на хронічні запальні захворювання показало, що фагоцитарний індекс нейтрофілів, який достовірно не відрізнявся від норми під час загострення захворювання, виявлявся пониженим при виникненні ремісії [16, 79]. Однак, такі зміни показників не досягають патогенетично значущого рівня, це означає, що ні один із цих критеріїв не відображає суті зниження резистентності та не може бути головною ланкою їх патогенезу.

Вивченню ролі різноманітних факторів імунної системи у патогенезі запалення присвячені численні публікації, однак опубліковані дані різні і дуже часто суперечливі. За значеннями окремих імунних показників закономірності зрушень в системі імунітету виявити не можливо [128, 177, 185]. Особливості клінічного перебігу захворювання і змін в імунному статусі хворого зумовлює ступінь порушення протиінфекційного імунітету організму [192.]. Вивчення змін параметрів імунної системи в процесі переходу гострої фази запального процесу у фазу реконвалісценції має велике значення для розуміння механізму розвитку та хронізації запальних захворювань [119, 158].

Будь-яка відповідь організму на подразнення є високоорганізованим комплексним процесом, в якому задіяні всі системи організму. При лії інфекційного чинника імунна відповідь є частиною цього процесу [134]. У науковій літературі є багато даних про регуляторні міжклітинні взаємозв'язки моноцитів і макрофагів, Т-лімфоцитів і стромальних клітин при запальній

відповіді, а також представлені дані про дію як активуючих, так і інгібуючих факторів [134, 121].

Специфічна імунна пам'ять залишається при затуханні імунної реакції. Наявність такої специфічної пам'яті дозволяє імунній системі швидко реагувати при повторному попаданні в організм уже відомого антигену [155, 59]. У багатьох випадках вторинний імунодефіцит виникає не тільки внаслідок ураження інфекційним чинником імунокомпетентних клітин, а й внаслідок надлишкової стимуляції імунної системи та порушення координації між регуляторними системами [97]. Всі системи організму одночасно приймають сигнали, які індукують в клітинах різноспрямовані процеси. Так відомо, що цитокіни виступають в якості імуномодуляторів і нейропептидів та являються організуючою системою, яка формує і регулює весь комплекс патофізіологічних зсувів при попаданні патогенів [217, 226].

Хронізація запального процесу супроводжується зміною цитокінового фону, який визначає величину і направленість дії лімфоцитів, моноцитів, нейтрофілів. Основними медіаторами гострого запального процесу є IL-1 та TNF- α [154, 231], а медіаторами хронічного запалення є IL-6 [134] та гамма-інтерферон [51]. Наростання цитотоксичного ефекту активованих мононуклеарних клітин, можливо, пов'язане з неконтрольованою дією IL-2, експресією DR-рецепторів при патологічних станах (вторинний імунодефіцит), що супроводжуються стимуляцією імунної системи. Внаслідок посиленої секреції IL-2 і при відсутності нормальної регуляції з боку мікрооточення відбувається активація цитотоксичних клітин [86, 225], можливо через зв'язування інфекційними агентами рецепторів до IL-2 [16]. Блокування антигенного рецептора на Т-лімфоцитах з допомогою моноклональних антитіл до CD3⁺ у відповідь на антигенну стимуляцію інгібує продукцію IL-2. При цьому секреція IL-2, що викликається лектинами, не пригнічується цими антитілами [86]. Для мітогенної дії IL-2 серед лімфоцитів клітинами-мішенями є різноманітні субпопуляції Т-лімфоцитів: Т-хелпери, Т-кілери, Т-супресори, а також В-лімфоцити, НК-клітини [215].

Експресія DR-молекул на поверхні активованих Т-клітин, виникає після експресії рецептора до ІЛ-2 (через 12-24 годин). Вона необхідна для виникнення мембранного комплексу рецептора до ІЛ-2 з іншим компонентом (DR-рецептором), який є другим сигналом для індукування росту Т-клітин залежних від ІЛ-2. Як наслідок такого сигналу, очевидно, є виникнення на мембрані активованих Т- і В-клітин рецепторів до трансферину (ТФ) [238, 241]. Існує думка, що моноклональні антитіла до ТФ-рецептора призупиняють викликану ІЛ-2 проліферацію, не впливаючи при цьому на виникнення рецептора до ІЛ-2 і взаємодію цього рецептора, а також, що саме контакт ТФ-рецептора із ТФ, який міститься в сироватці і є механізмом запускаючим проліферацію [28, 110]. У такому випадку проліферація лімфоцитів, яка викликана ростовими факторами, пов'язана з ними ж активованими мембранними перетвореннями, в яких приймають участь DR-молекули та ТФ-рецептори [204, 201].

Преактивовані В-клітини містять таку ж кількість високоафінних ІЛ-2-рецепторів як і Т-лімфоцити. Але на відміну від Т-лімфоцитів, преактивовані В-лімфоцити не експресують рецептори для ІЛ-2 і на їх проліферацію та диференціювання не впливають навіть підвищені дози ІЛ-2. Незалежна експресія зв'язуючих ІЛ-2 молекул відбувається після активації антигеном [51, 89]. Крім посилення проліферації активованих В-клітин, ІЛ-2 індукує продукцію В-лімфоцитами імуноглобулінів, для цього теж потрібна преактивація клітин, яка призводить до експресії ІЛ-2-рецепторів [53]. Надлишкове продукування неспецифічних імуноглобулінів, поліклональна активація В-клітин мікробними продуктами викликають при хронічному запаленні мобілізацію потужних супресорних механізмів у вигляді антиідіотипових антитіл і Т-супресорів. Активовані НК-клітини, антиідіотипові антитіла і супресорні клітини пригнічують активність антигенпрезентуючих клітин і різної специфічності лімфоцитів, що порушує нормальне функціонування тимуса і призводить до імунодефіцитних станів, перш за все за Т-клітинним типом.

При нормальному функціонуванні організму людини моноцити крові і макрофаги не експресують рецептори ІЛ-2. Їх поява викликається активацією макрофагів. Ці клітини можуть проліферувати у відповідь на ІЛ-2 після індукції експресії рецептора [52, 198]. Деякі автори відмічають, що ІЛ-2 може бути фактором росту для НК-клітин [88, 178]. Перебуваючи у спокої НК-клітини, на відміну від Т-лімфоцитів, відповідають проліферацією на ІЛ-2 при відсутності антигенної стимуляції і акцесорних клітин. Така дія ІЛ-2 пояснюється присутністю на поверхні НК-клітин рецептору для ІЛ-2, що і підвищує рівень експресії цієї субодиниці Т-лімфоцитами [213, 220].

Імунна відповідь при абдомінальному туберкульозі. Імунна відповідь на будь-який чужорідний агент залежить від характеру, дози і тривалості його впливу, а також від здатності імунної системи, її імунокомпетентних клітин (ІКК) повноцінно відповідати на антигенний стимул [2, 15, 27, 40, 82]. Для оцінки імунної системи необхідна характеристика функціонального стану ІКК та інтенсивності специфічної відповіді їх на мікобактеріальний алерген [47, 60, 77]. Головною задачею імунологічних досліджень при туберкульозі є виявлення можливих зрушень у тій чи іншій ланці імунної системи, котрі можуть бути або закономірною реакцією на антиген, або імунопатологією [74, 131, 135].

Імунна відповідь на МБТ істотно відрізняється від такої при інших інфекційних захворюваннях, інфікування МБТ далеко не завжди супроводжується розвитком захворювання, що обумовлено природною стійкістю до них. У відповідь на проникнення МБТ в організмі розвиваються й специфічні імунологічні зміни, які визначають набутий протитуберкульозний імунітет [62, 79]. Вони формуються як у результаті вакцинації БЦЖ, так і внаслідок спонтанного інфікування вірулентними МБТ. Механізм протитуберкульозного імунітету визначають три основні чинники: гіперчутливість сповільненого типу або туберкулінова алергія, антитілоутворення і фагоцитоз.

Імунна відповідь на туберкульоз становить складну взаємодію між різними клітинними популяціями, які повинні контролювати і стримувати інфекцію, а також перешкоджати подальшій реактивації. Вважається, що клітинно-опосередкований імунітет складається з двох механізмів: захисту та гіперчутливості сповільненого типу, але суть їх взаємовідношень все ще залишається не з'ясованою.

Головна протективна роль при туберкульозній інфекції належить макрофагам та лімфоцитам [55]. Макрофаги представляють перший бар'єр на шляху інфекцій, що потрапляють в організм, і є одними з основних цитокінсинтезуючих клітин [24]. Цитокіни макрофагального походження (прозапальні) регулюють функціональну активність імунокомпетентних клітин та клітин іншого походження. В процесі фагоцитозу та презентації антигену лімфоцитам макрофаги продукують прозапальні цитокіни. Від спектру продукції, рівня секреції, рецепції та взаємодії між собою та з клітинами-мішенями залежить динаміка розвитку патологічного процесу [24]. Прозапальні цитокіни здійснюють активуючий вплив на нові популяції клітин, залучаючи їх у вогнище запалення – моноцити, нейтрофіли, природні кілери [105]. У протитуберкульозному захисті важливу роль відіграють також і нейтрофільні гранулоцити, які в системі клітинної кооперації теж представляють першу лінію захисту організму від проникнення в нього бактеріальних агентів, в тому числі туберкульозних мікобактерій [392]. В тканинах нейтрофільні гранулоцити функціонують тільки при взаємодії з іншими клітинними елементами - мононуклеарними фагоцитами, становлячи клітинний домен із нейтрофілу та макрофагу [203,392].

Нейтрофільні гранулоцити здатні синтезувати широкий спектр цитокінів, які беруть участь у кооперативній взаємодії клітин імунної відповіді. З'ясовано, що нейтрофільні гранулоцити, які піддаються каскадному впливу різних цитокінів, здатні змінювати свій кількісний та субпопуляційний склад, перебудовувати свою функціональну активність, продукувати численні медіатори запальних реакцій, за допомогою яких вони чинять

імунорегуляторний вплив на компетентні імуно-цити, активно втручаючись в роботу системного та місцевого імунітету [199, 224]. Кінетика та кількість продукції цитокінів різна в залежності від мікро-середовища, тому диференціація їх може впливати на шлях, яким клітини відповідають на мікобактеріальну інфекцію [395]. Останніми роками ведеться багато експериментальних та клінічних досліджень із вивчення цитокінового статусу в залежності від форми, характеру та особливостей перебігу туберкульозу [216, 188], але кількість робіт щодо цього напрямку при генітальному туберкульозі вкрай обмежена.

Одним із вагомих досягнень імунодіагностики є можливість визначення показників цитокінового профілю при багатьох патологічних процесах з метою верифікації діагнозу [224, 230, 220]. Цитокіни продукуються практично всіма клітинами організму і забезпечують міжклітинну взаємодію та регуляцію біохімічних процесів у самій клітині [220].

Характерною особливістю цитокінів є їх функціональна плейотропія, що полягає в можливості виконання кількох функцій одним цитокіном [154]. Проте для кожного цитокіну можна виділити основні і другорядні ефекти, які прямо не впливають на клінічний перебіг і завершення патологічного процесу [134, 220]. Останнім часом вивчення порушень балансу цитокінів перебуває в центрі уваги фундаментальної та клінічної імунології, що має велике значення для вивчення патогенезу інфекційних і неінфекційних захворювань [134, 135]. У багатьох роботах з клінічної імунології висвітлюються результати досліджень ролі окремих цитокінів за тих чи інших патологічних процесів [115, 262, 251].

Цікавими є останні досягнення імунології щодо вивчення ролі нейтрофілів при зараженні внутрішньоклітинними патогенами. Традиційний погляд полягає в тому, що нейтрофіли виконують викорінення позаклітинних бактерій і грибків, тоді як захист від внутрішньоклітинних патогенів, таких як мікобактерії, в першу чергу залежить від макрофагів. Незважаючи на те, що попередні дослідження показали можливі ролі нейтрофілів при

мікобактеріальній інфекції [379], останні дослідження дали важливу нову інформацію про роль нейтрофілів у боротьбі з внутрішньоклітинними патогенами. Аналіз здорових людей, які контактували із хворими на туберкульоз, виявив сильну зворотну кореляцію між ризиком інфікування туберкульозу та кількістю нейтрофілів периферичної крові [388]. Автори також показали, що ріст мікобактерій *ex vivo* у цільній крові різко зріс після виснаження нейтрофілів, тоді як протимікробні пептиди нейтрофілів, стимульованих мікобактеріями, інгібують ріст мікобактерій в культурі [391]. Мікобактерії індукують експресію генів інтерферонів типу I і типу II в нейтрофілах [246]. Такі процеси відбуваються при первинному контакті з мікобактеріями, коли нейтрофіли здатні запобігти інфікуванню господаря, тоді як макрофаги "беруть на себе" оборонну функцію, коли коли бацили доходять до внутрішньоклітинних відсіків [392].

Нейтрофіли у мишей здатні засвоювати живі мікобактерії на місці інфікування та переносять ці мікроби до лімфатичних вузлів міграцією в межах лімфатичної системи [394]. Хоча це може сприяти активації протимікробного захисту, альтернативним сценарієм є те, що мікобактерії, які уникають вбивства та виживають всередині нейтрофілів, використовують їх як "троянських коней", які допомагають поширювати бактерії на віддалені органи – десимінують інфекцію.

Другий механізм внеску нейтрофілів до хронічної фази туберкульозу може бути пов'язаний з їхньою роллю в інфекційному пошкодженні тканини. Cruz et al. (2010) [403] показала надмірне вивільнення IL-17 при повторній мікобактеріальній інфекції призводить до надмірному рекрутменту та активації нейтрофілів і як наслідок до пошкодження тканин у мишей [403] Ця відповідь є атенюється продукцією IFN-підчас нормальної антимікобактеріальної відповіді [385], вказуючи на те, що акумуляція та активація нейтрофілів і результуюче пошкодження тканин може бути спричинене порушеннями в імунній системі.

Подвійна роль нейтрофілів при туберкульозі показана також у іншому дослідженні, де вважають що нейтрофіли пригнічують запалення на ранніх стадіях мікобактеріальної інфекції але впливають на запалення і кліренс мікобактерій при хронічному туберкульозі в експерименті у мишей [299]. Важливість цих тверджень щодо людей ще не оцінювали, частково тому, що незрозуміло чи є IL-10, цитокін який у мишей є основним протизапальним.

Yang C.T. та співавтори (2012) проводив моніторинг мікобакреріальної інфекції у зебр встановив що, нейтрофіли нейтрофіли не взаємодіють із мікобактреріми при первинному інфікуванні у ранній стадії інфекції, але поглинал вмираючі інфіковані макрофаги при утворенні ранньої гранульоми і вбивали виживаючих внутрішньоклітинних збудників [476]. Це дослідження показує, що ефероцитоз (поглинання вмираючих клітин) не тільки служить для очищення місця інфікування, але також сприяє елімінації збуднка, принаймні у випадку мікобактеріальної проблеми.

Спостерігали тісні взаємодії між макрофагами та MBT-активованими нейтрофілами, де макрофаги зв'язані і фагоцитовані NET. Виявлена значна секреція цитокінів IL-6, TNF- α , IL-1 β та IL-10 макрофагами, які інкубують із NET які отримали при стимуляції нейтрофілів MBT, але не при стимуляції фолболміристатацетатом. Імуномодулююча роль NET та білків, отриманих з них, може впливати не тільки на хронічне запалення при туберкульозі, а й на імунну регуляцію та аутоімунні процеси [253, 254].

Отже, незважаючи на багаточисленні дослідження, на даний час повністю не розкриті патогенетичні механізми розвитку специфічного і неспецифічного імунного запалення органів черевної порожнини.

1.3. Патогенетична роль ендогенної інтоксикації в перебігу запалення ОЧП.

Незважаючи на чисельні наукові дослідження, актуальною проблемою залишається питання гнійно-септичних ускладнень гострого калькульозного

холецистити, що супроводжуються ендogenous інтоксикацією [17, 145, 115]. Найбільш поширеними ускладненнями гострого калькульозного холецистити є: деструкція жовчного міхура, холедохолітіаз, механічна жовтяниця, біліарний панкреатит, холангіт, печінкові та навколо міхурові абсцеси, перитоніт, сепсис [130, 147]. Незалежно від етіологічного фактора симптоми ендogenous інтоксикації мають загальні риси та клінічні прояви. Практично ідентичним вважається і механізм розвитку цих симптомів – від змін у первинному вогнищі ураження до генералізації процесу. Узагальнення патогенезу багатьох захворювань внутрішніх органів та їх клінічних проявів дають підстави говорити про наявність неспецифічного синдрому ендogenous інтоксикації (SEI). [106]. Синдром ендogenous інтоксикації найбільш розповсюджений у клінічній практиці та спостерігається при ускладненнях гострого калькульозного холецистити. У багатьох випадках ендogenous інтоксикація є провідним етіологічним фактором, який визначає розвиток патологічного процесу та перебіг основного захворювання. Розвиток і прогресування ендотоксикозу пов'язаний із токсичними субстанціями, які утворюються в результаті послідовної токсичної автоагресії та здатністю детоксикаційних органів і систем до їх нейтралізації та елімінації. Посилення інтоксикації викликає напружене функціонування з подальшою дисфункцією основних інтегральних систем організму. Особливу актуальність все більше набувають гнійно-септичні ускладнення гострих захворювань ОЧП. [6, 73, 106]. Відбувається некерована деградація структурних білків організму, внаслідок чого при перитоніті виникає білкова дистрофія. Одночасно у сироватці крові з'являється велика кількість кінцевих і проміжних продуктів білкового метаболізму, які мають виражені токсичні властивості, пригнічують фагоцитарну активність лейкоцитів, сприяють розвитку імунодефіциту, мають нейротоксичну дію.

Збудники генералізованої інфекції підвищують проникність капілярів, сповільнюють кровоплин, сприяють гемолізу еритроцитів, пригнічують еритропоез, викликають сладж еритроцитів, знижують синтез білка. Сепсис,

характеризується наявністю первинного вогнища, з якого походить повторна гематогенна дисемінація збудника з ураженням різних органів і систем, у зв'язку з цим процес втрачає циклічність, характеризується важким прогресуючим перебігом і відсутністю тенденції до спонтанного одужання [480, 447].

Одним із механізмів визначення інтоксикації є надлишкова продукція ендогенних токсичних речовин, резорбція токсичних речовин, на що вказує високий вміст молекул середньої маси (МСМ), циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) прокальцитоніну (ПКТ) [38, 179, 183, 118, 119]. Також багато досліджень вказують на роль оксиду азоту [168, 174], який також має суттєвий вплив на розвиток синдрому ендогенної інтоксикації.

Однією з причин NO-синтазної активності при гнійно-запальному та гнійно-септичному процесах є деструктивні зміни серозної оболонки. Первинна вазоконстрикція судин призводить до погіршення перфузії тканин, що вже через 6-12 годин змінюється розширенням капілярів мікроциркуляторного русла. На 2-гу – 3-ю доби від початку перитоніту спостерігається виражена вазодилатація, сповільнення кровопливу, зростання міграції клітинних елементів крові з просвіту судин в тканини. Зміни у мікроциркуляторному руслі на цьому етапі стають критичними, а при прогресуванні перитоніту – незворотніми. Порушення мікроциркуляції приводить до нагромадження в тканинах токсичних речовин, що погіршує транскапілярний обмін, зниження судинного тону. У результаті прогресуючий синдром ендогенної інтоксикації призводить до поліорганної недостатності, яка виникає найчастіше у результаті порушення детоксикаційної функції печінки [145].

Таким чином, ендотоксикоз початкової (реактивної) стадії перитоніту зумовлений продуктами деградації білка, клітинних структур вогнища запалення, медіаторами запалення, мікроорганізмами (продуктами їх життєдіяльності та розпаду). Надходження їх у кров призводить до напруження захисних і компенсаторних механізмів організму. Ендотоксини, змішуючись з

екзотоксинами у черевній порожнині, роблять перитонеальний ексудат надзвичайно токсичним, що сприяє прогресуванню перитоніту, виникненню глибоких системних метаболічних порушень на клітинному і тканинному рівнях, призводять до системної запальної реакція організму – сепсису [145]. Отже, аналіз літературних даних свідчить про те, що цитокіни, які є продуктами активованих клітин імунної системи, відіграють важливу роль в її функціонуванні, як регулятори та модулятори імунної відповіді. Цитокіни мають визначальне значення у індуктивній фазі імунної відповіді, коли вони обумовлюють розвиток базових реакцій макрофагів та антигенспецифічних клітин. У період реалізації ефektorних імунних функцій основну роль виконують клітини-ефектори, а цитокіни виступають у ролі модуляторів. Продовжується накопичення наукового матеріалу про особливості продукції цитокінів при абдомінальному туберкульозі.

Доведено, що цитокіни приймають активну участь у протитуберкульозному захисті організму, у контролі за розвитком та перебігом специфічного процесу. Цитокіновий профіль залежить від форми, характеру та особливостей перебігу туберкульозної інфекції. Оцінка стану імунної системи є невід'ємною складовою всіх об'єктивних досліджень, які повинні проводитись для верифікації будь-якого діагнозу, а також для визначення ефективності застосованого лікування та визначення повноти одужання хворого.

Узагальнення вищенаведених наукових даних дозволяє зробити наступні висновки:

1. Незважаючи на значні успіхи у вивченні патогенезу гострого та хронічного запалення ОЧП, результати його корекції залишаються невтішними, що спонукає до поглиблення вивчення механізмів регуляції імунної відповіді.

2. Актуальним залишається пошук нових лабораторних критеріїв діагностики при різних формах запалення ОЧП з метою покращення лікування та профілактики даних захворювань.

3. У наукових джерелах приділяється недостатньо уваги дослідженню

механізмів імунної відповіді при запальних захворюваннях ОЧП, яка зумовлює перебіг запалення. Практично не вивченим залишаються зв'язки між складовими компонентами, які встановлюються при формуванні імунної відповіді і мають вплив на його перебіг.

4. На даний час недостатньо розкрита роль імунних механізмів у патогенезі різних форм запалення ОЧП.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Підбір та характеристика обстежених хворих

Метою даної роботи було визначити імунні механізми в патогенезі запалення ОЧП. Для досягнення мети було проведене лабораторне обстеження 226 хворих осіб, які поступили у комунальну міську клінічну лікарню швидкої медичної допомоги (КМКЛШМД) м. Львова з підозрою на гостру абдомінальну патологію. У хворих проводили забір крові з ліктвової вени при поступленні до лікувального закладу з проявами гострого абдомінального болю після попереднього завершення клініко-інструментального обстеження та встановлення діагнозу перед початком лікування. При клініко-анамнестичних даних, які вказують на гостру ургентну абдомінальну патологію (гострий холецистит, гострий апендицит) пацієнти поступали до стаціонару. Діагноз встановлювали медичні працівники на підставі клінічних, інструментальних та біохімічних критеріїв, відповідно до протоколу надання медичної допомоги хворим із гострим абдомінальним болем (наказ МОЗ України №297 від 02.04.2010 “Про затвердження стандартів клінічних протоколів надання медичної допомоги зі спеціальністю "Хірургія"”). Підбір хворих для обстеження був проведений у хірургічному відділенні №1 та №3 Львівської комунальної міської клінічної лікарні швидкої медичної допомоги за період з 2011 по 2014 рр.

Хворі на абдомінальний туберкульоз (60 осіб) – пацієнти Львівського регіонального фтизіо-пульмонологічного центру та Львівської обласної лікарні позалегенових форм туберкульозу.

У процесі запланованої науково-дослідної роботи, обстежено 226 хворих на гострі абдомінальні захворювання без соматогенної патології (інфаркт міокарду, геморагічні діатези, лейкемії, уремія та інші), віком від 38 до 64 років, 102 чоловіків та 124 жінок, які перебували на стаціонарному лікуванні в хірургічному відділенні КМКЛШМД м. Львова. Контрольну групу склали 36

практично здорових осіб: 11 чоловіків та 19 жінок - донори відділення трансфузіології КМКЛШМД м. Львова, яка була максимально співставлена за віком і статтю до обстежених хворих.

Підбір хворих для виконання поставлених завдань проводили за схемою, зображеною на рис. 2.1.

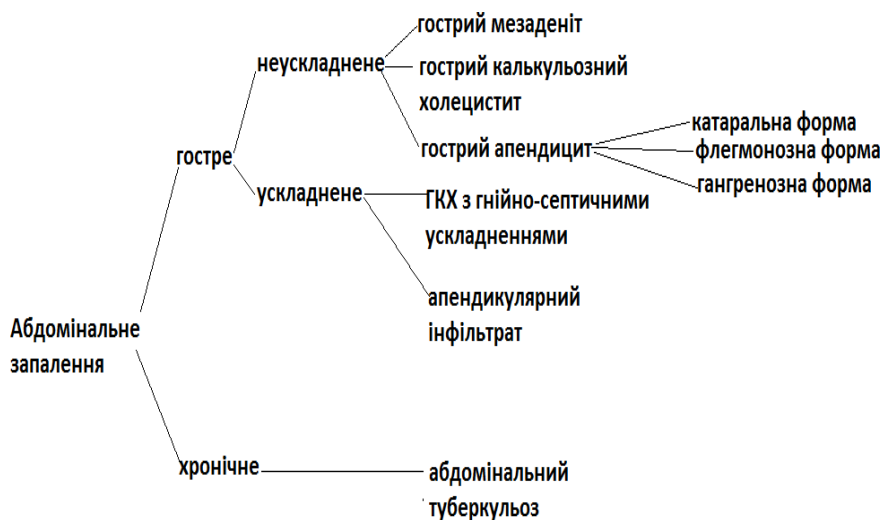


Рис. 2.1. Схема вибору нозологій для дослідження запалення ОЧП.

Визначення показників проводили до початку оперативного втручання (1-ша, та 2-га доба гострого абдомінального болю). Під час підбору пацієнтів для участі у дослідженнях використовували результати клінічного обстеження хворих та спеціальні інструментальні дослідження (УЗД, рентген та інш.). Отримані лабораторні дані порівнювали з показниками контрольної групи практично здорових людей.

Для вивчення особливостей імунопатогенезу гострого неспецифічного запалення ОЧП було обрано гострий мезаденіт (ГМ), гострий апендицит (ГА) та гострий калькульозний холецистит (ГКХ).

На підставі патоморфологічних заключень після проведених апендектомій було сформовано групи хворих з різними патоморфологічними формами запального процесу: катаральною, флегмонозною та гангренозною формами гострого апендициту.

Гострий запальний процес часто перебігає з ускладненнями гнійного характеру, що може бути причиною розвитку перитоніту, і можливості летальних випадків. Тому, згідно до завдань дослідження, було також виділено для обстеження групу хворих на ГКХ із гнійно-септичними ускладненнями (холангіт, місцевий перитоніт). Гострий апендицит може перебігати з формуванням апендикулярного інфільтрату (гнійно-запальне ускладнення) який може в подальшому абсцедувати.

Абдомінальний туберкульоз є одним із частих захворювань, яке перебігає під маскою гострого живота і є хронічним специфічним запальним процесом.

Гендерний розподіл та кількість обстежених у кожній групі представлені у таблиці 2.1.

Таблиця 2.1

Гендерний розподіл та загальна кількість досліджених хворих на гостру абдомінальну патологію та група практично здорових осіб.

Групи обстежених	Кількість		
	чоловіки	жінки	всього обстежено
1	2	3	4
Контрольна група	17	19	36
Гострий мезентеріальний лімфаденіт	10	13	23
Гострий катаральний апендицит	12	9	21
Гострий флегмонозний апендицит	31	10	41
Гострий гангренозний апендицит	7	9	16
Гострий апендицит, ускладнений апендикулярним інфільтратом	7	8	15
Гострий калькульозний холецистит, без ускладнень	8	42	50
ГКХ, ускладнений гострим холангітом	19	21	40
ГКХ, ускладнений жовчним перитонітом	7	12	20
Абдомінальний туберкульоз	28	32	60

Обстежено 50 осіб, хворих на гострий калькульозний холецистит (ГКХ) без ускладнень, з них 42 жінки (середній вік $42,1 \pm 2,2$) і 8 чоловіків (середній вік $60,0 \pm 5,5$).

Обстежено 60 хворих на ГКХ з гнійно-септичними ускладненнями (ГКХ-ГСУ) серед яких 41 хворий на ГКХ, ускладнений холангітом та 19 хворих на ГКХ, ускладнений жовчним перитонітом. Середній вік хворих цієї групи склав $46 \pm 1,3$ років.

До групи хворих на гострий апендицит (ГА) увійшло 78 хворих, яких після апендектомії на підставі патоморфологічного висновку було розділено на групу хворих на гострий флегмонозний апендицит (ГФА) (41 хворий), групу хворих на гострий гангренозний апендицит (ГГА) (16 хворих), групу хворих на гострий катаральний апендицит (ГКА) (21 хворих).

При проведенні планової апендектомії у 23 хворих з підозрою на ГА було виявлено гострий мезентеріальний лімфаденіт (ГМ), у 15 хворих – констатували апендикулярний інфільтрат (гнійно-запальне ускладнення ГА).

До групи обстежених хворих на специфічний запальний процес – абдомінальний туберкульоз (АТ) увійшли 60 осіб з гістологічно підтвердженим діагнозом. Середній їх вік становив $36,3 \pm 2,5$ років.

Матеріали дисертації розглядалися комісією з питань біоетики (протокол №2 в.д 26 лютого 2018 року). З усіма пацієнтами заключена проінформована згода на участь у дослідженні. Дослідження проведені у клініко-діагностичній лабораторії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького (свідоцтво № РЛ 1126/08 в.д 31.01.2008р.; свідоцтво № РЛ 011/148 в.д 04.02.2014р). Забір крові проводили о 9 годин. ранку, оскільки встановлено, що визначення типу адаптаційної реакції доцільно проводити 1 раз на день у ранішній час [160].

2.2. Методи досліджень

На рис. 2.2. представлені схематично методи дослідження, які були використані у роботі.

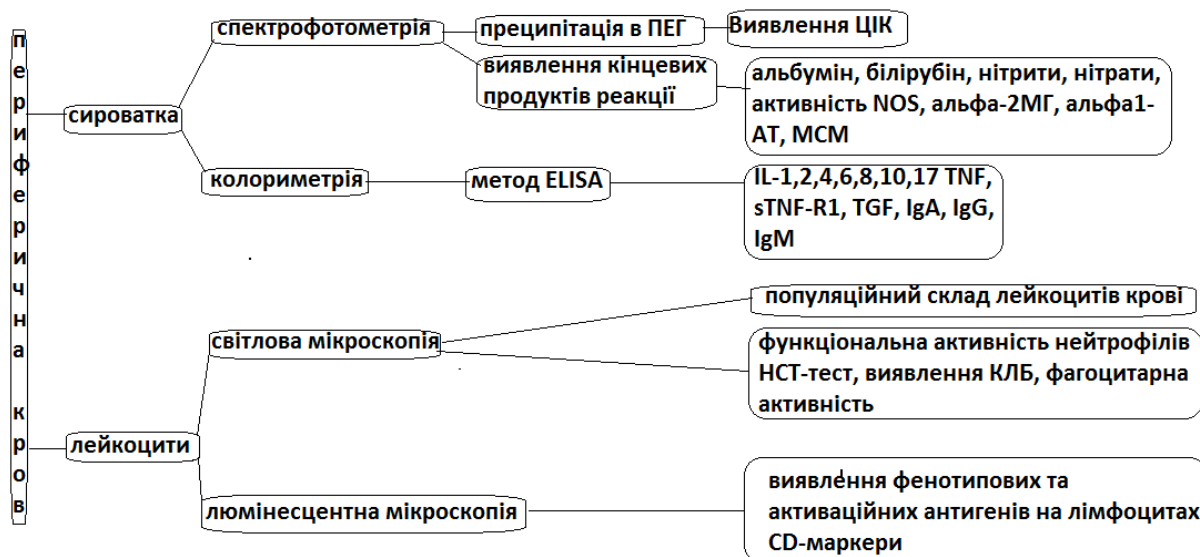


Рис. 2.2. Методи дослідження функціонального стану імунної системи.

2.2.1. Загальнолабораторні методи досліджень

Визначення вмісту лейкоцитів у периферичній крові та підрахунок лейкоцитарної формули. Визначення кількості лейкоцитів в 1 л крові проводили методом підрахунку в камері Горяєва. Принцип методу. Підрахунок лейкоцитів під мікроскопом проводять у визначеній кількості квадратів сітки Пенета камери Горяєва і перерахунку на 1мкл крові (або 1 л за системою СИ), враховуючи об'єм квадрата і розведення крові.

Підрахунок лейкоцитарної формули. Підрахунок проводили під світловим мікроскопом в імерсійній системі (збільшення: окуляр $\times 8$, об'єктив $\times 100$). Підраховували 100 лейкоцитів, враховуючи співвідношення популяцій гранулоцитів та агранулоцитів. Результат виражали у %.

Розрахунок інтегральних гематологічних індексів [183]. Найбільш розповсюджена формула розрахунку лейкоцитарного індексу інтоксикації (ЛІІ) за Я.Я. Кальф-Каліфом. Зберігаючи принципи цієї формули, також

застосовується формула розроблена у 1983 р. В.К.Островським, за якою проводили розрахунок (ЛШ).

На основі одержаних даних розраховували лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛШ) за формулою Островського В.К. (1983):

$$\text{ЛШ} = \frac{\text{Пл.кл} + \text{Мц} + \text{МетаМц} + \text{П} + \text{С}}{\text{Е} + \text{Б} + \text{М} + \text{ЛЦ}}$$

- де: Пл.кл – плазматичні клітини; Мц – мієлоцити; МетаМц – метамієлоцити, П – паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити; С – сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити; Е – еозинофільні гранулоцити; Б – базофільні гранулоцити; М – моноцити; ЛЦ - лімфоцити.
- Ядерний індекс (ЯІ) Г.Д. Даштаянца.

$$\text{ЯІ} = \frac{\text{Мц} + \text{МетаМц} + \text{П}}{\text{С}}$$

- де: Мц – мієлоцити, МетаМц – метамієлоцити, П – паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити; С – сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити.

При ЯІ = 0,05-0,1 задовільний стан, при 0,3-1,0 – середньої важкості. При більше 1,0 –тяжкий стан.

Індекс співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів (ІСНЛ) (Кребса)

$$\text{ІСНЛ} = (\text{п} + \text{с}) / \text{л},$$

де: п – паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити; с – сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити; л - лімфоцити.

ІСНЛ - відображає співвідношення неспецифічного та специфічного імунного захисту. Норма = $2,46 \pm 0,65$.

Індекс співвідношення нейтрофілів та моноцитів (ІСНМ):

$$\text{ІСНМ} = (\text{п} + \text{с}) / \text{м},$$

де: п – паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити; с – сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити; м - моноцити.

ІСНМ – вказує на співвідношення компонентів мікрофагально-макрофагальної систем. Норма = $11.83 \pm 1,31$.

Індекс співвідношення лімфоцитів та моноцитів (ІСЛМ):

$$\text{ІСЛМ} = \text{л} / \text{м}$$

де: л – лімфоцити; м – моноцити.

ІСЛМ відображає співвідношення афект орної та ефекторної ланки імунітету. Норма $5,34 \pm 0,59$

Лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс (ІЛГ):

$$\text{ІЛГ} = (\text{л} \cdot 10) / (\text{м} + \text{мц} + \text{п} + \text{с} + \text{е} + \text{б}),$$

де: м – моноцити; мц – мієлоцити; п – паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити; с – сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити; е – еозинофільні гранулоцити; б – базофільні гранулоцити.

ІЛГ – дає змогу диференціювати аутоінтоксикацію і інфекційну інтоксикацію. Норма = $4,56 \pm 0,37$.

Індекс зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК):

$$\text{ІЗЛК} = (\text{е} + \text{б} + \text{с} + \text{п} + \text{мт} + \text{мц}) / (\text{л} + \text{м}),$$

де: е – еозинофільні гранулоцити; б – базофільні гранулоцити; с – сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити; п – паличкоядерні нейтрофільні гранулоцити; мт – метамієлоцити; мц – мієлоцити; л - лімфоцити; м – моноцити.

Підвищення ІЗЛ свідчить про активний запальний процес і порушення імунореактивності. Норма = $1,96 \pm 0,56$ і не залежить від загального числа лейкоцитів крові.

Індекс співвідношення лейкоцитів до концентрації IgG

$$\text{ІІгG} = (\text{Л} \cdot \text{ІгG}) / 100,$$

Де Л – кількість лейкоцитів у крові, ІгG – концентрація імуноглобуліну G.

Індекс адаптації (ІА) визначали як співвідношення відносної кількості лімфоцитів до сегментоядрних нейтрофілів крові [35].

$$\text{ІА} = \text{л} / \text{с}$$

де: л – лімфоцити, с – сегментоядерні нейтрофіли. ІА – співвідношення лімфоцитів до нейтрофілів і відображає взаємовідношення гуморального і клітинного імунітету. Норма $=0,41 \pm 0,03$.

Загальний індекс (ЗІ) (Сперанский И.И. в модифікації):

$$\text{ЗІ} = \text{ІЛІgG} + \text{ІЛГ}$$

Співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (neutrophil to lymphocyte ratio, NLR) визначається як співвідношення абсолютної кількості нейтрофілів до лімфоцитів.

2.2.2. Методика визначення типу загальної неспецифічної адаптаційної реакції (ЗНАР). Тип загальної неспецифічної адаптаційної реакції визначали згідно з класичною методикою Гаркаві Л.Х., Квакіної Е.Б., Уколової М.А. (1990), та з модифікацією Радченко О.М. (2004). Основною ознакою типування є відносний вміст лімфоцитів у периферичній крові. Відносять такі типи адаптаційних реакцій:

- реакція стрес (РС) – відносна кількість лімфоцитів, нижча від 21%;
- реакція тренування (орієнтування) (РТ) - діапазон лімфоцитів 21-27%;
- реакція спокійної активації (РСА) - 34-43,5% лімфоцитів;
- реакція підвищеної активації (РПА) - 44-70% лімфоцитів;
- реакція переактивації (РП) – у лейкоформулі більше 70% лімфоцитів;
- реакція неповноцінної адаптації (РНА)– менше 4 Г/л лейкоцитів.

Кількість інших лейкоцитів свідчить про рівень реактивності організму. Співвідношення відносної кількості лімфоцитів до сегментоядерних нейтрофілів (індекс адаптації ІА) - про гармонійність або напруженість адаптаційної реакції. Згідно з авторами концепції, ЗНАР вважається гармонійною чи повноцінною (високих рівнів реактивності, ВРР) при знаходженні еозинофілів та паличкоядерних нейтрофілів в діапазоні 1-6%, моноцитів: 4-7%, лейкоцитів: 4-8 Г/л. Вихід за межі діапазонів розглядається як елемент напруження і свідчить про дизгармонійність (неповноцінність) ЗНАР (низький рівень реактивності, НРР).

2.2.3. Імунологічні методи

Фенотипування лімфоцитів периферичної крові [151, 155].

Виділення суспензії лімфоцитів з периферичної крові людини в градієнті фікол-верографіну [155]. Забір крові проводили в пробірки з 2,7% розчином етилендиетиламіну (ЕДТА), рН 7,4 (двозаміщена натрієва сіль ЕДТА), з розрахунку 0,1 мл розчину на 1 мл крові. Для запобігання зсідання кров ретельно перемішували з антикоагулянтном.

А) Кров розводили в співвідношенні 1:3 розчином Хенкса. Вибір розчину для розведення залежить від стану системи зсідання крові. Найбільш доцільно використовувати розчин Хенкса без іонів кальцію та магнію. Добрі результати при одержанні чистого завису лімфоцитів дає використання фізіологічного розчину, приготованого на фосфатному буфері.

Б) Суміш фікол–верографін готують наступним чином: змішують 32 мл 9% розчину фіколу і 14 мл розчину верографіну. Оптимальна густина суміші для виділення лімфоцитів 1,076 – 1,078 г/см³. 9% розчин фіколу готують на дистильованій воді (розчиняють при 4°C). До 8 мл 76% верографіну додають 8,81 мл дистильованої води.

В) 8 мл розведеної крові з антикоагулянтном нашаровують за допомогою пастерівської піпетки на 3 мл розчину фікол-верографін у силіконовані пробірки.

Г) Кров центрифугують при 400g в центрифuzі з горизонтальним ротором (центрифуга РС-6УХЛ42 (СРСР)) протягом 40 хв.

Д) Виділення завису лімфоцитів проводять шляхом видалення верхнього шару і переносу завису з інтерфази (кільце лімфоцитарного завису) в пробірку Флоринського.

Е) Для відмивання клітин від розчину фікол-верографін додають 5-7 мл розчину Хенкса і центрифугують 2 рази по 5 хвилин при 400g.

Приготування цитологічних препаратів типу “висушеної краплі” для імуноцитохімічних досліджень. На предметне скло наносили 5 крапель (по 0,05 мл) суспензії виділених і відмитих лімфоцитів з однієї проби. Скло

поміщали у вологу камеру в суто горизонтальному положенні на 20 хв при 4°C для осідання клітин. Пастерівською піпеткою знімали надлишок рідини і швидко висушували утворений шар клітин при кімнатній температурі під вентилятором. Фіксацію мазків проводили у випарах формаліну протягом 3 хвилин. Для цього розчином формаліну змочують фільтрувальний папір і поміщають його на дно посудини, в якій проводять фіксацію мазків, щільно закривають посудину кришкою. Слідкують, щоб на стінках не було крапель вологи, що можливе при надмірному змочуванні фільтрувального паперу. Після фіксації мазки негайно відмивали розчином Хенкса до початку імуноцитохімічної реакції.

Непрямий імунофлюоресцентний метод визначення субпопуляцій лімфоцитів в моношарі. Кількісне визначення субпопуляцій лімфоцитів проводили непрямим флюоресцентним методом [151], використовуючи моноклональні антитіла (мкАТ) до CD3, CD4, CD8, CD19, CD56, CD25, CD23, CD95 антигенів лімфоцитів фірми “Сорбент” (Москва). CD3 – є маркером усіх Т-лімфоцитів; CD4 – маркер Т-хелперів; CD8 – для виявлення цитотоксичних лімфоцитів; CD19 – маркер В-лімфоцитів; CD56 – маркер НК-клітин; CD25 – маркер активованих Т-лімфоцитів, рецептор до IL-2; CD23 – маркер активації В-лімфоцитів, низькоафінний рецептор до IgE; CD95 – маркер апоптозу, Fas-рецептор.

А) На попередньо підготовлені цитологічні препарати на кожен краплю виділених лімфоцитів наносили певний тип мкАТ (5 мкл) з метою виявлення певної субпопуляції лімфоцитів.

Б) Нанесені мкАТ інкубували з лімфоцитами 45 хв. при +4°C.

В) Препарати промивали в трьох змінах розчину Хенкса.

Г) На препарати наносили 5 мкл розведеної в 20 разів коньюгованої з флюоресцеїнізотіоціанатом (ФІТЦ) кролячої сироватки до Ig миші. Інкують 30 хв. при +4°C. Після інкубації промивають в трьох змінах розчину Хенкса, підсушують.

Д) Препарати аналізували під люмінесцентним мікроскопом «Люмам-Р8». Визначали відсоток позитивних клітин, які несуть відповідні фенотипові маркери при підрахунку на 200 лімфоцитів.

Е) Розраховували абсолютні значення вмісту у крові лімфоцитів, які несуть маркери певного фенотипу.

Виготовлені препарати лімфоцитів зберігають люмінесценцію до 7 днів при зберіганні у затемненому місці.

На основі одержаних результатів розраховували наступні систематизовані показники:

імунорегуляторний індекс (IPI) = $CD4^+/CD8^+$;

співвідношення Т-лімфоцитів до В-лімфоцитів (Т-ЛЦ/В-ЛЦ)= $CD3^+/CD19^+$;

лейко-Т-клітинний індекс (LTI) = $L / CD3^+$;

лейко-В-клітинний індекс (LBI) = $L / CD19^+$;

лейко-NK-клітинний індекс (LNKI) = $L / CD56^+$

співвідношення $CD19^+/CD23^+$

активаційний індекс (AI) співвідношення $CD25^+/CD95^+$

елімінаційний індекс (EI) $(CD3^{++} CD19^+)/CD95^+$

проліферативний індекс (PI) $(CD3^{++} CD19^+)/CD25^+$

Визначення вмісту цитокінів у сироватці крові. Визначення вмісту цитокінів: TNF- α , IL-2, IL-4, IL-8, IL-17 у сироватці крові проводили за допомогою набору реактивів «Вектор Бест» (Російська Федерація); IL-1 β , IL-6, IL-10 з допомогою реактивів “Diaclon” (Франція), цитокінів TGR- β 1 та s-TNF R55 - за допомогою набору реактивів фірми “DRG Diagnostic” (Німеччина). Це твердофазні ензимозв’язуючі імуносорбентні набори. У даному наборі мікротитраційні лунки покриті антитілами до людських інтерлейкінів. У лунки додавали зразки, стандарти з відомою концентрацією інтерлейкіну та контролю. Під час першої інкубації антиген інтерлейкіну і біотинові моноклональні антитіла, специфічні до інтерлейкіну, інкубували одночасно. Потім додавали ензим (стрептавідин-пероксидазу). Після інкубації та промивання для видалення незв’язаних часточок зі зразка додавали розчин субстрату, який

реагує зі зв'язаним ензимом і призводить до появи забарвлення, інтенсивність якого прямо пропорційна концентрації цитокіну у зразку. Реакцію зупиняли додаванням кислоти та вимірювали абсорбцію при 450 нм. Стандартна крива показує пряму залежність між концентрацією цитокінів людини в досліджуваній сироватці та значенням абсорбції при 450 нм, як первинній довжині хвилі, і при 620 нм, як довжині хвилі порівняння.

Визначення вмісту циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові [155]. Принцип методу ґрунтується на преципітації імунних комплексів, що циркулюють у крові, високомолекулярним поліетиленгліколем (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 Да та подальшим обліком результатів прямим спектрофотометруванням при довжині хвилі 450 нм (Гриневиц, 1987).

Кров з вени (2 мл) вносили в скляні пробірки. Після ретракції згустка, кров центрифугували 10 хв. при 1500 об/хв. Для визначення середньо молекулярних циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) використовували відповідно 4% розчин поліетиленгліколю (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 Да. В контролі - 2,7 мл боратного буферу, в досліді - 2,7 мл розчину ПЕГ-6000 відповідної концентрації. В пробірки додавали по 0,3 мл розведеної в 3 рази досліджуваної сироватки, пробірки струшували та інкубували 60 хв. при +22°C. Визначення концентрації проводили на спектрофотометрі СФ-46 проти контролю при довжині хвилі 450 нм. Концентрацію ЦІК визначали множенням показника екстинкції на 1000 і виражали в умовних одиницях (ум. од.).

Визначення імуноглобулінів IgA, IgG, IgM в сироватці крові. Визначення концентрації імуноглобулінів IgA, IgG, IgM в сироватці крові проводили з допомогою імуноферментного аналізу (ІФА) з використанням реактивів фірми ТОВ НВЛ «Гранум» (м. Харків).

Оцінка фагоцитарної активності нейтрофілів. Фагоцитарну активність нейтроф.л.в [155] визначали, використовуючи гранули латексу (D=1-3 мкм., Д.А-М, Рос.я), як об'єкт фагоцитозу. Латекс тричі відмивали фізіологічним розчином, підраховували концентрацію в камері Горяєва і доводили до 150-200 тис часточок/мл. У пробірку вносили 0,1 мл крові з антикоагулянтом (ЕДТА) та

0,1 мл завису латексу. Зразок крові перемішували з суспензією латексу, інкубували при температурі +37⁰С протягом 30 хвилин. Робили мазки, висушували на повітрі, дофарбовували за Папенгеймом. Для обліку реакції підраховували 200 нейтрофілів і визначали відсоток тих, що містять гранули латексу і фагоцитарний індекс (ФІ), а також середню кількість гранул латексу, які поглинуті одним активним нейтрофілом і фагоцитарне число (ФЧ).

Визначення загальної окисно-відновної активності нейтрофілів в тесті відновлення нітросинього тетразолію (НСТ - тест) [155]. В пробірку вносили 0,1 мл крові з антикоагулянтом (ЕДТА), 0,05 мл 0,15 М фосфатного буферу (рН 7,4-7,2) і 0,05 мл розчину нітросинього тетразолію (0,1%). Інкубували при +37 С протягом 20 хвилин, струшували, охолоджували при кімнатній температурі. Робили мазки, висушували на повітрі, дофарбовували 1% розчином метиленового синього. Для обліку реакції підраховували 200 клітин і вираховували відсоток тих, що мстять гранули диформазану. Цитохімічний коефіцієнт розраховували за формулою:

$$\text{ЦХК} = 0n+1n+2n+3n+4n \quad (1).$$

де: 0n . кількість клітин, що не містять гранули диформазану;

1n . кількість клітин, які містять до 7 гранул;

2n . кількість клітин, в яких 30-70% цитоплазми покрито гранулами;

3n - кількість клітин, цитоплазма яких повністю покрита гранулами;

4n - кількість клітин, в яких гранули покривають і ядро.

Виявлення катіонних лізосомальних білків нейтрофілів за методом Шубіча М.Г. [155]. Мазки крові фіксували в 5% розчині сульфосаліцилової кислоти протягом 60-90 секунд. Ретельно промивали дистильованою водою і висушували. Фарбували 0,1% розчином бромфенолового синього в боратному буфері (0,06 М, рН 8,2) протягом 1-3 хвилин. Промивали мазки в трьох змінах боратного буферу рН 8,2 по 2-3 хвилини в кожній посудині. Висушували і дофарбовували гарячим (70 С) 0,05% розчином основного фуксину протягом 30 секунд. Промивали проточною водопров.дною водою і висушували. Катіонний білок виявлявся в цитоплазм. клітин у вигляді синіх гранул. Підраховували

відсоток нейтрофілів, які містять гранули, а також цитохімічний коефіцієнт за формулою наведеною у підрозділі

2.2.4. Біохімічні методи

Визначення вмісту молекул середньої маси у сироватці крові проводили за методом Габріелян [179] Принцип методу полягає в осіданні білків під впливом трихлороцтової кислоти. У надосадовій рідині залишаються білки, які, в залежності від будови, визначаються при різній довжині хвилі. Визначення вмісту молекул середньої маси проводили згідно методики М.І Габріелян (1985). В сироватці крові виділяли кислоторозчинну фракцію, яку отримували шляхом додавання до 0,2 мл сироватки 1,8 мл 10 % розчину трихлороцтової кислоти. Наступне центрифугування проводили при 3000 об./хв упродовж 30 хв. Виділену фракцію в об'ємі 0,5 мл розводили дистильованою водою у співвідношенні 1:10 і визначали оптичну густину при довжині хвилі 254 нм: визначаються ланцюгові амінокислоти та 280 нм: визначаються ароматичні амінокислоти проти дистильованої води на спектрофотометрі (СФ-46); результати виражали в одиницях оптичної щільності, що чисельно дорівнювали показникам екстинції.

Фракція MCM_{254} віддзеркалює вміст речовин пептичної природи, а MCM_{280} – вміст нуклеотидів. Додатково було розраховано коефіцієнт розподілу ($K_{280/254}$) як показник розбалансування детоксикаційних функцій та сумарний вміст МСМ при обох довжинах хвиль ($MCM_{254} + MCM_{280}$) [127]

Розраховували коефіцієнт розподілу [17]

$$KR = MCM_{\lambda 280} / MCM_{\lambda 254},$$

та загальний вміст МСМ у крові, як суми фракцій $MCM_{\lambda 280}$ та $MCM_{\lambda 254}$. Оскільки вміст МСМ у крові є показником, що відображає зміну метаболічного гомеостазу, зокрема, деградацію білкових макромолекул; а вміст ЦК є показником імунологічної інтоксикації, то вважаємо доцільним ввести коефіцієнт співвідношення цих складових у загальному синдромі ЕІ. Це

співвідношення (імунометаболічний індекс інтоксикації ІМІ) вираховували за формулою

$$\text{ІМІ} = ((\text{МСМ}_{\lambda 280} + \text{МСМ}_{\lambda 254}) / \text{ЦК}) \cdot 100$$

Визначення вмісту загального білірубіну та його фракцій у сироватці крові. Визначення вмісту загального білірубіну у сироватці крові проводили, використовуючи стандартний набір реактивів ТОВ НВП «Філісіт-Діагностика» за методом Єндрашика.

Принцип методу. При взаємодії сульфанілової кислоти з азотисто-кислим натрієм утворюється діазофенілсульфонова кислота, яка, реагуючи зі зв'язаним білірубіном сироватки, дає рожево-фіолетове забарвлення. За інтенсивністю забарвлення оцінюють концентрацію білірубіну, який вступає в пряму реакцію. При додаванні до сироватки крові кофеїнового реактиву вільний білірубін переходить в розчинний дисоційований стан, який з діазореактивом також зумовлює рожево-фіолетове забарвлення за інтенсивністю якого фотометрично визначають концентрацію загального білірубіну. Вміст загального білірубіну у сироватці крові виражали у мкмоль/л.

Визначення вмісту альбуміну у сироватці крові. Визначення проводили фотометрично на автоматичному аналізаторі COBAS INTEGRA 400h_{lus}. При рН=4,3 альбумін має катіонні властивості, завдяки чому зв'язує іонний барвник бромкрезиловий зелений (БКЗ) і формує зелено-голубий комплекс.



Інтенсивність зелено-голубого забарвлення прямо пропорційна концентрації альбуміну. Визначається фотометрично за поглинанням світла при 629 нм. Вміст альбуміну виражали у г/л.

Визначення альфа 1 антитрипсиу, альфа 2 макроглобуліну, С-реактивного протеїну в сироватці крові. Визначення $\alpha 1$ антитрипсиу ($\alpha 1$ -АТ), $\alpha 2$ макроглобуліну ($\alpha 2$ -МГ) та С-реактивного протеїну (СРП) в сироватці крові проводили імунотурбідиметричним методом з допомогою автоматичного

біохімічного аналізатора COBAS INTEGRA 400 plus (“ROCHE DIAGNOSTICS GmbH”, Німеччина)

Визначення показників метаболізму оксиду азоту. Оскільки нітрит-аніон та нітрат-аніон є стабільними метаболітами оксиду азоту, та за їх кількістю можна робити висновок про утворення оксиду азоту. У гемолізаті еритроцитів визначали рівень сумарної та індукцибельної NO-синтаз.

Визначення стабільних метаболітів оксиду азоту - нітрату (NO_3^-) і нітриту (NO_2^-) у сироватці крові за стандартною методикою з допомогою реактиву Гріса (L.C.Green, 1982). Відновлення нітратів до нітритів здійснювали металічним цинком в оцтовокислому розчині. Іони NO_2^- виявляли діазореакцією з реактивом Гріса, з подальшим колориметричним визначенням [315].

Хід визначення: 2,5 мл гепаринізованої крові взятої з вени, поміщали в мішечки для діалізу і діалізували проти 10 мл дистильованої води протягом 2 год. Об’єм діалізату заміряли і відбирали аліквоту 3 мл для аналізу. В пробірку з 3 мл діалізату додавали 2 мл 10 % розчину оцтової кислоти і вносили на кінчику скальпеля (не більше 30 мг) суміші цинкового пилу з сірчаноокислим марганцем (1 г цинкового пилу попередньо змішували з 100 г сірчаноокислого марганцю). Пробірку струшували протягом 30 с і центрифугували протягом 15 хв при 9000 об/хв. Після цього додавали 1 мл реактиву Гріса, перемішували вміст пробірки, і через 10 хв фотоколориметрували розчин на спектрофотометрі СФ46, при довжині хвилі 538 нм в кюветах 10 мм, розчином для порівняння слугувала дистильована вода. За стандарт використовували калію нітрат (1мл цього розчину містить 1мг нітрат іону (NO_3^-)).

Розрахунки проводили за формулою

$$C = \frac{V1 \times K \times 1000}{V2 \times A},$$

де C_1 – сума іонів NO_3^- та NO_2^- , мг/кг;

K – кількість нітрат-аніону, знайденого за калібрувальною кривою, мг;

A – об’єм проби крові (мл);

V_1 – загальний об'єм діалізату (мл);

V_2 – об'єм діалізату, який взято для аналізу, мл.

Вміст нітрат-аніону розраховували за формулою, при цьому робили перерахунок кількості нітрит-аніонів у відповідну кількість нітрат-аніонів:

$$X = C_1 - Cx1,3,$$

де X – концентрація нітрат-аніонів в аналізованому взірці, мг/кг або мг/л;

C_1 – сума іонів NO_3^- та NO_2^- , мг/кг;

C – кількість NO_2^- , мг/кг.

Концентрацію нітрат-аніонів виражали в ммоль/л

Визначення активності NO-синтази експрес-методом [184]. Експрес-метод визначення активності синтази оксиду азоту розроблений на кафедрі біохімії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького і є адаптованим для клінічного використання. Найближчим аналогом є метод В.В.Сумбаєвої, І.М.Ясинської (2009) [190].

Принцип методу передбачає визначення сумарної активності синтази оксиду азоту на основі її L-аргінін-залежної, NADPH-редуктазної активності з врахуванням зменшення кількості NADPH на безсубстратне окислення, який включає в одній пробі одночасно визначення сумарної активності синтази оксиду азоту та активність індукцибельної ізоформи ферменту.

Спосіб визначення активності синтази оксиду азоту експрес-методом.

З ліктьової вени забирають 5 мл гепаринізованої венозної крові (натще), далі відмивають еритроцити за стандартною схемою. Для дослідження використовують гемолізат еритроцитів з розведенням у 200 разів. Для цього гепаринізовану кров центрифугують та відбирають плазму. Потім осад еритроцитів двічі промивають 0,9% розчином натрію хлориду у співвідношенні 1:10, перемішуючи скляною паличкою та центрифугують 10хв при 3000 об/хв. Після чого відбирають 0,01мл суспензії еритроцитів, додають 1,99мл дистильованої води і ретельно перемішують. Перед визначенням активності

синтази оксиду азоту визначають концентрацію гемоглобіну в цьому гемолізаті геміглобінціанідним методом.

Кофермент NADPH^+H^+ проявляє максимум поглинання світла при 340 нм, що дозволяє використати його як оптичний маркер для визначення активності синтази оксиду азоту спектрофотометричним методом

Сумарну активність синтази оксиду азоту визначають за інтенсивністю використання NADPH^+H^+ у реакційному середовищі, яке містить по 0,6 мл 5мМ KH_2PO_4 , 1мМ MgCl_2 , 10 мМ CaCl_2 на Тріс- HCl буфері рН 7,4, 0,6мл 4мМ водного розчину L-аргініну, 0,4мл 1,0мМ розчину NADPH^+H^+ . Реакцію запускають додаванням 0,3мл гемолізату еритроцитів до реакційної суміші. В контрольну пробу замість L-аргініну, додають 0.6 мл дистильованої води. Зниження екстинції розчинів реєструють при довжині хвилі 340нм спектрофотометри (СФ-46). Активність NOS виражають в нмоль NADPH^+H^+ , який окислюється протягом 1 хв на 1 мг білка. Розрахунок проводять за формулою:

$$X = (\Delta E \times P \times n) / (6,22 \times 10^6 \times a \times b \times t)$$

Де, ΔE -зміна оптичної густини проби для довжини хвилі 340нм за час t хв.; P –кінцевий об'єм проби, мл; $6,22 \cdot 10^6$ – молярний коефіцієнт поглинання відновленої форми піридинових нуклеотидів для довжини хвилі 340 нм; a - концентрація білка в пробі,мг/мл; b - кількість внесеного екстракту, мл; n - розведення проби; t - час, хв.

Активність індукцйбельної NO-синтази (іNOS) визначають аналогічно, за винятком того, що в реакційну суміш замість 0,6 10 мМ CaCl_2 розчину на Тріс- HCl буфері (рН 7,4) вносять аналогічний буферний розчин, який не містить хлориду кальцію, оскільки ця ізоформа ферменту не вимагає присутності іонів кальцію. Активність сNOS розраховували, віднімаючи від активності сумарної NOS активність іNOS. Відсоткову частку активності сNOS (%сNOS), відносно сумарної активності NO-синтази, визначали за формулою:

$$\% \text{сNOS} = \text{сNOS} \cdot 100\% / \text{сумарна активність NOS [78].}$$

Визначення вмісту прокальцитоніну (ПКТ) у сироватці крові.

Визначення вмісту ПКТ у сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу, використовуючи стандартний набір реактивів «ВЕКТОР -БЕСТ» (Росія). Принцип методу визначення прокальцитоніну заснований на твердофазному «сандвіч»-варіанті імуноферментного аналізу. Специфічними реагентами набору є моноклональні антитіла до прокальцитоніну, які сорбуються на поверхні лунок розбірної полістирольної планшетки, поліклональні антитіла до людського прокальцитоніну з біотином.

2.2.5. Статистичні методи

Результати досліджень аналізували методом варіаційної статистики за допомогою програми STATISTICA 6 (Statsoft, USA). Значення представлені у вигляді середньоарифметичних чисел (M), стандартних похибок середнього (m), n - об'єм вибірки. Кожен показник тестували на нормальний розподіл за допомогою критерію Шапіро-Вілсона. У залежності від умов дослідження та розподілу даних відмінності між групами оцінювали за допомогою парного або непарного t критерію або непараметричних критеріїв Манна-Уїтні. Оцінку щільності взаємозв'язку між досліджуваними показниками крові обстежених груп хворих проводили за допомогою визначення лінійного коефіцієнта кореляції Пірсона (r) [20]. У випадку, коли модуль коефіцієнта Пірсона був рівним або меншим, ніж 0,25 - кореляція вважалась слабкою. Якщо величина (r) була більшою, ніж 0,25, але меншою, ніж 0,75 - такий кореляційний зв'язок розцінювався, як помірний. При значенні (r) більшому, або рівному 0,75, кореляційний зв'язок вважався щільним. Позитивне значення коефіцієнта свідчить про пряму залежність між величинами, негативне - про обернену [20]. Факторний аналіз проводився в тому ж пакеті. На першому етапі виявлялось найбільш ймовірну кількість факторів, на наступному проводилось обертання за алгоритмом Varimax normalized.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Адаптаційні реакції та інтегральні гематологічні індекси неспецифічної резистентності при запаленні органів черевної порожнини

На сучасному етапі розвитку медицини хвороба розглядається як порушення динамічної рівноваги між організмом та зовнішнім середовищем внаслідок ушкоджуючої дії несприятливих факторів [9, 10, 160]; як «результат виснаження і поломки адаптаційних механізмів» [10]. Згідно теорії адаптації у відповідь на дію факторів зовнішнього та внутрішнього середовища в організмі розвиваються загальні неспецифічні адаптаційні реакції організму (ЗНАР) (стрес, орієнтування, спокійна та підвищена активація, переактивація) [160]. Адаптаційні реакції організму в значній мірі пов'язані із кількісно-якісною оцінкою змін лейкоцитарної формули периферичної крові, а також їх взаємозв'язку з показниками клітинного та гуморального імунітету. Перебіг патологічного процесу пов'язаний адаптаційними можливостями організму, із його резистентністю, тобто із характером адаптаційних реакцій [3, 9, 35, 160].

Метою даного етапу досліджень було дослідити частоту виявлення різних типів ЗНАР і оцінити неспецифічну резистентність організму при різних формах запалення ОЧП. Результати дослідження представлені у цьому розділі дисертації.

3.1.1. Особливості гемограми при гострих абдомінальних захворюваннях в залежності від форми запалення. Першочерговим завданням нашого дослідження було провести аналіз лейкограми, оскільки гематологічні показники, одні з перших реагують на запальний процес і є найдоступнішим лабораторним аналізом, який проводять хворим при поступленні у лікувальний заклад [45]. Вивчення показників лейкограми

проводили у групах із гострим запальним процесом без ускладнень і з деструктивними та гнійно-септичними ускладненнями, та при абдомінальному туберкульозі.

Інтегральним показником крові, який відображає інтенсивність запалення є загальна кількість лейкоцитів. Результати дослідження загальної кількості лейкоцитів у крові хворих на ГКХ представлена на рис. 3.1.

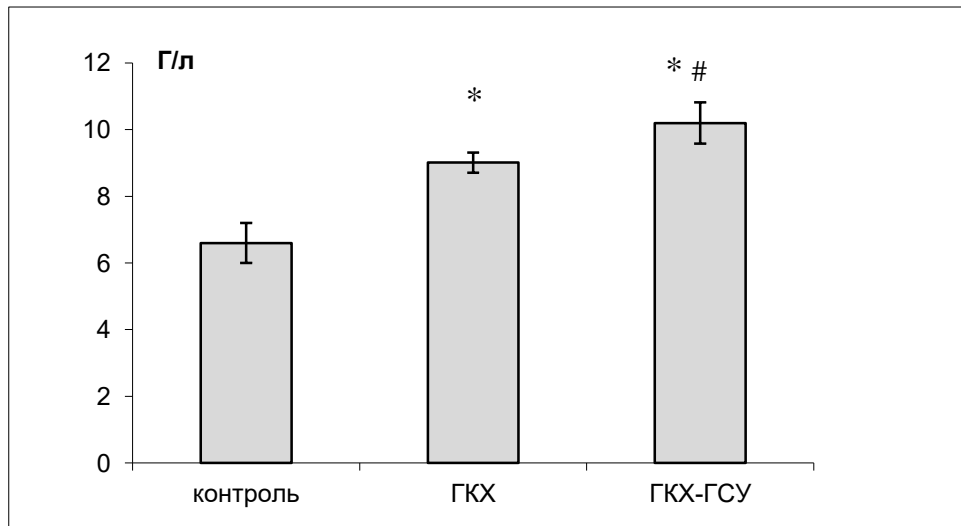


Рис. 3.1. Загальна кількість лейкоцитів у периферичній крові при різних формах гострого калькульозного холециститу.

Примітки: ГКХ – гострий калькульозний холецистит; ГКХ-ГСУ – гострий калькульозний холецистит з гнійно-септичними ускладненнями; * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГКХ ($p < 0,05$).

У групі хворих на ГКХ загальна кількість лейкоцитів у крові становила $9,01 \pm 0,32$ Г/л, що у 1,36 раза вірогідно вище ($p < 0,05$) ніж у контрольній групі ($6,62 \pm 0,43$ Г/л) (рис. 3.1.). У групі хворих з гнійно-септичними ускладненнями загальна кількість лейкоцитів була відповідно $10,2 \pm 0,62$ Г/л, що у 1,5 раза більше контрольного значення ($p < 0,05$).

У групі обстежених хворих на ГКА загальна кількість лейкоцитів становила $8,92 \pm 0,6$ Г/л, що у 1,35 раза вище контролю ($p < 0,05$).

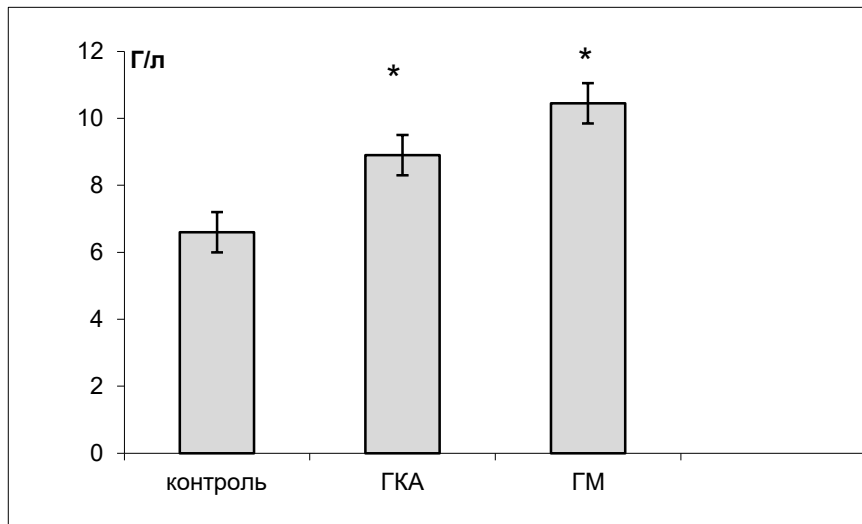


Рис. 3.2. Загальна кількість лейкоцитів у периферичній крові при гострому запаленні ОЧП.

Примітки: ГКА – гострий катаральний апендицит; ГМ – гострий мезаденіт; * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$).

У групі хворих на ГМ загальна кількість лейкоцитів становила $10,45 \pm 0,6$ Г/л і була вірогідно 1,58 раза вищою за показник контролю ($p < 0,05$). При гострому катаральному апендициті вміст лейкоцитів у крові був на 17% меншим порівняно групою хворих на ГМ .

Результати аналізу вмісту лейкоцитів крові при деструктивних та ускладнених формах гострого апендициту представлені на рис. 3.3. У хворих на гангренозну та флегмонозну форму гострого апендициту встановлено лейкоцитоз більше 10 Г/л. Загальний вміст лейкоцитів у периферичній крові хворих на гострий флегмонозний апендицит становив $10,82 \pm 0,9$ Г/л, що є вищим порівняно з показниками у здорових осіб ($6,62 \pm 0,6$ Г/л) на 40 % та на 10% вищим порівняно з показником при ГКА ($p < 0,05$). У хворих на гострий гангренозний апендицит абсолютна кількість лейкоцитів знаходилась у межах $11,87 \pm 1,1$ Г/л і перевищувала показник контролю на 78 %, показник при ГКА – на 33% ($p < 0,05$).

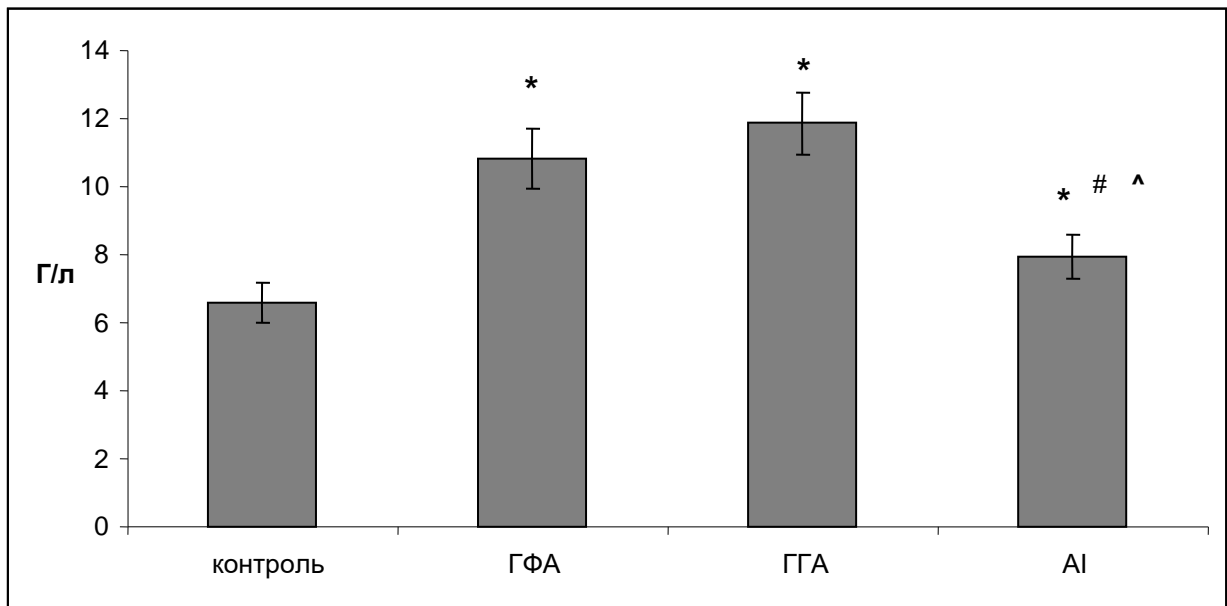


Рис. 3.3. Загальна кількість лейкоцитів у периферичній крові при гострих деструктивних та ускладнених формах запалення органів черевної порожнини.

Примітки: ГФА – гострий флегмонозний апендицит; ГГА – гострий гангренозний апендицит; АІ – апендикулярний інфільтрат;

* - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$);
 # - різниця вірогідна по відношенню до значення групи ГФА ($p < 0,05$); ^ -
 різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГГА ($p < 0,05$).

У групі хворих на неспецифічний гострий запальний процес гангренозного характеру рівень лейкоцитів був вищим на 8,8 %, ніж при неспецифічному гострому запаленні флегмонозного характеру ($p < 0,05$).

У хворих на гострий апендицит, ускладнений апендикулярним інфільтратом, вміст лейкоцитів у крові становив $7,94 \pm 0,65$ Г/л і не відрізнявся від показника контролю та групи ГКА, однак, був вірогідно нижчим на 32 % порівняно з ГФА та на 62 % нижчим порівняно з показником при ГГА ($p < 0,05$).

У хворих на абдомінальний туберкульоз середнє значення абсолютної кількості лейкоцитів становило $6,85 \pm 0,6$ Г/л, що відповідає віковій нормі і не відрізняється від показника контролю ($p > 0,05$).

Провівши порівняльний аналіз отриманих результатів, виявлено, що у групі хворих на специфічний хронічний запальний процес рівень лейкоцитів є

нижчим на 57 %, ніж при неспецифічному деструктивному гострому запаленні, яке є в основі ГФА, та на 52 % нижчим ніж при неускладненому гострому процесі при ГМ ($p < 0,05$). Аналіз всередині групи показав, що при АТ у 10% обстежених спостерігається лейкопенія (менше 4 Г/л), а у 13% обстежених – лейкоцитоз більше 9 Г/л (діапазон значень 4,5 – 11,2 Г/л). Лейкопенія є несприятливим прогностичним критерієм, який вказує на недостатність імунної системи, у той час, як лейкоцитоз – про її активацію [117]. Лейкопенія (менше 4 Г/л лейкоцитів у крові) також є також одним із критеріїв розвитку синдрому системної запальної відповіді [221].

Таким чином, загальна кількість лейкоцитів в периферичній крові залежить від форми запального процесу. Встановлено, що найвищі значення загальної кількості лейкоцитів (Min-Max: 7,1–24,0 Г/л; Me=10,8) характерні для гангренозного апендициту, флегмонозного апендициту (Min-Max: 7,0–19,0 Г/л; Me=10,86) та для ускладнених форм ГКХ (Min-Max: 7,7–12,5 Г/л; Me=9,2). При альтеративному запаленні у хворих на ГКХ загальна кількість лейкоцитів крові в діапазоні 4,8–9,5 Г/л, Me=5,6. При ГМ – 4,8–10,4 Г/л, Me=8,2. Подібна картина встановлена і для апендикулярного інфільтрату.

Загалом, у 51% обстежених та проаналізованих хворих, у патогенезі яких є гострий запальний процес, загальна кількість лейкоцитів була вищою за 9 Г/л. У іншій частині (49%) обстежених цей показник у межах фізіологічної норми.

Подальшим завданням дослідження було вивчення лейкоцитарного профілю крові при гострих неспецифічних неускладнених запальних процесах. Результати відсоткового вмісту лейкоцитів у крові представлені у таблиці 3.1. та табл. 3.2.

У результаті дослідження встановлено, що відсотковий вміст еозинофілів у хворих на ГМ був у 4,3 рази нижчим порівняно зі значенням у контрольній групі ($p < 0,05$). Відносна кількість паличкоядерних нейтрофільних гранулоцитів виявилася у 1,75 рази вищою ($p < 0,05$), а сегментоядерних нейтрофілів на 6% вищою порівняно з контрольним значенням.

Таблиця 3.1.

Відносна кількість гранулоцитів у крові при запальних процесах органів черевної порожнини, $M \pm m$

Групи обстежених	Популяції лейкоцитів, %			
	Баз	Еоз	пНГ	сНГ
Контроль, n=36	0,22±0,01	2,33 ± 0,36	2,01 ± 0,19	55,2±2,0
ГКА, n=21	0,19±0,01	0,92±0,05*	3,45±0,22*	68,91±0,43*
ГМ, n=23	0,10±0,01	0,54 ± 0,03*	3,51 ± 0,30*	70,15 ± 1,61*
ГКХ, n=50	0,14±0,07	1,24 ± 0,27*^	3,26 ± 0,45*	69,38 ± 1,37*
ГКХ-ГСУ, n=50	0	0,12±0,01*#^\$	6,50±0,03*\$	75,00±1,25*
ГФА, n=41	0,11±0,01	0,15±0,01*#^\$	5,38±0,51*#	75,45±1,50*#&
ГГА, n=16	0,18±0,01	0,14 ± 0,02*#^\$	5,14±0,42*#	75,21 ± 2,10*#&
АІ, n=15	0,12±0,01	1,01±0,11*^&@α	4,00±0,41*	68,02±1,51*@α
АТ, n=60	0,36±0,02	3,75±0,32 #^\$&@αβ	4,67±0,36*	58,29±2,47#^\$ α β

Примітки: * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГКА ($p < 0,05$); ^ - різниця вірогідна по відношенню до значення при ГМ ($p < 0,05$); \$ - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГКХ ($p < 0,05$); & - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГКХ-ГСУ ($p < 0,05$); @ - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГФА ($p < 0,05$); α - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГГА ($p < 0,05$); β - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі з АІ ($p < 0,05$).

Одночасно із зростанням кількості нейтрофільних гранулоцитів знижувалася відносна кількість лімфоцитів. У групі з ГМ відносна кількість лімфоцитів була на 19 % нижчою порівняно з контрольним значенням ($p < 0,05$).

Таблиця 3.2.

Відносна кількість мононуклеарів у крові при запальних процесах органів черевної порожнини, $M \pm m$

Групи обстежених	Популяції лейкоцитів, %	
	Лімфоцити	Моноцити
Контроль, n=36	29,0±0,2	3,50±0,31
ГКА, n=21	24,42±0,18	3,45±0,21
ГМ, n=23	22,32 ± 0,22*	3,68 ± 0,21
ГКХ, n=50	22,14 ± 1,23*	4,5 ± 0,28
ГКХ-ГСУ, n=50	16,45±1,01* ^{\$}	2,65±0,18
ГФА, n=41	16,83±0,2* ^{#^&}	2,51±0,20*
ГГА, n=16	17,8 ± 1,5* ^{#^&}	1,91 ± 0,12* ^{#^\$}
АІ, n=15	22,2±1,4 ^{@ α}	4,82±0,32* ^{&@ α}
АТ, n=60	25,54±1,32 ^{@ αβ}	7,54±0,52* ^{#^\$&@αβ}

Примітки: * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГКА ($p < 0,05$); ^ - різниця вірогідна порівняно із групою ГМ ($p < 0,05$); \$ - різниця вірогідна порівняно із групою ГКХ ($p < 0,05$); & - різниця вірогідна порівняно із групою ГКХ-ГСУ ($p < 0,05$); @ - різниця вірогідна порівняно із групою ГФА ($p < 0,05$); α - різниця вірогідна порівняно із групою ГГА ($p < 0,05$); β - різниця вірогідна порівняно із групою АІ ($p < 0,05$).

Подібна тенденція спостерігалася і у групі хворих на ГКХ. Так, за результатами аналізу, відсотковий вміст лімфоцитів у хворих на ГКХ по відношенню до групи контролю в 1,2 раза нижчий ($p < 0,05$), відсотковий вміст базофілів практично не відрізнявся від контрольної групи ($p > 0,05$), вміст еозинофілів у 1,87 раза нижчий ($p < 0,05$). Кількість паличкоядерних нейтрофілів була більшою по відношенню до групи контролю у 1,6 раза ($P < 0,05$), кількість

сегментоядерних нейтрофілів - на 5 % більшою ($p > 0,05$), кількість моноцитів – на 28,6% вища щодо контролю ($p > 0,05$).

Ускладнення ГКХ гнійно-септичними процесами супроводжувалося зростанням відносної кількості паличкоядерних нейтрофілів у 3,25 раза порівняно з показником у контрольній групі, та у 2 рази порівняно показником у групі хворих на ГКХ ($p < 0,05$). Більша також відносна кількість сегментоядерних нейтрофілів - у 1,36 раза порівняно з контролем та на 8% порівняно з групою ГКХ. Одночасно менший відсоток лімфоцитів на 43% порівняно з контролем та на 25% порівняно з групою ГКХ ($p < 0,05$). Відомо, що лімфопенія може бути негативним прогностичним фактором розвитку ускладнень [107]. Таким чином, гнійно-септичні ускладнення при ГКХ супроводжуються нейтрофільним лейкоцитозом у крові і підвищенням кількості паличкоядерних форм нейтрофілів.

При катаральній формі гострого апендициту у 1,7 раза більший відсотковий вміст паличкоядерних нейтрофілів та на 25% сегментоядерних нейтрофілів.

У результаті аналізу лейкоцитарного профілю крові у хворих на неускладнені форми гострого запального процесу у черевній порожнині не встановлено вірогідної різниці між показниками лейкоформули при ГМ та ГКХ за винятком відносної кількості еозинофілів, яка у 2,29 раза була вищою порівняно з показником при ГМ.

Узагальнюючи результати проведених досліджень з вивчення лейкоцитарного профілю крові, встановлено, що при неускладнених гострих запальних абдомінальних захворюваннях, незалежно від нозології, характерний нейтрофільний тип гемограми із збільшенням відносної кількості паличкоядерних нейтрофілів порівняно з контрольною групою. Однак, зсув відбувається у межах фізіологічної норми реакції для людини. Відомо, що нормальний вміст сегментоядерних нейтрофілів складає у лейкоформулі 42 - 72%, відносний вміст паличкоядерних нейтрофілів 1- 6 %, лімфоцитів –

19 - 40 %. Відносна нейтрофілія (більше 72 % нейтрофілів у формулі крові) спостерігалась у 70% пацієнтів з ГМ, проте, у решти 30% пацієнтів із підтвердженим діагнозом ГМ виявляли кількість лейкоцитів у крові нижчу від 10,0 Г/л та кількість нейтрофілів - нижчу від 75 %.

Таким чином, наявність клінічно вираженого і патоморфологічно підтвердженого гострого запального процесу не завжди супроводжується значними змінами в лейкоцитарній формулі.

У результаті проведених досліджень встановлено, що при деструктивних формах гострого апендициту лейкоцитарний профіль крові вірогідно відрізняється від контрольного та від гострого неускладненого процесу, яким є гострий мезаденіт та гострий катаральний апендицист. Так, відносна кількість паличкоядерних нейтрофілів у групі ГФА збільшена у 2,7 раза порівняно з контролем та у 1,5 раза порівняно з групою ГМ ($p < 0,05$). При ГГА відносний вміст паличок був у 2,6 раза більшим відносно контрольного значення, у 1,45 раза більшим порівняно з ГМ та у 1,56 раза більшим порівняно з показником у групі хворих на ГКА ($p < 0,05$). При АІ відносна кількість паличкоядерних нейтрофілів була вірогідно вище у 2 рази відносно контролю та на 34% нижче порівняно з групою ГФА ($p < 0,05$).

Відносний вміст моноцитів при гангренозній формі ГА був у 1,8 раза нижчим порівняно з контролем та у 1,19 раза нижчим порівняно з групою ГМ та ГКА. При флегмонозній формі ГА відносна кількість моноцитів порівняно з контролем була нижчою у 1,4 раза порівняно з контролем та гострими запальними процесами ($p < 0,05$). При АІ кількість моноцитів була у 1,65 раза більшою порівняно з контролем та у 1,98 раза більшою порівняно з групою ГФА.

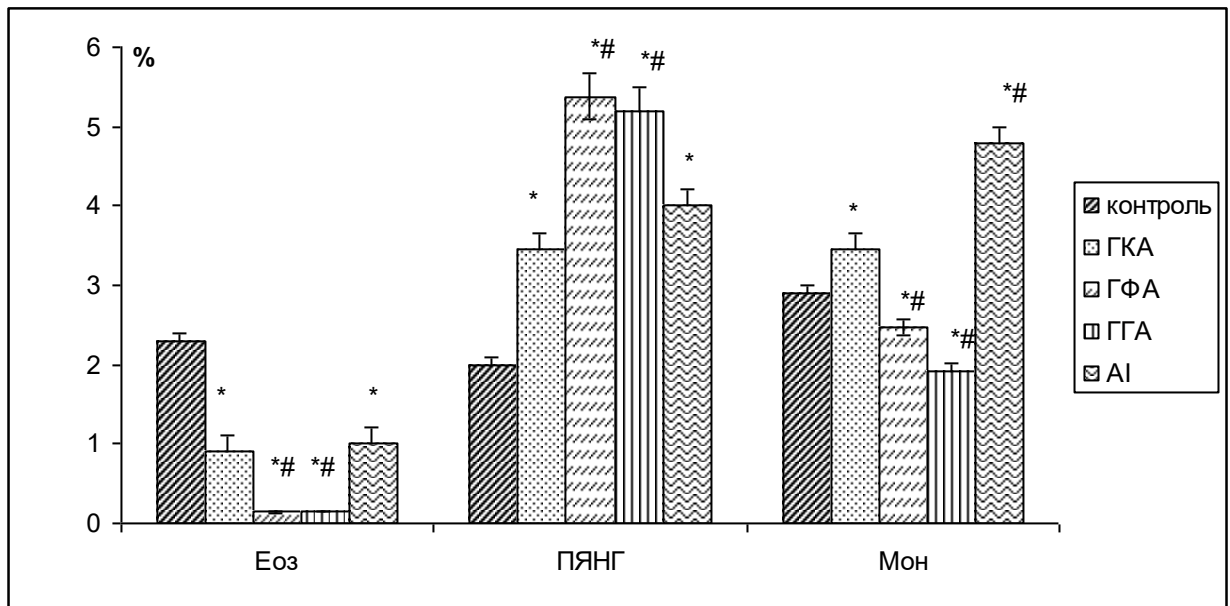


Рис. 3.4. Співставлення відносного вмісту еозинофілів, паличкоядерних нейтрофілів та моноцитів у периферичній крові при гострих деструктивних та ускладнених формах запалення органів черевної порожнини.

Примітки: * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГКА ($p < 0,05$).

Відносний уміст лімфоцитів при флегмонозній та гангренозній формах ГА був вірогідно нижчим відповідно на 39% та 36% щодо показника контрольної групи ($p < 0,05$), а також на 24% відрізнявся і від показника при гострому запальному процесі ($p < 0,05$) (рис. 3,5). При AI їх відносна кількість була на 30% більшою порівняно з групою ГФА та ГГА і була на рівні контрольного значення.

Щодо сегментоядерних нейтрофілів, то у групі ГФА їх відносна кількість відрізнялася на 36,5% ($p < 0,05$) щодо контролю і на 9% щодо групи ГКА. У групі ГГА спостерігали подібні зміни. У групі з AI відносний рівень сегментоядерних нейтрофілів був на рівні контрольного значення. На рис. 3.4. графічно відображені зміни відносної кількості нейтрофілів та лімфоцитів при

гострих деструктивних та ускладнених формах запального процесу органів черевної порожнини.

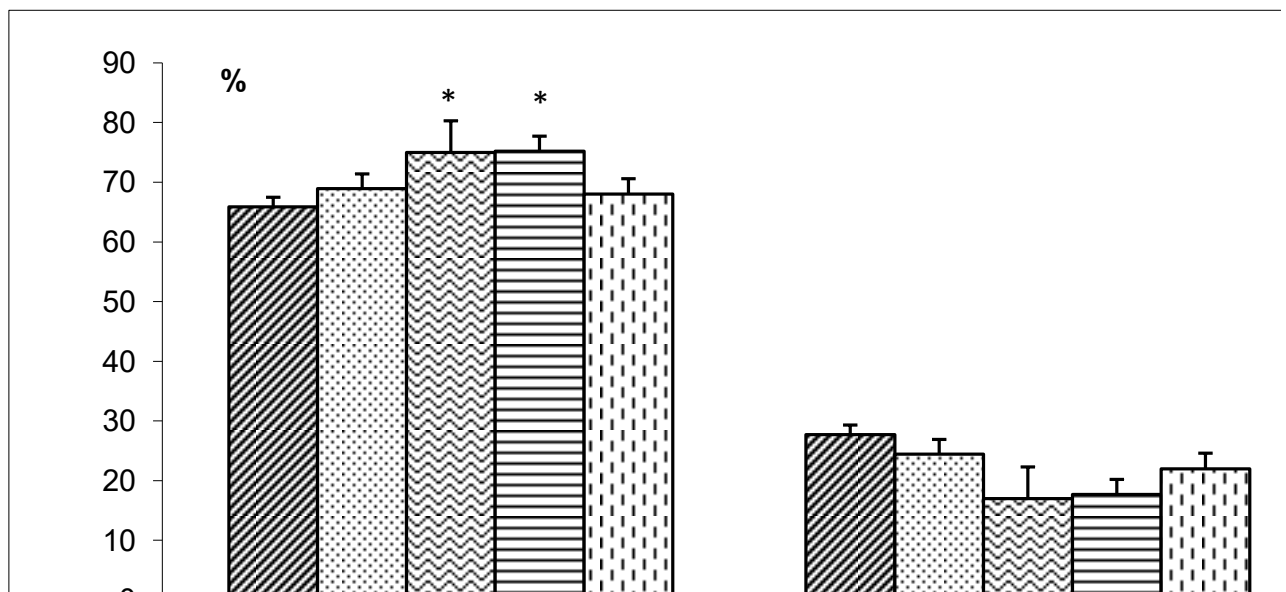


Рис. 3.5. Співставлення відносного вмісту сегментоядерних нейтрофілів та лімфоцитів периферичної крові при гострих деструктивних та ускладнених формах запалення органів черевної порожнини.

Деяко відмінними від гострого запального процесу виявився розподіл лейкоцитів у хворих на хронічний запальний процес – абдомінальний туберкульоз. У групі хворих на абдомінальний туберкульоз відносна кількість нейтрофілів ($58,29 \pm 2,0\%$) знаходилась у межах показників здорових осіб ($55,2 \pm 2,0\%$, $p > 0,05$), а відносна кількість лімфоцитів при цьому була вищою на 43% ($29,73 \pm 0,2\%$), ніж у групі хворих на ГФА ($16,83 \pm 0,2\%$, $p < 0,05$) та не відрізнялася від показників контрольної групи ($29,0 \pm 0,2\%$, $p > 0,05$). На 53% була вищою відносна кількість моноцитів у хворих на АТ ($7,5 \pm 0,6\%$, у здорових осіб: $3,5 \pm 0,3\%$, $p < 0,05$), що вказує на хронічну природу захворювання. У даній групі хворих спостерігається підвищення кількості базофілів порівняно з кількістю в здорових осіб та з кількістю у хворих на ГФА ($0,36 \pm 0,02\%$, проти $0,2 \pm 0,02\%$, $p < 0,05$ та проти $0,1 \pm 0,01\%$, $p < 0,05$, відповідно).

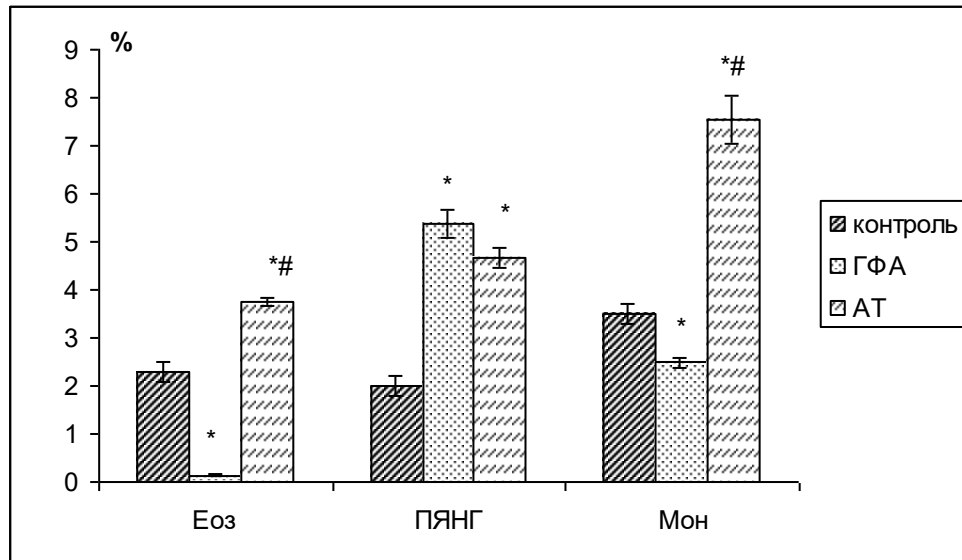


Рис. 3.6. Співставлення відносного вмісту паличкоядерних нейтрофілів, еозинофілів та моноцитів периферичної крові при гострому флегмонозному апендициті та абдомінальному туберкульозі.

Примітки: * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГФА ($p < 0,05$).

Таким чином, у результаті дослідження встановлено, що при деструктивних формах гострого запального процесу достовірно знижується відносна кількість моноцитів, найнижчі значення яких зафіксовані для гангренозного запалення, що може свідчити про важку форму запального процесу з інтоксикацією. Зниження кількості моноцитів у крові є однією із ознак порушення процесів регенерації [167]. Також для деструктивного запалення встановлено зниження відносної кількості еозинофілів, що також свідчить про інтоксикацію.

Результати досліджень показали, що у хворих на АТ, як при специфічному хронічному запальному процесі, спостерігався вірогідно вищий рівень лімфоцитів та моноцитів порівняно з ГФА ($p < 0,05$). У той же час, у хворих на ГФА виникає неспецифічна імунна відповідь нейтрофільного типу з паличкоядерним зсувом вліво в ядерній формулі нейтрофілів. Такі зміни

характерні для стадії розгорнутої клінічної картини неспецифічного запального процесу. Для аналізу популяційного складу лейкоцитів крові важливіше значення має абсолютна кількість клітин кожної популяції лейкоцитів, які циркулюють у крові в даних умовах функціонування організму.

Наступним етапом було проаналізувати особливості змін абсолютної кількості гранулоцитів та агранулоцитів в крові при гострому калькульозному холециститі, гострому мезентеріальному лімфаденіті та при гнійно-септичних ускладненнях ГКХ. Результати досліджень представлені в таблиці 3.3.

Таблиця 3.3.

Абсолютна кількість гранулоцитів та агранулоцитів у периферичній крові при неспецифічних гострих запальних процесах органів черевної порожнини, (M±m)

Показник, одиниці	Групи обстежених			
	Група контролю n=36	Хворі на ГМ, n=23	Хворі на ГКХ, n=50	Хворі на ГКХ-ГСУ, n=60
Еозинофіли, Г/л	0,12±0,003	0,03±0,002 *	0,12±0,01	0,01±0,001*^
Паличкоядерні нейтрофіли, Г/л	0,18±0,01	0,43±0,03*	0,32±0,02*	0,48±0,02*^
Сегментоядерні нейтрофіли, Г/л	4,58±0,42	7,91±0,61*	6,32±0,30*#	6,40±0,20*#
Моноцити, Г/л	0,35±0,02	0,29±0,02	0,35±0,03	0,38±0,02
Лімфоцити, Г/л	1,82±0,12	2,10±0,23	2,30±0,21*	2,24±0,03*

Примітки: * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі з гострим мезаденітом ($p < 0,05$); ^- різниця вірогідна по відношенню до значення в групі з гострим калькульозним холециститом ($p < 0,05$).

У результаті аналізу абсолютної кількості основних популяцій лейкоцитів в крові встановлено вірогідну різницю між абсолютним вмістом нейтрофільних

гранулоцитів при ГМ та ГКХ. Так, абсолютна кількість нейтрофілів, які циркулюють у крові у хворих на ГМ була у 1,72 раза вищою порівно з контролем ($p < 0,05$).

Абсолютна кількість сегментоядерних нейтрофілів при ГКХ вірогідно у 1,4 раза перевищує показник контрольної групи ($p < 0,05$). Рівень циркулюючих нейтрофілів при ГМ вірогідно ($p < 0,05$) на 25 % вищий порівняно з ГКХ. Таким чином, встановлено абсолютний нейтрофіліоз при ГКХ та ГМ.

Абсолютна кількість паличкоядерних нейтрофілів при ГМ у 2,38 рази була вищою, а при ГКХ у 1,77 рази вищою за показник контролю ($p < 0,05$). Нормальні фізіологічні коливання кількості паличкоядерних нейтрофілів в крові становлять 0,04 - 0,30 Г/л [155]. При ГКХ абсолютна кількість паличкоядерних нейтрофілів у крові була на верхній межі норми, а при ГМ перевищувала верхню межу норми на 43 % ($p < 0,05$). Абсолютна кількість лімфоцитів у хворих на ГКХ була у 1,3 раза вище ($p < 0,05$), а при ГМ – в 1,17 рази вище по відношенню до групи контролю, однак у межах фізіологічної норми. Абсолютна кількість циркулюючих еозинофілів при ГМ була у 3 рази меншою ($p < 0,05$), порівняно з показником у контрольній групі. При ГКХ не відрізнялася від показника контролю, та була у 4 рази більшою ($p < 0,05$) порівняно із групою з ГМ. Абсолютна кількість моноцитів у периферичній крові у групах не відрізнялася від показника контрольної групи та не виявлено відмінності між групами.

При гнійно-септичних ускладненнях ГКХ вміст основних популяцій лейкоцитів не відрізнявся від показників при ГКХ за винятком вмісту паличкоядерних нейтрофілів, які перевищували показник при ГКХ у 1,5 раза, а показник контролю – у 2,7 рази ($p < 0,05$). А також відрізнялася абсолютна кількість циркулюючих еозинофілів у 12 разів порівняно з показником контролю та при ГКХ ($p < 0,05$).

Результати дослідження вмісту основних популяцій лейкоцитів у крові при різних патоморфологічних формах гострого апендициту представлені у таблиці 3.4.

Таблиця 3.4.

Абсолютна кількість гранулоцитів та агранулоцитів у периферичній крові при деструктивних та ускладнених формах гострого апендициту, (M±m)

Показник	Групи обстежених				
	Контроль-на група, n=36	Хворі на ГКА, n=21	Хворі ГФА, n=41	Хворі ГГА, n=16	Хворі ГА-АІ n=15
Еозинофіли, Г/л	0,12±0,01	0,08±0,001*	0,02±0,001*	0,02±0,001*	0,07±0,001*
Паличкоядерні нейтрофіли, Г/л	0,18±0,01	0,4±0,02*	0,6±0,05*#	0,71±0,06*#	0,28±0,02*#
Сегментоядерні нейтрофіли, Г/л	4,58±0,42	7,25±0,71*	8,17±0,7*	8,77±0,6*	5,42±0,4*#
Моноцити, Г/л	0,35±0,02	0,42±0,02*	0,27±0,01*#	0,21±0,02*#	0,45±0,03
Лімфоцити, Г/л	1,8±0,1	2,65±0,2	1,78±0,1	2,05±0,2	1,71±±0,1

Примітки: * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі (P<0,05); # - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі з гострим катаральним апендицитом (P<0,05).

Інша картина крові виявлена при абдомінальному туберкульозі (табл. 3.5). У хворих на абдомінальний туберкульоз достовірно вищий вміст циркулюючих еозинофілів у 3 рази, паличкоядерних нейтрофілів у 1,8 рази, у 1,4 рази вищий рівень моноцитів порівняно з контролем (p<0,05).

Таблиця 3.5.

Абсолютна кількість гранулоцитів та агранулоцитів у периферичній крові при абдомінальному туберкульозі, (M±m)

Показник, одиниці	Групи обстежених	
	Контрольна група, n=36	Хворі на АТ, n=60
Еозинофіли, Г/л	0,12 ± 0,01	0,28± 0,01*
Паличкоядерні нейтрофіли, Г/л	0,18 ± 0,01	0,34± 0,01*
Сегментоядерні нейтрофіли, Г/л	4,58 ± 0,42	4,05± 0,21
Моноцити, Г/л	0,35 ± 0,02	0,50± 0,02*
Лімфоцити, Г/л	1,82± 0,12	1,75± 0,1

Примітка: * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі (p<0,05).

Основними учасниками запального процесу є нейтрофільні гранулоцити, кількість яких закономірно збільшується. На рис. 3.7. представлено порівняння вмісту сегментоядерних нейтрофілів та лімфоцитів при різних типах запалення ОЧП. Встановлено, що абсолютна кількість сегментоядерних нейтрофілів крові при абдомінальному туберкульозі була у 2 рази нижчою порівняно з показником при флегмонозному апендициті (p<0,05) і не відрізнялася від показника при апендикулярному інфільтраті (рис. 3.7). Абсолютна кількість циркулюючих лімфоцитів не відрізнялася між групами (рис. 3.7)

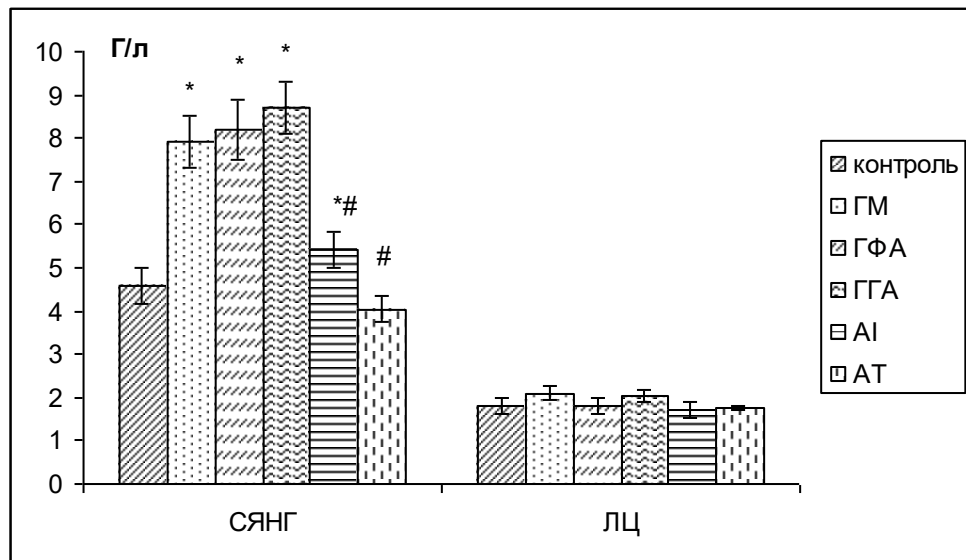


Рис. 3.7 . Співставлення абсолютного вмісту сегментоядерних нейтрофілів та лімфоцитів у крові при різних формах запалення ОЧП.

Примітки: 1) ГМ – гострий мезаденіт, АІ – гострий апендицит, ускладнений апендикулярним інфільтратом, ГФА - гострий флегмонозний апендицит, ГГА - гострий гангренозний апендицит, АТ - абдомінальний туберкульоз, 2) * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); 3) # – різниця вірогідна по відношенню до значення в групі з ГФА ($p < 0,05$).

На рис. 3.8. представлено порівняння абсолютної кількості еозинофільних гранулоцитів у крові при запаленні ОЧП. Найбільша кількість еозинофілів у крові виявлена при абдомінальному туберкульозі, а значне зниження їх – при гострому запальному процесі з гнійно-септичними ускладненнями. Відмінності у кількості еозинофілів у крові при різних формах запалення свідчать про їх важливу роль у патогенезі запалення ОЧП. Основна ефекторна роль еозинофілів – цитотоксична, однак в останні десятиліття активно вивчають їх імуномодуляторні властивості [421, 476].

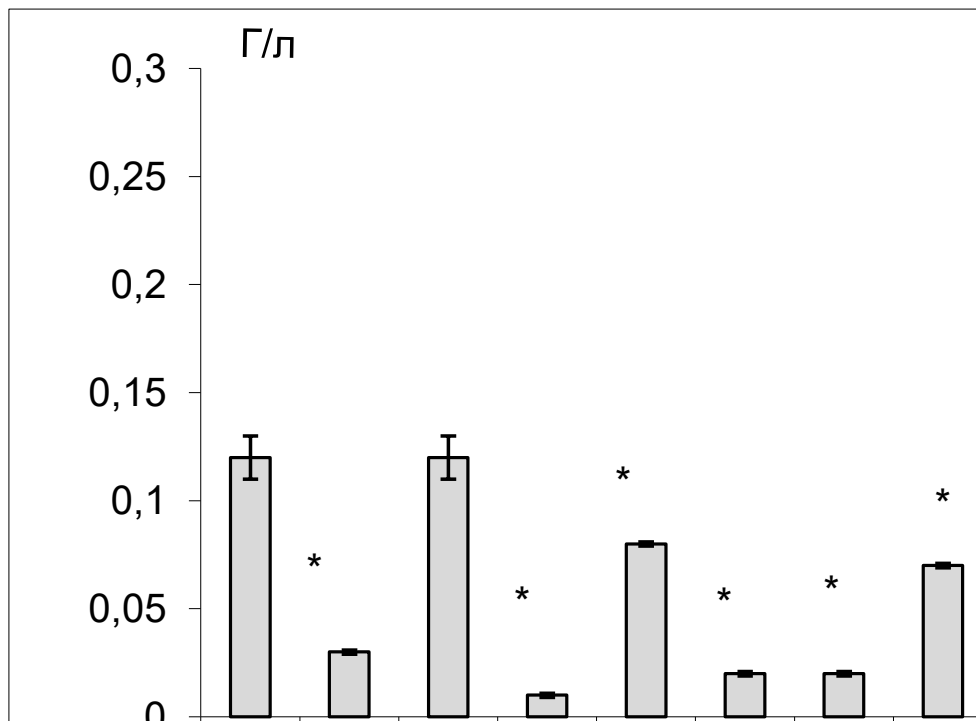


Рис. 3.8. Співставлення абсолютного вмісту еозинофілів у крові при різних формах запалення ОЧП.

Примітки: 1) ГМ – гострий мезаденіт, АІ – гострий апендицит, ускладнений апендикулярним інфільтратом, ГФА - гострий флегмонозний апендицит, ГГА - гострий гангренозний апендицит, АТ - абдомінальний туберкульоз, ГКХ - гострий калькульозний холецистит; ГКХ-ГСУ - гострий калькульозний холецистит з гнійно-септичними ускладненнями; 2) * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); 3) # – різниця вірогідна по відношенню до значення у групі з ГФА ($p < 0,05$).

Таким чином, з отриманих результатів, проаналізувавши показники абсолютної кількості циркулюючих лейкоцитів, можемо зробити висновок, що при гострих запальних неспецифічних абдомінальних захворюваннях, якими є гострий мезаденіт та гострий калькульозний холецистит, спостерігається збільшення загальної кількості лейкоцитів за рахунок нейтрофільних гранулоцитів. Відомо, що нейтрофіли є клітинами першої лінії імунного захисту при вторгненні патогену, високочутливими до різноманітних стресових ситуацій, порівняно з іншими клітинами імунної системи [341].

Активовані нейтрофільні гранулоцити виділяють ряд прозапальних цитокінів, вони здатні презентувати антиген у комплексі з молекулами МНС класу II і активувати таким чином Т-лімфоцити [451]. При репаративних процесах нейтрофіли беруть активну участь у відновленні тканин, активуючись до альтернативного фенотипу (N2) [389, 391, 406].

При ускладнених формах гострого запалення, таких як ГКХ-ГСУ, ГФА, ГГА, також встановлено підвищену абсолютну кількість сегментоядерних нейтрофілів та паличкоядерних нейтрофілів, значне зниження кількості еозинофілів порівняно з контролем та гострими запальними процесами без ускладнень.

3.1.2. Інтегральні гематологічні індекси у хворих на запальні процеси органів черевної порожнини.

Аналіз показників загальноклінічного дослідження крові лише за порівнянням з референтним значенням часто є малоінформативним. У зв'язку з цим значення набуває використання діагностичних та прогностичних можливостей інтегральних гематологічних індексів. Певні поєднання показників гемограми відображають інтегральні характеристики гомеостатичних систем організму, які формують його неспецифічні адаптаційні реакції [92].

Тому було проведено розрахунки інтегральних гематологічних індексів у обстежених осіб з різними патологіями, які характеризують як імунну реактивність, так і стан ендогенної інтоксикації організму.

Згідно класифікації Т.В. Овсяннікової (2007) [118] гематологічні індекси можна розділити на групи: 1) індекси які характеризують активність запалення, 2) індекси неспецифічної реактивності, 3) індекси інтоксикації.

Серед гематологічних індексів можна виділити такі, що в загальному характеризують активність гуморального та клітинного імунітету, дають уявлення про характер запального процесу, його генез. Серед них виділяють індекс зсуву лейкоцитів крові (ІЗЛК), індекс співвідношення нейтрофілів до

лімфоцитів (ІСНЛ), лімфоцитів до моноцитів (ІСЛМ), лімфоцитарно гранулоцитарний індекс (ІЛГ), співвідношення нейтрофілів до моноцитів (ІСНМ). Результати обчислення цих індексів представлені на рис. 3.9.

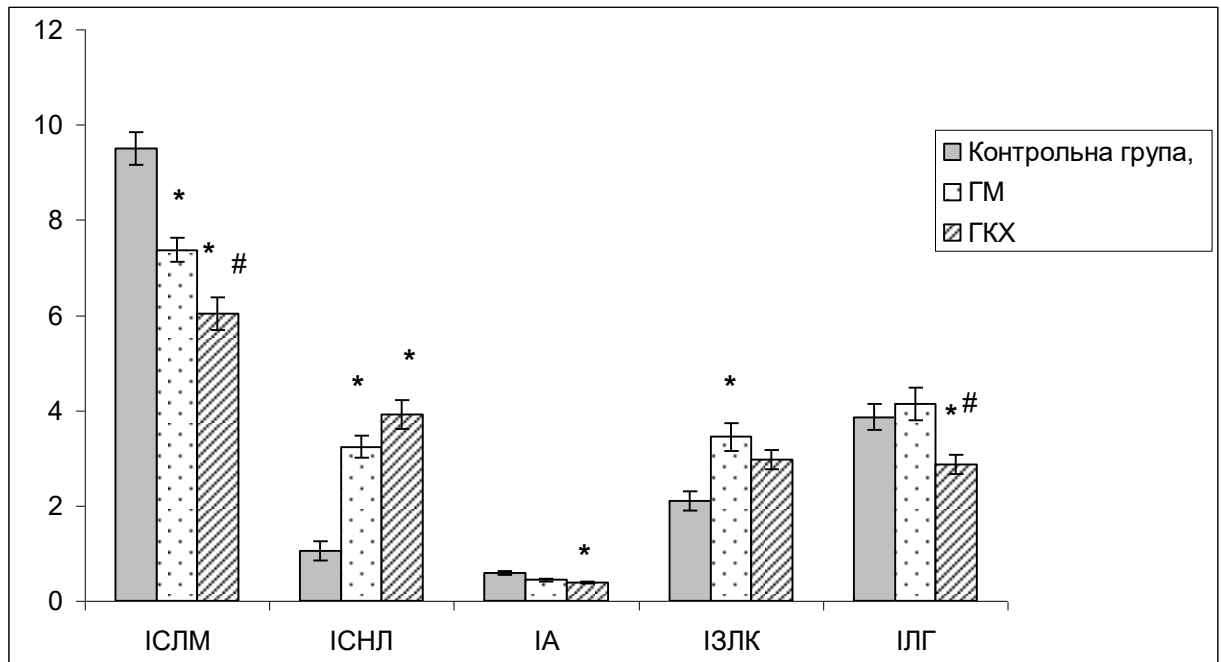


Рис. 3.9. Гематологічні індекси при неускладнених гострих запальних процесах органів черевної порожнини.

Примітки: * - вірогідність відмінності в порівнянні з показником контрольної групи ($p < 0,05$); # - вірогідність відмінності у порівнянні з показниками хворих на ГМ ($p < 0,05$); ІСНМ – індекс співвідношення нейтрофілів до моноцитів, ІСНЛ - індекс співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів, ІА – індекс адаптації, ІЗЛК – індекс зсуву лейкоцитів крові, ІЛГ – лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс.

Встановлено, що при гострому мезаденіті значення ІЗЛК становило $3,44 \pm 0,3$ і було у 1,6 рази більшим, а при ГКХ ($2,96 \pm 0,2$) у 1,4 рази більшим від показника контролю $2,09 \pm 0,2$. Відомо, що при активному запальному процесі цей індекс підвищується. ІЗЛК є маркером реактивності організму при гострому запальному процесі [183].

Індекс співвідношення лімфоцитів та моноцитів (ІСЛМ) відображає відношення афекторної та ефекторної ланки імунітету. При гострому мезаденіті

значення ІСЛМ становило $(7,37 \pm 0,5)$ і було на 22% нижчим, а при ГКХ становило $(6,03 \pm 0,6)$ і було на 36% нижчим порівняно з контрольним значенням $(9,5 \pm 0,88)$ ($p < 0,05$).

Значення ІСНМ при ГМ становило $(27,3 \pm 2,1)$ і було на 50% більшим, а при ГКХ дорівнювало $(19,0 \pm 1,5)$ не відрізнялося від показника в контрольній групі $(18,2 \pm 1,2)$ ($p < 0,05$).

Значення ІСНЛ при ГМ дорівнювало $(3,23 \pm 0,23)$, а при ГКХ $3,92 \pm 0,3$ було у 3 рази більшим порівняно з контрольним значенням $(1,05 \pm 0,21)$ ($p < 0,05$).

Показник ІА при гострому мезаденіті становив $0,44 \pm 0,03$ і був на 24% нижчим, а при ГКХ $(0,39 \pm 0,02)$ на 34% нижчим порівняно з контролем $(0,58 \pm 0,04)$ ($p < 0,05$).

Показник ІЛГ при гострому мезаденіті становив $4,13 \pm 0,34$ і не відрізнявся від контрольного значення $(3,86 \pm 0,28)$, а при ГКХ дорівнював $(2,87 \pm 0,2)$ і був на 26% нижчим порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Результати обчислення відповідних індексів, які характеризують інтоксикацію при гострому запаленні ОЧП представлені у таблиці 3.6.

Встановлено, що при гострому мезаденіті показник ЛШ був вірогідно у 2 рази більшим порівняно з контролем. При ГКХ у 1,5 рази більшим порівняно з контролем і на 30% більшим ніж при ГМ ($p < 0,05$). Збільшення значення цього індексу свідчить про зростання ендогенної інтоксикації при гострих запальних абдомінальних процесах, яка, згідно показника ЛШ, більш виражена при холециститі. Це можна пов'язати із додатковою інтоксикацією, яка виникає внаслідок обтурації жовчного міхура.

Інший індекс – ЯІ, запропонований Г.Д. Даштаянц, також відображає ступінь ендотоксикозу і відповідно важкість патологічного процесу. Нами було встановлено, що при ГМ був у 6 разів більшим, а при ГКХ у 2,5 рази більшим порівняно з контрольними значеннями ($p < 0,05$). Згідно шкали важкості ендотоксикозу [183]. ЯІ в межах 0,08–0,3 свідчить про задовільний стан хворого.

Таблиця 3.6

Деякі інтегральні гематологічні індекси при неускладнених неспецифічних гострих запальних процесах органів черевної порожнини, (M±m)

Показник	Групи обстежених		
	Контрольна група, n=36	Хворі на гострий мезаденіт, n=23	Хворі на гострий калькульозний холецистит, n=50
ЛШ	1,5±0,02	3,28±0,34*	2,30 ± 0,18* #
ЯІ	0,02±0,001	0,12±0,02*	0,05± 0,002* #
ІЛІgG	0,85±0,07	1,68±0,12*	1,35±0,13*
ЗІ	4,68±0,39	5,82±0,48*	4,2±0,39 #

Примітки: * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГМ ($p < 0,05$); ЛШ – лейкоцитарний індекс інтоксикації, ЯІ – ядерний індекс, ЗІ – загальний індекс, ІЛІgG – індекс відношення лейкоцитів крові до концентрації ІgG.

Показник ІЛІgG у групі ГМ був у 1,9 рази більшим, а у групі ГКХ у 1,6 рази більшим порівняно з контролем ($p < 0,05$). Значення ЗІ у групі хворих на гострий мезаденіт було на 24% більшим ($p < 0,05$), а у групі з ГКХ на 10% порівняно з контролем.

На рис. 3.10. графічно зображено ступінь змін інтегральних гематологічних індексів при гострих запальних процесах в черевній порожнині. У результаті аналізу даних, можемо зробити висновок, що серед обчислених індексів найбільш чутливими виявилися ЛШ та ЯІ, значення яких змінилося у 6 разів ЯІ та ЛШ у 2,2 рази при ГМ, у меншій мірі чутливим є ІЛІgG.

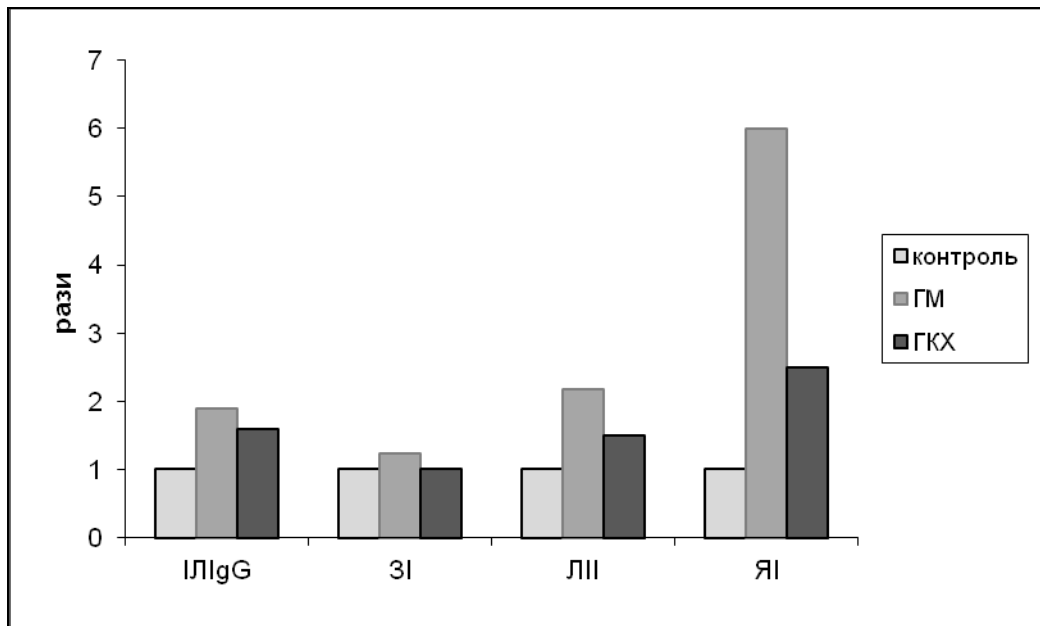


Рис. 3.10. Ступінь змін основних гематологічних індексів при гострих запальних процесах органів черевної порожнини.

Примітки: ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації, ЯІ – ядерний індекс, ЗІ – загальний індекс, ІІІgG – індекс відношення лейкоцитів крові до концентрації ІgG, ГМ – гострий мезаденіт, ГКХ – гострий калькульозний холецистит.

Також було проведено розрахунки інтегральних гематологічних індексів у обстежених осіб з ускладненими формами запалення ОЧП. Результати представлені у таблиці 3.7.

Встановлено, що при ГФА ЛІІ був у 3,6 раза більшим від контролю, а ядерний індекс – у 5,5 раза більшим, індекс ІІІgG - у 2,2 раза більшим від контролю ($p < 0,05$).

При ГГА значення індексів ЛІІ та ЯІ були у 4,5 раза більшими від контрольного значення ($p < 0,05$). Індекс ІІІgG був у 2,3 раза більшим від контролю ($p < 0,05$).

Якщо порівнювати гангренозну форму гострого апендициту з флегмонозною, то значення ЛІІ при ГГА було на 25,6% більшим від показника при ГФА ($p < 0,05$). ЛІІ є показником, який характеризує вираженість реакції лейкоцитів на прояви запалення в тканинах [183].

Таблиця 3.7.

Інтегральні гематологічні індекси при деструктивних та ускладнених неспецифічних гострих запальних процесах органів черевної порожнини, (M±m)

Групи обстежених	Показники			
	ЛШ	ЯІ	ІЛІgG	ЗІ
Контрольна група, n=36	1,5±0,02	0,02±0,001	0,85±0,07	4,68±0,39
Гострий флегмонозний апендицит, n=41	5,37±0,4*	0,11±0,01*	1,84±0,12*	4,01±0,32
Гострий гангренозний апендицит, n=15	6,75±0,5*#	0,09±0,001*	1,96±0,2*	4,31±0,32
ГКХ з гнійно-септичними ускладненнями n=15	8,70±0,18*#	0,15±0,01*#	2,25±0,12*#	4,21±0,21
Апендикулярний інфільтрат, n=15	2,99±0,19*#	0,06±0,002*#	1,25±0,1*	4,37±0,38

Примітки: * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГФА ($p < 0,05$); ЛШ – лейкоцитарний індекс інтоксикації, ЯІ – ядерний індекс, ЗІ – загальний індекс, ІЛІgG – індекс відношення лейкоцитів крові до концентрації ІgG.

При апендикулярному інфільтраті ЛШ збільшений у 2 рази, ЯІ – у 3 рази, індекс ІЛІgG – на 47% більшими від контрольного значення ($p < 0,05$). Одночасно ЛШ є нижчим ніж при ГФА у 1,8 рази і у 2,26 рази ніж при ГГА ($p < 0,05$), що свідчить про менш виражену лейкоцитарну реакцію на запалення. Нижчим порівняно зі значеннями при ГФА та ГГА є й значення індексу ІЛІgG, однак на 47% більше порівняно з контролем.

При гнійно-септичних ускладненнях ГКХ значення ЛШ є у 5,7 рази більшим від контрольного, але на 29% менше порівняно з гангренозною формою апендициту ($p < 0,05$). Значно збільшений ЯІ, який залежить від вмісту молодих форм гранулоцитів, відсоток яких найвищим був при цій формі

запалення. Значення індексу ІІІgG, який відображає співвідношення клітинних факторів імунітету (лейкоцитів) і гуморальних (концентрації імуноглобуліну G) при ГКХ-ГСУ було у 2,6 раза більшим від контролю, у 1,2 раза більшим порівняно з ГФА, у 1,8 раза більшим від значення при ГГА.

У таблиці 3.8. представлені результати обчислення індексів співвідношення різних популяцій лейкоцитів у крові при запаленні ОЧП.

Таблиця 3.8.

Гематологічні індекси, які відображають реактивність організму при деструктивних та ускладнених неспецифічних гострих запальних процесах органів черевної порожнини, (M±m)

Показник	Групи обстежених				
	Контрольна група, n=36	Хворі на ГФА, n=41	Хворі на ГГА, n=15	Хворі на ГА-АІ, n=15	Хворі на ГКХ-ГСУ n=55
ІСЛМ	9,5±0,88	8,91±0,7	10,14±1,2	6,35±0,7*	6,80±0,7*
ІСНМ	18,2±1,2	42,05±1,6*	48,3±3,8*	22,41±2,3*	34,50±0,60*
ІСНЛ	2,30±0,21	7,84±0,5*	10,37±0,78*	3,73±0,3*	9,01±0,04*
ІА	0,58±0,04	0,23±0,01*	0,25±0,02*	0,34±0,03*	0,22±0,01*
ІЗЛК	2,16±0,2	5,78±0,4*	6,75±0,5*	3,1±0,2*	2,97 ± 0,15
ІЛГ	4,89±0,15	2,16±0,2*	2,35±0,2*	3,13±0,2*	3,12±0,18*

Примітки: * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі (p<0,05); # – різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГФА (p<0,05); ІСЛМ - співвідношення лімфоцитів до моноцитів, ІСНМ – індекс співвідношення нейтрофілів до моноцитів, ІСНЛ - індекс співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів, ІА – індекс адаптації, ІЗЛК – індекс зсуву лейкоцитів крові, ІЛГ – лімфоцитарно-гранулоцитарний індекс.

Згідно з проведеними розрахунками, співвідношення ІСЛМ вірогідно нижче на 33% при АІ та ГКХ-ГСУ, що свідчить про зростання ролі моноцитів

при цих патологіях. При ГФА та ГГА співвідношення не відрізнялося вірогідно від контролю та між групами.

Співвідношення нейтрофільних гранулоцитів різного ступеню зрілості до моноцитів при запаленні ОЧП значно зростає порівняно з контролем. При ГФА індекс ІСНМ був у 2,3 раза більшим, при ГГА – у 2,7 раза більшим, при ГКХ-ГСУ – у 1,9 раза вищим порівняно з контролем ($p < 0,05$). Менше значення мав цей індекс при АІ – у 1,2 раза більше контролю ($p < 0,05$).

Індекс ІСНЛ мав високі значення при деструктивних формах апендициту: у 3,4 раза більше при ГФА та у 4,5 раза більше при ГГА, при ГКХ-ГСУ – у 3,9 раза більше порівняно з контролем ($p < 0,05$). При АІ значення ІСНЛ було у 1,6 раза більшим від контролю ($p < 0,05$).

Результати обчислення інтегральних гематологічних індексів у хворих на абдомінальний туберкульоз представлені у таблиці 3.9.

Таблиця 3.9.

Деякі інтегральні гематологічні індекси при абдомінальному туберкульозі, ($M \pm m$)

Показник	Групи обстежених	
	Контрольна група, n=36	Хворі на АТ, n=60
ЛП	1,5±0,02	1,73±0,1
ЯІ	0,02±0,001	0,16±0,01*
ІЛІgG	0,85±0,07	1,19±0,1*
ІЛГ	4,89 ± 0,15	4,87±0,4
ЗІ	4,68±0,39	6,06±0,5*

Примітка: * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$).

Виявлено, що при абдомінальному туберкульозі значення ЯІ було у 8 разів більшим, значення ІЛІgG у 1,4 раза більшим, значення ЗІ – у 1,3 раза більшим порівняно з контролем ($p < 0,05$). ЛП не відрізнявся від показника контролю. Порівняння інтегральних гематологічних індексів при

абдомінальному туберкульозі та при гострому флегмонозному апендициті виявило відмінності при хронічному та гострому запаленні ОЧП (рис. 3.11).

Так ЛШ набував значно вищих значень при ГФА, а при АТ значення ЛШ не відрізнялося від контрольного, що свідчить про більш виражену інтоксикацію при флегмонозній формі гострого апендициту порівняно з абдомінальним туберкульозом. У 1,5 раза більшим виявилось значення індексу ІЛІgG при гострому запаленні, порівняно з абдомінальним туберкульозом. ($p < 0,05$).

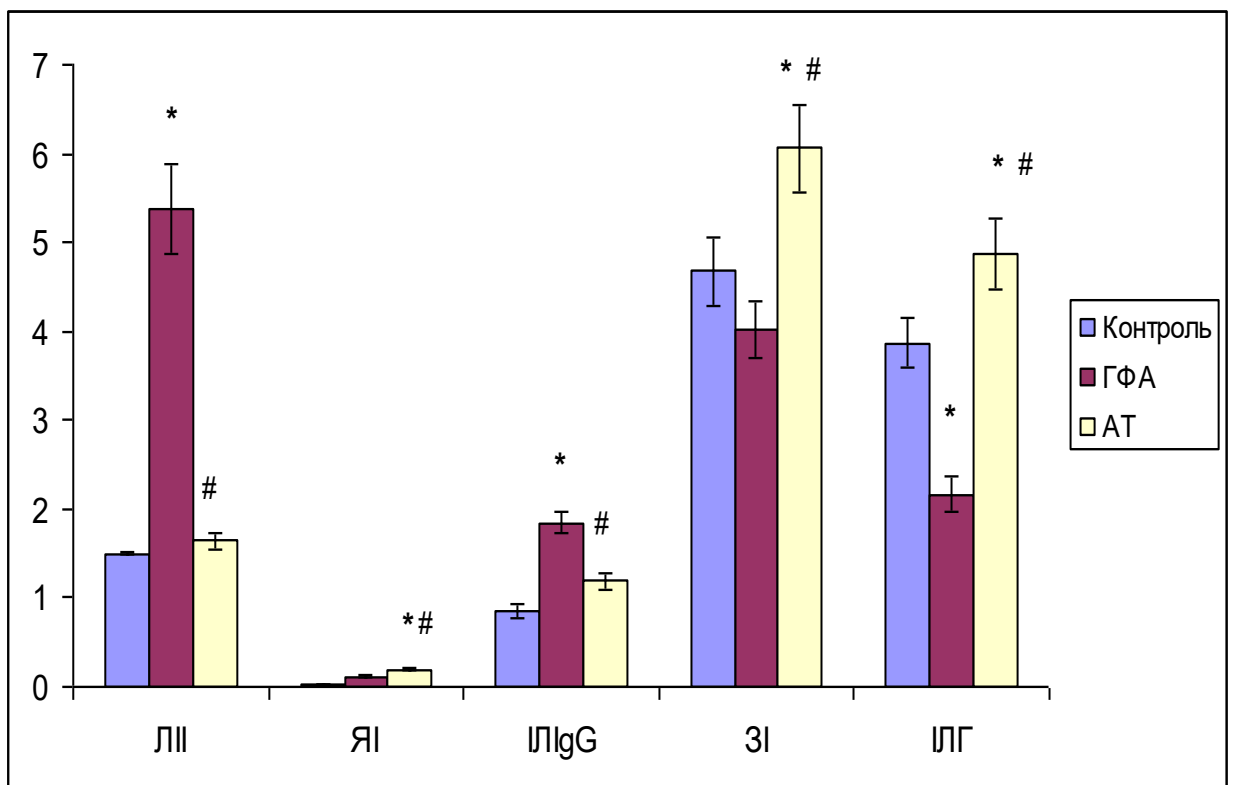


Рис. 3.11. Порівняння деяких інтегральних гематологічних індексів при абдомінальному туберкульозі та при гострому флегмонозному апендициті.

Примітки: * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГФА ($p < 0,05$).

І навпаки, значення ЗІ та індексу ІЛГ при абдомінальному туберкульозі було більшим від показників при ГФА відповідно у 1,5 та 2,25 раза ($p < 0,05$), що вказує на вираженість лімфоцитарної реакції при хронічному запаленні порівняно з гострим запаленням. У 2 рази нижчими за контрольне значення

були показники ІСЛМ та ІСНМ, що вказує також на зростання частки моноцитів у лейкоформулі при абдомінальному туберкульозі (табл. 3.10.)

Таблиця 3.10.

Гематологічні індекси, які відображають реактивність організму при абдомінальному туберкульозі, (M±m)

Показник	Групи обстежених	
	Контрольна група, n=36	Хворі на абдомінальний туберкульоз, n=60
ІСЛМ	9,5±0,88	4,92±0,4*
ІСНМ	18,2±1,2	9,22±0,8*
ІСНЛ	2,30 ± 0,21	2,4±0,18
ІЗЛК	2,19±0,2	1,95±0,1
ІА	0,58±0,04	0,53±0,04

Примітка: * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$).

При порівнянні індексів ІСЛМ, ІСНМ, ІЗЛК, у хворих на АТ та ГФА встановлено, що при АТ значення цих індексів були значно нижчими від показників при гострому флегмонозному апендициті (рис. 3.12). Це може свідчити про інтенсивну імунозапальну реакцію при гострому деструктивному процесі, у той час як при хронічному специфічному запаленні ця реакція менше виражена.

Таким чином розрахунок гематологічних індексів більш дає можливість побачити співвідношення різних фракцій лейкоцитів і оцінити зсув імунної реакції та її інтенсивність. Гематологічні індекси можуть допомогти у диференційній діагностиці гострого запалення та хронічного туберкульозного запалення у черевній порожнині.

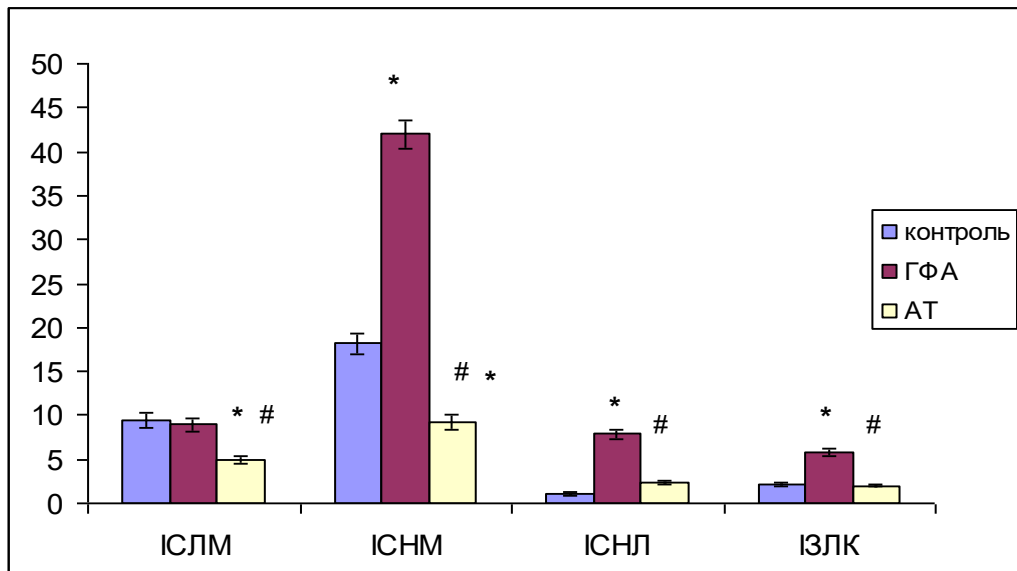


Рис.3.12. Порівняння деяких інтегральних гематологічних індексів при абдомінальному туберкульозі та при гострому флегмонозному апендициті.

Примітки: * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГФА ($p < 0,05$).

У сучасній науковій літературі багато публікацій про встановлення діагностичної та прогностичної чутливості індексу адаптації та індексу співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів (NLR – neutrophil to lymphocyte ratio) при різних патологіях, і при гострому апендициті, зокрема [165, 388, 390, 424]. Було проведено відповідні розрахунки NLR у групах обстежених і провели порівняння з індексом адаптації.

На рис. 3.13. зображене порівняння значень індексу адаптації, який розраховується, як співвідношення відносної кількості лімфоцитів до сегментоядерних нейтрофільних гранулоцитів, при різних формах запалення ОЧП.

Як було викладено вище, нейтрофіли та лімфоцити є основними ефektorними популяціями лейкоцитів при запаленні ОЧП. Із збільшенням частки нейтрофілів та зменшенням частки лімфоцитів у лейкоформулі при гострому запаленні, індекс адаптації значно зменшувався порівняно з

контролем. При хронічному запаленні (абдомінальний туберкульоз) ІА не відрізнявся від контролю. Значно знижений ІА виявлено при деструктивних формах гострого апендициту та при гнійно-септичних ускладненнях ГКХ.

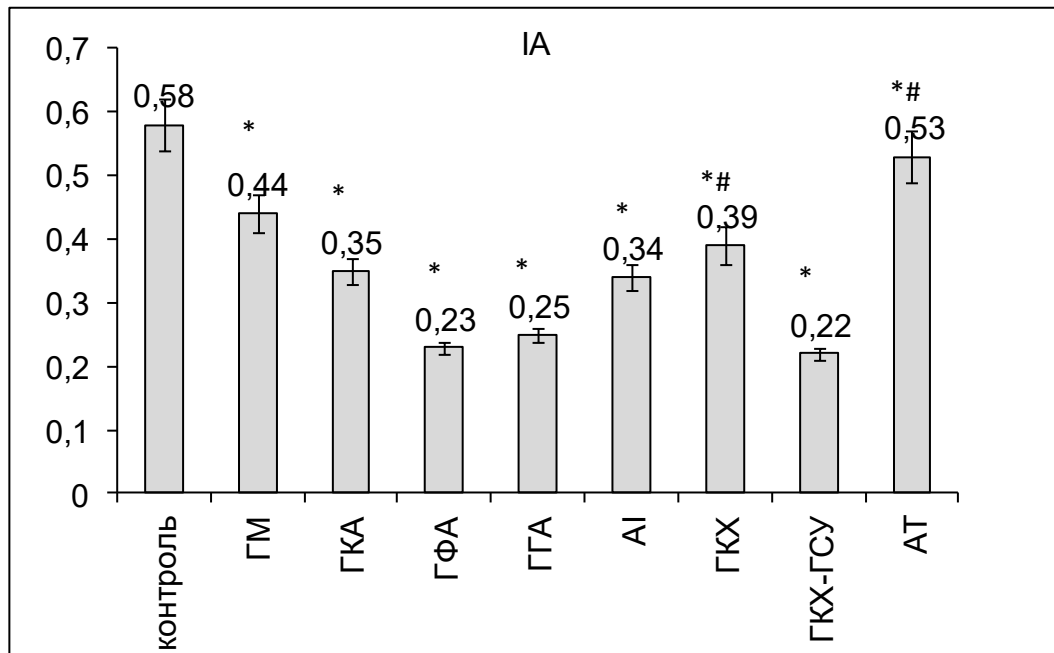


Рис. 3.13. Порівняння індексу адаптації (ІА) при різних формах запалення ОЧП.

Примітки: ГМ – гострий мезаденіт, ГКА - гострий катаральний апендицит, ГФА - гострий флегмонозний апендицит, ГГА - гострий гангренозний апендицит, АІ – гострий апендицит, ускладнений апендикулярним інфільтратом, ГКХ - гострий калькульозний холецистит; ГКХ-ГСУ - гострий калькульозний холецистит з гнійно-септичними ускладненнями; АТ - абдомінальний туберкульоз; * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГФА ($p < 0,05$).

В наукових публікаціях зустрічається індекс, який відображає співвідношення абсолютної кількості нейтрофілів до лімфоцитів (neutrophil to lymphocyte ratio NLR) [390, 424]. Було проведено відповідні розрахунки у хворих з гострими абдомінальними захворюваннями та абдомінальним туберкульозом. Результати представлені на рис. 3.14.

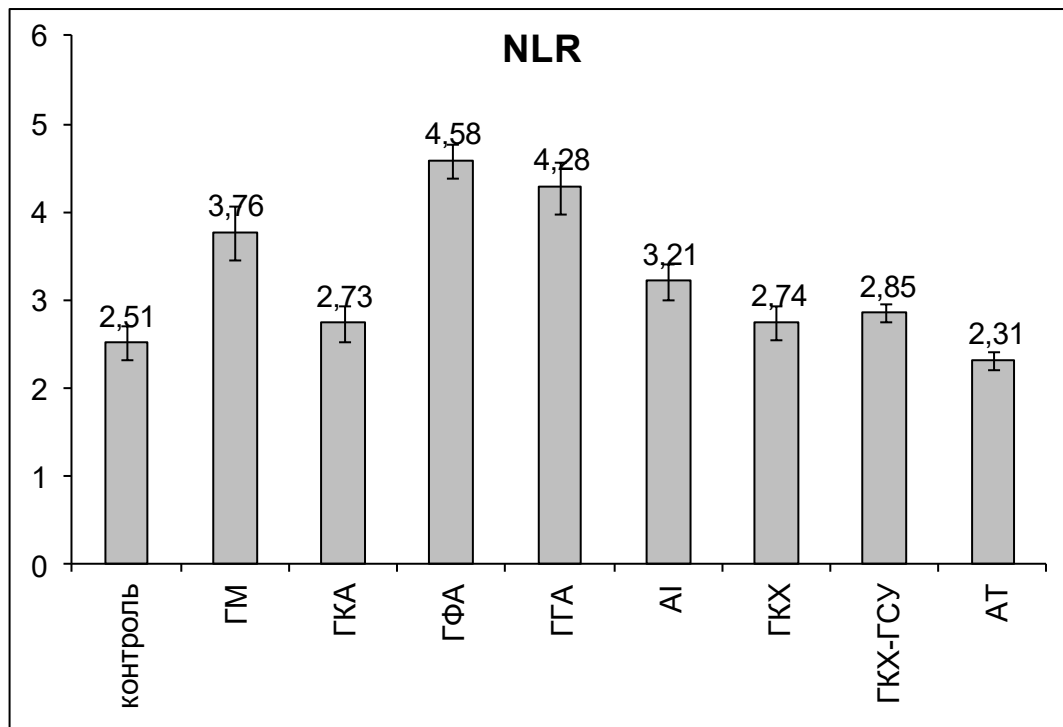


Рис. 3.14. Порівняння індексу NLR при різних формах запалення ОЧП.

Примітки: ГМ – гострий мезаденіт, ГКА - гострий катаральний апендицит, ГФА - гострий флегмонозний апендицит, ГГА - гострий гангренозний апендицит, АІ – гострий апендицит, ускладнений апендикулярним інфільтратом, ГКХ - гострий калькульозний холецистит; ГКХ-ГСУ - гострий калькульозний холецистит з гнійно-септичними ускладненнями; АТ-абдомінальний туберкульоз.

Виявлено, що найвищих значень індекс NLR досягає у групі хворих на деструктивні форми гострого апендициту ($4,85 \pm 0,21$ при ГФА та $4,28 \pm 0,18$ при ГГА), що свідчить про зменшення кількості циркулюючих лімфоцитів порівняно з нейтрофільними гранулоцитами. У групі хворих на апендикулярний інфільтрат значення NLR було на 28 % більшим від контрольного значення, і у 1,4 раза меншим порівняно з групою ГФА ($p < 0,05$). При катаральній формі гострого апендициту $NLR = 2,73 \pm 0,12$

У хворих на гострий калькульозний холецистит не так виражене зниження кількості лімфоцитів, що підтверджує значення індексу NLR $2,74 \pm 0,14$, яке не відрізнялося від контрольного значення.

При гострому мезаденіті NLR = $3,76 \pm 0,12$ було у 1,5 раза більшим від контролю ($p < 0,05$) та не відрізнялося від показника при апендикулярному інфільтраті. Можливо це пов'язане тим, що при цих формах гострого запалення виражені процеси інфільтрації тканин нейтрофілами.

Якщо порівняти індекс адаптації Л.Х. Гаркаві, який обчислюється як співвідношення процентного вмісту лімфоцитів до нейтрофілів у формулі крові, та індекс NLR, який обчислюють як співвідношення абсолютної кількості нейтрофілів до лімфоцитів, то за своїм фізіологічним змістом вони тотожні: характеризують функціональний стану імунітету, співвідношення його неспецифічної та специфічної ланки. Однак, математично, індекс NLR відображає співвідношення циркулюючих клітин цих популяцій у крові, він залежить від загальної кількості лейкоцитів, а ІА – лише їх відсоткове співвідношення. Тому, при співставленні цих двох індексів бачимо, що при ГКХ-ГСУ ІА є дуже низьким і свідчить про лімфопенію, у той час як індекс NLR не відрізняється від контрольного значення і свідчить, що співвідношення між клітинами лімфоїдними та нейтрофілами не порушене, зважаючи на лейкоцитоз $11,00 \pm 0,91$ Г/л.

У роботах вітчизняних та зарубіжних авторів показано ефективність використання індексу адаптації для оцінки функціонального стану імунної системи. Так у роботі [5] зроблено висновок, що індекс адаптації (співвідношення процентного вмісту лімфоцитів до нейтрофілів у крові) адекватно відображає функціональний статус імунної системи пацієнтів з онкологічною патологією и може використовуватися для контролю за станом імунної системи в умовах пухлинного росту.

Таким чином, у результаті вивчення особливостей змін основних гематологічних індексів при гострих запальних захворюваннях без ускладнень і з гнійно-септичними ускладненнями та при абдомінальному туберкульозі,

встановлено вірогідну різницю між показниками в залежності від типу запалення та від патоморфологічної форми. Серед інтегральних гематологічних індексів, які вірогідно знижені при абдомінальному туберкульозі можна виділити ІСНМ та ІСЛМ. При гнійно-септичних ускладненнях та при гангренозній формі запалення особливо відрізнялися від контролю (значно збільшені) ЛП, ЯІ та співвідношення ІСНМ, ІСНЛ. Розрахунок інтегральних гематологічних індексів може бути застосований для скринінгової оцінки функціонального стану імунітету при запаленні ОЧП.

3.1.3. Загальні неспецифічні адаптаційні реакції у хворих на запальні процеси органів черевної порожнини.

Для можливості порівняння характеру та типів ЗНАР було проведено обстеження 36 здорових осіб. Встановлено, що в здорових осіб реакція орієнтування спостерігалась у 70% обстежених, реакція спокійної активації у 30% обстежених. Ці реакції є фізіологічними для здорового організму [35, 160].

Результати досліджень у групі з гострим мезентеріальним лімфаденітом представлені на рис. 3. У результаті досліджень встановлено, що у хворих на ГМ у 28,5% випадків спостерігалася реакція орієнтування, у 21,4% - реакція спокійної активації, у 14,4 % - реакція підвищеної активації, і у решти 35,7 % - реакція стрес.

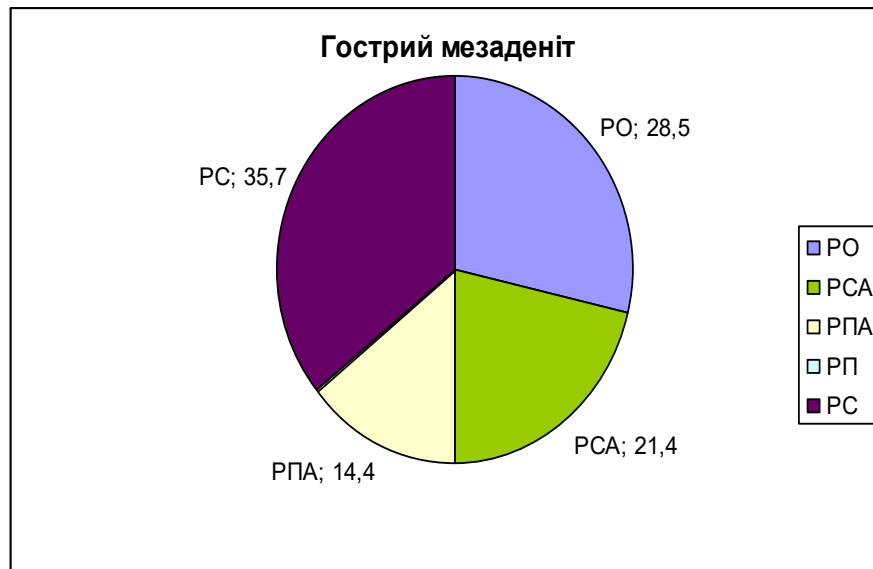


Рис. 3.15. Частота виявлення загальних адаптаційних реакцій у хворих на гострий мезентеріальний лімфаденіт, (%)

Примітки: РС - реакція стрес, РО – реакція орієнтування, РСА - реакція спокійної активації, РПА – реакція підвищеної активації.

Таким чином встановлено, що ГМ протікає у рівній мірі як на фоні реакцій еустресу, до яких відносять РСА та РПА, які виявлені у 35,8% випадів, такі і реакції дистресу (РП, РС) – 35,7%. У решти хворих на ГМ (25,8%) констатовано реакцію орієнтування (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Частота виявлення загальних адаптаційних реакцій у хворих на гострі абдомінальні захворювання, (%)

Типи ЗНАР	Хворі на ГМ, n=23	Хворі на ГКХ, n=50	Хворі на ГКХ- ГСУ, n=48
Реакція орієнтування	28,5	46	61
Реакції еустресу	35,8	16	1
Реакції дистресу	35,7	38	38

Примітки: ГМ - гострий мезаденіт, ГКХ – гострий калькульозний холецистит.

У хворих на ГКХ розвиваються 4 типи адаптаційних реакцій (рис. 3.16)



Рис. 3.16 Частота виявлення загальних адаптаційних реакцій у хворих на гострий калькульозний холецистит, (%)

Примітки: PC - реакція стрес, PO – реакція орієнтування, PCA - реакція спокійної активації, RPA – реакція підвищеної активації, RP – реакція переактивації.

У 16% обстежених встановлена адаптаційна реакція спокійної активації, яку відносять до реакції еустресу, і яка є найсприятливішою для перебігу патологічного процесу. Адаптаційні реакції дистресу (стрес – 34%, та переактивація – 4%) визначено у 38% хворих. Тобто, ЗНАР, які мають несприятливий потенціал для перебігу захворювання виявлялися в 2,4 раз частіше ніж адаптаційні реакції із сприятливим потенціалом.

При гнійно-септичних ускладненнях ГКХ у структурі адаптаційних реакцій виділяється три типи ЗНАР і переважає реакція орієнтування, встановлена у 61% обстежених.

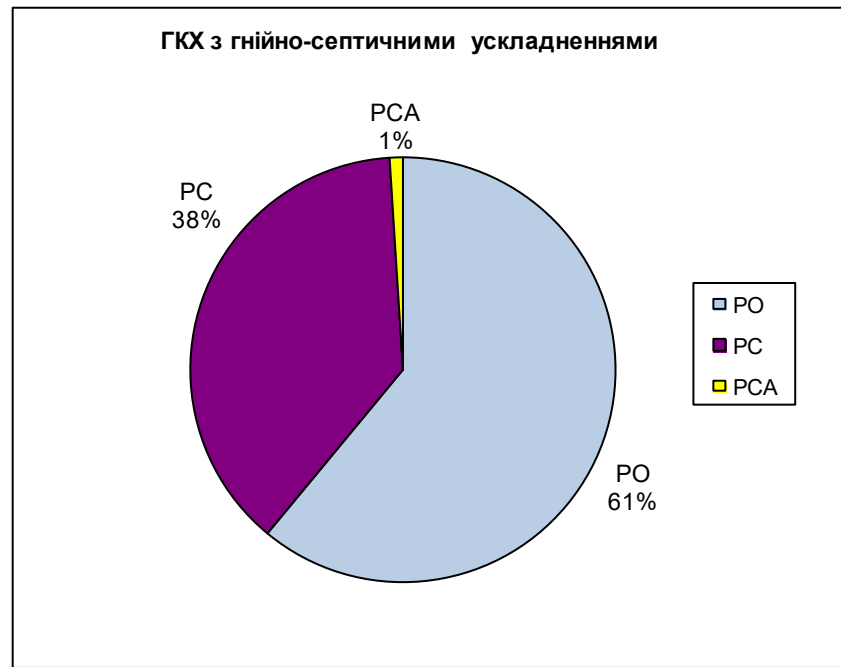


Рис. 3.17 Рис. Частота виявлення загальних адаптаційних реакцій у хворих на гострий калькульозний холецистит з гнійно-септичними ускладненнями, (%)

Примітки: PC - реакція стрес, PO – реакція орієнтування, PCA - реакція спокійної активації.

На нашу думку, за умов гнійних ускладнень при ГКХ формування цього типу ЗНАР свідчить про високу напруженість фізіологічних систем організму і пограничний стан, з ймовірним розвитком сепсису. У 38% обстежених встановлено реакцію стресу і лише у 1% хворих ускладнені форми ГКХ протікають на тлі реакції спокійної активації.

Найчастіше у групі ГКХ спостерігалася реакція орієнтування – у 46% обстежених. Реакцію орієнтування не відносять до жодної з груп, параметри функціонування органів та систем були переважно подібними до стресових, однак з меншими відхиленнями від норми [22, 3, 434]. Цю реакцію не відносять ні до сприятливих, ні до несприятливих адаптаційних реакцій організму. Характеризується вона незначною проліферацією лімфоїдної тканини та помірним збільшенням продукції глюко- та мінералокортикоїдів [3].

Порівняння з неускладненим перебігом ГКХ показало, що при ГКХ-ГСУ реакція орієнтування в 1,3 раза частіше зустрічається, а реакція спокійної активації виявляється в 16 разів менше, ніж при ГКХ.

На рис. 3.18. графічно представлено частоту виявлення ЗНАР при деструктивних формах та ускладнених формах гострого запалення черевної порожнини.

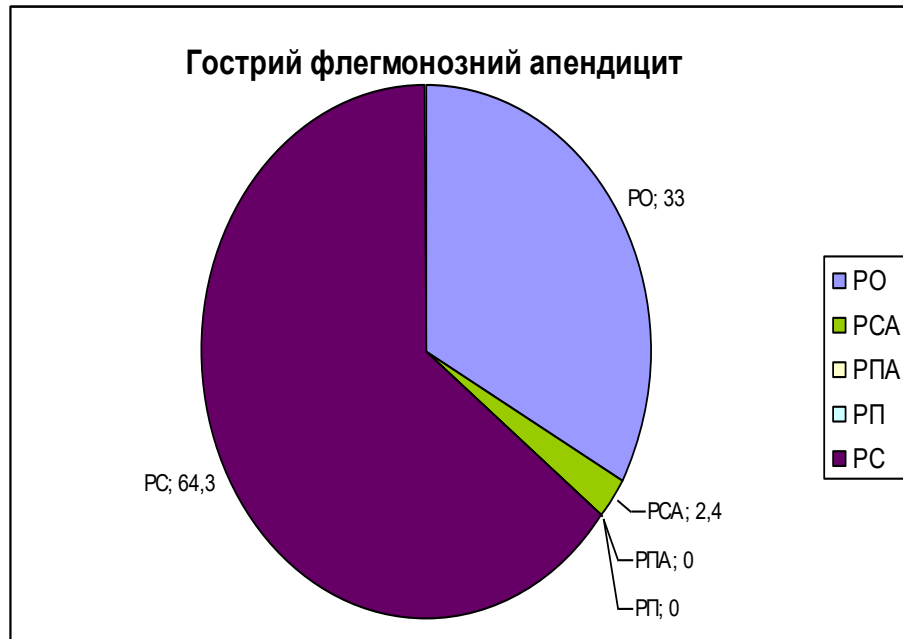


Рис. 3.18 Частота виявлення загальних адаптаційних реакцій у хворих на гострий флегмонозний апендицит, (%)

Примітки: PC - реакція стрес, PO – реакція орієнтування, PCA - реакція спокійної активації, RPA – реакція підвищеної активації, RP – реакція переактивації.

Інший розподіл ЗНАР виявився при деструктивних формах та ускладненому перебігу гострого запального процесу. Так при ГФА реакція орієнтування виявлялася у 33 % випадків, реакція стресу – у 64,3 % випадків, реакція спокійної активації – лише у 2,4 % хворих на ГФА. Реакція стресу зустрічалася удвічі частіше порівняно з реакцією орієнтування. Таким чином ГФА перебігає на фоні реакції стресу, що має несприятливий прогностичний характер. У хворих на гангренозну форму апендициту також переважала стрес реакція – 65% обстежених, реакція орієнтування – у 25% обстежених, реакція

спокійної активації – у 10% обстежених. Реакція стрес зустрічалася у 2,6 разів частіше порівняно з реакцією орієнтування (рис. 3.19).



Рис. 3.19 Частота виявлення загальних адаптаційних реакцій у хворих на гострий гангренозний апендицит, (%)

Примітки: PC - реакція стрес, PO – реакція орієнтування, PCA - реакція спокійної активації, RPA – реакція підвищеної активації, RP – реакція переактивації.

Стрес реакція характеризується значно зниженим рівнем лімфоцитів у крові і високим рівнем сегментоядерих нейтрофілів. На тлі інтоксикації, зумовленої деструктивними процесами, йде пригнічення органів кровотворення, зорема лімфоїдни що має несприятливе прогностичне значення.

При ускладненні гострого апендициту апендикулярним інфільтратом в обстежених осіб виявили лише два типи ЗНАР (рис. 3.20).

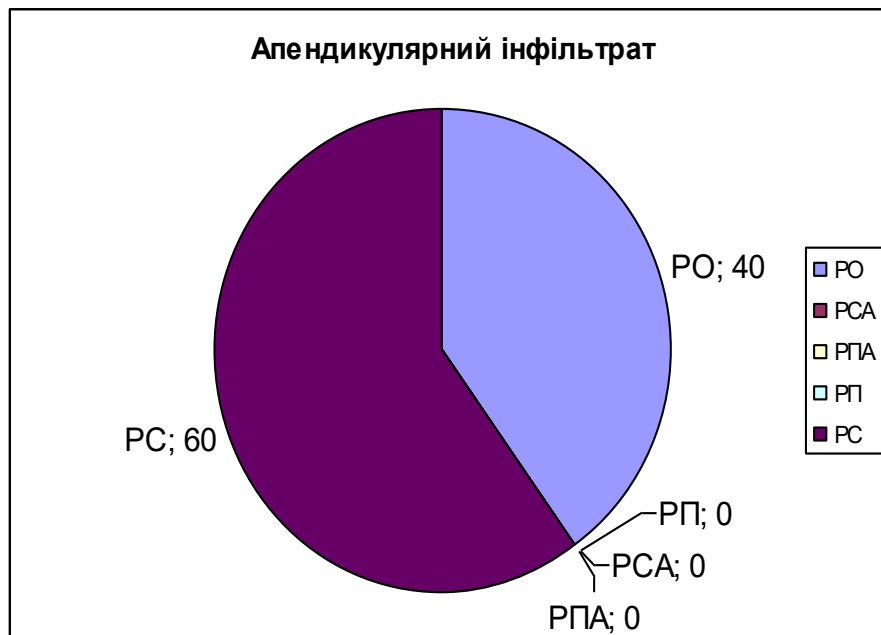


Рис. 3.20 Частота виявлення загальних адаптаційних реакцій у хворих на гострий апендицит, ускладнений апендикулярним інфільтратом, (%)

Примітки: PC - реакція стрес, PO – реакція орієнтування, PCA - реакція спокійної активації, RPA – реакція підвищеної активації, RP – реакція переактивації.

Реакція стресу виявилася у 60% хворих з АІ, а решту 40% склала реакція орієнтування. Реакція стресу зустрічалася у 1,5 рази частіше порівняно з реакцією орієнтування.

При аналізі частоти виявлення реакцій еустресу, дистресу та орієнтування було зроблено наступні узагальнення, представлені в таб л. 3.12

При ГФА реакції еустресу виявлялися лише у 2,4% хворих, при ГГА – у 10% випадків, а при АІ взагалі не зустрічалися (табл. 3.12). В цій групі захворювань переважала реакція стрес.

Таким чином, ускладнений гострий апендицит протікає на фоні несприятливих реакцій дистресу, а при неускладненому перебігу гострого запалення переважають реакції еустресу та орієнтування.

Таблиця 3.12

Частота виявлення загальних адаптаційних реакцій у хворих на гострі деструктивні та ускладнені абдомінальні захворювання, (%)

Частота виявлення певних типів ЗНАР, %	Групи обстежених			
	Хворі на ГМ, n=23	Хворі на ГФА, n=41	Хворі на ГГА, n=15	Хворі на ГА-АІ, n=15
Реакція орієнтування	28,5	33	25	40
Реакції еустресу	35,8	2,4	10	0
Реакції дистресу	35,7	64,3	65	60

Примітки: ГМ – гострий мезаденіт, ГГА – гострий гангренозний апендицит, ГФА – гострий флегмонозний апендицит, ГА-АІ – гострий апендицит усускладненений пендикулярним інфільтратом.

На рис. 3.21 представлено порівняння частоти виявлення різних типів адаптаційних реакцій при гострих абдомінальних захворюваннях та абдомінальному туберкульозі.

Виявлено, що фізіологічна реакція орієнтування зустрічалася при усіх типах гострого запального процесу на однаковому рівні 30-40% випадків. Інша фізіологічна реакція, спокійної активації, була представлена при ГМ, ГФА, ГГА та відсутня при ГА-АІ.

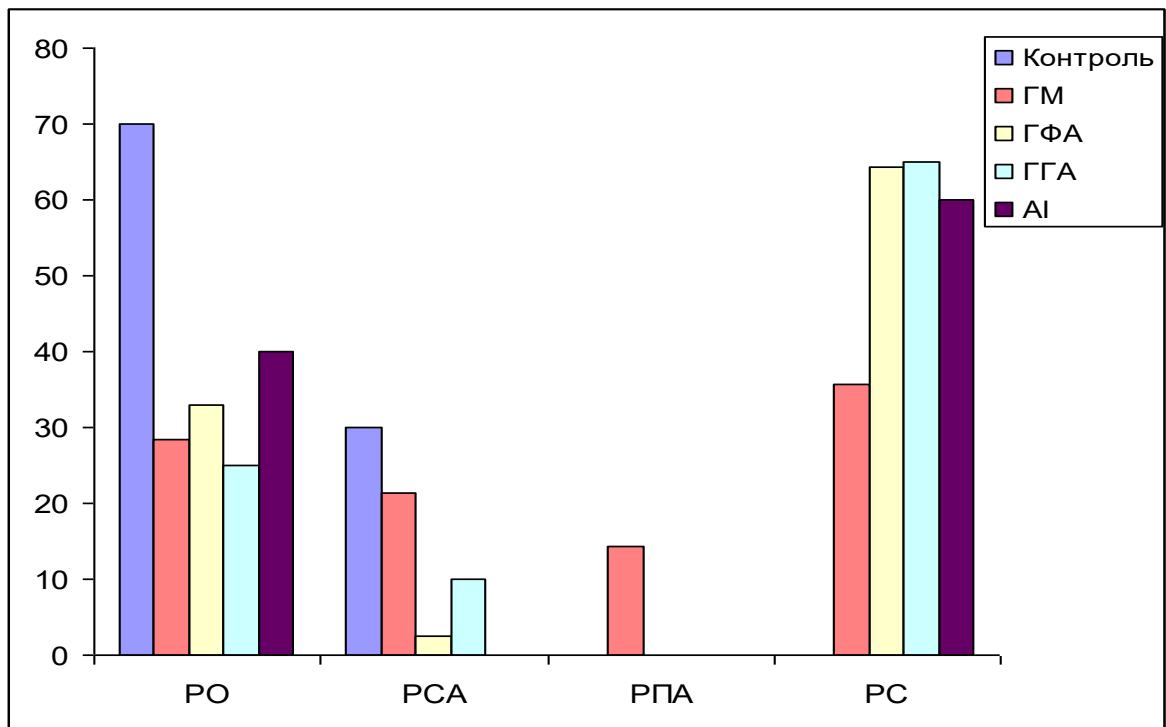


Рис. 3.21. Порівняльна характеристика частоти виявлення різних типів ЗНАР при простих, деструктивних та ускладнених формах гострого запального процесу в черевній порожнині.

Примітки: ГМ – гострий мезаденіт, ГГА – гострий гангренозний апендицит, ГФА – гострий флегмонозний апендицит, АІ – апендикулярний інфільтрат РС - реакція стрес, РО – реакція орієнтування, РСА - реакція спокійної активації, РПА – реакція підвищеної активації.

Реакція підвищеної активації, яка відноситься до реакцій еустресу, була виявлена лише при гострому мезаденіті. Реакція стресу виявлялася при усіх досліджуваних нозологіях і переважала при деструктивних та ускладнених формах гострого запалення.

Результати визначення частоти виявлення певного типу ЗНАР при абдомінальному туберкульозі представлені на рис. 3.22.

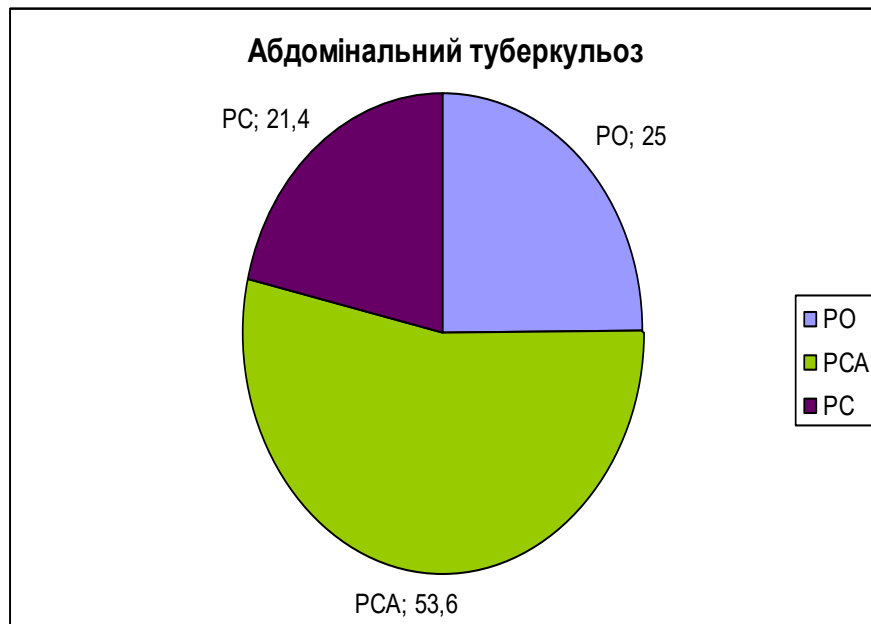


Рис. 3.22. Частота виявлення загальних адаптаційних реакцій у хворих на абдомінальний туберкульоз, (%)

Примітки: PC - реакція стрес, PO – реакція орієнтування, PCA - реакція спокійної активації.

У результаті проведеного аналізу встановлено, що абдомінальний туберкульоз, як хронічний запальний процес, протікає на тлі трьох типів ЗНАР: реакція спокійної активації, реакція орієнтування, реакція стресу. Слід відмітити, що згідно наших досліджень, при АТ серед ЗНАР переважала реакція спокійної активації, яка виявлялася у 53,6 % випадків хворих на АТ. Реакції стресу та орієнтування зустрічалися у 21,4 % та 25 % обстежених відповідно.

Порівняння абдомінального туберкульозу з гострим мезаденітом, гострим флегмонозним апендицитом (рис.3.23) виявило, що хронічне запалення перебігає на тлі реакції спокійної активації, найбільш фізіологічно сприятливої, у той час як гострий запальний процес деструктивної форми (ГФА) – на тлі стрес-реакції. При гострому мезентеріальному лімфаденіті однакова частота виявлення реакцій еустресу, дистресу та орієнтування (табл. 3.13.)

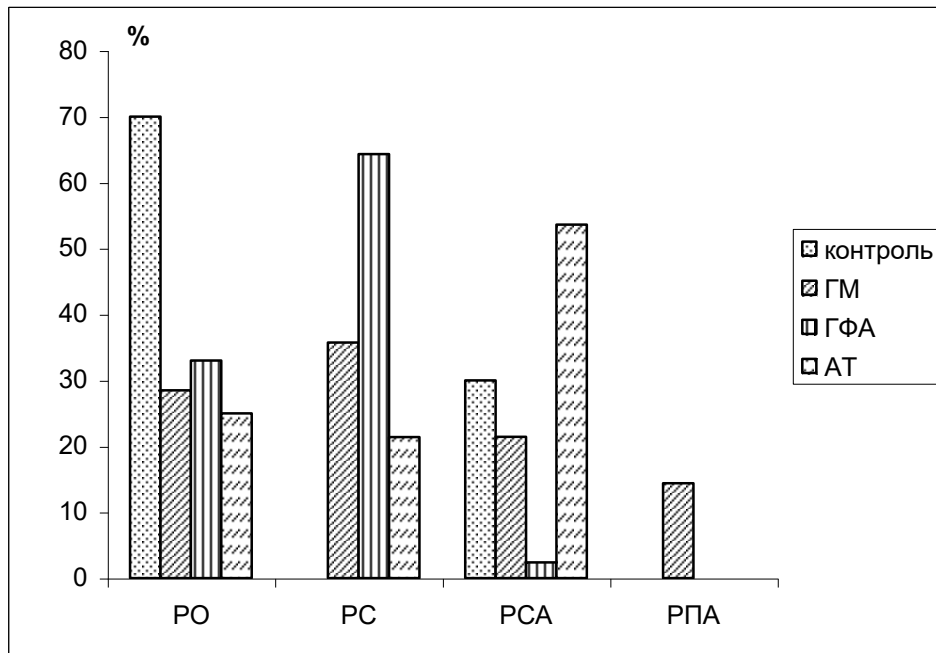


Рис.3.23. Співставлення частоти виявлення різних типів адаптаційних реакцій при гострому та хронічному запаленні ОЧП.

Примітки: РС - реакція стрес, РО – реакція орієнтування, РСА - реакція спокійної активації, РПА – реакція підвищеної активації.

Таблиця 3.13

Частота виявлення загальних адаптаційних реакцій у хворих на гострі запальні захворювання та абдомінальний туберкульоз, (%)

Типи ЗНАР	Хворі на ГМ, n=23	Хворі на ГФА, n=41	Хворі на АТ, n=60
Реакція орієнтування	28,5	33	25
Реакції еустресу	35,8	2,4	53,6
Реакції дистресу	35,7	64,3	21,4

Примітки: ГМ – гострий мезаденіт, ГФА – гострий флегмонозний апендицит, АТ – абдомінальний туберкульоз.

Таким чином, визначення типу ЗНАР дає можливість визначати функціональний стан імунної реактивності організму. Наші дослідження щодо встановлення типу ЗНАР при запальних процесах черевної порожнини

вказують на те, що різні форми запалення характеризуються якісно відмінним типом ЗНАР.

Загальні неспецифічні адаптаційні реакції організму зумовлюють виникнення та перебіг хвороб внутрішніх органів [3,160, 131]. ЗНАР складають єдиний універсальний загальний адаптаційний синдром, який забезпечує життєздатність організму.

На підставі викладених вище результатів досліджень можна зробити такі проміжні висновки, стосовно вираження неспецифічної резистентності організму при запаленні ОЧП.

1. Встановлено вірогідну різницю між показниками лейкограми в залежності від типу запалення та від патоморфологічної форми.

2. При абдомінальному туберкульозі вірогідно знижені порівняно з контролем індекси ІСНМ та ІСЛМ. При гнійно-септичних ускладненнях та при гангренозній формі гострого неспецифічного запалення особливо відрізняється від контролю (значно збільшені) ЛШ, ЯІ та співвідношення ІСНМ, ІСНЛ.

3. Розрахунок інтегральних гематологічних індексів може бути застосоване для скринінгової оцінки функціонального стану імунітету при запаленні ОЧП.

4. Гострі неускладнені запальні абдомінальні захворювання перебігають в основному на тлі загальних неспецифічних адаптаційних реакцій еустресу (реакції спокійної та підвищеної активації) та реакції орієнтування. Інтегральні індекси неспецифічної резистентності відрізнялися від норми на 25%.

5. При ускладнених та деструктивних формах гострого запального процесу в черевній порожнині спостерігали більшу частоту виявлення несприятливих ЗНАР дистресу та зміни показників інтегральних гематологічних індексів неспецифічної резистентності у 2-5 разів порівняно з контролем.

6. При хронічному запаленні органів черевної порожнини (абдомінальний туберкульоз) переважали ЗНАР спокійної та підвищеної активації, індексні показники неспецифічної резистентності наближені до значень контролю.

Дані цього розділу представлені в таких наукових працях:

1. Лаповець Л. Є. Адаптаційні реакції у хворих на гострий холецистит / Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Н. З. Луців // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. - Вип.4,Т.1(96). - С. 144-147.
2. Луців Н. З. Особливості імунопатогенезу у хворих на гострий калькульозний холецистит в контексті адаптаційних реакцій / Н. З. Луців, В. М. Акімова // Вісник проблем біології та медицини. – 2015. – Вип. 2., том 1 (118). – 158-161.
3. Акімова В. М. Адаптаційні реакції та інтегральні гематологічні індекси неспецифічної резистентності при гострих та хронічних запальних процесах в черевній порожнині / В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець // Вісник проблем біології та медицини. – 2015. – Вип. 3, Т.1(122). – С. 79-82.
4. Акімова В. М. Роль стресу у формуванні адаптаційних реакцій при гострому холециститі / В. М. Акімова, Н. З. Луців // Матеріали науково-практичної конференції “Здобутки клінічної та експериментальної медицини”. - Тернопіль. - 2014. - С. 119.
5. Лаповець Л. Є. Стан ендогенної інтоксикації у хворих на гострий холецистит / Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, О. П. Цимбала // Вісник проблем біології і медицини. – 2012.- Вип.1(91). – С. 149-151.
6. Ендогенний токсикоз, як фактор ускладнень у хворих на гострий калькульозний холецистит / Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, О. П. Цимбала // «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» 17 квітня 2012 р. матеріали конф.–Тернопіль. – 2012. – С. 47.
7. Цимбала О. П. Маркери ендогенної інтоксикації в динаміці перебігу гострого калькульозного холециститу з гнійно-запальними та гнійно-септичними ускладненнями / О. П. Цимбала, Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова

// Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI столітті». - Львів. - 2016. – С.

8. Lutsiv N. Z. Features of immune reactivity at eustress and distress in the dynamics of the surgical treatment of acute cholecystitis / N. Z.Lutsiv V. M. Akimova, O. I. Martianova // Microbiology and Immunology – the development outlook in the 21 st century / Abstracts book. – Kyiv, 2016. – P. 142-143.
9. The level of tumour necrosis factor alfa in acute cholecystitis, acute appendicitis and abdominal tuberculosis depending on the type of adaptation reaction / V. Akimova, L. Lapovets, N. Lutsiv, N. Lapovets // Праці наукового товариства ім.. Шевченка. Медичні науки. – 2017. – Т. XLIX . С. 18-19. (1st Symposium Medicine UpDate, 5-7 october, 2017, Lviv, Ukraine.)

3.2. Функціональний стан клітинної ланки імунної системи при запаленні органів черевної порожнини.

Згідно із поставлених завданнями проведено дослідження популяційного складу лімфоцитів периферичної крові при різних формах запалення ОЧП. Дослідження клітинного імунітету є необхідною умовою для виявлення вторинної імунної недостатності, яка може розвиватися при запальних процесах і бути причиною виникнення ускладнень. Для цього поряд з оцінкою загальної кількості лейкоцитів в крові, їх популяційного складу, проводять також аналіз лімфоцитограми. Перерозподіл в популяційному складі циркулюючих лімфоцитів може відображати як загальну імунну реакцію організму на запалення, так і запальний процес у мезентеріальних лімфовузлах.

3.2.1. Особливості експресії фенотипових маркерів лімфоцитів периферичної крові у хворих на ургентну абдомінальну патологію.

З метою вивчення стану клітинної ланки імунітету було проведено імунофенотипування лімфоцитів крові непрямим імуофлуоресцентним методом з наступним мікроскопуванням препаратів з допомогою люмінесцентного мікроскопа. Для визначення фенотипу лімфоцитів використали CD маркери лімфоцитів крові (CD3, CD4, CD8, CD19, CD56) і (Т-лімфоцитів, Т-хелперів, Т-цитотоксичних лімфоцитів, В-лімфоцитів, НК-клітин).

У результаті досліджень показано, що при гострому мезентеріальному лімфаденіті задіяний неспецифічний механізм імунореактивності за нейтрофільним типом. Лімфоцити у лейкоцитарному профілі у хворих на гострий мезаденіт становили $22,32 \pm 0,22$ %, що було менше порівняно з контрольною групою ($29,0 \pm 0,2$ %).

На рис. 3.24 представлено популяційний склад лімфоцитів крові при гострому мезаденіті.

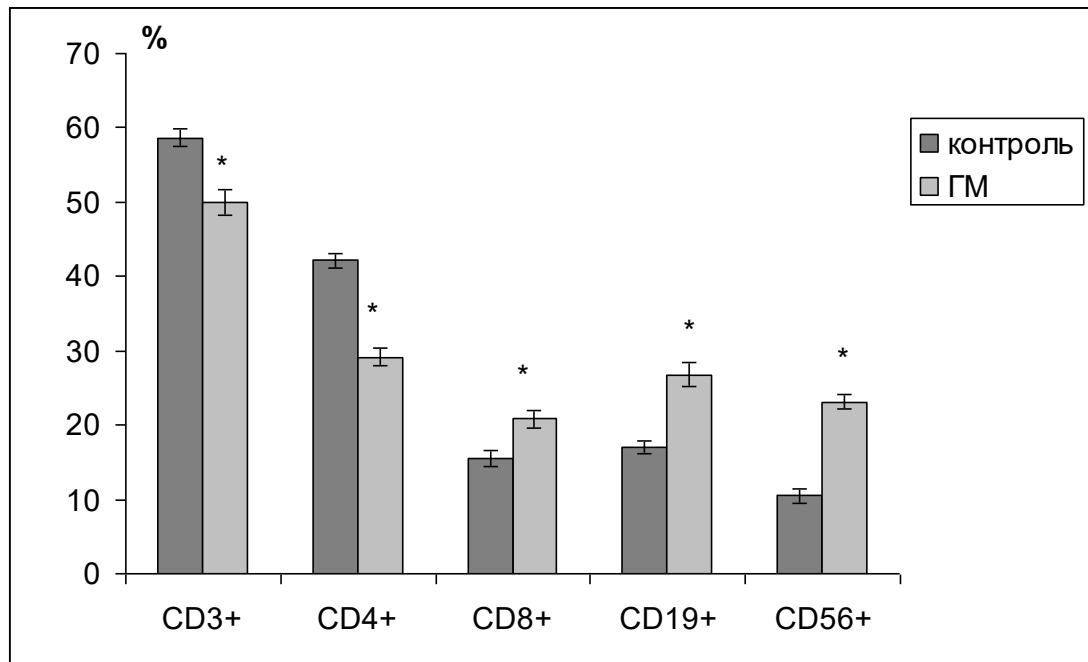


Рис. 3.24. Популяційний склад лімфоцитів (%) у периферичній крові при гострому мезаденіті, $M \pm m$.

Примітка: * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($P < 0,05$); ГМ – гострий мезаденіт.

Розвиток будь-якого запального процесу супроводжується реакцією Т-лімфоцитів, а основною регулюючою специфічну імунну відповідь популяцією лімфоцитів є Т-хелпери ($CD4^+$) [155].

Встановлено, що при цій патології відбувається вірогідне ($p < 0,05$) зниження відносного вмісту Т-лімфоцитів ($49,9 \pm 1,73$ %) на 15% порівняно з контролем ($58,62 \pm 1,15$ %) ймовірно за рахунок зниження вмісту Т-хелперів ($29,1 \pm 1,14$ %) у 1,4 раза порівняно з контролем ($42,18 \pm 0,97$ %). Субпопуляція Т-цитотоксичних лімфоцитів навпаки була вірогідно більшою ($20,8 \pm 1,022$ %) на 34% порівняно з показником контролю ($15,48 \pm 1,0$ %) ($p < 0,05$). Підвищений також вміст В-лімфоцитів ($26,8 \pm 1,54$ %) у 1,6 раза відносно контролю ($17,2 \pm 0,85$ %); та НК-клітин ($23,1 \pm 1,02$ %) у 2,2 раза відносно контролю ($10,49 \pm 0,97$ %)

Було встановлено відмінності в лімфоцитограмі хворих на гострий мезаденіт у порівнянні зі здоровими особами. Перерозподіл імунорегуляторних

субпопуляцій Т-лімфоцитів у хворих осіб відрізнявся від такого у здорових (табл.3.14).

Таблиця 3.14

Абсолютний вміст основних популяцій лімфоцитів периферійної крові у хворих на гострі запальні захворювання органів черевної порожнини, $M \pm m$

Популяції лімфоцитів, Г/л	Групи обстежених	
	Контрольна група, n=36	Хворі на гострий мезаденіт n=23
CD3 ⁺	1,44±0,08	1,1±0,12
CD4 ⁺	0,93±0,05	0,65±0,08*
CD8 ⁺	0,33±0,04	0,45±0,06*
CD19 ⁺	0,36±0,02	0,59±0,05*
CD56 ⁺	0,15±0,01	0,51±0,06*

Примітка: * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$).

Абсолютна кількість лімфоцитів у периферійній крові здорових людей контрольної групи становила $1,82 \pm 0,12$ Г/л у хворих на мезаденіт - $2,16 \pm 0,21$ Г/л. Незважаючи на зниження відносної кількості Т-лімфоцитів у крові, абсолютна кількість циркулюючих Т-лімфоцитів була у межах нормальних значень (таблиця 3.14). Відомо, що розвиток будь-якого запального процесу супроводжується зниженням вмісту Т-лімфоцитів, і відновленням їх рівня в процесі одужання. Т-лімфоцити є регуляторами сили імунної відповіді. Високий рівень Т-лімфоцитів, при різко вираженій клінічній картині запалення, вказує на можливу хронізацію процесу [3, 107].

Вірогідно нижчим у 1,4 раза ($p < 0,05$) виявився вміст циркулюючих Т-хелперів, а вміст Т-цитотоксичних був у 1,36 раза вищим від контролю. Значно вищими були показники абсолютної кількості В-лімфоцитів (у 1,63 раза) та НК-

клітин (у 3,4 раза) порівняно з контрольними значеннями. Встановлене помірне збільшення Т-цитотоксичних лімфоцитів та одночасне зменшення Т-хелперів також може бути свідченням розвитку імунодефіцитного стану.

Основним принципом оцінки імунного статусу у хворого є кількісна характеристика і оцінка функціональної активності усіх ланок імунітету в порівнянні з референтними величинами. Однак не менше значення в імунограмі мають співвідношення різних популяцій і субпопуляцій імунокомпетентних клітин, а не лише їх кількісні характеристики.

Результати обчислення лейкоцитарних індексів подані в таблиці .3.15

Таблиця 3.15

Деякі індекси клітинного імунітету у хворих на гострий мезаденіт, М±m.

Індекс	Групи обстежених	
	Контрольна група, n=36	Хворі на гострий мезаденіт, n=23
ІРІ	1,65±0,02	1,43±0,08
ЛТІ	5,50±0,21	9,82±1,12*
ЛВІ	18,0±1,05	16,09±1,18*
LNKI	42,05±1,24	21,00±2,06*
Т-ЛЦ/В-ЛЦ	2,62±0,08	1,9±0,13*

Примітки: * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); ЛТІ – лейко-Т-клітинний індекс; ЛВІ – лейко-В-клітинний індекс; LNKI – лейко-NK-клітинний індекс.

У хворих на мезаденіт ЛТІ був вірогідно на 78 % вищим, порівняно з таким індексом у здорових, за рахунок збільшення числа лейкоцитів, а не зменшення Т-лімфоцитів. Значення ЛТІ в межах 8–9 може свідчити про адекватну імунну відповідь з формуванням імунодефіцитного стану [2, 3].

Індекс ІРІ при такому перерозподілі регуляторних лімфоцитів у хворих на мезаденіт має тенденцію до зниження. ІРІ оцінюють у зіставленні з фазою імунної відповіді. У період розпалу і стихання клінічних проявів ІРІ сягає

високих значень за рахунок підвищення вмісту Т-хелперів. І навпаки: в період реконвалесценції значення показника зменшується у зв'язку з наростанням рівня Т-кілерів. Порушення такої закономірності свідчить про неадекватну імунну відповідь та про можливість хронізації запалення.

У результаті досліджень виявлена активація кілерної та гуморальної ланки специфічного імунітету у хворих на гострий мезаденіт. Індекс LBI в такій ситуації має тенденцію до зниження, а індекс LNKI вірогідно, в 2 рази знижений, порівняно з відповідними індексами у здорових людей. Бачимо, що ступінь активації кілерної ланки є значно більшим, ніж гуморальної. Відомо, що в другій половині запального процесу з нормальним перебігом збільшується відносна кількість В-лімфоцитів. Як правило, цей показник зростає з паралельним збільшенням регіонарних лімфовузлів. При цьому, якщо в імунограмі спостерігається нормалізація всіх показників, а відносний рівень В-лімфоцитів залишається підвищеним, це свідчить про залишкову проліферативну реакцію лімфоїдної тканини. В свою чергу, НК-клітини – клітини-ефектори, які відповідають за противірусний та протипухлинний імунітет. Клітинами-ефекторами є і Т-цитотоксичні, які при мезаденіті також збільшені в кількості. Тому можна зробити висновок, на підставі отриманих результатів, про активацію кілерної ланки клітинного імунітету.

Ще одним інформативним імунним індексом є співвідношення Т-лімфоцитів до В-лімфоцитів. У хворих на гострий мезаденіт співвідношення Т-ЛЦ/В-ЛЦ було на 27,5 % є нижчим, порівняно з показником у здорових, що свідчить про активацію гуморальної імунної відповіді.

Досліджували також особливості функціонального стану лімфоцитів крові при гострому калькульозному холециститі та при гнійно-септичних ускладненнях ГКХ. Результати роботи представлені на рис.3.25 та у таблиці 3.16.

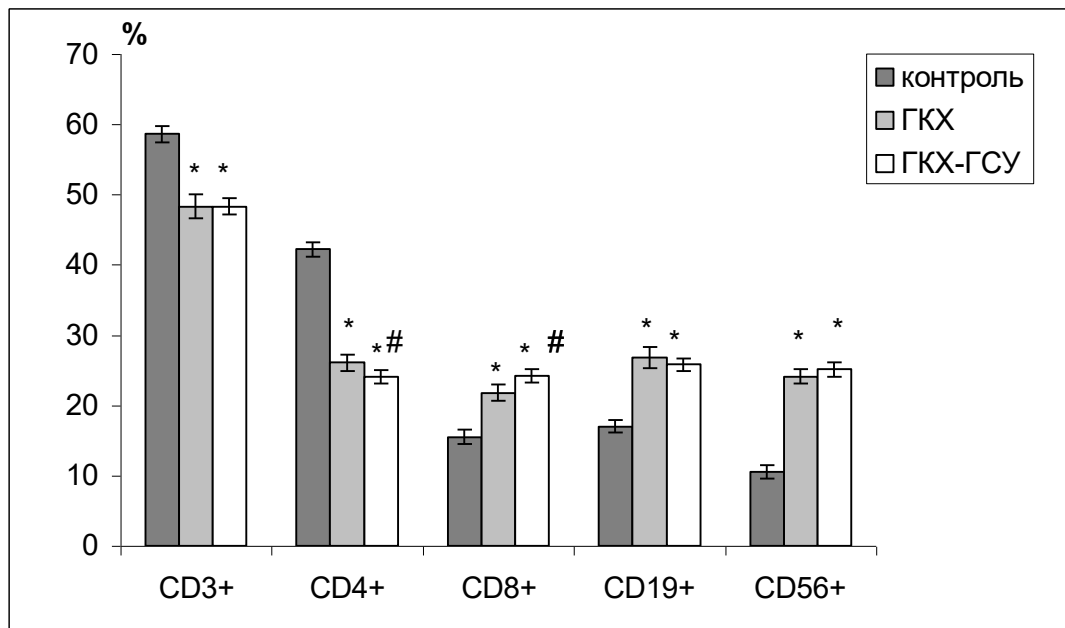


Рис. 3.25. Популяційний склад лімфоцитів (%) у периферичній крові при гострому калькульозному холециститі, $M \pm m$.

Примітки: * - різниця вірогідна по відношенню до значення у контрольній групі ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна по відношенню до значення у групі ГКХ ($p < 0,05$); ГКХ – гострий калькульозний холецистит; ГКХ-ГСУ - гострий калькульозний холецистит з гнійно-септичними ускладненнями.

При ГКХ встановлено вірогідне ($p < 0,05$) зниження відносного вмісту Т-лімфоцитів ($48,3 \pm 1,12$ %) на 18% порівняно з контрольним значенням ($58,62 \pm 1,15$ %) за рахунок субпопуляцій Т-хелперів ($26,1 \pm 1,15$ %), які виявилися нижчими у 1,6 раза відносно контролю. Зросла відносна кількість клітин субпопуляції $CD8^+$ -лімфоцитів на 41% порівняно з контролем, субпопуляцій В-лімфоцитів – у 1,6 раза, НК-клітин – у 2,3 раза порівняно з показниками контролю.

У групі хворих на ГКХ з гнійно-септичними ускладненнями встановлено одновекторні зміни відсоткового вмісту популяцій лімфоцитів порівняно з показниками при неускладненому перебігу ГКХ. Знижується відносна кількість Т-лімфоцитів (на 18%) та Т-хелперів (у 1,8 раза) і зростає кількість Т-цитотоксичних лімфоцитів (у 1,6 раза), В-лімфоцитів (у 1,5 раза) та НК-клітин

(у 2,4 раза) порівняно з контрольними значеннями. При ускладненому перебігу ГКХ є тенденція до зниження Т-хелперів та підвищення Т-цитотоксичних лімфоцитів порівняно з показниками при неускладненому перебігу.

У таблиці 3.16 представлено результати дослідження популяційного складу лімфоцитів крові при ГКХ. У результаті досліджень встановлено, що абсолютний вміст лімфоцитів у крові хворих на ГКХ становив $2,61 \pm 0,23$ Г/л і не відрізнявся від контрольного значення $1,82 \pm 0,12$ Г/л.

Таблиця 3. 16

Абсолютний вміст основних популяцій лімфоцитів периферичної крові у хворих на гострий калькульозний холецистит, $M \pm m$

СД маркери лімфоцитів, Г/л	Групи обстежених		
	Контрольна група, n=36	Хворі на ГКХ, n=35	Хворі на ГКХ-ГСУ n=25
CD3 ⁺	$1,44 \pm 0,08$	$1,17 \pm 0,12$	$1,0 \pm 0,11^*$
CD4 ⁺	$0,93 \pm 0,05$	$0,78 \pm 0,05^*$	$0,66 \pm 0,02^{* \#}$
CD8 ⁺	$0,33 \pm 0,04$	$0,52 \pm 0,04^*$	$0,58 \pm 0,04^*$
CD19 ⁺	$0,36 \pm 0,02$	$0,76 \pm 0,05^*$	$0,70 \pm 0,04^*$
CD56 ⁺	$0,15 \pm 0,01$	$0,38 \pm 0,02^*$	$0,52 \pm 0,03^{* \#}$

Примітки: ГКХ – гострий калькульозний холецистит, ГКХ-ГСУ - гострий калькульозний холецистит із гнійно-септичними ускладненнями;

* - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГКХ ($p < 0,05$).

Незважаючи на вірогідне зниження відносної кількості Т-лімфоцитів у крові хворих на ГКХ, абсолютна кількість циркулюючих Т-лімфоцитів не відрізнялася від показника контрольної групи. При ускладненому перебігу абсолютна кількість Т-лімфоцитів була на 30,5% меншою порівняно з контрольним значенням.

У 1,6 раза вищим виявилася кількість циркулюючих Т-цитотоксичних лімфоцитів та у 2,1 раза більшою кількістю В-лімфоцитів у групі хворих на ГКХ

порівняно з контрольними показниками ($p < 0,05$). При гнійно-септичних ускладненнях ГКХ зниження кількості Т-лімфоцитів відбувалося за рахунок зниження кількості Т-хелперів, які при ГКХ-ГСУ були у 1,4 раза нижчими порівняно з контролем і у 1,2 раза нижчими порівняно з показником при ГКХ ($p < 0,05$).

Також виявлено вірогідне підвищення абсолютної кількості НК-клітин у 3,4 раза порівняно з показником контрольної групи та у 1,36 раза порівняно з показником при неускладненому перебігу ГКХ ($p < 0,05$).

Виявлені особливості змін індексних показників лімфоцитів, в залежності від форми запального процесу гепато-біліарної системи, які представлені у таблиці 3.17.

Таблиця 3.17

Деякі індекси клітинного імунітету у хворих на гострий калькульозний холецистит, $M \pm m$

Індекс	Групи обстежених		
	Контрольна група, n=36	Хворі на ГКХ, n=35	Хворі на ГКХ-ГСУ, n=25
ІРІ	1,65±0,02	1,2±0,11	1,01±0,09*
ЛТІ	5,50±0,21	7,71±1,20*	10,2±0,90*#
ЛВІ	18,0±1,05	11,85±1,24	14,25±1,12*
LNKI	42,05±1,24	23,7±1,32	19,48±1,25*#
Т-ЛЦ/В-ЛЦ	2,62±0,08	1,8±0,10*	1,87±0,12*

Примітки: ГКХ – гострий калькульозний холецистит, ГКХ-ГСУ - гострий калькульозний холецистит із гнійно-септичними ускладненнями; * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГКХ ($p < 0,05$).

Встановлено, що імунорегуляторних індекс у групі з ускладненим перебігом ГКХ знижений у 1,6 раза порівняно з контролем, що свідчить про переважання Т-цитотоксичних лімфоцитів. Індекс співвідношення лейкоцитів

до Т-лімфоцитів зростає і максимального значення набуває при гнійно-септичних формах ГКХ, де він є вищим від контролю у 1,84 раза.

Значення індексів LBI та LNKI при ГКХ є нижчим від контролю відповідно на 33% та у 1,8 раза порівняно з контролем. При гнійно-септичних ускладненнях значення цих індексів є ще нижчими, що вказує на зростання ролі В-лімфоцитів та природніх кілерів у патогенезі запалення жовчного міхура.

Дослідження фенотипового складу лімфоцитів крові при запальних процесах апендиксу (гострому апендициті різних патоморфологічних форм) та при ускладненні апендикулярним інфільтратом виявили вірогідні відмінності. Результати представлені у таблиці. 3. 18 та на рис. 3.26.

У результаті наших досліджень показано, що при гострому запальному процесі, такому як ГА, задіяний неспецифічний механізм захисту за нейтрофільним типом зі зсувом вліво в ядерній формулі нейтрофілів до паличкоядерних нейтрофілів (результати висвітлені у попередньому розділі), що цілком збігається з даними літературних джерел.

Найбільш виражене зниження відносної кількості Т-лімфоцитів спостерігали при ГФА, де їх вміст був на 15% нижчим порівняно з контролем ($p < 0,05$) (рис. 3.26).

Також при ГФА на 33% нижчий вміст Т-хелперів порівняно з контролем ($p < 0,05$). При інших патоморфологічних формах гострого апендициту також виявлено зниження вказаних популяцій лімфоцитів, однак у меншій мірі і не встановленого вірогідної відмінності між групами.

Відносний вміст CD8⁺-лімфоцитів у всіх групах вірогідно був вищим від показника контролю. Найбільше відхилення встановлено у групі з апендикулярним інфільтратом, де їх відносний вміст склав $24,0 \pm 0,80$ %, що у 1,6 раза більше контролю ($15,48 \pm 0,85$ %).

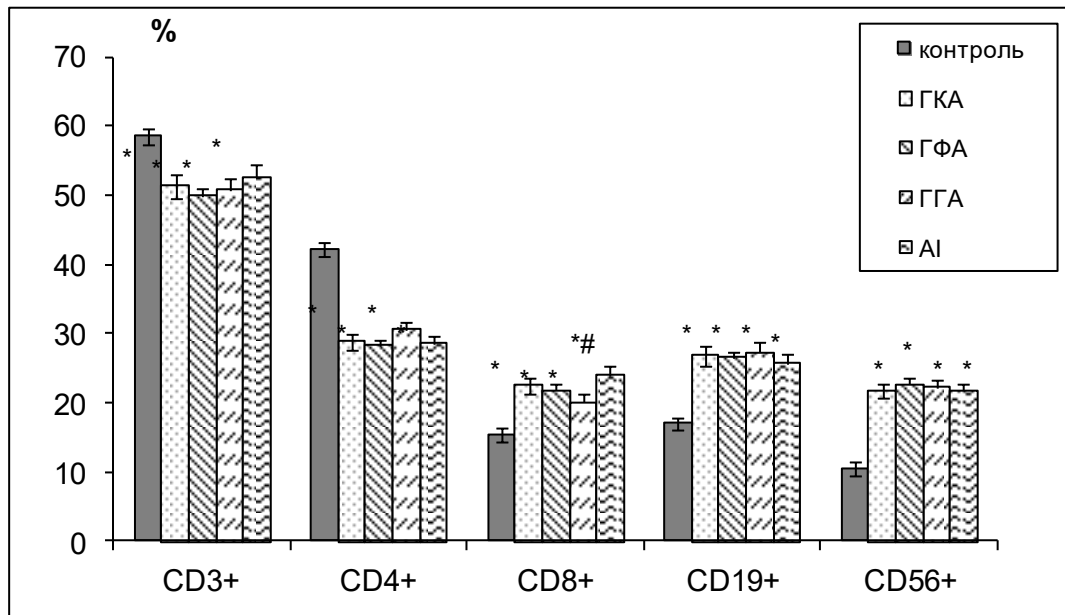


Рис. 3.26. Популяційний склад лімфоцитів (%) у периферичній крові при гострому апендициті, $M \pm m$.

Примітки: * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГФА ($p < 0,05$); ГКА – гострий катаральний апендицит; ГФА - гострий флегмонозний апендицит, ГГА – гострий гангренозний апендицит, AI – апендикулярний інфільтрат

Відносна кількість В-лімфоцитів та природних кілерів у структурі лімфограми була більшою за показник контролю в усіх групах і не відрізнялася між групами. Вміст В-лімфоцитів перевищував контроль у 1,5 раза, а вміст $CD56^+$ -лімфоцитів - у 2 рази ($p < 0,05$).

Вміст лейкоцитів у крові у пацієнтів з гангренозною формою апендициту становив $11,34 \pm 0,22$ Г/л, а у пацієнтів з флегмонозною формою апендициту – $10,71 \pm 0,36$ Г/л. Високий рівень лейкоцитів забезпечує нормальний рівень циркулюючих лімфоцитів, тому абсолютна кількість лімфоцитів в обох групах була в межах норми.

У таблиці 3.18 представлені результати досліджень лімфоцитограми при гострому апендициті.

Популяційний склад лімфоцитів периферичної крові у хворих на гострий апендицит, $M \pm m$

Субпопуляції лімфоцитів, Г/л	Групи обстежених				
	Контроль на група, n=36	Хворі на ГКА, n=23	Хворі на ФГА, n=40	Хворі на ГГА n=16	Хворі на ГА-АІ n=15
CD3 ⁺	1,07±0,08	1,04±0,09	0,91±0,05	1,05±0,16	0,91± 0,06
CD4 ⁺	0,93±0,05	0,59±0,05*	0,50±0,04*	0,62±0,09*#	0,49±0,03*^
CD8 ⁺	0,33±0,04	0,45±0,03*	0,39±0,03	0,43±0,06*	0,42±0,04*
CD19 ⁺	0,36±0,02	0,52±0,03*	0,48±0,04*	0,55±0,08*#	0,43±0,04*^
CD16 ⁺	0,15±0,01	0,44±0,04*	0,41±0,04*	0,46±0,07*	0,37±0,02*^

Примітки: ГКА – гострий катаральний апендицит; ФГА - гострий флегмонозний апендицит, ГГА – гострий гангренозний апендицит, АІ – апендикулярний інфільтрат; * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ФГА ($p < 0,05$). ^- різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГГА ($p < 0,05$).

В усіх групах спостерігали тенденцію до зниження абсолютної кількості Т-лімфоцитів. Абсолютна кількість Т-хелперів вірогідно відрізнялася від контролю у групі хворих на ГКА (у 1,6 раза), у групі хворих на ФГА у 1,9 раза, у групі хворих на ГГА у 1,5 раза, у групі хворих на АІ у 1,9 раза ($p < 0,05$). В усіх групах також встановлено збільшену кількість циркулюючих Т-цитотоксичних лімфоцитів: у групі хворих на ГКА та ГГА збільшена кількість у 1,4 раза.

Порівнюючи по групах, у хворих на ГГА абсолютна кількість лімфоцитів є підвищена на 14%, Т-лімфоцитів - на 15%, та Т-хелперів - на 24% порівняно з показниками у хворих на ФГА. Високий рівень Т-лімфоцитів при

різко вираженій клінічній картині запалення вказує на хронізацію процесу [133].

При порівнянні між групами хворих на ФГА та ГГА встановлено вірогідно вищий рівень Т-хелперів на 24% у хворих групи ГГА порівняно з показником у групі ФГА. Такий перерозподіл в системі імунорегуляторних Т-лімфоцитів свідчить про хронізацію запального процесу в групі ФГА.

Також у результаті досліджень виявлена активація кілерної та гуморальної ланки специфічного імунітету у хворих на деструктивні форми апендициту. Так у групі хворих ФГА спостерігали вірогідне зростання вмісту НК-клітин в 2,7 рази, а у групі ГГА - в 3 рази порівняно з показниками у здорових осіб. Абсолютна кількість В-лімфоцитів на 12,2% вища при ГГА порівняно з ФГА.

Активність клітинної ланки імунітету проаналізовано також з використанням ряду індексів. Результати представлені у таблиці 3.19.

Значно відрізняється від показника контролю індекси відношення кількості лейкоцитів до кількості відповідної субпопуляції лімфоцитів. Так значення індексу LTI найвищим було у групі з гангренозною формою апендициту (у 4,3 рази) при катаральній формі ГА індекс був у 1,5 рази вищим, при апендикулярному інфільтраті – у 1,7 рази вищим ($p < 0,05$).

Аналогічно, значення індексу LBI найвищим було при ГГА (у 2,4 рази більше від контрольного значення, у 2 рази більшим від значення при ГФА). У групі хворих на ГФА значення індексу було у 1,2 рази вищим від контрольного, при катаральній формі ГА та при АІ не відрізнялося від контролю.

Індекс LNKI у всіх групах хворих на гострий апендицит був нижчим за показник контролю. У групі ГКА був нижчим у 2,1 рази, у групі ГФА – у 1,4 рази, у групі ГГА – у 1,7 рази, у групі АІ – у 1,8 рази порівняно з контрольним значенням ($p < 0,05$). Такі зміни свідчать про зростання ролі НК-клітин у імунній відповіді при гострому апендициті.

Таблиця 3.19

Деякі індекси клітинного імунітету у хворих на гострий апендицит, $M \pm m$

Індекс	Групи обстежених				
	Контроль-на група, n=36	Хворі на ГКА, n=23	Хворі на ФГА, n=40	Хворі на ГГА n=16	Хворі на ГА-АІ, n=15
ІРІ	1,65±0,02	1,32±0,02	1,34±0,08	1,47±0,13	1,17±0,10
LTI	5,50±0,21	8,55±0,2*	13,60±1,01*#	23,48±0,98*#^	9,58±0,88*#^&
LBI	18,0±1,05	17,11±0,9	21,32±1,20*#	43,44±2,15*#^	19,32±0,86^&
LNKI	42,05±1,2	20,22±0,1*	30,5±1,12*#	24,52±2,21*^	23,26±1,18*#^&
Т-ЛЦ/ В-ЛЦ	2,62±0,08	1,92±0,11	2,00±0,21	1,96±0,12	2,06±0,21

Примітки: ГКА – гострий катаральний апендицит; ФГА - гострий флегмонозний апендицит, ГГА – гострий гангренозний апендицит, АІ – апендикулярний інфільтрат; * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГКА ($p < 0,05$); ^- різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ФГА ($p < 0,05$); & - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГГА ($p < 0,05$).

Отже, якщо порівняти показники клітинного імунітету у хворих на гострий апендицит залежно від патоморфологічної форми гострого апендициту, то зміни більш виражені у групі ГГА порівняно з групою ФГА.

У таблиці 3.20 представлені результати обстеження хворих на абдомінальних туберкульоз (хронічний специфічний запальний процес).

У результаті досліджень встановлено, що у хворих на АТ абсолютний вміст Т-лімфоцитів ($CD3^+$) не відрізнявся від показників здорових осіб ($p > 0,05$). Але абсолютна кількість Т-хелперів ($CD4^+$) у хворих на хронічний специфічний запальний процес вірогідно знижена порівняно зі здоровими особами (на 28%;

$p < 0,05$). Вміст Т-цитотоксичних лімфоцитів ($CD8^+$) у хворих на АТ виявив тенденцію до підвищення порівняно зі здоровими особами (на 12%; $p > 0,05$).

Таблиця 3.20

Експресія фенотипових маркерів лімфоцитів периферичної крові у хворих на абдомінальний туберкульоз, $M \pm m$

Показник	Групи обстежених	
	Контрольна група, n=36	Хворі на абдомінальний туберкульоз, n=45
$CD3^+$, %	58,62±1,15	53,71±1,71*
$CD3^+$, Г/л	1,44±0,03	1,09±0,15
$CD4^+$, %	42,18±0,97	34,76±1,02*
$CD4^+$, Г/л	0,81±0,08	0,69±0,09*
$CD8^+$, %	15,48±1,00	18,94±0,93
$CD8^+$, Г/л	0,25±0,02	0,39±0,06*
$CD19^+$, %	17,02±0,85	25,0±1,18*
$CD19^+$, Г/л	0,35±0,04	0,50±0,07*
$CD56^+$, %	10,49±0,98	20,83±1,85*
$CD56^+$, Г/л	0,15±0,05	0,39±0,05
$CD4^+ / CD8^+$	2,35 ±0, 3	1,85±0,08*
$CD3^+ / CD19^+$	3,62±0,03	2,21±0,03*

Примітки: * - вірогідність відмінності показників у хворих на абдомінальний туберкульоз порівняно з показниками у практично здорових осіб ($p < 0,05$).

У хворих на АТ теж вірогідно підвищена кількість В-лімфоцитів (на 28%; $p < 0,05$) порівняно з групою здорових осіб. Активація гуморальної ланки імунітету при обох типах запального процесу не відрізняється ($p > 0,05$). Вміст НК-клітин ($CD16^+$) вірогідно перевищує рівень у здорових людей (на 65%; $p < 0,05$), що вказує на активацію кілерних механізмів боротьби з патогеном [129, 419].

У таблиці 3.21 представлені результати обчислення індексних показників клітинного імунітету.

Таблиця 3.21

Деякі індекси клітинного імунітету у хворих на абдомінальний туберкульоз, $M \pm m$.

Індекс	Групи обстежених	
	Контрольна група, n=36	Хворі на абдомінальний туберкульоз, n=45
IPI	1,65±0,02	1,87±0,08
LTI	5,50±0,21	7,38±0,52*
LVI	18,0±1,05	17,8±0,85
LNKI	42,05±1,24	22,82±1,2*
T-ЛЦ/В-ЛЦ	2,62±0,08	2,21±0,12

Примітки: * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); IPI – імунорегуляторних індекс; LTI - лейко-T-клітинний індекс; LVI – лейко-V-клітинний індекс; LNKI - лейко-NK-клітинний індекс.

Кількісно ступінь змін основних імунорегуляторних субпопуляцій, котрі визначають силу та спрямованість імунної відповіді, визначає імунорегуляторний індекс (IPI), який визначається співвідношенням регуляторних субпопуляцій T-лімфоцитів – $CD4^+/CD8^+$. У випадку АТ IPI дорівнював $1,87 \pm 0,08$, тобто перебував у межах норми ($p > 0,05$).

За рахунок зменшення кількості циркулюючих T-лімфоцитів індекс LTI був вірогідно на 34% вищим порівняно з контролем ($p < 0,05$). Значно нижчим від контролю виявився індекс LNKI (у 1,8 раза; $p < 0,05$). Не відрізнялися від контрольних значень індекси співвідношення T-лімфоцитів до В-лімфоцитів та лейкоцитів до В-лімфоцитів.

На рис. 3.27 представлено порівняння відносної кількості основних імунорегуляторних субпопуляцій T-лімфоцитів ($CD4^+$ та $CD8^+$ -лімфоцитів) при

запальних захворюваннях різного генезу (неспецифічного запалення та специфічного).

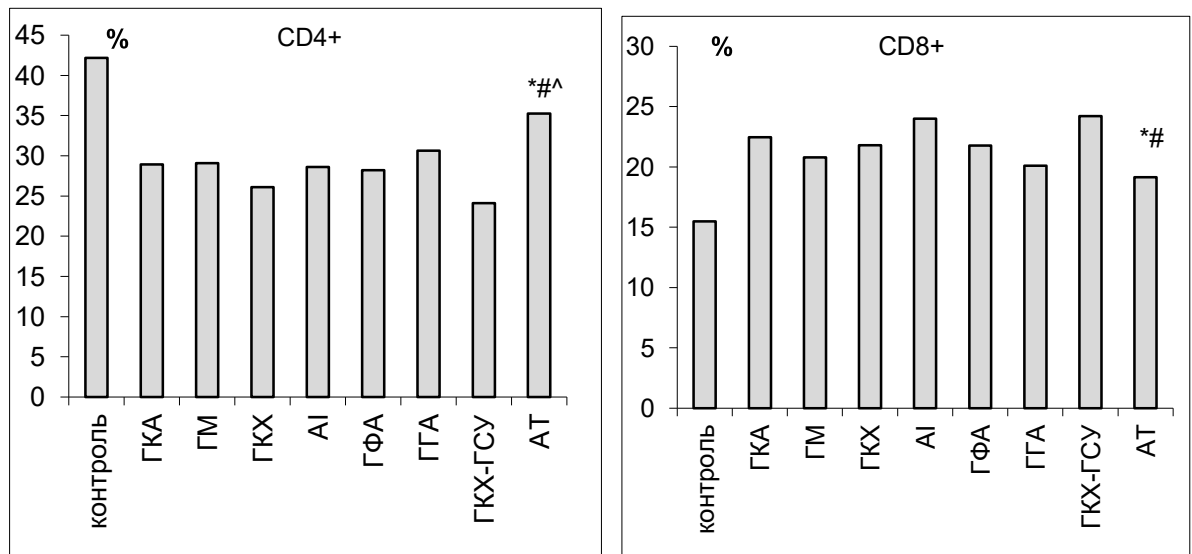


Рис. 3.27. Порівняння відносного вмісту Т-хелперів та Т-цитотоксичних лімфоцитів при абдомінальному туберкульозі та гострих неспецифічних запальних процесах органів черевної порожнини.

Примітки: ГМ – гострий мезаденіт; ГКХ – гострий калькульозний холецистит, ГКХ-ГСУ – гострий калькульозний холецистит із гнійно-септичними ускладненнями; ГКА – гострий катаральний апендицит; ГФА – гострий флегмонозний апендицит, ГГА – гострий гангренозний апендицит, АІ – апендикулярний інфільтрат; АТ – абдомінальний туберкульоз; * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГКА ($p < 0,05$); ^- різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГФА ($p < 0,05$).

Отримані результати свідчать про наявність Т-клітинного імунодефіцитного стану у хворих на абдомінальний туберкульоз, хоч і менш вираженого, ніж у хворих на гострий апендицит, та про активацію кілерної лінки імунітету

На рис. 3.28 представлено порівняння вміст Т- та В-лімфоцитів при різних формах запалення ОЧП.

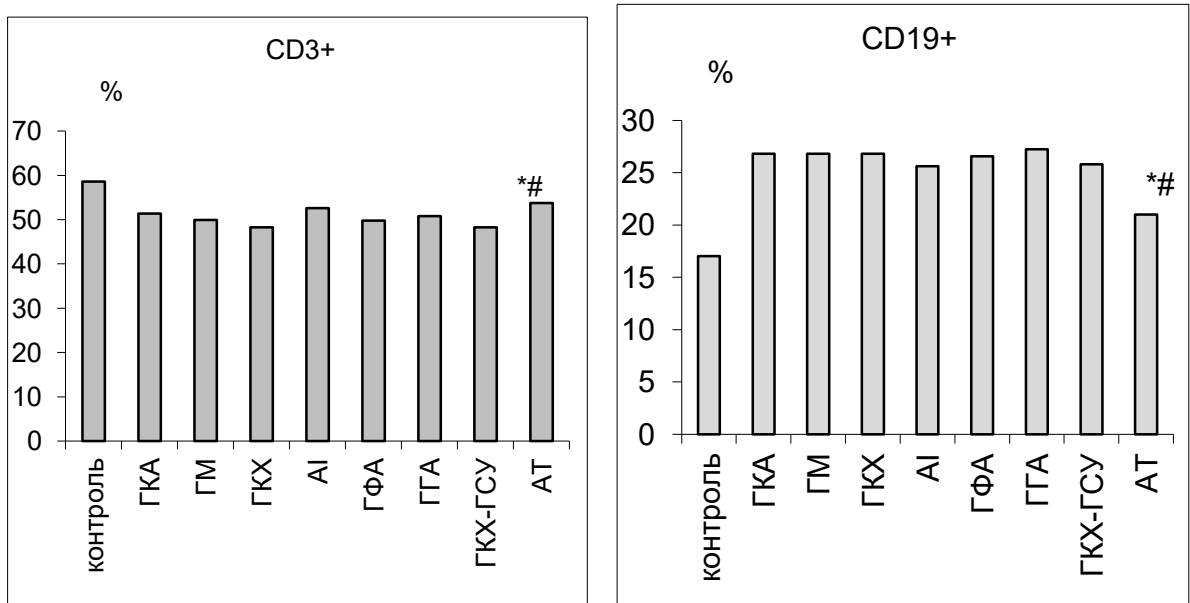


Рис. 3.28. Порівняння відносного вмісту Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів лімфоцитів при абдомінальному туберкульозі та гострих неспецифічних запальних процесах органів черевної порожнини.

Примітки: ГМ – гострий мезаденіт; ГКХ – гострий калькульозний холецистит, ГКХ-ГСУ - гострий калькульозний холецистит із гнійно-септичними ускладненнями; ГКА– гострий катаральний апендицит; ГФА - гострий флегмонозний апендицит, ГГА – гострий гангренозний апендицит, АІ – апендикулярний інфільтрат; АТ – абдомінальний туберкульоз; * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГФА ($p < 0,05$).

При порівнянні вмісту основних популяцій Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів між групами, встановлено, що при абдомінальному туберкульозі вірогідно нижчий вміст В-лімфоцитів порівняно з групою ГФА на 26% ($p < 0,05$) у той час як вміст Т-лімфоцитів у групах не відрізнявся.

Вірогідної відмінності між показниками НК-клітин у хворих на специфічний та неспецифічний запальний процес не виявлено ($p > 0,05$). У всіх групах обстежених відносна кількість природних кілерів була збільшена, найвищих значень показник досягнув у групі з гнійно-септичними ускладненнями ГКХ (у 2,4 раза більше контролю). Таким чином, незалежно від

типу та форми запального процесу у черевній порожнині спостерігали активацію кілерної ланки імунітету.

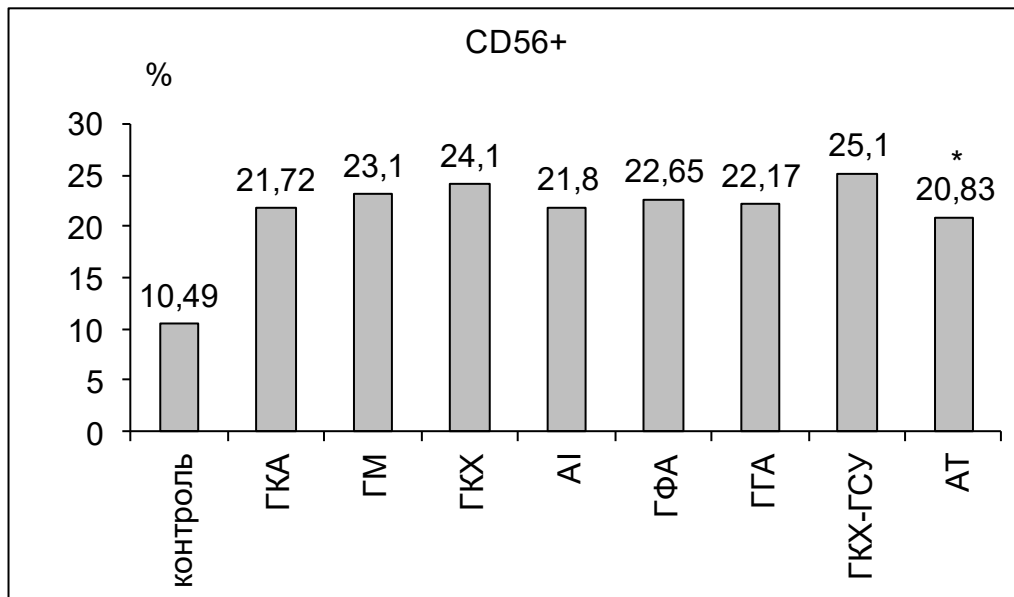


Рис. 3.29. Порівняння відносного вмісту НК-клітин при абдомінальному туберкульозі та інших формах запалення ОЧП.

Примітки: ГМ – гострий мезаденіт; ГКХ – гострий калькульозний холецистит, ГКХ-ГСУ - гострий калькульозний холецистит із гнійно-септичними ускладненнями; ГКА– гострий катаральний апендицит; ГФА - гострий флегмонозний апендицит, ГГА – гострий гангренозний апендицит, АІ – апендикулярний інфільтрат; АТ – абдомінальний туберкульоз; * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$).

Встановлено деякі особливості зміни індексних показників лімфоцитів крові. Індекси, які розраховуються як відношення відносних величин вмісту лімфоцитів (ІРІ, Т-ЛЦ/В-ЛЦ) практично не відрізнялися від контролю. У той час, як індекси (LNKI, LTI, LBI), які беруть до уваги абсолютну кількість тої чи іншої популяції лімфоцитів, відрізнялися від контролю у 1,5-2 рази. Ці особливості підтверджують важливість визначення не лише відносного вмісту лімфоцитів, а й перерахунку а абсолютні значення, які відображають кількість циркулюючих в крові клітин.

3.2.2. Патологічне значення експресії активаційних маркерів на лімфоцитах периферичної крові у хворих на різні форми запального процесу в органах черевної порожнини. Збалансованість імунної відповіді при запаленні залежить від основних фізіологічних процесів в імунній системі – проліферації та диференціації пула імунокомпетентних клітин. Тому одним із перспективних підходів до встановлення функціонального стану імунної системи є аналіз активаційного профілю субпопуляцій лімфоцитів на підставі вивчення експресії активаційних маркерів [154]. Для аналізу ми обрали активаційні антигени диференціувального характеру (CD25, CD95) та функціональні активаційний антиген CD23, і розраховували ряд індексних показників.

У таблиці 3.30 представлені результати вивчення експресії на лімфоцитах активаційних антигенів при гострому мезентеріальному лімфаденіті.

Таблиця 3.30

Експресія активаційних маркерів на лімфоцитах периферичної крові у хворих на гострий мезаденіт, $M \pm m$

Показник	Групи обстежених	
	Контрольна група, n=36	Хворі на гострий мезаденіт, n=23
CD23 ⁺ , %	6,00±0,6	18,3±1,2*
CD23 ⁺ , Г/л	0,15±0,01	0,38±0,03*
CD95 ⁺ , %	7,3 ± 0,47	19,5±0,6*
CD95 ⁺ , Г/л	0,15±0,01	0,46±0,02*
CD25 ⁺ , %	10,2±0,04	26,4±1,12*
CD25 ⁺ , Г/л	0,26±0,01	0,55±0,03*

Примітка: * - вірогідність відмінності показників у хворих на гострий мезаденіт порівняно з показниками у практично здорових осіб ($p < 0,05$).

У результаті досліджень встановлено, що у хворих на гострий мезаденіт підвищена експресія CD23 на лімфоцитах крові (у 3 рази більше порівняно з

контролем; $p < 0,05$). Абсолютна кількість циркулюючих лімфоцитів, що несуть маркер CD23 більше значення контролю у 2,5 рази ($p < 0,05$).

Відносна кількість лімфоцитів з маркером апоптозу CD95 більша від контрольного значення у 2,6 рази; абсолютна кількість – більша у 3 рази ($p < 0,05$). Відносна кількість лімфоцитів з маркером активації CD25 у хворих на мезаденіт вище контролю у 2,6 рази, абсолютна кількість – у 2 рази ($p < 0,05$).

Таким чином при гострому мезаденіті найбільш виражена експресія маркера CD25, який є активаційним антигеном, що експресується під дією ІЛ-2. У таблиці 3.31 представлені результати обчислення індексних показників.

Таблиця 3.31

Індекси лімфоцитів периферичної крові хворих на гострий мезаденіт, $M \pm m$.

Показники	Групи обстежених	
	Контрольна група, n=36	Хворі на гострий мезаденіт, n=23
CD19 ⁺ /CD23 ⁺	3,59±0,22	1,52±0,12*
CD25 ⁺ /CD95 ⁺	1,48±0,02	1,35±0,15
Елімінаційний індекс	11,52±0,28	3,95±0,21*
Проліферативний індекс	7,90±0,55	2,90±0,20*

Примітка * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$).

Співвідношення В-лімфоцитів (CD19⁺) до В-лімфоцитів, які експресують на мембрані CD23⁺, який є низькоафінним рецептором до Fc фрагменту IgE, у хворих на гострий неспецифічний мезентеріальний лімфаденіт є у 2,4 рази меншим порівняно з показником у контрольній групі ($p < 0,05$), що свідчить про збільшення частки активованих В-лімфоцитів і можливий розвиток реакції гіперчутливості I типу.

Співвідношення кількості CD25⁺-лімфоцитів до кількості CD95⁺-лімфоцитів у крові хворих на мезаденіт не відрізнялося від показника контролю, що може свідчити про збалансованість процесів активації та елімінації. Відомо, що експресія CD95 (Fas-R) відображає готовність клітини до апоптозу, як процесу регуляції чисельності популяції клітин, і відбувається постійно на лімфоцитах (в контрольній групі вміст CD95⁺-лімфоцитів становив $7,3 \pm 0,47\%$). З іншого боку, антигенна стимуляція призводить до підвищення рівня в крові IL-2, який є фактором росту і проліферації, що скасовує Fas-залежний апоптоз. При гострому неспецифічному мезаденіті процеси активації та елімінації, можна сказати, є зрівноваженими.

Елімінаційний індекс є відношенням суми Т- та В-лімфоцитів у крові до CD95⁺-лімфоцитів. При гострому мезаденіті цей індекс виявився у 2,9 раза меншим порівняно з контрольним значенням ($p < 0,05$). На таке значне зниження показника вплинули процеси перерозподілу Т-та В-лімфоцитів та підвищення експресії CD95.

Проліферативний індекс відображає відношення суми Т- та В-лімфоцитів у крові до CD25⁺-лімфоцитів і при гострому мезаденіті також є зниженим у 2,7 раза ($p < 0,05$). Так зміни проліферативного та елімінаційного індексів ще раз підтверджують думку, що при гострому неспецифічному запаленні мезентеріальних лімфовузлів процеси антигенної активації лімфоцитів та їх готовності до апоптозу є зрівноваженими. Це може слугувати сприятливим прогностичним критерієм розвитку запалення.

У таблиці 3.32 представлені результати дослідження експресії активаційних антигенів на лімфоцитах крові у хворих на гострий калькульозний холецистит.

У результаті досліджень встановлено, що при неускладнених формах ГКХ відбувається зростання відносного вмісту лімфоцитів, які експресують антигени ранньої та пізньої активації. Так у групі з ГКХ відносний вміст CD23⁺-лімфоцитів у крові був у 3,7 раза більшим порівняно з показником контролю ($p < 0,05$).

У групі з гнійними ускладненнями – також у 3,6 раз більшим від контролю і не відрізнялися від показника у групі ГКХ ($p < 0,05$). Абсолютна кількість циркулюючих CD23⁺-лімфоцитів також не відрізнялася між групами і була в обох групах у 3,7 раза більшою від контролю ($p < 0,05$). Не виявлено вірогідної різниці у абсолютній кількості, оскільки при гнійно-септичних ускладненнях ГКХ, незважаючи на лейкоцитоз $10,2 \pm 0,62$ Г/л, відносна кількість лімфоцитів була $16,45 \pm 1,01$ %, абсолютна кількість - $2,24 \pm 0,03$ Г/л, а при неускладнених формах $2,30 \pm 0,21$ Г/л.

Таблиця 3.32

Експресія активаційних маркерів на лімфоцитах периферичної крові у хворих на гострий калькульозний холецистит, $M \pm m$

Показник	Групи обстежених		
	Контрольна група, n=36	Хворі на ГКХ, n=35	Хворі на ГКХ- ГСУ, n=25
CD23 ⁺ , %	$6,00 \pm 0,6$	$22,4 \pm 0,8^*$	$21,1 \pm 0,6^{* \#}$
CD23 ⁺ , Г/л	$0,15 \pm 0,01$	$0,56 \pm 0,04^*$	$0,51 \pm 0,03^*$
CD95 ⁺ , %	$7,3 \pm 0,47$	$16,0 \pm 1,02^*$	$30,1 \pm 1,5^{* \#}$
CD95 ⁺ , Г/л	$0,15 \pm 0,01$	$0,41 \pm 0,22^*$	$0,48 \pm 0,21^*$
CD25 ⁺ , %	$10,2 \pm 0,04$	$28,8 \pm 1,52^*$	$36,5 \pm 0,42^{* \#}$
CD25 ⁺ , Г/л	$0,26 \pm 0,01$	$0,68 \pm 0,5^*$	$0,58 \pm 0,42^*$

Примітки: ГКХ – гострий калькульозний холецистит, ГКХ-ГСУ – гострий калькульозний холецистит із гнійно-септичними ускладненнями; * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГКХ ($p < 0,05$).

Також встановлено підвищення вмісту CD95⁺-лімфоцитів: у групі ГКХ у 2,2 раза більше, у групі ГКХ-ГСУ – у 4,1 раза більше контрольного значення ($p < 0,05$). Виявлено, що у хворих з гнійно-септичними ускладненнями ГКХ у 1,9 раза більше відносна кількість лімфоцитів, що експресують маркер

апоптозу. Абсолютна кількість CD95⁺-лімфоцитів в обох групах відрізнялася від контролю у 2,7 раза і не відрізнялася між групами ($p < 0,05$).

У крові хворих на ГКХ також підвищена відносна кількість CD25⁺-лімфоцитів у 2,8 раза порівняно з контролем ($p < 0,05$). У групі хворих на ГКХ з гнійно-септичними ускладненнями відносна кількість CD25⁺-лімфоцитів була у 3,6 раза більшою порівняно з контролем ($p < 0,05$) і у 1,3 раза більшою порівняно з показником у групі ГКХ. Абсолютна кількість цієї субпопуляції лімфоцитів в обох групах була також більшою від показника контролю у 2,6 та 2,2 раза відповідно ($p < 0,05$) і не відрізнялася між групами.

У таблиці 3.33 представлені результати обчислення деяких індексів лімфоцитів, які відображають процеси активації в клітинній ланці імунної системи.

Таблиця 3.33

Індекси лімфоцитів периферичної крові хворих на гострий калькульозний холецистит, $M \pm m$.

Групи	Групи обстежених		
	Контрольна група, n=36	Хворі на ГКХ, n=35	Хворі на ГКХ-ГСУ, n=25
CD19 ⁺ /CD23 ⁺	3,59±0,22	1,26±0,20*	1,22±0,20*
CD25 ⁺ /CD95 ⁺	1,48±0,02	1,8±0,10*	1,21±0,11
Елімінаційний індекс	11,52±0,28	4,91±0,31*	2,45±0,22*#
Проліферативний індекс	7,90±0,55	2,72±0,22*	2,04±0,23*

Примітки: ГКХ – гострий калькульозний холецистит, ГКХ-ГСУ - гострий калькульозний холецистит із гнійно-септичними ускладненнями; * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна по відношенню до значення у групі ГКХ ($p < 0,05$).

У результаті досліджень встановлено, що співвідношення $CD19^+/CD23^+$ у хворих на гострий калькульозний холецистит було у 2,8 раза меншим, а у групі ГКХ-ГСУ у 2,9 раза меншим від контролю ($p<0,05$). Зниження значення цього індексу свідчить про зростання ролі $CD23^+$ -лімфоцитів при гострому калькульозному холециститі і про розвиток реакцій гіперчутливості I типу.

Значення співвідношення $CD25^+/CD95^+$ у групі хворих на ГКХ було на 21% більшим від контролю ($p<0,05$), а у групі ГКХ-ГСУ – на 22% меншим від контролю ($p<0,05$), що свідчить про переважання процесів активації над елімінацією лімфоцитів у групі з неускладненим перебігом ГКХ, і навпаки про переважання процесів елімінації над активацією у групі з гнійно-септичними ускладненнями.

Елімінаційний індекс у групі хворих на ГКХ виявився меншим у 2,3 раза, а у групі хворих на ГКХ-ГСУ у 4,7 раза порівняно з контролем та у 2,0 рази порівняно з показником у групі хворих на ГКХ ($p<0,05$). Переважання елімінаційних процесів може додатково посилювати імунодефіцитний стан.

Проліферативний індекс був у групі хворих на ГКХ нижчим у 2,9 раза, а у групі хворих на ГКХ-ГСУ – у 3,8 раза порівняно з контролем та у 1,3 раза нижчим порівню з показником при неускладненому перебігу хвороби ($p<0,05$).

Таким чином, при ускладненому гнійно-септичними процесами перебігу гострого калькульозного холециститу переважає експресія антигену $CD95$, що свідчить про готовність лімфоцитів до апоптозу, над експресією активаційного маркера $CD25$.

На рис 3.30 представлені результати дослідження експресії на лімфоцитах крові активаційних антигенів при різних патоморфологічних формах гострого апендициту.

Аналіз активаційних процесів показує, що для гострого запалення ОЧП флегмонозного та гангренозного характеру характерний невисокий приріст рівня в периферичній крові лімфоцитів, які експресують маркер ранньої активації $CD25$ (у 1,6 раза для ГГА та у 1,3 раза для ГФА), у той час, як при АІ рівень вищий у 2 рази, а при ГКА у 2,2 раза порівняно з контролем (рис. 3.30).

Не виявлено вірогідної різниці у відносній кількості CD25+ лімфоцитів між групами ГГА та ФГА.

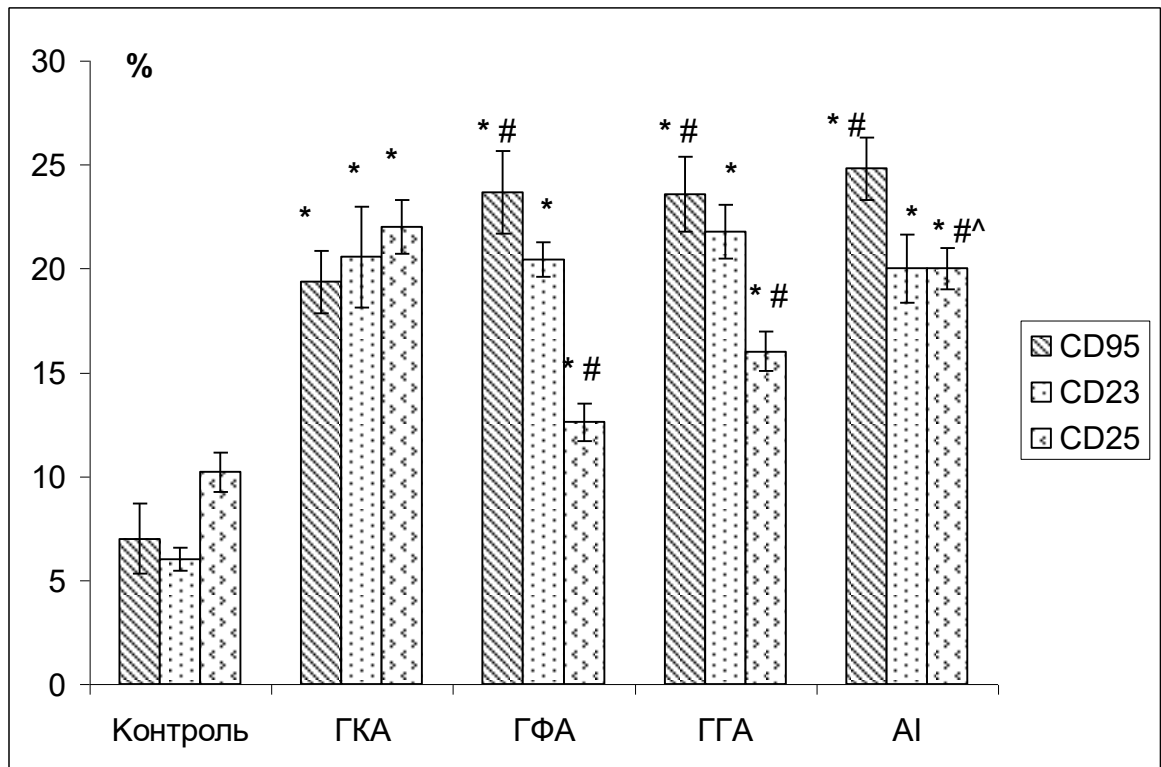


Рис. 3.30. Відносна кількість лімфоцитів периферичної крові хворих на гострий апендицит, які експресують на мембрані маркери активації, $M \pm m$.

Примітки: ГКА – гострий катаральний апендицит; ГФА - гострий флегмонозний апендицит, ГГА – гострий гангренозний апендицит, АІ – апендикулярний інфільтрат; * - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі контролю ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі із ГКА ($p < 0,05$); ^ - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі із ГФА ($p < 0,05$).

В таблиці 3.34 представлені результати вивчення абсолютної кількості лімфоцитів з активаційними мембранними маркерами. Абсолютна кількість циркулюючих лімфоцитів з маркером CD25 була у 1,5 рази більшою у групі з ГКА, порівняно з контролем ($p < 0,05$). При ГГА вміст їх був на 26% більшим, а при ГФА не відрізнявся від контролю. Аналіз відносного рівня експресії CD95 на лімфоцитах крові показав, що при гангренозній та флегмонозній формі

запалення та при АІ виявлено підвищення більше ніж у 3 рази порівняно з контролем кількості CD95⁺-лімфоцитів.

Таблиця 3.34

Абсолютна кількість лімфоцитів крові, що експресують на мембрані активаційні маркери, у хворих на гострий апендицит, M±m

Показник, Г/л	Групи обстежених				
	Контрольна група, n=36	Хворі на ГКА, n=20	Хворі на ФГА, n=40	Хворі на ГГА n=15	Хворі на АІ, n=13
CD23 ⁺	0,15±0,01	0,39±0,03*	0,38±0,01*	0,44±0,02*	0,34±0,01*
CD95 ⁺	0,15±0,01	0,42±0,02*	0,43±0,02*	0,47±0,02*	0,44±0,02*
CD25 ⁺	0,26±0,01	0,4±0,03*	0,22±0,01#	0,33±0,02*	0,32±0,01*

Примітки: ГКА – гострий катаральний апендицит; ФГА - гострий флегмонозний апендицит, ГГА – гострий гангренозний апендицит, АІ – апендикулярний інфільтрат; * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі (p<0,05); # - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГКА (p<0,05); ^- різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ФГА (p<0,05); & - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГГА (p<0,05).

У групі з ГКА CD95⁺-лімфоцити склали 19,36±1,58% від усіх лімфоцитів, що було у 2,7 рази більше порівняно з контролем (7,0±0,42%). Абсолютна кількість CD95⁺-лімфоцитів у крові в усіх групах була більшою від контролю у 2,9 рази (p<0,05) і не відрізнялася між групами.

При гострих деструктивних абдомінальних запальних процесах, при ускладненні гострого апендициту апендикулярним інфільтратом встановлено високі рівні CD23⁺-лімфоцитів, які перевищують показник норми більш ніж у 3

рази, що може бути свідченням наявності алергічного компонента при запаленні ОЧП, оскільки CD23 є низько афінним рецептором до IgE.

Аналізуючи активаційні профілі лімфоцитів периферичної крові при різних патоморфологічних формах гострого апендициту (рис.3.30) можна зробити висновок, що при гострому запаленні переважає експресія антигену CD25, який є раннім активаційним маркером проліферації лімфоцитів, над експресією рецептора Fas-залежного апоптозу (CD95). При гнійних та гнильних запальних процесах навпаки, що також підтверджують вищі значення індексу ПІ та нижчі значення індексу ЕІ порівняно з групою ГКА та АІ, та знижене співвідношення CD25⁺/CD95⁺ (результати представлені у табл. 3.35)

Таблиця 3.35

Індекси лімфоцитів периферичної крові хворих на гострий апендицит, M±m.

Показник	Групи обстежених				
	Контрольна група, n=36	Хворі на ГКА, n=23	Хворі на ФГА, n=40	Хворі на ГГА n=15	Хворі на АІ, n=13
CD19 ⁺ /CD23 ⁺	3,59±0,22	1,30±0,05*	1,28±0,01*	1,24±0,03*	1,28±0,12*
CD25 ⁺ /CD95 ⁺	1,48±0,02	1,14±0,12	0,53±0,01*	0,65±0,02*	0,81±0,04*
Елімінаційний індекс	11,52±0,28	4,02±0,21*	3,21±0,25*	3,59±0,23*	3,21±0,19*
Проліферативний індекс	7,90±0,55	3,54±0,21*	6,01±0,45*#	4,81±0,32*#^	3,91±0,21*^

Примітки: ГКА – гострий катаральний апендицит; ФГА - гострий флегмонозний апендицит, ГГА – гострий гангренозний апендицит, АІ – апендикулярний інфільтрат; * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі (p<0,05); # - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГКА (p<0,05); ^- різниця вірогідна по відношенню до групі ФГА (p<0,05).

Отримані результати дозволяють зробити припущення, що експресія CD23 на лімфоцитах крові не є патогномонічною ознакою тільки для atopічних процесів, а швидше є показником високої активності запалення і його

деструктивного характеру. Вивчення особливостей імунної відповіді та активаційних процесів при різних формах запалення ОЧП дозволить розробити патогенетично обґрунтовану терапію з урахуванням особливостей функціонування імунної системи і підвищити ефективність лікування гострого апендициту.

Таким чином, при деструктивних формах гострого апендициту спостерігається формування Т-клітинного імунодефіцитного стану та активація гуморальної і кілерної ланок імунітету. При різних патоморфологічних формах гострого апендициту спостерігається підвищення експресії CD23 на лімфоцитах периферичної крові, що є свідченням розвитку гіперчутливості I типу. У хворих на деструктивні форми гострого апендициту переважають процеси активації апоптозу над проліферацією лімфоцитів, про що свідчить переважання експресії CD95 на експресією CD25 порівняно з групою контролю та з незмінним червоподібним відростком.

У групі хворих на абдомінальний туберкульоз також було проведено дослідження експресії активаційних маркерів на лімфоцитах (табл. 3.36).

Таблиця 3.36

Експресія активаційних маркерів на лімфоцитах периферичної крові у хворих на абдомінальний туберкульоз, $M \pm m$

Показник	Групи обстежених	
	Контрольна група, n=36	Хворі на АТ, n=30
CD23 ⁺ , %	6,00±0,6	18,02±0,3*
CD95 ⁺ , %	7,3 ± 0,97	22,5±0,3*
CD25 ⁺ , %	10,2±0,04	18,0±0,09*
CD23 ⁺ , Г/л	0,15±0,01	0,32±0,02*
CD95 ⁺ , Г/л	0,15±0,01	0,43±0,03*
CD25 ⁺ , Г/л	0,26±0,01	0,38±0,02

Примітка: * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$).

Виявлено значно підвищений вміст CD23⁺лімфоцитів (у 3 рази більша відносна кількість, у 2 рази більша абсолютна кількість ($p<0,05$), які несуть на своїй поверхні низько афінний рецептор до IgE, що свідчить про розвиток гіперчутливості негайного типу.

Відносна кількість CD25⁺-лімфоцитів у групі хворих на абдомінальний туберкульоз була у 1,8 рази більшою, а абсолютна кількість – у 1,5 рази більшою від контрольного значення ($p<0,05$).

Більшими від контрольного значення виявилися показники вмісту CD95⁺-лімфоцитів у крові (у 2,9 рази абсолютна кількість, у 3 рази відносна кількість ($p<0,05$)).

Проведений розрахунок індексів (табл. 3.37) показав, що при абдомінальному туберкульозі співвідношення CD25⁺/CD95⁺ було меншим від контрольного значення на 40,5%, що свідчить про переважання експресії антигену CD95 і готовність до апоптозу над експресією CD25⁺, яка є рецептором до IL-2, і є активаційним антигеном.

Таблиця 3.37

Активаційні індекси лімфоцитів периферичної крові хворих на абдомінальний туберкульоз, $M\pm m$.

Показник	Групи обстежених	
	Контрольна група, n=36	Хворі на АТ, n=30
CD25 ⁺ /CD95 ⁺	1.38± 0,05	0,82±0,08*
CD19 ⁺ /CD23 ⁺	3,59±0,22	1,52±0,12
Елімінаційний індекс	11,52±0,28	4,25±0,31*
Проліферативний індекс	7,90±0,55	4,38±0,28*

Примітка: * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p<0,05$).

Набагато нижчим від контролю виявився елімінаційний індекс (у 2,7 раза нижчий), і проліферативний індекс (у 1,8 раза порівняно з контролем) ($p < 0,05$).

Якщо порівняти елімінаційний та проліферативних індекси у практично здорових осіб, то елімінаційний індекс є у 1,46 раза більшим від проліферативного, що говорить про переважання процесів активації у стані здоров'я.

Експресія на лімфоцитах молекул CD25 та CD95 (активаційних антигенів) пов'язана із проходженням клітинами певного етапу циклу розвитку [166, 243]. CD25 експресується на активованих Т- та В-лімфоцитах і є раннім активаційним маркером, який відповідає за процес активації проліферації лімфоцитів [427]. Індуктором його експресії на лімфоцитах виступає IL2. У хворих на абдомінальний туберкульоз кількість CD25⁺-лімфоцитів була більшою у 1,8 раза порівняно з контролем. Нами встановлено, що при абдомінальному туберкульозі посилюється експресія CD25 на лімфоцитах, що може свідчити про їх активацію внаслідок антигенної стимуляції.

CD95 є пізнім активаційним маркером, який відповідає за активацію апоптозу [12, 156, 321]. При абдомінальному туберкульозі його експресія зростає в 3 рази порівняно з контролем, що може бути причиною формування імунодефіцитного стану. Співвідношення CD25/CD95 у хворих на абдомінальний туберкульоз було меншим у 1,7 раза порівняно з контрольною групою, що свідчить про переважання процесів активації апоптозу над проліферацією.

Порівняльний аналіз експресії активаційних маркерів на мембрані лімфоцитів крові виявив, що при неускладеній формі гострого запального процесу (гострий катаральний апендицит) переважає експресія маркера активації CD25 над експресією CD95 та CD23 (рис. 3.31).

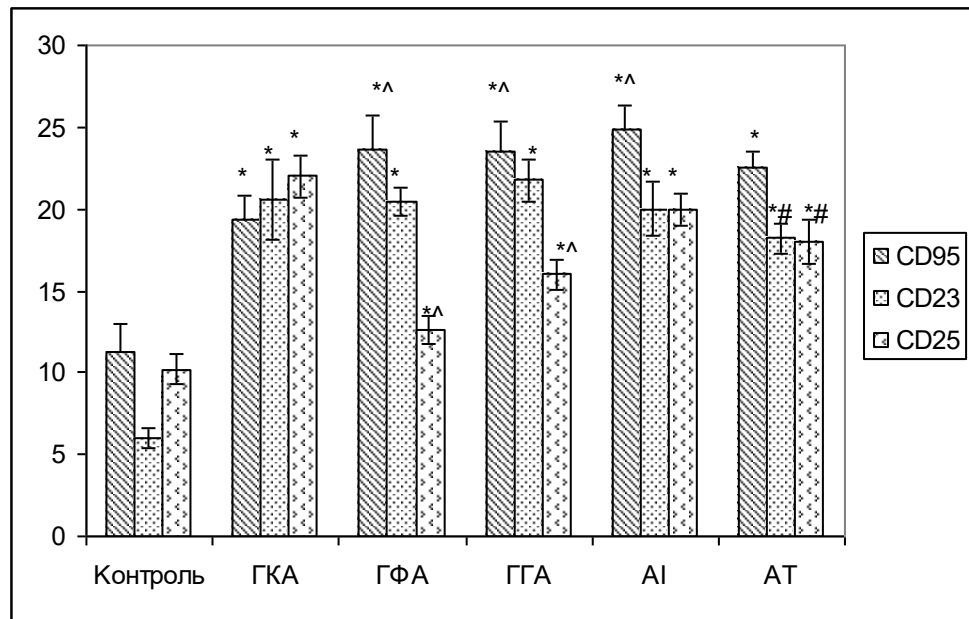


Рис. 3.31 Порівняння експресії активаційних антигенів на мембрані лімфоцитів периферичної крові при запаленні ОЧП.

Примітки: ГКА – гострий катаральний апендицит; ГФА - гострий флегмонозний апендицит, ГГА – гострий гангренозний апендицит, AI – апендикулярний інфільтрат; AT – абдомінальний туберкульоз; * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); ^ - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі ГКА ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна по відношенню до значення у групі ГФА ($p < 0,05$).

При флегмонозній та гангренозній формі гострого апендициту навпаки: збільшені кількість $CD95^+$ лімфоцитів, а кількість $CD25^+$ лімфоцитів є значно меншою. У хворих на абдомінальний туберкульоз у 1,4 раза вищий вміст $CD25^+$ лімфоцитів порівняно з ГФА.

На рис. 3.32. представлено порівняння співвідношення $CD25^+/CD95^+$ при запаленні ОЧП.

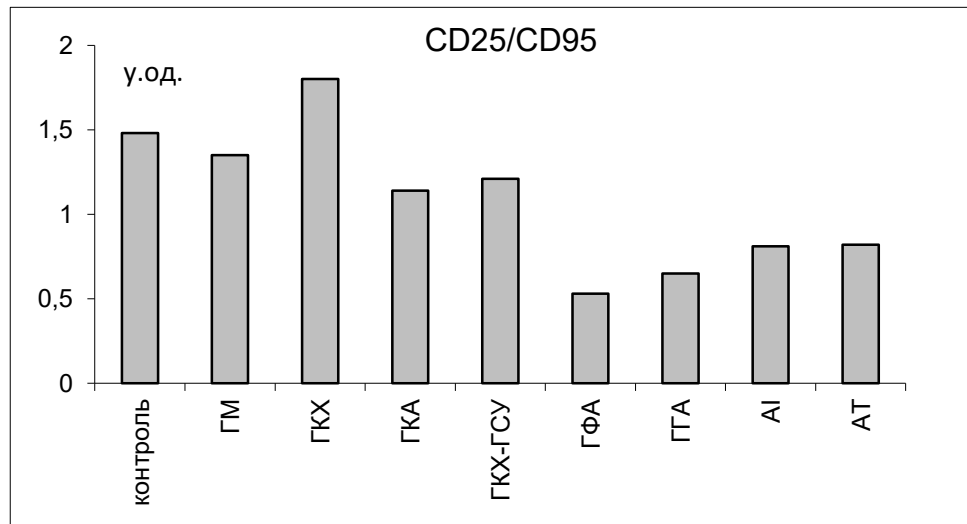


Рис. 3.32 Порівняння середніх значень співвідношення кількості лімфоцитів периферичної крові, які експресують CD25 та CD95 при запаленні ОЧП.

Примітки: ГМ – гострий мезаденіт; ГКХ – гострий калькулезний холецистит; ГКХ-ГСУ - гострий калькулезний холецистит із гнійно-септичними ускладненнями; ГКА– гострий катаральний апендицит; ГФА - гострий флегмонозний апендицит, ГГА – гострий гангренозний апендицит, АІ – апендикулярний інфільтрат; АТ – абдомінальний туберкульоз.

Оскільки CD25 розглядається як ранній активаційний маркер, експресія якого є обов'язковим етапом активації та ознакою готовності лімфоцитів до вступу у процес проліферації та диференціювання, а CD95 є пізнім антигеном активаційним, то важливо встановити їх співвідношення.

З рисунка видно, що при гострих запальних процесах органів черевної порожнини, які перебігають без ускладнень, співвідношення CD25/CD95 є нижчим від контрольного значення, однак на 8-25%. При ускладнених формах запалення (гнійно-септичним, деструктивним процесом) значення індексу знижене на 55-65%. Найнижче значення було при гострому флегмонозному та гангренозному апендициті. При абдомінальному туберкульозі співвідношення нижче контролю на 45% ($p < 0,05$).

На рис. 3.33. представлено співставлення індексу CD19/CD23 при різних формах гострого запалення ОЧП та абдомінального туберкульозу.

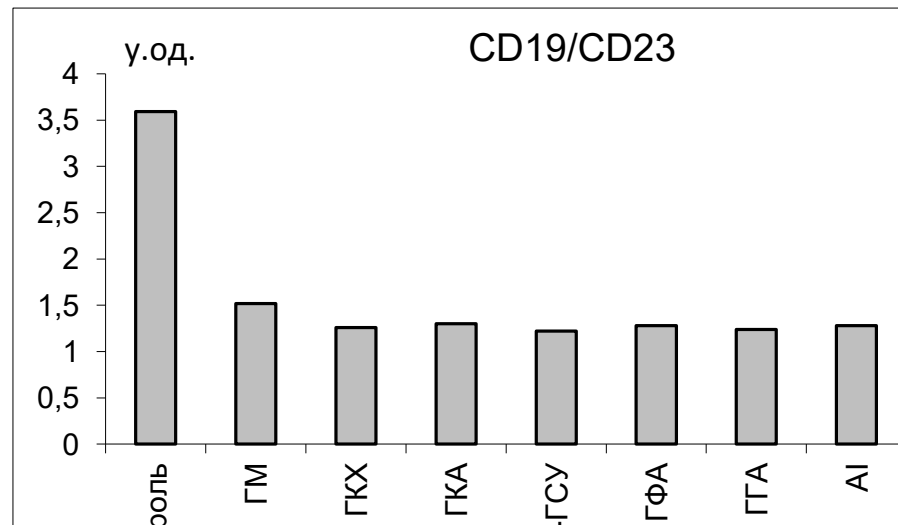


Рис. 3.33 Порівняння середніх значень співвідношення кількості лімфоцитів периферичної крові, які експресують CD19 та CD23 при запаленні ОЧП.

Примітки: ГМ – гострий мезаденіт; ГКХ – гострий калькулезний холецистит; ГКХ-ГСУ – гострий калькулезний холецистит із гнійно-септичними ускладненнями; ГКА– гострий катаральний апендицит; ГФА – гострий флегмонозний апендицит, ГГА – гострий гангренозний апендицит, АІ – апендикулярний інфільтрат; АТ – абдомінальний туберкульоз.

Як видно на рис. 3.33 співвідношення CD19/CD23 в усіх групах обстежених знижене порівняно із контролем більш ніж у 2 рази, що свідчить про зростання частки CD23⁺-лімфоцитів у популяції CD19⁺ В-лімфоцитів. CD23 відносять до функціональних активаційних антигенів, експресія яких пов'язана зі зміною функціонального стану клітини. Оскільки CD23 є низькоафінним рецептором до IgE, то він розглядається більшістю дослідників, як маркер гіперчутливості I типу, atopічних процесів. Підвищений вміст CD23⁺-лімфоцитів при всіх видах запалення свідчить про залучення В-клітинної ланки імунної системи у гостро фазу відповідь не залежно від причини, яка його викликала. Ця встановлена особливість може свідчити, що антиген CD23 може

бути показником інтенсивного запального процесу, і не лише atopічного. Однак відомо, що при запаленні завжди присутні процеси деструкції тканин, а тому можливе утворення ауто антигенів, здатних викликати аутоімунні реакції.

На рис. 3,32 представлено графічно особливості змін індексу проліферації та індексу активації при різних формах запального процесу у органах черевної порожнини.

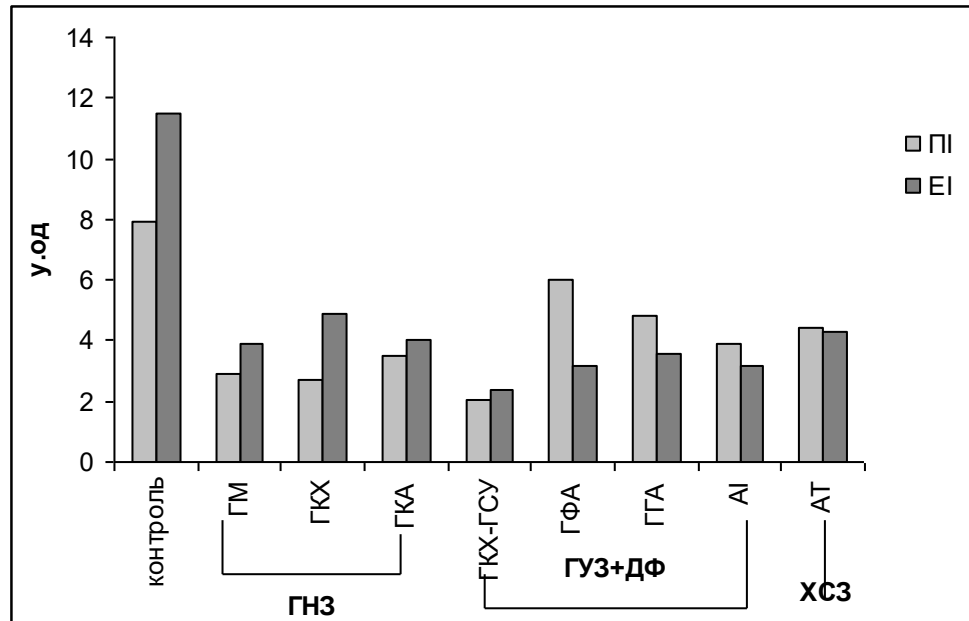


Рис. 3.32 Порівняння середніх значень активаційних індексів лімфоцитів периферичної крові при запаленні ОЧП.

Примітки: ГМ – гострий мезаденіт; ГКХ – гострий калькулезний холецистит; ГКХ-ГСУ - гострий калькулезний холецистит із гнійно-септичними ускладненнями; ГКА – гострий катаральний апендицит; ГФА - гострий флегмонозний апендицит, ГГА – гострий гангренозний апендицит, АІ – апендикулярний інфільтрат; АТ – абдомінальний туберкульоз; ПІ – проліферативних індекс; ЕІ – елімінаційний індекс; ГНЗ – гостре неускладнене запалення; ГУЗ+ДФ – гостре ускладнене запалення і деструктивні форми; ХЗС – хронічне запалення специфічне.

З рисунка видно, що при гострих неускладнених запальних захворюваннях (гострому мезаденіті, гострому катаральному апендициті, гострому холециститі) при значно вираженій активації лімфоцитів (знижений

індекс III порівняно з контролем) переважають процеси елімінаційного характеру. Таке співвідношення спостерігали у практично здорових осіб. Тому при цих нозологіях на фоні розвитку запалення в органах зберігається адекватна імунна відповідь.

При ускладнених та деструктивних формах запалення ОЧП навпаки, при високій проліферативній активності лімфоцитів елімінаційні процеси значно менше виражені, що свідчить про зрив адаптаційних механізмів при ускладненні запального процесу. При абдомінальному туберкульозі обидва процеси (активація та елімінація) сильно виражені в однаковій мірі.

Поєднання вираженого зростання експресії активаційних маркерів у хворих на деструктивні форми гострого апендициту та у хворих на ускладнений гнійно-септичними процесами гострий калькульозний холецистит, на фоні зниження експресії CD23 антигену дозволяє зробити припущення, що при згаданих формах запалення ОЧП порушується індукція Fas-залежного апоптозу. Це може слугувати одним із патофізіологічних механізмів у розвитку функціонального дисбалансу імунорегуляції при ускладнених та деструктивних формах запалення. Таким чином в практичному плані при дослідженні активаційних процесів в імунній системі найбільш ефективно використовувати поєднану експресію диференціувальних та функціональних активаційних маркерів лімфоцитів та визначати їх співвідношення, а не лише порівнювати із показниками референтних значень.

Отже, на підставі результатів проведених досліджень фенотипового та активаційного профілю лімфоцитів периферичної крові при запаленні ОЧП, можна зробити наступні висновки.

1. У хворих на гострі неспецифічні запальні захворювання органів черевної порожнини та абдомінальний туберкульоз встановлено формування T-клітинного імунодефіцитного стану з активацією гуморальної та клієрної ланок імунітету.

2. При різних патоморфологічних формах гострого апендициту та при абдомінальному туберкульозі спостерігається підвищення експресії CD23 на

мембрані лімфоцитів периферичної крові, що є свідченням високої активності запального процесу та розвитку гіперчутливості I типу.

3. У хворих на деструктивні форми гострого апендициту та на абдомінальний туберкульоз переважають процеси активації апоптозу над проліферацією лімфоцитів, про що свідчить переважання експресії CD95 на експресією CD25.

4. В практичній лікарській діяльності при дослідженні активаційних процесів в імунній системі найбільш ефективно застосовувати поєднано визначення експресії диференціовальних та функціональних активаційних маркерів лімфоцитів та визначати їх співвідношення.

Результати висвітлених у цьому розділі досліджень представлені у таких наукових публікаціях:

1. Особливості клітинного імунітету у хворих на гострий апендицит і абдомінальний туберкульоз / [Н. Є. Лаповець, Б. М. Белявська, В. М. Акімова, М. І. Сахелашвілі]. – Acta medica Leopoliensia, Том XV – 2009. – №2 – С. 21–24.
2. Лаповець Н. Є. Особливості гуморального імунітету у хворих на абдомінальний туберкульоз та гострий апендицит / Н. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець // Лабораторна діагностика. – 2009. – №4(50). – С.14–17.
3. Акімова В. М. Стан клітинного імунітету при гострому мезентеріальному лімфаденіті / В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець, Н. Є. Лаповець // Загальна патологія та патологічна фізіологія. - 2012. - №2, Т.8. - С. 22-25
4. Акімова В.М. Оцінка гуморального імунітету при гострому мезентеріальному лімфаденіті / В.М. Акімова, Н.Є. Лаповець, Л. Є. Лаповець // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип.3., Том 2 – С. 108 - 111.
5. Акімова В. М. Експресія фенотипових та активаційних маркерів лімфоцитів при абдомінальному туберкульозі / В. М. Акімова // Медична та клінічна хімія. - 2015. - Т. 17, №2. - С. 5-8.

6. Стан клітинного імунітету у хворих на абдомінальний туберкульоз / [Н. Є. Лаповець, В. М. Акімова, М. І. Сахелашвілі, М. В. Секела та ін.]. – Практична медицина. – 2009. – №2 (том XV) – С.17–22.
7. Акімова В. М. Показники клітинного імунітету у хворих на гострий апендицит з різним ступенем деструктивних змін червоподібного відростка / В. М. Акімова // Вісник морської медицини . – 2012. - №2. – С. 74 – 77.
8. Акімова В. Н. Экспрессия CD95 на лимфоцитах периферической крови при острых и хронических абдоминальных заболеваниях / В. Н. Акімова // Электронный научный журнал «Современные проблемы науки и образования. – 2014. - №1. <http://www.science-education.ru/113-11322>.
9. Зміни показників імунного статусу у хворих на ургентну хірургічну патологію черевної порожнини / [Л. Є. Лаповець, Б. М. Белявська, Н. Є. Лаповець, В. М. Акімова та ін.]. – Імунологія та алергологія. – 2008. – №1 – С.65.
10. Перитоніт та гостра кишкова непрохідність при генералізованому туберкульозі легень та органів черевної порожнини / [Н. Є. Лаповець, М. В. Секела, В. М. Акімова, М. М. Максимович та ін.]. – Матер. Наук.–практ. Конф. „Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни”. Вип.7. – 2010. – С. 363–365.
11. Акімова В. М. Експресія активаційних маркерів лімфоцитів при гострих та хронічних запальних процесах черевної порожнини / В. М.Акімова, Л. Є. Лаповець, Н. Є. Лаповець // Матеріали VIII науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм». – Тернопіль, 2015. – С. 3-4.
12. Зміни клітинного імунітету хворих на абдомінальний туберкульоз при імунопровокаційній пробі Коха / [Л. Є. Лаповець, Н. Є. Лаповець, М. І. Сахелашвілі, В. М. Акімова]. – Імунологія та алергологія. – 2010. – №1. – С. 138–139.

3.3. Цитокини в патогенезі запалення органів черевної порожнини.

Як відомо, запальний процес регулюється цитокинами [65, 135]. Залежно від характеру патогенного агента, інтенсивності, тривалості антигенної стимуляції, стану імунної системи організму, цитокини можуть діяти як антагоністи і як синергісти, доповнюючи один одного. У фізіологічних умовах функціонування імунна система визначається збалансованою продукцією регуляторних цитокінів Т-хелперами I і II типів. Порушення цитокінового балансу відіграє значну роль у хронізації та прогресуванні захворювань запальної етіології, у тому числі захворювань органів черевної порожнини [96, 135, 338].

Для характеристики цитокінового профілю сироватки крові у хворих на ургентну абдомінальну запальну патологію було обрано для дослідження ряд цитокінів: фактор некрозу пухлин- α (TNF- α), розчинну форму рецептора TNF- α I типу (s-TNF-R1), трансформівний фактор росту β 1 (TGF- β 1), інтерлейкін 1 β (IL-1 β), інтерлейкін 2 (IL-2), інтерлейкін 4 (IL-4), інтерлейкін 6 (IL-6), інтерлейкін 8 (IL-8), інтерлейкін 10 (IL-10) та інтерлейкін 17 (IL-17).

У виборі цитокінів для дослідження ми керувалися функціональною класифікацією і тому обирали для досліджень цитокини з вираженими прозапальними (IL-1 β , TNF- α , IL-2, IL-8), та протизапальними (TGF- β 1, IL-10, IL-4) властивостями.

Крім того, метою було дослідження ролі у патогенезі запалення ОЧП представників монокінів та лімфокінів, які є продуктами функціональної діяльності M1/M2 фенотипів макрофагів (TNF- α , IL-1 β , IL-6) та Th1/Th2 фенотипів Т-хелперів, (IL-2, IL-4), Treg (TGF- β 1, IL-10), Th17 (IL-17) для характеристики поляризації імунної відповіді. Для оцінки регуляторної функції нейтрофілів визначали IL-8.

3.3.1. Система фактору некрозу пухлин альфа в патогенезі гострого запалення органів черевної порожнини та абдомінального туберкульозу.

Фактор некрозу пухлин-альфа – (TNF- α , кахектин) – це поліпептидний цитокін, який вважається основним в ініціації багатьох патофізіологічних процесів організму [64]. Основними продуцентами TNF- α є моноцити і макрофаги, а також лімфоцити. Дія TNF- α на клітини здійснюється через рецептори двох типів: рецептор першого типу (gp 55, CD 120a, TNF- α -RI) і рецептор другого типу (gp 75, CD 120b, TNF- α -RII) [271, 278]. Визначення лише вмісту TNF- α у сироватці крові для оцінки інтенсивності запаленого процесу є недостатньо інформативним. Регуляторні ефекти TNF- α здійснює за участю рецепторів, які експресуються на мембранах клітин. Рецептори gp55 і gp75, спочатку синтезуються у вигляді мембранозв'язаних форм, однак можуть в результаті протеолізу відщеплюватися від поверхні клітин (процес шедінгу), утворюючи розчинні молекули (sTNF-RI) і (sTNF-RII), що здатні взаємодіяти з TNF- α так само як і мембранозв'язані форми [274]. Ефект шедінгу та його вплив на присутність біоактивного ліганду є контрверсійною. Є публікації, які вказують на антагоністичну взаємодію, коли інгібується передача сигналу лігандом [439]. Також є думка, що взаємодія ліганду з розчинною формою рецептора може відбуватися агоністично, через підвищення часу напіврозпаду ліганду і таким чином збільшувати його біоактивність [439, 442].

Доцільно вивчати систему TNF- α - s-TNF-R1 (розчинний рецептор TNF- α I типу) [32, 223]. Це пов'язано з тим, що s-TNF-R55 - природний антагоніст TNF- α , який здатен пригнічувати його цитотоксичну активність. Відомо, що розчинні рецептори з'єднуються з TNF- α , конкуруючи з рецепторами на клітинній мембрані, та цим самим блокують його ефект, функціонуючи як ендогенні інгібітори функцій TNF [414, 459]. Також існують дані, що розчинні рецептори захищають TNF- α від інактивації протеазами, збільшуючи період його напіврозпаду у крові [223, 347].

Результати дослідження вмісту TNF- α та розчинної форми рецептора I типу при різних формах запалення ОЧП представлені у таблицях 3.38 –3.41 .

Таблиця 3.38

Концентрація TNF- α та розчинної форми рецептора TNF- α (sTNF-R1) у сироватці крові при гострому мезентеріальному лімфаденіті, M \pm m

Групи	Показники		
	TNF- α , пг/мл	Розчинна форма рецептора TNF- α (sTNF-R1), нг/мл	Співвідношення sTNF α -R1/TNF- α
Контрольна група, n=23	4,97 \pm 0,18	2,18 \pm 0,01	432,6 \pm 21,51
Гострий мезаденіт, n=21	5,60 \pm 0,16	2,99 \pm 0,21*	530,6 \pm 22,50*

Примітка. * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі (p<0,05);

Так, при неспецифічному гострому мезаденіті концентрація TNF- α була на 13% більшою від контролю (p>0,05), концентрація його природного антагоніста sTNF α -R1 – на 37% більшою (p<0,05). При сприятливому, неускладненому перебігу мезаденіту, спостерігається картина місцевого запального процесу, що і відображає вміст прозапальних цитокінів у крові [417].

Фізіологічно концентрація розчинних форм рецептора TNF α -R1 є у 1000 разів більшою від концентрації TNF- α . Тому лише значне підвищення вмісту TNF- α у крові може викликати негативні ефекти. Було встановлено, що при гострому мезентеріальному лімфаденіті вміст розчинної форми рецептора TNF- α переважає порівняно з вмістом цитокіну, що може свідчити про збалансованість імунної відповіді при ГМ (рис. 3.33).

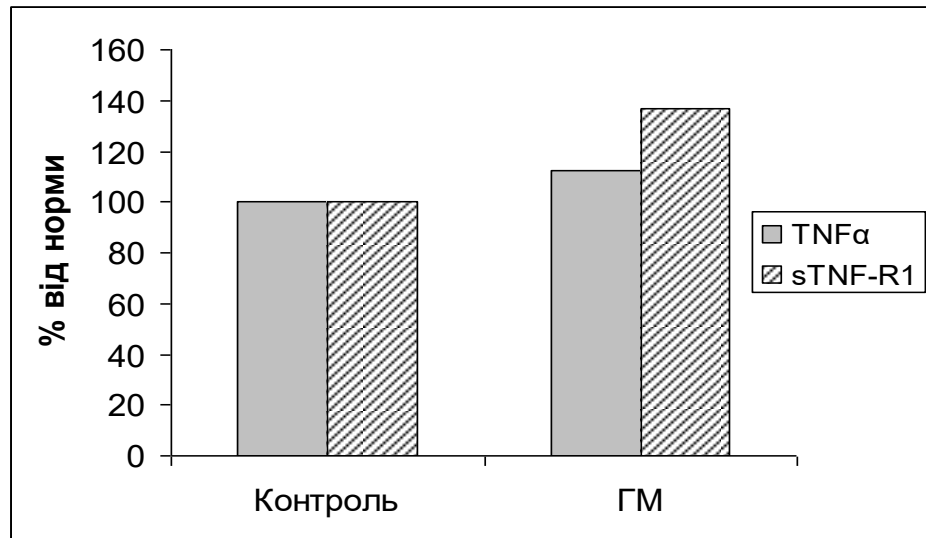


Рис. 3.33. Відсоток змін відносно контрольного значення для TNF- α та sTNF α -R1 при гострому мезаденіті.

Встановлена вірогідна різниця у значенні співвідношення sTNF α -R1/TNF- α при гострому мезаденіті порівняно з контрольною групою. При гострому мезаденіті співвідношення було у 1,22 раза більшим, що свідчить про компенсаторне посилення шедінгу розчинних форм рецептора, які переважають кількісно над вмістом TNF- α .

Гострий калькульозний холецистит, часто перебігає з гнійно-септичними ускладненнями. Щоб з'ясувати роль системи фактора некрозу пухлин у патогенезі ускладнень ми провели дослідження, результати яких представлені у таблиці 3.39.

У групі хворих на гострий калькульозний холецистит концентрація TNF- α у сироватці крові становила $9,87 \pm 0,33$ пг/мл, що вірогідно у 1,9 раза ($p < 0,05$) перевищує показник у групі контролю.

Відомо, що на початковому етапі розвиток місцевого запалення пов'язаний із секрецією TNF- α активованими тканинними макрофагами [297, 333]. TNF- α стимулює цитотоксичну функцію NK-клітин та LAK-клітин, стимулює протикандидозну активність нейтрофілів, є одним із факторів прозапальної поляризації моноцитів та нейтрофілів [253, 486, 110]. Вміст у крові sTNF- α -R1 був у 2,4 раза вищим порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Таблиця 3.39

Концентрація TNF- α та розчинної форми рецептора TNF- α (sTNF-R1) у сироватці крові при гострому калькульозному холециститі з гнійно-септичними ускладненнями, M \pm m

Групи обстежених	Показники		
	TNF- α , пг/мл	Розчинна форма рецептора TNF- α (sTNF-R1), нг/мл	Співвідношення sTNF α -R1/TNF- α
Контрольна група, n=23	4,97 \pm 0,18	2,18 \pm 0,12	432,6 \pm 1,51
Хворі на ГКХ, n=35	9,87 \pm 0,32*	5,25 \pm 0,28*	530,2 \pm 11,62
Хворі на ГКХ-ГСУ, n=15	32,45 \pm 2,52*#	10,32 \pm 0,65*#	316,5 \pm 21,05

Примітки: * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна по відношенню до значення у групі хворих на гострий калькульозний холецистит ($p < 0,05$).

У групі хворих на гострий калькульозний холецистит з гнійно-септичними ускладненнями вміст TNF- α був у 6,3 раза вищим, а вміст розчинного рецептора I типу TNF- α у 4,73 раза вищим порівняно із відповідними значеннями у контрольній групі ($p < 0,05$). Співвідношення sTNF-R1/TNF- α було на 26,8 % нижчим порівняно з контролем, що свідчить про переважання синтезу TNF- α над утворенням розчинних форм рецептора I типу.

На рис. 3.34 графічно зображено особливості вмісту TNF- α та sTNF-R1 при різних формах ГКХ.

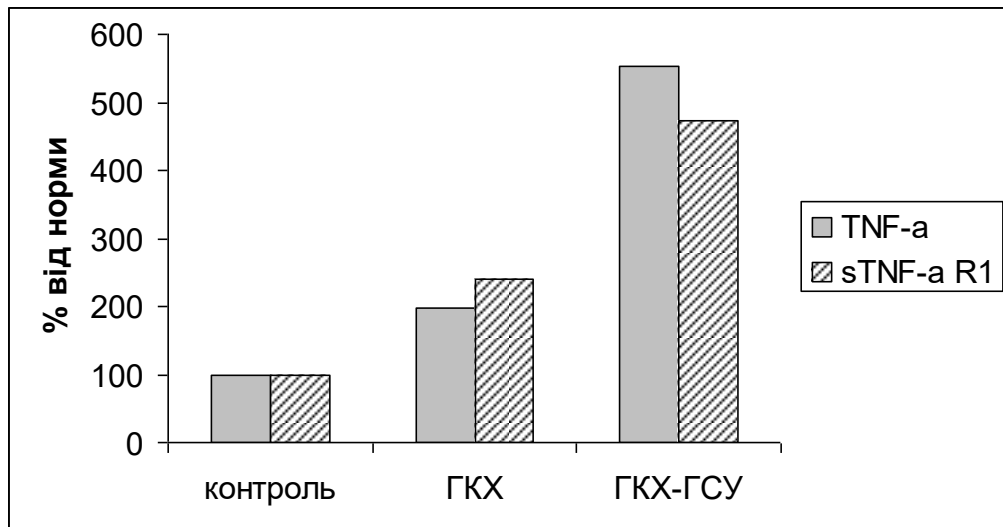


Рис. 3.34 Відсоток змін відносно контрольного значення для TNF- α та sTNF α -R1 при гострому калькульозному холециститі.

Іншим виявився розподіл при різних патоморфологічних формах гострого апендициту. Результати досліджень представлені у таблиці 3.40.

Катаральна форма гострого апендициту характеризується у 3,2 раза більшим сироватковим рівнем рівнем TNF- α та у 4 рази більшим рівнем sTNF α -R1 порівняно з контролем. Відповідно співвідношення sTNF α -R1/TNF- α є більшим від контролю на 27 %.

Формування апендикулярного інфільтрату супроводжується збільшенням концентрації TNF- α у 5,36 раза, концентрації sTNF α -R1 – у 4,22 раза порівняно з групою практично здорових осіб ($p < 0,05$). Співвідношення менше від контролю у 1,25 раза. Порівняно з катаральною формою гострого апендициту при ускладненні апендикулярним інфільтратом вміст TNF- α є вірогідно вищим на 66%, а вміст sTNF α -R1 – вищим на 4 % ($p > 0,05$).

При гострому флегмонозному апендициті, вміст TNF- α в сироватці крові був вірогідно ($p < 0,05$) у 3,9 раза вищим, а вміст sTNF α -R1 у 2,85 раза вищим від контролю. Порівняно з катаральною формою гострого апендициту вміст sTNF α -R1 був нижчим на 30%, а TNF α на 22,6% вищим. Співвідношення вмісту розчинного рецептора до фактора некрозу пухлин було у 1,36 раза нижчим від контролю і у 1,73 раза нижчим від співвідношення при катаральній

формі апендициту.

Таблиця 3.40

Концентрація TNF- α та розчинної форми рецептора TNF- α (sTNF-R1) у сироватці крові при різних патоморфологічних формах гострого апендициту та при ускладненні інфільтратом, $M \pm m$

Групи обстежених	Показники		
	TNF- α , пг/мл	Розчинна форма рецептора TNF- α (sTNF-R1), нг/мл	Співвідношення sTNF-R1/TNF- α
Контрольна група, n=30	4,97 \pm 0,18	2,18 \pm 0,01	432,6 \pm 21,51
Хворі на ГКА, n=25	16,01 \pm 0,81*	8,81 \pm 0,14*	550,2 \pm 21,62*
Хворі на АІ, n=10	26,67 \pm 0,51*	9,21 \pm 0,12*#	345,2 \pm 12,18*#
Хворі на ГФА, n=28	19,62 \pm 1,0*#	6,23 \pm 0,05*#	317,5 \pm 12,21*#
Хворі на ГГА, n=15	39,49 \pm 1,90*#&	8,25 \pm 0,35*#&	208,6 \pm 9,56*#&

Примітки: 1)* - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); 2) #- різниця вірогідна по відношенню до значення у групі хворих на гострий катаральний апендицит ($p < 0,05$); 3) &- різниця вірогідна по відношенню до значення у групі хворих на гострий флегмонозний апендицит ($p < 0,05$).

При розвитку некротичних змін, які характерні для гангренозного запалення при гострому гангренозному апендициті сироватковий вміст TNF- α був вірогідно ($p < 0,05$) у 7,9 раза вищим від контролю та у 2 рази вищим за концентрацію при флегмонозному запаленні. Рівень розчинної форми рецептора I типу був у 3,78 раза більшим від контролю, у 1,3 раза більшим від флегмонозної форми запалення і не відрізнявся від гострого катарального апендициту та при ускладненні інфільтратом ($p < 0,05$). Відповідно

зменшувалося значення індексу у 2 рази порівняно з контролем, у 2,6 рази порівняно з катаральною формою запалення, на 35% порівняно з флегмонозною формою запалення ($p < 0,05$).

На рис. 3.35 представлено графічно відсоток змін концентрації TNF- α та sTNF α -R1 при різних формах гострого апендициту. Встановлено, що при абдомінальному туберкульозі вміст TNF- α у сироватці крові був у 3,5 рази вищим порівняно з контролем ($p < 0,05$). Відомо, що основними клітинами-продуцентами фактору некрозу пухлин є моноцити (макрофаги) і лімфоцити. Експресія TNF- α відбувається тільки у відповідь на дію індуктора. Однак, деякі автори вважають, що визначення TNF- α в крові має обмежену діагностичну цінність при вивченні процесів переходу запалення на системний рівень, оскільки його вміст в крові досягає пікової концентрації через 1,5 год, а через 3-4 години концентрація цього цитокіну знижується за рахунок зв'язування з тканинами мішенями [288, 432].

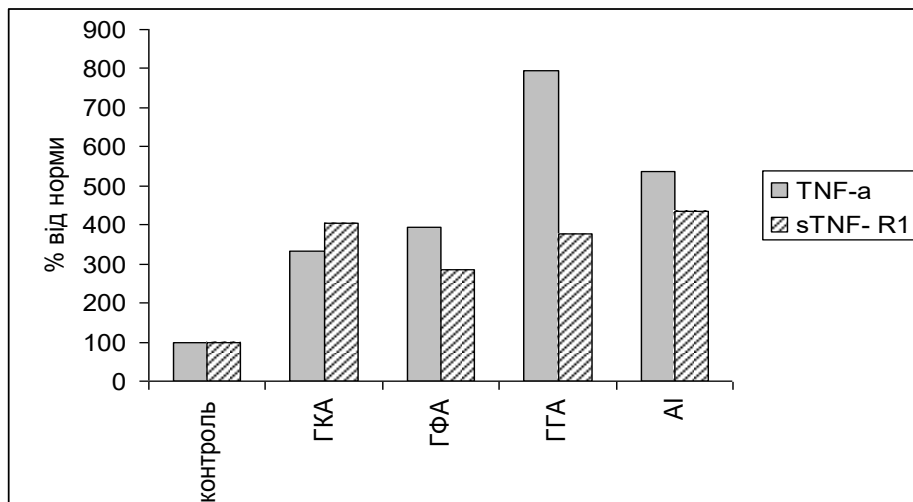


Рис. 3.35. Відсоток змін відносно контрольного значення для TNF- α та sTNF α -R1 при гострому апендициті.

У таблиці 3.41 представлені результати досліджень вмісту концентрації TNF- α та розчинного рецептора I типу при абдомінальному туберкульозі, який характеризує хронічний специфічний запальний процес. Сироватковий вміст

TNF- α при туберкульозі підвищений, що, ймовірно, пов'язано з активацією макрофагів, які продукують значну кількість TNF- α [288] у відповідь на збудник (*Micobacteriae tuberculosis*). З огляду на те, що АТ є хронічним запальним процесом, вміст TNF- α є значно нижчим ніж при гострому запаленні.

Таблиця 3.41

Концентрація TNF- α та розчинної форми рецептора TNF- α (sTNF-R1) у сироватці крові при абдомінальному туберкульозі, $M \pm m$

Групи обстежених	Показники		
	TNF- α , пг/мл	Розчинна форма рецептора TNF- α (sTNF-R1), нг/мл	Співвідношення sTNF-R1/TNF- α
Контрольна група, n=30	4,97 \pm 0,18	2,18 \pm 0,01	432,6 \pm 21,51
Хворі на абдомінальний туберкульоз, n=28	17,57 \pm 1,05*	3,50 \pm 0,30*	201,2 \pm 10,21*

Примітка. * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$).

При абдомінальному туберкульозі концентрація sTNF α -R1 істотно у 1,6 раза більше порівняно з контролем ($p < 0,05$) і вірогідно ($p < 0,05$) відрізняється також від його вмісту при деструктивних формах гострого запального процесу. Вважають, що розчинні рецептори виконують як роль протизапальних факторів (зв'язуючи TNF- α запобігають його біологічній дії на клітини), так і функцію стабілізації TNF- α , шляхом збільшення періоду його піврозпаду. У фізіологічних концентраціях sTNF α -R1 діє як циркулюючий резервуар запізненого викиду біоактивного TNF- α [432]. Співвідношення sTNF α -R1/TNF- α булоу 2,15 раза меншим від контрольного значення, що свідчить про переважання концентрації TNF- α над рівнем розчинних рецепторів до TNF- α . На рис. 3.36 графічно представлено тенденцію змін вмісту досліджуваних цитокінів у хворих на абдомінальний туберкульоз.

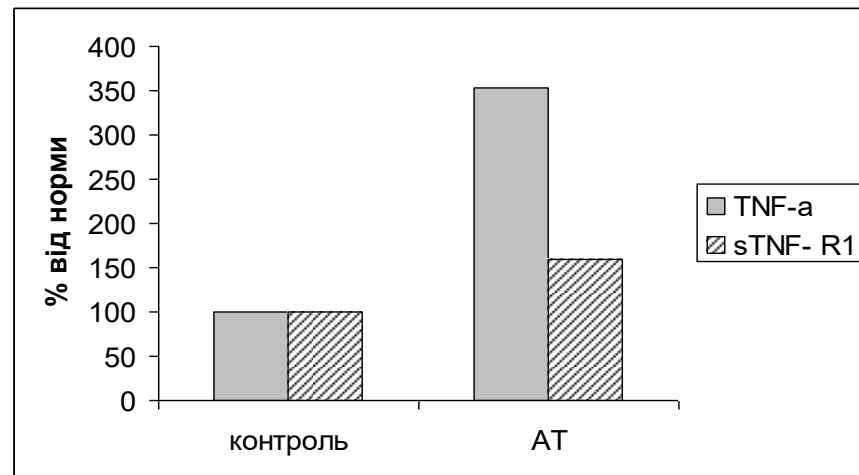


Рис. 3.36. Відсоток змін відносно контрольного значення для TNF- α та sTNF α -R1 при абдомінальному туберкульозі.

На рис. 3.37 представлено співставлення вмісту TNF- α у сироватці крові хворих на гострі абдомінальні захворювання та абдомінальний туберкульоз. Як свідчать результати наших досліджень рівень TNF- α сироватки крові вірогідно збільшувався в усіх групах обстежених порівняно з контрольною групою. Із рисунка видно, що найнижчий рівень TNF- α спостерігався при гострому неспецифічному неускладненому запаленні (при гострому мезаденіті, гострому калькульозному холециститі без ускладнень у межах 5,6-9,87 пг/мл (у контрольній групі $4,97 \pm 0,18$ пг/мл).

Таким чином у результаті досліджень встановлено, що при абдомінальному туберкульозі відсоток зростання вмісту розчинних рецепторів sTNF α -R1 є нижчим від відсотку збільшення фактора некрозу пухлин.

Співставлення вмісту TNF- α у групі з гострим мезаденітом і різними патоморфологічними формами апендициту, показало, що при катаральній формі апендициту вміст TNF- α у сироватці крові є у 2,8 раза більшим, при флегмонозній формі - у 3,5 раза більший порівняно з показником у групі хворих на гострий мезаденіт.

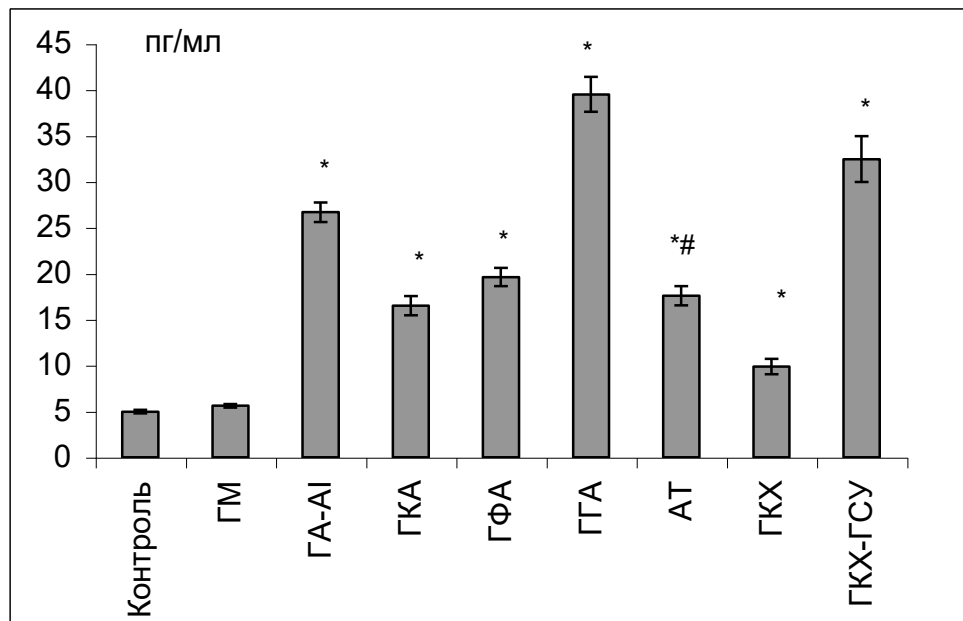


Рис. 3.37. Співставлення вмісту TNF- α у сироватці крові при різних формах запалення ОЧП.

Примітки: ГМ – гострий мезаденіт, ГА-АІ – гострий апендицит, ускладнений апендикулярним інфільтратом, ГКА – гострий катаральний апендицит, ГФА – гострий флегмонозний апендицит, ГГА – гострий гангренозний апендицит, АТ – абдомінальний туберкульоз, ГКХ – гострий калькульозний холецистит, ГКХ-ГСУ – гострий калькульозний холецистит з гнійно-септичними ускладненнями; * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна по відношенню до значення в групі з ГГА ($p < 0,05$).

Найвищі значенні вмісту TNF- α у сироватці крові були зафіксовані для гангренозної форми гострого апендициту ($39,49 \pm 1,90$ пг/мл) і при гнійно-септичних ускладненнях гострого калькульозного холециститу ($32,45 \pm 2,52$ пг/мл), що вірогідно відповідно у 7,05 і 5,79 раза більше від значення при гострому мезаденіті.

При абдомінальному туберкульозі сироватковий вміст TNF- α ($17,57 \pm 1,05$ пг/мл) вірогідно ($p < 0,05$) відрізнявся від значення у групі з гангренозним апендицитом ($39,49 \pm 1,90$ пг/мл) у 2,2 раза і не відрізнявся порівняно з

показниками у групі з катаральною та флегмонозною формою гострого апендициту. Підвищення рівня TNF- α є проявом запального процесу та активації моноцит/макрофагальної системи, яка включає печінкові клітини Купфера, макрофаги селезінки, легеневі внутрішньосудинні макрофаги та мононуклеари крові.

Дослідженнями показано, що вміст TNF- α у сироватці крові для диференціації специфічного та неспецифічного запалення не можна використовувати. У літературі зустрічаються повідомлення, що TNF- α може бути маркером ризику прогресування активного процесу при позалегенвих формах туберкульозу та при латентній формі хвороби [1, 8, 71, 443, 458].

TNF- α - основний цитокін в протитуберкульозному імунітеті. Синергічно з IFN γ бере участь у формуванні і підтриманні гранульоми. Сприяє активації макрофагів для кілінгу мікобактерій і формування гранульом. Підвищена продукція TNF- α посилює прогресування туберкульозу через локальні ушкодження тканин і підвищує вірулентність самих мікобактерій [339].

Співставлення вмісту у сироватці крові розчинних форм рецептора I типу до TNF- α , виявило, при запаленні ОЧП відбувається вірогідне підвищення його вмісту порівняно з контролем (рис. 3.38)

Ступінь зростання вмісту sTNF-R1 залежить від патоморфологічної форми запалення і найбільш виражена при ГКХ ($9,25 \pm 0,70$ нг/мл), ГКХ-ГСУ ($10,32 \pm 0,65$ нг/мл) та ГА-АІ ($9,21 \pm 0,12$ нг/мл). При різних формах апендициту вміст sTNF-R1 також був високим. Дані досліджень вказують на компенсаторне утворення розчинної форми рецептора при гострих запальних абдомінальних захворюваннях.

При абдомінальному туберкульозі вміст sTNF-R1 у крові є вірогідно ($p < 0,05$) у 2 рази нижчим порівняно з рівнем при ГГА, у 1,63 раза порівняно з показником у групі ГФА і не відрізняється від показника при готрому мезаденіті.

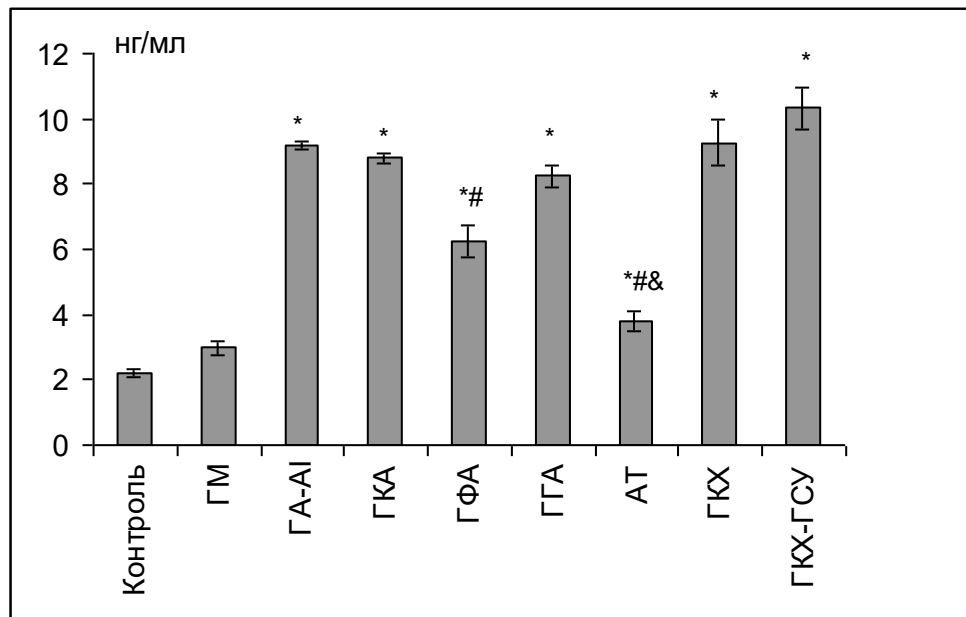


Рис. 3.38. Співставлення вмісту sTNF-R1 у сироватці крові при різних формах запалення ОЧП.

Примітки: ГМ – гострий мезаденіт, ГА-АІ – гострий апендицит, ускладнений апендикулярним інфільтратом, ГКА - гострий катаральний апендицит, ГФА - гострий флегмонозний апендицит, ГГА - гострий гангренозний апендицит, АТ-абдомінальний туберкульоз, ГХХ - гострий калькульозний холецистит, ГХХ - ГСУ- гострий калькульозний холецистит з гнійно-септичними ускладненнями; * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна по відношенню до значення в групі з ГКА ($p < 0,05$); &- різниця вірогідна по відношенню до значення в групі з ГГА ($p < 0,05$).

Порівняння значення співвідношення вмісту sTNF α -R1/TNF- α у сироватці крові обстежених груп зображено на рис. 3.39.

Порівняння показало, що при гострому мезаденіті, катаральній формі гострого апендициту, при гострому калькульозному холециститі співвідношення є більшим від показника контролю на 22 –25% і свідчить про збільшення вмісту sTNF α -R1, що є компенсаторною реакцією на зростання рівня TNF- α .

При флегмонозній та гангренозній формі гострого апендициту, та при гнійно-септичних ускладненнях при ГКХ співвідношення вмісту sTNF α -R1 та TNF- α є нижчим за показник контролю на 27%, 52% та 27%, що свідчить про переважання вмісту TNF- α над sTNF α -R1, що може бути патогенетичним підґрунтям розвитку септичних ускладнень.

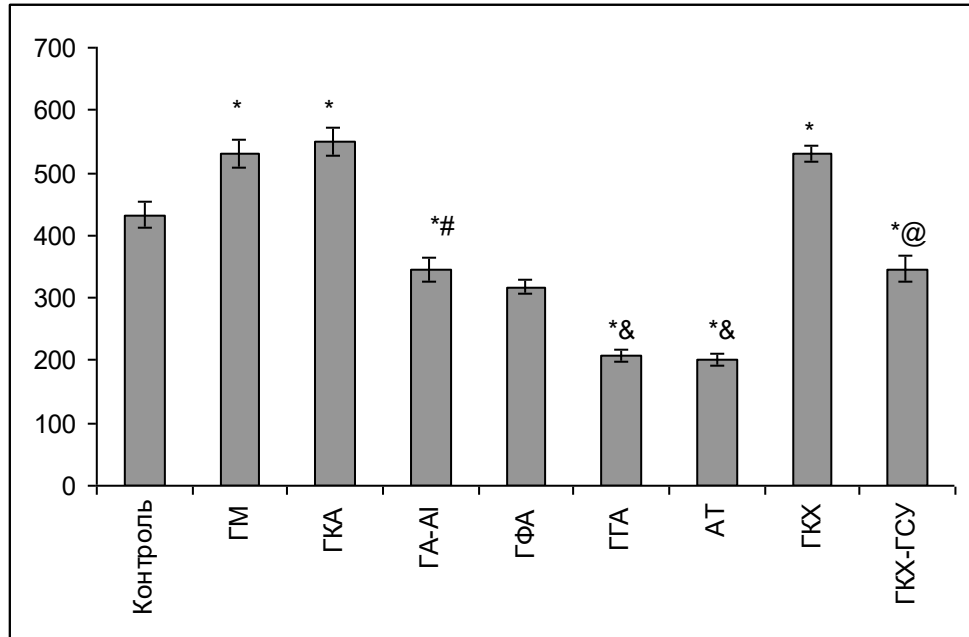


Рис. 3.39. Співставлення співвідношення sTNF α -R1/TNF- α у сироватці крові при різних формах запалення ОЧП.

Примітки: ГМ – гострий мезаденіт, ГА-АІ – гострий апендицит, ускладнений апендикулярним інфільтратом, ГКА - гострий катаральний апендицит, ФФА - гострий флегмонозний апендицит, ГГА - гострий гангренозний апендицит, АТ-абдомінальний туберкульоз, ГКХ - гострий калькульозний холецистит, ГКХ - ГСУ- гострий калькульозний холецистит з гнійно-септичними ускладненнями. * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна по відношенню до значення у групі з ГКА ($p < 0,05$); &- різниця вірогідна по відношенню до значення у групі з ФФА ($p < 0,05$); @ - різниця вірогідна по відношенню до значення у групі з ФФА ($p < 0,05$).

При абдомінальному туберкульозі співвідношення sTNF α -R1/TNF- α було у 2,7 раза меншим порівняно з ГКА, у 2,6 раза меншим порівняно з гострим неспецифічним мезаденітом. Основними продуцентами TNF- α є моноцити та лімфоцити, які продукують цитокін у відповідь на дію індуктора, яким може бути МБТ [88, 443]. Системна продукція TNF- α регулюється за принципом зворотного зв'язку і за рахунок збільшення кількості розчинних форм рецепторів TNF- α , які блокують активність TNF- α [458, 339].

Розчинні форми рецепторів TNF- α можуть відігравати роль антагоністів біологічної функції TNF- α , конкуруючи з відповідними рецепторами на поверхні клітин за зв'язування з лігандом [98, 115].

Вивчення TNFRp55 сигнальний шлях на інфекційних моделях запалення, включаючи МБТ, показало, що він важливий для активації NF- κ B, що впливає на синтез прозапальних цитокінів, у тому числі TNF. Більше того, TNFRp55 є основним провідником функцій TNF-залежних функцій, і неспроможність проведення сигналу через TNFRp55 викликає дефекти гранульоми, які спостерігаються при недостатності TNF. У TNFRp55 $^{-/-}$ та TNFRp75 $^{-/-}$ мишей не формується структурована гранульома [439].

Таким чином, у результаті проведених досліджень ролі системи TNF- α - sTNF α -R1 у патогенезі запалення ОЧП з'ясували, що при різних нозологіях вміст TNF- α у сироватці крові є підвищеним порівняно з показником контролю. Виявлена різниця вмісту в залежності від патоморфологічних форм запалення. Так, при гангренозній формі гострого апендициту та при гнійно-септичних ускладненнях ГКХ, вміст TNF- α є більшим у 6,5-8,0 разів порівняно з контролем. При абдомінальному туберкульозі та катаральних формах запалення міст TNF- α більший від контролю у 2,5-3,0 рази.

Одночасно відбувається збільшення вмісту розчинної форми рецептора sTNF α -R1 у крові при усіх досліджуваних патологіях. Також встановлено вірогідні відмінності в залежності від патоморфологічних форм запалення. Найнижчим є співвідношення sTNF α -R1/TNF- α при гангренозній формі запалення та при абдомінальному туберкульозі, що може свідчити про активну

участь системи фактоар некрозу пухлин у патогенезі прогресування абдомінального туберкульозу, та у розвитку некротичних змін при запаленні.

3.3.2. Роль інтерлейкіну 1 бета (IL-1 β), інтерлейкіну 6 (IL-6) у патогенезі гострого запалення органів черевної порожнини та абдомінального туберкульозу.

Ініціація запалення контролюється прозапальними цитокінами до яких відносять інтерлейкіни: IL-1 та IL-6. Інтерлейкін 1 має дві форми IL-1 α IL-1 β між якими є 25% гомології за амінокислотами, і обидва цитокіни є із сильно виражено прозапальною дією. Основним джерелом синтезу IL-1 є моноцити та макрофаги. На противагу, IL-6 є плейотропним цитокіном, який виконує як про- так і протизапальні функції, що пов'язані із імунними реакціями та процесами репарації. Тому наступним завданням досліджень було встановити особливості вмісту цих цитокінів у крові хворих з абдомінальним запаленням.

У таблиці 3.42 представлені результати вмісту IL-1 β та IL-6 у крові хворих на гострий мезентеріальний лімфаденіт.

Таблиця 3.42

Вміст інтерлейкіну 1 β (IL-1 β) та інтерлейкіну 6 (IL-6) у сироватці крові при гострому мезентеріальному лімфаденіті, $M \pm m$

Групи обстежених	Досліджувані цитокіни		
	IL-1 β , пг/мл	IL-6, пг/мл	IL-1 β /IL-6
Контрольна група, n=30	4,86 \pm 0,90	5,87 \pm 0,49	0,83 \pm 0,04
Хворі на гострий мезаденіт, n=23	15,24 \pm 0,67*	4,32 \pm 0,13*	3,53 \pm 0,21

Примітка. * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$).

У результаті дослідження встановлено, що у хворих на гострий мезаденіт сироватковий вміст IL-1 β був у 3 рази більшим від контролю, а вміст IL-6 виявився зниженим на 26% порівняно з контролем ($p < 0,05$). Співвідношення

IL-1 β /IL-6 у практично здорових осіб було меншим за 1 ($0,83 \pm 0,04$), а у хворих на гострий мезаденіт було у 4,3 раза більшим від контрольного значення ($p < 0,05$). Результати нашого дослідження узгоджуються із результатами досліджень проведених Zviedre A. та співав., які вказують що періоперативно у хворих на гострий мезадент вміст IL-6 був на рівні 3,2 пг/мл (контроль 3,2 пг/мл).

Відомо, що IL-1 β є найбільш раннім ключовим медіатором у розвитку запалення. Одним з біологічних ефектів IL-1 β є стимуляція фагоцитозу та хемотаксису макрофагів, а також стимуляція продукції TNF- α і IL-6. Тому вважають, що IL-6 є більш пізнім маркером запалення. Інтерлейкін 1 секретується, в основному, моноцитами/макрофагами і володіє більш ніж 50 різними біологічними функціями. Мішенями цього цитокіну є клітини всіх органів та тканин. Він є індуктором синтезу інших цитокінів (IL-2, IL-3, IL-6, TNF α , IFN γ). IL-1 є головним медіатором розвитку як місцевої, так і гострофазної відповіді на рівні організму [133]. Дія IL-1 спрямована на розвиток захисних реакцій, що спрямовані на елімінацію патогену та подальше відновлення пошкоджених тканин. Однак гіперпродукція цього цитокіну може бути однією із ланок патогенезу неінфекційних захворювань (артритів) та інфекційно-токсичного шоку [133]. Однією з ізоформ IL-1 є IL-1 β , який секретується клітинами назовні і є потужним раннім прозапальним медіатором.

В таблиці 3.43 представлено результати дослідження вмісту в крові IL-1 β та IL-6 у хворих на гострий апендицит.

У результаті дослідження встановлено, що у хворих на катаральну форму ГА (група ГКА) вміст у крові IL-1 β був вірогідно у 2,6 раза більшим, а вміст IL-6 – у 1,5 раза більшим, співвідношення IL-1 β /IL-6 було у 1,8 раза більшим по відношенню до значення контролю ($p < 0,05$).

Таблиця 3.43

Вміст інтерлейкіну 1 β (IL-1 β) та інтерлейкіну 6 (IL-6) у сироватці крові при різних патоморфологічних формах гострого апендициту, $M \pm m$

Групи обстежених	Досліджувані цитокіни		
	IL-1 β , пг/мл	IL-6, пг/мл	IL-1 β /IL-6
Контрольна група, n=30	4,86 \pm 0,90	5,87 \pm 0,49	0,83 \pm 0,04
Хворі на ГКА, n=27	12,72 \pm 0,98	8,66 \pm 0,82	1,46 \pm 0,11
Хворі на ГА ускладнений АІ, n=15	20,46 \pm 0,88	42,36 \pm 2,15	0,48 \pm 0,04
Хворі на ГФА, n=25	106,01 \pm 9,5*	52,12 \pm 3,03*	2,03 \pm 0,18
Хворі на ГГА, n=12	11,66 \pm 1,8*#	23,21 \pm 1,63*#	0,50 \pm 0,03

Примітки: * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна по відношенню до значення у групі хворих на гострий катаральний апендицит ($p < 0,05$); & - різниця вірогідна по відношенню до значення у групі хворих на гострий флегмонозний апендицит ($p < 0,05$).

При ГА ускладненому апендикулярним інфільтратом вміст IL-1 β був у 4,2 раза більшим, вміст IL-6 – у 7,1 раза більшим, а відношення IL-1 β /IL-6 у 1,7 раза меншим порівняно з контрольними значеннями ($p < 0,05$).

Таким чином встановлено, що при ускладнені апендикулярним інфільтратом запалення апендиксу у крові переважає IL-6 над IL-1 β , у той час як при катаральній формі навпаки. При ГФА у крові більший вміст IL-1 β (у 21,8 раза), вміст IL-6 – більший у 8,9 раза, а їх співвідношення – у 2,4 раза перевищує контрольне значення ($p < 0,05$). У хворих на гангренозну форму гострого апендициту переважає вміст IL-6 над IL-1 β : вміст IL-6 був у 3,9 раза більшим, вміст IL-1 β у 2,3 раза більшим, а співвідношення IL-1 β / IL-6 – у 1,7 раза меншим від контролю ($p < 0,05$).

Відомо, що для гострого флегмонозного апендициту характерне гнійне

запалення стінки червоподібного відростка і нагромадження гною в його просвіті. Гострий гангренозний апендицит характеризується різним ступенем деструкції стінки відростка аж до повного некрозу [15].

У таблиці 3.44 представлені результати дослідження вмісту ІЛ-6 та ІЛ-1 β у хворих на абдомінальний туберкульоз.

Таблиця 3.44

Вміст інтерлейкіну 1 β (ІЛ-1 β) та інтерлейкіну 6 (ІЛ-6) у сироватці крові при абдомінальному туберкульозі, М \pm m

Групи обстежених	Показники		
	ІЛ-1 β , пг/мл	ІЛ-6, пг/мл	ІЛ-1 β /ІЛ-6
Контрольна група, n=30	4,86 \pm 0,90	5,87 \pm 0,49	0,83 \pm 0,05
Хворі на абдомінальний туберкульоз, n=23	27,42 \pm 1,8	7,69 \pm 0,65	3,56 \pm 0,25

Примітка. * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі (p<0,05).

Встановлено, що у хворих на абдомінальний туберкульоз вміст ІЛ-1 β у крові був у 5,6 раза більшим, вміст ІЛ-6 у 1,3 раза більшим, а їх співвідношення було у 4,28 раза більшим від контрольного значення (p<0,05).

Результати вивчення сироваткового вмісту ІЛ-1 β та ІЛ-6 у хворих на гострий калькульозний холецистит представлені у таблиці 3.45.

У результаті досліджень встановлено, що у хворих на ГКХ вміст ІЛ-1 β був у 5,4 раза більшим, вміст ІЛ-6 у 2,0 рази більшим, а співвідношення цитокінів – у 2,8 раза більшим по відношенню до контролю (p<0,05). У хворих на ГКХ із гнійно-септичними ускладненнями вміст ІЛ-1 β був у 7,4 раза більшим відносно контролю і у 1,5 раза більшим відносно показника у групі хворих на ГКХ (p<0,05). Вміст ІЛ-6 виявився у 4,8 раза більшим від контрольного значення і у 2,4 раза більшим від значення у групі без ускладнень.

Таблиця 3.45

Вміст інтерлейкіну 1 β (IL-1 β) та інтерлейкіну 6 (IL-6) у сироватці крові при гострому калькульозному холециститі з гнійно-септичними ускладненнями, $M \pm m$

Групи обстежених	Досліджувані цитокіни		
	IL-1 β , пг/мл	IL-6, пг/мл	IL-1 β /IL-6
Контрольна група, n=30	4,86 \pm 0,90	5,87 \pm 0,49	0,82 \pm 0,04
Хворі на ГКХ, n=25	26,25 \pm 0,82	11,72 \pm 1,27	2,32 \pm 0,18
Хворі на ГКХ-ГСУ, n=15	36,23 \pm 0,82	28,1 \pm 1,20	1,26 \pm 0,12

Примітки: * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна по відношенню до значення у групі хворих на гострий калькульозний холецистит ($p < 0,05$).

Співвідношення цитокінів було у 1,5 раза більшим по відношенню до контролю однак у 1,5 меншим по відношенню до групи хворих на ГКХ ($P < 0,05$). Результати досліджень показали, що при гострому запаленні жовчного міхура переважає продукція IL-1 β . Розвиток гнійних ускладнень при ГКХ супроводжується зростанням частки IL-6 по відношенню до IL-1 β , що може бути підтвердженням того, що IL-6 є більш пізнім цитокіном у розвитку запалення порівняно із IL-1 β .

Відомо, що збільшення синтезу IL-6 - поліфункціонального прозапального цитокіну, ініціює TNF- α . Основними функціями IL-6 є сприяння формуванню та перебігу запального процесу, розвитку імунної реакції, регуляції кровотворення IL-6 є також хемотактичним фактором для нейтрофільних гранулоцитів так як L-8, що мотивувало визначення його концентрації при запальних процесах органів черевної порожнини [302].

На рис. 3.40 представлено графічно порівняння вмісту ІЛ-1 β у сироватці крові при різних формах запалення ОЧП.

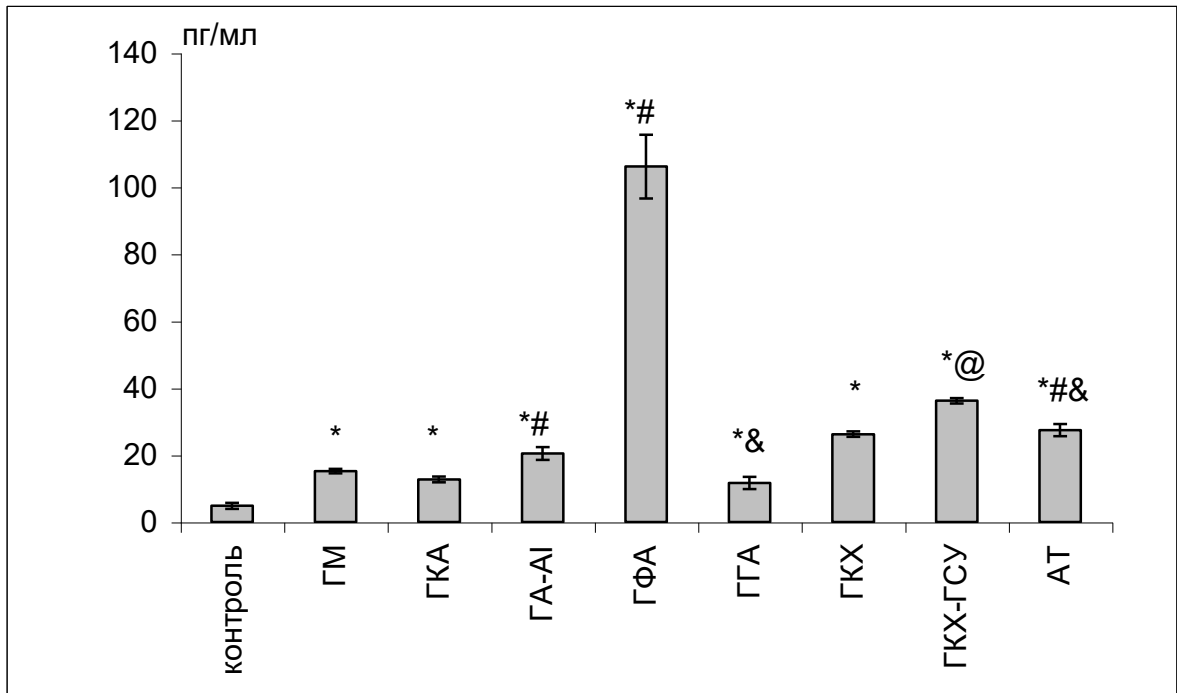


Рис. 3.40. Співставлення вмісту ІЛ-1 β у сироватці крові при різних формах запалення ОЧП.

Примітки: 1) ГМ – гострий мезаденіт, ГА-АІ – гострий апендицит, ускладнений апендикулярним інфільтратом, ГКА - гострий катаральний апендицит, ГФА - гострий флегмонозний апендицит, ГГА - гострий гангренозний апендицит, АТ- абдомінальний туберкульоз, ГКХ - гострий калькульозний холецистит, ГКА-ГСУ- гострий калькульозний холецистит з гнійно-септичними ускладненнями; 2) * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); 3) # – різниця вірогідна по відношенню до значення в групі з ГКА ($p < 0,05$); 4) & - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі з ГФА ($p < 0,05$); 5) @ - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі з ГКХ ($p < 0,05$).

Як видно на графіку вміст ІЛ-1 β у крові найвищим є при флегмонозній формі гострого запалення ОЧП, у той час як при інших формах запалення, включаючи абдомінальний туберкульоз, він є значно нижчим, порівняно із

флегмонозним запаленням. У групі хворих на ГФА вміст ІЛ-1 β був у 9 разів вищим, вміст ІЛ-6 – у 2,2 раза вищим порівняно з гангренозною формою, що може бути характерним для гострого запального процесу з гнійним ускладненням (рис. 3.41).

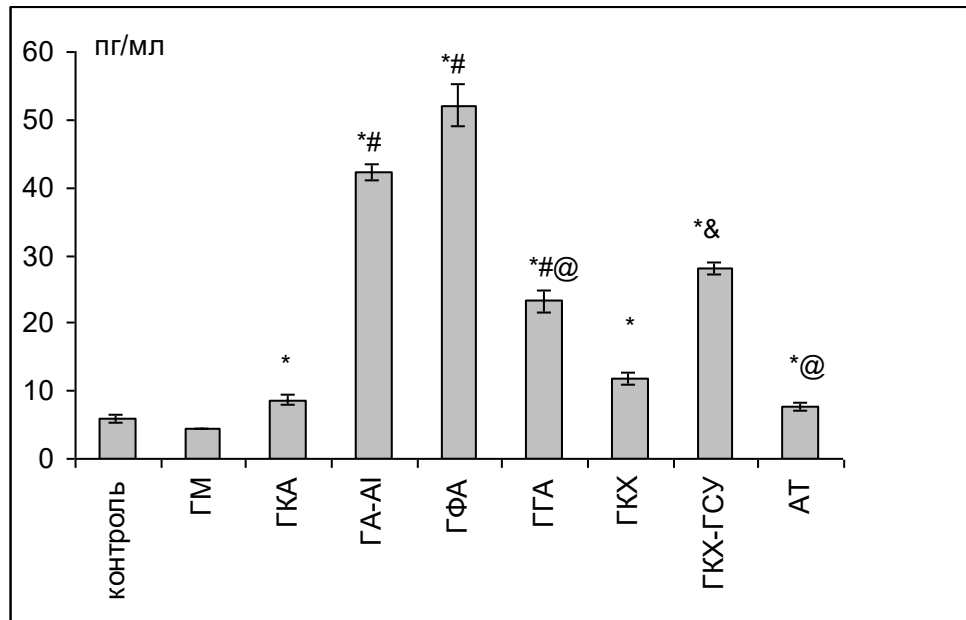


Рис. 3.41. Співставлення вмісту ІЛ-6 у сироватці крові при різних формах запалення ОЧП.

Примітки: ГМ – гострий мезаденіт, ГА-АІ – гострий апендицит, ускладнений апендикулярним інфільтратом, ГКА - гострий катаральний апендицит, ГФА - гострий флегмонозний апендицит, ГГА - гострий гангренозний апендицит, АТ - абдомінальний туберкульоз, ГКХ - гострий калькульозний холецистит, ГКХ–ГСУ - гострий калькульозний холецистит з гнійно-септичними ускладненнями; * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна по відношенню до значення у групі з ГКА ($p < 0,05$); & - різниця вірогідна по відношенню до значення у групі з ГКХ ($p < 0,05$); @ - різниця вірогідна по відношенню до значення у групі з ГФА ($p < 0,05$).

Встановлено, що концентрація ІЛ-6 у сироватці крові хворих на ГХ становила $12,16 \pm 0,51$ пг/мл що вірогідно (у 2,2 рази ($p < 0,05$)) перевищує

показник у групі донорів ($5,67 \pm 0,19$ пг/мл). Вміст ІЛ-6 у хворих на ГФА в 10 разів ($p < 0,05$), а у хворих на АТ в 1,3 раза перевищували рівень у групі здорових осіб ($p < 0,05$) та був нижчим у 6,8 раза від показника при ГФА. Циркулюючі рівні ІЛ-1 β або ІЛ-6 часто корелювали з тяжкістю запального процесу [86].

На відміну від ІЛ-1 β , ІЛ-6 не призводить до синтезу важливих медіаторів запалення [310] однак індукує синтез гострофазних білків, які мають протизапальні властивості. ІЛ-6 є важливим фактором для нормального розвитку і функціонування Т- і В- лімфоцитів [225, 461].

Збільшення рівня ІЛ-6 у крові описано багатьма авторами у хворих на апендицит [249, 424] і результати наших досліджень підтверджують ці дані. Показано, що при перфоративному апендициті більший рівень сироваткового ІЛ-6 порівняно з неперфоративним у дорослих [479] і дітей [349]. Є дослідження у яких встановлено залежність поліморфізму генів ІЛ-6 від тяжкості апендициту, що може бути свідченням генетично детермінованої відмінності у імунній активації в залежності від форми апендициту [413].

Якщо ІЛ-1 β та TNF- α є цитокінами «першого каскаду», то ІЛ-6, синтез якого потенціюють ці цитокіни і динаміка якого співпадає з появою перших клінічних симптомів, є цитокіном «другого каскаду» [222]. Тому розрахунок співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-6 дає уявлення про особливості сироваткового вмісту інтерлейкіну імунної відповіді на ЛПС (ІЛ-1 β) та індукованого ІЛ-1 β ІЛ-6, про відношення цитокіну «першого каскаду» та цитокіну «другого каскаду».

Порівняння співвідношення цих двох цитокінів при різних формах запалення ОЧП представлено на рис 3.42.

Найвищих значень індекс ІЛ-1 β /ІЛ-6 досягав при гострому мезаденіті ($3,53 \pm 0,23$) та абдомінальному туберкульозі ($3,56 \pm 0,23$), що значно більше від показника у здорових людей ($0,82 \pm 0,06$). Такі дані вказують на більш як трикратне переважання вмісту ІЛ-1 β над ІЛ-6. При інших гострих абдомінальних захворюваннях (ГКХ, ГФА) співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-6 вказувало на збільшення кількості ІЛ-6 при високих значеннях ІЛ-1 β , однак

вміст у сироватці крові ІЛ-1 β був у 2 рази вищим від вмісту ІЛ-6. При гнійно-септичних ускладненнях гострого запалення (ГА-АІ, ГГА) співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-6 було меншим від показника контролю (ГКХ-ГСУ), що підтверджує зростання впливу ІЛ-6 у патогенезі запалення.

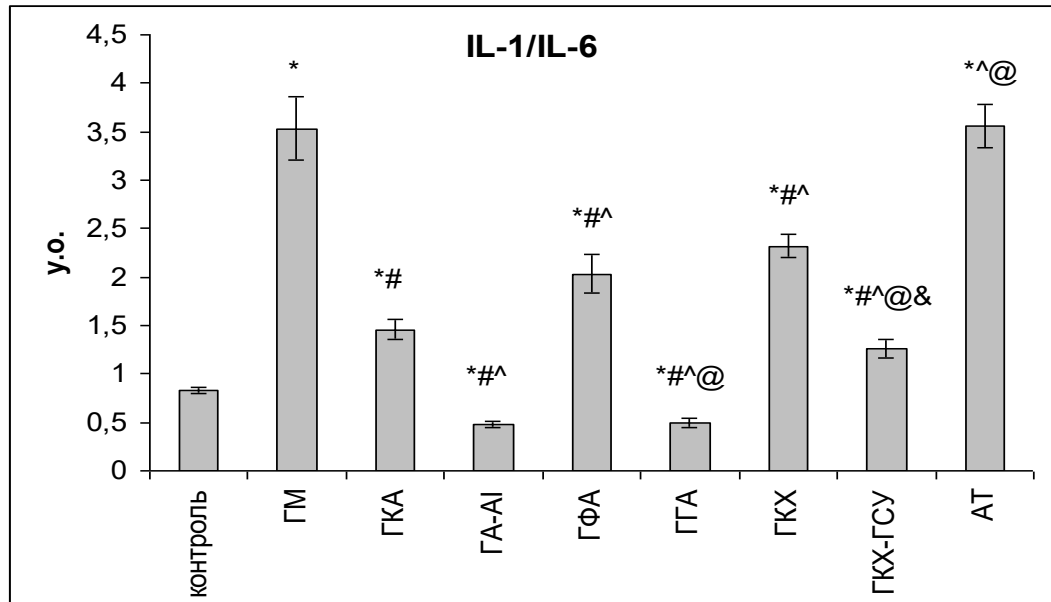


Рис. 3.42 . Порівняння співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-6 у сироватці крові при різних формах запалення ОЧП.

Примітки: 1) ГМ – гострий мезаденіт, ГА-АІ – гострий апендицит, ускладнений апендикулярним інфільтратом, ГКА - гострий катаральний апендицит, ГФА - гострий флегмонозний апендицит, ГГА - гострий гангренозний апендицит, АТ-абдомінальний туберкульоз, ГКХ - гострий калькульозний холецистит, ГКХ - ГСУ- гострий калькульозний холецистит з гнійно-септичними ускладненнями; 2) * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); 3) # – різниця вірогідна по відношенню до значення в групі з ГМ ($p < 0,05$); 4) @ - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі з ГФА ($p < 0,05$); 5) & - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі з ГКХ ($p < 0,05$).

Таким чином, проведені нами дослідження вмісту у крові ІЛ-1 β та ІЛ-6 при різних формах запалення ОЧП виявили їх збільшення, однак залежності від форми запалення їх співвідношення відрізнялося, що відображав коефіцієнт ІЛ-1 β /ІЛ-6.

3.3.3. Роль регуляторних цитокінів трансформуючого фактора росту $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) та інтерлейкіну 10 (IL-10) в патогенезі гострих запальних захворювань органів черевної порожнини та абдомінального туберкульозу.

TGF- $\beta 1$ є регуляторним поліфункціональним цитокіном із вираженою протизапальною дією (бере участь в обмеженні запалення, шляхом пригнічення секреції прозапальних цитокінів) [187, 280]. Крім того, TGF- $\beta 1$ стимулює фагоцитарну активність як поліморфнонуклеарних, так і мононуклеарних фагоцитів, викликаючи їх протизапальну поляризацію [155].

Джерелом TGF- β є переважно моноцити і макрофаги, у яких він міститься постійно, а екскретується тільки при активації клітин [140]. Крім того, TGF- β можуть продукувати й інші клітини: лімфоцити, фібробласти, ендотеліоцити, нейтрофіли, еозинофіли, мастоцити, гладком'язеві клітини, а також клітини багатьох пухлин [87, 11].

IL-10 секритується в основному Treg [427, 468], але також Th1, Th2 і Th17 моноцитами [276, 401]. IL-10 в більшій мірі володіє протизапальною дією із ефектом зворотної регуляції Th1, Th2 та Th17, але має стимулюючий вплив на цитотоксичність NK-клітини [378]. IL-10 може розглядатись як антагоніст ряду цитокінів: пригнічує продукцію INF γ Т-хелперами 1 типу; гальмує проліферативну відповідь Т-клітин на антигени та мітогени, а також пригнічує секрецію активованими моноцитами IL-1 β , IL-6, TNF- α [289.]. У той же час IL-10 стимулює секрецію імуноглобулінів В-клітинами, зокрема, синтез IgE. В інгібуючій дії на клітинний імунітет IL-10 синергічний з IL-4 [230, 304, 463]. TGF β та IL-10, пригнічують продукцію прозапальних цитокінів [233].

Беручи до уваги усі вище викладені особливості функціонування протизапальних цитокінів IL-10 та TGF- β ми вважали доцільним визначати їх вміст при гострих запальних захворюваннях черевної порожнини та абдомінальному туберкульозі з метою оцінити протизапальний потенціал.

У таблиці 3.46 представлені результати дослідження вмісту IL-10 та TGF- β у сироватці крові хворих на гострий мезаденіт та гострий калькульозний холецистит.

Таблиця 3.46.

Вміст трансформуючого фактора росту бета (TGF- β 1) та інтерлейкіну 10 (IL-10) у сироватці крові при гострому мезентеріальному лімфаденіті та гострому калькульозному холециститі, $M \pm m$

Групи обстежених	Показники	
	TGF- β , нг/мл	IL-10, пг/мл
Контрольна група	17,9 \pm 0,71	1,56 \pm 0,14
Хворі на гострий мезаденіт, n=15	15,9 \pm 0,51	6,65 \pm 0,38*
Хворі на гострий калькульозний холецистит, n=25	15,4 \pm 0,3	7,63 \pm 0,33*

Примітка. * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$).

У результаті досліджень встановлено, що у хворих на гострий мезаденіт та ГКХ концентрація TGF- β 1 в сироватці крові виявилася у 1,16 разів нижчою, ніж у групі контролю. Не виявлено вірогідної різниці між групами обстежених з гострим запальним процесом. Хочемо зауважити, що вміст у сироватці крові TGF- β 1 є у 1000 разів більшим порівняно з вмістом IL-10.

Вміст іншого протизапального цитокіну IL-10 при ГМ та ГКХ був значно підвищеним: при ГМ - у 4,2 раза, а при ГКХ – у 4,8 раза порівняно з контролем ($p < 0,05$). Між групами не виявлено вірогідної різниці.

Основними продуцентами TGF- β 1 є активовані моноцити/макрофаги, які є також продуцентами й IL-10. TGF- β 1 розглядають як основний серед ростових факторів, який активує фіброгенез, тобто володіє репаративними властивостями [313.]

У таблиці 3.47 представлені результати вивчення вмісту IL-10 та TGF- β 1 у сироватці крові хворих на гострий апендицит.

Таблиця 3.47.

Вміст трансформуючого фактора росту бета (TGF- β 1) та інтерлейкіну 10 (IL-10) у сироватці крові хворих на гострий апендицит, $M \pm m$

Групи обстежених	Цитокіни	
	TGF- β 1, нг/мл	IL-10, пг/мл
Контрольна група, n=20	17,9 \pm 0,71	1,56 \pm 0,14
Хворі на гострий катаральний апендицит, n=18	10,9 \pm 0,42*	5,45 \pm 0,28*
Хворі на гострий флегмонозний апендицит, n=21	11,32 \pm 0,65*	4,41 \pm 0,35*
Хворі на гострий гангренозний апендицит, n=12	8,56 \pm 0,50*#&	14,28 \pm 1,03*#&
Хворі на гострий апендицит, ускладнений апендикулярним інфільтратом, n=10	12,0 \pm 0,45*#@	8,23 \pm 0,53*#&@

Примітки: * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна по відношенню до значення у групі з ГКА ($p < 0,05$); &- різниця вірогідна по відношенню до значення у групі з ГФА ($p < 0,05$); @ - різниця вірогідна по відношенню до значення у групі з ГГА ($p < 0,05$).

Виявлено, що вміст цитокінів залежить від форми гострого запалення. Так при катаральній формі гострого апендициту вміст у крові TGF- β 1 був на 40% нижчим, а вміст IL-10 у 5 разів більшим від від контролю ($p < 0,05$).

При флегмонозній формі ГА вміст TGF- β 1 був на 36,7% нижчим від контролю ($p < 0,05$) і не відрізнявся від показника при ГКА. Концентрація IL-10 була у 2,8 раза більшою від контролю але на 19% нижчою ніж при ГКА ($p < 0,05$).

Гангренозне запалення супроводжувалося більш вираженими змінами досліджуваних цитокінів. Вміст TGF- β 1 був вірогідно ($p < 0,001$) у 2 рази

нижчим від контролю і на 24% нижчим від показника при ГФ. Вміст ІЛ-10 у крові був у 9 разів вищим від контролю і у 3 рази вищим від значення при ГФА ($p < 0,001$).

У хворих з апендикулярним інфільтратом рівень TGF- β 1 був на 32% нижчим від контрольного значення і вищим від значень при ГГА на 40% і не відрізнявся від показника при ГФА. Вміст ІЛ-10 у крові був вірогідно ($p < 0,001$) у 5 разів вищим від контрольного значення, у 1,8 раза вищим від значення при ГФА, однак у 1,7 раза нижчим від значення при ГГА.

Отримані дані вказують на значно підвищений рівень ІЛ-10 при гангренозному запаленні і при ускладненні інфільтратом, порівняно із катаральною та флегмонозною формами запалення (у 2 рази нижчий вміст у крові). Результати наших досліджень підтверджують дослідження M.Ruber (2005) et al Rivera-Chavez FA (2003).

У хворих на абдомінальний туберкульоз встановлено тенденцію до зниження рівня TGF- β 1 і вищий рівень ІЛ-10 у 5,7 раза порівняно із показником контролю ($p < 0,05$) (табл. 3.48).

Таблиця 3.48.

Вміст трансформуючого фактора росту бета (TGF- β 1) та інтерлейкіну 10 (ІЛ-10) у сироватці крові хворих на абдомінальний туберкульоз, $M \pm m$

Групи обстежених	Цитокіни	
	TGF- β 1, нг/мл	ІЛ-10, пг/мл
Контрольна група, n=20	17,9 \pm 0,71	1,56 \pm 0,14
Хворі на абдомінальний туберкульоз, n=18	16,52 \pm 1,15	8,85 \pm 0,76*

Примітка: * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$).

На рис. 3.43 представлено характер змін вмісту досліджуваних цитокінів при різних нозологіях.

У результаті досліджень встановлено, що на тлі зниження вмісту TGF- β 1 спостерігали більш виражене підвищення IL-10 у крові хворих з різними формами запалення ОЧП. При ГФА відсоток вмісту IL-10 від контролю становив 262%, що було найнижчим значенням серед досліджуваних нозологій, що є свідченням зниження протизапального потенціалу сироватки крові при флегмонозній формі запалення ОЧП.

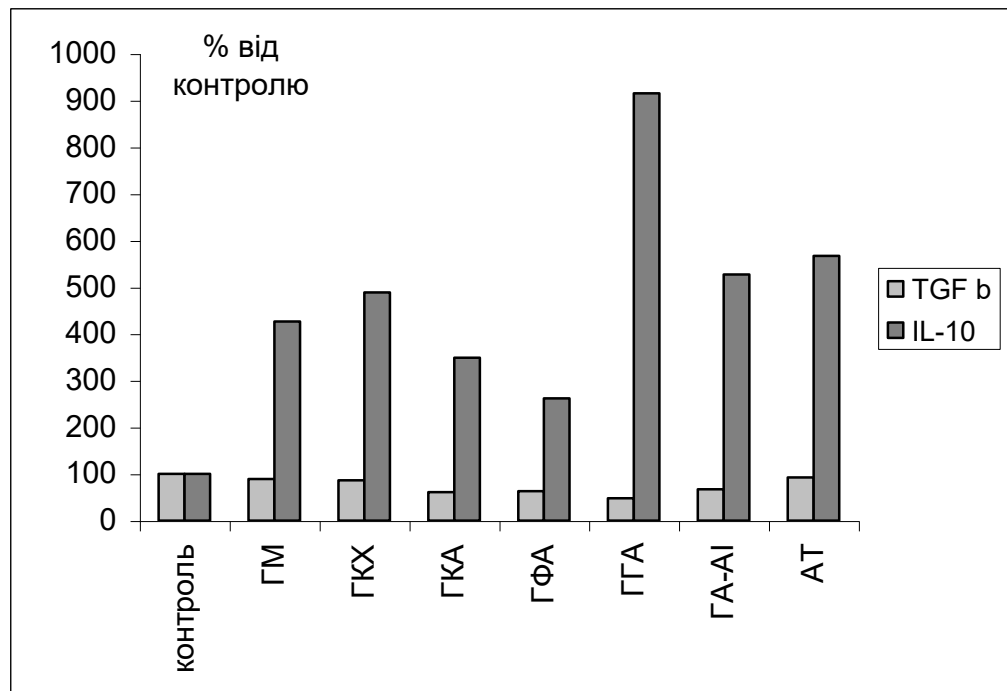


Рис. 3.43. Порівняння змін вмісту IL-10 та TGF- β 1 у сироватці крові при різних формах запалення ОЧП порівняно із контролем.

Примітки: ГМ – гострий мезаденіт, ГКХ - гострий калькульозний холецистит, ГКА - гострий катаральний апендицит, ГФА - гострий флегмонозний апендицит, ГГА - гострий гангренозний апендицит, ГА-АІ – гострий апендицит, ускладнений апендикулярним інфільтратом, АТ- абдомінальний туберкульоз.

Найвищим показник був при гангренозній формі запалення (вміст IL-10 відрізнявся від показника контролю на 915 %), що на нашу думку може бути свідченням високої протизапального потенціалу крові. Одночасно вміст TGF- β 1 у крові становив лише 42% від контрольного значення.

Відомо, що ці цитокіни беруть участь у диференціації суп ресорних CD8⁺ та CD4⁺ Т-лімфоцитів. У ряді експериментальних досліджень, було показано, що IL-10 є потужним інгібітором синтезу прозапальних монокінів. Стимульовані ЛПС перитонеальні макрофаги синтезують IL-10 одночасно із синтезом прозапальних монокінів [330].

IL-10 пригнічує експресію молекул МНС-II у активованих макрофагах, а тому є інгібітором антигенної презентації. TGF- β 1 та IL-10 разом володіють протизапальною дією, зменшуючи ефекти IL-1 β , IL-2, IL-12, TNF та інших цитокінів запального каскаду. Підвищений вміст у крові IL-10 може бути наслідком активації його синтезу як моноцитами-макрофагами, так і Т-лімфоцитами (Т-хелперми 2 типу та Т регуляторними). При абдомінальному туберкульозі та апендикулярному інфільтраті його вміст у 2 рази вищий порівняно із значенням при флегмонозному апендициті, що є свідченням хронізації запального процесу.

TGF- β 1 є супресором обох субпопуляцій Th але активатором Treg [288]. Також були публікації у про те, що TGF- β 1 інгібує активність нейтрофілів (дегрануляцію) [337], адгезію нейтрофілів до ендотелію і їх трансміграцію, але має активність хемоатрактанту у дуже низьких концентраціях [406]. Блокування шляхів метаболізму TGF- β посилює рекрутмент нейтрофілів при деяких хронічних захворюваннях, експериментальному туберкульозі, зокрема [245]. Експериментальні дослідження також свідчать про функціональну поляризацію нейтрофілів у N2 фенотип із високою активністю аргінази [406].

3.3.4. Роль інтерлейкіну 2 (IL-2) та інтерлейкіну 4 (IL-4) - цитокінів, які синтезуються Т-хелперами I та II типу, у патогенезі гострого запалення органів черевної порожнини та абдомінального туберкульозу

Однією із найважливіших подій в специфічній імунній відповіді є диференціювання і підтримання балансу між Т-хелперами I и II типів (Th1, Th2) [381, 483]. Відомо, що активація Th1-лімфоцитів, спряжена з продукцією таких ключових цитокінів як IFN γ та IL-2, посилює Т-клітинний імунітет. Th2-лімфоцити, синтезують IL-4 та IL-10, забезпечують диференціювання та проліферацію В-клітин, стимулюючи гуморальну ланку імунної відповіді [452, 382]

З метою визначення поляризації імунної відповіді при різних формах запалення ОЧП ми провели визначення вмісту у крові IL-2, як ключового цитокіну Th1 та IL-4, який продукується Th2-лімфоцитами. Результати вивчення вмісту досліджуваних цитокінів у крові хворих на гострий мезентеріальний лімфаденіт представлені у таблиці 3.49.

Таблиця 3.49

Вміст IL-2 та IL-4 у сироватці крові хворих на гострий мезентеріальний лімфаденіт, (M \pm m)

Досліджувані цитокіни (пг/мл)	Групи обстежених	
	Контрольна група (n=30)	Хворі на гострий мезаденіт (n=17)
IL-2	0,01 \pm 0,005	1,04 \pm 0,01*
IL-4	1,12 \pm 0,08	4,23 \pm 0,62*
IL-2/IL-4	0,009	0,25 \pm 0,06

Примітка: * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі (p<0,05).

У результаті досліджень встановлено, що при гострому мезаденіті вміст IL-2 в крові у 104 рази вірогідно (p<0,001) перевищує показник у контрольній групі, що може свідчити про виражену стимуляцію клітинної імунної відповіді,

активацію кілерної ланки імунітету. Концентрація ІЛ-4 в сироватці крові була вірогідно ($p < 0,05$) вищою у 3,7 раза, співвідношення ІЛ-2/ІЛ-4 було у 28 разів більшим порівняно з показником у практично здорових осіб.

Результати дослідження вмісту ІЛ-2 та ІЛ-4 у крові хворих на гострий деструктивний апендицит та абдомінальний туберкульоз представлено у таблиці 3.50.

Таблиця 3.50.

Вміст інтерлейкіну 2 (ІЛ-2) та інтерлейкіну 4 (ІЛ-4) у сироватці крові хворих на гострий апендицит та абдомінальний туберкульоз, $M \pm m$

Групи обстежених	Цитокіни		
	ІЛ-2, пг/мл	ІЛ-4, пг/мл	ІЛ-2/ІЛ-4
Контрольна група, n=20	0,01±0,005	1,12±0,08	0,009±0,001
Гострий флегмонозний апендицит, n=21	0,32±0,01*	8,45±0,23*	0,038±0,002*
Гострий гангренозний апендицит, n=18	4,93±0,15*#	9,26±0,42*	0,52±0,02*#
Абдомінальний туберкульоз, n=15	1,16±0,1*#&	12,8±0,9*#&	0,10±0,02*#&

Примітки: * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # – різниця вірогідна по відношенню до значення у групі з ГФА ($p < 0,05$); & - різниця вірогідна по відношенню до значення у групі з ГГА ($p < 0,05$).

У результаті нашого дослідження встановлено, що вміст у крові ІЛ-2 при ГФА був у 30 разів вищим, при ГГА – у 493 рази вищим, при АТ – у 116 разів вищим порівняно із контрольною групою ($p < 0,001$). При гангренозній формі гострого апендициту вміст у крові ІЛ-2 був у 16 разів вищим порівняно із групою із гангренозною формою запалення. Значне підвищення у крові ІЛ-2

може свідчити про активації цитотоксичної активності лімфоцитів за рахунок стимуляції цитокином Т-цитотоксичних та НК-клітин. Таку активацію спостерігали у всіх групах хворих, однак найвищою вона була у групі із гангренозною формою апендициту.

IL-2 є маркерним цитокином Th1. Він активує Т-цитотоксичні лімфоцити та НК-клітини, сприяє їх дозріванню, проліферації та диференціації В-лімфоцитів, а отже, запускає клітинну імунну відповідь. Функціонально IL-2 є нетиповим для інтерлейкінів представником, його продукція обмежується лише антиген-стимульованими Т-лімфоцитами і дія також ними обмежується [225]. Відомим є той факт, що роль IL-2 у протитуберкульозному захисті зумовлена на активацію макрофагів та на прямої цитотоксичності Т лімфоцитів [15] Відомо також, що зміни продукції IL-2 можуть бути генетично детермінованими [24]

IL-4 є синтезується Т хелперами 2 типу і є їх маркерним цитокином [331, 483]. За своїми імунобіологічними функціями IL-4 є В-клітинним стимулюючим фактором. IL-4 стимулює експресію низькоафінного рецептора CD23 до IgE та переключає синтез IgG1 на IgE В-лімфоцитами, і таким чином сприяє розвитку реакцій гіперчутливості I типу. IL-4 є медіатором з протизапальними властивостями: попереджує апоптоз Т-лімфоцитів, інгібує синтез IL-1 β та TNF α , посилює експресію IL-1 β -Ra, є антагоністом γ -інтерферону. Дизрегуляція секреції IL-4 є ключовою у розвитку алергопатології [353].

Дослідження вмісту у крові IL-4 при різних формах запалення ОЧП показало вірогідну різницю порівняно із здоровими особами. Так, при гострому флегмонозному апендициті вміст IL-4 був у 7,5 раза вищим, при гострому гангренозному апендициті – у 8,27 раза вищим, а при абдомінальному туберкульозі – у 11,42 раза вищим порівняно із контролем ($p < 0,001$). При абдомінальному туберкульозі рівень цитокину був у 1,4 раза вищим порівняно із показником при гострому апендициті ($p < 0,05$).

Ми вважали доцільним визначити співвідношення вмісту у крові ІЛ-2 та ІЛ-4, що може дати уявлення про зміщення рівноваги у системі Т хелперів I та II типів, провідних патогенетичних ланок розвитку запалення. Відомо, що Т-хелпери I типу відповідають за гострий запальний процесу, у той час як Т-хелпери II типу – за хронічне запалення, через синтез ключових медіаторів запалення. Тому ІЛ-2 поряд із ІЛ-1 розглядають як фактор з прозапальним потенціалом, а ІЛ-4 – як протизапальний цитокін.

Розрахунок співвідношення ІЛ-2/ІЛ-4 при різних патоморфологічних формах гострого апендициту показав, що при флегмонозній формі запалення значення співвідношення було у 4 рази вищим, а при гангренозній – у 57,7 рази вищим порівняно із контролем ($p < 0,001$). Отримані результати свідчать про значну активацію Т хелперів I типу при гангренозному запаленні порівняно із флегмонозним, про переважання клітинної імунної відповіді, про активацію цитотоксичних лімфоцитів та про підвищення проліферативних процесів лімфоцитів.

У хворих на АТ співвідношення ІЛ-2/ІЛ-4 було у 11 разів вищим порівняно із контролем і свідчило про переважання синтезу ІЛ-4 - ключового інтерлейкіну Т хелперів II типу, який є фактором активації В-лімфоцитів. ІЛ-4 регулює експресію CD23, низькоафінного рецептора до IgE, і розглядається як цитокін при алергопатології. Отримані результати свідчать про те, що при хронічному специфічному запаленні на тлі активації синтезу ІЛ-2 (значно вищий рівень у крові порівняно із практично здоровими особами) синтез ІЛ-4 переважає, і це є свідченням хронічного запального процесу. Окрім того, саме із обчислення співвідношення можемо видно, що активовані також цитотоксичні функції Т лімфоцитів та макрофагів через ІЛ-2, що має важливе значення для ефективної імунної відповіді на туберкульозну інфекцію. Обчислюючи співвідношення можемо оцінити у якій білк зміщена рівновага у системі Т хелперів I та II типу.

3.3.5. Роль інтерлейкіну 17 та інтерлейкіну 8 в патогенезі гострого запалення ОЧП та абдомінальному туберкульозі. Ініціація запалення і його розвиток контролюється прозапальними цитокінами серед яких є інтерлейкіни 8 та інтерлейкін 17 (ІЛ-8, ІЛ-17) [219]. ІЛ-8 - один із основних прозапальних хемокинів, який синтезується макрофагами, епітеліальними та ендотеліальними клітинами. ІЛ-8 є селективним хемокином для нейтрофілів і його основна роль – регуляція рекрутменту нейтрофілів у зону запалення [48]. Основною імунобіологічною функцією ІЛ-17 є активація нейтрофілів (активація кисневого вибуху) і макрофагів у зоні запалення та посилення активності більшості прозапальних цитокинів та ІЛ-8, зокрема [475]. Синтезуючись Т-лімфоцитами, ІЛ-17 бере участь у мобілізації нейтрофілів, і таким чином здійснюється взаємозв'язок між вродженим і набутим імунітетом [345]. Оскільки неспецифічний імунітет бере безпосередню участь в патогенезі деструктивних форм гострого запалення та в процесах саногенезу, то вивчення цитокинових механізмів регуляції його функціонального стану є актуальною біологічною та медичною проблемою.

Наступним завданням дисертаційної роботи було встановити закономірності змін вмісту ІЛ-8 та ІЛ-17 у сироватці крові при запаленні ОЧП. Результати дослідження вмісту ІЛ-8 та ІЛ-17 у сироватці крові хворих на гострий мезаденіт представлені у таблиці 3.51.

Таблиця 3.51

Вміст інтерлейкіну 8 (ІЛ-8) та інтерлейкіну 17 (ІЛ-17) у сироватці крові у хворих на гострий мезентеріальний лімфаденіт, $M \pm m$

Групи обстежених	Досліджувані цитокіни		
	ІЛ-8, пг/мл	ІЛ-17, пг/мл	ІЛ-8 /ІЛ-17
Контрольна група, n=23	2,0±0,2	1,2±0,15	1,60±0,12
Гострий мезаденіт, n=14	5,38 ± 0,8*	2,5±0,15*	2,15±0,20*

Примітка. * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$).

У результаті досліджень встановлено, що при гострому мезаденіті вміст ІЛ-8 у крові хворих був вірогідно у 2,69 раза вищим, а вміст ІЛ-17 у 2,08 раза вищим порівняно із показниками у контрольній групі ($p < 0,05$). Співвідношення ІЛ-8/ІЛ-17 у групі хворих було у 1,3 раза більшим порівняно з контролем ($p < 0,05$).

Якщо ІЛ-8 відповідає за міграцію нейтрофілів, а ІЛ-17 за їх активацію, то збільшенні значення їх співвідношення свідчить про переважання регуляції хемотаксису нейтрофілів з одночасною їх активацією (рис. 3.44).

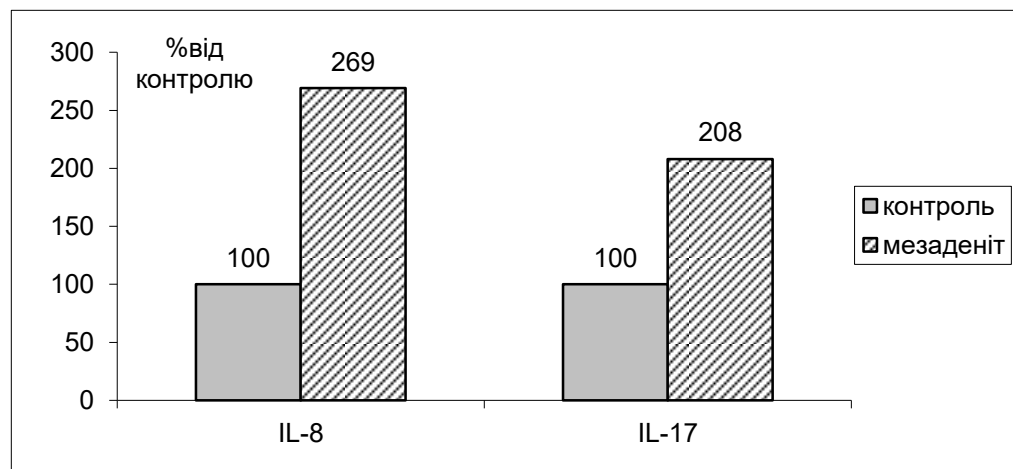


Рис. 3.44. Відсоток змін відносно контрольного значення ІЛ-8 та ІЛ-17 у сироватці крові при гострому мезаденіті.

У таблиці 3.52 представлені результати дослідження вмісту ІЛ-8 та ІЛ-17 у сироватці крові хворих на гострий калькульозний холецистит з гнійно-септичними ускладненнями.

Вміст ІЛ-8 при ГКХ був вищим у 16 разів, а при ГКХ з гнійно-септичними ускладненнями – у 26 разів порівняно з контролем та у 1,6 раза порівняно з показником при неускладненому перебігу ГКХ ($p < 0,05$).

Вміст у крові ІЛ-17 у групі хворих на ГКХ був у 2,8 раза вищим, а у групі хворих на ГКХ із гнійно-септичними ускладненнями у 3,5 раза вищим порівняно із контролем ($p < 0,05$).

Таблиця 3.52

Вміст інтерлейкіну 8 (ІЛ-8) та інтерлейкіну 17 (ІЛ-17) у сироватці крові при гострому калькульозному холециститі з гнійно-септичними ускладненнями, $M \pm m$

Групи обстежених	Показники, пг/мл		
	ІЛ-8	ІЛ-17	ІЛ-8 /ІЛ-17
Контрольна група, n=23	2,0±0,2	1,2±0,15	1,60±0,12
Гострий калькульозний холецистит (ГКХ), n=22	32,15±1,15*	3,4±0,25*	9,45±0,32*
ГКХ з гнійно-септичними ускладненнями, n=25	52,3±2,25*#	4,3±0,32*#	12,5±1,05*#

Примітки: * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна по відношенню до значення у групі хворих на гострий калькульозний холецистит ($p < 0,05$).

Таким чином, встановлено, що при гострому запаленні жовчного міхура значно підвищується вміст у крові ІЛ-8 і зростання більш виражене при розвитку септичних ускладнень, що підтверджується також підвищенням значення співвідношення ІЛ-8/ІЛ-17, що у 7,8 раза вище порівняно із значенням у групі практично здорових осіб ($p < 0,001$).

Подібна тенденція змін вмісту ІЛ-8 та ІЛ-17 у крові спостерігається у хворих на гострий апендицит (табл.3.53).

При катаральній формі гострого апендициту вміст ІЛ-8 був у 12,6 раза, вміст ІЛ-17 більший у 1,66 раза ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою, співвідношення двох цитокінів було у 7,87 раза більшим від контролю. У результаті досліджень було встановлено що концентрація ІЛ-8 була достовірно вищою в обох групах гострого деструктивного апендициту. Так, при

гострому флегмонозному апендициті вміст ІЛ-8 в сироватці крові був вірогідно ($p < 0,001$) вище у 29 разів.

Таблиця 3.53

Концентрація ІЛ-8 та ІЛ-17 у крові при гострому апендициті, $M \pm m$

Групи обстежених	Досліджувані цитокіни, пг/мл		
	ІЛ-8	ІЛ-17	ІЛ-8 /ІЛ-17
Контрольна група, n=23	2,0±0,20	1,2±0,15	1,60±0,12
Хворі на ГКА, n=15	25,2±0,21*	2,0±0,16	12,6±1,12*
Хворі на ГФА, n=28	58,55±4,8*#	2,72±0,32*	21,4±1,25*#
Хворі на ГГА, n=15	49,78±1,3*#&	2,54±0,09*	19,50±1,52*#&
Хворі на ГА-АІ, n=12	89,4± 9,82*#&	3,05±0,12*#&	29,12±2,0*#&

Примітки: * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); # - різниця вірогідна по відношенню до значення у групі хворих на гострий катаральний апендицит ($p < 0,05$); & - різниця вірогідна по відношенню до значення у групі хворих на гострий флегмонозний апендицит ($p < 0,05$).

При гострому гангренозному апендициті вміст ІЛ-8 у крові був в 24,9 раза вищим ($p < 0,001$). Не встановлено статистично значимої відмінності у концентрації ІЛ-8 між групами із різними формами гострого деструктивного апендициту

Вміст у крові ІЛ-17 в групі хворих на гострий флегмонозний апендицит був вірогідно у 2,2 раза вищим порівняно із контролем, а в групі із гангренозним процесом – у 2,16 раза вищим ($p < 0,05$). Не виявлено вірогідних відмінностей у концентрації ІЛ-17 в сироватці крові в групах із різними деструктивними формами апендициту. Також встановлений середньої сили прямий кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-17 та ІЛ-8 ($r = 0,39$).

У хворих на ускладнений інфільтратом гострий апендицит вміст у крові ІЛ-8 був у 44,7 раза вищим, а вміст ІЛ-17 у 2,5 раза вищим від контрольного

значення ($p < 0,001$). На рисунку 3.46 представлено графічно порівняння відсотку змін досліджуваних цитокінів при різних формах гострого апендициту. У результаті досліджень встановлено, що вміст IL-17 при різних формах гострого апендициту був у 1,8-2 рази вищим порівняно із контролем ($p < 0,001$), а при апендикулярному інфільтраті – у 1,2 рази вищим порівняно із ГГА, що свідчить про більшу активність Т хелперів 17 типу, які є основними продуцентами IL-17. Зважаючи на те, що IL-17 посилює міграцію та активність нейтрофільних гранулоцитів, можна припустити, що він відіграє важливу роль у патогенезі апендикулярного інфільтрату.

Відомо, що IL-8 посилює хемотаксис нейтрофілів у вогнище запалення. Значне підвищення концентрації IL-8 в сироватці крові при деструктивних формах гострого апендициту вказує на активацію неспецифічного імунітету. Нейтрофіли є першою лінією захисту при бактеріальних інфекціях і тому беруть активну участь в процесах саногенезу при гангренозній і флегмонозній формі запалення [474].

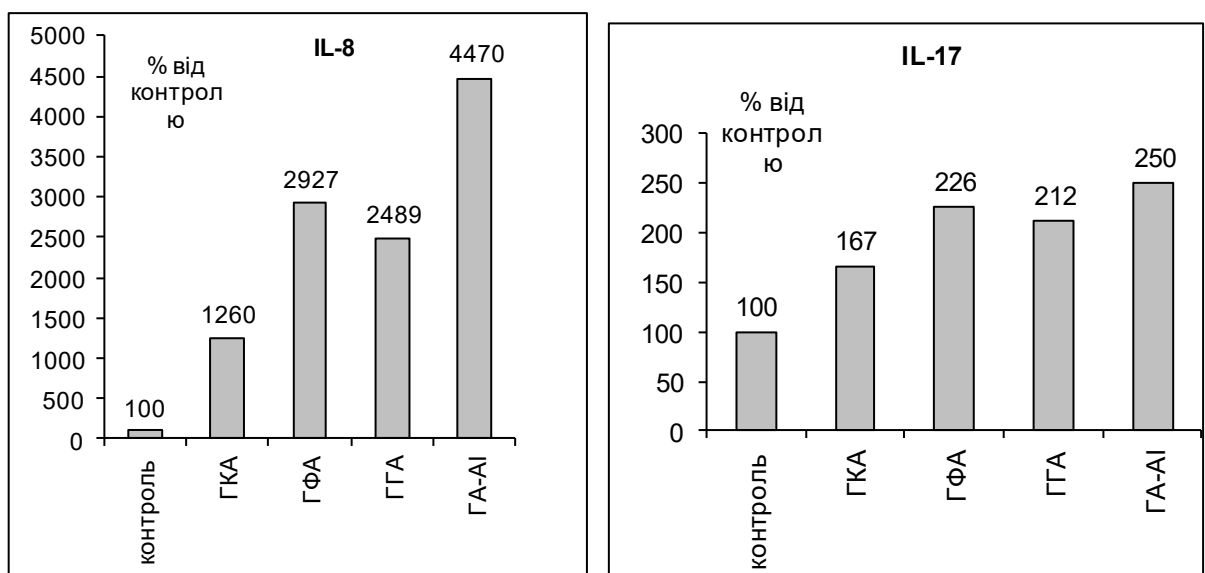


Рис. 3.45. Відсоток змін відносно контрольного значення IL-8 та IL-17 у при гострому апендициті.

IL-17 продукується у значній кількості Т-хелперами і, як більшість цитокінів, проявляє плейотропну біологічну активність. Цей цитокін здійснює зв'язок між імунною і гемопоетичною системами: стимулює продукцію фібробластами IL-6, IL-8 і ряду інших факторів і потенціює дію цих цитокінів. Беручи до уваги цю властивість IL-17 відіграє ключову роль при інфекційних захворюваннях, особливо бактеріальної природи [475].

Таким чином у результаті дослідження встановлено, що при деструктивних формах гострого апендициту спостерігається значне підвищення концентрації IL-8 у сироватці крові. Концентрація IL-17 в крові при деструктивних формах апендициту підвищена у 2 рази порівняно із показником у здорових людей, що на нашу думку може свідчити про неускладнений перебіг апендициту. Не виявлено залежності вмісту IL-17 і IL-8 від форми деструктивного процесу.

При ГА, ускладненому апендикулярним інфільтратом, вміст у крові IL-8 був у 44,7 рази вищим, а IL-17 – у 2,5 рази вищим, а їх співвідношення – у 18,2 рази вищим від контролю ($p < 0,05$). Беручи до уваги масштабність запальної реакції при ГА-АІ, при утворенні інфільтрату необхідно забезпечити надходження великої кількості нейтрофільних гранулоцитів у вогнище запалення, що забезпечується значним зростанням вмісту IL-8

Є наукові публікації [203], які свідчать про важливу роль IL-17 у патогенезі туберкульозного процесу. Тому ми вичали вміст IL-17 у сироватці крові хворих на абдомінальний туберкульоз. Результати досліджень представлені у таблиці 3.53.

У результаті досліджень встановлено, що при АТ вміст IL-8 у крові хворих був у 10 разів вищим, вміст IL-17 – у 2,2 рази вищим, співвідношення IL-8/IL-17 - у 4,8 рази вищим порівняно із контрольним значенням ($p < 0,05$). Отримані результати свідчать про посилену регуляцію хемотаксису та активації нейтрофілів при туберкульозній інфекції органів черевної порожнини.

Таблиця 3.53

Концентрація ІЛ-8 та ІЛ-17 у сироватці крові хворих на абдомінальний туберкульоз, $M \pm m$

Групи обстежених	Досліджувані цитокіни, пг/мл		
	ІЛ-8	ІЛ-17	ІЛ-8 /ІЛ-17
Контрольна група, n=23	2,0±0,20	1,2±0,15	1,60±0,12
Хворі на АТ, n=32	20,39±1,12	2,65±0,12*	7,69±042*

Примітка * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$).

На рис. 3.47 представлено графічно порівняння зміни вмісту ІЛ-8 та ІЛ-17 при різних формах запалення ОЧП.

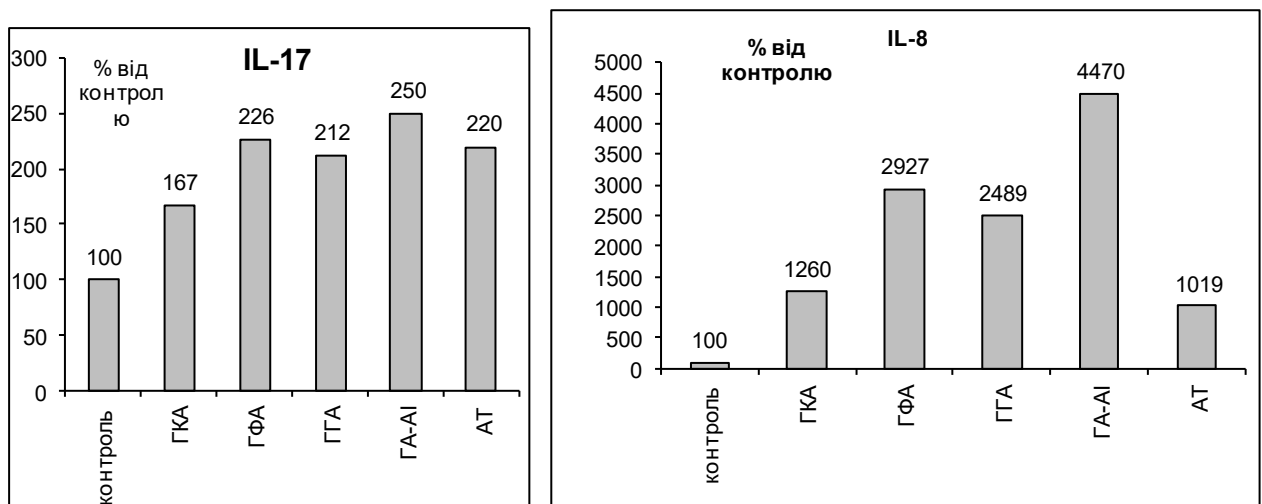


Рис. 3.46. Відсоток змін відносно контрольного значення ІЛ-8 та ІЛ-17 при різних формах запалення ОЧП.

З рисунка видно, що при запаленні органів черевної порожнини значно зростає у крові вміст ІЛ-8, що є свідченням інтенсивного запального процесу і перехід запалення на системний рівень. Найвищих значень (4470% від контролю) вміст у крові ІЛ-8 сягає при апендикулярному інфільтраті, що є закономірною реакцією імунної системи при формуванні інфільтрату. Значно високим був вміст ІЛ-8 при деструктивних формах гострого апендициту (до

2927% від контролю при ГФА і 2489% від контролю при ГГА) у той час, як при катаральній формі гострого апендициту при абдомінальному туберкульозі його підвищення було до 1260%

Таким чином у результаті проведених досліджень встановлено, що при запальному процесі ОЧП відбувається збільшення вмісту у крові ІЛ-8 та ІЛ-17 і ступінь зростання залежить від форми запалення.

3.3.6. Взаємозв'язки між цитокінами у патогенезі запалення ОЧП.

Подальшим етапом досліджень було встановити вектор зміщення цитокінового балансу при різних формах запалення ОЧП. Для цього визначали індекси співвідношення цитокінів, які характеризують процеси запалення, деструкції, протизапальний потенціал крові. Основними прозапальними цитокінами вважають ІЛ-1 β , TNF- α , а цитокінами з вираженою протизапальною дією є ІЛ-10 та TGF β ₁.

Прозапальні цитокіни (ІЛ-1 β , ІЛ-6, TNF- α) продукуються у відповідь на дію антигену та пошкодження тканин, стимулюючи розвиток місцевої запальної реакції. За даними деяких науковців значна активація продукування мононуклеарами TNF- α може свідчити про розвиток деструктивного процесу [443]. Тому ми вважаємо доцільним обчислювати співвідношення ІЛ-1 β /TNF- α , яке дає можливість оцінити вираженість запальних та деструктивних процесів [71]. На рис. 3.47 представлені результати обчислення індексу деструктивності при різних формах запалення ОЧП.

Встановлено, що при ГМ та ГКХ це співвідношення становило $2,7 \pm 0,18$ та $2,7 \pm 0,2$ відповідно що було у 2,8 рази більше від контролю ($0,98 \pm 0,08$) ($P < 0,05$), що свідчить про переважання запального компонента над деструктивним. При гнійно-септичних ускладненнях ГКХ це співвідношення зменшувалося і становило $1,1 \pm 0,12$, що свідчило про те, що на тлі зростання рівня прозапальних цитокінів їх співвідношення було 1 до 1 процесу і не відрізнялося від практично здорових людей. При деструктивних формах ГА співвідношення відрізнялося.

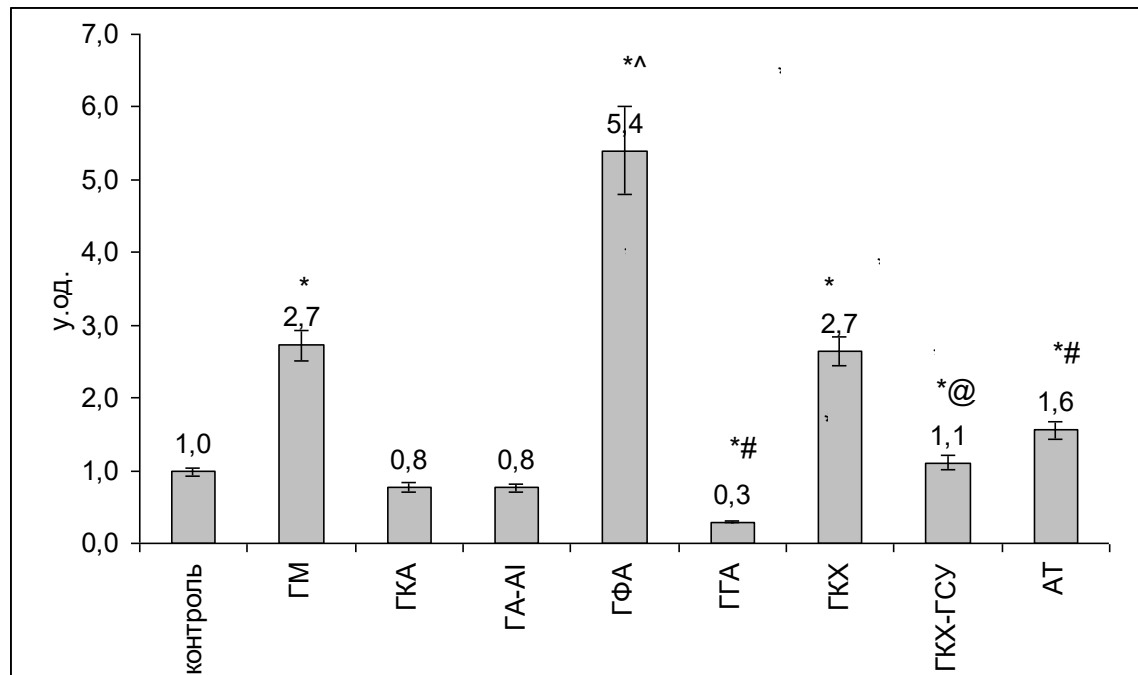


Рис. 3.47. Порівняння співвідношення ІЛ-1 β /TNF- α (індекс деструктивності) у сироватці крові при різних формах запалення ОЧП.

Примітки: 1) ГМ – гострий мезаденіт, ГА-АІ – гострий апендицит, ускладнений апендикулярним інфільтратом, ГКА - гострий катаральний апендицит, ГФА - гострий флегмонозний апендицит, ГГА - гострий гангренозний апендицит, АТ-абдомінальний туберкульоз, ГКХ - гострий калькульозний холецистит, ГКХ - ГСУ- гострий калькульозний холецистит з гнійно-септичними ускладненнями; 2) * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); 3) ^ – різниця вірогідна по відношенню до значення в групі з ГКА ($p < 0,05$); 4) # - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі з ГФА ($p < 0,05$); 5) @ - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі з ГКХ ($p < 0,05$)

При гангренозній формі індекс деструктивності становив $0,3 \pm 0,01$ і був у 2,3 рази меншим від контролю, від значення при ГФА ($5,4 \pm 0,32$) був у 18 разів меншим ($p < 0,05$), що свідчить про переважання деструктивної компоненти над запальною при гангренозній формі апендициту.

При апендикулярному інфільтраті та катаральній формі гострого апендициту індекс також мав тенденцію до зниження і був нижче від

контролю на 18% ($0,8 \pm 0,06$), а отже не можна стверджувати про переважання деструктивного компонента. При цих формах запалення спостерігається ексудація та нейтрофільна інфільтрація зони запалення, в однаковій мірі зростають і IL-1 β і TNF- α (у 4-5 разів). Тому скоріше можна говорити про регуляторну роль TNF- α . Його надпродукція при ГГА і дещо нижчий вміст IL-1 β , порівняно з ГФА, має негативний деструктивний вплив.

Особливої уваги заслуговує гострий флегмонозний апендицит при якому співвідношення IL-1 β /TNF- α мало значення $5,4 \pm 0,32$, що відрізняло його від інших форм апендициту. При інших нозологіях запальної етіології (ГМ, ГКХ) була подібна тенденція щодо індексу деструктивності: індекс був вищим від контрольного значення більш ніж у 3 рази і відчив про переважання запальної компоненти над деструктивною. Встановлено, що при ГМ вміст TNF- α становив $5,60 \pm 0,16$ пг/мл, TGF- β_1 становив $15,9 \pm 0,51$ нг/мл у крові і незначно відрізнявся від контролю (відповідно $4,97 \pm 0,18$ пг/мл та $17,9 \pm 0,71$ нг/мл). При ГФА вміст TNF- α становив $19,62 \pm 1,0$ пг/мл, що у 3,9 раза більше контролю; а TGF- β_1 - $11,32 \pm 0,65$ нг/мл, що на 36,7% менше контролю, і було свідченням переважання прозапального компонента над протизапальним. При ГГА зміни були ще більш виражені: вміст TNF α був у 7,9 раза вищим ($39,49 \pm 1,90$ пг/мл), а вміст TGF β_1 був нижчим у 2 рази ($8,56 \pm 0,5$ нг/мл) від контролю. У групі хворих на АІ вміст TNF- α ($26,67 \pm 0,51$ пг/мл) був у 5,37 раза більше контролю, а TGF β_1 ($12,0 \pm 0,45$ нг/мл) на 33% нижчим від контролю.

У результаті досліджень встановлено відмінності вмісту TNF- α та TGF- β_1 при різних патоморфологічних формах запалення ОЧП. Найбільше від показників контролю відрізнялися дані у групі хворих на ГГА, де виражено переважав рівень TNF- α , що є свідченням його участі у патогенезі некротичних змін при ГГА (вміст TNF α був у 7,9 раза вищим ($39,49 \pm 1,90$ пг/мл) від контролю $4,97 \pm 0,18$ пг/мл. При цьому вміст TGF β_1 у крові був значно нижчим від контрольного значення (TGF β_1 складав $8,56 \pm 0,5$ нг/мл був нижчим у 2 рази від контролю ($17,9 \pm 0,71$ нг/мл), що свідчить про можливість розвитку системної запальної реакції.

Для визначення вектора змін було проведено розрахунок співвідношення $TGF\beta_1/TNF-\alpha$, який відображає баланс проти- та прозапального компонента крові. Результати представлені у вигляді рисунка (рис. 3.48).

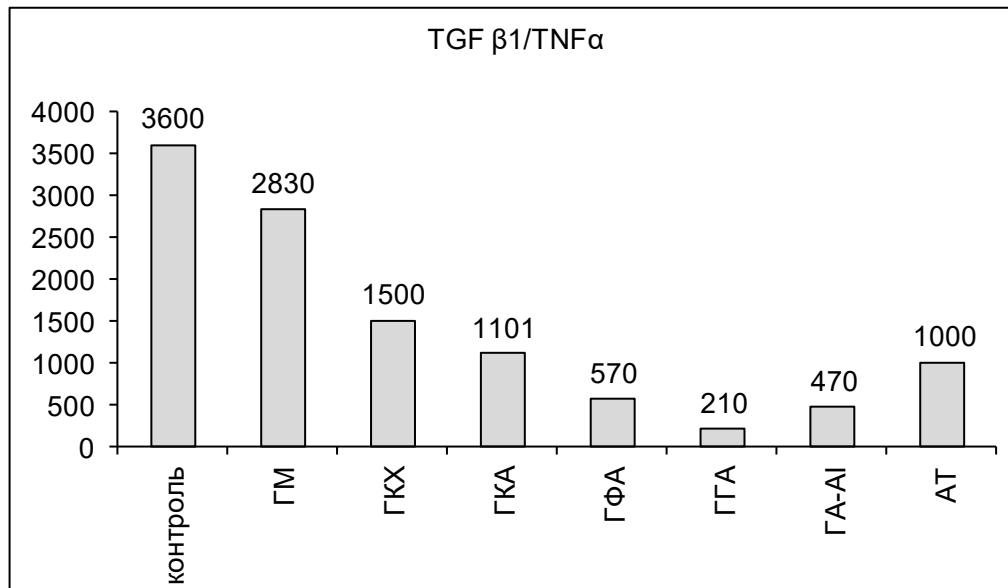


Рис. 3.48. Співвідношення $TGF-\beta_1/TNF-\alpha$ при абдомінальному запаленні.

Примітки: ГМ – гострий мезаденіт, ГА-АІ – гострий апендицит, ускладнений апендикулярним інфільтратом, ГКА - гострий катаральний апендицит, ГФА - гострий флегмонозний апендицит, ГГА - гострий гангренозний апендицит, АТ-абдомінальний туберкульоз, ГКХ - гострий калькульозний холецистит.

Обчислення показали переважання $TNF-\alpha$ над $TGF-\beta_1$ і зміщення балансу цитокінів у бік запалення, деструкції, при деструктивних формах гострого запалення органів черевної порожнини (при ГФА, ГГА та АІ). Співвідношення $TGF-\beta_1/TNF-\alpha$ у групі ГГА склало $0,21 \pm 0,13 \cdot 10^3$, що було нижче контролю ($3,60 \pm 0,23 \cdot 10^3$). При розвитку апендикулярного інфільтрату при гострому апендициті на тлі значного зростання вмісту $TNF-\alpha$ вміст $TGF-\beta_1$ знижується на 33%, однак співвідношення $TGF-\beta_1/TNF-\alpha$ склало $0,48 \pm 0,12 \cdot 10^3$, що свідчить про переважання протизапальної компоненти порівняно із ГГА.

На тлі гострого запального процесу локального характеру (ГМ та ГКХ) спостерігали переважання $TGF-\beta_1$ над $TNF-\alpha$, про що свідчили відповідні

обчислені коефіцієнти, які були більше 1000. При абдомінальному туберкульозі це співвідношення дорівнювало 1000, що свідчить про переважання TGF- β_1 і хронічний характер запалення при вираженій клінічній картині захворювання.

Оскільки TGF- β_1 та TNF- α синтезуються в основному макрофагами, то відповідно до дихотомії імунної відповіді, можна говорити про переважання M1 фенотипу макрофагів над M2 фенотипом при гангренозному та флегмонозному запаленні і про перехід запалення на системний рівень. І навпаки, встановлено компенсаторну активацію регуляторних механізмів імунної системи, спрямовану на гальмування запального процесу, переключення функцій макрофагів із переважанням протизапальних цитокінів при локальному запаленні (гострий мезаденіт, апендикулярний інфільтрат).

Таким чином, одночасне визначення сироваткового вмісту цитокінів з про- та протизапальною дією, TNF- α та TGF- β_1 , має значення для прогнозування перебігу запалення ОЧП та може бути допоміжним у диференційній діагностиці гострих абдомінальних захворювань.

Про регуляцію чи дизрегуляцію цитокінами імунних реакцій можна говорити лише при дослідженні цитокінів протилежних груп: із про- та протизапальною дією. Для цього ми також досліджували вміст ІЛ-10 в сироватці крові, як представника групи протизапальних цитокінів. Інтерлейкін 10 є регуляторним цитокіном, який продукується особливою популяцією Т-клітин з фенотипом (CD4⁺CD25⁺), названих регуляторними, — Treg. Цей тип клітин був описаний S. Sakaguchi в 1995 році і на даний час активно вивчається [353, 423, 409]. Головне призначення цих клітин — запобігання автоімунним процесам.

При гострому мезаденіті спостерігається вірогідно ($p < 0,05$) вищий у 4 рази рівень ІЛ-10 у сироватці крові порівняно з групою здорових людей. ІЛ-10 володіє широким спектром імунобіологічних функцій, основна з яких — модуляція імунної відповіді, пригнічення імунних запальних реакцій. ІЛ-10 стимулює секрецію імуноглобулінів В-клітинами, зокрема, синтез ІgE. В інгібуючій дії на клітинний імунітет ІЛ-10 синергічний з ІЛ-4.

Концентрація цитокінів в сироватці крові віддзеркалює функціональний стан імунної системи. Співвідношення їх може вказувати на регуляцію чи дизрегуляцію при патологічному процесі. Тому, опосередковано, через оцінку співвідношення між рівнями маркерних цитокінів, можна говорити про активність тої чи іншої регуляторної субпопуляції Т-хелперів. Результати досліджень відображені в таблиці 3.54.

Таблиця 3.54.

Співвідношення між цитокінами у сироватці крові хворих на гострий мезентеріальний лімфаденіт, (M±m)

Досліджувані цитокіни, субпопуляції Т-хелперів	Групи обстежених	
	Контрольна група (n=30)	Хворі на гострий мезаденіт (n=17)
IL-2/IL-10 (Th1/Treg)	0,008±0,0002	0,162±0,08*
IL-2/IL-4 (Th1/Th2)	0,009±0,0001	0,25±0,06*

Співвідношення IL-2/IL-10 у хворих на гострий мезаденіт в 20 разів більше від співвідношення у практично здорових осіб. У групі хворих маємо значну функціональну активацію субпопуляції Th1 порівняно з Treg, тобто переважання прозапальних цитокінів і менш виражену активацію протизапальних. Якщо порівняти співвідношення IL-2/IL-4, то бачимо, що при гострому мезаденіті воно у 27,7 разів більше ніж у групі контролю, що також свідчить про виражену активацію субпопуляції Th1.

Отже, підсумовуючи результати проведеного дослідження, слід зазначити, що баланс цитокінів є інтегруючим показником взаємодії молекулярних медіаторів запалення, що віддзеркалює універсальні імунологічні механізми запалення. Визначення рівнів IL-2, 4, 10 є важливими додатковими параметрами для діагностики та диференційної діагностики

запальних процесів у черевній порожнині. Вивчення рівнів цитокінів дозволяє також отримати інформацію про функціональну активність різних типів імунокомпетентних клітин; про важкість запального процесу, його перехід на системний рівень; про співвідношення процесів активації Т-хелперів 1 типу і Т-хелперів 2 типу, що дуже важливо для диференційної діагностики ряду інфекційних та імунних процесів; про стадію розвитку ряду алергічних та аутоімунних захворювань.

Поряд із змінами концентрацій окремих цитокінів двох протилежних груп медіаторів запалення зроблена спроба проаналізувати їх співвідношення. Так співвідношення IL-1/IL-10 у здорових осіб становило 3,11, у хворих на ГФА – 24,09, у групі ГГА – 0,77. Такі показники свідчать про зміщення цитокінового балансу в бік прозапальних медіаторів у групі ГФА та в бік протизапальних медіаторів у групі з ГГА. При гангренозному апендициті запальний процес набуває хронічного характеру зі значною імуносупресією: протизапальні медіатори значно переважають над прозапальними порівняно з показником у здорових.

Таким чином, рівень цитокінів корелює зі важкістю деструктивних процесів червоподібного відростка, а одномоментне визначення рівнів прозапальних (IL-1 β , IL-6, TNF- α) та протизапальних (IL-2, IL-10) цитокінів є важливими параметрами для діагностики та диференційної діагностики деструктивних форм гострого апендициту.

На рисунку 3.49 представлено порівняння цитокінового профілю за умов гострого неспецифічного запалення (гострий мезаденіт) і абдомінального туберкульозу.

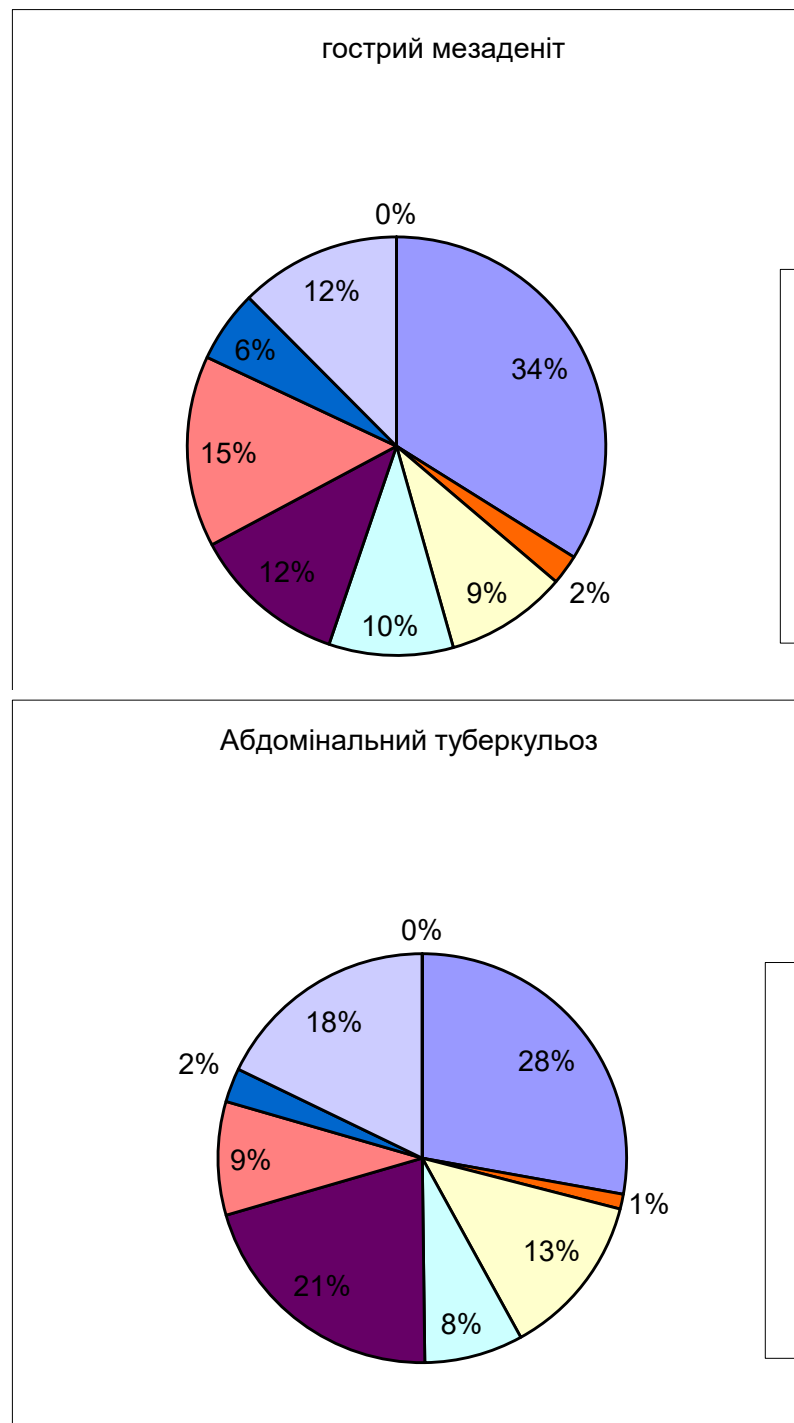


Рис. 3. 49. Цитокіновий профіль при запаленні ОЧП.

З рисунка видно, що основна частка серед цитокінів належить прозапальним цитокінам TNF α та IL-1 як в умовах гострого так і хронічного

запалення ОЧП. Продукція фактора хемотаксису нейтрофілів IL-8 більше виражена при абдомінальному туберкульозі, а протизапального IL-10 – при гострому неспецифічному запаленні.

Проведено кореляційний аналіз (табл. 3.55) вивчених показників, який дає змогу детальніше проаналізувати патогенетичні взаємозв'язки у системі цитокінів, вивчити ступінь спряженості процесів [433].

Таблиця 3.55

Коефіцієнти парної кореляції Пірсона (r) між вмістом цитокінів у крові при запаленні органів черевної порожнини.

Групи обстежених, комбінація цитокінів		Коефіцієнт парної кореляції Пірсона (r)	Вірогідність (P)
Гострий мезаденіт	TNF- α із IL-1 β	0,93	0,02
	TNF- α із IL-6	0,95	0,01
	IL-1 β із IL-8	0,99	0,02
Гострий флегмонозний апендицит	TNF- α із IL-1 β	0,79	0,01
Абдомінальний туберкульоз	TNF- α із IL-1 β	0,89	0,001
	TNF- α із IL-6	0,99	0,001

При неускладненому гострому запаленні (гострий мезаденіт) виявлено вірогідні сильні прямі кореляційні зв'язки між концентрацією досліджуваних цитокінів, які свідчать про тісні функціональні взаємозв'язки між ними. У разі гострого флегмонозного апендициту була лише одна сильна кореляція. У групі хворих на гострий гангренозний апендицит не спостерігали вірогідних сильних кореляційних зв'язків між цитокінами, а при АТ знову виявляються тісні кореляції. Таким чином, аналізуючи кореляційні зв'язки між цитокінами з прозапальним потенціалом, в умовах гострого неспецифічного та хронічного специфічного запалення, можемо зробити висновок, що у разі гострого неускладненого запалення між усіма цитокінами встановилися функціональні зв'язки однакової спрямованості і сили, що свідчить про спряженість

імунорегуляторних процесів. При деструктивних формах гострого запального процесу кількість сильних (функціональних) зв'язків зменшилася (гострий флегмонозний апендицит) і не виявлялися вони у разі гострого гангренозного апендициту, що свідчить про напруженість у цитокиновій регуляторній ланці. На противагу, для хронічного специфічного запалення (АТ) встановлено зв'язки TNF- α із IL-1 β та IL-6. Таким чином, визначення вмісту IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α у сироватці крові є важливим для діагностики та диференційної діагностики хронічних та гострих запальних процесів у черевній порожнині.

З допомогою факторного аналізу було встановлено, що при порівнянні флегмонозного, гангренозного та туберкульозного запалення у факторі із навантаженням 3,99 було об'єднано IL-2 ($r=0,88$) та його співвідношення - IL-2/IL-4 ($r=0,72$), IL-2/IL-10 ($r=0,72$), а також співвідношення TNF- α до розчинної форми його рецептора - TNF/sTNF-R1 ($r=0,83$), і це підтверджує припущення, що IL-2 та TNF- α , як основні прозапальні цитокіни, є факторами, які визначають вектор запалення. Ці показники, а також їх співвідношення із протизапальними чинниками можуть бути маркерами форми запального процесу.

Таким чином, на підставі вивчення цитокинового профілю сироватки крові хворих на гострі абдомінальні захворювання та АТ, було встановлено, що при гострих неспецифічних абдомінальних запальних захворюваннях переважає активація Th1 над активацією Th2, Th17 та Treg, що підтверджується значно більшим зростання вмісту IL-2 над збільшенням вмісту IL-10 та IL-4. При АТ спостерігали істотне підвищення вмісту IL-2 з одночасним підвищенням рівнів IL-10 та TGF β_1 , що є підставою для диференційної діагностики даних захворюваннях.

Результати досліджень, висвітлені у публікаціях:

1. Лаповець Н.Є. Зміни інтерлейкіну 1 β , туморнекротичного фактору- α та показників гуморального імунітету при абдомінальному туберкульозі / Н.Є.

- Лаповець, І. Г. Ільницький, В.М. Акімова // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – Вип.4., с.76–78.
2. Зміни інтерлейкінів 1 β , 6, туморнекротичного фактору- α при проведенні імунопровокаційної проби Коха / [Н.Є.Лаповець, В.М.Акімова, Л.Є.Лаповець, І.Г.Ільницький, М.І.Сахелашвілі] // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. - Т. 5, №3. – С. 222 – 225.
 3. Акімова В.М. Цитокиновий спектр крові при гострому деструктивному апендициті / В.М. Акімова // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Вип.3. – С. 36 - 39.
 4. Функціональний стан регуляторних субпопуляцій Т-хелперів у хворих на гострий мезентеріальний лімфаденіт / [В.М. Акімова, Н.Є. Лаповець, Б.М. Белявська, Л.Є. Лаповець]. – Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. – Том XII, №4. – С. 16 – 19.
 5. Особливості цитокинового статусу при гострому мезентеріальному лімфаденіті / [В.М.Акімова, Л.Є.Лаповець, Б.М.Белявська, Н.Є.Лаповець]. - Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип.4., Том 1 – С. 104 – 107.
 6. Акімова В.М. Особливості змін показників гуморального імунітету та фактора некрозу пухлин α , інтерлейкіну 8, інтерлейкіну 10 при абдомінальному туберкульозі та гострому апендициті / В.М. Акімова, Л.Є. Лаповець, Н.Є. Лаповець // Загальна патологія та патологічна фізіологія. - 2014.- Т.8, №3. - С. 22-25.
 7. Акімова В.М. Вміст фактора некрозу пухлин α та трансформуючого фактора росту β 1 у сироватці крові хворих на гострий апендицит та абдомінальний туберкульоз / В.М. Акімова // Медична та клінічна хімія. – 2017. - № 4, Т. 19. – С. 18-22
 8. Акімова В.М. Системні прояви запалення при гострих та хронічних абдомінальних захворюваннях / В.М. Акімова, Л.Є. Лаповець // Фізіологічний журнал. – 2018. – Т.64, №2. – С.47-53
 9. Акімова В.Н. Цитокиновая регуляция неспецифического иммунитета при абдоминальном туберкулезе // Universum: Медицина и фармакология :

електрон. научн. журнал. – 2014. - №1 (2). – URL:
<http://7univrsum.com/ru/med/articles/item/879>.

- 10.Акімова В.Н. Маркери системного запалительного ответа при острых абдоминальных заболеваниях / В.Н. Акімова, Н.З. Луців, О.П. Цымбала // Електронний научний журнал «Современные проблемы науки и образования. – 2013. - №6. <http://www.science-education.ru/113-11322>.
- 11.Akimova V.M. The Interleukin 8 and interleukin 17 serum level investigation in acute destructive appendicitis // Eastern European Scientific Journal (Gesellschaftswissenschaften): Düsseldorf (Germany): Auris Verlag. - 2013. - № 1 (2) - P. 25 - 28.
- 12.Пат. 53424 Україна, МПК (2010) А 61 К 39/04; С 12 N 1/00 . Спосіб ранньої діагностики туберкульозу / Н.Є. Лаповець, Л.І. Білозір, Л.Є. Лаповець, В.М. Акімова; заявник та патентовласник Лаповець Н.Є. – № u 2010 02929; заявл. 15.03.2010; опубл. 11.10.2010, Бюл. №19. – 4 с.
- 13.Акімова В.М. Цитокіновий профіль сироватки крові хворих на абдомінальний туберкульоз та гострий апендицит / [В.М. Акімова, Л.Є. Лаповець, Б.М. Белявська, Н.Є. Лаповець, М.П. Залецький]. – Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція. – 2011. - №4. – С.46 – 49.
- 14.Акімова В.М. Рівень інтерлейкіну-8 та неспецифічна резистентність організму при гострому холециститі / В.М. Акімова, Н.З. Луців // Матеріали XIV Конгресу Світової Федерації УЛТ. - 2012. - Донецьк-Київ-Чикаго - С. 317.
- 15.Цитокінова дизрегуляція при абдомінальному туберкульозі / [Н.Є. Лаповець, М.І. Сахелашвілі, В.М. Акімова, Г.В. Вербовська]. – Матер. Наук.–практ. Конф. „Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та ігієни”. Вип.9. – 2012. – С. 178–181.
- 16.Особливості цитокінового статусу при гострому апендициті / [В.М. Акімова, Н.Є. Лаповець, Л.Є. Лаповець, М.П.Залецький] // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2012. - №1. – С. 168.

17. Акімова В.М. Цитокіни та прокальцитонін в оцінці розвитку системного запалення при гострих абдомінальних захворюваннях / В.М. Акімова, Н.З. Луців, О.П. Цимбала // Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика: виклики і сьогодення» 25-26 липня 2014. – с. 97- 100.
18. Акімова В.М. Рівень ІЛ-17 у хворих на гострі запальні захворювання черевної порожнини / В.М.Акімова, Л.Є.Лаповець, Н.З.Луців // Матеріали Х науково-практичної конференції (з міжнародною участю) “Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм ” – Тернопіль, 2017. – С. 24.
19. Tumor necrosis factor-alfa and soluble receptors R1 serum level in patients with gangrenous and phlegmonous appendicitis / V.Akimova, L.Lapovets, N.Lapovets, N.Demianchuk, B.Beliavska || Abstract book of 7th International Weigl conference September 26-29th – Lviv, Ukraine, 2017. – P.176.
20. The level of tumour necrosis factor alfa in acute cholecystitis, acute appendicitis and abdominal tuberculosis depending on the type of adaptation reaction / V. Akimova, L.Lapovets, N.Lutsiv, N.Lapovets // Праці наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки. – 2017. – Т. XLIX . С. 18-19. (1st Symposium Medicine UpDate, 5-7 october, 2017, Lviv, Ukraine).
21. Akimova V.M. Serum Level of TNFa and soluble TNFRP55 in abdominal tuberculosis / V.M.Akimova, N.E.Lapovets, N.Z.Lutsiv O.I.Martianova, G.B.Lebed, L.E.Lapovets // Microbiology and Immunology – the development outlook in the 21 st century / Abstracts book. – Kyiv, 2018. – P. 121-122.

3.4. Гуморальні фактори імунітету у патогенезі запалення органів черевної порожнини

В останні роки все більше уваги приділяють вивченню процесів протеолізу в організмі і їх ролі у патогенезі різних захворювань [210]. Найважливішим механізмом контролю над якістю і чисельністю клітин в багатоклітинних організмах є апоптоз, або програмована клітинна загибель [149]. До ряду сигнальних шляхів, через які реалізується апоптоз, відноситься протеоліз [114]. Відомо, що запуск програми, яка призводить до смерті клітини, може здійснюватися як специфічними сигналами (наприклад, цитокінами або гормонами), так і неспецифічними, серед яких важливим фактором є активні форми кисню, що зумовлюють апоптоз через ініціацію каспазного каскаду [149]. Участь в процесі апоптозу беруть протеїнази, каспази та гранзими (фрагментини), кальпаїни, лізосомальні ферменти (еластаза, катепсин В, С, D) та інші [159].

З іншого боку, надлишкове накопичення протеїназ є одним із факторів, що переводить запальний процес на системний рівень, зумовлює порушення гомеостазу ензимів, розвиток патологічних зсувів в системі гемостазу сприяє розвитку гемодинамічних зрушень [62]. У фізіологічному стані протеїнази знаходяться під контролем інгібіторів, між якими існує рівновага. При патологічних процесах виникає дисбаланс між цими системами, що призводить до активації протеолізу та неконтрольованого його прогресування [152.].

Одним із завдань нашого дослідження було проаналізувати зміни вмісту у сироватці крові одного з головних інгібіторів протеолізу, який завдяки своїй широкій активності розглядається як «панінгібітор» - α_2 -макроглобуліну.

α_2 -макроглобулін відіграє важливу роль у регуляції апоптозу. Макроглобулін є потужним інгібітором апоптозу, механізм дії якого полягає у блокуванні активності каспаз та зв'язування NO-синтази. За здатністю

блокувати апоптоз нативний α_2 -макроглобулін перевершує антиоксиданти. Ймовірно, інгібування апоптозу досягається шляхом блокування активності каспаз та NO-синтази [200, 75, 76].

Єдиним точно встановленим активатором біосинтезу α_2 -макроглобуліну на сьогодні є IL-6 [76]. Окрім функції інгібітора протеаз, α_2 -макроглобулін виконує роль цитокіна, як інші цитокіни він синтезується в неактивному стані багатьма клітинами [259]. Антагоністом, який блокує синтез α_2 -макроглобуліну є трансформуючий фактор росту (TGF- β 1).

Стан плазмової гуморальної неспецифічної резистентності організму характеризує вміст С-реактивного протеїну (СРП), α_2 -макроглобуліну (α_2 -МГ), α_1 -антитрипсину (α_1 -АТ), фібриногену (ФГ). У наукових публікаціях, в основному, обговорюють зміни вмісту гострофазних білків у крові при легеневому туберкульозі, інформації про їх зміни при АТ обмаль. Тому одним із завдань було вивчення особливостей вмісту СРП, α_2 -МГ, α_1 -АТ та ФГ при АТ та гострих запальних захворюваннях ОЧП. Результати досліджень представлені у таблиці 3.56.

Встановлено, що у хворих на АТ вміст СРП у крові був у 1,8 раза більше порівняно з контролем; концентрація α_2 -МГ була у 1,5 раза меншою, рівень ФГ був на 28% вищим, вміст α_1 -АТ - на 28% більшим за контроль ($p < 0,05$). При ГФА вміст СРП був у 11 разів більше контролю та у 6,5 раза - за показник при АТ ($p < 0,05$). Концентрація α_2 -МГ була вірогідно нижчою, а α_1 -АТ - вищою за контроль та не відрізнялася від показника при АТ. Вміст сироваткового фібриногену був на 36% більше контролю та на 18% - ніж при АТ.

Таблиця 3.56

Вміст у крові інгібіторів протеїназ, С-реактивного протеїну (СРП) та фібриногену (ФГ) при гострих захворюваннях ОЧП та абдомінальному туберкульозі (АТ), $M \pm m$

Показник	Контроль (n=20)	ГКХ (n=20)	ГФА (n=18)	ГГА (n=15)	АТ (n=18)
α_1 -АТ, г/л	1,18±0,10	1,66±0,06 *	2,45±0,18 *#	3,1±0,18	2,45±0,02 *
α_2 -МГ, г/л	2,98±0,13	2,01±0,07 *	1,15±0,10 *#	1,02±0,10*	1,25±0,11*#
α_2 -МГ/ α_1 - АТ	2,51±0,11	1,20±0,10 *	0,48±0,02 *#	0,31±0,01* ^	0,54±0,03*#
α_1 -АТ+ α_2 - МГ	4,20±0,21	3,65±0,11	3,60±0,15	4,16±0,28	3,68±0,21

Примітки: 1) * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); 2) # – різниця вірогідна по відношенню до значення в групі з ГКХ ($p < 0,05$); 3) ^ - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі з ГФА ($p < 0,05$).

Коефіцієнт співвідношення α_2 -МГ/ α_1 -АТ в групі хворих на ГКХ був нижчим у 2 рази, у хворих на ГФА – у 5,2 рази, у групі ГГА – у 8,1 рази, у групі АТ – у 4,6 рази порівняно з контролем ($p < 0,05$), що свідчить про значне переважанні концентрації α_1 -АТ над α_2 -МГ в крові і залежність коефіцієнту від форми запального процесу. Обчислення індексу інгібування (α_1 -АТ+ α_2 -МГ) дало можливість оцінити збалансованість у системі інгібіторів протеїназ і показало, що на тлі збільшення вмісту α_1 -АТ та зниження α_2 -МГ не виявлено вірогідної різниці з контролем. Результати свідчать, що в системі інгібіторів протеїназ крові існує компенсаторне напруження і достатній рівень нейтралізації протеїназ, навіть в умовах деструктивних форм запалення.

Підвищення рівня α_1 -АТ зумовлене активацією локальних протеолітичних процесів в зоні запалення, а ступінь підвищення – характером перебігу захворювання [65]. Виконані нами дослідження показали, що при деструктивній формі гострого апендициту рівень α_1 -АТ був значно вищим порівняно із показником при неускладеному перебігу ГКХ. Констатовано зниження вмісту α_2 -МГ в крові при вираженому запальному процесі, що може бути зумовлене інгібуванням гену ІІ-6, який є стимулятором комплексу генів макроглобулінів, іншими прозапальними цитокінами, вміст яких у крові значно підвищується при запаленні [75]. Блокування генів макроглобулінів необхідне для переважання процесів згортання крові над фібринолізом, що підтверджується результатами наших досліджень [75].

Результати досліджень вмісту С-реактивного протеїну (СРП) та фібриногену (ФГ) у крові хворих на АТ та гострі захворювання ОЧП представлені у таблиці 3.57.

Збільшення концентрації у крові ФГ є адаптаційною реакцією на інфекцію і часто має транзиторний характер, однак, з іншого боку, порушує реологію крові і може бути маркером розвитку гіперкоагуляції та ДВЗ-синдрому.

Встановлено підвищення концентрації СРБ при деструктивних формах гострого апендициту, причому, вірогідно його вміст у 1,8 раза був вищим при гангренозній формі порівняно з флегмонозною. У хворих на АТ цей показник був достовірно нижчим від показника при гострому мезаденіті вдвічі і у 1,7 раза вищим від контролю, однак у межах фізіологічної норми, що може бути характерним для хронічного запального процесу. Відомо, що СРБ підвищується у початковій фазі гострого запалення [8, 18, 19, 20].

Таблиця 3.57

Вміст у крові С-реактивного протеїну (СРП) та фібриногену (ФГ) при гострих захворюваннях ОЧП та абдомінальному туберкульозі (АТ), $M \pm m$

Показник	Контроль (n=20)	ГКХ (n=20)	ГФА (n=18)	ГГА (n=15)	АТ (n=18)
СРП, мг/л	2,17±0,12	7,35±0,51*	27,25±0,02*	48,0±0,67* [^]	4,34±0,04* ^{#^}
ФГ, г/л	3,22±0,12	6,2±0,31*	5,0±0,31*	9,0±0,67* [^]	4,12±0,20* ^{#^}
ІАЗ, ум.од.	0,09±0,01	0,16±0,02	0,38±0,12*	0,61±0,22* [^]	0,12±0,01* [^]

Примітки: 1) * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); 2) # – різниця вірогідна по відношенню до значення в групі з ГКХ ($p < 0,05$); 3) ^ - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі з ГФА ($p < 0,05$).

Отримані результати дослідження свідчать, що при деструктивних формах ГА значно виражені зміни вмісту СРП та ФГ порівняно із АТ, що може бути використано у диференційній діагностиці. Розрахований індекс активності запалення (ІАЗ) на основі досліджуваних показників вмісту гострофазних реактантів був істотно нижчим у хворих на деструктивні форми запалення - у 4,2 раза при ГФА і у 6,7 раза при ГГА порівняно із контролем ($p < 0,05$), що свідчить про розвиток системної запальної відповіді.

В останні роки багато дослідників вказують на високу діагностичну значимість концентрації прокальцитоніну (ПКТ) в крові, як одного з новітніх прогностичних біомаркерів сепсису при бактеріальній інфекції [75, 76]. Результати представлені на рис. 3.50.

У результаті досліджень встановлено, що найвищим вміст прокальцитоніну був у обстежених з гангренозною формою апендициту (вище контролю у 274 рази ($p < 0,001$)), що може свідчити про системну запальну

відповідь з бактеріальним компонентом.

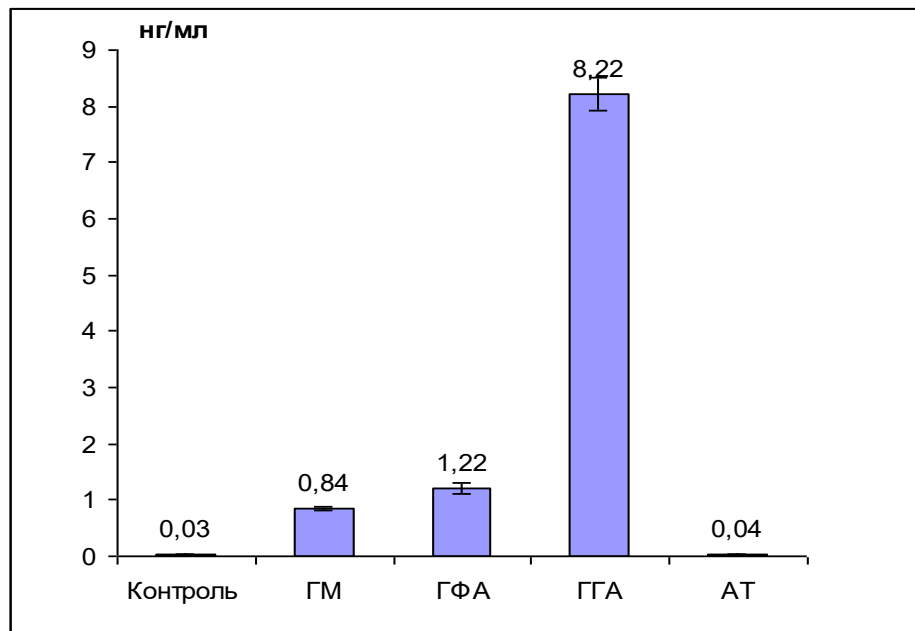


Рис. 3.50. Концентрація прокальцитоніну в сироватці крові хворих на гострі та хронічні захворювання ОЧП ($M \pm m$).

У результаті досліджень встановлено, що найвищим вміст ПКТ був у обстежених з гангренозною формою апендициту - вище контролю у 274 рази ($p < 0,001$), що може свідчити про системну запальну відповідь з бактеріальним компонентом. У групі хворих на ГФА його концентрація була вірогідно - у 40 разів, а у групі хворих на гострий мезаденіт - у 28 разів вищою за контроль, однак нижче 1 нг/мл, що є характерним для місцевого запального процесу, локальної бактеріальної інфекції без генералізації [278]. Помірне підвищення вмісту ПКТ у крові узгоджується із збільшенням концентрації прозапальних цитокінів, оскільки вони є індукторами його синтезу [318, 455]. У сироватці крові здорових людей прокальцитонін становить менше ніж 0,05 нг/мл. [243].

Спостерігалися також зміни в концентрації сироваткових імуноглобулінів. Результати досліджень представлені у таблиці 3.58.

Таблиця 3.58

Вміст у крові імуноглобулінів при гострих захворюваннях ОЧП та абдомінальному туберкульозі (АТ), $M \pm m$

Групи	Контроль (n=36)	ГМ (n=20)	ГКХ (n=50)	ГФА (n=18)	ГГА (n=15)	АТ (n=48)
Показник						
IgA, г/л	1,96±0,14	2,7±0,12*	2,2±0,16*	2,56±0,25*	3,0±0,26*	3,16±0,22*
IgG, г/л	8,53±0,52	17,6±1,2*	14,6±1,8*	17,1±1,26*	17,29±1,16*	18,06±1,22*
IgM, г/л	1,15±0,09	1,82±0,1	1,22±0,12	2,07±0,1*	1,62±0,10*	2,48±0,24*

Примітка: * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$);

У результаті досліджень виявили дисімуноглобулінемію, яка вказує на активацію гуморальної імунної відповіді, посилення гуморального захисту на слизових оболонках у хворих на ГГА (підвищений рівень IgA у 1,5 раза, рівень IgG – у 2 рази порівняно із контролем), та на загострення хронічного запального процесу у хворих на АТ (підвищений рівень IgA у 1,6 раза, IgG – у 2,1 раза порівняно із контролем). Відомо, що підвищення вмісту імуноглобулінів, свідчить про наявність запального процесу. Первинній імунній відповіді відповідає підвищення рівня IgM. Для вторинної імунної відповіді характерні більш високі показники IgG. Підвищення рівня IgA в сироватці крові найчастіше виникає при запальних процесах із залученням слизових оболонок [104, 105, 155].

Відомо, що підвищення вмісту імуноглобулінів, свідчить про наявність запального процесу. Первинній імунній відповіді відповідає підвищення рівня IgM. Для вторинної імунної відповіді характерні більш високі показники IgG. Підвищення рівня IgA в сироватці крові найчастіше виникає при запальних процесах із залученням слизових оболонок [104].

Результати досліджень висвітлені у публікаціях:

1. Лаповець Н.Є. Особливості гуморального імунітету у хворих на абдомінальний туберкульоз та гострий апендицит / Н.Є. Лаповець, В.М. Акімова, Л.Є. Лаповець // Лабораторна діагностика. – 2009. – №4(50). – С.14–17.
2. Акімова В.М. Оцінка гуморального імунітету при гострому мезентеріальному лімфаденіті / В.М.Акімова, Н.Є.Лаповець, Л.Є.Лаповець // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип.3., Том 2 – С. 108 - 111.
3. Акімова В.М. Особливості змін показників гуморального імунітету та фактора некрозу пухлин α , інтерлейкіну 8, інтерлейкіну 10 при абдомінальному туберкульозі та гострому апендициті / В.М. Акімова, Л.Є. Лаповець, Н.Є. Лаповець // Загальна патологія та патологічна фізіологія. - 2014.- Т.8, №3. - С. 22-25.
4. Особливості змін показників системи гемостазу та рівня С-реактивного протеїну у хворих на гострий холецистит / Ю.М. Степась Л.Є. Лаповець, В.М. Акімова, З.Я. Лавро // Медична та клінічна хімія. – 2017. – №1, Т.19 – С. 76-80.
5. Акімова В.М. Системні прояви запалення при гострих та хронічних абдомінальних захворюваннях / В.М. Акімова, Л.Є. Лаповець // Фізіологічний журнал. – 2018. – Т.64, №2. – С.47-53
6. Акімова В.Н. Маркеры системного воспалительного ответа при острых абдоминальных заболеваниях / В.Н. Акімова, Н.З. Луцив, О.П. Цымбала // Электронный научный журнал «Современные проблемы науки и образования. – 2013. - №6. <http://www.science-education.ru/113-11322>.
7. Акімова В.Н. Особенности гуморального иммунитета при острых воспалительных процессах брюшной полости // Universum: Биология и химия : электрон. научн. журнал. – 2015. - №1 (2).

8. Содержание ингибиторов протеиназ сыворотки крови при острых абдоминальных заболеваниях / Ю.М.Степась, Л.Е.Лаповец, В.Н.Акімова // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2017. - №4
9. Пат. 124906 Україна, МПК (2018) G01N 33/48 (2006.01) Спосіб визначення активності запального процесу при гострому холециститі / Степась Ю.М., Лаповець Л.Є., Акімова В.М., Демянчук Н.Р.; власник патенту Львівський національний медичний університет імені Данила галицького. - № u 2017 11297; заявл. 20.11.2017; опубл. 25.04.2018, Бюл. №8 – 4 с.
10. Акімова В.М. Особливості гуморального імунітету при деструктивних формах гострого апендициту / В.М. Акімова // Практична медицина. – 2012. - №1, Т. XVIII – С.28 – 31.
11. Акімова В.М. Цитокіни та прокальцитонін в оцінці розвитку системного запалення при гострих абдомінальних захворюваннях / В.М. Акімова, Н.З. Луців, О.П. Цимбала // Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика: виклики і сьогодення» 25-26 липня 2014. – с. 97- 100.
12. Стан плазмової гуморальної неспецифічної резистентності у хворих на АТ та гострий апендицит / В.М.Акімова, Л.Є.Лаповець, Б.М.Белявська, Н.Є.Лаповець, Л.Г.Божко // Матеріали V Наукового симпозіуму “Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення” (з міжнародною участю) (20-22 вересня 2017 р.) – Тернопіль, 2017. – С. 8-9. .

3.5. Функціональна активність нейтрофілів при гострих запальних процесах органів черевної порожнини та абдомінальному туберкульозі.

Нейтрофільні гранулоцити є основними ефektорами клітинної ланки природженого імунітету. Основною функцією нейтрофілів є фагоцитоз (внутрішньоклітинний кілінг) чужорідних об'єктів. Нейтрофіли відіграють важливу роль у розвитку бактерицидних і цитолітичних реакцій при запаленні, вони першими вступають у контакт з патогеном, дуже мобільні і швидко діють. У результаті секреції продуктів “респіраторного вибуху”, дегрануляції можливий також позаклітинний цитоліз, який має важливе значення у протибактерійному імунітеті. Нейтрофіли після активації також синтезують ряд хемоатрактантів, цитокінів, факторів росту і таким чином виконують регуляторну функцію.

Функціональну активність нейтрофільних гранулоцитів визначають за поглинальною здатністю, активністю окисно-відновних процесів і вмістом бактерицидних катіонних лізосомальних білків. Результати дослідження функціонального стану нейтрофілів представлені у таблиці 3.59.

При аналізі функціонального стану нейтрофільних гранулоцитів у хворих на гострі запальні захворювання ОЧП та АТ встановлено відхилення від норми ряду функціональних показників цих клітин. Фагоцитарна активність нейтрофілів у хворих усіх груп була зниженою. ФІ нейтрофілів у хворих на ГКХ був вірогідно ($p < 0,05$) нижчий, ніж у здорових осіб у 1,4 раза, при деструктивних формах ГА – у 1,5 раза нижчий. ФЧ (фагоцитарне число) у групі хворих на ГКХ також було зниженим у 2,3 раза ($p < 0,05$), а у хворих на гангренозну форму ГА у 1,7 раза нижче від показника у здорових осіб.

Таблиця 3.59.

Показники функціональної активності нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові у хворих на гострі захворювання ОЧП та АТ, $M \pm m$

Показник	Досліджувані групи				
	Контрольна група, n=36	ГКХ, n=40	ГФА, n=26	ГГА, n=15	АТ, n=28
ФІ, %	62,9±4,3	44,3±1,5*	40,9±2,3*	41,4±2,2*	52,5±4,6*#^
ФЧ, од	6,9±0,5	3,0±0,2*	3,9±0,1	5,0±0,4 #	5,8±0,4#
НСТ, %	23,3±6,1	55,3±4,8*	45,5±2,5*#	45,3±1,6*#	48,6±4,6*
НСТ _{ЦХК} у.о.	30,5±5,8	73,6±7,2*	75,6±3,3*	56,3±2,5 #	78,4±4,3*
КЛБ, %	78,6±4,4	93,9±0,7*	88,2±1,4 *	91,3±8,2 *	80,4±8,2#
КЛБ _{ЦХК} у.о.	122,2±7,1	215,1±8,9*	142,1±5,9*#	111,8±9,0*#	120,4±8,2#^

Примітки: 1) * – різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); 2) # – різниця вірогідна по відношенню до значення в групі з ГКХ ($p < 0,05$); 3) ^ - різниця вірогідна по відношенню до значення в групі з ГФА ($p < 0,05$).

У той же час встановлено значну активацію внутрішньоклітинних мікробіцидних систем нейтрофілів у групі хворих із ГКХ: значне і вірогідне ($p < 0,05$) підвищення активності нейтрофілів у спонтанному НСТ-тесті по відношенню до показників донорів у 2,4 раза, сумарний цитохімічний коефіцієнт НСТ-тесту в групі хворих на ГКХ був вірогідно вищим, ніж у донорів у 2,4 раза ($p < 0,05$). У цій же ж групі встановлено також значно вищу відносну кількість КЛБ-вмісних нейтрофілів у 1,2 раза ($p < 0,05$) та підвищений показник ЦХК у 1,6 раза ($p < 0,05$) у хворих на ГКХ у порівнянні з аналогічними показниками у донорів.

У хворих на деструктивні форми ГА та АТ відсоток НСТ-позитивних нейтрофілів був 2 рази вищим, від показника у групі здорових осіб ($p < 0,05$).

Кількість КЛБ-вмісних нейтрофілів, також була вищою при деструктивних формах ГА, а при АТ – не відрізнялася від значення у контрольній групі.

З літератури відомо, що зниження фагоцитарної (ендоцитарної) активності фагоцитів одночасно з посиленням їх киснезалежного метаболізму є ознакою прозапальної (класичної, фенотип N1) активації. Відповідно до Th1/Th2 дихотомії імунної відповіді є щонайменше два способи профілювання функції фагоцитів: класичний (M1 для макрофагів і N1 для нейтрофілів) і альтернативний (M2 для макрофагів і N2 для нейтрофілів). Нейтрофіли прозапальної функціональної спрямованості (N1) сприяють активації CD8⁺клітин і характеризуються синтезом прозапальних медіаторів. При класичній активації нейтрофілів зростає продукція ними реактивних форм кисню та оксиду азоту. У сукупності така активація нейтрофілів приводить до розвитку запального процесу і сприяє індукції Th1-типу адаптивної імунної відповіді, котра характеризується синтезом цитокінів прозапальної спрямованості.

Таким чином, у результаті досліджень встановлено, що нейтрофільні гранулоцити периферичної крові за умов гострого запалення володіють зниженою поглинальною функцією з одночасною значною активацією окисно-відновних процесів та збільшується кількість лізосомальних гранул із катіонними білками у клітинах. В умовах хронічного специфічного запалення зниження поглинальної функції нейтрофілів супроводжується зростанням окисно-відновної активності, а вміст КЛБ не відрізняється від показника у

Результати досліджень висвітлені у публікаціях:

1. Лаповець Л.Є. Функціональна активність нейтрофілів при гострому холециститі / Л.Є. Лаповець, В.М. Акімова, Н.З. Луців // Вісник проблем біології і медицини. – 2012.- Вип.1(91). - С. 146-149.
2. Лаповець Л.Є. Бактерицидна активність нейтрофілів при гострому холециститі / Л.Є. Лаповець, В.М. Акімова, Н.З. Луців // “Здобутки

клінічної та експериментальної медицини” 17 квітня 2012 р. матеріали конф. - Тернопіль. - 2012. - №1. - С. 47.

3. Луців Н.З. Реактивність фагоцитуючих клітин при гострому запальному процесі / Н.З. Луців, В.М. Акімова // Біологія тварин. – 2014. - №4, Т. 16. – С. 195.

3.6. Роль ендогенної інтоксикації в патогенезі запалення органів черевної порожнини.

Проблема диференційної діагностики гострих та хронічних запальних процесів органів черевної порожнини, які супроводжуються гострим абдомінальним болем, надалі залишається важливою для провідних лікувальних установ і спеціалізованих закладів, як в Україні, так і за кордоном. Покращення критеріїв дифдіагностики дозволило б уникнути проведення негативних апендектомій, диференціювати гострі больові прояви абдомінального туберкульозу, удосконалити лікувальну тактику при деструктивних та ускладнених формах гострого апендициту [176, 237].

Одним із провідних патогенетичних синдромів в критичних станах є ендогенна інтоксикація (ЕІ). Це складний багатокомпонентний процес, який зумовлений накопиченням надлишку метаболітів нормального чи патологічного обміну речовин, продуктів життєдіяльності бактерій, високим антигенним навантаженням, внаслідок функціональної неспроможності систем детоксикації [136]. Серед факторів, які викликають ЕІ виділяють мікробіологічний, біохімічний та імунологічний компоненти [226]. Клінічна лабораторна діагностика володіє методами ранньої та достовірної діагностики ендогенної інтоксикації, однак відсутня комплексна оцінка взаємозв'язку між компонентами ЕІ, яка б максимально відображала патогенетичні механізми її розвитку, на підставі визначення доступних для використання в клініко-діагностичних лабораторіях показників з метою прогнозування розвитку гнійно-запального процесу.

Подальшим етапом досліджень для оцінки ендогенної інтоксикації було вибрано біохімічні фактори, які відображають основні патологічні зміни зумовлені нагромадженням у кров'яному руслі токсичних речовин, концентрації яких перевищують функціональні можливості детоксикаційних систем.

3.6.1. Вміст молекул середньої маси та циркулюючих імунних комплексів у крові хворих на гострі захворювання органів черевної порожнини та абдомінальний туберкульоз у комплексній оцінці ендогенної інтоксикації. Одним із завдань дослідження було з'ясувати особливості вмісту у крові молекул середньої маси (МСМ) та циркулюючих імунних комплексів (ЦІК), як маркерів ЕІ, при гострому калькульозному холециститі, різних патоморфологічних формах ГА та при абдомінальному туберкульозі, що може удосконалити клініко-лабораторну діагностику цих захворювань.

У таблиці 3.60 представлені результати досліджень вмісту МСМ, які є маркерами ендогенної інтоксикації метаболічного характеру.

Таблиця 3.60

Вміст молекул середньої маси (МСМ) у крові хворих на гострий калькульозний холецистит, $M \pm m$

Групи обстежених	Показники			
	МСМ _{λ280} од.опт. щ	МСМ _{λ254} од.опт. щ	МСМ од.опт. щ	КР
Контрольна група, n= 30	0,25±0,02	0,19±0,01	0,44±0,02	1,25±0,01
Хворі на ГКХ n= 30	0,31±0,01	0,24±0,02	0,52±0,02	1,30±0,10
Хворі на ГКХ із гнійно-септичними ускладненнями n= 29	0,74 ± 0,04*#	0,52 ± 0,03*#	1,25±0,11*#	1,45±0,10*#

Примітки: 1) * - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі ($p < 0,05$); 2) # - різниця вірогідна по відношенню до значення у групі хворих на гострий калькульозний холецистит ($p < 0,05$).

У результаті дослідження виявлено тенденцію до зростання вмісту МСМ у крові хворих на ГКХ, а у групі хворих на ГКХ із гнійно-септичними ускладненнями вміст МСМ вірогідно був вищим порівняно із контрольними показниками.

Вміст фракції $MCM_{\lambda 280}$ був у 2,9 раза вищим, вміст $MCM_{\lambda 254}$ – у 2,6 раза вищим, сумарний вміст МСМ – у 2,8 раза вищим порівняно із контролем ($p < 0,05$). У результаті наших досліджень встановлено, що при ускладненні патологічного процесу при гострому калькульозному холециститі зростає вміст молекул середньої маси в сироватці крові, що свідчить про виражене наростання ендогенної інтоксикації. Такий стан можливо зумовлений порушенням елімінації МСМ, посиленням утворення в тканинах або поєднання обох механізмів. МСМ, будучи продуктами розпаду білків, діють як вторинні ендотоксини, які можуть викликати розлад різних фізіологічних процесів в організмі, що зумовлює подальше наростання ендогенної інтоксикації. Подібні результати ми отримали при визначення вмісту МСМ при гострому апендициті та абдомінальному туберкульозі. Результати представлені у таблиці 3.61.

Таблиця 3.61.

Вміст молекул середньої маси (МСМ) у крові хворих на гострий апендицит та абдомінальний туберкульоз, $M \pm m$

Групи обстежених	Показники			
	$MCM_{\lambda 280}$ од.опт. щ	$MCM_{\lambda 254}$ од.опт. щ	МСМ од.опт. щ	КР
Контрольна група, n= 30	0,25±0,02	0,19±0,01	0,44±0,02	1,25±0,01
Гострий катаральний апендицит, n=12	0,31±0,01*	0,24±0,02*	0,55±0,003*	1,32±0,05
Гострий флегмонозний апендицит, n=27	0,52±0,03*^	0,48±0,02*^	1,0±0,05*^	1,05±0,11*^
Гострий гангренозний апендицит, n=15	0,98±0,02*^#	1,36±0,02*^#	2,34±0,10*^#	0,75±0,05*^#
Апендикулярний інфільтрат, n=15	0,45±0,03*^#	0,32±0,01*^#	0,77±0,05*^#	1,41±0,03*^#
Абдомінальний туберкульоз, n=30	0,31±0,03*#	0,22±0,01*#	0,53±0,03*#	1,45±0,02#

Примітки: 1)* - вірогідність відмінності у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$); 2) ^ - вірогідність відмінності у порівнянні з групою ГКА ($p < 0,05$); # - вірогідність відмінності у порівнянні з групою ГФА ($p < 0,05$).

Встановлено, що вміст МСМ у крові хворих на ГКА був вірогідно ($p < 0,05$) вищим від контролю на 25%, вміст $МСМ_{\lambda 280}$ – на 24%, вміст $МСМ_{\lambda 254}$ – на 26%, а індекс КР – не відрізнявся від контролю. Такі результати свідчать про те, що при збільшенні рівня МСМ зберігається співвідношення між МСМ, які містять ароматичні амінокислоти, між МСМ, які їх не містять.

При флегмонозній формі ГА сумарний вміст МСМ був у 2,2 раза вищим від контролю і у 1,8 раза вищим від значення у групі хворих на ГКА ($p < 0,05$). При цьому вміст фракції $МСМ_{\lambda 280}$ був у 2 рази вищим, а фракції $МСМ_{\lambda 254}$ у 2,5 раза вищим порівняно із контролем. У хворих на ГГА вміст МСМ був найвищим серед усіх груп і у 5,3 раза відрізнявся від контролю ($p < 0,05$). Відповідно значно вищим був вміст досліджуваних фракцій МСМ.

При деструктивних формах ГА, перерозподіл між фракціями МСМ відрізняється від перерозподілу при ГКА, про що свідчить зниження значення КР, яке у групі ГФА було на 16% нижчим порівняно з контролем та на 20% нижчим порівняно з показником групи ГКА ($p < 0,05$).

При гангренозній формі ГА значення показника КР було на 40% нижчим порівняно із контролем, та на 28,5% нижчим порівняно із групою хворих на флегмонозну форму ГА, та на 43% порівняно з показником у групі ГКА ($p < 0,05$). Зниження показника КР свідчить про переважання фракції $МСМ_{\lambda 254}$ над фракцією $МСМ_{\lambda 280}$.

Відомо, що фракція $МСМ_{\lambda 254}$ складається із продуктів неповного розпаду білків і володіє вираженою токсичністю [17, 136]. Вміст МСМ у крові вказує не лише на білкові компоненти, а й на продукти розпаду аденозинтрифосфату (фракція МСМ при 254 нм), яких не повинно бути у позаклітинному середовищу. При збільшенні їх вмісту, то це може вказувати на руйнування мембран клітин, апоптоз чи некроз [407].

У хворих на ГА, у яких діагностовано апендикулярний інфільтрат встановлено збільшення рівня МСМ у 1,75 раза порівняно із контролем, відповідно він був нижчим у 3 рази порівняно із групою ГГА, у 1,3 раза порівняно із ГФА, однак на 40% був вищим від значення у групі ГКА ($p < 0,05$). Показник коефіцієнту розподілу (КР) відрізнявся від значення контролю лише на 12,6%, тобто співвідношення МСМ з ароматичними та неароматичними амінокислотами було наближене до контрольного. Відповідно значення показників вмісту МСМ у крові хворих цієї групи вірогідно відрізнялися від показників при деструктивних формах апендициту.

При АТ сумарний вміст МСМ був на 20% вищим від контролю і не відрізнявся від показника при ГКА, у той час як від ГФА був вірогідно нижчим ($p < 0,05$) у 1,9 раза. Коефіцієнт розподілу мав тенденцію до зростання порівняно із контролем і був вірогідно на 45% вищим порівняно із групою ГФА, що свідчить про меншу частку токсичних продуктів серед МСМ порівняно із флегмонозним апендицитом. Про підвищення вмісту МСМ у хворих на АТ було повідомлено іншими дослідженнями [161]. Також раніше нами було опубліковано дані щодо значного підвищення МСМ у хворих на гострий калькульозний холецистит (ГКХ) та у хворих із гнійно-септичними ускладненнями ГКХ [104]. Таким чином, при деструктивних формах ГА значно підвищується вміст у крові МСМ, що може бути відображенням процесів деструкції тканин.

На рис.3.51 представлено графічно вміст МСМ та їх фракційний склад при різних формах запалення ОЧП.

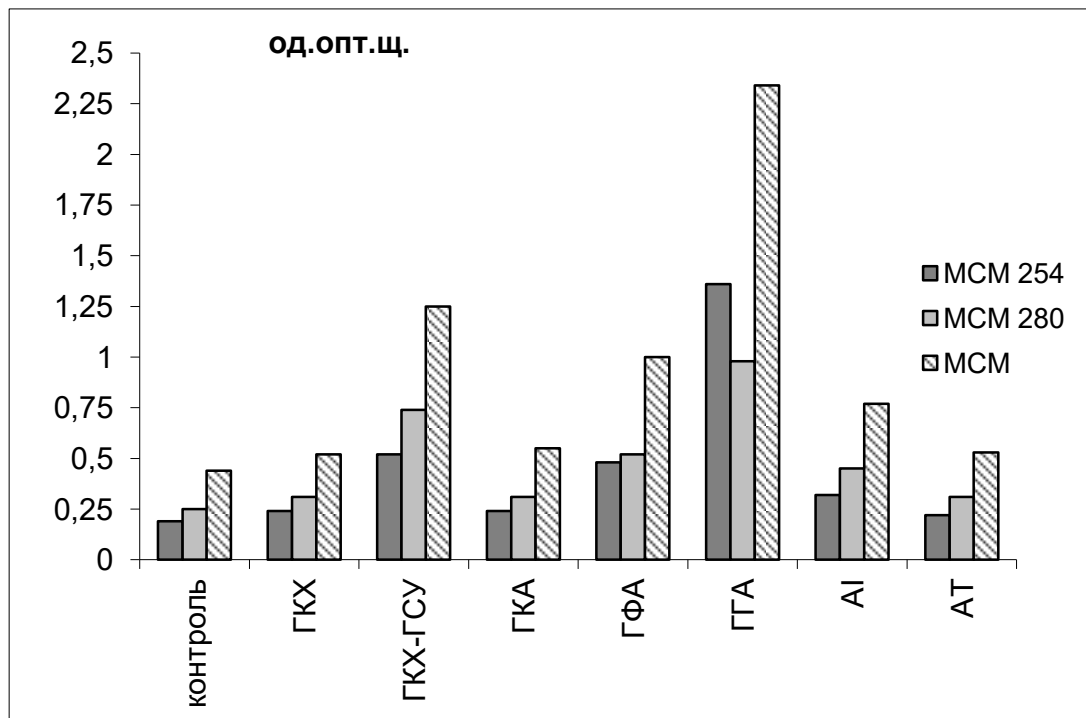


Рис. 3.51. Співставлення вмісту МСМ та їх фракційний склад у сироватці крові при різних формах запалення ОЧП.

Примітки: ГКХ - гострий калькульозний холецистит, ГКХ - ГСУ - гострий калькульозний холецистит з гнійно-септичними ускладненнями; АІ – гострий апендицит, ускладнений апендикулярним інфільтратом, ГКА - гострий катаральний апендицит, ГФА - гострий флегмонозний апендицит, ГГА - гострий гангренозний апендицит, АТ-абдомінальний туберкульоз.

З рис.3.51. видно, що при неускладненому перебігу гострого запального процесу (ГКХ, ГКА), при формуванні інфільтрату (АІ), а також при хронічному запаленні (АТ), вміст МСМ та їх фракційний склад незначно відрізняється від контролю.

При гнійних ускладненнях гострого запалення (ГКХ-ГСУ та ГФА) вміст МСМ збільшений удвічі з переважанням фракції МСМ_{λ280}, яка володіє менш вираженою цитотоксичністю.

При гангренозній формі запалення сумарний вміст МСМ більший у 5 разів від контрольного значення і змінюється фракційний склад МСМ – переважає цитотоксична фракція МСМ_{λ254}, що є свідченням більш виражених

процесів деструкції тканин, некрозу клітин. У результаті досліджень встановлено підвищення МСМ у сироватці крові при гнійно-септичних процесах зумовлене порушенням елімінації продуктів клітинної деградації, неповного розпаду і не ферментативного перетворення білків, які діють як вторинні ендотоксини, що спричиняє другу хвилю інтоксикації.

Імунним маркером ендогенної інтоксикації може бути вміст ЦІК у крові. Утворення ЦІК є проявом імунної відповіді на антигенне навантаження. Однак тривала персистенція ЦІК у крові може стати патогенетичним фактором розвитку імунокомплексних ускладнень захворювання [155, 119,237]. Вираженими цитотоксичними властивостями володіють середньомолекулярні ЦІК [155, 119]. Тому метою досліджень також було встановити рівень ЦІК у крові хворих на гострий калькульозний холецистит, гострий апендицит та абдомінальний туберкульоз. Результати досліджень представлені у таблиці 3.62.

Встановлено, що вміст ЦІК у крові хворих на ГКХ був на 38 % вище контролю ($p < 0,05$), а у хворих на ГКХ із гнійно-септичними ускладненнями – у 2,3 рази вище контролю і у 1,6 рази вище порівняно із групою хворих на ГКХ ($p < 0,001$). Розрахований індекс імунометаболічної інтоксикації (ІМІ) у хворих на ГКХ був на 21% нижчим від контролю, і вказував на переважання імунної компоненти (вміст ЦІК) у розвитку ЕІ, що може бути свідченням активної імунної відповіді на запалення жовчного міхура.

Таблиця 3.62

Імунні маркери ендогенної інтоксикації у крові хворих на гострий калькульозний холецистит, $M \pm m$

Групи обстежених	Показники	
	ЦК, од.екст	ІМІ
Контрольна група, n= 30	58,28±3,66	0,75±0,03
Хворі на ГКХ, n= 32	87,15±2,65*	0,59±0,02*
Хворі на ГКХ із ГСУ, n= 28	136,68±1,26*#	0,92±0,04*#

Примітки: 1)* - різниця вірогідна по відношенню до значення в контрольній групі; 2) # - різниця вірогідна по відношенню до значення у групі хворих на гострий калькульозний холецистит.

Вміст ЦК був вищим від середнього значення у контрольній групі, одка був у межах фізіологічних значень (30-100 у.од.) [155]. При гнійно-септичних ускладненнях ГКХ рівновага зміщується у бік біохімічних складових (вміст МСМ) і на тлі зростання вмісту МСМ, які відображають процеси деструкції клітин, зростає вміст середньомолекулярних ЦК, які свідчать про їх надмірне утворення і неспроможність системи фагоцитозу до елімінації.

Результати вивчення вмісту ЦК у хворих на гострий апендицит та абдомінальний туберкульоз представлені у таблиці 3.63.

Встановлено, що у хворих на різні форми ГА та АТ вміст у крові ЦК був вищим від контролю. У хворих на ГКА вміст ЦК був на 43% вищим, у групі хворих на ГФА на 54% вищим, у групі ГГА – на 60% вищим, а у групі хворих на АТ – на 61% вищим від контролю ($p < 0,05$).

Таблиця 3.63.

Імунні маркери ендогенної інтоксикації у крові хворих на гострий апендицит та абдомінальний туберкульоз, $M \pm m$

Групи обстежених	Показники	
	ЦК, од.екст	ІМП
Контрольна група, n= 30	58,28±3,66	0,75±0,03
Гострий катаральний апендицит, n= 21	83,5±4,56	0,65±0,02*
Гострий флегмонозний апендицит, n=41	89,9±4,64	1,1±0,08*^
Гострий гангренозний апендицит, n= 15	93,29±6,56	2,5±0,10*^#
Апендикулярний інфільтрат, n= 12	120,81±9,32*	0,6±0,03*#
Абдомінальний туберкульоз, n= 40	94,19±8,52	0,56±0,02#

Примітки: 1) * - вірогідність відмінності у порівнянні з контрольною групою; 2) ^ - вірогідність відмінності у порівнянні з групою ГКА; 3) # - вірогідність відмінності у порівнянні з групою ГФА.

У групі хворих на ГА з апендикулярним інфільтратом рівень ЦК був у 2 рази вищим за показник контролю ($p < 0,05$). Відомо, що підвищення ЦК зумовлене підвищенням швидкості їх утворення над елімінацією [155, 332, 303]. На тлі вираженого запального процесу підвищення рівня ЦК все ж було у межах фізіологічної норми (30-100 од.екст.) крім групи з апендикулярним інфільтратом, що може бути свідченням як адекватної їх елімінації фагоцитами, так і можливої фіксації у тканинах. Результати наших досліджень співствляються із результатами досліджень інших авторів [180].

Розрахунок індексу ІМП показав, що при деструктивних формах ГА цей показник вірогідно відрізнявся від значення контролю (на 43% у групі ГФА та у 3,3 рази у групі ГГА, $p < 0,05$). Результат вказує на те, що у розвитку ЕІ при цих патологіях в більшій мірі впливають деструкція тканин та вміст МСМ, які відображають цей процес, у той час як при ГКА та АТ він мав тенденцію до зниження.

Отже, ендогенна інтоксикація супроводжувала всі групи хворих тяжкість стану яких не залежала від етіологічних, а від патологічних чинників, які впливають на структуру і метаболізм клітин, викликають порушення мікроциркуляції, спричиняють нагромадження проміжних і кінцевих продуктів метаболізму з подальшою деструкцією органів і систем.

Таким чином, на підставі отриманих результатів дослідження встановлено, що, що деструктивні форми гострого запалення ОЧП супроводжуються клінічним симптомокомплексом ендогенної інтоксикації, що лабораторно проявляється вірогідними змінами біохімічних та імунологічних показників.

МСМ є основним токсичним субстратом, який дозволяє встановити рівень ендогенної інтоксикації метаболічного характеру. У хворих із гострими запальними процесами спостерігається помірне підвищення вмісту МСМ у крові із переважанням фракції МСМ₂₈₀ над фракцією МСМ₂₅₄. Встановлено також, що у хворих на ГКХ з гнійно-септичними ускладненнями, при флегмонозній формі гострого апендициту та при апендикулярному інфільтраті спостерігали підвищення рівня МСМ у 2-2,5 рази із переважанням фракції МСМ₂₈₀.

Рівень ЦІК у крові є важливим тестом для оцінки тяжкості ендогенної інтоксикації імунного характеру. У хворих усіх груп встановлено підвищений вміст ЦІК у крові, який відображає активацію гуморального імунітету порівняно із контролем. Вміст ЦІК у хворих з гострим абдомінальним запаленням перевищував контрольні показник, однак залишався в межах фізіологічних значень, що може бути свідченням як їх елімінації так із кровообігу фагоцитами, так і фіксації у тканинах.

Співставлення біохімічних та імунних маркерів інтоксикації на підставі обчислення індексних показників є більш інформативним, ніж вивчення окремих показників, оскільки дає можливість визначити вклад у синдром ендогенної інтоксикації біохімічних та імунних механізмів.

3.6.2. Роль білірубину в патогенезі гострих запальних захворювань органів черевної порожнини та абдомінального туберкульозу. Білірубін є одним із найбільш токсичних ендогенних метаболітів. Результати вимірювання вмісту у крові загального білірубину та його фракцій представлені у таблиці 3.64.

Таблиця 3.64

Вміст білірубину та його фракцій у сироватці крові хворих на гострий калькульозний холецистит з гнійно-септичними ускладненнями, $M \pm m$

Показник	Групи обстежених		
	Контрольна група, n=35	Хворі на ГКХ, n=37	Хворі на ГКХ із ГСУ, n=19
Загальний білірубін, мкмоль/л	12,03±0,26	36,22±0,73*	182,02±3,07*#
Прямий білірубін, мкмоль/л	2,61± 0,18	22,63±1,05*	148,16± 1,36*#
Непрямий білірубін, мкмоль/л	9,41± 0,54	13,35 ±0,98*	40,08 ± 1,05*#

Примітки: 1)* - вірогідність відмінності в порівнянні з показником контрольної групи ($p < 0,001$); 2) # - вірогідність відмінності у порівнянні з показниками групи хворих на ГКХ ($p < 0,001$).

Встановлено, що у хворих на ГКХ вміст загального білірубину у крові вірогідно підвищений у 3,0 рази порівняно з показниками у практично здорових осіб ($p < 0,05$). У групі хворих на ГКХ із гнійно-септичними ускладненнями загальний білірубін в крові був вірогідно у 15 разів вищим порівняно з контрольною групою ($p < 0,001$).

Визначення фракційного складу білірубину в крові показало, що концентрації обох фракцій білірубину є підвищеними. У хворих на ГКХ без ускладнень вміст прямого білірубину був вірогідно більшим у 8,7 рази порівняно з контролем ($p < 0,001$). Фракція прямого білірубину у групі хворих на ГКХ із ГСУ була вищою у 56 раз порівняно з контролем, і у 3,8 рази порівняно з II групою та у 6,5 рази порівняно з I групою ($p < 0,001$).

Зростання концентрації білірубину при ГКХ є свідченням розвитку ендогенної інтоксикації. У результаті досліджень встановлено, що найвища концентрація білірубину у крові визначалася у групі осіб з ГКХ, ускладненим жовчним перитонітом (сепсисом), за рахунок прямої фракції.

Високий сироватковий рівень загального білірубину в крові при цій патології обумовлені обтурацією жовчновивідних шляхів, яка викликає блок відтоку жовчі в кишечник, жовчну гіпертензію та холемію, стає причиною розвитку неспецифічного синдрому ендогенної інтоксикації, який здатен до прогресування [31, 480].

Вміст у крові білірубину та його фракцій у хворих на гострий апендицит представлено у таблиці 3.65.

Таблиця 3.65

Вміст білірубину та його фракцій у сироватці крові хворих на деструктивні форми гострого апендициту, $M \pm m$

Показник	Групи обстежених		
	Контрольна група, n=35	Хворі на ГФА, n=37	Хворі ГГА, n=22
Загальний білірубін, мкмоль/л	12,03±0,26	18,22±0,53*	24,02±1,13*#
Прямий білірубін, мкмоль/л	2,61± 0,18	6,04±0,55*	14,15± 1,05*#
Непрямий білірубін, мкмоль/л	9,41± 0,54	12,35 ±0,86*	10,12 ± 1,15#

Примітки: 1)* - вірогідність відмінності в порівнянні з показником контрольної групи ($p < 0,001$); 2) # - вірогідність відмінності у порівнянні з показниками групи хворих на ГФА ($p < 0,001$).

У результаті досліджень встановлено, що у хворих на флегмонозну форму гострого апендициту вміст загального білірубину був на 54% більшим порівняно із контролем, а при гангренозній формі – у 2 рази вищим, від контролю ($p < 0,001$).

Підвищення відбулося за рахунок прямої форми білірубину, яка при ГФА була у 2,3 раза більше, а при ГГА у 5,4 раза більше контролю ($p < 0,001$). При гангренозній формі запалення підвищення білірубину у крові пов'язане, в основному, із підвищенням непрямой фракції білірубину. Так при ГГА вміст прямого білірубину був у 2,3 раза більше від показника при ГФА ($p < 0,001$).

Результати вивчення вмісту білірубину у крові при гострому мезаденіті та АТ представлені у таблиці 3.66.

Таблиця 3.66

Вміст білірубину та його фракцій у сироватці крові хворих на гострий мезаденіт та абдомінальний туберкульоз, $M \pm m$

Показник	Групи обстежених		
	Контрольна група, n=35	Хворі на ГМ, n=12	Хворі АТ, n=18
Загальний білірубін, мкмоль/л	12,03±0,26	10,25±0,43	13,26±1,02
Прямий білірубін, мкмоль/л	2,61± 0,18	2,18±0,35	3,15± 0,55
Непрямий білірубін, мкмоль/л	9,41± 0,54	8,53 ±0,90	10,88 ± 0,98

У результаті дослідження не встановлено вірогідної різниці у концентрації білірубину та його фракцій при цих формах запалення ОЧП порівняно із контролем. При АТ є тенденція до збільшення вмісту білірубину у крові порівняно із контролем. У наукових публікаціях вказують на підвищення вмісту загального білірубину за рахунок непрямой при ускладнених формах абдомінального туберкульозу [176].

У літературі є публікації, у яких констатують, що гіпербілірубінемія, особливо із збільшеним рівнем прямого білірубину, може бути важливим маркером простого і ускладненого апендициту [281, 295], а також предиктором перфоративного апендициту [329].

У роботах [329, 281] доведено, що вміст білірубину у крові є більш специфічним показником ніж загальна кількість лейкоцитів і вміст СРП, однак менш чутливий при абдомінальному запаленні

. Таким чином, підвищений вміст у крові білірубину є специфічним маркером гострого апендициту, особливо перфоративного, і деструктивних форм, що може бути використано для диференційного діагнозу гостро деструктивного апендициту, гострого холециститу, від інших форм гострого абдомінального білю, особливо тих, що не потребують оперативного втручання, що підтвердили результати наших досліджень.

Основним білковим фактором плазмової детоксикації є альбумін. Тому ми провели дослідження вмісту загального білка та альбуміну у крові хворих на абдомінальне запалення. Результати дослідження представлені у таблиці 3.67.

У результаті досліджень встановлено, що у хворих на ГКХ, залежно від тяжкості патологічного процесу, спостерігається тенденція до зниження вмісту загального білка в сироватці крові. Так, у групі хворих на ГКХ та ГМ рівень загального білка в крові практично не відрізнявся від показника у контрольній групі ($p > 0,05$). У групі хворих на ГКХ із гнійно-септичними ускладненнями вміст загального білка був на 23 % меншим від контрольного значення. При деструктивних формах гострого апендициту найбільш виражені зміни були при гангренозній формі запалення: вміст білка був на 13% нижчим, альбуміну – на 14% порівняно із показником контролю. При ГФА та АТ спостерігали тенденцію до зниження білкових компонентів детоксикації.

Таблиця 3.67

Вміст загального білка та альбуміну у сироватці крові хворих на абдомінальне запалення($M \pm m$)

	Показники	
	Загальний білок, г/л	Альбумін, г/л
Контрольна група, n=35	78,52±0,95	42,51±2,21
Хворі на ГКХ, n=37	78,61±1,21	40,62 ± 2,01
Хворі на ГКХ із ГСУ, n=19	60,41±1,01*#	34,52 ±1,04*#
Хворі на ГФА, n=24	76,35±0,97	42,51±2,21
Хворі на ГГА, n=13	68,25±1,12*	36,42 ±1,54*
Хворі на ГМ, n=13	78,58±2,20	45,62±1,21
Хворі на АТ, n=23	75,23±1,50	40,56±1,32

Примітки: 1)* - вірогідність відмінності в порівнянні з показником контрольної групи ($p < 0,05$); 2) # - вірогідність відмінності у порівнянні з показниками групи хворих на ГКХ ($p < 0,05$).

Отримані результати свідчать про ймовірне використання альбуміну у процесах детоксикації на тлі підвищеного вмісту білірубіну та активне залучення печінки у процес детоксикації. Особливо зміни виражені при ГКХ, що може бути також пов'язане із зменшенням білок-синтетичної функції печінки на тлі пошкодження гепатоцитів.

Таким чином, в результаті досліджень стану ендогенної інтоксикації у хворих на різні форми запалення ОЧП, встановлено підвищення вмісту у крові хворих МСМ, білірубіну та ЦІК, яке не залежить від етіологічних чинників, а залежить від тяжкості патологічного процесу. Найбільш виражене підвищення рівня основних біохімічних та імунних маркерів ендогенної інтоксикації спостерігали при гнійно-септичних ускладненнях запального процесу к жовчному міхурі та при гангренозній формі гострого апендициту. У групах хворих із ускладненими перебігом запалення на тлі наростаючої ендогенної

інтоксикації також спостерігали тенденцію до зниження вмісту загального білка та альбуміну – як основного білкового фактора детоксикації при метаболічній інтоксикації.

3.6.3. Функціональний стан NO-синтази та вміст метаболітів оксиду азоту при запаленні органів черевної порожнини/

NO є важливим медіатором запалення, імунної системи, який має захисні та регуляторні властивості. Як фактор антимікробного захисту NO використовується лейкоцитами і є фактором неспецифічного імунітету. NO приймає активну участь у пізній фазі запалення, пов'язаною з лейкоцитарною інфільтрацією через активацію індукцибельної форми NO синтази. З іншого боку NO включається у комплекс реакцій тканинного ушкодження через модуляцію запалення та апоптозу. Пошкоджуючи дія на організм NO реалізується у надмірних дозах. Метаболізм NO можна вивчати через визначення активності NO синтази та стабільних метаболітів. Метаболіти NO є чутливими критеріями запального процесу і його інтенсивності [39]

Беручи до уваги вище наведені факти щодо функцій NO, ми визначали функціональний стан NO-синтази у хворих на гострі абдомінальні захворювання та абдомінальний туберкульоз. Результати досліджень представлені у таблиці 3.68.

Встановлено, що у хворих на ГКХ, активність сумарної NOS була на 15% ($p < 0,05$) вищою, ніж у контрольній групі (табл. 3.68). У хворих на ГКХ з жовчевим перитонітом, виявлено високий рівень активності сумарної NOS. Цей показник у порівнянні з контрольною групою був вірогідно вищим на 29% і на 12 % вище порівняно з групою ГКХ ($p < 0,05$).

Таблиця 3.68

Показники активності NO-синтазної системи у хворих на гострий калькульозний холецистит, (M ± m)

Показники	Контрольна група, n = 35	Групи обстежених	
		Хворі на ГКХ, n = 37	Хворі на ГКХ-ГСУ, n = 19
Активність NOS, нмольNADPH/хв./мг білка	6,67 ± 0,10	7,70 ± 0,15*	8,64 ± 0,16*#
Активність iNOS, нмольNADPH/хв./мг білка	2,11 ± 0,04	2,90 ± 0,10*	4,2 ± 0,05*#
Активність cNOS, нмольNADPH/хв./мг білка	4,58 ± 0,23	4,88 ± 0,24	4,48 ± 0,28

Примітки: 1) * - вірогідність відмінностей у порівнянні з показниками контрольної групи ($p < 0,05$); 2) # - вірогідність відмінності у порівнянні з показниками групи хворих на ГКХ ($p < 0,05$).

Такі ж зміни спостерігали щодо активності індукцйбельної ізоформи NOS: у пацієнтів групи хворих на ГКХ її активність перевищувала контроль на 37 % ($p < 0,05$), групі ГКХ-ГСУ активність індукцйбельної NO-синтази у 2 рази перевищувала показники контролю ($p < 0,05$)

Не встановлено вірогідної різниці для активності конститутивної ізоформи NOS порівняно з контрольним показником. У групах обстежених хворих на ГКХ її активність не відрізнялася від показника контрольної групи. Результати досліджень узгоджуються з існуючими даними про те, що при гнійно-септичних ускладненнях зростає активність моноцитарно-макрофагальної системи. Також, продукція прозапальних цитокінів, які є індукторами активності iNOS [153,174,190].

На рис. 3.52. представлені зміни відсотку активності конститутивної та індукцибельної ізоформ NOS у хворих на ГКХ із гнійно-септичними ускладненнями.

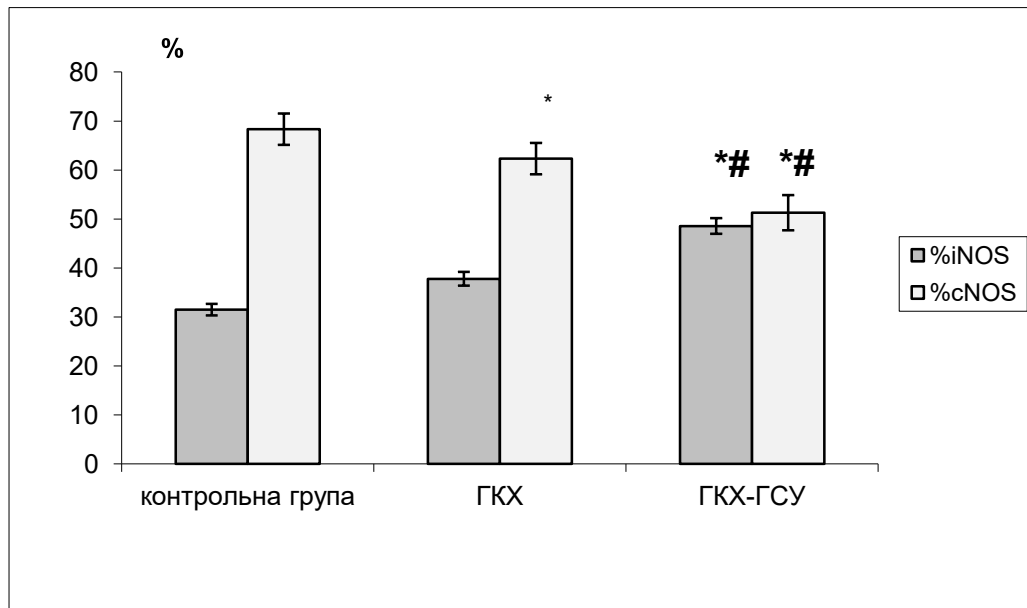


Рис.3.52. Відсоток активності iNOS та cNOS від сумарної NOS у хворих на гострий калькульозний холецистит.

Примітки: 1) * - вірогідність відмінності в порівнянні з показником контрольної групи ($p < 0,05$); 2) # - вірогідність відмінності у порівнянні з показниками групи ГКХ ($p < 0,05$).

При визначенні рівня експресії конститутивної та індукцибельної NO-синтаз встановлено, що у групі хворих на ГКХ відсоток активності індукцибельної форми NOS склав $37,78 \pm 1,40$ % і відповідно конститутивної форми – $62,31 \pm 3,20$ % від активності сумарної NOS, що не відрізнялося від показників контрольної групи (відповідно $31,50 \pm 1,20$ % та $68,35 \pm 3,20$ % $p > 0,05$).

У групі хворих на ГКХ-ГСУ активність індукцибельної ізоформи NOS складала $48,56 \pm 1,60$ % від сумарної активності NO-синтази, що було на 54% більше порівняно з контрольною групою ($31,50 \pm 1,2$ % $p < 0,05$). Активність конститутивної форми NO-синтази відповідно складала $51,30 \pm 3,6$ % від сумарної активності NOS, що вірогідно на 24,9 % менше порівняно з контрольним значенням ($68,35 \pm 3,2$ %, $p < 0,05$).

Отримані результати дослідження свідчать про компенсаторне значення синтезу оксиду азоту у хворих на ГКХ та переважання NO-синтазного шляху. Підвищення експресії iNOS у групі хворих на ГКХ із ГСУ можна оцінити як зміщення у напрямку неокисного синтезу оксиду азоту.

Запальний процес створює дисбаланс в системі NO. Про це свідчить підвищення метаболітів NO. Відомо, що однією із найважливіших функцій оксиду азоту – є мікробіцидна. Особливо сильні бактерицидні властивості проявляє пероксинітрит. Основними продуцентами активних форм азоту є моноцити/макрофаги, і в меншій кількості нейтрофіли. До активних форм азоту найбільш чутливими є внутрішньоклітинні патогени, зокрема, мікобактерії. Утворення оксиду азоту відбувається внаслідок активації індукцибельної ізоформи NOS у цитозолі клітини, тому він діє не лише на фагоцитовані патогени, а й на мікобактерії.

На рис.3.53 Представлені результати дослідження активності NOS у хворих на деструктивні форми гострого апендициту.

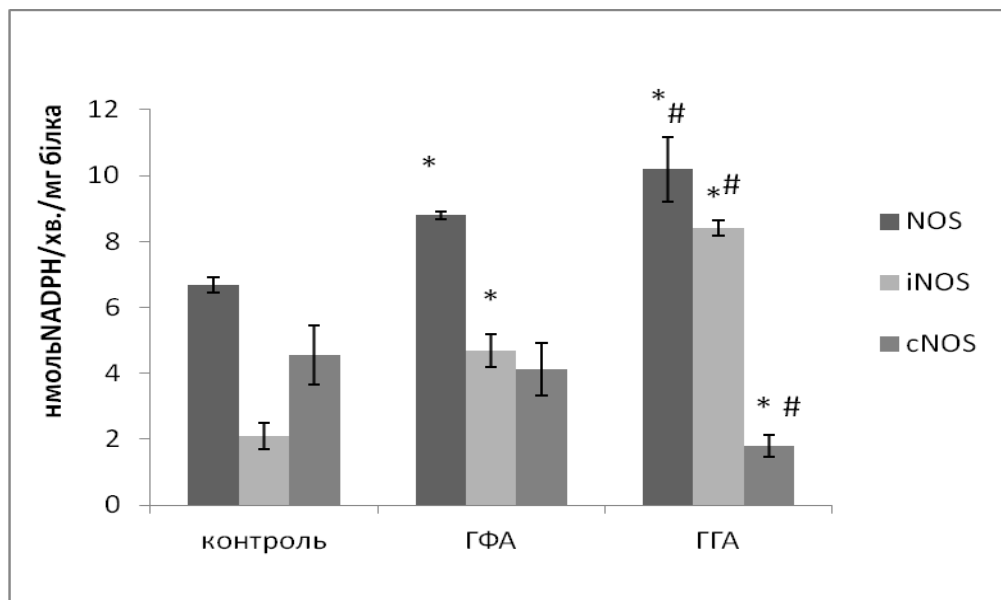


Рис.3.53 . Активність NOS у хворих на гострий апендицит.

Примітки: 1) * - вірогідність відмінності в порівнянні з показником контрольної групи ($p < 0,05$); 2) # - вірогідність відмінності у порівнянні з показниками групи ГФА ($p < 0,05$).

У результаті досліджень встановлено, що у хворих на ГФА активність сумарної NOS становила $8,8 \pm 0,12$ нмоль NADPH/хв/мг білка і перевищувала показник групи здорових осіб $6,67 \pm 0,23$ нмоль NADPH /хв/мг білка на 32 %; у хворих на ГГА становила $10,2 \pm 0,98$ нмоль NADPH/хв/мг білка - на 53%, у хворих на АТ $8,4 \pm 0,56$ нмоль NADPH/хв/мг білка – на 26% більше ніж в контролі ($p < 0,05$).

На рис.3.54. Представлені результати дослідження активності синтази оксиду азоту у хворих на АТ.

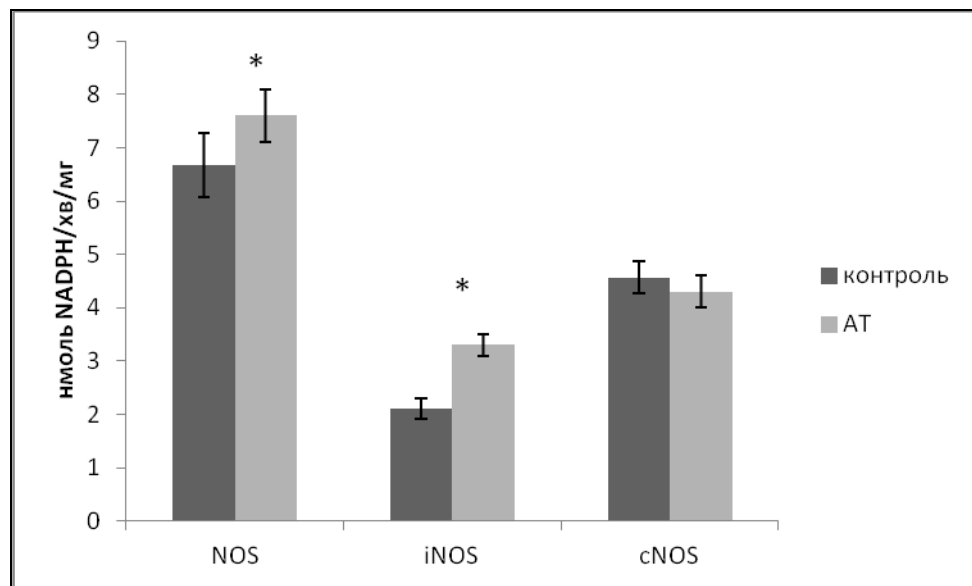


Рис. 3.54. Активність NOS у хворих на абдомінальний туберкульоз.

Примітка: * - вірогідність відмінності в порівнянні з показником контрольної групи ($p < 0,05$).

Активність iNOS у хворих на ГФА становила $4,68 \pm 0,05$ нмоль NADPH/хв/мг білка і була удвічі, у хворих на ГГА - у 3,9 раза $8,40 \pm 0,23$ нмоль NADPH/хв/мг білка, а у хворих на АТ $4,8 \pm 0,35$ нмоль NADPH/хв/мг білка - у 2,3 раза більше за контроль ($2,11 \pm 0,04$ нмоль NADPH /хв/мг білка) ($p < 0,05$).

На рис. 3.55 представлено графічно порівняння змін активності синтази оксиду азоту за умов гострого та хронічного запалення ОЧП.

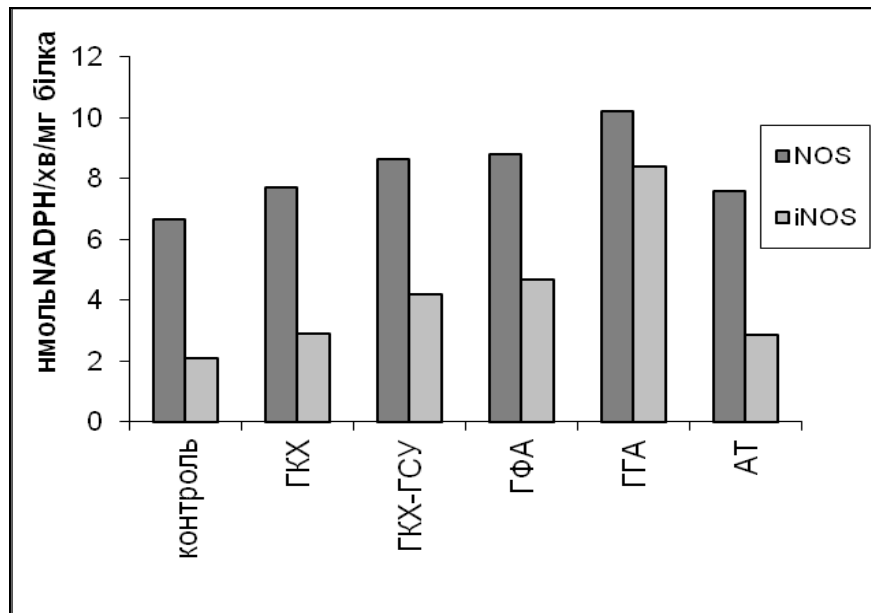


Рис. 3.55. Порівняння активності NOS у хворих на гостре та хронічне запалення ОЧП.

Про активність ферменту свідчать також метаболіти оксиду азоту. Оскільки нітрит-аніон та нітрат-аніон є стабільними метаболітами оксиду азоту, за їх кількістю можна робити висновок про утворення оксиду азоту, який безпосередньо впливає на процеси жовчовиділення, від чого залежить утворення конкрементів.

Результати досліджень вмісту сумарних стабільних метаболітів оксиду азоту NO_2^- , NO_3^- , та сечовини представлені у таблиці 3.69.

Так, у групі хворих на ГКХ рівень стабільних метаболітів азоту у сироватці крові був вірогідно на 47 % ($p < 0,05$) вищим порівняно з контролем. У групі хворих на ГКХ із гнійно-септичними ускладненнями – у 2 рази вищою порівняно з контролем, на 37 % вищою у порівнянні з групою хворих на ГКХ ($p < 0,05$).

Визначення пулів стабільних метаболітів оксиду азоту - нітриту (NO_2^-) та нітрату (NO_3^-) дозволило встановити зміни вмісту цих аніонів у хворих на ГКХ в різних групах. Відзначається зростання вмісту нітриту (NO_2^-) у порівнянні з контрольною групою практично здорових людей. Так, у хворих групи ГКХ вміст NO_2^- вірогідно перевищував контроль у 1,57 рази ($p < 0,05$). У

групі хворих на ускладнені форми ГКХ рівень NO_2^- був вищим у 2 рази порівняно з контрольною групою ($p < 0,05$).

Таблиця 3.69.

Вміст метаболітів NO та сечовини у сироватці крові хворих на гострий калькульозний холецистит з гнійно-септичними ускладненнями, ($M \pm m$)

Показники	Контрольна група, n = 35	ГКХ, n = 37	ГКХ-ГСУ, n = 19
Вміст сумарних метаболітів NO, ммоль/л	3,81 ± 0,15	5,62 ± 0,19*	7,65 ± 0,47*#
NO_2^- , ммоль/л	1,28 ± 0,10	2,02 ± 0,20*	2,68 ± 0,20*#
NO_3^- , ммоль/л	2,84 ± 0,20	3,34 ± 0,31	4,09 ± 0,28*#
Сечовина, ммоль/л	5,84 ± 0,25	6,65 ± 0,40*	8,72 ± 0,42*#

Примітки: 1) * - вірогідність відмінностей у порівнянні з показниками контрольної групи ($p < 0,05$); 2) # - вірогідність відмінності у порівнянні з показниками групи хворих на ГКХ ($p < 0,05$).

Вміст нітрату (NO_3^-) у групі хворих на ГКХ на 17 % перевищував контроль ($p < 0,05$). Концентрація нітратів у групі ГКХ-ГСУ була на 44% вищою порівняно з контролем ($p < 0,05$). Таким чином, відзначаємо збільшення стабільних метаболітів оксиду азоту у крові за умов гострого калькульозного холециститу завдяки нітрит-аніону (NO_2^-).

Встановлено чітку тенденцію до зростання вмісту сечовини в сироватці крові у хворих на ГКХ. Так, у групі обстежених, хворих на ГКХ, вміст сечовини був на 14 % вищим, ніж у контрольній групі ($p > 0,05$). Показник сечовини у групі з ускладненим перебігом (ГКХ-ГСУ) виявився підвищеним у порівнянні з контрольною групою на 49,3% ($p < 0,05$). Сечовина є кінцевим метаболітом оксиду азоту нітрит-редуктазного шляху, тому може вказувати на значення NOS-незалежного орнітинового циклу обміну NO [47]. І що свідчить

про зростання ролі аргіназного шляху окислення оксиду азоту за умов ускладненого перебігу запалення.

Проведено дослідження вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту при різних формах гострого апендициту та абдомінального туберкульозу. Результати представлені у таблиці 3.70.

Таблиця 3.70.

Вміст метаболітів NO та сечовини у сироватці крові хворих на гострий апендицит та абдомінальний туберкульоз, (M ± m)

Показники	Контрольна група, n = 35	ГФА, n = 25	ГГА, n = 12	АТ, n = 28
Вміст сумарних метаболітів NO, ммоль/л	3,80 ± 0,15	6,84±0,20*	8,9±0,56*	7,24±0,32*
NO ₂ ⁻ , ммоль/л	1,28 ± 0,10	2,82 ± 0,20*	2,8± 0,18*#	3,02 ± 0,22*
NO ₃ ⁻ , ммоль/л	2,84 ± 0,20	3,25 ± 0,29*	4,59±0,36*#	3,95 ± 0,32*
Сечовина, ммоль/л	5,84 ± 0,25	6,0 ± 0,38*	8,25± 0,54*#	6,2 ± 0,40*

Примітки: 1) * - вірогідність відмінностей у порівнянні з показниками контрольної групи (p<0,05); 2) # - вірогідність відмінності у порівнянні з показниками групи хворих на ГФА (p<0,05).

Вміст стабільних метаболітів NO у крові хворих на ГФА був у 1,8 раза, при ГГА – у 2,3 раза, при АТ – у 1,9 раза більшим за контроль (p<0,05). Встановлено, що підвищення відбувалося за рахунок зростання пулів стабільних метаболітів NO - нітриту (NO₂) та нітрату (NO₃⁻), з переважанням нітритів. Так, у хворих на ГФА концентрація NO₂⁻ була у 2,2 раза вищою, у хворих на ГГА – у 2,1 раза вищою, у хворих на АТ – у 2,35 раза вищою порівняно із контролем (p<0,05). Вірогідної різниці між групами не виявлено.

Концентрація нітратів у крові за умов ГФА була на 14% вищою, у хворих на ГГА – на 61% вищою, у хворих на АТ – на 15% вищою порівняно із

контролем ($p < 0,05$). При гангренозному запаленні концентрація нітратів була на 41% вищою порівняно із флегмонозним запаленням ($p < 0,05$).

Таким чином, дослідженнями встановлено активацію NO-синтази і збільшення рівня стабільних метаболітів NO, найбільш виражені при ускладнених та деструктивних формах запалення ОЧП, що свідчить про участь патогенетичну роль оксиду азоту і можливість використання показників у диференційній діагностиці форми запального процесу. Отримані результати свідчать про те, що своєчасна оцінка досліджень системи оксиду азоту дасть змогу виявити генералізацію гнійно-септичного процесу та наростання ендотоксикозу, який супроводжується активізацією неокисного, шляху продукції NO.

Дані цього розділу представлені в таких наукових працях:

1. Вплив гнійно-запальних ускладнень у хворих з гострим калькульозним холециститом на функціональний стан печінки / О.П. Цимбала, Л.Є. Лаповець, В.М. Акімова, О.І. Мартянова // Медична та клінічна хімія. - 2015-Т. 17, №.3(64).- С. 42-46.

2. Лаповець Л.Є. Ендогенний токсикоз, як фактор ускладнень у хворих на гострий калькульозний холецистит / Л.Є. Лаповець, В.М. Акімова, О.П. Цимбала // Матеріали науково-практичної конференції “Здобутки клінічної та експериментальної медицини”. - Тернопіль. - 2012. - С.47

3. Акімова В.М. Маркери ендогенної інтоксикації в динаміці перебігу гострого калькульозного холецистити з гнійно-запальними та гнійно-септичними ускладненнями / В.М. Акімова, О.П. Цимбала, Л.Є. Лаповець // Актуальні питання розвитку медичних наук у ХХІ ст. : міжнародна науково-практична конференція, 27–28 травня 2016 р. : матеріали конф. – Львів, 2016. – С.86-90.

4. Вміст молекул середньої маси та циркулюючих імунних комплексів у крові хворих на гострий апендицит та абдомінальний туберкульоз у комплексній оцінці ендогенної інтоксикації / В. М. Акімова, Н. Є. Лаповець, О.

П. Цимбала та ін. // Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. – 2017. - №4. – С.52-56

5. Лаповець Л.Є. Активність NO-синтазної системи та показники ендогенної інтоксикації при ускладненому гострому калькульозному холециститі / Л.Є. Лаповець, В.М. Акімова, О.П. Цимбала // Загальна патологія та патологічна фізіологія. - 2013. - Т.8, - № 2 - С. 179-184.

6. Діагностика ушкоджень паренхіми печінки при гнійно-запальних ускладненнях гострого калькульозного холецистититу / О.П. Цимбала, В.М. Акімова, О.О.Ястремська, Л.Є. Лаповець // Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : VIII науково-практична конференція, 01–02 жовтня 2015 р. : матеріали конф. – Тернопіль, 2015, – С.100-101.

7. Взаємозв'язок активності NO-синтазної системи та продукції прозапальних цитокінів при деструктивних формах гострого апендициту / Л.Є.Лаповець О.П.Цимбала Б.М.Белявська О.І.Мартьянова Н.Є.Лаповець // Матеріали X науково-практичної конференції (з міжнародною участю) “Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм” – Тернопіль, 2017. – С. 3.

8. Akimova V.M The NO-synthase activity in patients with acute destructive appendicitis / Akimova V.M, L.E.Lapovets, L.O.Odnorih, O.P.Tymbala, J.M.Stepas // Ukr. Biochem. J. – 2018. – Vol.90, Special Issue. – P.163.

3.7. Кореляційний та факторний аналіз в оцінці функціонального стану імунної системи при гострих захворюваннях органів черевної порожнини та абдомінальному туберкульозі

З метою виявлення взаємозв'язків між досліджуваними показниками імунної системи було проведено кореляційний, дисперсійний та факторний аналіз отриманих результатів.

Проведено кореляційний аналіз (табл. 3.71) вивчених показників, який дає змогу детальніше проаналізувати патогенетичні взаємозв'язки у системі цитокінів, вивчити ступінь спряженості процесів [17]. Кореляційний аналіз виявив велику кількість кореляційних зв'язків між показниками, тобто у системі існує мультиколінеарність.

Таблиця 3.71

Коефіцієнти парної кореляції Пірсона (r) між вмістом цитокінів у крові при абдомінальному запаленні.

Групи обстежених, комбінація цитокінів		Коефіцієнт парної кореляції Пірсона (r)	Вірогідність (P)
Гострий мезаденіт	ФНП- α із ІЛ-1 β	0,93	0,02
	ФНП- α із ІЛ-6	0,95	0,01
	ІЛ-1 β із ІЛ-8	0,99	0,02
Гострий флегмонозний апендицит	ФНП- α із ІЛ-1 β	0,79	0,01
Абдомінальний туберкульоз	ФНП- α із ІЛ-1 β	0,89	0,001
	ФНП- α із ІЛ-6	0,99	0,001

Таким чином, при неускладненому гострому запаленні (гострий мезаденіт) виявлено вірогідні сильні прямі кореляційні зв'язки між концентрацією досліджуваних цитокінів, які свідчать про тісні функціональні

взаємозв'язки між ними. У разі гострого флегмонозного апендициту була лише одна сильна кореляція. У групі хворих на гострий гангренозний апендицит не спостерігали вірогідних сильних кореляційних зв'язків між цитокінами, а при АТ знову виявляються тісні кореляції. Таким чином, аналізуючи кореляційні зв'язки між цитокінами з прозапальним потенціалом, в умовах гострого неспецифічного та хронічного специфічного запалення, можемо зробити висновок, що у разі гострого неускладненого запалення між усіма цитокінами встановилися функціональні зв'язки однакової спрямованості і сили, що свідчить про спряженість імунорегуляторних процесів. При деструктивних формах гострого запального процесу кількість сильних (функціональних) зв'язків зменшилася (гострий флегмонозний апендицит) і не виявлялися вони у разі гострого гангренозного апендициту, що свідчить про напруженість у цитокіновій регуляторній ланці. На противагу, для хронічного специфічного запалення (АТ) встановлено зв'язки TNF- α із IL-1 β та IL-6. Таким чином, визначення вмісту IL-1 β , IL-6, IL--8, TNF- α у сироватці крові є важливим для діагностики та диференційної діагностики хронічних та гострих запальних процесів у черевній порожнині.

Вивчаючи кореляційні зв'язки між показниками лейкоцитарного профілю хворих на гострий флегмонозний апендицит ми виявили слабкі кореляції між абсолютною кількістю лейкоцитів та відносним умістом еозинофілів, а також обернену кореляцію між процентним умістом лімфоцитів та еозинофілів, між відотною кількістю моноцитів та паличкоядерних нейтрофілів, відотною кількістю моноцитів та сегментоядерних нейтрофілів (рис.3.56). Помірний кореляційний зв'язок відмічався між абсолютною кількістю лейкоцитів та відносним умістом паличкоядерних нейтрофілів ($r=0,27$, $p<0,05$), а також - відносним умістом сегментоядерних нейтрофілів ($r=0,41$, $p<0,05$). Обернена кореляційна залежність існувала між відносним умістом лімфоцитів та відносним вмістом паличкоядерних нейтрофілів ($r=-0,50$, $p<0,05$). Сильний обернений кореляційний зв'язок встановлено між відносним умістом лімфоцитів та сегментоядерних нейтрофілів ($r=-0,81$, $p < 0,05$).

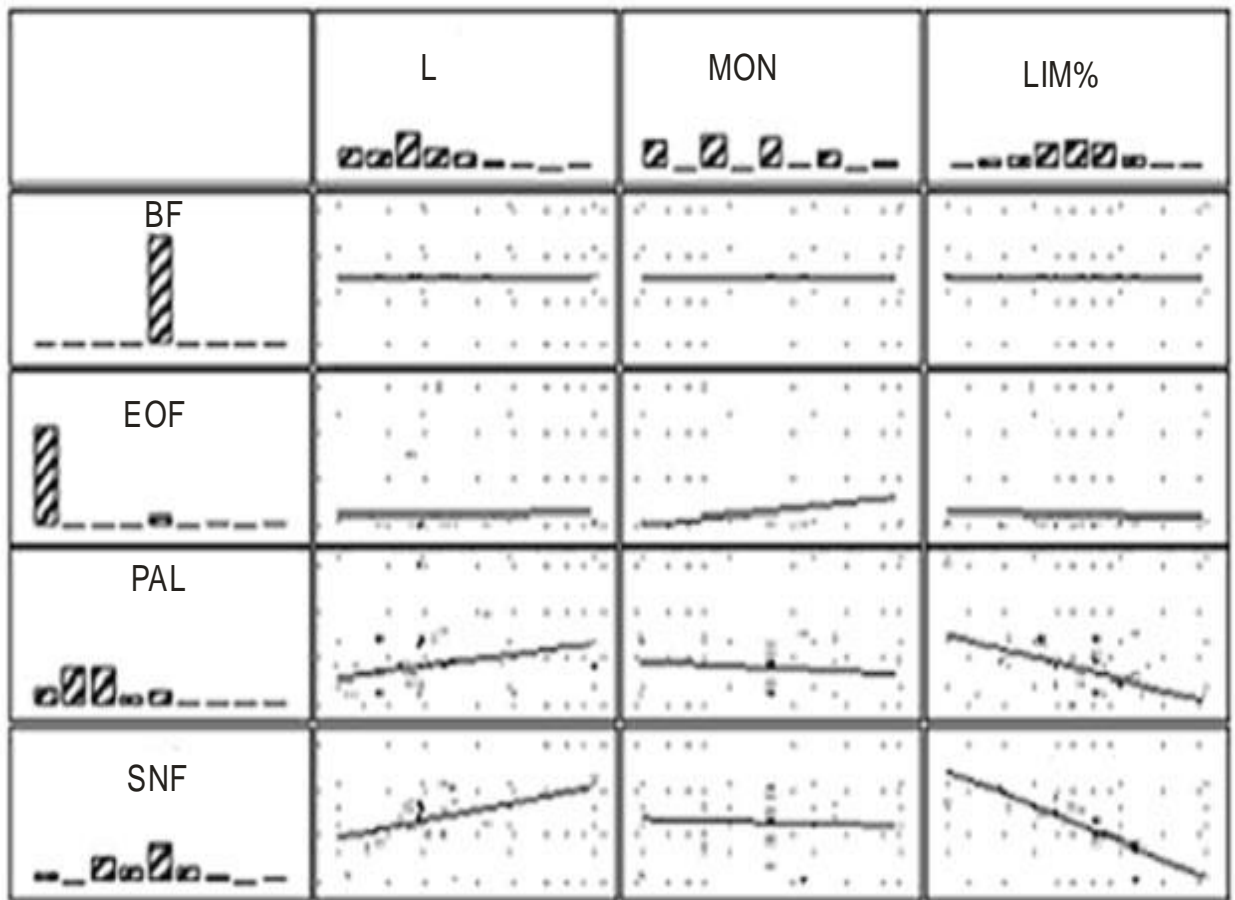


Рис. 3.56. Кореляційні зв'язки між популяціями лейкоцитів периферичної крові у хворих на гострий апендицит ($p < 0,05$)

Різної сили спостерігалися кореляційні зв'язки між показниками специфічної ланки клітинного імунітету. Сильні кореляційні зв'язки було виявлено між абсолютною кількістю Т-лімфоцитів та абсолютною кількістю Т-хелперів ($r=0,89$, $p<0,05$) і абсолютною кількістю Т-цитотоксичних лімфоцитів ($r=0,86$, $p<0,05$). Сильна пряма кореляційна залежність встановлена між абсолютною кількістю активованих В-лімфоцитів ($CD23^+$) та абсолютним умістом В-лімфоцитів ($r=0,83$, $p < 0,05$).

Помірні прямі кореляційні зв'язки виникали між абсолютною кількістю Т-лімфоцитів і абсолютною кількістю В-лімфоцитів ($r=0,62$, $p<0,05$), абсолютною кількістю НК-клітин ($r=0,43$, $p<0,05$), абсолютною кількістю

активованих В-лімфоцитів ($r=0,51$, $p<0,05$), маркером апоптозу CD95⁺ ($r=0,59$, $p<0,05$).

Такої ж сили кореляційні зв'язки виникали між абсолютним вмістом Т-хелперів і абсолютною кількістю Т-цитотоксичних лімфоцитів ($r=0,74$, $p<0,05$), абсолютною кількістю НК-клітин ($r=0,48$, $p<0,05$), абсолютною кількістю активованих В-лімфоцитів ($r=0,43$, $p<0,05$), та абсолютною кількістю інших досліджуваних показників клітинного імунітету в даній групі хворих. Між показниками субпопуляцій та популяцій лімфоцитів у даній групі обстежених хворих існували тільки прямі сильні або помірні кореляційні зв'язки.

Між вмістом сироваткових імуноглобулінів та показниками популяцій лейкоцитів периферичної крові у хворих на гострий апендицит. здебільшого відмічались слабкі кореляційні зв'язки .

За умов гангренозного запалення, кількість кореляційних сильних зв'язків була значно меншою, що свідчило про розбалансованість системи, напруженість, порушення регуляторних механізмів. Сильні кореляції існували між показниками абсолютної кількості різних субпопуляцій лімфоцитів.

Між показниками клітинного імунітету в групі хворих на абдомінальний туберкульоз встановлено прямі сильні та помірні кореляційні зв'язки. Із рисунка 3.57 видно, що рівень Т-лімфоцитів тісно корелює із субпопуляціями лімфоцитів

Сильні кореляції виявлено між абсолютною кількістю Т-лімфоцитів та В-лімфоцитів ($r=0,85$, $p<0,05$), кількістю НК-клітин ($r=0,71$, $p<0,05$). Кількість Т-лімфоцитів помірно корелювала із рівнем активованих В-лімфоцитів ($r=0,55$, $p<0,05$). Виявлено сильний кореляційний зв'язок між рівнями Т-хелперів та Т-лімфоцитів ($r=0,98$, $p<0,05$) і Т-цитотоксичних лімфоцитів ($r=0,90$, $p<0,05$). Рівень Т-хелперів помірно корелював із рівнем НК-клітин ($r=0,69$, $p<0,05$) та активованих В-лімфоцитів ($r=0,65$, $p<0,058$).

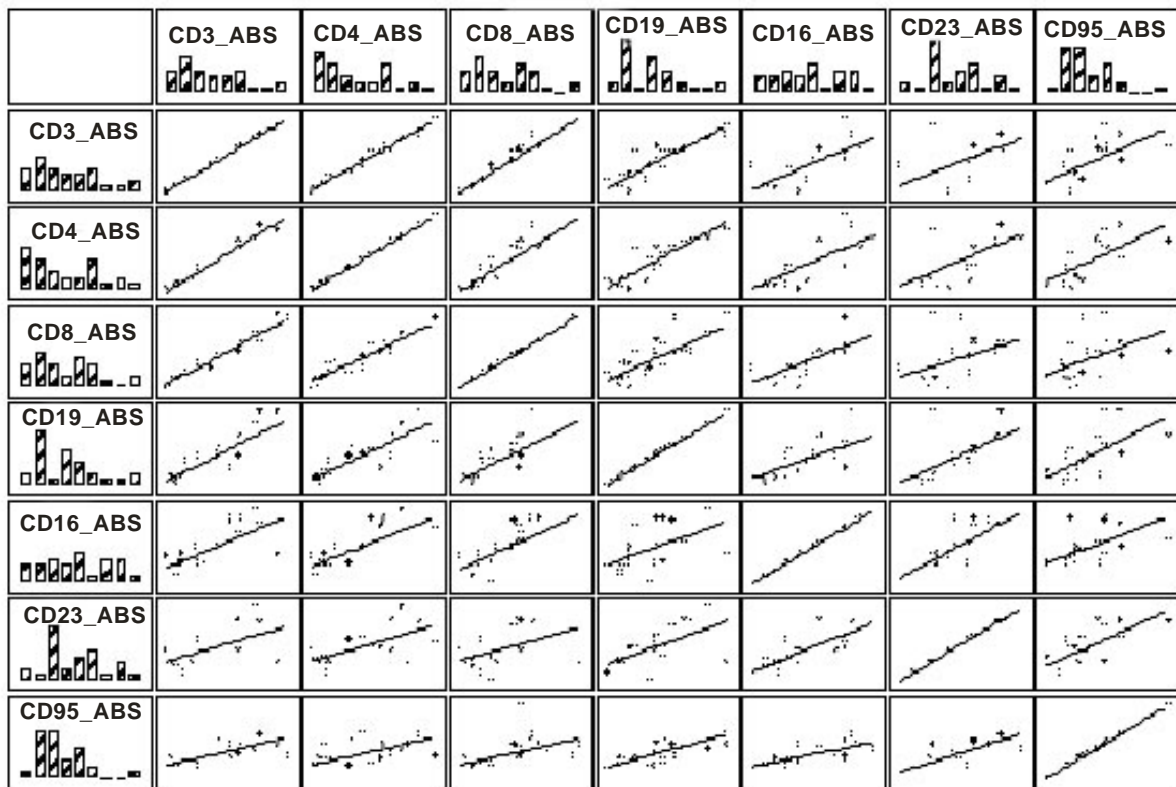


Рис. 3.57. Кореляційні зв'язки між показниками лімфоцитограми хворих на абдомінальний туберкульоз ($p < 0,05$)

Помірні кореляційні зв'язки встановлено між абсолютною кількістю В-лімфоцитів та НК-клітин ($r=0,59$, $p<0,05$). Такої ж середньої сили кореляції пов'язували рівні В-лімфоцитів і активованих В-лімфоцитів ($r=0,66$, $p<0,05$).

Нами виявлені кореляційні зв'язки показників клітинного імунітету і рівнів імуноглобулінів у хворих на абдомінальний туберкульоз.

Рівень IgA слабо корелював із популяцією та субпопуляціями лімфоцитів. Помірні кореляційні зв'язки виникли між рівнями IgG і Т-лімфоцитів ($r=0,31$, $p<0,05$) та Т-хелперів ($r=0,34$, $p<0,05$). Такі ж кореляційні зв'язки виявлені між рівнями IgG та В-лімфоцитів ($r=0,33$, $p<0,05$) і Т-цитотоксичних лімфоцитів ($r=0,25$, $p<0,05$). Уміст IgM прямо помірно корелював із рівнем Т-лімфоцитів ($r=0,27$, $p<0,05$), і також із рівнем Т-хелперів ($r=0,34$, $p<0,05$).

Розглядали можливість використання дисперсійного аналізу для опрацювання результатів досліджень у хворих із різними формами запалення

(гостре – хронічне, неспецифічне – специфічне (туберкульозне), різних вікових груп.).

Для аналізу обрали статистичний метод ANOVA, метою якого є дослідження значення відмінності між середніми з допомогою порівняння дисперсій. Дисперсійний аналіз – це сукупність методів, які дозволяють перевіряти: чи змінюється середнє значення характеристик деяких об'єктів в залежності від дії деякого фактора або кількох факторів [20].

При опрацюванні даних було проаналізовано наступні фактори, які можливо впливають на результати дослідження:

- фактор віку (VIC)
- фактор форми запалення (INPHLAMM)

Фактор VIC мав наступну градацію (поділ здійснили згідно вікової періодизації онтогенезу людини): 1 - особи зрілого віку I (22-35 р); 2 - зрілий вік II (36-60 р. чол., 36-55 р. жін); 3 – літній вік (61-74 р. чол., 56-74 р. жін.)

Фактор INPHLAMM мав наступну градацію: 1 - гостре флегмонозне запалення, 2 – гостре гангренозне запалення, 3 -гостре неструктивне запалення.

Одноваріантний факторний аналіз впливу віку і форми запалення на рівень лейкоцитів показав, що існує певна вірогідна залежність, результати висвітлені у таблиці 3.72 та на рис. 3.58.

Отримані результати показали, що існує вікова залежність у кількості лейкоцитів при гострому деструктивному запаленні апендикса: у старшому віці кількість лейкоцитів є нижчою за умов деструктивного запалення (гангренозний та флегмонозний гострий апендицит).

Таблиця 3.72

Univariate Tests of Significance for Leukocytes destructive.sta Sigma-restricted parameterization Effective hypothesis decomposition

	SS	Degr. of	MS	F	p
Intercept	3418,050	1	3418,050	415,1070	0,000000
VIK	138,382	2	69,191	8,4030	0,000688
INPHLAMM	38,871	1	38,871	4,7208	0,034380
VIK*INPHLAMM	17,562	2	8,781	1,0664	0,351650
Error	428,175	52	8,234		

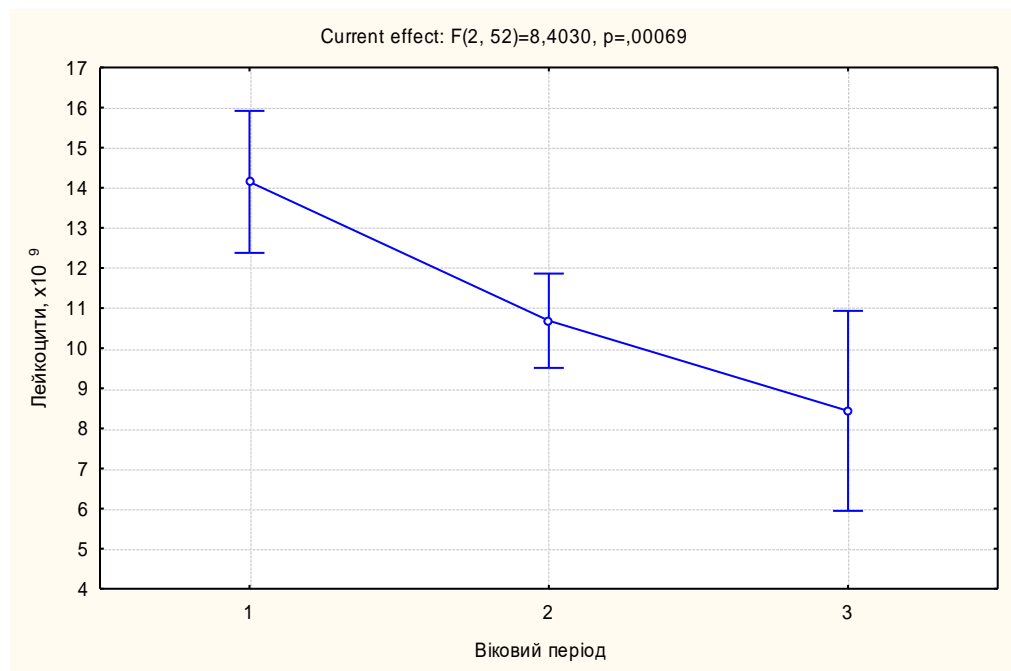


Рис. 3.58. Залежність загальної кількості лейкоцитів у крові від віку хворих на гостре деструктивне запалення ОЧП.

При перевірці гіпотези про вплив форми запалення на загальну кількість лейкоцитів у крові також встановлено вірогідні дані, які свідчать про вищу кількість лейкоцитів при гангренозному запаленні порівняно із флегмонозним, що представлено на рис.3.59.

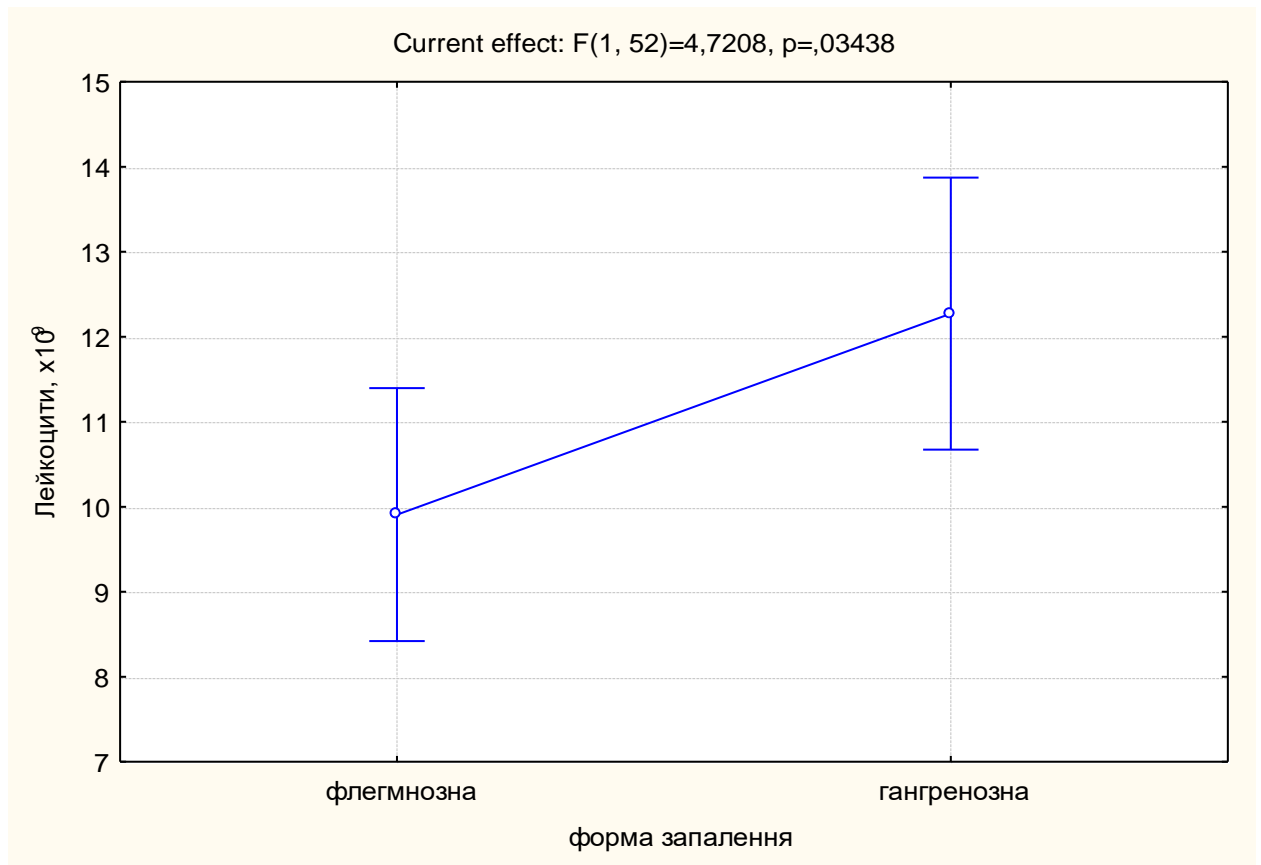


Рис.3.59. Залежність загальної кількості лейкоцитів у крові від патоморфологічної форми запального процесу ОЧП.

Аналіз показав, що спільна дія досліджуваних факторів не дає вірогідної різниці ($p=0,35$) у кількості лейкоцитів, однак виявив тенденцію до зниження кількості лейкоцитів у осіб старшого віку при гангренозному та флегмонозному запаленні, результати представлені на рис.3.60.

Результати дослідження підтвердили припущення, що із збільшенням віку обстежених осіб знижується рівень лейкоцитів у крові при гострому запаленні ОЧП деструктивного характеру, що може свідчити про зниження рівня імунної реактивності. Такі дані свідчать також про зниження

діагностичної цінності показника загального рівня лейкоцитів крові у літніх осіб, що стає несприятливим прогностичним фактором.

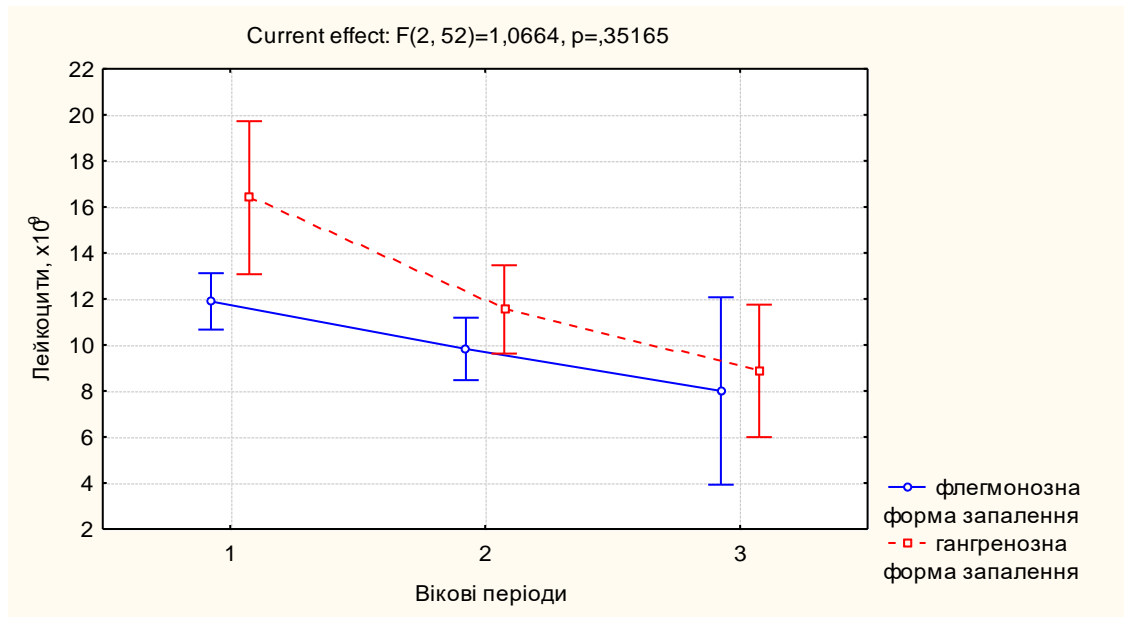


Рис. 3.60. Вплив форми запального процесу та віку на рівень лейкоцитів крові при гострому деструктивному абдомінальному запаленні.

При перевірці моделі було цікаво подивитися яку долю мінливості пояснюють ці фактори і їх взаємодія. Результати представлені в таблиці.3.73.

Таблиця 3.73.

Test of SS Whole Model vs. SS Residual (destructive.sta)

	Multiple R	Multiple R ²	Adjusted	SS	df	MS	SS	df	MS	F	p
Leukocytes	0,53097	0,28193	0,21289	168,1	5	33,62368	428,1754	52	8,234142	4,083447	0,0033

Показник R^2 - показує яку долю мінливості пояснює побудована модель. $R^2=0,28$, що вказує на невисоку якість моделі, оскільки зрозуміло, що не лише вік і форма запалення впливають на кількість лейкоцитів у крові.

Найчисельнішою популяцією лейкоцитів крові є сегментоядерні лейкоцити. Тому було включено абсолютну кількість нейтрофілів до аналізу. Результати представлені у таблиці 3.74.

Таблиця 3.74

Univariate Tests of Significance for Segmented Neutrophil G (destructive.sta)
Sigma-restricted parameterization. Effective hypothesis decomposition

	SS	Degr. of	MS	F	p
Intercept	1932,345	1	1932,345	358,7230	0,000000
VIK	69,396	2	34,698	6,4413	0,003168
INPHLAMM	19,216	1	19,216	3,5674	0,054509
VIK*INPHLAMM	7,890	2	3,945	0,7324	0,485666
Error	280,110	52	5,387		

Аналіз даних таблиці показав, що досліджувані фактори віку та форми запального процесу вірогідно впливають на кількість сегментоядерних нейтрофілів (сНГ, $\times 10^9$). Залежність є одновекторною із залежністю загальної кількості лейкоцитів крові. На рис.3.61. представлено графічно дану залежність.

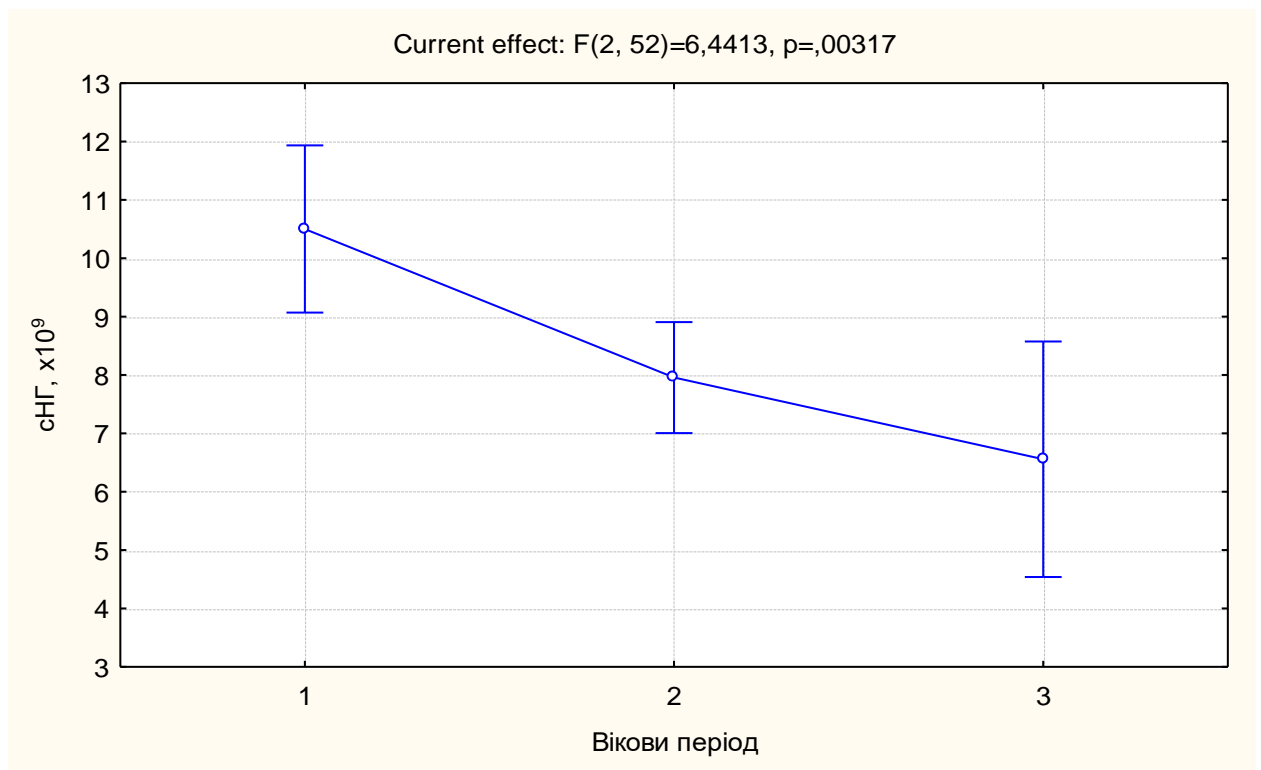


Рис.3.61. Вплив віку на рівень сегментоядерних нейтрофілів (сНГ) крові при гострому деструктивному запаленні ОЧП.

В таблиці 3.75. представлені результати багатофакторного аналізу для визначення впливу віку та форми запалення на вміст лейкоцитів у крові.

Таблиця 3.75

Multivariate Tests of Significance (destructive.sta) Sigma-restricted parameterization Effective hypothesis decomposition

	Test	Value	F	Effect	Error	p
Intercept	Wilks	1,000000		0		
VIK	Wilks	0,423055	2,216107	24	39,0000	0,013159
INFL	Wilks	0,695362	0,711911	24	39,0000	0,809280
VIK*INFL	Wilks	0,144269	1,486279	72	117,4127	0,028207

Аналіз отриманих результатів виявив вірогідні дані, що вагомий вплив має вік пацієнта і поєднання обох факторів **VIK*INFL** на кількість лейкоцитів крові. Графічно ця залежність зображена на рис. 3.62.

Для осіб I зрілого віку встановлено, що загальна кількість лейкоцитів є найнижчою при мезаденіті (неускладнене запалення), а найвищою – при гангренозній формі гострого апендициту. Результати аналізу вказують на адекватну імунну відповідь (розвитком деструктивного запалення зростає кількість лейкоцитів у крові і це має діагностичну у прогностичну цінність).

Із збільшенням віку ця різниця зменшується. У осіб II вікового періоду найвищі значення кількості лейкоцитів у крові були при неускладненому гострому запаленні, у той час як при деструктивних формах запального процесу – нижчі значення.

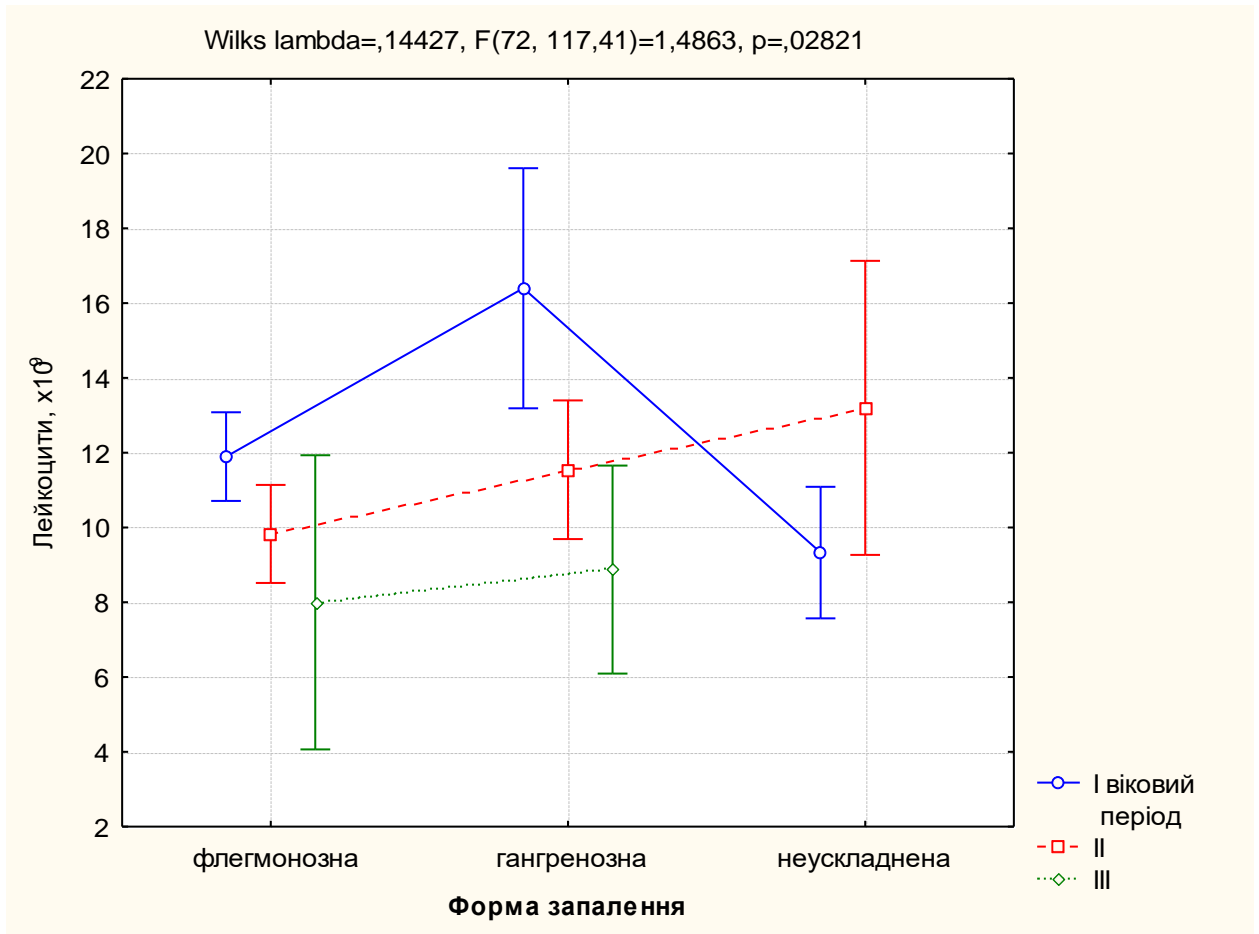


Рис.3.62. Вплив віку на рівень лейкоцитів крові при гострому деструктивному запаленні ОЧП.

Лейкоцитоз був зумовлений вмістом сегментоядених нейтрофілів, тому зображені на рис. 3.63 зміни є одновекторними.

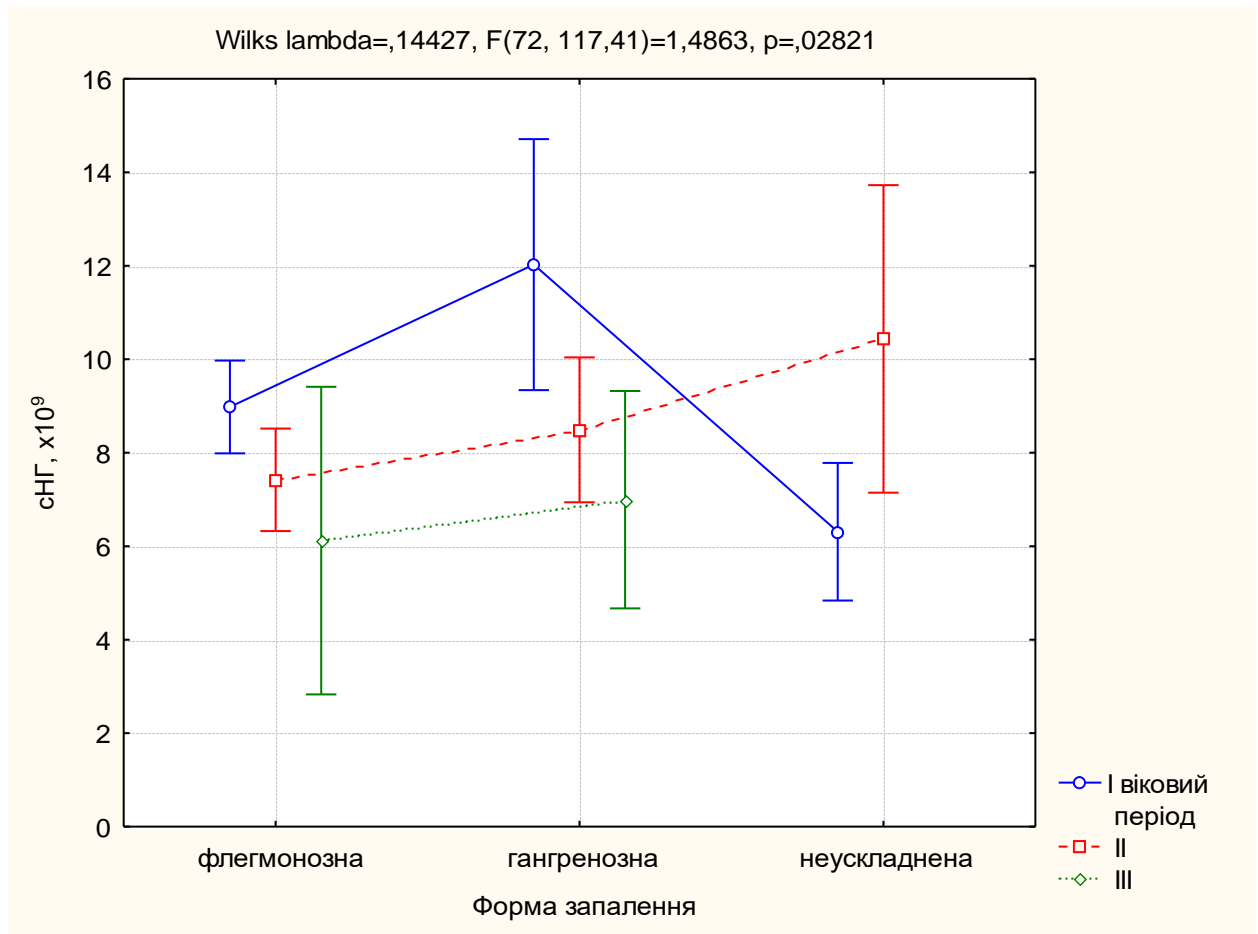


Рис.3.63. Вплив віку на рівень сегментоядерних нейтрофілів крові при гострому деструктивному запаленні ОЧП.

Переревірка моделі про вплив форми запалення на загальну кількість лейкоцитів у крові і їх популяційний склад та на гематологічні індекси показала, що від форми запалення залежать такі індекси, як ЯІ, ІСНМ, ІЛГ та ЛТІ, які відображають стан неспецифічної резистентності організму (табл. 3.76).

Таблиця 3.76

Test of SS Whole Model vs. SS Residual (inphlamm.sta)

	Multiple R	Multiple R	Adjusted R ²	SS	df	MS	SS	df	MS	F	p
Leukocytes	0,547	0,2997	0,2207	205,1	7	29,348	479,86	62	7,74	3,79	0,0017
пНГ, Г/л	0,49323	0,2432	0,1578	4,80	7	0,686	14,93	62	0,24	2,84	0,0121
сНГ, Г/л	0,52620	0,2768	0,1952	128,5	7	18,364	335,71	62	5,41	3,39	0,0039
ЯІ	0,87410	0,7640	0,7374	126,5	7	18,071	39,06	62	0,63	28,6	0,0000
ІСНМ	0,63350	0,4013	0,3337	20118	7	2874,0	30010,	62	484,	5,93	0,0000
ІЛГ	0,47539	0,2259	0,1386	55,02	7	7,860	188,44	62	3,03	2,58	0,0209
ЛТІ	0,44886	0,2014	0,1113	461	7	659,83	18305,	62	295,	2,23	0,0430

Найвища якість цієї моделі встановлена для ЯІ, оскільки Adjusted R² = 0,74. Таким чином серед гематологічних індексів ЯІ є найінформативнішим і найбільш залежить від форми запального процесу, у той час як інші виділені індекси залежать не лише від цього фактора.

Кореляційний аналіз дає інформацію про стан регуляторних зв'язків різних цитокінів в дуже обмеженому інтервалі, і тому судити про порушення цитокінового балансу важко. Важливо виявити дисбаланс регуляторних шляхів, до яких вони входять і це буде свідченням їх ролі у патогенезі запалення.

Нами був проведений факторний аналіз рівнів усіх досліджуваних показників за різних форм запалення ОЧП, який забезпечує оцінку взаємозв'язків між усіма параметрами системи і виявлення основних груп факторів, які характеризують взаємодію основних регуляторних шляхів, які впливають на формування патології. На першому етапі аналізу обчислювали оптимальну кількість факторів, що можливо обрати для максимального пояснення дисперсії. Проведений факторний аналіз у пакеті прикладних програм Statistika 6.0 дав змогу виокремити у кожній із досліджуваних груп фактори, які пояснюють понад 85% сукупної дисперсії даних.

Таблиця з власним значенням, відсотком загальної дисперсії, накопиченими власними значеннями та накопиченими відсотками у групі хворих на гострий мезаденіт представлена нижче (табл. 3.77)/

У хворих на гострий мезаденіт виділено 5 факторів, які на 90% пояснюють дисперсію у групі.

Таблиця.3.77.

Власні значення матриці парних кореляцій у групі хворих на гострий мезаденіт у факторному аналізі.

Власні значення. Метод виділення. Головні компоненти				
Фактор	Власні значення	% загальної дисперсії	Нагромаджені власні значення	Нагромаджений %
Фактор 1	17,70099	52,06175	17,70099	52,06175
Фактор 2	5,27586	15,51723	22,97685	67,57898
Фактор 3	3,49810	10,28852	26,47495	77,86750
Фактор 4	2,21759	6,52233	28,69254	84,38983
Фактор 5	2,06613	6,07685	30,75867	90,46668

Як видно з таблиці найбільшу вагу має 1 фактор, власне значення якого 17,7 і який пояснює 52% загальної дисперсії показників у групі. Однак, тільки у сукупності з іншими чотирма факторами, вага яких є меншою (6-15% загальної дисперсії) разом вони пояснюють на 90% дисперсію у групі.

Відповідно до критерію Кайзера важливими є фактори, які мають власне значення більше 1. За цим критерієм адекватним є вибір усіх 5 факторів. Найбільш адекватним методом обертання для отримання простої структури є метод обертання Varimax.

Таблиця 3.78

Матриця факторних навантажень показників клітинного імунітету у групі хворих на гострий мезаденіт.

Показники	Фактори				
	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5
Лейкоцити	-0,296311	0,212572	-0,321031	0,240018	0,818784
Еоз, %	0,233654	-0,145558	0,870543	0,231755	-0,195770
Еоз, $\times 10^9$	0,159479	-0,254444	0,821726	0,283641	0,020143
пНГ, %	-0,860509	-0,205951	-0,273224	0,147064	0,001596
пНГ, $\times 10^9$	-0,868886	0,003547	-0,247446	0,162410	0,206666
Мон, %	0,372203	-0,000076	0,901449	-0,039418	-0,140923
Мон, $\times 10^9$	0,265293	-0,092315	0,879453	0,002704	0,298534
ЛЦ, %	0,732932	-0,007344	0,543588	0,085523	-0,378211
ЛЦ, $\times 10^9$	0,761750	-0,055919	0,283272	0,377920	0,351710
ЛПІ	-0,828881	0,254644	-0,243924	-0,244569	0,324559
ЯІ	0,158384	-0,014873	0,910461	0,102970	-0,238739
ІСЛМ	0,164332	0,191477	-0,701889	0,457588	-0,171436
ІСНЛ	-0,826471	0,218779	-0,122717	-0,317476	0,333132
ІЗЛК	-0,846040	0,239187	-0,228980	-0,232500	0,318775
ЛІІgG	-0,124328	0,178991	0,016934	0,022966	0,892338
ЛІ	-0,250504	0,181888	0,031899	-0,046734	0,883203
ЗІ	0,589058	0,205591	0,719055	0,048717	-0,124577
ІРІ	0,176980	0,165789	0,143607	0,892827	0,095753
ЛТІ	-0,832099	0,329476	-0,281450	-0,075629	0,331336
ЛВІ	-0,871120	0,001490	-0,396021	-0,098856	0,185553
CD3	0,301128	-0,779171	0,229528	-0,086697	-0,471138
CD8	0,078061	-0,626388	-0,010885	-0,703259	-0,275606
Expl.Var	9,907947	4,666051	8,167322	2,725798	5,291555
Prp.Totl	0,291410	0,137237	0,240215	0,080171	0,155634

Для визначення впливу гуморальних факторів імунітету на дисперсію показників функціонального стану імунної системи тримали інший факторний розподіл. У цьому випадку виділено три фактори, перший з яких пояснює дисперсію на 87% і об'єднує майже усі показники із факторним навантаженням $>0,7$, що свідчить про мультиколінеарність у системі показників. Інші два фактори мають незначну вагу 2-3%, але разом із першим фактором пояснюють дисперсію на 95%.

Таблиця 3.79

Власні значення матриці парних кореляцій між показниками імунної системи у групі хворих на гострий мезаденіт

Власні значення. Метод виділення. Головні компоненти				
	Власні значення	% загальної дисперсії	Нагромаджені власні значення	Нагромаджений %
Фактор 1	57,89655	87,72204	57,89655	87,72204
Фактор 2	3,11463	4,71914	61,01118	92,44118
Фактор 3	2,03899	3,08937	63,05016	95,53055

Бачимо із таблиці, що перший фактор об'єднує показники, які є ефекторними у функціонуванні імунної системи. Другий фактор об'єднав сегментоядерні нейтрофільні гранулоцити, а третій фактор містить ІЛ-8, який регулює їх активність.

Таблиця 3.80

Матриця факторних навантажень показників імунної системи у групі хворих на гострий мезаденіт.

Показники	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3
1	2	3	4
сНГ, %	0,48141	0,723842	0,143972
сНГ, $\times 10^9$	0,48135	0,856253	0,141977
IgA	0,98135	0,132983	0,131856
IgG	0,95632	0,122630	0,050905
IgM	0,98077	0,130909	0,143186
IgG/IgM	0,97364	0,106899	0,099518
ЦІК	-0,00257	0,225346	0,909658
TNF α	0,91585	0,190928	0,064007
IL2	0,94986	0,135156	0,110212
IL10	0,95103	0,137576	0,089429

Продовження таблиці 3.80			
IL1	0,82908	0,351279	0,259998
IL6	0,95039	0,199701	0,025651
1	2	3	4
IL8	0,27739	-0,167018	0,713044
IL17	0,97786	0,049270	0,060534
IL4	0,96444	0,144293	0,067740
ПКТ	0,96405	0,077933	0,059436
Expl.Var	55,45454	4,253437	3,342186
Prp.Totl	0,84022	0,064446	0,050639

Таким чином при гострому неускладненому запальному процесі ОЧП, яким є гострий мезаденіт, усі показники мають високе факторне навантаження.

З допомогою факторного аналізу показників імунного статусу у групі з флегмонозним апендицитом, було виділено п'ять латентних факторів, які сумарно пояснюють дисперсію показників на 100%.

Таблиця.3.81

Власні значення матриці парних кореляцій у групі хворих на гострий флегмонозний апендицит

Власні значення. Метод виділення. Головні компоненти				
Фактори	Власні значення	% загальної дисперсії	Нагромаджені власні значення	Нагромаджений %
1	2	3	4	5
Фактор 1	27,17453	44,54841	27,17453	44,5484
Фактор 2	15,04074	24,65696	42,21527	69,2054
Фактор 3	9,44649	15,48605	51,66176	84,6914
Фактор 4	7,10948	11,65489	58,77124	96,3463
Фактор 5	2,22876	3,65370	61,00000	100,0000

У таблиці 3.82 представлені факторні навантаження різних показників імунної системи за умов флегмонозного запалення. При гострому флегмонозному апендициті у першому факторі, який пояснює 44% дисперсії об'єднані сегментоядерні нейтрофіли, лімфоцити та співвідношення цих клітин, абсолютні значення субпопуляцій лімфоцитів, імуноглобулін М та прокальцитонін. Відображає цей фактор клітинну ланку імунної системи, яка виконує основну ефекторну функцію за умов бактерійної патології.

Таблиця 3.82

Матриця факторних навантажень показників імунної системи у групі хворих на гострий флегмонозний апендицит. Factor Loadings (Varimax normalized) (Marked loadings are > ,700000)

Показники	Фактори				
	Factor 1	Factor 2	Factor 3	Factor 4	Factor 5
1	2	3	4	5	6
Leukocytes	0,83034	0,26950	0,075691	0,473744	-0,088006
П	-0,30843	0,30384	0,746493	0,500934	-0,066046
С	0,97311	-0,09213	-0,008588	-0,193025	-0,085038
СГ/л	0,96503	0,14442	-0,021828	0,208293	-0,063225
ЛЦ	-0,98080	-0,01063	-0,194082	-0,014269	0,006417
ЛП	0,97187	0,07462	-0,214928	0,028135	0,054062
ІСНМ	0,70213	-0,03554	-0,651609	-0,164438	-0,232628
ІСЛМ	-0,56469	-0,07035	-0,706656	-0,219557	-0,358619
н/л	0,97025	0,08246	-0,216076	0,036398	0,061644
ЛП	0,78413	-0,59171	-0,129860	0,027574	0,131906
ЛГ	-0,95393	0,02438	-0,298434	-0,008002	0,017144
ЗІ	-0,78266	-0,43807	-0,413369	-0,10335	0,118245
ІЗЛК	0,97187	0,07462	-0,214928	0,028135	0,054062
ЛЦГ/Л	-0,86507	0,16267	-0,008972	0,474300	-0,012186
ІРІ	0,28420	0,89093	0,058545	-0,34823	-0,028087
Т/В	0,73953	-0,61930	0,067976	-0,253541	-0,025685
Т+В/НКК	0,12893	0,84208	-0,047845	0,509696	0,110467
ЛТІ	0,98166	0,09187	-0,165690	0,014604	0,015701
ЛВІ	0,98388	0,01604	-0,175717	-0,018658	0,022278
ЛНКІ	0,96438	0,15510	-0,196402	0,069315	0,050414

CD3, %	0,95667	-0,15184	0,060120	-0,238057	0,037929
CD8, %	0,13876	-0,96725	0,023282	0,193942	0,083715
CD19, %	-0,59179	0,71878	-0,051974	0,358112	0,046823
CD16, %	-0,14953	-0,88905	0,114873	-0,406804	-0,092419
CD23, %	-0,88971	0,11521	0,343877	0,022521	-0,276387
CD95, %	-0,03988	0,45372	0,795706	-0,279541	-0,285055
T+B/CD95	0,09273	-0,49489	-0,807270	0,243122	0,188914
CD3, Г/л	-0,87175	0,13481	0,025770	0,470309	0,004199
CD4, Г/л	-0,82817	0,39152	0,024125	0,399918	-0,018322
CD8, Г/л	-0,82506	-0,22244	0,021523	0,518714	0,016420
CD19, Г/л	-0,75366	0,39502	-0,012899	0,524775	-0,020192
CD16, Г/л	-0,93073	-0,24889	-0,046208	0,263227	-0,019435
CD23, Г/л	-0,86239	0,21993	0,045087	0,443498	-0,095893
IgA	0,16581	-0,83686	-0,386574	0,338579	0,089934
IgG	0,13484	-0,92437	-0,001166	-0,288276	0,210359
IgM	0,80580	0,00509	-0,414430	0,422820	0,011653
ЦІК	0,00883	0,56905	-0,378388	-0,721089	0,113847
TNF α	-0,25250	-0,93237	-0,249831	0,029186	0,060509
IL-2	0,12167	-0,06377	0,974878	0,124210	0,123744
IL-1	-0,28346	-0,22279	0,288762	0,885786	0,044931
IL-6	-0,16761	0,36659	-0,276171	0,148724	-0,859725
IL-8	-0,35464	-0,86503	-0,345325	0,080682	0,014265
IL-17	-0,02343	-0,03527	0,578796	-0,804959	0,123462
IL-4	0,48704	0,25302	0,061540	0,833550	0,013582
ПКТ	0,91651	0,29362	0,221380	0,017349	0,156499
IL1/IL10	-0,28789	-0,23464	0,284093	0,882818	0,044579
IL2/IL10	0,07020	-0,08109	0,993877	0,026521	0,001195
IL2/IL4	-0,13758	-0,35950	0,871591	0,215908	0,213406
Expl.Var	26,37946	13,37091	9,981487	8,845618	2,422531
Prp.Totl	0,43245	0,21920	0,163631	0,145010	0,039714

У «Факторі 2» об'єднані показники, які характеризують співвідношення різних субпопуляцій лімфоцитів, імуноглобуліни А та G та IL-8. Цей фактор має вагу 24,5% у загальній дисперсії і відображає функціонування гуморальної ланки імунної системи та регуляцію функцій нейтрофілів.

«Фактор 3» об'єднує паличок ядерні нейтрофіли, показники пов'язані із CD95 (маркер пізньої активації лімфоцитів – апоптозу), IL-2 та його співвідношення з IL-4 та IL-10 (відображає баланс Т-хелперів 1 та 2 типу). Таким чином, цей фактор можна описати як імунорегуляторний (регулює проліферацію та апоптоз лімфоцитів та баланс у системі Т-хелперів. Відображає він 15,4% дисперсії у групі.

«Фактор 4» має вагу 11% і об'єднує IL1 та його співвідношення з IL-10 IL-17 та IL-4 (баланс між про- та протизапальними регуляторними впливами).

«Фактор 5» з вагою у 3,6% загальної дисперсії містить IL-6 і таким чином підтверджує позицію цього цитокіна в регуляції запалення.

У таблиці 3.83 представлені дані факторного аналізу у групі з гострим гангренозним запаленням. У результаті досліджень виявлено 3 латентних фактори, які пояснюють дисперсію в на 92% сумарно. Причому, перший фактор пояснює на 85%, другий – на 4,5% і третій – на 3,4 %.

Таблиця 3.83

Власні значення матриці парних кореляцій у групі хворих на гострий гангренозний апендицит

Власні значення. Метод виділення. Головні компоненти				
Фактори	Власні значення	% загальної дисперсії	Нагромаджені власні значення	Нагромаджений %
Фактор 1	31,30759	84,61511	31,30759	84,61511
Фактор 2	1,69669	4,58564	33,00428	89,20075
Фактор 3	1,29431	3,49814	34,29859	92,69889

Матриця факторних навантажень показників представлена у таблиці 3.84. У першому факторі об'єднано 23 показники, які характеризують ефекторні ланки імунітету (клітинні фактори та імуноглобуліни) і активаційні процеси цитокіни) в імунній системі за умов гангренозного запалення.

Таблиця 3.84

Матриця факторних навантажень показників імунної системи у групі хворих на гострий гангренозний апендицит. (Varimax normalized)
Extraction: Principal components (Marked loadings are >0,700000)

Показники	Фактори		
	Factor 1	Factor 2	Factor 3
Лейкоцити	0,91599	0,026563	0,377604
пНГ	0,96408	0,066141	0,253814
сНГ	0,96408	0,066141	0,253814
еоз	0,94080	0,000411	0,325144
ЛЦ	0,96562	0,068267	0,246840
Мон	0,89710	0,178000	0,332931
ІА	0,96343	0,067862	0,255990
ІРІ	0,96281	0,068831	0,258709
СД3,%	0,85439	-0,009191	0,335999
СД4, %	0,91794	0,082608	0,324351
СД8,%	0,95537	-0,008005	0,247212
СД19	0,94513	0,168001	0,136542
СД56	0,94989	0,022729	0,254422
СД23	0,94561	0,071091	0,192174
СД95	0,92571	0,012006	0,278401
IgA	0,96610	0,082296	0,239763
IgG	0,92150	0,196941	0,068301
IgM	0,96317	0,069322	0,256025
ЦІК	0,07197	-0,720839	0,052897
TNF α	0,38787	0,345590	0,837143
ІЛ-2	0,85234	-0,071246	0,292995
ІЛ-10	0,86018	0,159277	0,149748
ІЛ1	0,92659	0,010285	0,300397
ІЛ6	0,57273	-0,329703	0,598347
ІЛ8	0,12759	0,787658	0,253465
ПКТ	0,98187	0,075194	0,123959
СРП	0,96847	-0,026726	-0,008629
Expl.Var	29,12271	1,854207	3,321673

Prp.Totl	0,78710	0,050114	0,089775
-----------------	---------	----------	----------

У другому факторі об'єднані лише 2 показники (ЦІК та ІІ8), які відображають регуляторні механізми впливу на ланку вродженого імунітету, який при гангренозній формі запалення є вирішальним. Третій фактор містить фактор некрозу пухлин, і його можна назвати об'єднуючим фактором функціонування усіх ланок імунної системи. Цей фактор вказує на деструктивність процесу. Відсутність у факторі протизапальних цитокінів вказує на цитокіновий дисбаланс з переважанням прозапальної компоненти. Якщо порівняти із флегмонозним запаленням, то при гангренозній формі запалення усе навантаження припадає на один фактор, який вказує на сильне напруження в імунній системі

У таблиці 3.85 представлено власні значення матриці кореляцій у хворих на АТ.

Таблиця.3.85

Власні значення матриці парних кореляцій у групі хворих на абдомінальний туберкульоз

Власні значення. Метод виділення. Головні компоненти				
Фактор	Власні значення	% загальної дисперсії	Нагромаджені власні значення	Нагромаджений %
Фактор 1	53,76797	96,01424	53,76797	96,0142
Фактор 2	2,23203	3,98576	56,00000	100,0000

У групі хворих на абдомінальний туберкульоз на 100% дисперсію пояснює два фактори, причому 96% дисперсію пояснює перший фактор.

У таблиці 3.86 представлена матриця факторних навантажень показників за умов абдомінального туберкульозу.

Таблиця 3.86

Матриця факторних навантажень показників імунної системи у групі хворих на абдомінальний туберкульоз. Factor Loadings (Varimax normalized) Extraction: Principal components (Marked loadings are > ,700000)

Показники	Фактори	
	Factor 1	Factor 2
Leukocytes	0,80244	0,59668
пНГ, %	0,81465	0,57976
сНГ, %	0,81632	0,57755
сНГ, Г/л	0,81167	0,58108
ЛЦ, %	0,81561	0,57850
ІСНМ	0,81407	0,58068
ІСЛЕ	0,54860	0,77234
ЛЦ Г/л	0,82671	0,56175
ІРІ	0,85277	0,52224
CD3, %	0,84433	0,53560
CD8, %	0,84662	0,53153
CD19, %	0,93903	0,30795
CD16, %	0,82091	0,57099
CD23, %	0,81583	0,57828
CD95, %	0,82088	0,57083
CD3, Г/л	0,81223	0,58323
CD4, Г/л	0,79811	0,58771
CD19, Г/л	0,81881	0,57164
CD16, Г/л	0,76703	0,63503
CD23, Г/л	0,86288	0,50439
IgA	0,80338	0,59534
IgG	0,81528	0,57906
TNF α	0,81898	0,57383
ІЛ-2	0,81807	0,57511
ІЛ-10	0,81747	0,57594
ІЛ-1	0,81677	0,57696
ІЛ-6	0,81823	0,57487
ІЛ-8	0,81710	0,97648

IL-17	0,81677	0,57695
IL-4	0,83053	0,55690
ПКТ	0,87468	0,47418
Expl.Var	35,11939	18,32253
Prp.Totl	0,65036	0,33931

У першому факторі об'єднані усі показники функціонування імунної системи із факторним навантаженням 0,7-0,9. У другому факторі об'єднані лише 2 показники ІСЛЕ ($f=0.77$) IL8 ($f=-0.99$), що підтверджують отримані нами результати досліджень щодо ролі еозинофілів у патогенезі абдомінального туберкульозу.

Хронічне запалення асоціюється з гіперпродукцією прозапальних цитокінів IL-1, TNF-а та IL-6 і недостатністю IL-4 IL-10, які мають протизапальну дію. Також у хронічному запаленні поряд з основними клітинами – лімфоцитами, значно активовані нейтрофільні гранулоцити, і активацію їх забезпечує IL-8.

У таблиці 3.87 проаналізовано кількість факторів і їх якість за умов гострого і хронічного запалення ОЧП. На рисунках наочно представлено латентні фактори, які виділяються при різних формах запального процесу ОЧП.

Таким чином, встановлено, що при хронічному запаленні можна виділити усього 2 фактори, які повністю на 100% будуть описувати дисперсію у групі, у той час, як при гострому гангренозному апендициті – 3 фактори пояснюють лише 92,7% дисперсії, що свідчить про розбалансування регуляторних систем за умов деструктивного запального процесу.

Кількість і якість факторів за умов запалення ОЧП.

Патологія	Кількість факторів	Нагромаджений %
Гострий мезаденіт	5	90,46
Гострий флегмонозний апендицит	5	100
Гострий гангренозний апендицит	3	92,7
Абдомінальний туберкульоз	2	100

Флегмонозний запальний процес характеризується більш структурованими імунними механізмами і 5 факторів пояснюють дисперсію на 100%. Найбільшу вагу мають ефекторні клітинні та гуморальні чинники імунітету, а три інших фактори виконують регуляторну роль у функціонуванні всієї імунної системи.

Встановлено певні групи показників, які відповідають визначеним «Факторам», і відображають імунні механізми в патогенезі запалення ОЧП.

Охарактеризувати ці групи можна так:

1 група показників – це «Фактор 1» при усіх формах запалення. Об'єднує кількісні показники клітинного неспецифічного та специфічного імунітету, співвідношення між клітинними компонентами, гуморальні показники і відображає залучення до патологічного процесу імунної системи.

2 група показників - це інші фактори, які включають інтерлейкіни, які беруть участь у регуляції імунної відповіді.

На рис. 3.64 - 3.67 наочно показані профілі показників, що характеризують фактори у групах із запаленням ОЧП.

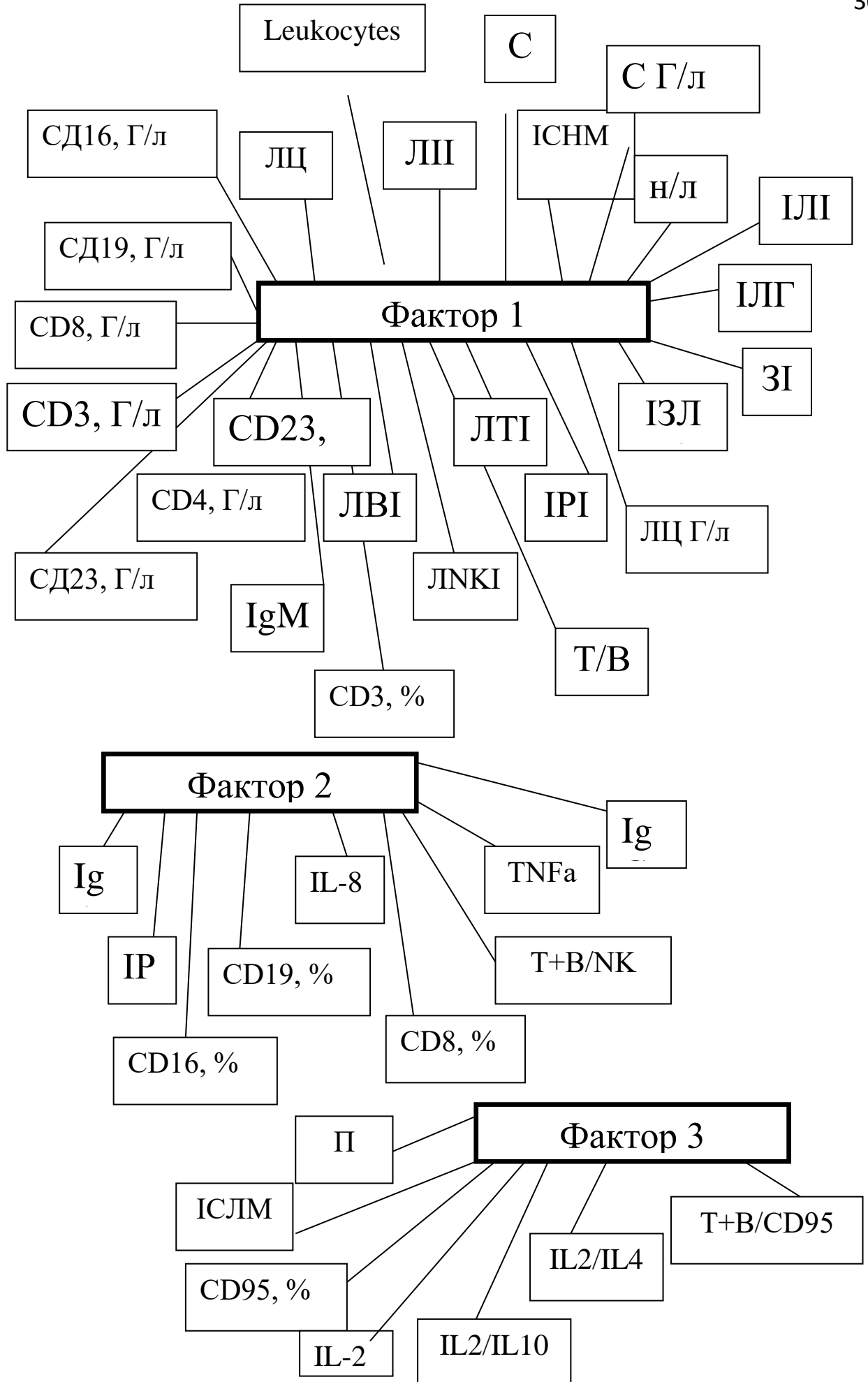


Рис. 3.64. Матриця факторних навантажень показників імунної системи у групі хворих на гострий флегмонозний апендицит

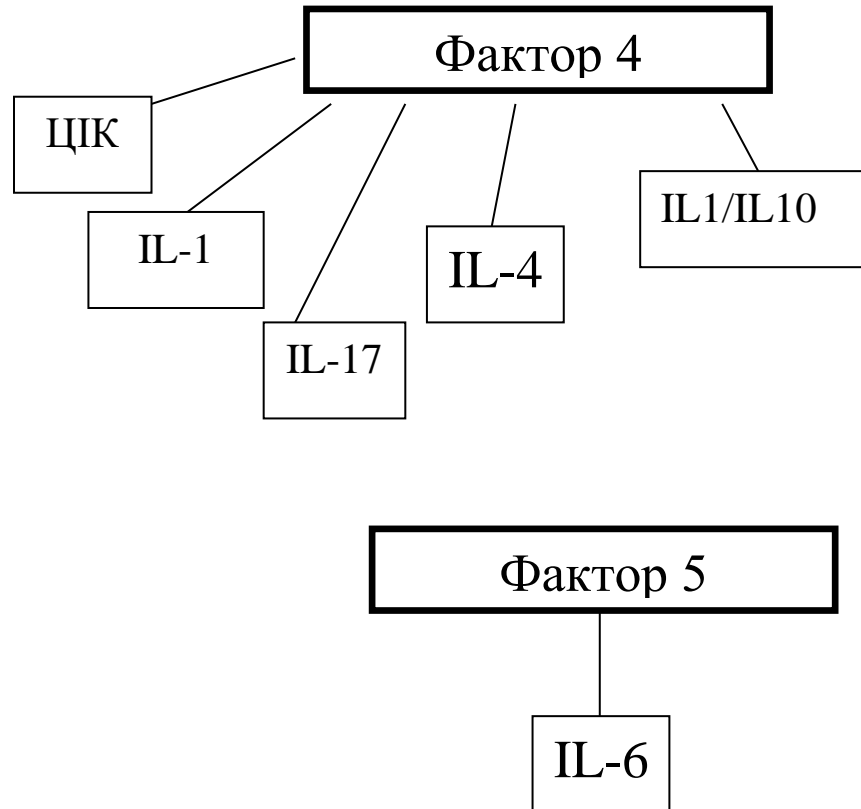


Рис. 3.64. Матриця факторних навантажень показників імунної системи у групі хворих на гострий флегмонозний апендицит (продовження)

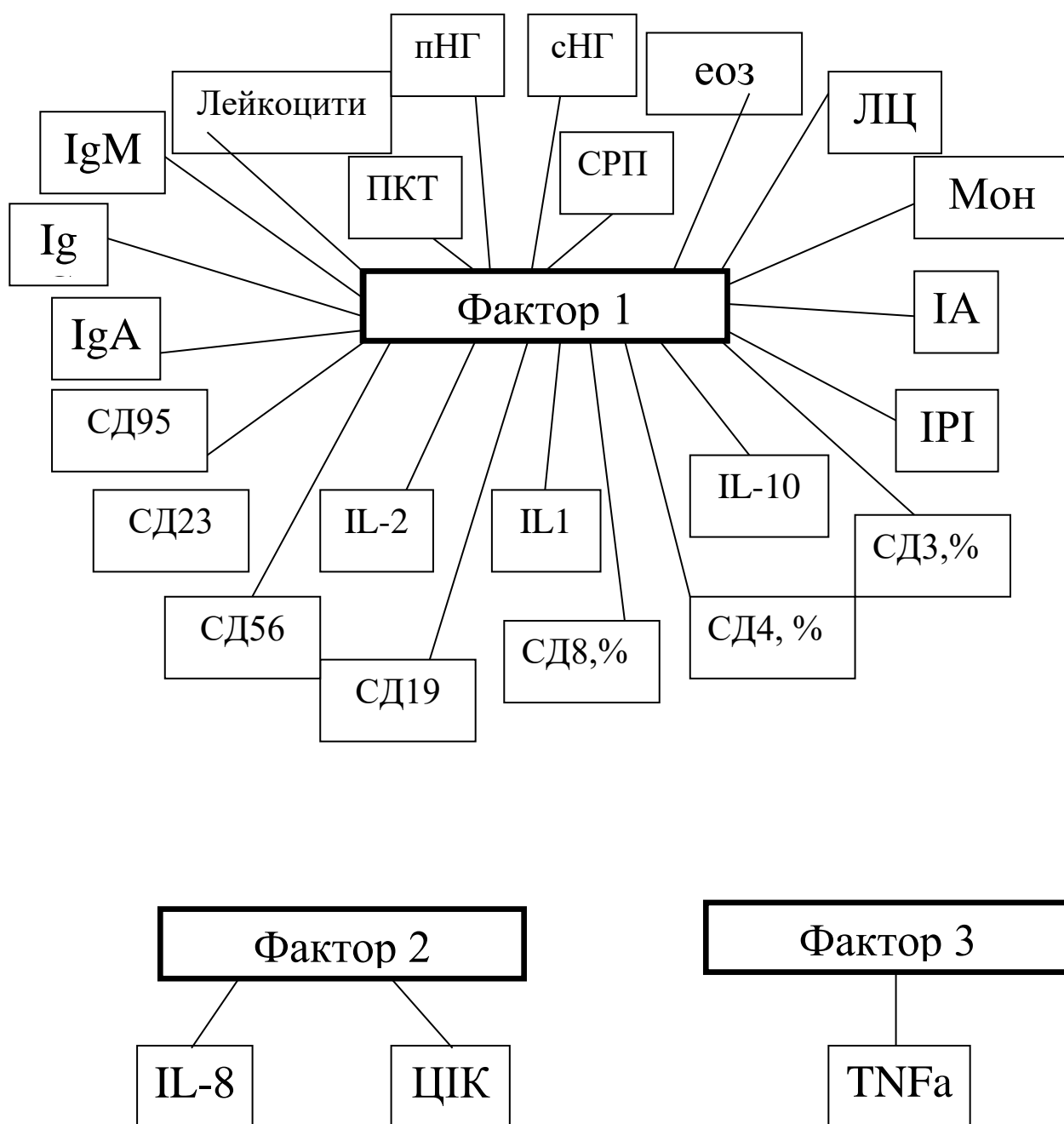


Рис. 3.65. Матриця факторних навантажень показників імунної системи у групі хворих на гострий гангренозний апендицит

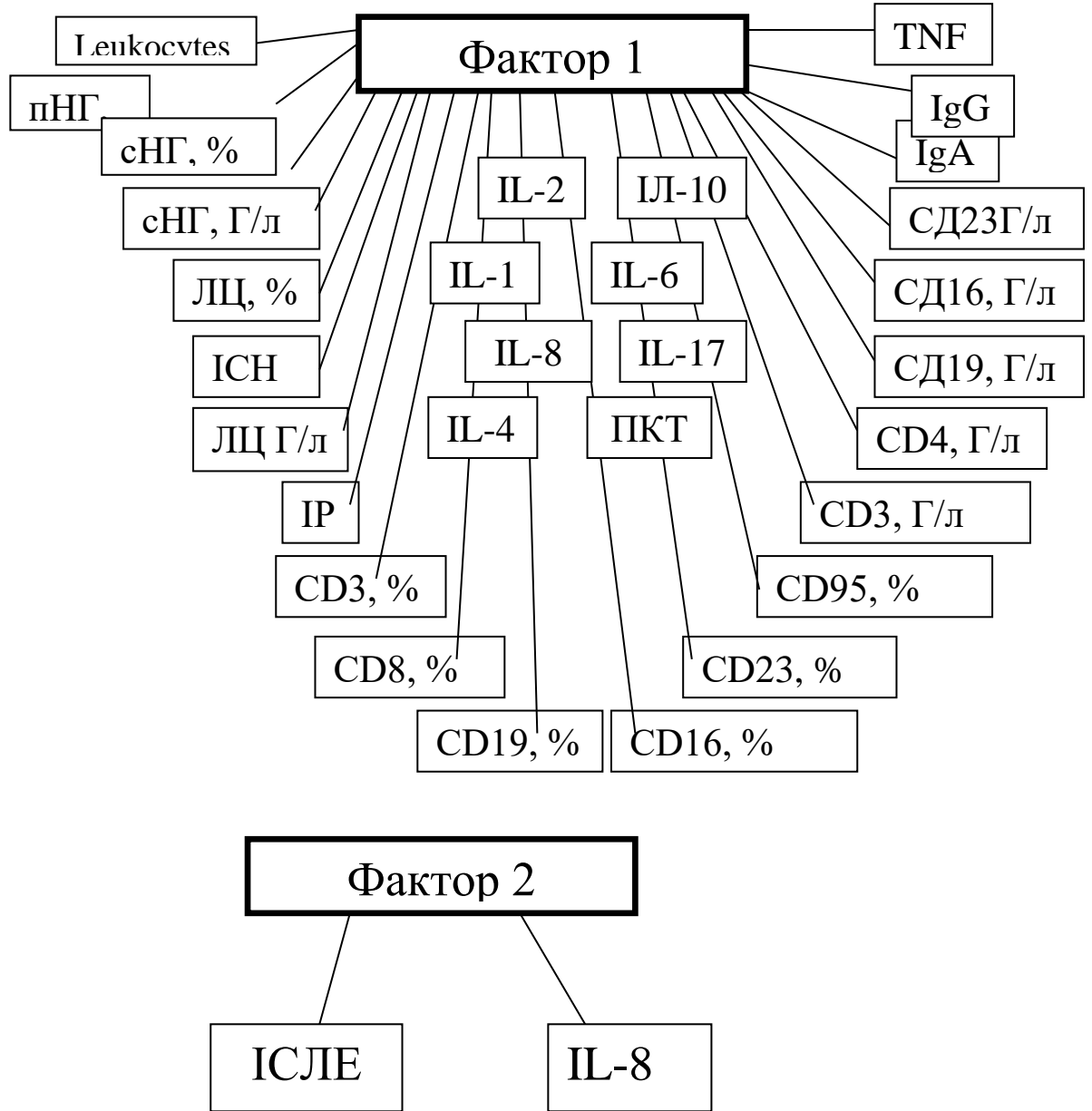


Рис. 3.66. Матриця факторних навантажень показників імунної системи у групі хворих на абдомінальний туберкульоз

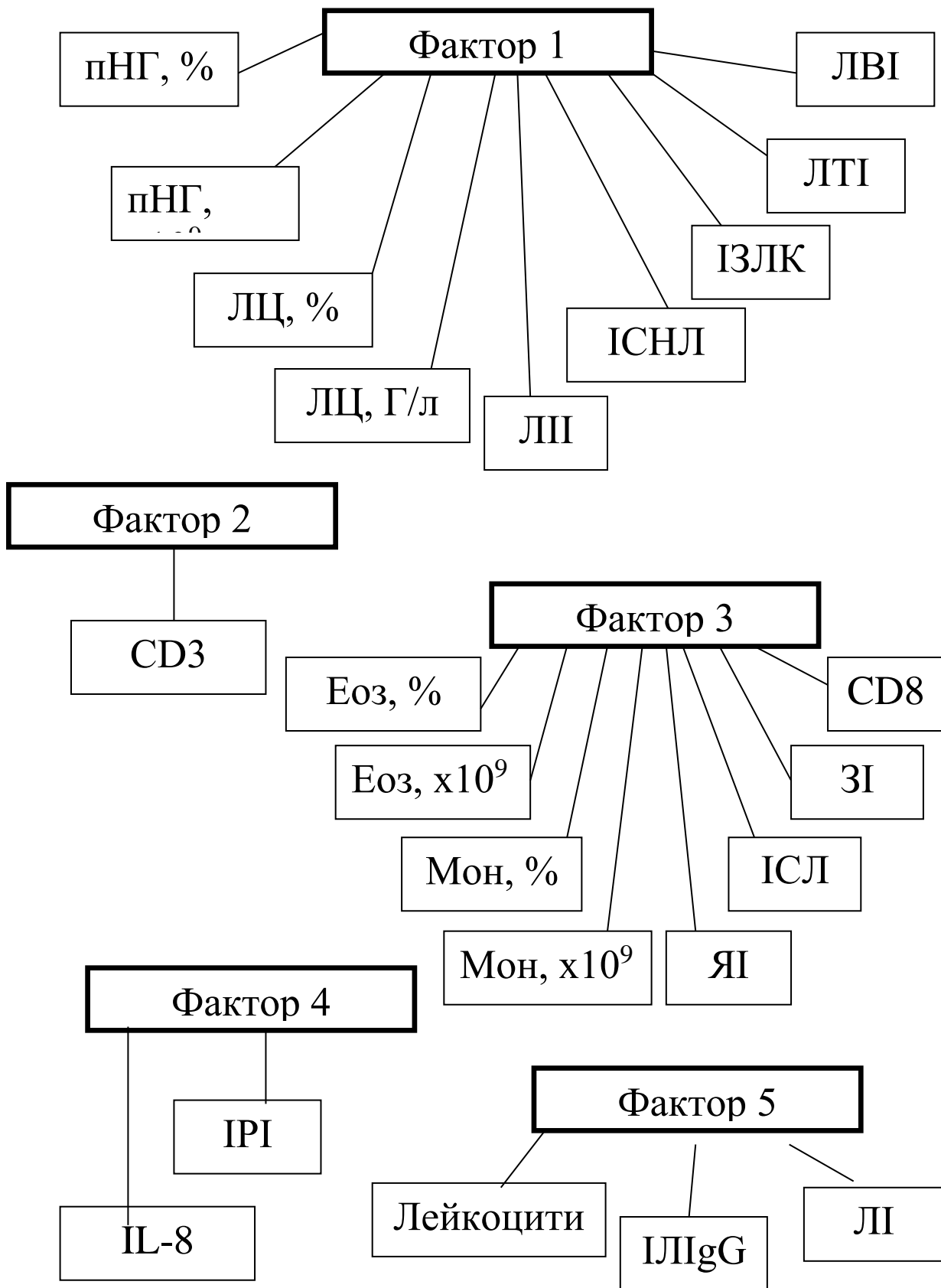


Рис. 3.67. Матриця факторних навантажень показників імунної системи у групі хворих на гострий мезаденіт

Узагальнюючи результати статистичного аналізу, представлені у цьому розділі можна зробити наступні проміжні висновки:

1. Кореляційний аналіз показників дає можливість оцінити наявність зв'язків між досліджуваними показниками, однак не дає можливості виявити функціональні блоки показників, які б характеризували особливості імунної відповіді в залежності від патології.

2. На основі факторного аналізу було виявлено групи показників, об'єднані спільною функцією. Факторний аналіз дає змогу виявити регуляторні впливи на імунну відповідь з боку цитокінів в умовах різних форм запалення.

Результати досліджень представлені у публікаціях:

1. Акімова В.М. Системні прояви запалення при гострих та хронічних абдомінальних захворюваннях / В.М. Акімова, Л.Є. Лаповець // Фізіологічний журнал. – 2018. – Т. 64, №2. – С.47-53

2. Акімова В.Н. Маркеры системного воспалительного ответа при острых абдоминальных заболеваниях / В.Н. Акімова, Н.З. Луцив, О.П. Цымбала // Электронный научный журнал «Современные проблемы науки и образования». – 2013. - №6. <http://www.science-education.ru/113-11322>.

3. Взаємозв'язок активності NO-синтазної системи та продукції прозапальних цитокінів при деструктивних формах гострого апендициту / Л.Є.Лаповець О.П.Цимбала Б.М.Белявська О.І.Мартьянова Н.Є.Лаповець // Матеріали X науково-практичної конференції (з міжнародною участю) “Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм” – Тернопіль, 2017. – С.53.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Метою даної дисертаційної роботи було виявити стереотипні реакції імунної системи та особливості механізмів її участі у патогенезі різних форм гострих неспецифічних запальних захворювань ОЧП та хронічного специфічного процесу (абдомінальний туберкульоз) для проведення патогенетично обгрунтованої диференційної діагностики. Структура дослідження була побудована таким чином, що спочатку вивчали особливості імунних реакцій за умов запалення ОЧП, а потім виявляли найбільш характерні зміни, які властиві гострому і хронічному запаленню.

В якості об'єктів дослідження було обрано гострі запальні захворювання ОЧП (гострий мезаденіт, гострий апендицит, гострий калькульозний холецистит) з різними варіантами патоморфологічних змін (катаральне, флегмонозне, гангренозне запалення) і АТ. Вибір об'єктів був зумовлений медико-соціальною актуальністю і високою частотою виявлення гострих захворювань ОЧП (гострого апендициту, холециститу), які часто мають ускладнений гнійно-септичними процесами перебіг. Зростає кількість доказів, що не у всіх випадках гострий апендицит прогресує до перфорації. Базуючись на цьому і на показниках аберантної регуляції запалення при гангренозному апендициті, ми припустили, що флегмонозний апендицит відрізняється від гангренозного імунорегуляцією.

І з другого боку - значною частотою захворюваності на первинний туберкульоз ОЧП. На початку ХХІ століття констатували значне зростання захворюваності на туберкульоз і смертності від нього у цілому світі [205, 100]. За даними ВООЗ, щорічно на туберкульоз хворіють 9 млн. людей і більше 3 млн. помирають від цієї хвороби [205]. Епідемічна ситуація з туберкульозом в Україні за останні 10 років не має позитивних зрушень, оскільки за цей час показник захворюваності на туберкульоз збільшився в 1,7 раза, а смертності – в 1,5 раза [205, 218]. Збільшення кількості хворих на абдомінальний

туберкульоз, який у багатьох випадках не є ускладненням туберкульозу легень, а первинною туберкульозною інфекцією у хворого, вимагає від лікарів і науковців досконалого знання механізмів перебігу даної патології, що дозволить оптимізувати методи її діагностики [138].

Для з'ясування механізмів імунної відповіді були досліджені показники імунітету у хворих різних груп. На рис. 1. представлена схема вибору нозологій для дослідження.

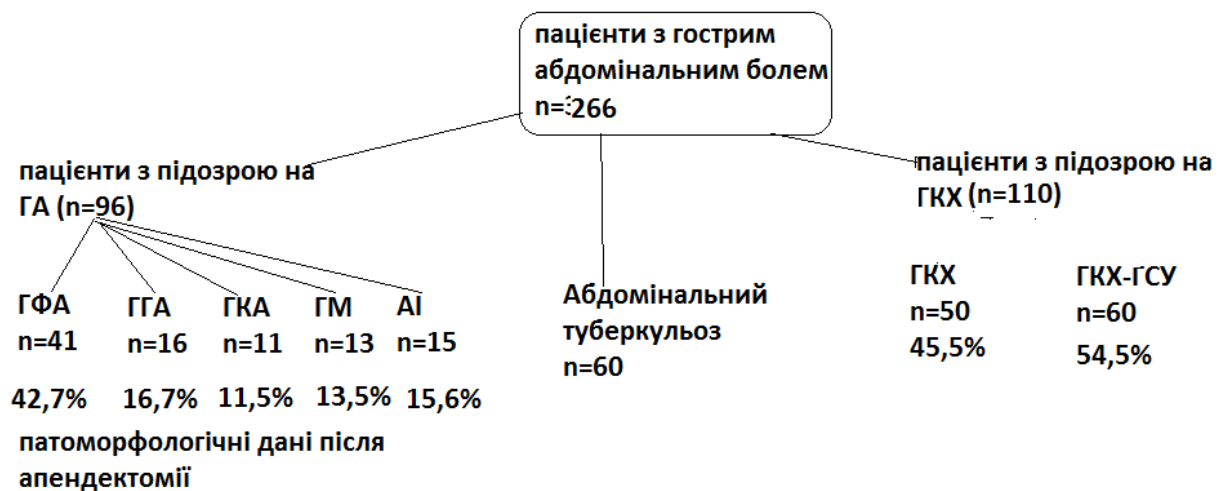


Рис. 1. Схема вибору нозологій для дослідження.

І перша і друга медичні проблеми мають підґрунтям функціональний стан імунної системи. Тому предметом досліджень був функціональний стан імунної системи, який було досліджено на різних структурно-функціональних рівнях: клітинний і гуморальний імунітет, специфічний і вроджений імунітет, регуляторну ланку, а також досліджували ендогенну інтоксикацію.

Регуляторні механізми функціонування імунної системи вивчали на кількох рівнях:

1. цитокінова регуляція (про- та протизапальні цитокіни, лімфокіни, монокіни);
2. Поляризація імунної відповіді через Т-хелпери на підставі вивчення маркерних цитокінів.

3. Регуляція через процеси активації/елімінації (апоптозу) (експресія на лімфоцитах активаційних маркерів CD25, CD23 та маркеру апоптозу CD95);
4. регуляція на рівні NOS.

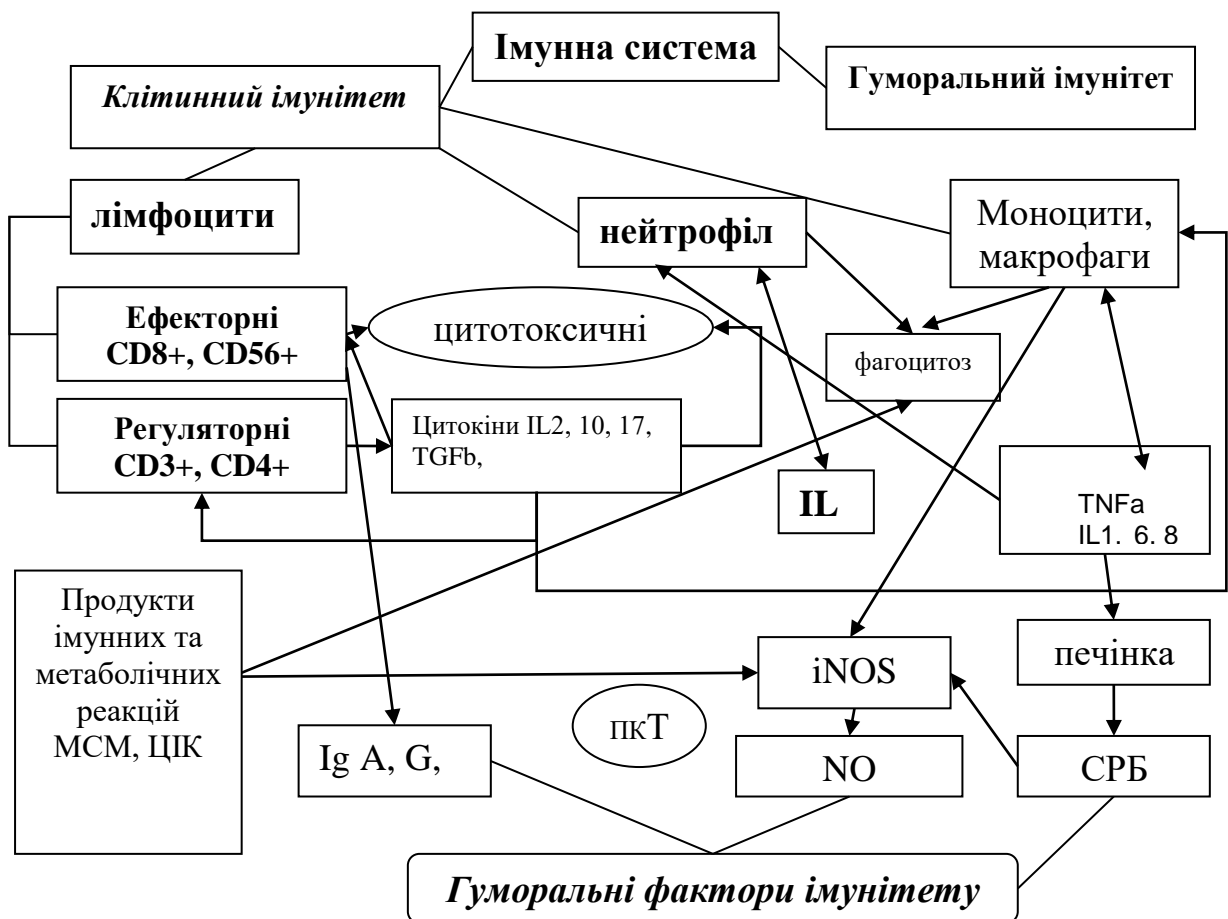


Рис. 2. Принципова схема функціонування імунної системи в умовах запалення.

Імунна система є однією із трьох основних регулюючих систем, які забезпечують гомеостаз людини [173]. Разом з ендокринною та нервовою визначає інтегральну реактивність організму та перебіг більшості адаптивних реакцій [58, 155, 95]. На підставі вчення Г. Сельє про загальні неспецифічні адаптаційні реакції організму (ЗНАР) було розроблено класифікацію Л.Х. Гаркаві зі співавторами [34], згодом розширену і вдосконалену групою українських науковців [95, 160]. Згідно із теорією про

ЗНАР, перебіг захворювання відбувається на тлі усіх типів адаптаційних реакцій [74, 209], однак при несприятливих типах ЗНАР (стрес, переактивація, неповноцінна адаптація) захворювання перебігає важче або з розвитком ускладнень [117] у той час як сприятливі типи адаптаційних реакцій (спокійна та підвищена активація) є свідченням збалансованості фізіологічних процесів в організмі і ознакою сприятливого прогнозу для хворого [160, 109]. Визначення типу ЗНАР застосовується вітчизняними і зарубіжними фахівцями для прогнозування перебігу захворювання [169, 139, 449]. Результати численних досліджень довели, що визначення типу загальної адаптаційної реакції організму, що відображає стан неспецифічної резистентності, особливостей функціонального стану клітинних механізмів імунітету, можуть бути використані для оцінки і прогнозування стану хворого та ефективності його лікування [95].

Незважаючи на постійне вдосконалення методів діагностики та лікування, проблема хірургічної інфекції в абдомінальній хірургії зберігає свою актуальність [112]. Загальноприйняті лабораторні та інструментальні методи оцінки є недостатньо інформативними для прогнозування перебігу запалення ОЧП та оцінки ефективності його лікування. Критерії адаптації були розроблені, експериментально обґрунтовані і запропоновані ще в 80-х роках Н.А. Агаджаняном, Ф.З. Меєрсоном і ін. [2], але незважаючи на це, основні їхні характеристики досі ще недостатньо вивчені, а вивченню адаптаційних реакцій різних систем організму при патології ОЧП присвячені поодинокі дослідження. Вищенаведене є переконливим підґрунтям для визначення стану адаптаційних реакцій організму, їх біологічної значущості та ролі у патогенезі запальних захворювань ОЧП. Розробка цих питань дозволить обґрунтувати систему лікувально-профілактичних заходів, спрямовану на підвищення саногенетичних резервів організму в умовах дії патогенних факторів і поліпшення якості життя хворих.

У таблиці 1 представлено узагальнені дані, щодо частоти виявлення ЗНАР у хворих за різних форм запального процесу.

Таблиця 1.

Частота виявлення загальних адаптаційних реакцій у хворих на гострі та хронічні абдомінальні захворювання (%)

Адаптаційні реакції		Гострі запальні процеси		Ускладнені гострі запальні процеси			Хронічне запалення
		ГМ	ГКХ	ГФА	ГГА	ГА-АІ	
	РО	28,5	46	33	25	40	25
Реакції еустресу	РСА	21,4	16	2,4	10	0	53,6
	РПА	14,4	0	0	0	0	0
Реакції дистресу	РП	0	4	0	0	0	0
	РС	35,7	34	64,3	65	60	21,4

Примітки: РС - реакція стрес, РО – реакція орієнтування, РСА - реакція спокійної активації, РПА – реакція підвищеної активації, РП – реакція переактивації.

Для гострих запальних захворювань ОЧП характерні реакції орієнтування та стресу, при ускладненому перебігу з більшою частотою виявляються реакції дистресу, а частка реакції орієнтування зменшується. Такий розподіл адаптаційних реакцій свідчить про дизадаптацію за умов ускладненого перебігу запалення.

Іншим був розподіл ЗНАР при хронічному специфічному запаленні – переважала реакція спокійної активації, а реакція стресу була в меншій мірі вираженою.

Неспецифічна резистентність організму є природженим механізмом захисту від інфекційного чинника. До цієї системи відносяться покривні

тканини, фагоцити, мікробіцидні гуморальні речовини (ферменти-протеази, сильні окислювачі та вільні радикали, які продукуються фагоцитами, ендогенні пептиди-антибіотики та ін.), судинні реакції. Як відомо з літературних джерел [212, 296] для гострого запального процесу характерна активація механізму неспецифічної резистентності.

При тривалому перебігу запального процесу спостерігається активація супресорно-цитотоксичних Т-лімфоцитів, що може викликати руйнування інфікованих макрофагів і десимінацію бактерій [199]. Активовані макрофаги здатні пригнічувати нейтрофілстимулюючу функцію лімфоцитів [88]. Під час хронічного запалення наростає Т-клітинна анергія, що може бути пов'язано із персистуючими антигенами збудника [81, 215]. Одним із можливих механізмів анергії може бути неадекватна презентація макрофагами антигену Т-клітинам. Хронізація запального процесу може бути наслідком того, що трансформовані в епітеліоїдні клітини макрофаги мають мало адгезивних молекул і не експресують HLA-антигени, що призводить до неадекватності імунної відповіді клітин на антигенний стимул [163].

Під час хронічного запального процесу стійкий імунний дисбаланс сприяє подальшій хронізації соматичної патології, погіршуючи її клінічний перебіг. Прогресування патологічного процесу і наростання компенсаторних реакцій виснажують метаболічний фонд, адаптаційні механізми і посилюють вторинний імунодефіцит [54]. Вторинний імунодефіцит призводить до прогресування специфічного процесу і залучення нових чинників патогенезу [110, 200].

У результаті наших досліджень показано, що при гострому запальному процесі, такому як ГА, задіяний неспецифічний механізм захисту за нейтрофільним типом зі зсувом вліво до паличкоядерних нейтрофілів, що цілком збігається з даними літературних джерел. За нашими даними, при ГА в периферичній крові зменшується вміст еозинофільних гранулоцитів

порівняно з нормою. Такий процес є характерним для розгорнутої клінічної картини запального процесу [155].

Наші дослідження показали, що при специфічному запальному процесі, такому як абдомінальний туберкульоз, спостерігався вчоргодно вищий рівень лімфоцитів та моноцитів порівняно з ГА ($p < 0,05$), що пояснюється хронічною природою захворювання. При туберкульозі спостерігається активація моноцитів периферичної крові і порушення їх регуляторної активності, що є однією із причин дефекту антигенспецифічної Т-клітинної відповіді. В системі клітинної кооперації нейтрофільні гранулоцити є першими захисниками організму від проникнення інфекційного агенту. Інфікування нейтрофілів МБТ викликає їх швидку загибель, що є важливим захисним механізмом, бо посилює активність макрофагів в тканинах і спричиняє видалення уражених клітин з вогнища запалення [141]. Нейтрофільні гранулоцити в тканинах функціонують при взаємодії з іншими клітинами – мононуклеарними фагоцитами, отже ефекторною одиницею є клітинний домен із нейтрофіла та макрофага. За умов АТ кількість нейтрофілів була у межах вікової норми.

Основним принципом оцінки імунного статусу у хворого є кількісна характеристика і оцінка функціональної активності усіх ланок імунітету в порівнянні з нормальними величинами. Однак не менше значення в імунограмі мають співвідношення різних популяцій і субпопуляцій імунокомпетентних клітин, а не лише їх кількісні характеристики. Встановлено, що у хворих на мезаденіт ЛТІ був вірогідно на 78% вищим порівняно з таким індексом у здорових за рахунок збільшення лейкоцитів, а не зменшення Т-лімфоцитів. Значення ЛТІ в межах 8 – 9 може свідчити про адекватну імунну відповідь з формуванням імунодефіцитного стану [155]

У результаті проведеного факторного аналізу до фактора, який найбільше пояснює дисперсію у групі, у кожній із досліджуваних умов

запалення ОЧП ввійшли усі показники, які характеризують кількісні параметри клітинного неспецифічного імунітету, а також їх співвідношення у вигляді індексів. Це є математичним підтвердженням того, що ми отримали при дослідженні кожного параметра зокрема. Наприклад, при АТ ми спостерігали підвищення кількості еозинофілів, коли напротивагу при гострому запаленні присутня еозинопенія. Факторний аналіз виявив, що саме у групі хворих на АТ у Факторі 2 був показник ІСЛЕ (індекс співвідношення лімфоцитів до еозинофілів) з факторним навантаженням 0,77.

Важливим ефекторним механізмом зрілого нейтрофіла є дегрануляція. Вона може бути внутрішньоклітинною і позаклітинною. Одним із основних факторів, які спряють дегрануляції нейтрофілів є ІЛ-8. Дегрануляція може бути істинною, коли вміст гранул виділяється екзоцитозом разом із гранулами, і екскреторною, коли виділюються лише розчинні фактори із активованих гранул [197]. Такий вид де грануляції призводить до пошкодження навколишніх тканин, незважаючи на його захисні функції.

На функції нейтрофілів також впливає СРП: стимулює міграцію (є атрактантом), знижує експресію рецепторів до ІЛ-8, вміст катіонних білків у лізосомах, модулює продукцію супероксиданіону (при його високій продукції – знижує, при недостатній – підвищує), не впливає на активність захоплення чужорідних часточок.

На неактивованому нейтрофілі є два рецептори для Fc фрагменту IgG, які викликають активацію комплементу: FcγRII і FcγRIIIb (CD16) Обидва рецептори низької афінності і зв'язують агреговані форми IgG та ЦІК. Виходячи із того, можна зробити припущення, що імунні комплекси стимулюють функціональну активність нейтрофілів у кров'яному руслу, а тому нами встановлено, що за умов розвитку гострого гангренозного апендициту та апендикулярного інфільтрату спостерігається тенденція до

підвищення показників НСТ-тесту, який є чутливим цитохімічних тестом для виявлення метаболічної окисно-відновної активності нейтрофілів [273].

Фагоцитарна активність нейтрофілів в усіх групах мала тенденцію до зниження з деякою активацією внутрішньоклітинних мікробіцидних систем. Підвищувалася активність окисно-відновних процесів, які відображають “кисневий вибух” і генерацію активних форм кисню в клітинах для здійснення бактерицидної функції є сприятливим фактором для перебігу захворювання. В умовах хронічного специфічного запалення зниження поглинальної функції нейтрофілів супроводжується зростанням окисно-відновної активності, а вміст КЛБ не відрізняється від показника у здорових осіб. Таким чином, функціональна активність нейтрофілів крові за умов гострого і хронічного запалення ОЧП була збереженою.

Активатором фагоцитарної функції, хемоатрактантом для нейтрофілів є інтерлейкіни 8. Фактний аналіз показав, що цей цитокін входить до Фактора 2 при АТ, який виконує регуляторну функцію для забезпечення активності неспецифічного імунітету, який при АТ має вирішальну роль.

Отже, активація нейтрофілів при гострих запальних захворюваннях органів черевної порожнини та а абдомінальному туберкульозі, встановлена шляхом цитохімічного виявлення активних форм кисню з допомогою тетразолію нітросинього, може бути зумовлена як персистенцією бактерійних антигенів так і циркулюючих імунних комплексів. Наслідком такої активації може бути нетоз, який виконує як захисні функції, так і може бути причиною вторинного імунного запалення [425].

Розвиток будь-якого запального процесу супроводжується зниженням вмісту Т-лімфоцитів, і відновленням їх рівня в процесі одужання. Т-лімфоцити є регуляторами сили імунної відповіді. Високий рівень Т-лімфоцитів при різко вираженій клінічній картині запалення вказує на можливу хронізацію процесу [155].

У результаті досліджень виявлена активація кілерної та гуморальної ланки специфічного імунітету у хворих з різними формами запального процесу ОЧП. Так у групі хворих на гострий мезаденіт спостерігали вірогідне зростання вмісту НК-клітин в 3,4 раза. Абсолютна кількість В-лімфоцитів на вірогідно 63,8% вища при мезаденіті порівняно з показником у здорових. Індекс LBI в такій ситуації має тенденцію до зниження, а індекс LNKI вірогідно в 2 рази знижений порівняно з відповідними індексами у здорових людей. Бачимо, що ступінь активації кілерної ланки є значно більшим ніж гуморальної. Відомо, що в другій половині запального процесу з нормальним перебігом збільшується відносна кількість В-лімфоцитів. Як правило, цей показник збільшується з паралельним збільшенням регіонарних лімфовузлів. При цьому, якщо в імунограмі спостерігається нормалізація всіх показників, а відносний рівень В-лімфоцитів залишається підвищеним, це свідчить про залишкову проліферативну реакцію лімфоїдної тканини. В свою чергу, НК-клітини – клітини-ефектори, які відповідають за противірусний та протипухлинний імунітет. Клітинами-ефекторами є і Т-цитотоксичні, які при мезаденіті також збільшені в кількості. Тому можна зробити на підставі отриманих результатів висновок про активацію кілерної ланки клітинного імунітету.

Ще одним інформативним імунологічним індексом є співвідношення Т-лімфоцитів до В-лімфоцитів. У хворих на гострий мезаденіт Т-ЛЦ/В-ЛЦ на 27,5% є нижчим порівняно з показником у здорових, що свідчить про активацію гуморальної імунної відповіді. Таким чином, оскільки імунна система бере участь у патогенезі усіх соматичних захворювань, вивчення імунопатогенезу захворювань для диференційного діагностики та вибору правильної тактики лікування хвороб є важливим.

Нашими дослідженнями встановлено, що для розгорнутої клінічної картини при гострому мезентеріальному лімфаденіті характерним є

нейтрофільний тип гемограми (збільшення кількості лейкоцитів, знижена кількість еозинофілів, підвищення рівня нейтрофільних гранулоцитів), що свідчить про активацію неспецифічної ланки імунітету. У пацієнтів з гострим мезаденітом спостерігається активація гуморальної та клітинної ланки клітинного імунітету. Кількісно ступінь змін основних імунорегуляторних субпопуляцій, котрі визначають силу та спрямованість імунної відповіді, визначає імунорегуляторний індекс (ІРІ), який визначається співвідношенням регуляторних субпопуляцій Т-лімфоцитів: $CD4^+/CD8^+$. Нормергічному стану організму відповідає ІРІ в межах 1,5 – 2,0. У випадку ГА ІРІ дорівнював $1,38 \pm 0,04$, що вказує на імунодефіцитний стан та переважання Т-цитотоксичних лімфоцитів ($p < 0,05$). У випадку АТ ІРІ дорівнював $1,87 \pm 0,08$, тобто перебував у межах норми ($p > 0,05$). Водночас, у хворих на ГА виявлена активація гуморальної ланки клітинного імунітету – вірогідно вищий рівень В-лімфоцитів (на 25%; $p < 0,05$), порівняно зі здоровими особами. У хворих на АТ теж вірогідно підвищена кількість В-лімфоцитів (на 28%; $p < 0,05$) порівняно з групою здорових осіб. Активація гуморальної ланки імунітету при обох типах запального процесу вірогідно не відрізняється ($p > 0,05$). Підвищений рівень В-лімфоцитів на фоні Т-клітинного імунодефіциту свідчить про переважання активації гуморальної ланки імунітету. Встановлено активацію В-лімфоцитів за типом реакцій гіперчутливості І типу, на що вказує підвищений вміст активованих В-лімфоцитів із низькоафінним рецептором до Ig E ($CD23^+$). У хворих на ГА вміст В-лімфоцитів $CD23^+$ вірогідно вищий на 39%, ніж у здорових осіб ($P < 0,05$). Більш виражена активація $CD23^+$ (на 62% порівняно зі здоровими особами) виявлена у хворих на АТ ($p < 0,05$). При порівнянні двох груп хворих виявлено вірогідну відмінність умісту В-лімфоцитів $CD23^+$: у хворих на АТ цей показник значно перевищує (на 38%) рівень у хворих на ГА ($p < 0,05$). Отже, при запальних процесах різного генезу активуються реакції гіперчутливості І

типу, але при специфічному туберкульозному запаленні виникнення реакцій гіперчутливості 1 типу є однією з патогномонічних ознак.

Кількість природніх кілерів (CD16⁺) у хворих на гострий апендицит вірогідно вища, ніж у здорових осіб (на 63%; $p < 0,05$). У хворих на абдомінальний туберкульоз вміст НК-клітин (CD16⁺) перевищує рівень у здорових людей (на 65%; $p < 0,05$). Вірогідної відмінності між показниками НК-клітин у хворих на специфічний та неспецифічний запальний процес не виявлено ($p > 0,05$). Підвищений рівень НК-клітин вказує на активацію кілерних механізмів боротьби з патогеном [154]. Для виявлення особливостей реакції специфічної ланки імунітету на виникнення запального процесу в черевній порожнині проведено дослідження фенотипового складу лімфоцитів периферичної крові хворих на АТ і виявлені вірогідні відмінності у лімфоцитарному профілі. Так, у хворих на АТ вірогідно нижчий відносний та абсолютний рівень Т-лімфоцитів, відносний рівень Т-хелперів, та вірогідно вищий рівень Т-цитотоксичних лімфоцитів/супресорів, В-лімфоцитів, ніж у практично здорових осіб. При абдомінальному туберкульозі знижується показник індексу CD3/CD19 та CD4/CD8. Такі зміни свідчать про розвиток Т-клітинного імунодефіцитного стану з одночасною активацією гуморального імунітету. На рис. 3 представлені конфігурації імунограм при різних формах запалення ОЧП.

Збалансованість імунної відповіді при запаленні залежить від основних фізіологічних процесів в імунній системі: проліферації та диференціації пула імунокомпетентних клітин. Тому одним із перспективних підходів до встановлення функціонального стану імунної системи є аналіз активаційного профілю субпопуляцій лімфоцитів на підставі вивчення експресії активаційних маркерів. Активаційні антигени можна поділити на дві групи: Активаційні антигени диференціювального характеру (CD25, CD95, CD71, HLA-DR) та функціональні активаційні антигени (CD23) [154].

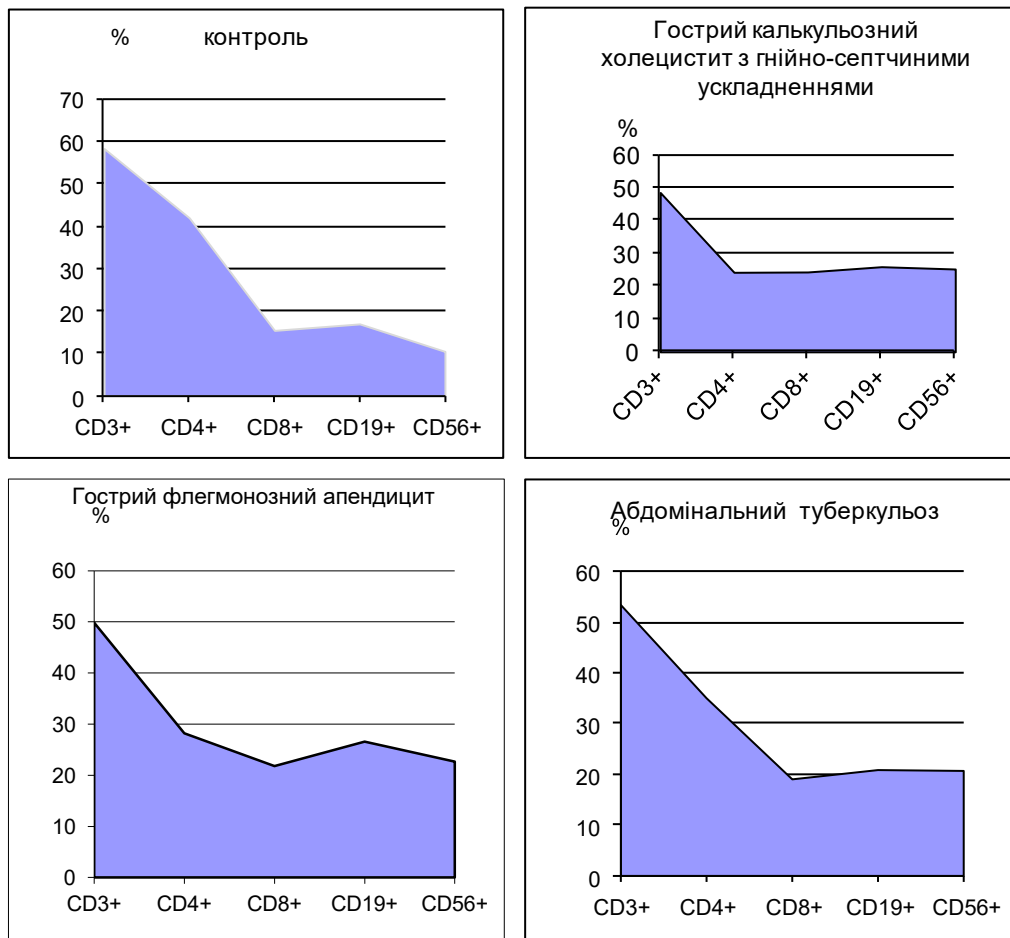


Рис. 3. Конфігурації імунограм при запаленні ОЧП.

Аналіз активаційного профілю лімфоцитів крові є показовим для оцінки інтенсивності імунної реакції на прошкоджуючий фактор при гострому запаленні. Апоптоз відіграє важливу роль в елімінації аутореактивних клітин, контролює тривалість, інтенсивність імунної відповіді, ступінь пошкодження тканин і є механізмом, який підтримує баланс лімфоїдних клітин в організмі [11, 12]. Вивчення процесів активації при патології має значення для встановлення особливостей патогенезу запалення ОЧП і важливий прогностичний характер. Покращення диференційної діагностики запальних захворювань у черевній порожнині дасть можливість зменшити кількість негативних апендектомій, які створюють непотрібні ризики та затрати коштів як для пацієнта, так і для лікуючої установи.

Проведено дослідження експресії активаційних маркерів на лімфоцитах. Відомо, що експресія CD23 (низькоафінний рецептор до IgE) на лімфоцитах регулюється IL4. CD23 відноситься до функціональних активаційних маркерів, експресія пов'язана зі зміною функціонального стану клітини [314]. Виявлено значно підвищений рівень CD23⁺лімфоцитів, котрі несуть на своїй поверхні рецептор до IgE, що свідчить про розвиток

До активаційних антигенів (диференціювальних), експресія яких пов'язана із проходженням клітинами певного етапу циклу розвитку відносять молекули CD25 та CD95 [233, 234]. CD25 є раннім активаційним маркером, який відповідає за процес активації проліферації лімфоцитів, експресується на активованих Т- та В-лімфоцитах. Індуктором його експресії на лімфоцитах виступає IL2.

У хворих на абдомінальний туберкульоз кількість CD25⁺-лімфоцитів більша в 1,8 раза порівняно з контролем. Нами встановлено, що при абдомінальному туберкульозі посилюється експресія CD25 на лімфоцитах, що свідчить про їх активацію внаслідок антигенної стимуляції інфекцією.

Пізнім активаційним маркером є CD95, який відповідає за активацію процесів апоптозу [321]. Fas-R експресується багатьма, але не всіма клітинами (міелоїдними клітинами, Т-лімфобластами і диплоїдними фібробластами в тимусі, клітинами печінки, серця, яєчника). Знайдено його експресію, зокрема, на різних типах печінкових клітин: гепатоцитах, холангіоцитах, активованих зірчастих ретикулоендотеліоцитах і клітинах Купфера. Його гіперекспресія виявлена в активованих зрілих лімфоцитах і лімфоцитах, трансформованих вірусом Т-клітинної лейкемії, імунодефіциту людини, вірусом Епштейна – Барр. Взаємодія FasL з Fas-R викликає апоптоз активованих Т-лімфоцитів але чинити антиапоптичну дію на Т-клітини у стані спокою. При дії на клітину додаткових активаційних акторів (IL-2, фактори росту) апоптоз може скасовуватися. Експресія Fas-R на мембрані

клітин викликається низкою прозапальних цитокінів, таких як інтерлейкіни (IL-1, -2, -6), інтерферони (ІФН- γ), фактори некрозупухлини (TNF α) тощо. Таким чином, ймовірно, що запалення будь-якої природи може сприяти Fas-R-залежному ушкодженню клітин [12]. Передача сигналу від рецептора TNF α -R1 (TNF α -R) здійснюється по-іншому. Відомо, що рецептор TNF-R1 може опосередковувати сигнали як апоптозу, так і клітинного виживання. Вибір долі клітини після агрегації рецептора, ймовірно, є функцією необхідних для наступної передачі сигналу адаптерних білків, відповідних для кожного із цих шляхів. Завдяки продукції антиапоптозних білків активація TNF-R1 спричиняє апоптоз лише в певних умовах, зокрема, у випадку відсутності білкового синтезу в клітині.

Експресія на мембранах лімфоцитів рецепторів TNF-R1 та Fas-R свідчить про готовність клітини до апоптозу, однак чи буде реалізовано апоптоз, залежить від інших чинників.

У результаті наших досліджень встановлено, що при абдомінальному туберкульозі експресія CD95 була більшою в 3 рази порівняно з контролем, що може бути причиною формування імунодефіцитного стану. Співвідношення CD25/CD95 у хворих менше в 1,7 рази порівняно з контрольною групою, що свідчить про переважання процесів апоптозу над проліферацією.

Імунологічні реакції мають закономірний характер і свідчать про здатність імунної системи до відповіді на подразник. В більшості випадків вони проявляються змінами функціонального стану імунокомпетентних клітин, активацією неспецифічних або специфічних механізмів захисту. Відомо, що реакція макроорганізму на інфікування мікобактеріями туберкульозу включає комплексну взаємодію між мононуклеарними фагоцитами та Т-лімфоцитами. CD4⁺ клітини є головною субпопуляцією Т-клітин, що регулює захисну клітинну імунну реакцію [345, 336].

При абдомінальному туберкульозі популяція Т-хелперів має тенденцію до зниження, одночасно активується ланка цитотоксичних лімфоцитів, що характеризує хронічний запальний процес. Ретельний аналіз неспецифічних та специфічних реакцій імунокомпетентних клітин повинен визначати терапевтичну тактику лікаря з урахуванням особливостей функціонування імунної системи, тому пацієнти з АТ потребують спостереження лікаря-імунолога.

Таким чином у пацієнтів з туберкульозним процесом локалізованим в черевній порожнині спостерігається формування Т-клітинного мунодефіцитного стану та активація гуморальної та кілерної ланок імунітету. У хворих на абдомінальний туберкульоз підвищена кількість CD23+ лімфоцитів, що свідчить про розвиток гіперчутливості I типу. У хворих на АТ переважають процеси активації апоптозу над проліферацією лімфоцитів, про що свідчить переважання експресії CD95 на експресією CD25.

Слід зазначити, що на сьогоднішній день запалення, яке донедавна розглядалося як патологічний процес, який виникає у разі ушкодження тканин [31], сьогодні оцінюється як прояв плейотропної адаптаційної реакції [43]. Визначальну роль у перебігу будь-якого запального процесу відіграють цитокіни [90]. Сьогодні відомо більш ніж 100 цитокінів, які розглядаються як гормони з широким спектром впливу на процеси, що протікають в організмі: ембріогенез, регенерація, формування специфічного і неспецифічного імунітету, гемопоез, запалення, розвиток нервової системи, функціонування судин тощо [81]. Від класичних гормонів вони відрізняються тим, що їх функція реалізується переважно локально, в місцях, де вони продукуються внаслідок їх короткого періоду напіврозпаду. Біологічні ефекти цитокінів характеризуються великим різноманіттям [90]. Цитокіни складають власну мережу взаємодій, у якій кожен цитокін функціонально пов'язаний з іншими

елементами. Завдяки цьому здійснюється оптимальний розвиток імунної відповіді в межах так званої цитокинової мережі [81].

Цитокинова мережа - це система, що діє як гармонійний комплекс, здатна до саморегуляції, в якій постійно відбувається кооперація. Вплив на будь-яку ланку цитокинової мережі неминуче відбивається на функції інших її компонентів. Від збалансованості цитокинової регуляції залежить стан імунної системи організму. Синергізм або антагонізм у процесі взаємодії цитокінів залежно від ситуації може приводити до клітинного або гуморального типу імунної відповіді.

TNF- α (кахектин) – це поліпептидний цитокін, який вважається основним в ініціації багатьох патофізіологічних відповідей організму. За структурою це гомотример, проявляє свою біологічну активність після зв'язування із специфічними мембранними рецепторами gp55 і gp75. Основні продуценти TNF- α - моноцити і макрофаги, але є і інші: лімфоцити крові, натуральні кілери, гранулоцити крові, Т-лімфоцити. Головними індукторами синтезу TNF- α є бактеріальний ліпополісахарид та інші компоненти мікроорганізмів [176]. Вплив TNF- α на клітини реалізується через рецептори двох типів. Рецептор першого типу (gp 55, CD 120a, TNF α -RI) і рецептор другого типу (gp 75, CD 120b, TNF α -RII). Всередині клітини сигнал передається за рахунок складної системи білків до факторів, що контролюють транскрипцію: ядерному фактору κ B (NF- κ B) і c-Jun [305, 327]. Регуляторні ефекти TNF- α здійснює за участю рецепторів, які експресуються на мембранах клітин.

Взаємодія TNF- α з рецепторами зумовлює активацію факторів транскрипції, які є регуляторами генів широкого спектру медіаторів таких як, IL-1, IL-6, IL-8, простагландини, фактор активації тромбоцитів, тромбоцитарний фактор росту, а також гормони (адреналін). Є дані, що

рецептор gp55 відіграє основну роль в передачі сигналу, а рецептор gp 75 володіє модулюючими властивостями [203].

TNF- α індукує цитотоксичні ефекти на ендотеліальні клітини, посилює до них адгезію нейтрофілів шляхом підвищення вироблення хемокінів і адгезивних молекул, збільшує судинну проникність безпосередньо через активацію нейтрофілів, посилює ангиогенез [43]. Володіючи можливістю активувати апоптоз, TNF- α зумовлює також активацію в клітинній мембрані активних форм кисню, а також NO. В дослідженні В. Sztrymf et al. зниження рівня TNF- α в крові тварин з ГПС, досягалось після введення їм пентоксифіліну в дозі 10 мг/кг. Пентоксифілін попереджував активацію синтази NO в аорті і легеневій артерії [450].

Згідно Stenger S. (2005) TNF- α може бути маркером ризику прогресування активного процесу, позалегеневих та дисемінованих форм туберкульозу, а також у пацієнтів з латентною формою захворювання [443]. Він є критичним цитокином для контролю за мікобактеріальною інфекцією і його роль не може виконуватися іншими цитокинами. Підвищена продукція TNF- α може викликати імунопатологію, але його нейтралізація реактивує латентні та хронічні інфекції [458].

Вивчали також сироватковий вміст розчинної форми рецептора TNF- α (sTNF α -R1), який є природним антагоністом ФНП- α . Розчинна форма sTNF α -R1 утворюється шляхом відокремлення екстрацелюлярної частини активного рецептора від клітинної мембрани за участю TNF-converting enzyme (TACE) у відповідь на запальні сигнали [414].

Найвищі значення вмісту TNF- α у сироватці крові були виявлені при гангренозній формі гострого апендициту ($39,49 \pm 1,90$ пг/мл) і при гнійно-септичних ускладненнях ГКХ ($32,45 \pm 2,52$ пг/мл), що вірогідно - відповідно у 7,05 рази і 5,79 рази більше - за значення при ГМ. У хворих на АТ вміст TNF- α ($17,57 \pm 1,05$ пг/мл) вірогідно відрізнявся від значення у групі з

гангренозним апендицитом ($39,49 \pm 1,90$ пг/мл) - у 2,2 раза ($p < 0,05$) - і не відрізнявся порівняно з показниками у групах з катаральною та флегмонозною форм Збільшення кількості лейкоцитів у групах хворих із гострими запальними захворюваннями ОЧП відбувалося за рахунок нейтрофільних гранулоцитів, кількість яких у всіх групах була вищою за контроль. гострого апендициту. Підвищення вмісту TNF- α є проявом запального процесу та активації моноцит/макрофагальної системи, яка включає і мононуклеари крові.

Встановлено, що вміст sTNF-R1 також залежить від патоморфологічної форми запалення і був найбільшим при ГКХ ($9,25 \pm 0,70$ нг/мл), ГКХ-ГСУ ($10,32 \pm 0,65$ нг/мл) та ГА-АІ ($9,21 \pm 0,12$ нг/мл). Дані досліджень вказують на компенсаторне утворення розчинної форми рецептора при гострих запальних абдомінальних захворюваннях. При АТ вміст sTNF-R1 у крові був вірогідно - у 2 рази - нижчим порівняно з рівнем при ГГА, у 1,63 раза порівняно з показником у групі ГФА ($p < 0,05$) і не відрізнявся від показника при ГМ. Розчинні форми рецепторів TNF- α можуть відігравати роль антагоністів біологічної функції TNF- α , конкуруючи з відповідними рецепторами на поверхні клітин за зв'язування з лігандом [98, 99].

Таким чином, у результаті проведених досліджень ролі системи TNF- α - sTNF α -R1 у патогенезі запалення ОЧП встановлено, що при різних нозологічних формах вміст TNF- α у сироватці крові є підвищеним порівняно з показником контролю. Виявлена різниця вмісту в залежності від патоморфологічних форм запалення. Так, при гангренозній формі гострого апендициту та при гнійно-септичних ускладненнях ГКХ, вміст TNF- α є більшим у 6,5-8,0 раза порівняно з контролем. При АТ та катаральних формах запалення вміст TNF- α більший за контроль у 2,5-3,0 раза. Одночасно відбувається збільшення вмісту розчинної форми рецептора sTNF α -R1 у крові при усіх досліджуваних видах патології. Також встановлено вірогідні

відмінності в залежності від патоморфологічних форм запалення. Найнижчим є співвідношення sTNF α -R1/TNF- α при гангренозній формі запалення та при абдомінальному туберкульозі, що може свідчити про активну участь системи фактора некрозу пухлин у патогенезі прогресування абдомінального туберкульозу та у розвитку некротичних змін при запаленні.

Ініціація запалення контролюється прозапальними цитокинами, до яких відносять інтерлейкіни IL-1 β та IL-6 [155]. Відщеплення TNF α -R1 у пацієнтів із високим вмістом циркулюючого TNF- α може бути адаптивною відповіддю, яка ефективно нейтралізує біологічну активність TNF- α . З одного боку, відщеплення екстра целюлярних фрагментів TNF α -R1 знижує кількість активних рецепторів на поверхні клітин-мішеней. З другого боку, розчинні рецептори зв'язуються з молекулою TNF- α і запобігають її зв'язуванню з клітинними рецепторами [223, 230].

Напротивагу, деякі дослідники навпаки вважають, що sTNF α -R1 скоріше посилює, ніж послаблює біологічну дію TNF- α [220, 260]. Згідно цієї теорії sTNF α -R1, зв'язуючись із TNF- α , діють як «буфер викиду TNF- α », тобто припускають, що sTNF α -R1 можуть діяти як біологічні резервуари TNF- α , які стабілізують молекулу і сповільнюють викид цього цитокіну у кровоплин, чим можна пояснити максимальне збільшення рівня TNF- α і sTNF α -R1 у пацієнтів із абдомінальним туберкульозом.

Результати наших досліджень свідчать про те, що при деструктивних формах гострого апендициту та при гнійно-септичних ускладненнях ГКХ на тлі значного підвищення вмісту TNF- α у крові вміст розчинних форм рецептора TNF α -R1 є значно нижчим порівняно із вмістом при неускладненому запаленні, що може бути патогенетичним підґрунтям розвитку дизадаптивних змін (розвиток СЗВ, гангренозного запалення) при гострому неспецифічному запальному процесі. Відомі ефекти TNF- α у деградації екстра целюлярного матриксу через активацію металопротеїназ.

Подібну тенденцію спостерігали при абдомінальному туберкульозі (хронічний специфічний запальний процес). Співвідношення $sTNF\alpha$ -R1/ $TNF\alpha$ було $201,2\pm 10,21$ у.од. що є у 2,7 рази меншим порівняно з ГКА, і не відрізняється від співвідношення при ГГА ($208,6\pm 9,56$). При туберкульозній інфекції $TNF\alpha$, з одного боку, є необхідним у формуванні і підтриманні гранульоми, активації макрофагів (адаптивна відповідь), з іншого боку, посилює прогресування туберкульозу через локальні ушкодження тканин і підвищує вірулентність самих мікобактерій (дизадаптивна відповідь) [339]. Можна припустити, що довготривалий вплив підвищеного рівня $TNF\alpha$ при хронічному запаленні (АТ), призводить до розвитку дизадаптивних процесів. Таким чином, рівень $TNF\alpha$ та $sTNF\alpha$ -R1 і комбінація цих двох факторів здатні регулювати адаптивну чи дизадаптивну відповідь на дію патогенного фактора при абдомінальному запаленні.

Враховуючи результати наших досліджень, вважаємо, що визначення сироваткового рівня $TNF\alpha$ та розчинної форми його рецептора I типу ($TNF\alpha$ -R1) та їх співвідношення можна використовувати у діагностичному процесі при гострому абдомінальному синдромі з метою диференціації гострого запалення від абдомінального туберкульозу. З допомогою факторного аналізу було встановлено, що $TNF\alpha$ входить до регуляторного фактора при гангренозній формі запалення і до ефекторного фактора при флегмонозній формі запалення, що є свідченням ключової ролі в патогенезі деструктивних форм запалення цього цитокіну.

Ініціація запалення контролюється прозапальними цитокинами, до яких відносять інтерлейкіни $IL-1\beta$ та $IL-6$ [155]. Довго $IL-6$ асоціювали з реакцією гострої фази запалення імунної відповіді, як важливий фактор синтезу С-реактивного протеїну [308]. В останні десятиліття наукового пошуку показано, що $IL-6$ володіє властивостями регулювати диференціацію Т-лімфоцитів та їх активацію. Більш того, показано, що $IL-6$ є ключовим

регулятором балансу між Treg та ефекторними Th17. Індукція Th17 відбувається за комбінацією сукупної дії IL-6 та TGF- β [256,369], причому сам IL-6 інгібує Treg [386, 387]. Показано, що IL-6 активує продукцію цитокінів, характерних для Th2, через активацію у T-лімфоцитах транскрипційного фактору C/EBP [411].

Є також дані щодо здібності глюкокортикоїдів в умовах стресу активувати утворення Nlr3-інфламасоми [306], відповідальної за дозрівання IL-1 β [318] і здатної при гіперактивзації зміщувати Th1/Th17 баланс в сторону Th17 відповіді.

Було встановлено, що вміст IL-1 β у крові був найвищим при флегмонозній формі гострого запалення ОЧП, у той час як при інших формах запалення, включаючи АТ, він є значно нижчим, порівняно із флегмонозним запаленням. У групі хворих на ГФА вміст IL-1 β був у 9 разів вищим, вміст IL-6 – у 2,2 раза вищим порівняно з гангренозною формою, що може бути характерним для гострого запального процесу з гнійним ускладненням. Вміст IL-6 у хворих на ГФА в 10 разів ($p < 0,05$), а у хворих на АТ в 1,3 раза перевищував рівень у групі здорових осіб ($p < 0,05$) та був нижчим у 6,8 раза від показника при ГФА. Циркулюючі рівні IL-1 β або IL-6 часто корелюють з тяжкістю запального процесу [86, 87]. На відміну від IL-1 β , IL-6 не призводить до синтезу важливих медіаторів запалення [310], однак індукує синтез гострофазних білків, які мають протизапальні властивості. IL-6 є важливим фактором для нормального розвитку і функціонування T- і B-лімфоцитів [225, 349]. Збільшення рівня IL-6 у крові описано багатьма авторами у хворих на апендицит [249, 424]S і результати наших досліджень підтверджують ці дані.

Порівняння співвідношення цих двох цитокінів при різних формах запалення ОЧП виявило, що найвищих значень індекс IL-1 β /IL-6 досягав при ГМ ($3,53 \pm 0,23$) та АТ ($3,56 \pm 0,23$), що було у 4 рази більше від показника у

здорових людей ($0,82 \pm 0,06$) і свідчило про переважання вмісту IL-1 β над IL-6. При інших гострих абдомінальних захворюваннях (ГКХ, ГФА) співвідношення IL-1 β /IL-6 вказувало на збільшення частки IL-6 при високих значеннях IL-1 β , однак вміст у сироватці крові IL-1 β був у 2 рази вищим за вміст IL-6. При гнійно-септичних ускладненнях гострого запалення (ГА-АІ, ГГА, ГКХ-ГСУ) співвідношення IL-1 β /IL-6 було меншим за показник контролю, що вказувало на зростання значення IL-6 у патогенезі ускладнених форм запалення.

Одним із маркерів, який викликає зацікавлення дослідників є трансформуючий фактор росту- β 1 (TGF- β 1) — цитокін, який бере участь у запаленні, в процесах клітинної проліферації, диференціації [150]. Основною властивістю TGF- β 1 є вплив на етапи фіброзування, такі як накопичення білків екстрацелюлярного матриксу — колагену та фібронектину [437.], що є одним із основних факторів, що призводять до структурних змін в стінці бронха і появи незворотного компонента обструкції дихальних шляхів [467].

TGF- β відносять до цитокінів, які беруть участь у регуляції е ембріонального розвитку та гомеостазу тканин. На клітинному рівні TGF- β впливає на ріст, виживання, диференціацію, міграцію клітин активацію імунітету. Свої дії TGF- β реалізує через складну сітку лігандів та рецепторів сигнальних шляхів. При раку сигнальний шлях TGF- β виконує як супресорну так і промоторні функції. TGF- β вважають пухлинним супресором, оскільки він є потужним інгібітором проліферації епітеліальних клітин, астроцитів та клітин імунної системи [128].

IL-10 може мати вагомні протизапальні властивості *in vivo*, оскільки має блокуючі ефекти на продукцію прозапальних цитокінів і вплив на фізіологію окремих типів клітин. Встановлено, що при усіх формах запалення апендиксу вміст у крові TGF- β був нижчим порівняно із показником контрольної групи і найнижчим при гангренозній формі гострого апендициту

(у 2 рази нижче значення у контрольній групі). При неускладнених формах гострого запалення ОЧП (ГМ та ГКХ) та при АТ вміст TGF- β у крові не відрізнявся від контрольного значення.

Наступним етапом було вивчення вмісту у крові за умов запалення ОЧП цитокінів з протизапальним потенціалом - IL-10 та TGF- β 1. На тлі зниження вмісту TGF- β спостерігали більш істотне підвищення вмісту IL-10 у крові хворих з різними формами запалення ОЧП. При ГФА відсоток вмісту IL-10 від контролю становив 262%, що було найнижчим значенням серед досліджуваних видів нозології і є свідченням зниження протизапального потенціалу організму при флегмонозній формі запалення ОЧП. Найвищим показник був при гангренозній формі запалення (вміст IL-10 становив 915 % від показника контролю), що може свідчити про високий протизапальний потенціал. Одночасно вміст TGF- β у крові становив лише 42% від контрольного значення.

Відомо, що обидва цитокіни беруть участь у диференціації супресорних CD8⁺ та CD4⁺ Т-лімфоцитів. У ряді експериментальних досліджень було показано, що IL-10 є потужним інгібітором синтезу прозапальних монокінів. Стимульовані ЛПС перитонеальні макрофаги синтезують IL-10 одночасно із синтезом прозапальних монокінів [225]. IL-10 пригнічує експресію молекул МНС-II у активованих макрофагах, а тому є інгібітором антигенної презентації. TGF- β та IL-10 разом володіють протизапальною дією, зменшуючи ефекти IL-1 β , IL-2, IL-12, TNF та інших цитокінів запального каскаду. Підвищений вміст у крові IL-10 може бути наслідком активації його синтезу як моноцитами-макрофагами, так і Т-лімфоцитами (Th₂ та T_{reg}). При АТ та апендикулярному інфільтраті його вміст у 2 рази вищий порівняно із значенням при ГФА, що є свідченням хронізації запального процесу. TGF- β є супресором обох субпопуляцій Th, але активатором Treg [288].

Відомо, що активація Th1-лімфоцитів спряжена з продукцією таких ключових цитокінів, як $IFN\gamma$ та IL-2, і посилює Т-клітинний імунітет. Th2-лімфоцити синтезують IL-4 та IL-10, забезпечують диференціювання та проліферацію В-клітин, стимулюючи гуморальну ланку імунної відповіді [382, 434]. З метою визначення поляризації імунної відповіді при різних формах запалення ОЧП ми провели визначення вмісту у крові IL-2, як ключового цитокіну Th₁, та IL-4, який продукується Th₂-лімфоцитами.

У результаті дослідження встановлено, що вміст у крові IL-2 при ГФА був у 30 разів, при ГГА – у 493 рази, при АТ – у 116 разів вищим порівняно із контрольною групою ($p < 0,05$). При гангренозній формі гострого апендициту вміст у крові IL-2 був у 16 разів вищим порівняно із групою із флегмонозною формою. Значне підвищення у крові IL-2 може свідчити про активацію цитотоксичної активності лімфоцитів за рахунок стимуляції цитокіном Т-цитотоксичних та НК-клітин. Таку активацію спостерігали у всіх групах хворих, однак найвищою вона була у групі хворих на ГГА. Вміст IL-4 при ГФА був у 7,5 рази, при ГГА – у 8,27 рази, а при АТ – у 11,42 рази вищим порівняно із контролем ($p < 0,05$).

Розрахунок співвідношення IL-2/IL-4 при різних патоморфологічних формах гострого апендициту показав, що при флегмонозній формі запалення значення співвідношення було у 4 рази збільшення кількості лейкоцитів у групах хворих із гострими запальними захворюваннями ОЧП відбувалося за рахунок нейтрофільних гранулоцитів, кількість яких у всіх групах була вищою за контроль. а при гангренозній – у 57,7 рази вищим порівняно із контролем ($p < 0,05$).

Отримані результати свідчать про значну активацію Т хелперів I типу при гангренозному запаленні порівняно із флегмонозним, переважання клітинної імунної відповіді, активацію цитотоксичних лімфоцитів та підвищення проліферативних процесів лімфоцитів. У хворих на АТ

співвідношення IL-2/IL-4 було у 11 разів вищим порівняно із контролем, однак нижчим порівняно із показником при гангренозному запаленні, що свідчило про переважання синтезу IL-4 на тлі підвищення продукції IL-2. IL-4 є ключовим інтерлейкіном Т хелперів II типу, який є фактором активації В-лімфоцитів, а тому вважається протизапальним цитокіном. IL-4 регулює експресію CD23, низькоафінного рецептора до IgE, і розглядається як ключовий цитокін при алергопатології. Отримані результати свідчать про те, що при хронічному специфічному запаленні на тлі активації синтезу IL-2 (значно вищий рівень у крові порівняно із практично здоровими особами) синтез IL-4 переважає, і це є свідченням хронічного запального процесу. Окрім того, саме із обчислення співвідношення видно, що активовані також цитотоксичні функції Т лімфоцитів та макрофагів через IL-2, що має важливе значення для ефективної імунної відповіді на туберкульозну інфекцію. Обчислення співвідношення IL-2/IL-4, може бути використане для оцінки зміщення рівноваги у системі Т хелперів 1 та 2 типу. Розрахунок співвідношення IL-2/IL-4 при різних патоморфологічних формах гострого апендициту показав, що при флегмонозній формі запалення значення співвідношення було у 4 рази збільшення кількості лейкоцитів у групах хворих із гострими запальними захворюваннями ОЧП відбувалося за рахунок нейтрофільних гранулоцитів, кількість яких у всіх групах була вищою за контроль. а при гангренозній – у 57,7 рази вищим порівняно із контролем ($p < 0,05$).

Ініціація запалення і його розвиток контролюються також прозапальними інтерлейкінами 8 та 17 (IL-8, IL-17) [219]. IL-8 - один із основних прозапальних хемокінів, який синтезується макрофагами, епітеліальними та ендотеліальними клітинами, є селективним хемокіном для нейтрофілів, і його основна роль – регуляція рекрутменту нейтрофілів у зону запалення [48]. Основною імунобіологічною функцією IL-17 є активація

нейтрофілів (активація кисневого вибуху) і макрофагів у зоні запалення та посилення активності більшості прозапальних цитокінів та ІЛ-8, зокрема [475]. Синтезуючись Т-лімфоцитами, ІЛ-17 бере участь у мобілізації нейтрофілів, і таким чином здійснюється взаємозв'язок між вродженим і набутим імунітетом [352]. Продуцентами ІЛ-17 є Т хелпери 17 типу, $\alpha\beta$ Т лімфоцити, $\gamma\delta$ Т лімфоцити, НК клітини [381, 423]. Дослідженнями останнього десятиліття показано, що ІЛ-17+ $\gamma\delta$ Т лімфоцити є основними продуцентами цього цитокіну, який має як проєктивний ефект при формуванні імунної відповіді на позаклітинні патогени, віруси, так і є важливим компонентом патогенезу аутоімунних захворювань. ІЛ-17+ $\gamma\delta$ Т клітини мають властивість швидше відповідати на ніж Т хелпери 17 типу і тому переважають у ранній імунній відповіді на патоген, особливо виражена у місцях проникнення патогенів (слизові оболонки). ІЛ-17 відіграє важливу роль у патогенезі захворювань інфекційної природи, у відповіді на патогени позаклітинні. У ІЛ-17 є виражений прозапальний потенціал, однак його вважають диригентом місцевої імунної відповіді [34]

В роботі Veldhoen M., 2017 показано, що відповідно до отриманих наукових даних щодо імунобіології ІЛ-17, цей інтерлейкіни є основним диригентом імунної відповіді у місці потрапляння мікроорганізмів. Ця дія реалізується на рівні регуляції функціонального тану неспецифічної резистентності за рахунок синергічних зв'язків із іншими цитокінами, принципу зворотної регуляції його синтезу і дія в якості аналога інтерферону γ . Синтезуючись Т-лімфоцитами, ІЛ-17 бере участь у мобілізації нейтрофілів, і таким чином здійснюється взаємозв'язок між вродженим і набутим імунітетом [352] Оскільки неспецифічний імунітет бере безпосередню участь в патогенезі деструктивних форм гострого запалення та в процесах саногенезу, то вивчення цитокінових механізмів регуляції його функціонального стану є актуальною біологічною та медичною проблемою.

При гострих запальних захворюваннях ОЧП значно зростає у крові вміст ІЛ-8, що є свідченням інтенсивного запалення і перехід його на системний рівень. У результаті досліджень було встановлено що концентрація ІЛ-8 була вірогідно вищою в обох групах гострого деструктивного апендициту. Так, при ГФА вміст ІЛ-8 в сироватці крові був вірогідно ($p < 0,001$) вище у 29 разів, при ГГА – у 24,9 раза за контроль, у той час, як при катаральній формі ГА та при АТ його вміст був більшим у 12,6 раза. Не встановлено статистично значимої відмінності у концентрації ІЛ-8 між групами із різними формами гострого деструктивного апендициту. Найвищих значень (у 44,7 раза вищим від контролю) вмісту ІЛ-8 у крові встановлено при апендикулярному інфільтраті, що є закономірною реакцією імунної системи при формуванні інфільтрату, оскільки цей цитокін є хемоатрактантом для нейтрофільних гранулоцитів. Вміст у крові ІЛ-17 в групі хворих на ГКА був вірогідно у 1,66 раза, у групі ГФА - у 2,2 раза, в групі із гангренозним процесом – у 2,16 раза вищим за контроль ($p < 0,05$). Також виявлено середньої сили прямий кореляційний зв'язок між концентрацією ІЛ-17 та ІЛ-8 ($r = 0,39$). При АТ вміст ІЛ-8 був у 10 разів вищим, вміст ІЛ-17 – у 2,2 раза вищим порівняно із контролем ($p < 0,05$). Отримані результати свідчать про посилену регуляцію хемотаксису та активації нейтрофілів при усіх формах запалення ОЧП. В наших дослідженнях при гострих запальних процесах органів черевної порожнини, на фоні підвищення рівня прозапальних цитокінів, відносно невеликого вмісту ІЛ17, високим був також рівень ІЛ-10, особливо виражений при гангренозному запаленні, що можна розглядати, як компенсаторну реакцію імунної системи спрямовану на обмеження пошкодження тканин запаленням. Однак навіть ці “міри запобігання” не виключають деструктивного характеру запалення.

Т хелпери 17 типу відіграють також важливу роль у протитуберкульозному захисті. В процесі реалізації антиген специфічного адаптивного імунітету, спрямованого на елімінацію патогенну Т хелпери І типу працюють у тандемі з Т хелперами 17 типу, які є функціональними антагоністами Т регуляторних (клітини з супресорною активністю).

Для встановлення вектора зміщення цитокіновго балансу при різних формах запалення ОЧП визначали індекси співвідношення цитокінів, які характеризують процеси запалення, деструкції, протизапальний потенціал крові.

Основними прозапальними цитокінами вважають IL-1 β , TNF- α , а цитокінами з вираженою протизапальною дією є IL-10 та TGF β ₁. Прозапальні цитокіни (IL-1 β , IL-6, TNF- α) продукуються у відповідь на дію антигену та пошкодження тканин, стимулюючи розвиток місцевої запальної реакції. За даними деяких науковців, значна активація продукування мононуклеарами TNF- α може свідчити про розвиток деструктивного процесу [443]. Тому доцільним є обчислення співвідношення IL-1 β /TNF- α , яке дає можливість оцінити вираженість запальних та деструктивних процесів [71]. На рис. 9 представлено порівняння значення індексу деструктивності при запаленні ОЧП. Встановлено, що при ГМ та ГКХ це співвідношення становило $2,7 \pm 0,18$ та $2,7 \pm 0,2$ відповідно, що було у 2,8 раза більше за контроль ($0,98 \pm 0,08$) ($p < 0,05$) та свідчить про переважання запального компоненту над деструктивним. При гнійно-септичних ускладненнях ГКХ це співвідношення було меншим ($1,1 \pm 0,12$) і свідчило про те, що на тлі зростання рівня прозапальних цитокінів їх співвідношення було 1 до 1 і не відрізнялося від такого у практично здорових людей.

При деструктивних формах ГА співвідношення відрізнялося. При гангренозній формі індекс деструктивності становив $0,3 \pm 0,01$ і був у 2,3 раза меншим за контроль за значення при ГФА ($5,4 \pm 0,32$) він був у 18 разів

меншим ($p < 0,05$), що свідчить про переважання деструктивної компоненти над запальною при гангренозній формі апендициту. При апендикулярному інфільтраті та катаральній формі гострого апендициту індекс також мав тенденцію до зниження і був нижче за контроль на 18% ($0,8 \pm 0,06$), а отже, не можна стверджувати про переважання деструктивного компоненту. При цих формах запалення відбувається ексудація та нейтрофільна інфільтрація зони запалення, тому в однаковій мірі були підвищеними рівні IL-1 β та TNF- α (у 4-5 разів) на підставі чого можна припустити, що TNF- α виконує регуляторну роль. Його надпродукція при ГГА і дещо нижчий вміст IL-1 β , порівняно з ГФА, пов'язані із деструктивними змінами апендиксу. Таким чином, встановлено, що при флегмонозній формі ГА співвідношення IL-1 β /TNF α було найбільшим, а при інших нозологічних одиницях (ГМ, ГКХ) було вищим більш ніж у 3 рази, що свідчило про переважання запальної компоненти над деструктивною.

У результаті досліджень виявлено відмінності вмісту TNF- α та TGF β_1 при різних патоморфологічних формах запалення ОЧП. Найбільше від показників контролю відрізнялися дані у групі хворих на ГГА, де виражено переважав рівень TNF- α , що є свідченням його участі у патогенезі некротичних змін при ГГА (вміст TNF α був у 7,9 рази вищим за контроль). При цьому вміст TGF β_1 у крові був значно нижчим за контрольне значення у 2 рази, що свідчить про можливість розвитку системної запальної реакції. У результаті обчислення співвідношення TGF β_1 /TNF α встановлено, що при апендикулярному інфільтраті на тлі значного зростання вмісту TNF- α вміст TGF β_1 знижується на 33%, однак співвідношення TGF β_1 /TNF α склало 480 ± 12 , що свідчить про переважання протизапальної компоненти порівняно із ГГА. На тлі неускладненого гострого запального процесу (ГМ та ГКХ) спостерігали переважання рівня TGF β_1 над вмістом TNF- α , про що свідчили відповідні обчислені коефіцієнти, які були більше 1000. При абдомінальному

туберкульозі це співвідношення дорівнювало 1000, що свідчить про переважання IL-17 TGF β ₁ і хронічний характер запалення при вираженій клінічній картині захворювання.

Обчислення показали переважання вмісту TNF- α над рівнем TGF β ₁ і зміщення балансу цитокінів у бік запалення, деструкції, при деструктивних формах гострого запалення органів черевної порожнини (при ГФА, ГГА та АІ). Оскільки TGF β ₁ та TNF- α синтезуються в основному макрофагами, то відповідно до дихотомії імунної відповіді, можна говорити про переважання M1 фенотипу макрофагів над M2 фенотипом при гангренозному та флегмонозному запаленні і про перехід запалення на системний рівень. І навпаки, встановлено компенсаторну активацію регуляторних механізмів імунної системи, спрямовану на гальмування запального процесу, переключення функцій макрофагів із переважанням протизапальних цитокінів при локальному запаленні (ГМ, апендикулярний інфільтрат).

Співвідношення IL-1/IL-10 (індекс маніфестації запалення) у здорових осіб становило 3,11 \pm 0,12, у хворих на ГФА – 24,09 \pm 1,11, у групі ГГА – 0,77 \pm 0,09. Такі показники свідчать про зміщення цитокінового балансу в бік прозапальних медіаторів у групі ГФА та в бік протизапальних медіаторів у групі з ГГА. При ГГА запальний процес набуває хронічного характеру зі значною імуносупресією: протизапальні медіатори значно переважають над прозапальними порівняно з показником у здорових. У хворих на АТ співвідношення становило 3,1 \pm 0,21 і не відрізнялося від контролю. Незважаючи на підвищені значення IL-1 та IL-10 порівняно з контролем, співвідношення їх було на рівні норми.

Співвідношення IL-2/IL-10 (відображає активність Th1 та Treg) у хворих на ГМ було вірогідно - у 20 разів - більше (0,162 \pm 0,08), у хворих на ГФА не відрізнялося (0,07 \pm 0,01), при ГГА було у 43 рази більшим (0,35 \pm 0,02), а у хворих на АТ – у 16 разів більшим (0,13 \pm 0,01) за

співвідношення у практично здорових осіб ($0,008 \pm 0,0002$). У групі хворих на ГМ, ГГА та АТ спостерігали значну функціональну активацію субпопуляції Th1 порівняно з Treg, тобто переважання прозапальних цитокінів і менш виражену активацію протизапальних, а при ГФА більша частка належить IL-10.

З допомогою факторного аналізу було встановлено, що при порівнянні флегмонозного, гангренозного та туберкульозного запалення у факторі із навантаженням 3,99 було об'єднано IL-2 ($r=0,88$) та його співвідношення - IL-2/IL-4 ($r=0,72$), IL-2/IL-10 ($r=0,72$), - а також співвідношення TNF- α до розчинної форми його рецептора - TNF/sTNF-R1 ($r=0,83$), і це підтверджує припущення, що IL-2 та TNF- α , як основні прозапальні цитокіни, є факторами, які визначають вектор запалення. Ці показники, а також їх співвідношення із протизапальними чинниками можуть бути маркерами форми запального процесу.

Таким чином, на підставі вивчення цитокінового профілю сироватки крові хворих на гострі абдомінальні захворювання та АТ, було встановлено, що при гострих неспецифічних абдомінальних запальних захворюваннях переважає активація Th1 над активацією Th2, Th17 та Treg, що підтверджується значно більшим зростанням вмісту IL-2 над збільшенням вмісту IL-10 та IL-4. При АТ спостерігали істотне підвищення вмісту IL-2 з одночасним підвищенням рівнів IL-10 та TGF β_1 , що є підставою для диференційної діагностики даних захворюваннях.

Ініціація запалення контролюється прозапальними цитокінами до яких відносять інтерлейкіни: IL-1 та IL-6. Інтерлейкін 1 має дві форми IL-1 α IL-1 β між якими є 25% гомології за амінокислотами, і обидва цитокіни є із сильно вираженою прозапальною дією. Основним джерелом синтезу IL-1 є моноцити та макрофаги. На противагу, IL-6 є плейотропним цитокіном, який виконує як про- так і протизапальні функції, що пов'язані із імунними

реакціями та процесами репарації. Тому наступним завданням досліджень було встановити особливості вмісту цих цитокінів у крові хворих з абдомінальним запаленням.

Якщо співвідношення $TNF-\alpha : IL-1\beta : IL-6 : IL-8 = 1:1:1:0,5$ в нормі, то

$$TNF-\alpha : IL-1\beta : IL-6 : IL-8 = 1:3:1:3 \text{ при ГМ}$$

$$TNF-\alpha : IL-1\beta : IL-6 : IL-8 = 1,5:5:2:15 \text{ при ГКХ.}$$

Можна скласти співвідношення відповідних сироваткових рівнів цитокінів при ускладненому перебігу гострого запалення ОЧП.

Якщо співвідношення $TNF-\alpha : IL-1\beta : IL-6 : IL-8 = 1:1:1:0,5$ в нормі, то

$$TNF-\alpha : IL-1\beta : IL-6 : IL-8 = 4:22:9:30 \text{ при ГФА}$$

$$TNF-\alpha : IL-1\beta : IL-6 : IL-8 = 8:2:4:25 \text{ при ГГА.}$$

$$TNF-\alpha : IL-1\beta : IL-6 : IL-8 = 4:6:1:10 \text{ при АТ}$$

Ступінь збільшення концентрації цитокінів у крові хворих з гострими хірургічними захворюваннями органів черевної порожнини може бути прогностичним критерієм у визначенні можливості розвитку гнійно-запальних ускладнень. Виявлено, що прозапальні цитокіни реагують на запальний інфільтрат черевної порожнини, що формується, набагато раніше, ніж використовувані в даний час традиційні показники лабораторної діагностики запального процесу (лейкоцитоз або лейкопенія; зсув лейкоцитарної формули вліво; зменшення чи збільшення формених елементів у лейкоцитарній формулі; кількість лімфоцитів Т і В, підвищення рівня молекул середньої маси та ін.) Рівень прозапальних цитокінів при гострій хірургічній патології черевної порожнини значно підвищується раніше появи клінічної картини у переважної кількості обстежених пацієнтів, що, на нашу думку, є достовірним критерієм ризику розвитку гнійно-запальних ускладнень. Це дозволяє говорити не тільки про діагностичну цінність

прозапальних цитокінів, а й про те, що вони є важливим критерієм прогнозування розвитку гнійно-запальних ускладнень. Таке співвідношення прозапальних цитокінів в крові хворих розцінювалося як лейкоцитарна депресія, що виражалось в пригніченні специфічного і неспецифічного захисту організму. Якщо врахувати, що при цьому одночасно зменшується вміст окремих популяцій Т-лімфоцитів, а також зростає секреція імуноглобулінів, і все це відбувається на тлі розвитку гнійно-запального процесу, то з великою часткою ймовірності можна говорити, що в такій ситуації існує загроза генералізації процесу. Це ще один аргумент на користь призначення пацієнтам групи ризику імуномодуючих препаратів

Таким чином, рівень прозапальних цитокінів IL-1 α , IL-1 β , IL-8 і TNF- α є високоефективним прогностичним і раннім діагностичним критерієм формування запальних інфільтратів черевної порожнини. Зниження рівня IL-1 β при одночасному збільшенні кількості IL-8 і TNF- α з високим ступенем достовірності свідчить про можливість виникнення запальних інфільтратів черевної порожнини із подальшим формуванням внутрішньочеревного абсцесу. При прогнозованому високому ризику комплексну медикаментозну терапію слід доповнювати імунокоректорами вторинного імунодефіциту. Необхідно продовжити дослідження протизапальних цитокінів з метою прогнозу перебігу гнійно-запальних процесів в органах черевної порожнини та вирішити питання про імунокорекцію та імуномодуляцію [158]

У роботі Демидова В. М вказано, що серед усіх досліджуваних цитокінів та факторів росту лише концентрація TNF- α зростала завчасно, що мало бути діагностичним критерієм можливості виникнення гострого панкреатиту. Отже, серед усіх випробуваних діагностичних засобів тільки зростання концентрації TNF- α можливо розглядати як найбільш вірогідний діагностичний критерій ранньої діагностики гострого панкреатиту [46, 47].

Одним із регуляторних механізмів у імунній системі є апоптоз. Найважливішим механізмом контролю над якістю і чисельністю клітин в багатоклітинних організмах є апоптоз, або програмована клітинна загибель [149]. До ряду сигнальних шляхів, через які реалізується апоптоз, відноситься протеоліз [114]. Відомо, що запуск програми, яка призводить до смерті клітини, може здійснюватися як специфічними сигналами (наприклад, цитокінами або гормонами), так і неспецифічними, серед яких важливим фактором є активні форми кисню, що зумовлюють апоптоз через ініціацію каспазного каскаду [149]. Участь в процесі апоптозу беруть протеїнази каспази та гранзими (фрагментини), кальпаїни, лізосомальні ферменти (еластаза, катепсин В, С, D) та інші [159].

З іншого боку, надлишкове накопичення протеїназ є одним із факторів, що переводить запальний процес на системний рівень, зумовлює порушення гомеостазу ензимів, розвиток патологічних зсувів в системі гемостазу сприяє розвитку гемодинамічних зрушень [62]. У фізіологічному стані протеїнази знаходяться під контролем інгібіторів, між якими існує рівновага. При патологічних процесах виникає дисбаланс між цими системами, що призводить до активації протеолізу та неконтрольованого його прогресування [152].

Одним із завдань нашого дослідження було проаналізувати зміни вмісту у сироватці крові одного з головних інгібіторів протеолізу - α_2 -макроглобуліну. α_2 -макроглобулін відіграє важливу роль у регуляції апоптозу. Макроглобулін є потужним інгібітором апоптозу, механізм дії якого полягає у блокуванні активності каспаз та зв'язування NO-синтази. За здатністю блокувати апоптоз нативний α_2 -макроглобулін перевершує антиоксиданти. Ймовірно, інгібування апоптозу досягається шляхом блокування активності каспаз та NO-синтази [75, 200].

Єдиним точно встановленим активатором біосинтезу α_2 -макроглобуліну на сьогодні є ІІ-6 [75]. Окрім функції інгібітору протеаз α_2 -макроглобулін виконує роль цитокіна, як інші цитокіни він синтезується в неактивному стані багатьма клітинами [200]. Антагоністом, який блокує синтез α_2 -макроглобуліну є трансформуючий фактор росту (TGF-1 β).

Найвища концентрація α_2 -макроглобуліну є у сироватці крові, порівняно з іншими біорідинами, а період виведення трансформованого α_2 -макроглобуліну не перевищує 1,5 хвилин. При запаленні відбувається активація неспецифічного протеолізу, що викликає посилену деградацію білків плазми крові, у тому числі інгібіторів протеїназ, а також білків клітинних мембран і сполучної тканини, що може призвести до пошкодження інтактних тканин і розширенню вогнища запалення. Таким чином, при патологічних станах відбувається надмірна активація протеолізу, яка супроводжується пригніченням антипротеїназної системи.

Найбільш універсальним механізмом регуляції протеолізу є контроль, який здійснюють інгібітори протеїназ. Інгібітори протеїназ відіграють важливу роль в обмеженні тканинного пошкодження протеолітичними ферментами лейкоцитів, що вивільняються при запаленні. Основним інгібітором плазми крові є альфа-1-антитрипсин, який становить 90-92% загальної антипротеїназної активності плазми крові і виконує провідну роль у гальмуванні тканинного протеолізу.

Інтенсивне специфічне споживання інгібіторів протеїназ активованими протеолітичними ферментами, а також неспецифічне їх руйнування внаслідок біодеградації і окиснення викликає зниження антипротеолітичного потенціалу організму. Все це призводить до порушення співвідношень активності процесів протеолізу та контролю цього процесу за допомогою інгібіторів протеолітичних ферментів. Встановлено, що в основі патогенезу багатьох захворювань лежить порушення балансу між активністю

протеолітичних ферментів та їх інгібіторів [127]. У свою чергу, дисбаланс протеїназ-інгібіторної системи, що виникає при різних патологічних станах, сприяє посиленню інтенсивності процесів ПОЛ, що ще більше підсилює надходження в кров лізосомальних ферментів, яким притаманний потужний деструктивний потенціал і які викликають активацію плазмових протеолітичних ферментів [306].

Імунна відповідь на інфекцію супроводжується зміною вмісту у сироватці крові білків гострої фази запалення, які синтезуються у печінці у відповідь на дію індукторів, (IL1, IL6, TNF- α). Стан плазмової гуморальної неспецифічної резистентності організму характеризує рівень С-реактивного протеїну (СРП), α 2-макроглобуліну (α 2-МГ), α 1-антитрипсину (α 1-АТ), фібриногену (ФГ). У наукових публікаціях, в основному, обговорюють зміни вмісту гострофазних білків у крові при легеневому туберкульозі, інформації про їх зміни при абдомінальному туберкульозі є обмаль. Тому метою нашої роботи було вивчення особливостей вмісту СРП, α 2-МГ, α 1-АТ та ФГ при абдомінальному туберкульозі.

Встановлено, що у хворих на АТ вміст СРП у крові був у 1,8 раза більше порівняно з контролем; концентрація α 2-МГ у 1,5 раза менше від контролю; вміст α 1-АТ на 28% більше від контролю ($p < 0,05$). Рівень ФГ становив був на 28% вищим від контролю.

При ГА вміст СРП був у 11 разів більше контролю та у 6,5 раза більше від показника при АТ. Концентрація α 2-МГ при ГА була нижчою від контролю та не відрізнялося від показника при АТ. Вміст α 1-АТ був вищим від контрольного значення та не відрізнявся від показника при АТ. Сироватковий фібриноген був на 36% більше контролю та на 18% більше ніж при АТ.

Збільшення концентрації у крові ФГ є адаптаційною реакцією на інфекцію і часто має транзиторний характер, однак порушує реологію крові і

може бути маркером розвитку гіперкоагуляції та ДВЗ синдрому. Альфа 1–антитрипсин є основним сироватковим інгібітором серинових протеїназ і, перш за все, еластази нейтрофілів. Пришвидшений його синтез зумовлений активацією локальних протеолітичних процесів, а ступінь підвищення характеризує характер перебігу захворювання. Для α 2-МГ характерне зниження концентрації у крові при вираженому запальному процесі. Отримані результати дослідження свідчать, що при ГА значно виражені зміни вмісту СРП та ФГ порівняно із АТ, що може бути використано у диференційній діагностиці.

Значним регуляторним потенціалом володіє NO. Оксид азоту регулює різноманітні метаболічні реакції, які забезпечують життєздатність і функціональну активність клітин організму. Його рівень залежить від функціонального стану імунної системи, зокрема від продукції прозапальних цитокінів, які є стимуляторами активності NO-синтази та імунної відповіді. Фізіологічний вплив оксиду азоту має дозозалежний характер [174]. Дані літератури про включення плазмової концентрації NO у патогенез інфекційного процесу, туберкульозного, зокрема є неоднозначними [78]. Оскільки оксид азоту прямо і опосередковано впливає на запалення, а також відіграє роль у сприйнятті болі, то зростає інтерес до вивчення його ролі в хронічному запаленні. Це стало підставою проведених досліджень метаболізму оксиду азоту при абдомінальному туберкульозі.

У результаті досліджень встановлено, що у хворих на ГФА активність сумарної NOS перевищувала показник групи здорових осіб на 32 %; у хворих на ГГА - на 53%, у хворих на АТ – на 26% більше ніж в контролі ($p < 0,05$). Активність iNOS у хворих на ГФА була удвічі, у хворих на ГГА - у 3,9 разів, а у хворих на АТ - у 2,3 разів більше за контроль ($p < 0,05$). Вміст стабільних метаболітів NO у крові хворих на ГФА був у 1,8 разів, при ГГА – у 2,3 разів, при АТ – у 1,9 разів більшим від контроль. Встановлено, що підвищення

відбувалося за рахунок зростання пулів стабільних метаболітів NO - нітриту (NO_2) та нітрату (NO_3^-), з переважанням нітритів. Таким чином, дослідженнями встановлено активацію NO-синтази і збільшення рівня стабільних метаболітів NO, найбільш виражені при ускладнених та деструктивних формах запалення ОЧП, що свідчить про участь патогенетичну роль оксиду азоту і можливість використання показників у диференційній діагностиці форми запального процесу. Ще один блок результатів, які ми отримали, переконливо свідчить про те, що визначення активності NO-синтази може бути одним із неспецифічних методів діагностики активності запального процесу. Цитотоксичні ефекти NO при запаленні пояснюються збільшенням кількості пептиду, асоційованого з геном кальцитоніну, котрий є цАМФ-залежним судиннорозширюючим агентом [108]. Враховуючи дані [108], а також результати спостережень [270], можна припустити, що дія NO в опосередкуванні запальних реакцій є вторинною, оскільки саме чисельні біологічні субстанції, наприклад, IL-1, інтерферон-гама, TNF- α , ліпополісахариди грамнегативних бактерій, тощо, прискорюють синтез та підвищують активність ключового ферменту синтезу NO [47]. З іншого боку відомо, що IL-10 є інгібітором функцій макрофагів, знижує їх чутливість до IFN- γ , знижує їх мікробоцидні властивості знижуючи активність індукцибельної NO-синтази [288]. Демидов В.М. довів, що саме через вторинність патофізіологічних та патобіохімічних ефектів NO по відношенню якнайменше до системи протизапальних цитокінів пояснюється відсутність впливу блокування синтезу оксиду азоту на зменшення концентрації TNF- α та IL-1 у щурів при експериментальному панкреатиті [47].

При запаленні активуються процеси вільно радикального окислення і зниження активності антиоксидантної системи. Надлишкове утворення

активних форм кисню є причиною інтенсифікації процесів ПОЛ, що у свою чергу призводить до пошкодження мембран клітин і їх загибелі. Крім того продукти ПОЛ – альдегіди, кетони, діє нові кон'югати, низькомолекулярні кислоти є дуже токсичними сполуками для клітинних структур, сприяють ендотоксикозу і як наслідок – токсичне ушкодження клітин.

Наростання ендогенної інтоксикації призводить до формування оксидативного стресу, який проявляється на організменному, тканинному, клітинному рівні. Важливу роль лабораторні дані, а саме, динаміка лейкоцитозу, ШОЄ, білірубіну, загального білка, сечовини, відіграють у ранньому післяопераційному періоді для виявлення гнійно—септичних ускладнень [120]. Однією з провідних причин високої летальності при у хворих хірургічного профілю є перитоніт та ендогенна інтоксикація [34]

Синдром ендогенної інтоксикації розвивається у відповідь на підвищене утворення або недостатньо швидко інактивацію активних форм кисню і вільних радикалів. Джерелом реактивних форм кисню є активані нейтрофіли та моноцити у вогнищі запалення. Під час запального процесу відбувається також внутрішньо судинна активація фагоцитів, що також може бути внеском у інтенсифікацію вільнорадикальних процесів. Утворення реактивних форм кисню у нейтрофілах крові ми вивчали цитохімічних методом із застосуванням тетразолію нітросинього (НСТ-тест). У результаті досліджень встановлена активація метаболічної активності нейтрофілів крові при гострих захворюваннях органів черевної порожнини та абдомінальному туберкульозі, найбільш виражена при деструктивних формах запального процесу.

На тлі нейтрофіліозу та інтенсифікації окисно-відновних процесів у нейтрофілах крові при гангренозній формі гострого апендициту спостерігається і найвищі значення показників вмісту МСМ у крові та переважання токсичної фракції МСМ₂₅₄, що є лабораторним підтвердженням

деструктивних змін при гангренозній формі запалення ОЧП. У пул МСМ, які вимірювали при довжині хвилі 254 нм та 280 нм, входять продукти деградації білків, обміну пуринів, продукти розпаду мембран клітин. У крові МСМ можуть відображати як процес деструкції у тканинах при запаленні, так і процеси токсичного внутрісудинного ушкодження клітин крові, ендотелію при інтенсифікації процесів ПОЛ. МСМ також можуть бути причиною структурних змін мембран клітин із наступною їх деструкцією.

Результати наших досліджень підтверджують результати вивчення ендогенної інтоксикації при перитоніті, який є дуже важким гнійно-септичним ускладненням запальних процесів червоної порожнини [101]. У роботі показано, що у зв'язку з активацією процесів білкового катаболізму і зниженням функцій екскреторної функції нирок, відмічено вірогідне збільшення в сироватці крові сечовини. Автори вважають, що найбільшу діагностичну цінність має рівень МСМ в сироватці крові, який знаходиться в корелятивній залежності від стадії перитоніту та від характеру захворювання, яке є причиною перитоніту.

Активний запальний процес завжди асоційований із утворенням ауто токсинів (або вторинних ендотоксинів) у ролі яких можуть виступати МСМ – метаболіти серед яких багато продуктів протеолізу [11, 162]. Ці речовини викликають патофізіологічні зміни на молекулярному, клітинному, системному рівнях, що має вплив на перебіг запального процесу. МСМ здатні з'єднуватися і блокувати рецептори клітин, що призводить до зміни їх метаболізму, до посилення апоптозу. Зокрема, було встановлено взаємозв'язок між зростанням вмісту у крові МСМ і підвищенням показників апоптозу лейкоцитів крові при раку молочної залози [11]. За даними спеціалізованої літератури при ЕІ спостерігають виражені зміни імунного статусу: пригнічення неспецифічного імунітету, зниження функцій фагоцитозу, пригнічення здатності лімфоцитів до бласттрансформації,

декомпенсація лімфоїдної системи [162]. Перелічені ефекти викликані токсичним впливом медіаторів ЕІ на процеси імуногенезу, гемопоезу. З іншого боку, активовані клітини імунної системи, особливо нейтрофіли, відіграють значну роль у розвитку ендогенної інтоксикації. Зокрема, гідролази, протеази, вивільнені з активованих клітин, деривати поліморфноядерних лейкоцитів після їх загибелі, цитокіни, активні форми кисню, відіграють провідну роль у розвитку як імунної компоненти інтоксикації, так і через запуск процесів окислення і утворення токсичних метаболітів (ПОЛ, малоновий диальдегід) та руйнування клітинних мембран, утворення МСМ – у формуванні метаболічної інтоксикації.

Одним із високотоксичних метаболітів, який є біохімічним маркером інтоксикації є білірубін. Вважають, що рівень білірубіну вище 30 ммоль/л має виражений мембранотоксичний ефект. При ендогенній інтоксикації білірубін погано зв'язується з білками внаслідок можливої гіпоальбумінемії.

У результаті проведених досліджень встановлено, що при ГКХ встановлено високий вміст білірубіну у крові, що є свідченням розвитку ендогенної інтоксикації. Найвища концентрація білірубіну у крові ($182,02 \pm 3,07$ ммоль/л) визначалася у групі осіб з ГКХ, ускладненим жовчним перитонітом (сепсисом), за рахунок прямої фракції ($148,16 \pm 1,36$ ммоль/л). Високий сироватковий рівень загального білірубіну в крові при гострому калькульозному холециститі обумовлений обтурацією жовчновивідних шляхів, яка викликає блок відтоку жовчі, жовчну гіпертензію та холемію, стає причиною розвитку неспецифічного синдрому ендогенної інтоксикації, який здатен до прогресування [31, 480].

Підвищений рівень білірубіну у крові також встановлений для деструктивних форм гострого апендициту. Так при ГФА вміст загального білірубіну перевищував контрольне значення на 54%, а при гангренозній формі – у 2 рази. При гангренозній формі запалення підвищення білірубіну у

крові пов'язане, в основному, із підвищенням непрямої фракції білірубіну. Так при ГГА вміст прямого білірубіну був у 2,3 рази більше від показника при ГФА ($p < 0,001$). Дослідженнями останнього десятиліття доведено, що гіпербілірубінемія, особливо із збільшеним рівнем прямого білірубіну, може розглядатися як важливий маркер простого і ускладненого апендициту [295, 281], і особливо бути предиктором перфоративного апендициту [329]. Цей маркер вважається більш специфічним ніж загальна кількість лейкоцитів і вміст СРП, однак є менш чутливим [281].

Таким чином, підвищений вміст у крові білірубіну є специфічним маркером гострого апендициту, особливо перфоративного, і деструктивних форм, від інших форм гострого запалення ОЧП, особливо тих, що не потребують оперативного втручання, що підтвердили результати наших досліджень.

У літературі описано кілька механізмів виникнення гіпербілірубінемії при системному інфекційному процесі. Підвищення рівня білірубіну дає гемоліз еритроцитів і асоційований він із бактеріями, зокрема із *Escherichia coli*. Інший механізм - зниження функції печінки і каналцевої екскреції жовчі, пов'язаної з ендотоксемією. Зокрема, бактерійний ендотоксин викликає асоційоване із цитокінами пригнічення транспорту жовчних кислот що призводить до холестазу [295]. *Escherichia coli*. найчастіше висівається при гострому апендициті. Тобто підвищення білірубіну у крові найчастіше є результатом бактеремії та ендотоксимії, які можуть бути як при простому так і при ускладнених та деструктивних формах гострого апендициту.

При абдомінальному туберкульозі також спостерігається продукція цитокінів під дією мікобактерії, що може сприяти розвитку синдрому холестазу і підвищення рівня білірубіну крові за рахунок прямої фракції. Нами показано, що у хворих на АТ спостерігається тенденція до підвищення

рівня білірубину і саме за рахунок прямої фракції, у той час як рівень непрямого білірубину, який відображає процес гемолізу не відрізнявся від контрольного значення. Оpubліковані роботи, які свідчать, що при перитоніті туберкульозної етіології спостерігається анемія, тяжкість якої залежить від тривалості та поширення специфічного запального процесу. Пришвидшеному руйнуванню еритроцитів при цьому сприяють сповільнене їх дозрівання, гіпоксія, пригнічуючи дія нейтрофілів. Еритроцити швидше лізують при адсорбуванні імунних комплексів. У таких випадках не допомагає корекція анемії з допомогою гемотрансфузії [176].

Також при ускладнених формах АТ спостерігається виражена диспротеїнемія із гіпоальбумінемією більше 30%, що значно знижує здатність зв'язування та виведення токсичного непрямого білірубину. В нашій роботі показано, що у хворих на АТ

Є цікаві дослідження про роль білірубину у регуляції запалення висвітлені у роботі [469]. білірубін здатний пригнічувати запальну відповідь через запобігання міграції лейкоцитів у тканини у наслідок пошкодження сигнального шляху за участю VCAM-1. У цьому процесі білірубін задіяний у внутрішньоклітинних Оксидно-відновних процесах через дію білірубінредуктази, зв'язування реактивних форм кисню, і як наслідок, інгібування ретракції ендотелію і трансміграції нейтрофілів. Таким чином, показана роль білірубину, як клітинного пермеабілізатора, та антиоксиданта.

На нашу думку, базуючись на дослідженнях останніх років та власних, білірубін бере участь у патогенезі запалення ОЧП, як імуномодулятор та компонент ендогенної інтоксикації в залежності від концентрації. При високій концентрації білірубину він має високотоксичний ефект на мембрани клітин, одночасно сприяючи зниженню трансміграції у зону запалення нейтрофілів.

Визначення стану ендогенної інтоксикації тісно пов'язане із встановленням стану природних детоксикаційних систем: монооксигеназної, імунної та видільної, які тісно пов'язані між собою. Гепатоцити, які беруть активну участь у детоксикації низькомолекулярних речовин, ксенобіотиків, синтезують альбумін – основний білок плазмової детоксикації, який подібний до імуноглобулінів, але з меншою специфічністю. У контексті інтоксикації імуноглобуліни можна розглядати, як систему детоксикації антигенів, які є чинниками імунної інтоксикації. Зменшення концентрації загального білка за рахунок альбумінової фракції є відображенням використання альбуміну при зв'язуванні та видаленні токсинів.

Отримані результати наших досліджень свідчать про ймовірне використання альбуміну у процесах детоксикації на тлі підвищеного вмісту білірубину та активне залучення печінки у процес детоксикації при ускладнених формах запалення ОЧП. Особливо зміни виражені при ГКХ, що може бути також пов'язане із зменшенням білок-синтетичної функції печінки на тлі пошкодження гепатоцитів. Тенденція до зниження вмісту альбуміну у крові при гангренозній формі запалення також може бути пов'язана із ушкодженням гепатоцитів і зниженням синтезу білка на тлі ендогенної інтоксикації, зумовленої збільшенням продуктів розпаду тканин, та вивільнення цитотоксичних продуктів активованими гранулоцитами та їх дериватами. Крім того, цитокіни зумовлюють холестааз, який також може мати гепатотоксичний ефект. Виникнення ЕІ при різних патологічних станах є однотипним процесом зумовленим наявністю вогнища запальної деструкції тканин, ішемізованих тканин, зон природної вегетації мікрофлори в організмі [162].

Усі досліджувані показники функціонального стану імунної системи були порівняні між досліджуваними групами і контрольними значеннями. Для виділення певних імунних механізмів в патогенезі запалення ОЧП за

різних форм запалення було проведено факторний аналіз даних. У результаті було виділено для кожної форми запалення кілька факторів, які описують дисперсію у групах і дають нам уявлення про механізми патогенезу.

Охарактеризувати ці групи показників, об'єднаних у факторах можна так:

1 група показників – це «Фактор 1» при усіх формах запалення. Об'єднує кількісні показники клітинного неспецифічного та специфічного імунітету, співвідношення між клітинними компонентами, гуморальні показники і відображає першочергове залучення до патологічного процесу ефекторної клітинної ланки імунної системи.

2 група показників - це інші фактори, які включають цитокіни, які беруть участь у регуляції імунної відповіді.

Для гострого мезаденіту, який представляє гострий неспецифічний запальний процес у Факторі 1 було об'єднано більше 20 показників, які репрезентують клітинну ланку вродженого та набутого імунітету.

До другого фактора увійшли Т-лімфоцити, як представники клітинної регуляції імунної відповіді. До фактора 3 увійшов інтерлейкін 8, який регулює активність нейтрофілів.

Подібно до гострого мезаденіту для опису механізмів імунної відповіді при флегмонозному запаленні було виділено 5 факторів. Відповідно Фактор 1 – ефекторний, Фактор 2 (об'єднує інтерлейкіни 8 та фактор некрозу пухлин альфа) – регуляція неспецифічного імунітету; фактор 3 (об'єднує інтерлейкіни 2 та його співвідношення із інтерлейкіном 4) – регуляція специфічної клітинної імунної відповіді; фактор 4 (інтерлейкіни 1, 17, 10 і 4) відображає протизапальну цитокінову регуляцію імунної відповіді; і фактор 5 (інтерлейкіни 6) – регуляція на органному рівні імунної відповіді, беручи до уваги його плеiotропні властивості, запус синтезу білків гострої фази імунної відповіді.

Гангренозне запалення було представлено трьома факторами. Фактор 1 об'єднав усі показники функціональні, ефекторні. Фактор 2 об'єднав ЦІК та інтерлейкіни 8 – регуляція неспецифічного імунітету, фагоцитозу, активація нейтрофілів. Фактор 3 представлений одним показником – фактор некрозу пухлин альфа. Факторний аналіз показав, що TNF-а є ключовим цитокіном гангренозного запалення.

Абдомінальний туберкульоз, як хронічний запальний процес, був представлений двома факторами. Фактор 1 – ефекторний (об'єднав поряд з клітинними факторами імунітету також цитокіни). Цей фактор має значну вагу у поясненні дисперсії, і така комбінація клітинні фактори+цитокіни може свідчити про хронічний запальний процес. Фактор 2 (об'єднав інтерлейкін 8 та ІСЛЕ) і є регуляторним для неспецифічного імунітету, можливо вказує те, що неспецифічна резистентність є лімітуючим фактором у патогенезу АЗ.

Таким чином у результаті дослідження функціонального стану імунної системи за допомогою факторного аналізу було виділено імунні механізми в патогенезі гострого та хронічного запалення ОЧП. Хоча патологічні процеси різної етіології мають свої особливості на рівні організму, на базових рівнях функціонування імунної системи, спостерігаються однотипні відповіді на дію пошкоджуючих факторів різної етіології.

Пошкодження, спричинені інфекційними агентами, травмами ведуть до активації клітинної та гуморальної імунної відповіді. Відмінності між різними формами запалення існують на рівні регуляції імунної відповіді. У регуляцію залучені цитокіни та Т-хелпери. У випадку розвитку деструктивної форми запалення центральним регулятором виступає фактор некрозу пухлин альфа. При неускладеному перебігу запалення – інтерлейкіни 1, 2, 4, 10. В усіх випадках центральним регулювальним цитокіном для неспецифічного імунітету є інтерлейкін 8. Для абдомінального туберкульозу характерна тісна

взаємодія клітин-ефекторів та цитокінів, а ключову роль відіграє інтерлейкін-8.

Отже, вивчення функціонального стану імунної системи має бути невідомою складовою оцінки інтенсивності запалення при патологічних процесах.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене нове вирішення важливої наукової проблеми, яка полягає в з'ясуванні імунних механізмів у патогенезі гострого неспецифічного запалення та хронічного специфічного (туберкульозного) запалення органів черевної порожнини. Виявлено патогенетичні взаємозв'язки між функцією імунної системи та ендогенною інтоксикацією при різних формах запалення. Вирішене важливе науково-практичне завдання – удосконалення диференційної діагностики різних форм запалення органів черевної порожнини шляхом виявлення високоінформативних маркерів функціонування імунної системи при гострих і хронічних запальних процесах.

1. Встановлено, що гострі неспецифічні неускладнені запальні абдомінальні захворювання перебігають на тлі адаптаційних реакцій еустресу (реакції спокійної та підвищеної активації) та реакції орієнтування, а інтегральні гематологічні індекси неспецифічної резистентності: індекс адаптації та індекс співвідношення нейтрофілів до лімфоцитів відрізнялися від контролю на 25% ($p < 0,05$). При ускладнених формах гострого запального процесу встановлена більша частота виявлення несприятливих адаптаційних реакцій дистресу та зміни індексів у 2-5 разів порівняно з контролем ($p < 0,05$). При хронічному специфічному запаленні (абдомінальний туберкульоз) переважають загальні неспецифічні адаптаційні реакції спокійної та підвищеної активації, індекси неспецифічної резистентності наближені до значень контролю.

2. У хворих на гострі неспецифічні запальні захворювання органів черевної порожнини та абдомінальний туберкульоз виявлено формування Т-клітинного імунодефіцитного стану з активацією гуморальної та кілерної ланок імунітету, найбільш виражене при деструктивних та ускладнених формах запалення. Індекси LNKI, LTI, LBI відрізнялися від контролю у 1,5-2 рази ($p < 0,05$). Факторний аналіз підтвердив високу інформативну цінність

показників клітинного імунітету на підставі виявлення тісних зв'язків із $r > 0,7$ для абсолютних значень усіх субпопуляцій лімфоцитів та їх індексів.

3. Доведена ефективність дослідження активаційних процесів в імунній системі із одночасним визначенням експресії диференціувальних та функціональних активаційних маркерів лімфоцитів та їх співвідношення. Встановлено підвищення експресії активаційних антигенів CD25, CD95, CD23 на лімфоцитах крові та виявлені відмінності у їх співвідношенні при різних формах запалення органів черевної порожнини. Доведено, що при гострих неускладнених запальних процесах співвідношення CD25/CD95 було нижчим на 8-25% ($p < 0,05$), а при ускладнених формах запалення (гнійно-септичним, деструктивним процесом) - нижчим на 55-65% ($p < 0,05$) порівняно з показником контролю, що свідчить про переважання процесів активації апоптозу над проліферацією. При абдомінальному туберкульозі співвідношення CD25/CD95 не відрізнялося від контролю. В усіх досліджуваних групах хворих відносна кількість CD23⁺лімфоцитів у крові була вищою від контролю більш ніж утричі ($p < 0,05$), а співвідношення CD19⁺/CD23⁺ було зниженим і найнижче значення спостерігалось при абдомінальному туберкульозі (у 4,3 раза нижче порівняно із контролем).

4. Встановлено, що при гострих неспецифічних запальних захворюваннях переважала активація Th1 над активацією Th2, Th17 типу та Treg, що підтверджується переважанням вмісту IL-2 над вмістом IL-10 та IL-4. Показано, що при флегмонозній формі запалення співвідношення IL-2/IL-4 було у 4 рази вищим, а при гангренозній – у 57,7 рази вищим порівняно із контролем ($p < 0,05$), що є свідченням істотної активації Th1 при гангренозному запаленні порівню із флегмонозним, переважання клітинної імунної відповіді, активації цитотоксичних лімфоцитів та посилення проліферативних процесів лімфоцитів. Показано, що провідним патогенетичним фактором деструктивного процесу при гангренозному запаленні є підвищення продукції TNF- α (вміст був більшим у 7,05 рази), а імуносупресії – посилення синтезу IL-10, вміст якого

становив 915% від контролю ($p < 0,05$). Абдомінальний туберкульоз супроводжується істотним підвищенням вмісту IL-2 при збільшенні рівнів IL-10 та TGF- β_1 , що є підставою для диференційної діагностики даних захворювань. Факторний аналіз виділив IL-2 та TNF- α як фактори, які визначають вектор запалення.

5. У результаті досліджень встановлено підвищення у крові концентрації основних гуморальних факторів імунної системи: фібриногену, С-реактивного протеїну та α_1 -антитрипсину і залежність їх вмісту від форми запального процесу. Встановлено істотне зниження концентрації α_2 -макроглобуліну (у 3 рази ($p < 0,05$)) при деструктивному запаленні. Доведено, що на тлі збільшення вмісту α_1 -антитрипсину та зниження α_2 -макроглобуліну не виявлено вірогідної відмінності індексу інгібування з контролем, що свідчить про компенсаторне напруження в системі інгібіторів протеїназ крові і достатній рівень їх нейтралізації, навіть в умовах деструктивних форм запалення. Індекс активності запалення був істотно нижчим у хворих на деструктивні форми запалення (у 4,2 рази при гострому флегмонозному апендициті та у 6,7 рази при гострому гангренозному апендициті ($p < 0,05$)) порівняно із контролем, що свідчить про розвиток системної запальної відповіді. При абдомінальному туберкульозі значно нижчі показники вмісту С-реактивного протеїну (у 11 разів) та фібриногену (у 2 рази), індекс активності запалення у 5 разів нижчий порівняно із гангренозним запаленням ($p < 0,05$), що може бути використано у диференційній діагностиці.

6. Аналіз функціональної активності нейтрофілів у хворих на гострі абдомінальні захворювання виявив зниження показників фагоцитарної активності одночасно зі значним посиленням киснезалежної і кисненезалежної цитотоксичності, особливо виражених при деструктивних формах гострого запалення та при абдомінальному туберкульозі. Зниження фагоцитарної активності, у сукупності з посиленням кисневого метаболізму, вказує на прозапальну поляризацію нейтрофілів.

7. Встановлено підвищення вмісту у крові хворих на запалення органів черевної порожнини маркерів ендогенної метаболічної (молекули середньої маси, білірубін) та імунної (циркулюючі імунні комплекси) інтоксикації, яке не залежить від етіологічних чинників, а залежить від тяжкості патологічного процесу. У хворих на ускладнений перебіг запалення на тлі наростаючої ендогенної інтоксикації встановлено зниження концентрації загального білка та альбуміну (більше ніж на 40%), як основного білкового фактора детоксикації при метаболічній інтоксикації. Співставлення біохімічних та імунних маркерів інтоксикації на підставі обчислення імуно-метаболічного індексу інтоксикації є більш інформативним, ніж вивчення окремих показників, оскільки дає можливість визначити вклад у синдром інтоксикації біохімічних та імунних механізмів.

8. Встановлено активацію NO-синтази за рахунок індукцибельної ізоформи та збільшення рівня стабільних метаболітів оксиду азоту найбільш виражену при деструктивних формах гострого запалення органів черевної порожнини (активність більша на 53% ($p < 0,05$)).

9. Виявлені кореляційні зв'язки між рівнями цитокінів, показниками клітинного та гуморального імунітету, які свідчать, що при хронічному туберкульозному запальному процесі органів черевної порожнини збільшується кількість сильних кореляційних зв'язків порівнянно з гострим флегмонозним запаленням. Встановлено, що при гангренозному запаленні втрачається гнучкість системи, і наявна дизрегуляція імунних процесів, їх розбалансованість, у той час, як при флегмонозному запаленні існує певна спряженість. Виділено «Фактори», які об'єднують показники клітинного імунітету та цитокіни, що дозволяє диференційовано охарактеризувати механізми імунної відповіді за умов гострого та хронічного запалення органів черевної порожнини.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авербах М. М. Туберкулезная гранулема. Современный взгляд на иммуногенез и клеточный состав / М. М. Авербах // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – 36. – С. 3-9.
2. Агаджанян Н. А. Адаптация и резервы организма. - М.: ФиС, 1983. - 176 с.
3. Адаптационные реакции и уровни реактивности как эффективные диагностические показатели донозологических состояний / Л. Х. Гаркави, Г. Н. Толмачов, Н. Ю. Михайлов [и др.] // Вестник южного научного центра РАН. – 2007. – Т. 3, №1. – С. 61-66
4. Активність аргінази в лімфоцитах периферичної крові хворих на ревматоїдний артрит та анкілозивний спондилоартрит / Н.Е. Личковська Р.В. Фафула, У.П. Єфремова, З.Д. Воробець // Світ медицини та біології. – 2011. - № 2 . - С. 125-129
5. Анализ корреляционных связей показателей иммунограммы и адаптационного индекса у больных раком различной локализации и здоровых доноров /[Е.Н. Кологривова, Я.В. Кухарев, Д.А. Шишкин, М.Н. Стахеева и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2005. - №2(1). – С. 30-33
6. Антибактеріальна терапія гострого холециститу та холангіту / Ю.М. Степанов, І. Ю. Скирда, В. М. Гладун // Гастроентерологія -2015.-Т.56, №2 (55) -С.108-118.
7. Апоптоз в иммунологических процессах / Р.И. Сепиашвили, М.Г. Шубич, Н.В. Колесникова [и др.] // Аллергология и иммунология. – 2000. - №1(1). – С. 15–23.
8. Армякина О.Л. Выявление абдоминального туберкулеза в лечебных учреждениях общей сети и специализированной службы / О.Л. Армякина, Л.Н. Сивоненкова // Клиническая медицина. – 2010. – 32. – С. 53-57.
9. Баевский Р.М. Проблема здоровья и нормы: точка зрения физиолога // Клиническая медицина. - 2000. - №4. - С. 59-64.
10. Антимикробные стратегии нейтрофилов при инфекционной патологии

/ Б.Г. Андрюков, Л.М. Сомова, Е.И. Дробот и др. // Клиническая лабораторная диагностика. - 2016. – Т. 61, №12. – С. 825-830.

11. Барська М. Апоптоз лейкоцитів крові хворих на рак молочної залози / М.Барська, В.Савран, Р.Стойка // Вісник Львівського університету. Серія біологічна. – 2016. – Вип.. 73. – С. 17-21

12. Барышников А.Ю. Иммунологические проблемы апоптоза / А.Ю. Барышников, Ю.В. Шишкин. - М.: Эдиториал УРСС, 2002. – 309 с.

13. Батыров Ф.А., Хоменко В.А., Шмакова Л.Н. Эпидемиология внелегочного туберкулеза // Проблемы туберкулеза.—2003.— № 8.— С. 49-50.

14. Белецкий И.П. Пути передачи цитотоксического сигнала рецепторами семейства TNF-Rs / И.П. Белецкий, А.Б. Мошникова // Биохимия. – 2002. – Т.67, вып. 3. – С. 343-353.

15. Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы / Н.М. Бережная // Цитокины и воспаление. – 2007. – Т.6, №2. – С. 26-43 .

16. Бехало В.А. Регуляция врожденного иммунного ответа в очаге хронического воспаления (обзор литературы) / В.А. Бехало // Иммунология. – 2009. – № 3. – С.184–189.

17. Биомаркеры деструктивных процессов в сыворотке крови больных шизофренией / А.С. Бойко, С.А. Иванова, А.В. Щемке [та ін.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2015. – Т.12(1). – С. 56-61

18. Білоокий В. В. Роль імуноглобуліну М крові за I ступеня тяжкості перебігу гострого холециститу, ускладненого місцевим перитонітом / В. В. Білоокий, Ю. Є. Роговий // Буковинський медичний вісник. – 2007. – Т.11, № 2. -С. 11 – 14.

19. Богдановська Н.В. Особливості обміну аргініну й синтезу оксиду азоту в юнаків при адаптації до фізичних навантажень у тренувальному та змагальному періоді / Н.В. Богдановська, А. В. Коцюруба, М.В. Маліков // Фізіологічний журнал. - 2011. – Т. 57, №1. – С. 37-40.

20. Боровиков В. STATISTICA: искусство анализа данных на компьютере. Для профессионалов.— СПб: Питер, 2001.—656 с.
21. Бортулев П. И. Острый неспецифический мезаденит у детей / П.И. Бортулев, В. В. Нескучаев // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2009. - №1. - С.83–84
22. Бурлака О.В. Динаміка стану стрес-реалізуючих систем та процесів адаптації у пацієнток з дисгормональними порушеннями репродуктивного здоров'я на тлі використання лікувальних фізичних чинників / О.В.Бурлака // Медична гідрологія та реабілітація. - 2012. - Т.10,№2. - С. 5-12.
23. Бурневич С. З. Факторный анализ результатов хирургического лечения больных стерильным панкреонекрозом // Анналы хирургической гепатологии. – 2004. - Т. 9, №1. - С. 135-141.
24. Бутов Д.О. Вплив поліморфізму генів IL-2, IL-4, та IL-10 на синтез цитокінів венозної крові у хворих при рецидиві туберкульозу легень на фоні стандартної терапії /Д.О.Бутов // Український пульмонологічний журнал. – 2015. - №1. – С. 15-17
25. Буценко В.М., Куніцький Ю.Л., Христуленко А.О. Діагностика та хірургічна тактика гострого апендициту у хворих похилого та старечого віку // AML . – Том XV. № 2. – 2011. – С.35-36.
26. Васильева Р.И., Иванова И.А., Тюкавкина С.Ю. 2. Кооперативное взаимодействие моно- и полинукле-арних фагоцитов, опосредованное моно- и нейтрфи-локинами // Иммунология.-2000.-№5.-С.11-17
27. Василюк М. Д. Особливості відповіді клітинного імунітету організму у хворих на гострий калькульозний холецистит, ускладнений приміхуровим інфільтратом / М. Д. Василюк, С. М. Осадець // Шпитальна хірургія. – 2008. – №3. – С. 106 – 108.
28. Василюк М. Д. Стан імунної реактивності організму при розлитому перитоніті на тлі гострого холециститу і його хірургічне лікування / М. Д. Василюк, І. В. Біцька // Клінічна хірургія. – 2006. – № 11– С. 9 – 10.

29. Вміст молекул середньої маси та циркулюючих імунних комплексів у крові хворих на гострий апендицит та абдомінальний туберкульоз у комплексній оцінці ендогенної інтоксикації / В.М. Акімова, Н.Є. Лаповець, О.П. Цимбала, Л.Є. Лаповець // Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. - 2017. - №4. – С. 52-56.

30. Видовий склад та популяційний рівень мікрофлори хробакоподібного відростка хворих на абдомінальний сепсис у наслідок деструктивного апендициту / В.П. Польовий, Р.І. Сидорчук, А.С.Паляниця, та ін // Клінічна та експериментальна патологія. – 2011. - Том X, №4 (38). - С.182.

31. Визначення ендотоксикозу при жовчному перитоніті / В. В. Білоокий, М. М. Гресько, О. В. Білоокий [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2011. – Т.15, № 2. – С.146 – 147.

32. Визначення цитокінів IL10, IFN γ та TNF R1 в оцінці функціонального стану імунної системи ВІЛ інфікованих дітей / Ю.С. Степановський, Б.В. Донської [та ін.] // Современная педиатрия. - 2012. - №6(46). - С. 103-108.

33. Гарбуз А.Е. 3. Современное состояние проблемы по внелегочному туберкулезу // Проблемы туберкулеза.-2998.-№2.-С.32-33.

34. Гаркави Л.Х. Активационная терапия / Л.Х. Гаркави. - Ростов н/Д: Изд-во Рост. ун-та. - 2006. - 256 с.

35. Гаркави Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия / Л.Х. Гаркави, Е.Б.Квакина, Т.С.Кузьменко. - М.: Имедис, 1998. - 654 с.

36. Гнатко О.П., Чумак А.А., Юкало В.Є. Характеристика цитокінового профілю у жінок, що хворіють на туберкульоз статевих органів // Імунологія та алергологія. Наука і практика. – 2010- -№ 1. – С. 89 – 94.

37. Гончар М.Г. Діагностична лапароскопія у диференціальній діагностиці гострого апендициту / М.Г. Гончар, О.В. Пиптюк, О.Ю. Атаманюк // Український Журнал Хірургії. – 2009. - № 2. – С. 41-42.

38. Гриневич Ю.А., Алферов А.Н. Определение иммунных комплексов в крови онкологических больных // Лабораторное дело. – 1981. - №8. – С. 493-495.

39. Гулюк А.Г. Взаимосвязь маркеров остеогенеза и процессов посттравматической регенерации альвеолярной кости крыс / А.Г.Гулюк, Е.В.Железин //Фундаментальные исследования. – 2013. - №7, часть 3. – С. 534-539.
40. Гумен А.В. Цитотоксическая активность натуральных киллерных клеток селезенки крыс при стрессе и ее коррекция короткими иммуномодулирующими пептидами / А.В. Гумен, С.Н. Шанин, И.А. Козинец // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т.5, №2. – С.37-41.
41. Гусакова Н.В. Нейтрофильные экстрацеллюлярные сети: биологическая роль, методы определения / Н.В.Гусакова, И.А.Новикова // Лабораторная диагностика. Восточная Европа. – 2014. - №1 (09). – С. 96-104
42. Гусев Е.Ю. Системное воспаление с позиции теории типового патологического процесса / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев // Цитокины и воспаление. – 2007. - №4. – С. 9-21.
43. Гусев Е.Ю. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 1. Общая характеристика процесса / Е.Ю. Гусев, В.А. Черешнев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2012. - №4. – С. 3-12.
44. Давиденко В. Б. Синдром "острого живота" у детей / В. Б. Давиденко // Медицина неотложных состояний. – 2006. - № 6 (7). - С.109–111
45. Дальнова Т.С. Клинико-диагностическое значение изменений показателей лейкоцитарной формулы и абсолютного содержания лейкоцитов отдельных видов в периферической крови / Т. С. Дальнова, С. Г. Василиу-Светлицкая // Лабораторная диагностика. Восточная европа. – 2013. – № 1(05). – с. 116-129.
46. Демидов В. М. Роль эндогенного окислу азота в патогенезі периферичної полінейропатії при цукровому діабеті у щурів / В. М. Демидов, К. В. Лупанов, Є. М. Розумна // Одеський ме-дичний журнал. – 2003. –№ 1. – С. 30–33.

47. Демидов В. М. Клініко-теоретичне обґрунтування методичних аспектів ранньої діагностики гострого панкреатиту / В. М. Демидов, С. М. Демидов // Український журнал «ХІРУРГІЯ ДОНБАСУ» - 2012. – Т.1, №1. – С. 24-33
48. Демьянов А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т.2, №3. – С. 20-35.
49. Джумабаев Э.С. Острый катаральный аппендицит: нужна ли аппендэктомия / Э.С. Джумабаев, О.А. Ахлиддинов // Хирургия. – 2004. – № 2. – С. 69-72.
50. Дзугкоев С.Г. Механизмы развития эндотелиальной дисфункции и перспективы коррекции / С.Г. Дзугкоев, И.В. Можаяева, Е.А. Такоева, Ф.С. Дзугкоева, О.И. Маргиева // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4. – С. 198-204. 19.
51. Диагностика и лечение внелегочного туберкулеза / Е.А. Гарбуз, В.С. Баринов, В.А. Хомченко // Проблемы туберкулеза. – 2002. - № 9.- С. 16-20.
52. Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях / Н.И. Габриэлян, А.А. Дмитриев, Г.П. Кулаков и др. // Клиническая медицина. – 1981. – Т. LIX (10). – С. 38-42.
53. Динаміка захворюваності на гострий апендицит / Сандер С. В., Желіба М. Д., Бондарчук О. І., Козлов О. В. // Клін. хірургія.- 1998.- №2.- С.11-12.
54. Дивоча В.А. Роль ингибиторов протеиназ в патогенезе заболеваний человека (обзор литературы и собственных исследований, часть 1) / В.А. Дивоча, Е.Л. Дерибон //Актуальные проблемы транспортной медицины. —2013. —Т. 1, № 2 (32). —С. 127–137.
55. Диференційна діагностика абдомінального туберкульозу та хвороби Крона / М.П. Захараш, І.В. Лукашевич, .С.Дорожкіна та ін.. // Клінічна хірургія. – 2011. - №2. – С. 63-68.
56. Діагностично-лікувальний алгоритм при гострому холециститі / Ю. С. Семенюк, І. Я Дзюбановський, О. В. Потійко [та ін.]// Шпитальна

хірургія. Журнал імені Л.Я. Ковальчука. - 2016.- №3. - С.57-60.

57. Діагностичні маркери синдрому ендогенної інтоксикації при поширеному перитоніті / В.В. Бойко, О.М. Шевченко, В.М. Лихман, В. К. Логачев та ін. // Харківська хірургічна школа. - 2014. - №2. – С. 92-95.

58. Дранник Г. Н. Роль Toll-like-рецепторов в активации неспецифического иммунитета и перспективы новых фармакотерапевтических разработок / Г. Н. Дранник // Вісник фармакології та фармації. – 2004. - №12. - С. 2-12.

59. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н.Дранник. 4-е вид. перероб. і допов. – К., 2010. – 552с.

60. Дужий І.Д., Пономаренко І.В., Сидорук М.А. Перший досвід лімфотропної антибактеріальної терапії при гострому апендициті // Вісник СумДУ. Серія Медицина. – 2008. - №2. том 2 – С. 46-49.

61. Еремеев В.В., Майоров К.Б. Взаимодействие макрофаг-микобактерия в процессе реакции микроорганизма на туберкулезную инфекцию // Пробл. туберкулеза.-2002.- №3.-С.54-57

62. Ермола Ю. А. Локальные и системные изменения показателей неспецифических протеиназ и их ингибиторов при экспериментальном перитоните / Ю. А. Ермола, И. И. Фомочкина, А. В. Кубышкин // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 1 (57). – С. 71–75.

63. Есипов А.В. Острый мезентериальный лимфаденит: современные подходы к дифференциальной диагностике и выбору тактики лечения (Обзор литературы) / Есипов А.В // Военно-медицинский журнал. – 2010. - № 1. - С. 27-31.

64. Железникова Г. Ф. Регуляторные Т-лимфоциты в иммунном ответе на инфекцию / Г. Ф. Железникова// Журнал инфектологии. – 2011. – Том 3, № 1. – С. 6-13.

65. Железникова Г.Ф. Цитокины как предикторы течения и исхода инфекции / Г.Ф.Железникова // Цитокины и воспаление. - 2009. - Т.8,№1. - С. 10-17.

66. Желчный перитонит, как проблема современной гастроэнтерологии / Э.А. Петросян, О.А. Алуханян, В.Е. Рынукова // Вестник хирургической гастроэнтерологии – 2015 - №3-4 С.40-45.

67. Жидовинов А.А. Значение лабораторных маркеров эндотоксикоза и цитокинового профиля в диагностике и эффективности лечения осложненных форм острого холецистита / А.А. Жидовинов, В.А. Зурнаджянц, Г.И. Жидовинов // Цитокины и воспаление. – 2006. – Т.5, №3. – С.27-33.

68. Жулай Г. А. Регуляторные Т-лимфоциты CD4+CD25+FOXP3+. Перспективы применения в иммунотерапии / Г. А. Жулай, Е. К. Олейник // Труды Карельского научного центра РАН. – 2012. – № 2. – С. 3–17.

69. Жученко О. П. Прогностична динаміка основних невідкладних хірургічних захворювань за 13 років та її соціально-медична значущість. / О. П. Жученко // Клінічна хірургія. - 2001. - № 1. - С. 48-49.

70. Загальні адаптаційні реакції в здорових осіб / О.М.Радченко, М.О.Кондратюк, В.В.Зенін [та ін.] // Медична гідрологія та реабілітація. -2010. - Т.8,№3. . С. 67-68.

71. Залецький М.П. Рівень інтерлейкіну 1 β та TNF α в сироватці крові хворих на абдомінальний туберкульоз / М.П. Залецький // Медична та клінічна хімія. – 2015. – Т. 17, №3. – С. 63-65.

72. Запалення – типовий патологічний процес / М.С. Регада, Т.С. Бойчук, Ю.І. Бондаренко // Видання друге, доповнене та перероблене. –Львів, 2013. - 148 с.

73. Звягинцева Т. Д. Билиарная дисфункция: диагностика и лечение / Т. Д. Звягинцева, С. В. Гриднева // Сучасна гастроентерологія. – 2008. – № 5. – С. 93 – 99.

74. Згальні адаптаційні реакції в здорових осіб / О.М. Радченко, М.О. Кондратюк, В.В. Зенін [та ін.] // Медична гідрологія та реабілітація. - 2010. – Т 8, №3. – С. 67-69.

75. Зорин Н. А. Роль белков семейства макроглобулинов в регуляции воспалительных реакций / Н.А. Зорин, В.Н. Зорина, Р.М. Зорина //

Биомедицинская химия. – 2006. – Т.52, вып. 3. – С. 229-238.

76. Зорин Н. А., Зорина В. Н. Сигнальная система макроглобулинов // Биомедицинская химия. – 2017. – Т.58, вып.. 4. – С. 400-410

77. Интерлейкин-2 в коррекции анергии Т-клеток у боль- 5. ніх туберкулезом легких / Л.В. Сахно, М.А.Тихонова, А.А. Остапик с соавт.// Проблемы туберкулеза и болезней легких.-2006.-№1.-С.48-52

78. Йолкіна Н. М. Показники метаболізму оксиду азоту в еритроцитах хворих на кардіоміопатію / Н.М.Йолкіна, С.В.Коношенко, А.В.Коцюрубa // Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. - 2014.- №1. С. 53-58.

79. Ільїнська І.Ф. Преморбідна імунологічна недостатність у хворих на туберкульоз легень / І.Ф. Ільїнська // Лабораторна діагностика. – 2009. – №4 (50). – С.17–23.

80. Імунологія: підручник / А.Ю.Вершигора, Є.У.Пастер, Д.В.Колибо, за ред. Є.У.Пастер. - К.: Видавничо-поліграфічний центр “Київський Університет”, 2011. - 911 с.

81. К вопросу об остром простом аппендиците / Бондаренко Н. М., Бондарь Н. И., Приходько Н. Т., Брюшков С. С. // Клин. хирургия.- 1987.- №4.- С.51.

82. Казимирский А.Н. Активационные маркеры лимфоцитов как показатели дизрегуляции иммунной системы при воспалении / А.Н Казимирский., Ж. М. Салмаси, Г.В Порядин // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2006. - №1. – С. 2-7

83. Казмирчук В.Е., Ковальчук Л.В. Иммунодефицитная и иммунозависимая патология: проблема, причины и следствия // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.— 2009.—№ 6—7.— С. 23—28.

84. Камышный А. М. ТН17-клетки и их роль в развитии аутоиммунных заболеваний /А. М. Камышный, И. В. Гриневич, А. С. Деген, И. А. Топол // Запорожский медицинский журнал. – 2011 - Т.13, №6. – С. 81-87.

85. Квіт А.Д. Клініко-мікробіологічні аспекти лікування пацієнтів із

гострим ускладеним апендицитом / А.Д. Квіт, В.Т. Бочар, І.О. Куніна // Галицький лікарський вісник. – 2015. – Т. 22, №1. - С. 28-31.

86. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. – 551 с.

87. Кетлинский С.А., Эндогенные иммуномодуляторы / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, А.А. Воробьев. - СПб: Гиппократ, 1992. – 256с.

88. Кетлинский С.А. Цитокины и их антагонисты: теория и практика / С.А. Кетлинский, А.М. Ищенко // Медицинская иммунология. – 1999. – Том 1, № 3 – 4. – С.16.

89. Кетлинский, С.А. Роль Т-хелперов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета / С.А. Кетлинский // Иммунология. 2002. - № 2. - С. 77-79.

90. Клименко М.О., Шелест М.О. С-реактивный білок як маркер перебігу хронічних запальних захворювань // Медицина сьогодні і завтра. - 2013. - №1(58). - С.76-80

91. Клименко Н.А., Шевченко, А.Н. Гематологические механизмы хронизации воспаления // Вестник Уральской медицинской академической науки. - 2010. - №4. – С. 86-89.

92. Клініко-лабораторні аспекти синдрому ендогенної інтоксикації у хворих на абсцеси та флегмони щелепно-лицевої ділянки / У.Д. Матолич, А.І. Горгота, Л.Є. Лаповець // Новини стоматології. – 2013. - №4(77). – С. 16-20.

93. Кожемякина Е. Ш. Метод иммунных рядов (Immune array) для сравнительного анализа многопараметровых иммунограм. Применение метода для анализа особенностей иммунограм больных бактериальными инфекциями / Кожемякина Е. Ш., Пичугин А. В., Атауплаханов Р. И. // Иммунология. - 2008., - №5. - С. 306-309.

94. Конович Е.А. Иммунопатогенез воспалительных заболеваний кишечника / Е.А. Конович, И.Л. Халиф, М.В. Щапина // РЖГГК. – 2013. - №4. – С. 69-78.

95. Коритко З.І. Сучасні уявлення про загальні механізми адаптації

організму до дії екстремальних впливів / З.І. Коритко// Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Вип.. 4(1), Том 1. – 28-35

96. Костерс А. Роль воспаления при холестазах: клинические и фундаментальные аспекты / А. Костерс // Здоров'я України. – 2010. -№1. – С. 49-50.

97. Кравченко П.К. Система регуляторных Т-клеток и аутоиммунные процессы / П. К. Кравченко, Е.К. Олейник // Труды Карельского научного центра РАН. – 2013. – №3. – С. 18-30.

98. Криницька І. Я. Роль системи фактора некрозу пухлин-альфа у розвитку експериментального гепатопульмонального синдрому / І. Я. Криницька, О. З. Яремчук // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2012. – № 2. – С. 28–34.

99. Криницька І. Я. Стан протеїназо-інгібіторної системи крові та бронхоальвеолярного змиву у щурів з модельованим гепатопульмональним синдромом / І. Я. Криницька // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2012. – Т. 7, № 4. – С. 92 – 97.

100. Кондратьева М.Е. Влияние социальной поддержки на эффективность лечения больных туберкулезом / М. Е. Кондратьева, В. А. Стаханов // Рос. мед. журнал. – 2009. –№ 1. – С. 17–19.

101. Лабораторна діагностика при перитоніті та економічні аспекти лікування /О. О. Біляєва, В. В. Крижевський, А. П. Радзіховський та ін. // Клінічна хірургія. — 2016. — № 8. – С. 10-13

102. Лабораторные критерии системной воспалительной реакции при абдоминальных хирургических инфекциях / А.И. Макаров, Н.А. Воробьева, Л.К. Добродеева [и др.] // Хирургия. – 2009. - № 5. – С. 40-45.

103. Лапкина И. И. Особенности динамики взаимосвязей показателей состояния сетчатки в процессе озонотерапии при осложненной форме близорукости // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. - Вип. 3, Том 2 (103). - С.176-178.

104. Лаповець Л.Є. Стан ендогенної інтоксикації у хворих на гострий

холецистит / Л.Є. Лаповець, В.М. Акімова, О.П Цимбала // Вісник проблем біології і медицини. - 2012. – Т. 91(1). – С. 149-151.

105. Лаповець Н.Є. Цитокиновий спектр сироватки крові при запальних процесах у черевній порожнині / Н.Є.Лаповець // Фізіологічний журнал. – 2010. – Т.56, №5. – С. 45-48

106. Лікування обтураційного гнійного холангіту, ускладненого біліарним сепсисом / І. М. Шевчук, М. Г. Шевчук, О. Л. Ткачук [та ін.] // Галицький лікарський вісник. – 2009. – Т.16, № 4. – С. 85 – 88.

107. Лімфопенія як предиктор летальності пацієнтів із абдомінальним сепсисом / Б.О.Матвійчук, О.В.Лукавецький, В.Ю.Федоров // Шпитальна хірургія. – 2015. - №1. – С. 24-24.

108. Ліпкан Г.М. Лабораторна діагностика туберкульозу та контроль за якістю бактеріоскопічних досліджень / Г.М. Ліпкан, В.Г. М'ясніков, Т.Л. Сакун.– К.: Медицина, 2006. – 127 с.

109. Лучишин Н.Ю. Характеристика адаптаційних реакцій організму дітей дошкільного віку / Н.Ю.Лучишин // Перинатология и педиатрия. . 2010. - №2. . С. 99-101.

110. Лямина С.В. Поляризація макрофагов в современной концепции формирования иммунного ответа / С.В.Лямина, И.Ю.Мальшев // Fundamental research. – 2014. - №10. – С. 930-935.

111. Малоінвазивне лікування хворих на гострий холецистит, ускладнений перитонітом і холангітом / М. П. Павловський, В. І. Коломійцев, Т. І. Шахова // Український журнал хірургії. – 2011.- №4(13).- С.33-37.

112. Мамчич В. И., Улитовский Я. В. Роль инфекции в этиологии и патогенезе острого аппендицита, структуре его осложнения и летальности // Клин. хирургия.- 1990.- №4.- С.55-58.

113. Мартинюк І.І., Дашо Ю.А., Кіселик І.О. Абдомінальний туберкульоз: можливості діагностики // Практична медицина. – 2003. – Т. ІХ, № 5. – С. 130–132.

114. Мартынова Е. А. Регуляция активности каспаз в апоптозе /

- Е. А. Мартынова // Биоорганическая химия. – 2003. – Т. 29, № 5. – С. 518–543.
115. Марущак М.І. Система фактора некрозу пухлин альфа в патогенезі експериментального гострого ураження легень / М.І. Марущак // Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІВ-інфекція. – 2014. - №2. – С. 27-31
116. Математичне моделювання прогнозування ускладненого перебігу гострого апендициту у дітей / Коноплицький В.С., Мотигін В.В., Якименко О. Г., Дмитрієв Д.В., Михальчук Д. В. // Perioperative medicine. – 2018. - Т.1, № 1.(1). - С. 70-80.
117. Масік Н.П. Структурно-вікова характеристика адаптаційних реакцій при переломах кісток у хворих на хронічні обструктивні Захворювання легенів / Н.П.Масік // Травма. . 2013. . Т.13,№3. - С. 46-57.
118. Матолич У. Д. Зміни показників лейкограми у хворих з абсцесами та флегмонами щелепно-лищевої ділянки залежно від тяжкості перебігу / У. Д. Матолич, А. І. Горгота // Клінічна стоматологія. – 2013. - №3,4. - С.105-106.
119. Матолич У.Д. Концентрація циркулюючих імунних комплексів при флегмонах щелепно-лищевої ділянки / У.Д. Католич // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – - Т107(2). – С. 245-246
120. Махмудов У.Н., Мухтаров Д.З. Абдоминальний туберкульоз в клініке внутрішніх болезней / У.Н. Махмудов, Д.З. Мухтаров // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2004. – №2. – С.48–50.
121. Маянский А.Н. Туберкульоз (микробиологическое и иммунопатогенетические аспекты) // Иммунология. – 2001. – №2 . – С.53-63.
122. Мейснер А.Ф. Выявление туберкулеза у подростков в Москве / А.Ф. Мейснер, Е.С. Овсянкина, Л.Б. Стахеева // Пробл. туберкулеза. – 2009. –№ 1. – С. 40–45.
123. Мельник В.М. Особливості патоморфозу туберкульозу органів дихання в умовах епідемії / В. М. Мельник, І. О. Новожилова // Укр. пульмонол. журнал. –2008. – № 4. –С. 29.
124. Меситов М. В. Индукция стресса эндоплазматического ретикулама в условиях окислительно-восстановительного дисбаланса в клетках Т-

лимфобластной лейкемии человека/ М. В. Меситов, Т. И. Игнашкова, М. Е. Мещерский [и др.]// Патологическая физиология и экспериментальная терапия. - 2012. - № 3. - С.87-93.

125. Метаболические нарушения при экспериментальном желчном перитоните / О. А. Терещенко, А. А. Боташев, А. М. Лайпанов [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник -2010 - №3-4.- С 178-183.

126. Методичний посібник з факультетської хірургії /Під редакцією академіка АМН України Павловського М.П. – Львів, 2001. – 192 с.

127. Мироненко М.А. Вміст Олігопептидів середньої молекулярної маси як показник метаболічної інтоксикації при аутоімунній гемолітичній анемії // Гематологія і переливання крові: міжвідомчий збірник. – ГГЗЗ, Випуск 37. – К. 2014. – С. 171-179.

128. Молекулярные детерминанты действия трансформирующего фактора роста бета-1 на клетки глиобластомы человека / В. Е. Шевченко, С. В. Ковалев, Н. Е. Арноцкая и др.. // Успехи молекулярной онкологии. – 2016. – Т.3, №3. – С. 50-60

129. Муругин В.В. Дегрануляция НК-клеток у больных синдромом Вискотта-Олдрича и хронической гранулематозной болезнью / В.В.Муругин, Н.Е. Муругина, А.П. Продеус [и др.] // Иммунология. – 2009. – № 6. – С. 376–382

130. Нарушение функциональных систем детоксикации при экспериментальном желчном перитоните / О. А. Терещенко, А. А. Боташев, Э. А. Петросян // Вопросы реконструктивной и хирургии 11.- 2010 -.№ 3.- С. 85-86.

131. Неспецифические адаптационные реакции и состояние иммунного статуса у больных сахарным диабетом 2-го типа /[Н.А.Белякова, Д.Г.Михайлова, Е.Н.Егорова, Е.Д.Гогина и др.]// Клиническая лабораторная диагностика. – 2010. - №3. – С. 14-18.

132. Нестерова, И. В. Пептидная регуляция продукции интерлейкина-8 нейтрофильными гранулоцитами в эксперименте *in vitro* [Текст] / И. В.

Нестерова, Е. Ю. Синельникова, И. Н. Швыдченко // Иммунология. – 2006. – №5, Т. 27. – С. 274–277.

133. Никитин Е.В. Сучасні уявлення про систему цитокінів / Никитин Е.В., Чабан Т.В., Сервецкий С.К. // Інфекційні хвороби. - 2013. - №2 – С. 64-69.

134. Никулин Б.А. Оценка и коррекция иммунного статуса / Б.А. Никулин – М.:ГЭОТАР– Медиа, 2007 – 376 с.

135. Нікітін Є.В. Роль цитокінів у патогенезі інфекційних захворювань / Є.В. Нікітін, Т.В.Чабан, С.К.Сервецкий // Інфекційні хвороби. – 2007. – №1. – С.51– 55.

136. Нікольська В.О. Біохімічний аспект розгляду ролі молекул середньої маси в організм / В.О. Нікольська, Ю.Д. Данильченко, З.Н. Меметова // Вчені записки Таврійського національного університету ім. В.І. Вернадського. Серія „Біологія, хімія”. – 2013.- Т. 26(1). – С. 139-145

137. Одноріг Л. О. Взаємозв'язки показників ліпідного обміну і біомаркерів запалення у хворих на нестабільну стенокардію залежно від віку / Одноріг Л. О., Лаповець Л. Є., Мартянова О.І. // Медична та клінічна хімія. – 2016. - Т.18, №3. - С.26-29.

138. Олейник А.Н. Активный туберкулез женских половых органов с вовлечением в процесс брюшины / А.Н. Олейник, В.С. Баринов // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2003. – №10. – С. 42– 43.

139. Особенности иммунного воспаления у больных с хронической обструктивной болезнью легких и бронхиальной астмой / А.Е. Шуганов, Ф.Н. Палеев, Н.А. Распопина, Ж.М. Салмаси и др.. // Архивъ внутренней медицины. – 2015. - № 3(23). – С. 56-62

140. Особенности развития острофазного ответа и цитокинемии при системной воспалительной реакции инфекционного и неинфекционного генеза / Левит Д.А., Лейдерман И.Н., Гусев Е.Ю., Левит А.Л. // Инфекции в хирургии. – 2007. – № 1. – С. 33–37

141. Острый мезентериальный лимфаденит в хирургической практике / Ш.В. Тимбербулатов, Р.Р. Фаязов, Р.М. Сахаутдинов [и др.] // Анналы

хирургии. – 2009. - №1. - С.34-40.

142. Орешкин А.Ю. Отказ от срочной аппендектомии на основании диагностической лапароскопии / А.В.Быков, А.Ю., Орешкин О.Г.Лищук [и др.] // Вестник ВолгГМУ.- 2008. - № 1(25). – С. 21-22.

143. Отказ от срочной аппендектомии на основании диагностической лапароскопии / А.В.Быков, А.Ю.Орешкин, О.Г.Лищук [и др.] // Вестник ВолгГМУ.- 2008. - № 1(25). – С. 21-22

144. Панасюкова О.Р., Кадан Л.П. Роль медіаторів запалення у патогенезі ХОЗЛ (огляд літератури) [FTP архів]. URL <Ftp://Ftp1.Ifр.Kiev.Ua/Original/2009/Panasiukova2009.Pdf>

145. Параметри ендогенної інтоксикації при перитоніті / О. Б. Матвійчук, І. І. Матішинець, А. П. Мелень [та ін.] // Укр.журн.хірургії.- 2010.-№ 2.-С.143-145.

146. Пат. 6281 Україна, МПК: G 01 N 33/52, G 01 N 33/566 Спосіб діагностики гострого вірусного гепатиту і механічної жовтяниці / Я. М. Романишин, О. О. Ястремська; Львівський держ. Мед. інститут. № 4699178/14; заявл.23.02.1992; опубл. 29.12.1994, Бюл. № 7.

147. Патогенез и лечение желчного перитонита. / С. С. Муминов, К. М. Курбанов // Здравоохранение Таджикистана,- 2015.-№4.- С.36-41.

148. Патогенетическая связь между системным воспалением и неспецифическим иммунитетом при абдоминальном сепсисе желчного происхождения / О. А. Терещенко, А. А. Боташев, В. И. Сергиенко [и др.] // Аллергология и иммунология 13- 2012.-№ 2- С. 165-168.

149. Перепрограммирование ядерных протеасом при индукции апоптоза в клетках k562. II. Воздействие противоопухолевого препарата доксорубицина / А. С. Цимоха, А. Г. Миттенберг, И. Н. Евтеева [и др.] // Цитология. – 2007. – Т. 49, № 7. – С. 552–560.

150. Перцева Т.О., Михайліченко Д.С. Сироватковий рівень трансформуючого фактора росту $\beta 1$ у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень та його взаємозв'язок з клініко-функціональними

показниками / Український пульмонологічний журнал. – 2016. - № 4. – С. 33-36.

151. Пинчук В.П. Иммуноцитохимия и моноклональные антитела в онкогематологии. – К., 1990. – С. 186-199.

152. Полянський І. Ю. Патогенетичні аспекти ефективності перитонеосорбції при експериментальному панкреатогенному перитоніті / І. Ю. Полянський, О. Г. Харабара // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2008. – Т. 7, № 3. – С. 61–66.

153. Попова А.А. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования / А.А. Попова, Е.Н. Березикова, С.Д. Маянская // Сибирское медицинское обозрение. –2010. – №4. – С.7-11. 47.

154. Порядин Г.В. Иммунная система и воспаление / Г.В. Порядин., Ж.М. Салмаси, А.Н. Казимирский // Современные проблемы аллергологии, иммунопатологии, иммунофармакологии. - 2002. - №5. – С. 269—280.

155. Посібник з лабораторної імунології / [Лаповець Л.Є., Луцик Б.Д., Лебедь Г.Б. та ін.]. – Львів, 2014. - 290 с.

156. Потапнев М.П. Апоптоз клеток иммунной системы и его регуляция цитокинами / М.П. Потапнев // Иммунология. - 2002. -№ 4. - С. 237–243.

157. Причины возникновения желчных перитонитов у больных желчнокаменной болезнью / С. Н. Хунафин, А. З Муллаянова, Г. А. Мурзин // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина, -2008. -№2. – С.135-139

158. Прозапальні цитокіни в прогнозуванні розвитку запальних інфільтратів черевної порожнини / В.В.Бойко, І.В.Гусак, О.М.Шевченко [та ін.] // Експериментальна і клінічна медицина. - 2012. - №4(57). - С. 91-93.

159. Протеолитические ферменты и апоптоз / К. Н. Веремеенко, В. Е. Досенко, В. С. Нагибин [и др.] // Укр. біохім. журн. – 2003. – Т. 75, № 6. – С. 10–24.

160. Радченко О.М. Адаптаційні реакції в клініці внутрішніх хвороб /О.М.Радченко. - Львів: Ліга-Прес, 2004. - 232с.

161. Разнатовская Е.Н. Биохимические и иммунологические аспекты эндогенной интоксикации у больных химиорезистентным туберкулезом легких / Е.Н. Разнатовская // Запорожский медицинский журнал. - 2012. – Т 1(70). – С. 20-23

162. Разнатовская О.М. Оцінка стану імунної системи у хворих на хіміорезистентний туберкульоз легень в залежності від клінічних форм / О.М.Разнатовская // Здоровя дитини. – 2013. - №5. – С. 15-20

163. Райхерт И.П. Функциональная интеграция иммунной, фибринолитической систем и системы цитокинов у больных хроническим обструктивным заболеванием легких, перенесших туберкулез легких / И.П. Райхерт // Укр. мед. альманах. – 2009. – Т. 12, № 2. – С. 139– 142.

164. Регрессионный анализ в оценке состояния иммунной системы / Щеголева Л. С., Добродеева Л. К., Поскотинова Л. В., Дюжикова Е. М. // Клиническая лабораторная диагностика. - 1999. - №3. - С. 13-15.

165. Рекалова О.М. Застосування лейкоцитарних індексів при імунлогічній оцінці активності запального процесу хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / О.М.Рекалова, О.Р.Панасюкова, Н.Г.Коваль // Астма та алергія. – 2017. - №1. – С. 25-33

166. Ройт А. Иммунология / А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мейл. – Москва. - 2000. - 582 с.

167. Савченко А.А. Основы клинической иммунометабомики / А.А. Савченко, А.Г. Борисов. – Новосибирск: Наука. – 2012. – 236 с.

168. Сагач В. Ф. Пригнічення оксидативного та нітрозвтивного стрессу як механізм кардіо- і вазопротекторної дії екдистерону за умов експериментального цукрового діабету I типу / В. Ф. Сагач, Ю. П. Корчак, А.В. Коцюруба, [та ін.] // Фізіол. Журн. – 2008. – Т. 54, № 5. – С.

169. Сакович А.Р. Типы реакции адаптации у пациентов с острым гнойным синуситом / А.Р.Сакович // Оторино ларингология. Восточная Европа. . 2013. - №1. - С. 47-52.

170. Самодова А.В. Роль шеддинга в активности иммунокомпетентных

клеток с реактивным механизмом защиты / А. В. Самодова, Л. К. Добродеева // Физиология человека. - 2012. - Т.38, № 4. - С. 114-120

171. Сарап П.В. Клинические аспекты патогенетических влияний, определяющих состояние иммунной системы у пациентов с urgentной хирургической патологией / П.В. Сарап, Ю.С. Винник, А.А. Останин // Бюллетень сибирской медицины. - 2011. - № 1. - С. 162-168.

172. Свінціцький А.С. Абдомінальний больовий синдром у клінічній практиці // Практикуючий лікар. – 2013. - №3. – С.11-16.

173. Сепиашвили Р.И. Функциональная система иммунного гомеостаза / Р.И. Сепиашвили // Аллергология и иммунология. – 2003. – Т.4, №2. – С.5–14.

174. Сибірна Н. О. Молекулярні механізми депонування оксиду азоту в еритроцитах / Н. О. Сибірна, М. Я. Люта, Н. І. Климишин // Біологічні Студії -. 2010.- Т.4 №1.- С.143-160.

175. Симбирцев А.С. Цитокины: классификация и биологические функции / А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. - 2004. - Т.3. - №2. - С. 16-21.

176. Симптомы и хирургическая тактика при осложненных формах туберкулеза брюшной полости / Косульников С.О., Кравченко К.В., Тарнопольский С.А., Беседин А.М. // Клінічна хірургія. – 2012. - №1. – С. 33-38.

177. Степанов Ю.М. Основні показники хірургічної допомоги пацієнтам із біліарною патологією на вторинному рівні / Ю.М.Степанов, І.Ю.Скирда // Гастроентерологія. –2013. –Т.4.,№50. –С. 6-12.

178. Скирда І.Ю. Точність методів візуалізації в діагностиці гострого холециститу / І.Ю.Скирда, В.М.Гладун, В.М.Закревська // Гастроентерологія. - 2015. -№1(55). -С.31-41.

179. Скрининговый метод определения средних молекул в биологических жидкостях [методические рекомендации] / Н.И. Габриелян, Э.Р. Левицкий, А.А. Дмитриев и др. – М., 1985. – 22 с.

180. Смирнова С.В. Иммунологический ответ при остром аппендиците – аллергологические механизмы в патогенезе заболевания / С.В. Смирнова, У.В.

Малык // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – Т. 1. – С. 3-8

181. Современные взгляды на патогенетическую взаимосвязь между системным воспалением и иммунной системой при желчном перитоните, осложненном абдоминальным сепсисом / А. А. Боташев, О. А. Терещенко, В. И. Сергиенко // Иммунология 34. – 2013- .№ 3.- С.164-167.

182. Сомова Л.М. Оксид азота как медиатор воспаления / Л.М. Сомова, Н.Г. Плехова // Вестник ДВО РАН. – 2006. - №2. – С. 77-80

183. Сперанский И.И. Общий анализ крови – все ли его возможности исчерпаны? Интегральные индексы интоксикации как критерии оценки тяжести течения эндогенной интоксикации, ее осложнений и эффективности проводимого лечения / И.И.Сперанский, Г.Е.Самойленко, М.В.Лобачева // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2009. - №6(19). – С, 27-36.

184. Спосіб визначення активності синтази оксиду азоту експрес-методом. Деклараційний патент України на корисну модель МПК G01N 33/50 [Текст] / Скляр О.Я., Фартушок Н.В., Хаврона О.П., Федевич Ю.М., Кухленко О.Я., Мелех Б.Я. - №50209; заявл. 22.12.2009, опубліков. 25.05.2010, Бюл. №10

185. Сравнительный многофакторный регрессионный анализ методов оценки общего состояния больных с желчным перитонитом I степени / В. В. Белоокий, Б. О.Мильков, Ю. Е. Роговый // Хирургия Украины -2009. -№1.-С 043-046.

186. Стан та інфраструктура протитуберкульозної служби України у період епідемії туберкульозу / Ю.І.Фещенко, В.М.Мельник, В.Г.Матусевич та ін.. // Український пульмонологічний журнал. – 2009. - №1. – С. 5-7.

187. Стойка Р.С. Нові механізми у дії екстремальних чинників: роль трансформуючого фактора росту бета-типу / Р.С.Стойка // Біологічні студії. - 2008. – Т.2,№1. – С. 3-21

188. Строганов П.В.. Туберкулезный мезаденит в неотложной хирургии / П.В. Строганов, С.А. Гешелин, Нгуен Ван Хань // Туберкулез, легеневі хвороби, ВІЛ_інфекція.- 2011. - № 3 (06). - С. 43-43.

189. Суковатых Б.С. Механизмы развития абдоминального сепсиса /

Б.С.Суковатых, А.И.Конопля, Ю.Ю.Блинков // *Анналы хирургии.* – 2015.- №2. – С. 5-10

190. Сумбаева В. В. Влияние ДДЕ на активность синтазы азота в печени легких и головном мозге крыс / В.В.Сумбаева, И.М.Ясинская // *Современные проблемы токсикологии.* - 2000. - №3. - С.3-7.

191. Суслов А.П. Роль фактора подавления миграции макрофагов в формировании системного воспалительного ответа и развития сепсиса / А.П. Суслов, М.В. Коноплева, О.Ю. Третьяков [и др.] // *Журн. микробиол.* – 2008. – № 5. – С. 15– 23.

192. Тарасова И.В. «Диррижеры» межклеточных взаимодействий - цитокины. Часть 2. Интерлейкины. / И.В. Тарасова // *Аллергология и иммунология в педиатрии.* - 2011. -№2. -С. 44-48

193. Татарко С.В. Содержание маркерных цитокинов Th-1 и Th-2-лимфоцитов в периферической крови при остром и хроническом воспалении / С.В. Татарко // *Світ медицини та біології.* - 2014. - №4(46). - С. 153-156.

194. Титов В.Н. Роль макрофагов в становлении воспаления, действие интерлейкина-1, интерлейкина-6 и активность гипоталамо-гипофизарной системы (обзор литературы) / Титов В.Н. // *Клинич.лабор.диагностика.* – 2003. – №2. – С.3–10.

195. Ткач Ю. І., Замкова Н. О. Зростання вмісту гострофазних білків у сироватці крові як додатковий критерій діагностики гангренозного апендициту в людей різного віку // *Вісник ЛНУ імені Тараса Шевченка.* - 2011. - № 18. – С. 191-196.

196. Томашук И.П., Томашук И.И. Острый аппендицит. - Київ: Здоров'я, 1998. - 96с

197. Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. / А.А.Тотолян, И.С.Фрейдлин.– СПб: Наука. – 2000. – 231 с. – (Серия учебных пособий. Т.1 и 2)

198. Трансформирующий фактор роста-β1 при различном клиническом течении ишемической болезни сердца после операции коронарного

шунтирования / Корженевская К.В., Гавришева Н.А., Панов А.В. // Медицинская иммунология .- 2010. - Т. 12, № 6. – С. 521-528

199. Тюлькова Т.Е., Чугаев Ю.П., Кашуба Э.А. Особенности функционирования иммунной системы при туберкулезной инфекции // Проблемы туберкулеза и болезней легких.— 2008.— № 11.— С. 48—55.

200. Универсальный регулятор – α_2 -макроглобулин / Н. А. Зорин, В. Н. Зорина, Р. М. Зорина, В. Г. Левченко // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 11. – С. 18–21

201. Уровень провоспалительных цитокинов в оценке активности воспалительного процесса при бронхолегочной патологии у детей[Текст] / Я. С. Гущина, Л. Н. Касснер, Е. В. Маркелова, А. И. Ицкович// Цитокины и воспаление. – 2006. – Т. 5, №4. – С. 36–38.

202. Устьянцева И.М. Биологические вариации воспалительной реакции при пневмонии / И.М. Устьянцева, О.В. Петухова, М.А.Скопинцев // Политравма. – 2006. – №1. – С.28– 31.

203. Факторы дисрегуляции иммунного ответа (на различных этапах его реализации) при туберкулезе легких / Е.Г.Чурина, О.И.Уразова, В.В.Новицкий, И.Е.Есимова и др. // Bulletin of Siberian Medicine – 2016. – Т. 15, №5. – С. 166-177.

204. Факторы риска развития туберкулеза у детей / Е. А. Бородулина [и др.] // Рос. мед. журнал. – 2009. – № 1. – С. 15– 17.

205. Фещенко Ю.І. Медичні аспекти боротьби з туберкульозом / Ю.І. Фещенко, В.М. Мельник // Український пульмонологічний журнал . – 2005. – №2. – С.5– 8.

206. Фещенко Ю.І. Туберкульоз в Україні як медико-соціальна і політична проблема / Ю.І. Фещенко // Журнал АМН України. – 2005. – Т.11, № 1. – С.17– 23.

207. Фещенко Ю.І., Мельник В.М. Стан і проблеми протитуберкульозної допомоги населенню України та шляхи її поліпшення // Укр. пульмонол. журн.- 2004.-№2.-С.6-11

208. Філіпов Ю. О. Хронічний холецистит: аналогічний огляд даних офіційної статистики МОЗ України за 2007-2008 рр./ Ю. О. Філіпов, І. Ю. Скида // Сучасні мед.технології.-2010.-№2 (6).- С.56-59.

209. Філіпюк А.Л. Взаємозв'язки між типом адаптаційної реакції та перебігом хронічної ХС / А. Л. Філіпюк, О. М. Радченко // Медична гідрологія та реабілітація. - 2010. - Т.9,№2. - С. 34-39.

210. Фомочкина И.И. Патогенетическое значение протеиназно-ингибиторной системы в развитии локальной и системной патологии / И.И.Фомочкина, А.В.Кубышкин // Патология. – 2012. - №2(25). – С. 50-54

211. Фрейдлин И.С., Тотолян А.А. Клетки иммунной системы. – СПб.: Наука, 2001. – 390 с.

212. Фрейдлин И.С. 11. Регуляторные Т-клетки: происхождение и функции // Мед. иммунология. – 2005. – Т.7, №4. – С. 347 – 354

213. Функціональний стан та метаболічна поляризація макрофагів селезінки старих імунізованих мишей / Р.С. Довгий, Д.В. Шитіков, І.М. Пішель та ін. // Проблемы старения и долголетия. – 2015. – Т.24, № 2. – С.144-152.

214. Хаитов Р.М. Значение функциональной активности Толл-подобных рецепторов и других рецепторов врожденной иммунной системы в физиологии почек / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин, М.В. Пащенко // Рос. физиол. журн. им. И.М. Сеченова. – 2007. – Т. 91, № 5. – С. 505– 520.

215. Хаитов Р.М. Роль паттерн-распознающих рецепторов во врожденном и адаптивном иммунитете / Р.М. Хаитов, М.В. Пащенко, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 2009. – № 1. – С. 66– 76

216. Хирургический туберкулез мочевых и мужских половых органов / О.Н. Зубань, А.А. Волков, Е.А. Суций // Пробл. туберкулеза. – 2008. – № 12. – С. 57– 60

217. Хронические неспецифические заболевания внутренних органов при туберкулезе легких / О.Л. Арямкина, Л.Н. Савоненкова, Д.Л. Сазонов // Клини. медицина. – 2009. – Т. 87, № 6. – С. 60– 63.

218. Ципко М.І. Захворюваність населення України на туберкульоз / М. І.

Ципко, Н. В. Медведовська // Главный врач. – 2008. – № 11. – С. 85– 87.

219. Цитокин-опосредованные механизмы развития системной иммуносупрессии у больных с гнойно-хирургической патологией / А.А. Останин, О.Ю. Лепнина, М.А. Тихонова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2002. - № 1. - С. 39 – 48.

220. Цитокины: общебиологические и кардиальные эффекты / Ковалева О.Н., Амбросова Т.Н., Ащеулова Т.В., Демьянец С.В. . - Харьков., 2007. – 226 с.

221. Черешнев А.А. Иммунопатологические и патофизиологические механизмы системного воспаления / В.А. Черешнев, Е.Ю.Гусев // Медицинская иммунология. – 2012. – Т.14, №1-2. – С. 9-20.

222. Черешнев В.А. Иммунология воспаления: роль цитокинов / В.А.Черешнев, Е.Ю.Гусев // Медицинская иммунология. – 2001. – Т.3, №3. – С. 361-368

223. Чернишов П. В. Поліпептидний цитокін фактор некрозу пухлин α (TNF α) та його розчинні рецептори (TNFR55, TNFR75) при псоріазі / П.В.Чернишов, М.А.Водяник, К.В.Коляденко // Український журнал дерматології, венерології, косметології. - 2002. - №2. - С. 19-21.

224. Чернушенко К.Ф. Протитуберкульозний імунітет // Лаб. діагностика. – 2001. - №2. – С. 3-7.

225. Чуклин С.Н. Интерлейкины / С.Н. Чуклин, А.А. Переяслов. – Львов:Лига-Пресс, 2005. – 481с.

226. Шано В.П. Синдром эндогенной интоксикации / В.П. Шано, Е.А. Кучер // Интенсивная терапия.- 2011. - №1. – С. 35-41.

227. Шевченко А.Н. Выраженность лейкоцитарной реакции периферической крови при карагенановом вторично-хроническом воспалении на фоне применения глюкозаминилмурамидазы / А.Н.Шевченко, В.А.Бабиченко // Експериментальна і клінічна медицина. – 2016. - №2. – С. 221-227

228. Шевченко О. М. Особливості вторинно хронічного запалення на тлі

введення натрію нуклеїнату / О. М. Шевченко, Л. І. Коваленко // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. - 2012. - № 1. - С. 205.

229. Щербиніна М. Б. Особливості поширеності та захворюваності населення України на холецистит, холангіт / М. Б. Щербиніна, М. І. Бабець // Теорія та практика сімейної медицини. – 2008. – № 1. – С. 126 – 129.

230. Юбицкая Н.С. Роль фактора некроза опухоли в развитии метаболического синдром / Юбицкая Н.С. // Терапевтический архив. – 2009. – Т.81, №11. – С.59– 63.

231. Юдін О.І. Клінічні прояви, діагностика, та лікування гострого неспецифічного мезентеріального лімфаденіту у дітей (огляд літератури) / О.І. Юдін, С.В. Веселий // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. – 2016. - Т. VI, № 4. - С. 74-79

232. Ярилин А. А. Транскрипционные регуляторы дифференцировки Т-хелперов: обзор /А. А. Ярилин// Иммунология. – 2010. – Том 31, №3. – С. 153-168.

233. Ярилин А. А. Симбиотические взаимоотношения клеток иммунной системы / А. А. Ярилин // Иммунология. – 2001. - № 4. – С. 16-21.

234. Ярилин А.А. Апоптоз и его место в иммунных процессах / А.А. Ярилин // Иммунология. - 1996. - № 6. - С. 10–23.

235. A molecular characterization of the low-affinity IgE receptor Fc epsilon RII /CD23 expressed by human eosinophils / S.G. Abdelilah, L. Bouchaib, M. Morita [et al] // International Immunology.- 1998. - Vol. 10, № 4. - P. 395.

236. A subset of neutrophils in human systemic inflammation inhibits T cell responses through Mac-1 / [J. Pillay, V.M. Kamp, E. van Hoffen, T. Visser at al] // J. Clin. Invest - 2012. - Vol. 122. – P. 327–336

<http://dx.doi.org/10.1172/JCI57990>

237. Abdominal tuberculosis that masked under the early postoperative septic complications / O. Lukavetskyu, N. Boyko, V. Fedorov [et al] // Int J Surg Case Reports. – 2016. – Vol. 28. – P. 4-8

238. Abdominal tuberculosis in Bradford, UK: 1992 — 2002 / A. Singhal,A.

Gulati, R. Frizell [et al.] // *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* — 2005.— Vol. 17, N 9. — P. 967 — 971

239. Aggarwal B.B. Historical perspectives on tumor necrosis factor and its superfamily: 25 years later, a golden journey / B.B. Aggarwal, S.C. Gupta, J.H. Kim // *Blood.* – 2012. – Vol. 119. – P. 651–665.

240. Aihara M.D. Mechanisms involved in *Helicobacter pylori*-induced interleukin-8 production by a gastric cancer cell line, MKN45 / M.D. Aihara, D. Tsuchimoto, H. Takizawa // *Infect Immun.* – 1997. – Vol. 65. - P. 3218-3224.

241. Akdis M. Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : Receptors, functions, and roles in diseases / M. Akdis, S. Burgler, R. Cramer // *The Journal of allergy and clinical immunology.* – 2011. – Vol. 127. – № 3. – P. 701–721.

242. Akhurst R.J. Targeting the TGF β signalling pathway in disease / R.J. Akhurst, A. Hata // *Nature Reviews Drug Discovery.* – 2012. – Vol. 11. – № 10. – P. 790–811. doi: 10.1038/nrd3810.

243. Ali Uzunkoy, Muge Harma, Mehmet Harma. Diagnosis of abdominal tuberculosis: Experience from 11 cases and review of the literature // *World J Gastroenterology.*- 2004.- №10. - P. 3549-3647.

244. Al-Lamki R.S. TNF receptors: signaling pathways and contribution to renal dysfunction / R.S. Al-Lamki, T.N. Mayadas // *Kidney Int.* – 2015. – Vol. 87.– № 2. – P. 281–296. doi: 10.1038/ki.2014.285.

245. Altered inflammatory responses following transforming growth factor – beta neutralization in experimental guinea pig pleurisy / S.S.Allen, J.T.Mackie, A.Jeevan [et al] // *Tuberculosis (Edinb.).* - 2008– Vol. 88. – P. 430-436.

246. An interferon-inducible neutrophil-driven blood transcriptional signature in human tuberculosis / [M.P. Berry, C.M. Graham, F.W. McNab, Z. Xu, S.A. et al] // *Nature.* – 2010. - Vol.466. – P. 973–977; <http://dx.doi.org/10.1038/nature09247>

247. Andersson R.E., Hugander A., Ravn H. Repeated clinical and laboratory examination in patients with equivocal diagnosis of appendicitis // *World J Surg.* - 2000. - 24, №4. - P. 479-485.

248. Angelina M. Induced CD4+Foxp3+regulatory T cells in Immune

Tolerance /M. Angelina, Bilate and Juan J. Lafaille// *Annu. Rev. Immunol.* – 2012. – Vol. 30. –P.733–758.

249. Anielski R. An evaluation of the utility of additional tests in the preoperative diagnostics of acute appendicitis / Anielski R., Kusnierz-Cabala, B., Szafraniec, K // *Langenbecks Arch Surg.* – 2009. – Vol.54. – P. 676-81

250. Armstrong C.P. Effects of bile, infection and pressure on pancreatic duct integrity / C.P. Armstrong, T.V. Taylor, H.B. Torrance // *Br. J. Surg.* – 1985. – Vol. 72. – № 10. – P. 792–795.

251. Asadullah K. Interleukin-10 therapy – review of a new approach / K. Asadullah, W. Sterry, H.D. Volk // *Pharmacol. Rev.* – 2003. – Vol. 55. – P. 241–269.

252. Awasthi S. Abdominal tuberculosis: A diagnostic dilemma / Awasthi S, Saxena M, Ahmad F, Kumar A, Dutta S // *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR.* – 2015. – Vol. 9(5): EC01.

253. Bain C.C. Macrophages in intestinal homeostasis and inflammation / C.C. Bain, A.M. Mowat // *Immunological reviews.* – 2014, - Vol. 260. H. 102-117.

254. Bain C.C. The monocyte-macrophage axis in the intestine / C.C. Bain, A.M. Mowat // *Cellular Immunology* . – 2014. – Vol. 291. – P. 41-48.

255. Beyrau M, Bodkin JV, Nourshargh S. 2012 Neutrophil heterogeneity in health and disease: a revitalized avenue in inflammation and immunity. *Open Biol* 2:120134.<http://dx.doi.org/10.1098/rsob.120134>

256. Bettelli, E., Oukka, M., & Kuchroo, V. K. (2007). T(H)-17 cells in the circle of immunity and autoimmunity. *Nat Immunol*, 8(4), 345-350.

257. Bierhaus A. NF-kappaB as a molecular link between psychosocial stress and organ dysfunction/A. Bierhaus, P.M. Humpert, P.P. Nawroth // *Pediatr Nephrol.* – 2004. –Vol. 19(11). – P. 1189-1191.

258. Biomarkers of acute appendicitis: systematic review and cost-benefit trade-off analysis / Acharya Amish, Markar Sheraz R., Ni Melody, Hanna George B., // *Surg Endosc*, DOI 10.1007/s00464-016-5109-1.

259. Bird L. Inflammation: Directions from the matrix / L. Bird // *Nature Reviews Immunology.* – 2011. – Vol. 11. – № 1. – P. 6–7. doi: 10.1038/nri2911.

260. Blankenberg S. The inflammatory hypothesis: any progress in risk stratification and therapeutic targets? / Blankenberg S., Yusuf S. // *Circulation*. – 2006. – Vol.114. – P. 1557-1560.

261. Bogavac-Stanojevic N., Djurovic S., Circulating transforming growth factor beta1, lipoprotein(a) and cellular adhesion molecules in angiographically assessed coronary artery disease // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2003. – Vol. 41, N 7. – P. 893-898.

262. Boyman O. The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system / O. Boyman, J. Sprent // *Nature Reviews Immunology*. – 2012. – Vol. 12. – № 3. – P. 180–190. doi:10.1038/nri3156.

263. Bratton D.L. Neutrophil clearance: when the party is over, clean-up begins / D.L. Bratton, P.M. Henson // *Trends Immunol.* - 2011. – Vol.32. – P. 350–357. <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2011.04.009>

264. Buerk D.G. Nitric oxide signaling in the microcirculation / D.G. Buerk, K.A. Barbee, D. Jaron // *Critical Reviews™ in Biomedical Engineering*. – 2011. – Vol. 39, №. 5. – P. 397–433. 76.

265. Carnicer R. Nitric oxide synthases in heart failure / R. Carnicer, M.J. Crabtree, V. Sivakumaran, B. Casadei, D.A. Kass // *Antioxidants & redox signaling*. – 2013. – Vol. 18, №. 9. – P. 1078-1099. 78.

266. CD4+ T cells mediate abscess formation in intra-abdominal sepsis by an IL-17-dependent mechanism / D.R. Cnung, D.L. Kasper, R.J. Panzo [et al.] // *J. Immunol.* - 2003. - Vol.170. - P. 1958-1963.

267. CD4+ T cells regulate surgical and postinfections adhesion formation / D.R. Cnung, T. Chstnis, R.J. Panzo [et al.] // *J. Ekp. Med.* - 2002. - Vol.195. - P. 1471-1478.

268. Chappert P. Antigen-specific Tregs impair CD8 T cell priming by blocking early T cell expansion / Chappert P., Leboeuf M., Rameau P. [et al.] // *Eur. J. Immunol.* – 2009. Epub ahead of print.

269. Chemokine /cytokine production by mononuclear 10. cells from human lymphoid tissues and their modulation by Mycobacterium tuberculosis antigens /m. a.

Arias, A. E. Pantoja, G.Jaramillo et al. // FEMS Immunol. Med. Microbiol. -2007.- Vol. 49, №2- P. 272 –279

270. Cetkovic-Cvrlje M. TNF-alpha and IFNgamma potentiate the deleterious effects of IL-1 beta on mouse pancreatic islets mainly via generation of nitric oxide / M. Cetkovic-Cvrlje, D. L. Eizirik // Cytokine. – 1994. – Vol. 6, N 4. –P. 399–406.

271. Chen G. TNF-R1 signaling: a beautiful pathway / G. Chen, D. V. Goeddel // Science. – 2002. – Vol. 296, № 5573. – P. 1634–1635.

272. Chunha F.Q. Interleukin 10 inhibits the induction of nitric oxide syntase by interferon gamma in murine macrophages / Chunha F.Q., Moncada S., Liew F.Y. // Biochem Biophys Res Commun. – 1992. – Vol.182, №3. – 3.1155-1159.

273. Comparison of two methods for the diagnosis of chronic granulomatous disease – neutrophil oxidative burst measured by the nitroblue tetrazolium slide test versus the dihidrorhodamine 123 flow cytometric assay / G.Dimitrova, C.Bunkall, D.Lim [et al.] // N Z J Med Lab Sci. – 2013. – Vol. 67. – P. 45-51

274. Constitutive shedding of both p55 and p75 murine TNF receptors in vivo / J. K. Pinckard, K. C. Sheehan, C. D. Arthur, R. D. Schreiber // J. Immunol. – 1997. – Vol. 158, № 8. – P. 3869–3873.

275. Cooke Anne. Th17 Cells in Inflammatory Conditions / Anne Cooke // Rev. Diabet. Stud. – 2006. – 3 (2) P. 72-75.

276. Cope, A., Le Friec, G., Cardone, J., et al. (2011). The Th1 life cycle: molecular control of IFNgamma to IL-10 switching. Trends Immunol, 32(6), 278-286.

277. Cornish A. L. 6. Suppressor of cytokine signaling-1 has IFN-gamma-independent actions in T cell homeostasis / A. L. Cornish // J. Immunol. - 2003. - Vol. 170, № 2. - P. 878-886.

278. C-reactive protein and procalcitonin as early markers of septic complications after laparoscopic sleeve gastrectomy in morbidly obese patients within an enhanced recovery after surgery program // J. L. Muñoz, J. Ruiz-Tovar, E. Miranda, D. Berrio et al. // Journal of the American College of Surgeons. – 2016. –

Vol. 222(5). – P. 831-837.

279. Crotty S. Follicular helper CD4 T cells (TFH) /S. Crotty //Annu. Rev. Immunol. – 2011. – Vol 29. – P. 621–66

280. Cytokine single nucleotide polymorphisms in patients with gallstone: dose TGF- β gene variants affect gallstone formation? / P.Ebadi, S.Daneshmandi, A.Ghasemi [et al] // Molecular biology reports. – 2013. – Vol.40(11). – P.6256-6260.

281. D'Souza N. Bilirubin: a diagnostic marker for appendicitis / N.D'Souza, D.Karim, R. Sunthareswaran // Int J Surg. – 2013. – Vol. 11(10). – P. 1114-1117

282. Diagnosis and management of gallbladder calculus disease / M.Schmidt, J.A.Dumot, O.Søreide [et al.] // Scand.J.Gastroenterol. –2012. –Vol.47(11). -P. 1257-1265.

283. Diagnostic dilemma of abdominal tuberculosis in non — HIV patients: an ongoing challenge for physicians / R. Khan, S. Abid, W.Jafri [et al.] // World J. Gastroenterol. — 2006. — Vol. 39, N 12. —P. 6371 — 6375

284. Different cytokine profiles in patients with a history of gangrenous or phlegmonous appendicitis / [Ruber M., Berg A., Ekerfelt C., et al] // Clinical and experimental immunology. – 2005. – Vol. 143. – P. 117-124

285. Dinarello C.A. Biologic basis for interleukin-1 in disease / C.A. Dinarello // Blood. – 1996. – Vol. 6. – P. 2095-2147.

286. Dinarello C.A. Immunological and inflammatory functions of the interleukin-1 family / C.A. Dinarello // Annu. Rev. Immunol. – 2009. –Vol.27. – P. 519–550.

287. Distinct roles of two tumor necrosis factor (TNF) receptors in modulating TNF and lymphotoxin a effects / A. E. Medvedev, T. Espevik, G. Ranges, A. Sundan // J. Biol Chem. – 1996. – Vol. 271, № 16. – P. 9778–9784.

288. Duque GA, Descoteaux A. Macrophage cytokines: involvement in immunity and infectious diseases. In: Secretion of Cytokines and Chemokines by Innate Immune Cells. Front Immunol; 2015. p. 6-21.

289. Duvall M. G. Polyfunctional T cell responses are a hallmark of HIV-2 infection / M. G. Duvall, M. L. Precopio, D. A. Ambrozak. // *Eur. J. Immunol.* – 2008. – Vol. 38, N 2. – P. 350–363

290. Dynamics of proinflammatory cytokines at phlegmons of the maxillofacial area / U.D.Matolych, O.Z.Masna-Chala, L.Y.Lapovets // *Фізіологічний журнал.* – 2017. – Т.63, №2. – С. 40-45.

291. Dyugovskaya L. Neutrophil Apoptosis and Hypoxia / L. Dyugovskaya, A. Polyakov // *International Journal of Physiology and Pathophysiology.* – 2010. – Vol. 1(4). – P. 389-400

292. Eberl G. Development and evolution of ROR γ t+cells in a microbe's world /G. Eberl // *Immunological Reviews.* – 2012. – Vol. 245. – P. 177–188.

293. Effects of cholecystectomy (laparoscopic versus) on PMN-elastase / M. Schietroma, F. Carley, S. Capelli [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2007. – № 74. – P. 342 – 345.

294. Elder N.C. 11. Extrahulmonary tuberculosis. A review // *Arch. Fam. Med.*-1992.- №1.- P. 91-98.

295. Emmanuel A. The value of hiperbilirubinaemia in the diagnosis of acute appendicitis / A.Emmanuel, P. Murchan, I. Wilson et al // *The Annals of The Royal College of Surgeon of England* // 2011.- Vol. 93(3). – P. 213-217

296. Eskandari F. Neural immune pathways and their connection to inflammatory diseases / F. Eskandari, J.I. Webster, E.M. Sternberg // *Arthr.Res.Ther.* – 2003. – Vol.5, N 6 – P. 251–256.

297. Esposito E. TNF-alpha as a therapeutic target in inflammatory diseases, ischemia-reperfusion injury and trauma / E.Esposito, S.Cuzzocrea // *Current medicinal chemistry.* – 2009. – Vol.16. – No.24. – P. 3152-3167.

298. Exposure to hydrogen peroxide diminishes NFkappaB activation, IkappaB-alpha degradation, and proteasome activity in neutrophils. /Zmijewski JW, Zhao X, Xu Z, Abraham E. // *Am J Physiol Cell Physiol.* 2007;293(1):C255-66

299. Failure to detect production of IL-10 by activated human neutrophils / [M.S Davey, N. Tamassia, M. Rossato, F. Bazzoni et al.] // *Nat. Immunol.* - 2011. -

Vol. 12. – P. 1017–1018; <http://dx.doi.org/10.1038/ni.2111>

300. Fantuzzi G. Defective inflammatory response and cytokine synthesis in IL-1 β deficient mice / G. Fantuzzi, R.Faggioni, M. Sironi // *Cytokine*. – 1995. – Vol. 7. – P. 608-615.

301. Fields J.M. Systemic causes of abdominal pain / J.M.Fields, A.J.Dean // *Emerg.Med.Clin. Nortt Am.* – 2011. – Vol. 29. –P. 195-210

302. Fontes J.A. The varying faces of IL-6: From cardiac protection to cardiac failure / J.A.Fontes, N.R.Rose, D.Čiháková // *Cytokine*. - pii: S1043-4666(14)00657-7. doi: 10.1016/j.cyto.2014.12.024.

303. Formation, clearance, deposition pathogenicity and identification of biopharmaceutical-related immune complexes / JL Rojko, MG Evans, SR Price [et al] // *Toxicol.Pathol.* – 2014. – Vol. 42. – P. 725-764

304. Franchimont D. Inhibition of Th1 immune response by glucocorticoids: dexamethasone selectively inhibits IL-12-induced Stat4 phosphorylation in T lymphocytes / D. Franchimont, J. Galon, M. Gadina [et al.] // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 164. – P. 1768– 1774.

305. Franchis R E. Expanding consensus in portal hypertension Report of the Baveno V1 Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension / R. E Franchis // *Hepatology*. – 2015/ V.63,- P.743-752

306. Frank M. G. Chronic exposure to exogenous glucocorticoids primes microglia to pro-inflammatory stimuli and induces NLRP3 mRNA in the hippocampus /M. G. Frank, S. A. Hershman, M. D. Weber [et al.]// *Psychoneuroendocrinology*. – 2014. – Vol. 40. – P. 191–200.

307. Fritz T. Crohn's disease: NOD2, autophagy and ER stress converge T. Fritz, L. Niederreiter, T. Adolph [et al.] // *Gut*.- 2011.- Vol. 60.-P.1580-1588

308. Gabay, C., & Kushner, I. (1999). Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med*, 340(6), 448-454

309. Geering, B., and H.U. Simon. 2011. Peculiarities of cell death mechanisms in neutrophils. *Cell Death Differ.* 18:1457–1469.

<http://dx.doi.org/10.1038/cdd.2011.75>

310. Gimez M.I. Bacterial induction of TNF-alpha converting enzyme expression and IL-6 receptor alpha shedding regulates airway inflammatory signalling / M.I. Gimez, S.H. Sokol, A.B. Myir [et al.] // *J. Immunol.* – 2005. – Vol. 175, № 3 – P. 1930–1936.

311. Glasgow R.E. Abdominal pain, including the acute abdomen / R.E. Glasgow, S.J. Mulviil // *Sleinger & Fordtrans's gastrointestinal and liver disease.* – Philadelphia-London-Toronto-Montreal-Sydney-Tokio, - 2003. – Vol.1. – P. 80-90

312. Grainger D.J. TGF-beta and atherosclerosis in man // *Cardiovasc. Res.* – 2007. – Vol. 74, N 2. – P. 213-222.

313. Gressner A.M. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis / A.M. Gressner , R. Weiskirchen, K. Breitkopf // *Front. Biosci.*-2002.- 17.- D.d793-d807

314. Griffith O.K. CD23-bound IgE augments and dominates recall responses through human naive B-cells / O.K. Griffith, Y. Lyang, D. Onguru [et al] // *Immunol.* - 2011. - Vol. 186, № 2. - P. 1060.

315. Grren L. C. Analysis of nitrate, nitrite in biological fluids / L. C. Grren, D. A. Wagner [et al.] // *Anal. Biochem.* – 1982. - Vol.126.- P.131-138.

316. Gupta S. 8. Connective tissue growth factor: potential role in glomerulosclerosis and tubulointerstitial fibrosis / S. Gupta et al. // *Kidney Int.* - 2000. – Vol. 58. – P. 1389-1399.

317. Gutiérrez E. Endothelial dysfunction over the course of coronary artery disease / E. Gutiérrez, A.J. Flammer, L.O. Lerman, J. Elízaga, A. Lerman, F. Fernández-Avilés // *European heart journal.* – 2013. – Vol. 34, №. 41. – P. 3175-3181. 101.

318. Heterogeneous models for an early discrimination between sepsis and non-infective SIRS in medical ward patients: a pilot study / N. Fiotti, F. Mearelli, N. Altamura, M. Zanetti et al. // *Internal and emergency medicine.* – 2014. – Vol. 9(7). – P. 749-757.

319. Harrington L. E. Interleukin 17-producing CD4+effector Tcells develop via a lineage distinct from the Thelper type 1 and 2 lineages /L. E. Harrington, R. D.

Hatton, P.R. Mangan // *Nat. Immunol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 1123—1132.

320. Heffernan K. S. Microvascular function and ageing L-arginine, tetrahydrobiopterin and the search for the fountain of vascular youth / K. S. Heffernan, V. J. Vieira, R. J. Valentine // *Journal of Physiology.* — 2008. — Vol. 586. — P. 2041–20421118.

321. Hengartner M.O. The biochemistry of apoptosis / M.O.Hengartner // *Nature.* - 2000. - V.407. - P. 770 - 776.

322. Hibbert RG, Teriete P, Grundi GJ, Beavil R et al/. The structure of human CD23 and its interactions with IgE and CD21 // *Journal of experimental Medicine.* - 2005. – Vol. 202, №6. – P. 750-761

323. Hirano T. Excessive production of interleukin 6/B cell stimulatory factor-2 in rheumatoid arthritis / T. Hirano, T. Matsuda, M. Turner // *Eur J. Immunol.* – 1988. – Vol. 18. – P. 1797-1801.

324. Hong M. Imbalance between Th17 and T-reg cells may play an important role in the development of chronic unpredictable mild stress-induced depression in mice / M. Hong, J. Zheng, L. Wang // *Neuroimmunomodulation.* – 2013. – Vol. 20, №1. - P. 39-50.

325. Hou N. A novel chronic stress-induced shift in the Th1 to Th2 response promotes colon cancer growth / N. Hou, X. Zhang, L. Zhao // *Biochem Biophys Res Commun.* – 2013. – Vol. 439(4). – P. 471-476.

326. Hoyler T. T-bet and Gata3 in controlling type 1 and type 2 immunity in mediated by innate lymphoid cells / T. Hoyler, C. A. Connor., E. A. Kiss // *Current opinion in immunology.* – 2013. – Vol. 25, №2. – P. 139-147.

327. Hu M. L. Abdominal tuberculosis: analysis of clinical features and outcome of adult patients in southern Taiwan / M. L. Hu, C. H. Lee, C. M. Kuo // *Chang Gung Med. J.* — 2009. — Vol. 32, N 5. — P. 509 —516

328. Huber S. Life, death, and miracles: Th17 cells in the intestine / S. Huber, N. Gagliani, R. Flavell // *Eur. J. Immunol.* – 2012. – Vol. 42. – P. 2238–2245.

329. Hyperbilirubinemia as a predictive factor in acute appendicitis / T. Eren, E. Tombalak, I.A. Ozemir [et al]// *European Journal of Trauma and Emergency Surgery.*

– 2016. – Vol. 42, Is. 4. – P. 471-476

330. IL-10 inhibits cytokine production by activated macrophages / D.F. Fiorentino, A. Zlotnik, T.R Mosmann [et al.] // *The Journal of Immunology*. – 1991. – Vol. 147, №11. – P. 3815-3822

331. IL-4 abrogates Th17cell- mediated inflammation by selective silencing of IL-23 in antigen-presenting cells / E.Guenova, Y.Skabytska, W.Hoetzenecker et al // *PNAS*. – 2015. – Vol.112, 7. – P. 2163-2168

332. Immobilized immune complexes induce neutrophil extracellular trap release by human neutrophil granulocytes via Fcγ RIIB and Mac-1 / M. Behnen, C. Leschczyk, S. Moller [et al] // *The J.of immunol.*- 2014. – Vol. 193. - P.1954-1965

333. Immunological reaction in TNF- α -mediated osteoclast formation and bone resorption in vitro and in vivo / H.Kitaura, K.Kimura, M.Ishida [et al.] // *Clin. Dev. Immunol.* . 2013. . Vol.10(1155). . P. 181-188.

334. Increased Th1 and Th2 type cytokine production in patients with active tuberculosis / Z. T. Handzel, V. Barac, Y. Altman et al. // *Isr. Med.Assoc. J.*-2007. – Vol. 9, № 6.-P. 479-483

335. Inflammatory cell profiles and T-lymphocyte subsets in chronic obstructive pulmonary disease and severe persistent asthma./ Tsoumakidou M., Tzanakis N., Kiriakou D., Chrysofakis G., Siafakas N.M. // *Clin. Exp. Allergy*. 2004; 34 (2):234–240

336. Influence of Mycobacterium tuberculosis on differential activation of helper T-cells / J. Talreja, A. Bhatnagar, S. K. Jindal, N. K. Ganguly // *Clinical & Experimental Immunology*. – 2003. – Vol. 131, Issue 2. – P 292 – 298.

337. Inhibition of human neutrophil degranulation by transforming growth factor-beta 1 / L.Shen, J.M. Smith, Z.Shen [et al.] // *Clin.Exp.Immunol.* – 2007. – Vol. 149. – P. 155-161

338. Innate and adaptive interleukin-17-producing lymphocytes in chronic inflammatory lung disorders / B.M.Vanaudenaerde, S.E.Verleden, R.Vos [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2011. – Vol.15. - No.183(8). – P. 977-986.

339. Innate Immunity to Mycobacterium Tuberculosis / Reinout van Crevel

Tom H. M. Ottenhoff , Jos W. M. van der Meer // Clin. Microbiol. Rev. – 2002. – Vol. 15(2). – P. 294-309; DOI:10.1128/CMR.15.2.294-309.2002.

340. Interleukin-4-induced loss of CD8 expression and cytolytic function in

341. Intestinal permeability and systemic endotoxemia after laparotomic or laparoscopic cholecystectomy / M.Schietroma, F.Carlei, S.Cappelli [at al.] // Ann Surg. -2006. . Vol.243. . No.3. . P. 359-363.

342. Interleukin 10 suppresses Th17 cytokines secreted by macrophages and T cells / Y.Gu, J.Yang, H.Hiong et al // European journal of immunology. – 2008/ - Vol. 38(7). – P. 1807-1813

343. Ivanov I. Induction of intestinal Th17 cells by segmented filamentous bacteria /I. Ivanov, K. Atarashi, N. Manel // Cell. – 2009. – Vol. 139. – P. 485–498.

344. Jin W. IL-17 cytokines in immunity and inflammation / W. Jin, C. Dong // Emerging Microbes and Infections. – 2013. – Vol. 2. – № 9. – P. 1–5.

345. JoAnne L. Flynn, John Chan. Immunology of tuberculosis //Annual Review of Immunology. – 2001. - Vol. 19. – P. 93-129.

346. Kanai T. ROR γ t-dependent IL-17A-producing cells in the pathogenesis of intestinal inflammation / T. Kanai, Y. Mikami, T. Sujino // Mucosal Immunol. – 2012. – Vol. 5, №3. – P. 240-247.

347. Karnes J.M. Multiple roles of tumor necrosis factor - alpha in fracture healing / J.M.Karnes, S.D.Daffner, C.M.Wankins / Bone. - DOI:

348. Keshari R.S. Cytokines induced neutrophil extracellular traps formation: implication for the inflammatory disease condition / R.S. Keshari // Plos.One. – 2012. – Vol. 7, №10. – P. 1-8

349. Kharbanda, A. B., Cosme, Y., Liu, K., et al. (2011). Discriminative accuracy of novel and traditional biomarkers in children with suspected appendicitis adjusted for duration of abdominal pain. Acad Emerg Med, 18(6), 567-574.

350. Khalil N. TGF- β : from latent to active // Microbes Infect. – 1999. – Vol. 1, N 15. – P. 1255-1263.

351. Kim J.H. IGF-1 potentiation of IL-4-induced CD23/Fc(epsilon)RII expression in human B cells / J.H. Kim , H.H. Park , C.E. Lee // Mol Cells. – 2003.

– V. 15, №3. – P. 307– 312.

352. Kimura A. IL-6: regulator of Treg/Th17 balance / A. Kimura, T. Kishimoto // *Eur J Immunol*, 40(7), 1830-1835

353. Kronenberg M., Rudensky A. Regulation of immunity by self-reactive T-cells // *Nature*. — 2005. — Vol. 435. — P. 598-604.

354. Kudo C. Inhibition of IL-8-induced W3/25+ (CD4+) T lymphocyte recruitment into subcutaneous tissues of rats by selective depletion of in vivo neutrophils with a monoclonal antibody / C. Kudo , A. Araki, K. Matsushima // *J.Immunol*. – 1991. – Vol. 147. – P. 2196-2201.

355. Kumar P. Effect of L-arginine on electrocardiographic changes induced by hypercholesterolemia and isoproterenol in rabbits / P. Kumar, M. Goyal, J. Agarwal // *Indian Pacing Electrophysiol Journal*. — 2009. — Vol. 9, № 1. — P. 45–52. 1179.

356. Lack of association between TNF- α gene promoter polymorphisms and pancreatitis: A meta-analysis / [Yang Z., Qi X., Wu Q. et al.] // *Gene*. – 2012. – Vol. 503, N 2. – P. 229–234

357. Lacy P. Cytokine release from innate immune cells: association with

358. Lange M. Role of nitric oxide in shock: the large animal perspective / M. Lange, P. Enkhbaatar, Y. Nakano, D.L. Traber // *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*. – 2008. – Vol. 14. – P. 1979-1989. 121.

359. Lawrence D.A. Transforming growth factor beta: a general review // *Eur. Cytokine Netw*. – 1996. – Vol. 7, N 3. – P. 363-374.

360. Lazarevic V. T-bet: a bridge between innate and adaptive immunity/ V. Lazarevic, L. Glimcher, GM. Lord // *Nat Rev Immunol*. – 2013. – Vol. 11. – P. 777–789.

361. Leukocyte iNOS is required for inflammation and pathological remodeling in ischemic heart failure / J.R. Kingery, T. Hamid, R.K. Lewis, M.A. Ismahil et al. // *Basic research in cardiology*. – 2017. – Vol. 11, №2.. - P. 19-23.

362. Licona-Limn P., Soldevila G. The role of TGF-beta superfamily during T cell development: new insights // *Immunol. Lett*. – 2007. – Vol. 109, N

1. – P. 1-12.

363. Lin S. IL-4 Modulates Macrophage Polarization in Ankylosing Spondylitis / S. Lin, M. Qiu, J. Chen // *Cellular Physiology and Biochemistry*. – 2015. – Vol. 35. – № 6. – P. 2213–2222. doi: 10.1159/000374026.

364. Linlin Chen, Huidan Deng, Hengmin Cui. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs // *Oncotarget*. - 2018. - Vol.9, № 6. – P. 7204-7218.

365. Littman D. R. Th17 and Regulatory T Cells in Mediating and Restraining Inflammation / D. R. Littman, A. Y. Rudensky // *Cell*. – 2010. – Vol. 140. – P. 845–858.

366. Maddur M. Th17 cells: biology, pathogenesis of autoimmune and inflammatory diseases, and the therapeutic strategies/ M. Maddur, P. Miossec, J. Bayry // *Am J Pathol*. – 2012. – Vol. 181, №1. – P. 8-18.

367. Mahdi B.M. Immunogenetic basis of cholecystitis
<http://dx.doi.org/10.5772/67365>

368. Mancini J., Carbonare A., Huremans J.T. // *Immunochemistry*. – 1965. – Vol. 2. - P. 235-240.

369. Mangan, P. R., Harrington, L. E., O'Quinn, D. B., et al. (2006). Transforming growth factor beta induces development of the T(H)17 lineage. *Nature*, 441(7090), 231-234

370. Mantovani, A., Cassatella, M. A., Costantini, C., et al. (2011). Neutrophils in the activation and regulation of innate and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol*, 11(8), 519-531.

371. Marcelo O. Freire and Thomas E. Van Dyke, Natural resolution of inflammation // *Periodontol*. - 2013. – Vol. 63 (1). – P. 149-164.

372. Maria A. Curotto de Lafaille Natural and Adaptive Foxp3+Regulatory T Cells: More of the Same or a Division of Labor? / Maria A. Curotto de Lafaille, Juan J. Lafaille // *Immunity* – 2009. – Vol. 30. – P. 626-635.

373. Martins M. Functional stability of Foxp3+regulatory T cells /M.Martins, C.A.Piccirillo// *Trends Mol Med*. – 2012 – Vol. 18, № 8. – P.454-462.

374. Marushchak M. I. The role of tumor necrosis factor-alpha membrane-associated receptors in different models of lung injury / M. I. Marushchak, L. A. Hryshchuk, I. Y. Krynytska // XXIII Spotkanie Polskiej Grupy ERS, 7–10 marca 2013 r. – Szklarska Poręba, 2013. – P. 14.

375. McGowan David Ross, Sims Helen M., Zia Khawaja, The value of biochemical markers in predicting a perforation in acute appendicitis // Journal of Surgery. - 2012. - Royal Australasian Collage of Surgeons (2013). – P 79-83.

376. Mensah-Brown E. P. 9. IL-23 leads to diabetes induction after subdiabetogenic treatment with multiple low doses of streptozotocin / E. P. Mensah-Brown et al. // Eur. J. Immunol. - 2006. – 36 (1). – P. 216-223.

377. Misra S. P. Colonic tuberculosis: clinical features, endoscopic appearance and management / S. P. Misra, V. Misra, M. Dwivedi // J.Gastroenterol. Hepatol. — 1999. — Vol. 14, N 7. — P. 723 — 729.

378. Mocellin, S., Panelli, M. C., Wang, E., et al. (2003). The dual role of IL-10. Trends Immunol, 24(1), 36-43.

379. Mócsai A. Diverse novel functions of neutrophils in immunity, inflammation, and beyond / J. Exp. Med. – 2013. - Vol.210, №7. – P. 1283-1299; www.jem.org/cgi/doi/10.1084/jem.20122220

380. Morris Jr S.M. Recent advances in arginine metabolism: roles and regulation of the arginases / S.M. Morris Jr // British journal of pharmacology. – 2009. –Vol. 157, №. 6. – P. 922-930. 131.

381. Mosmann T.R. TH1 and TH2 cells: different patterna of lymphokine secretion lead to different functional properties / T.R.Mosmann, R.L. Coffman // Ann.Rev.Immunol. – 1980. – Vol.7. – P. 145-173.

382. Muller N. Inflammation, immunity, and vaccine development for Helicobacter pillory / A.Muller, J.V.Solnick // Helicobacter. – 2011. – Vol. 16, Issue s1. – P. 26-32

383. Munn D. Indoleamine 2, 3-dioxygenase, Tregs and cancer/D. Munn // Curr. Med. Chem. – 2011. – Vol. 18, №15. – P. 2240–2246.

384. N2 neutrophils, novel players in brain inflammation after stroke:

modulation by the PPAR γ agonist rosiglitazone / M.I.Cuartero, I.Ballesteros, A.Moraga // *Stroke*. . 2013. . Vol.44. - No.12. . P. 3498-3508.

385. Nandi, B., and S.M. Behar. 2011. Regulation of neutrophils by interferon- γ limits lung inflammation during tuberculosis infection. *J. Exp. Med.*208:2251–2262. <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20110919>

386. Nash P.T. Tumour necrosis factor inhibitors / P.T.Nash, T.H.Florin // *Med.J.Aust.* – 2005. – No.183. - P. 205-208.

387. Neurath, M. F., & Finotto, S. (2011). IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation and inflammation-associated cancer. *Cytokine Growth Factor Rev*, 22(2), 83-89.

388. Neutrophil function in inflammation and inflammatory diseases / H. L. Wright, R. J. Moots, R. C. Bucknall [et al.] // *Rheumatology*. – 2010. – N 49. P. 1618– 1631. 43.

389. Neutrophil polarization following myocardial infarction in mice / [m.Yonggang, A. DeCocx, A. Yabluchanskiy et al.] // *FASEB j*. – 2016.

390. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review / T. Bhat, S. Teli, J. Rijal [et. al] / *Expert rev. Cardiovasc. Ther.* – 2013. – Vol. 11, № 1. – P. 55-59.

391. Neutrophil-mediated innate immune resistance to mycobacteria. / Martineau, A.R., S.M. Newton, K.A. Wilkinson, B. Kampmann, B.M. Hall, N. Nawroly, G.E. Packe, R.N. Davidson, C.J. Griffiths, and R.J. Wilkinson. 2007. *J. Clin. Invest.* 117:1988–1994. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI31097>

392. Neutrophils in tuberculosis: friend or foe? / [D.M. Lowe, P.S. Redford, R.J. Wilkinson, A. O’Garra et al.] // *Trends Immunol.* 2012. 33:14–25. <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2011.10.003>

393. Neutrophils exert protection in the early tuberculous granuloma by oxidative killing of mycobacteria phagocytosed from infected macrophages / [C.T. Yang, C.J. Cambier, J.M. Davis, C.J. Hall, et al] // *Cell Host Microbe*. - 2012. – Vol.12. – P. 301–312; <http://dx.doi.org/10.1016/j.chom.2012.07.009>

394. Neutrophils rapidly migrate via lymphatics after *Mycobacterium bovis*

BCG intradermal vaccination and shuttle live bacilli to the draining lymph nodes. / [V. Abadie, E. Badell, P. Douillard, D. Ensergueix et al] // *Blood*. - 2005. – Vol.106. –P.1843–1850; <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2005-03-1281>

395. Niall O. Aston. Abdominal Tuberculosis // *World Journal of Surgery*. – 1997. - Publisher Springer New York Issue, Volume 21, №5. – P. 492-499.

396. Nitric oxide, lipid peroxidation and total thiol levels in acute appendicitis / Yilmaz F. M., Yilmaz G., Erol, M. F., Köklü, S., Yücel D// *Journal of clinical laboratory analysis*. – 2010. –Vol. 24(2). – P. 63-66.

397. Obar J.J., CD4+ T cell regulation of CD25 expression controls development of short-lived effector CD 8+ T cells in primary and secondary responses Obar J.J., Molloy M.J., Jellison E.R., // *PNAS*. – 2010. – Vol. 107, №1. – P. 193-198; www.pnas.org/cgi/content/full/0909945107/DCSupplemental

398. Ohno I. Bronchial asthma and psychological stress / I. Ohno // *RinshoByori*. –2010. – Vol. 58, № 3. – P. 292-299.

399. Oida T. Role of gut cryptopatches in early extrathymic maturation of intestinal intraepithelial T cells /T. Oida, K. Suzuki, M. Nanno [et al.]/*J Immunol*. – 2000. – Vol. 164. – P. 3616 – 26.

400. Okoye I. S. CD 4+T helper 2 cells – microbial triggers, differentiation requirements and effector functions / I. S. Okoye, M. S. Wilson // *Immunology*. – 2011. –Vol. 134. – P. 368–377.

401. Ouyang, W., Rutz, S., Crellin, N. K., et al. (2011). Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. *Annu Rev Immunol*, 29, 71-109.

402. Park H. A distinct lineage of CD4 T cells regulates tissue inflammation by producing interleukin /H. Park, Z. Li, X.O. Yang [et al.]/*Nat. Immunol*. 2005. Vol.. 6. P. 1133—1141.

403. Pathological role of interleukin 17 in mice subjected to repeated BCG vaccination after infection with *Mycobacterium tuberculosis* / [A. Cruz, A.G. Fraga, J.J. Fountain, J. Rangel-Moreno et al] // *J. Exp. Med*. – 2010. – Vol. 207. – P. 1609–1616; <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20100265>

404. Patel S. Neutrophil extracellular traps formation by nitric oxide donors: involvement of nitric oxide synthase and myeloperoxidase derived free radicals / S.Patel [et.al] // *The FASEB Journal*. – 2008. - №22. – P. 223-234
405. Perri S.G. Laparoscopy in abdominal emergencies. Indications and limitations / S.G. Perri, F. Altilia // *Chir.Ital.* – 2002. – Vol. 54, №2. – P. 165-178
406. Polarization of tumor-associated neutrophil phenotype by TGF- β / [Zvi G Fridlender, J.Sun, S. Kim et al] // *Cancer cell*. – 2009. – Vol.16. – P. 183-194
407. Purine release: A protective signaling mechanism of the mitochondrial permeability transition pore in ischemia / S.M.Nadtochiy, D.Nauduri, Shimanskaya T.V. [et al] // *Fiziol Zh.* – 2008. - Vol.57, №6. – P. 5-14
408. Raimondi G. 15. Natulatory T cells: recent insights in health and disease / Raimondi G., Turner M.S., Thomson A.W., Morel P.A. // *Crit. Rev. Immunol.* – 2007. – V. 27 (1). – P. 61 – 95
409. Reciprocal TH 17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid / D. Mucida, Y. Park, G. Kim et al. // *Science*. – 2007. – Vol.317.- P. 256-260.
410. Regulating neutrophil apoptosis: new players enter the game / [Witko-Sarsat, V., M. Pederzoli-Ribeil, E. Hirsch 2011. , S. Sozzani, et al] // *Trends Immunol.* - 2011/ - Vol. 32. – P. 117–124. <http://dx.doi.org/10.1016/j.it.2011.01.001>
411. Reinout van Crevel, Tom H. M. Ottenhoff, Jos W. M. van der Meer. Innate Immunity to Mycobacterium tuberculosis // *Clinical Microbiology Reviews*. - 2002. - Vol. 15, No. 2. – P. 294-309.
412. Rivera-Chavez, F. A., Peters-Hybki, D. L., Barber, R. C., et al. (2004). Innate immunity genes influence the severity of acute appendicitis. *Ann Surg*, 240(2), 269-277. References 87
413. Rivera-Chavez, F. A., Wheeler, H., Lindberg, G., et al. (2003). Regional and systemic cytokine responses to acute inflammation of the vermiform appendix. *Annals of surgery*, 237(3), 408-416
414. Rivolier A. Physiological role of TNF in mucosal immunology: regulation of macrophage/dendritic cell function / A.Rivolier, J.Marsal, W.W.Agace // *Front Gastrointest Res.* – 2015. – Vol. 34. – P.9-26; DOI:10.1159/000381381

415. Robert J. North, Yu-Jin Jung. Immunity to Tuberculosis // *Annual Review of Immunology*. – 2004. - Vol. 22. – P. 599-623.
416. Role of endothelial nitric oxide synthases system on acute appendicitis / Bahadır Tanlıdere, Elif Funda Tener, Elif Tanlıdere, et al // *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg.* – 2016. - Vol. 22, No. 4 . - P. 338 – 344
417. Role of serum cytokines in acute appendicitis and acute mesenteric lymphadenitis among children / [A. Zviedre, A. Engelis, P. Tretjakovs, et al] // *Medicina*. – 2016. – Vol. 52(5). – P. 291-297.
418. Rommagnani S. The Th1/Th2 paradigm / S. Rommagnani // *Immunol.Today*. – 1997. – Vol.18. – P.263-266.
419. Rook G. The role of gamma-interferon, vitamin D3 metabolites and tumor necrosis factor in the pathogenesis of tuberculosis / G.Rook, J.Taverne , C.Leveton // *Immunology*.- 1987 – Vol.62, No 2. – P. 229-234.
420. Rook G.A. Th2 cytokines in susceptibility to tuberculosis / G.A. Rook // *Curr. Mol. Med.* – 2007. – Vol. 7, № 3. – P.327 – 337.
421. Rosenberg H.F. Eosinophils: changing perspectives in health and disease / H.F.Rosenberg, K.D. Dyer, P.S.Foster // *Nature reviews. Immunology*. – 2013. – Vol. 13. – P. 9-22.
422. Ruan Q. Nuclear Factor- κ B in Immunity and Inflammation: The Treg and Th17 Connection / Q. Ruan, Y. H. Chen // *Advances in Experimental Medicine and Biology*. – 2012. – Vol. 946. – P. 207-221.
423. Rubér M, Andersson M, Petersson BF et al. Systemic Th17-like cytokine pattern in gangrenous appendicitis but not in phlegmonous appendicitis // *Surgery*. - 2010. - Mar; 147(3). – P. 366-372.
424. Sack, U., Biereder, B., Elouahidi, T., et al. (2006). Diagnostic value of blood inflammatory markers for detection of acute appendicitis in children. *BMC Surg*, 6, 15.
425. Sadik CD, Kim ND, Luster AD. Neutrophils cascading their way to inflammation. *Trends Immunol* (2011) 32:452–60. doi:10.1016/j.it.2011.06.008
426. Sahm M, Pross M, Lippert H Acute appendicitis - changes in epidemiology,

diagnosis and therapy // Zentralbl Chir. – 2011. - Vol.136, №1ю – P. 18-24.

427. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25 + CD4 + regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self // Nat. Immunology. — 2005. — Vol. 6. — P. 345-352.

428. Sakaguchi S. Naturally arising Foxp3-expressing CD25 + CD4 + regulatory T cells in immunological tolerance to self and non-self // Nat. Immunology. — 2005. — Vol. 6. — P. 345-352.

429. Sakaguchi, S., Sakaguchi, N., Asano, M., et al. (1995). Immunologic self-tolerance maintained by activated T cells expressing IL-2 receptor alpha-chains (CD25). Breakdown of a single mechanism of self-tolerance causes various autoimmune diseases. J Immunol, 155(3), 1151-1164.

430. Schmidt D. Chronic psychosocial stress promotes systemic immune activation and the development of inflammatory Th17 cell responses / D. Schmidt, S. Reber, A. Lechner // Brain Behav Immun. – 2010. – Vol. 24, №7. – P. 1097-1104.

431. Schmidt R. Hepatoprotective actions of nitric oxide: Possible nitric oxide by nitric oxide receptors / R. Schmidt // World J Gastroenterol - 2010. - № 16 (48). -P. 6087-6097.

432. Schneider-Brachert W, Heigl U, Ehrenschwender M. Membrane Trafficking of Death Receptors: Implications on Signalling. Int J Mol Sci. 2013;14(7):14475-503; doi:[10.3390/ijms140714475](https://doi.org/10.3390/ijms140714475).

433. Schwartz C. Basophils in inflammation / C. Schwartz, J.U. Eberle, D. Voehringer // European Journal of pharmacology . – 2016. – Vol. 778. – P. 90-95

434. Segal A.B. Immune function in acute stress / A.B.Segal, S.Bruno, W.Forte // Allergologia et immunopathologia. – 2006. – Vol.34. – №.4. – P. 136-140.

435. Siveen K. S. Modulation of humoral immune responses and inhibition of proinflammatory cytokines and nitric oxide production by 10-methoxycanthin-6-one / K. S. Siveen, G. Kuttan // Immunopharmacol. Immunotoxicol. – 2012. –Vol. 34,N 1.–P.116–125.

436. Setiady Y.Y. Physiologic self antigens rapidly capacitate autoimmune

disease-specific polyclonal CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells / Y.Y. Setiady // *Blood*. - 2006. – V. 107. – P. 1056 – 1062.

437. Sheppard, D. Transforming Growth Factor- β . A Central Modulator of Pulmonary and Airway Inflammation and Fibrosis. [Text] / D. Sheppard // *Proc Am. Thorac. Soc.* — 2006. — Vol. 3. — P. 413–417

438. Siracusa M.C. New insights into basophil biology: initiators, regulators and effectors of type 2 inflammation / M.C. Siracusa. M.R. Comeau, D. Artis // *Ann N Y Acad Sci.* –2011. – Vol. 1217. – P. 166-177.

439. Soluble TNFRp75 regulates host protective immunity against *Mycobacterium tuberculosis* / R.Keeton, N.Allie, I.Dambuza et.al // *The Journal of Clinical Investigation*. 2014. – Vol. 124. – P. 1537-1551

440. Sonnenberg G. F. CD4⁺ Lymphoid Tissue-Inducer Cells Promote Innate in the Gut / G. F. Sonnenberg, A. L. Monticelli, M. M. Elloso [et al.] // *Immunity* – 2011. – Vol. 34. – P. 167-189.

441. Spits H. Innate lymphoid cells: emerging in sight in development, lineage relationships and function / H. Spits, T. Cupedo // *Annu. Rev. Immunol.* - 2012. – Vol. 30. - P.647–675.

442. Stabilisation of the bioactivity of tumor necrosis factor by its soluble receptors / D. Aderka, H. Elgenmann, Y. Mayor et al // *J Exp Med.* – 1992. – Vol. 175(2). – P. 323-329.

443. Stenger S. Immunological control of tuberculosis: role of tumor necrosis factor and more / S. Stenger // *Ann Rheum Dis* . – 2005. – 64, №4. – P. 24-28.

444. Stojanovich L. Stress and autoimmunity / L. Stojanovich // *Autoimmun Rev.* – 2010.- Vol. 5. – P. 271-276.

445. Strober W. Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases / W. Strober, I. Fuss // *Gastroenterology*. – 2011. – Vol. 140, № 6. – P. 1756-1767.

446. Sukumar S. Differential T cell-mediated regulation of CD23 B cells and follicular dendritic cells / S. Sukumar, D. Conrad, A.K. Szakal // *The Journal of Immunology*. –2006.– Vol 176. – P. 4811-4817; doi: 10.4049/jimmunol.176.8.4811

447. Systemic immune response after open versus laparoscopic cholecystectomy in acute cholecystitis: a prospective randomized study / Y. J. Boo, W. B. Kim, J. Kim [et al.] // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. – 2007. – Vol.67, №3. - P. 207 - 214.

448. Systemic Th17-like cytokine pattern in gangrenous appendicitis but not in phlegmonous appendicitis / [M. Rubér, M. Andersson, B.F. Petersson et. all] // *Surgery*. – 2010. – Vol. 147(3)ю P. 366-72.

449. Szabo S. The legacy of Hans Selye and the origins of stress research: a retrospective 75 years after his landmark brief “letter” to the editor of nature /S.Szabo, Y.Tache, A.Somogyi // *Stress*. . 2012. . Vol.15. . No.5. . P. 472-478.

450. Takamatsu Y. Inhibition of inducible nitric oxide synthase prevents hepatic, but not pulmonary, injury following ischemia-reperfusion of rat liver / Y. Takamatsu, K. Shimada, K. Yamaguchi [et al.] // *Dig. Diseases and Sei.*- 2006. -Vol.51, №3 - P. 571-579.

451. Takashima A. Neutrophil plasticity: acquisition of phenotype and functionality of antigen-presenting cell / A.Takashima, Y.Yao // *Jornal of Leukocyte Biology*. . pii: jlb.1MR1014-502R.

452. Th1/Th2/Th17/Treg cytokine imbalance in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: correlation with disease activity / R.M.Talaat, S.F.Mohamed, I.H.Bassyouni [et al] // *Cytokine*. – 2015. – Vol. 72, Issue 2. – P. 146-153

453. The glucocorticoid-induced TNF receptor family-related protein (GITR) is critical to the development of acute pancreatitis in mice / [Galuppo M., Nocentini G., Mazzon E. et al.] // *Br. J. Pharmacol*. – 2011. – Vol. 162, N 5. – P. 1186–1201.

454. The survival effect of TNF-alpha in human neutrophils is mediated via NF-kappa B-dependent IL-8 release. / A.S. Cowburn, J. Deighton, S.R. Walmsley, E.R. Chilvers / *Eur J Immunol*. – 2004. – Vol. 34(6). – P. 1733-43.

455. The role of procalcitonin as a biomarker in sepsis / B. Shiferaw, E. Bekele, K. Kumar et al. // *J Infect Dis Epidemiol*. – 2016. - 2(006).

456. Travis M.A. TGF- β activation and function in immunity / Travis M.A.,

Shepard D. // *Annu Rev Immunol.* – 2014. – Vol.32. – P. 51-82, doi: 10.1146/annurev-immunol-032713-120257

457. Tucker J. Appendicitis // *Medical J.* - 2001. - Vol. 2, №10. - P. 2-10

458. Tumor necrosis factor and interleukin-1 inhibitors as markers of disease activity of tuberculosis / [N. P. Juffermans, A. Verbon, S. J. van Deventer, H. van Deutekom, et al]//*Am. J. Respir.Crit. Care Med.* – 1998. – Vol.157. – P. 1328–1331.

459. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review / d. tracey, L. Claeskog, EH. Sasso et al // *Pharmacol Ther.* – 2008. – Vol. 117. – P. 244-279

460. Turino, G. M. COPD and biomarkers: the search goes on [Text] / G. M. Turino // *Thorax.* – 2008. – V. 63. – P. 1032–1034.

461. Uhlig H.H. The role of mucosal T lymphocytes in regulating intestinal inflammation / H.H.Uhlig, F. Powrie // *Springer Semin. Immunopathol.* – 2005. Vol. 27. – P. 167–180.

462. Uygur—Bayramicli Î. A clinical dilemma: abdominal tuberculosis /O. Uygur—Bayramicli, G. Dabak, R. Dabak // *World J. Gastroenterol.*— 2003. — Vol. 9, N 5. — P. 1098 — 1101

463. van de Veerdonk F.L. Reactive oxygen species-independent activation of the IL-1beta inflammasome in cells from patients with chronic granulomatous disease / F.L.van de Veerdonk, S.P. Smeekens, L.A. Joosten [et al.] // *Proc.Natl.Acad.Sci.USA.* –2010. – Vol. 107. – P. 3030–3033.

464. van den Berg A. Interleukin-17 Induces Hyperresponsive Interleukin-8 and Interleukin-6 Production to Tumor Necrosis Factor- in Structural Lung Cells / Arjen van den Berg, Mathys Kuiper, Mieke Snoek [et al.] // *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology.* – 2005. - V. 33. – P. 97 – 104.

465. Van Epps HL CD23 bridges the gap // *Journal of experimental Medicine/* - 2005. -№6. – P. 725; DOI: 10.1084/jem2026iti4

466. Veldhoen, M., Hocking, R. J., Atkins, C. J., et al. (2006). TGFbeta in the context of an inflammatory cytokine milieu supports denovo differentiation of IL-17-producing T cells. *Immunity*, 24(2), 179-189.

467. Verhamme, F. M. Transforming Growth Factor- β Superfamily in Obstructive Lung Diseases More Suspects Than TGF- β Alone. [Text] / F. M. Verhamme, K. R. Bracke, G. F. Joos, G. G. Brusselle // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* — 2015. — Vol. 52. — P. 653–662
468. Vignali, D. A., Collison, L. W., & Workman, C. J. (2008). How regulatory T cells work. *Nat Rev Immunol*, 8(7), 523-532
469. Vogel M.E., Bilirubin acts as an endogenous regulator of inflammation by disrupting adhesion molecule-mediated leukocyte migration / M.E.Vogel, S.D.Zucker // *Inflamm.Cell.Signal.* – 2016. – Vol. 3(1): doi: 10/14800/ics.1178
470. Waldmann T.A. The biology of interleukin-2 and interleukin-15: implications for cancer therapy and vaccine design / T.A. Waldmann // *Nature Rev. Immun.* 2006. - Vol. 6, № 8. - P. 595-601.
471. Waldmann T.A. The biology of interleukin-2 and interleukin-15: implications for cancer therapy and vaccine design / T.A. Waldmann // *Nature Rev. Immun.* 2006. - Vol. 6, № 8. - P. 595-601.
472. Wan Y. Y. GATA3: a master of many trades in immune regulation / Y. Y. Wan // *Trends in Immunology.* – 2014. . – Vol. xx – P. 1–10.
473. Wang R.F. Immune suppression by tumor-specific CD4⁺ regulatory T-cells in cancer / R.F. Wang // *Semin.Cancer Biol.* – 2006. – Vol. 16. – P. 73–79.
474. Waugh D.J. The Interleukin-8 Pathway in Cancer / Waugh D.J. Wilson C. // *Clin Cancer Res* 2008;14(21) November 1, 2008. – P. 6735-6741
475. Witowski J. Interleukin-17: a mediator of inflammatory responses / J. Witowski, K. Ksia, A. Jörres // *CMLS, Cell. Mol. Life Sci.* - 2004. - Vol.61. - P. 567 - 579.
476. Yang Bo-Ge Regulatory eosinophils in inflammation and metabolic disorders / Bo-Gie Yang, Ju-Yong Seoh, Myoung Ho Jang // *Immune network.* – 2017. - Vol.17 №1. – P. 41-47
477. Young Choi, Sang Hoon Cha. Diagnosis of acute cholecystitis value of contrast agent in the gallbladder and cystic duct on Gd- EOB-DTPA enhanced VR cholangiography // *Clinical Imaging.* – 2014.-Vol. 38, №2 – P.174-178.

478. Yen D. IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6 / D. Yen et al. // *J. Clin. Invest.* - 2006. - 116 (5). - P. 1310-1316.

479. Yildirim, O., Solak, C., Kocer, B., et al. (2006). The role of serum inflammatory markers in acute appendicitis and their success in preventing negative laparotomy. *J Invest Surg*, 19(6), 345-352.

480. Young Choi. Diagnosis of acute cholecystitis value of contrast agent in the gallbladder and cystic duct on Gd- EOB-DTPA enhanced VR cholangiography / Young Choi, Sang Hoon Cha // *Clinical Imaging.* – 2014.-Vol. 38, №2 – P.174-178.

481. Zhang, X., L. Majlessi, E. Deriaud, C. Leclerc, and R. Lo-Man. 2009. Coactivation of Syk kinase and MyD88 adaptor protein pathways by bacteria promotes regulatory properties of neutrophils. *Immunity*. 31:761–771. <http://dx.doi.org/10.1016/j.immuni.2009.09.016>

482. Zhou L. Neuronal nitric oxide synthase: structure, subcellular localization, regulation, and clinical implications / L. Zhou, D.Y. Zhu // *Nitric Oxide.* – 2009. – Vol. 20, №. 4. – P. 223-230175.

483. Zhu J. Differentiation of effector CD4+ T cell populations / J.Zhu, Yamate H., Paul W.E. // *Annu Rev Immunol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 445-489; doi: 10.1146/annurev-immunol-030409-101212

484. Zychlinsky A. Neutrophil elastase and mieloperoxidaze regulate the formation of neutrophil extracellular traps / A. Zychlinsky, K.D.Metzler // *The Journal of Cell Boilogy.* –2010. – Vol.25. – P. 1-15

485. Ziegler S. F. FOXP3: Of Mice and Men /S. F. Ziegler// *Annu. Rev. Immunol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 209–226.

486. Zvi.G. Tumor-associated neutrophils: friend or foe? / Zvi.G.Fridlender, M.Steven // *Carcinogenesis.* . 2012. . Vol.33. .- No.5. . P. 949-955.

ДОДАТКИ

Додаток 1

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Особливості клітинного імунітету у хворих на гострий апендицит і абдомінальний туберкульоз / [Н. Є. Лаповець, Б. М. Белявська, В. М. Акімова, М. І. Сахелашвілі]. – Acta medica Leopoliensia. - 2009. – Т. XV, №2 – С. 21–24. (Здобувач виконала дослідження клітинного імунітету, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)
2. Лаповець Н. Є. Особливості гуморального імунітету у хворих на абдомінальний туберкульоз та гострий апендицит / Н. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець // Лабораторна діагностика. – 2009. – №4(50). – С.14–17. (Здобувач виконала дослідження гуморального імунітету, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)
3. Лаповець Н.Є. Зміни інтерлейкіну 1 β , туморнекротичного фактору- α та показників гуморального імунітету при абдомінальному туберкульозі / Н. Є. Лаповець, І. Г. Ільницький, В. М. Акімова // Вісник проблем біології і медицини. – 2009. – Вип.4. – С. 76–78. (Здобувач виконала дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)
4. Зміни інтерлейкінів 1 β , 6, туморнекротичного фактору- α при проведенні імунопровокаційної проби Коха / [Н. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець, І. Г. Ільницький, М. І. Сахелашвілі] // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2010. – Т. 5, №3. – С. 222-225. (Здобувач виконала імунологічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)
5. Акімова В. М. Стан клітинного імунітету при гострому мезентеріальному лімфаденіті / В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець, Н. Є. Лаповець // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2012.– Т.8, №2. – С. 22-25. (Здобувач виконала дослідження імунологічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

6. Лаповець Л. Є. Функціональна активність нейтрофілів при гострому холециститі / Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Н. З. Луців // Вісник проблем біології і медицини. – 2012.– Вип.1(91). – С. 146-149. (Здобувач виконала імунологічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)
7. Лаповець Л. Є. Адаптаційні реакції у хворих на гострий холецистит / Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Н. З. Луців // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Т.1(96), Вип.4. – С. 144-147. (Здобувач виконала дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)
8. Акімова В. М. Цитокиновий спектр крові при гострому деструктивному апендициті / В. М. Акімова // Вісник проблем біології і медицини. – 2012. – Т.2(95), Вип.3. – С. 36 - 39. (Здобувач виконала дослідження цитокинового статусу, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)
9. Функціональний стан регуляторних субпопуляцій Т-хелперів у хворих на гострий мезентеріальний лімфаденіт / [В. М. Акімова, Н.Є. Лаповець, Б. М. Белявська, Л. Є. Лаповець]. – Клінічна та експериментальна патологія. – 2013. – Т. XII, №4. – С. 16 – 19. (Здобувач виконала дослідження клітинного імунітету, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)
10. Акімова В.М. Оцінка гуморального імунітету при гострому мезентеріальному лімфаденіті / В. М. Акімова, Н. Є. Лаповець, Л. Є. Лаповець // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 2, Вип.3 – С. 108 - 111. (Здобувач виконала дослідження гуморального імунітету, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)
11. Особливості цитокинового статусу при гострому мезентеріальному лімфаденіті / [В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець, Б. М. Белявська, Н. Є. Лаповець].– Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 1, Вип.4 – С. 104 – 107. (Здобувач виконала імунологічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

12. Показники імунітету в оцінці компенсаторно-адаптаційних процесів у перебігу гострого холециститу / [Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Н. З. Луців, Н. Д. Бойків] // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2013.– Т.8, №1. – С. 40-43. (Здобувач виконала дослідження імунітету, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)
13. Лаповець Л. Є. Активність NO-синтазної системи та показники ендогенної інтоксикації при ускладненому гострому калькульозному холециститі / Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, О. П. Цимбала // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2013. – Т.8, № 2 – С. 179-184. (Здобувач виконала біохімічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)
14. Акімова В. М. Особливості змін показників гуморального імунітету та фактора некрозу пухлин α , інтерлейкіну 8, інтерлейкіну 10 при абдомінальному туберкульозі та гострому апендициті / В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець, Н. Є. Лаповець // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2014. – Т.8, №3. – С. 22-25. (Здобувач виконала імунологічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)
15. Луців Н. З. Особливості імунопатогенезу у хворих на гострий калькульозний холецистит в контексті адаптаційних реакцій / Н. З. Луців, В. М. Акімова // Вісник проблем біології та медицини. – 2015. – Т. 1(118), Вип. 2 – С. 158-161. (Здобувач виконала імунологічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)
16. Акімова В. М. Експресія фенотипових та активаційних маркерів лімфоцитів при абдомінальному туберкульозі / В. М. Акімова // Медична та клінічна хімія. – 2015. – Т.17, №2. – С. 5-8. (Здобувач виконала імунологічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)
17. Вплив гнійно-запальних ускладнень у хворих з гострим калькульозним холециститом на функціональний стан печінки / [О. П. Цимбала, Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, О. І. Мартянова] // Медична та клінічна

- хімія. – 2015. – Т. 17, №3(64).– С. 42-46. (Здобувач виконала біохімічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)
18. Акімова В. М. Адаптаційні реакції та інтегральні гематологічні індекси неспецифічної резистентності при гострих та хронічних запальних процесах в черевній порожнині / В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець // Вісник проблем біології та медицини. – 2015. – Т.1(122), Вип. 3(1) – С. 79-82. (Здобувач виконала імунологічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)
19. Особливості змін показників системи гемостазу та рівня С-реактивного протеїну у хворих на гострий холецистит / [Ю. М. Степась Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, З. Я. Лавро] // Медична та клінічна хімія. – 2017. – Т.19, №1. – С. 76-80. (Здобувач виконала біохімічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку))
20. Акімова В. М. Вміст фактора некрозу пухлин α та трансформуючого фактора росту $\beta 1$ у сироватці крові хворих на гострий апендицит та абдомінальний туберкульоз / В. М. Акімова // Медична та клінічна хімія. – 2017. – Т. 19, № 4. – С. 18-22. (Здобувач виконала імунологічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)
21. Вміст молекул середньої маси та циркулюючих імунних комплексів у крові хворих на гострий апендицит та абдомінальний туберкульоз у комплексній оцінці ендогенної інтоксикації / В. М. Акімова, Н. Є. Лаповець, О. П. Цимбала, Л. Є. Лаповець // Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. – 2017. – №4. – С. 52-56. (Здобувач виконала біохімічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)
22. Акімова В. М. Експресія маркерів активації та апоптозу на лімфоцитах периферичної крові при різних стадіях розвитку гнійно-запального процесу органів черевної порожнини / В.М. Акімова, Н.Є. Лаповець, Л.Є. Лаповець // Вісник проблем біології та медицини. – 2017. – Т. 3(141),

- Вип. 4 – С. 328-330. (Здобувач виконала дослідження клітинного імунітету, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)
23. Акімова В. М. Системні прояви запалення при гострих та хронічних абдомінальних захворюваннях / В.М. Акімова, Л.Є. Лаповець // Фізіологічний журнал. – 2018. – Т. 64, №2. – С.47-53. (Здобувач виконала дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)
24. Акімова В. Н. Цитокиновая регуляция неспецифического иммунитета при абдоминальном туберкулезе / В. Н. Акімова // *Universum: Медицина и фармакология* : электрон. научн. журнал. – 2014. - №1 (2).
<http://7univrsum.com/ru/med/articles/item/879>. (Здобувач виконала імунологічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)
25. Акімова В. Н. Маркеры системного воспалительного ответа при острых абдоминальных заболеваниях / В. Н. Акімова, Н. З. Луцив, О. П. Цымбала // *Электронный научный журнал «Современные проблемы науки и образования»*. – 2013. – №6; <http://www.science-education.ru/113-11322>. (Здобувач виконала імунологічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)
26. Акімова В. Н. Экспрессия CD95 на лимфоцитах периферической крови при острых и хронических абдоминальных заболеваниях / В. Н. Акімова // *Электронный научный журнал «Современные проблемы науки и образования»*. – 2014. – №1; <http://www.science-education.ru/113-11322>. (Здобувач виконала імунологічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)
27. Akimova V. M. The Interleukin 8 and interleukin 17 serum level investigation in acute destructive appendicitis // *Eastern European Scientific Journal (Gesellschaftswissenschaften)*: Düsseldorf (Germany): Auris Verlag. – 2013. – № 1 (2) - P. 25-28; DOI 10.12851/EESJ201402ART04

<http://journale.auris-verlag.de/index.php/EESJ/article/view/7>

(Здобувач

виконала дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

28. Акімова В. Н. Особенности гуморального иммунитета при острых воспалительных процессах брюшной полости // *Universum: Биология и химия : электрон. научн. журнал.* – 2015. - №1 (2);
<http://7universum.com/ru/nature/archive/item/2340> (Здобувач виконала дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)
29. Степась Ю. М. Содержание ингибиторов протеиназ сыворотки крови при острых абдоминальных заболеваниях / Ю. М. Степась, Л. Е. Лаповец, . Н. Акімова // *Лабораторная диагностика. Восточная Европа.* – 2017. – №4. – С. 493-498. (Здобувач виконала біохімічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)
30. Стан клітинного імунітету у хворих на абдомінальний туберкульоз / [Н. Є. Лаповець, В. М. Акімова, М. І. Сахелашвілі, М .В. Секела та ін.]. – *Практична медицина.* – 2009. – №2 (том XV) – С.17–22. (Здобувач виконала дослідження клітинного імунітету, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)
31. Акімова В. М. Цитокінний профіль сироватки крові хворих на абдомінальний туберкульоз та гострий апендицит / [В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець, Б. М. Белявська, Н. Є. Лаповець та ін.]. – *Туберкульоз. Легеневі хвороби. ВІЛ-інфекція.* – 2011. – №4. – С.46-49. (Здобувач виконала імунологічні дослідження, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)
32. Акімова В. М. Особливості гуморального імунітету при деструктивних формах гострого апендициту / В. М. Акімова // *Практична медицина.* – 2012. – №1, Т. XVIII – С.28 – 31. (Здобувач виконала дослідження гуморального імунітету, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)

33. Акімова В. М. Показники клітинного імунітету у хворих на гострий апендицит з різним ступенем деструктивних змін червоподібного відростка / В. М. Акімова // Вісник морської медицини . – 2012. – №2. – С. 74 - 77. (Здобувач виконала дослідження клітинного імунітету, провела статистичний аналіз та підготувала статтю до друку)
34. Пат. 53424 Україна, МПК (2010) А 61 К 39/04; С 12 N 1/00 . Спосіб ранньої діагностики туберкульозу / Н. Є. Лаповець, Л. І. Білозір, Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова; заявник та патентовласник Лаповець Н. Є. – № u 2010 02929; заявл. 15.03.2010; опубл. 11.10.2010, Бюл. №19. – 4 с.
35. Пат. 124906 Україна, МПК (2018) G01N 33/48 (2006.01) Спосіб визначення активності запального процесу при гострому холециститі / Степась Ю. М., Лаповець Л. Є., Акімова В. М., Демянчук Н. Р.; власник патенту Львівський національний медичний університет імені Данила галицького. - № u 2017 11297; заявл. 20.11.2017; опубл. 25.04.2018, Бюл. №8 – 4 с.
36. Зміни показників імунного статусу у хворих на ургентну хірургічну патологію черевної порожнини / [Л. Є. Лаповець, Б. М. Белявська, Н. Є. Лаповець, В. М. Акімова та ін.]. – Імунологія та алергологія. – 2008. – №1 – С.65.
37. Особливості змін деяких імунологічних показників у хворих на абдомінальний туберкульоз / [Н. Є. Лаповець, В. М. Акімова, М. І. Сахелашвілі, Л. Є. Лаповець та ін.]. – Імунологія та алергологія. – 2009. – №3 – С.149-150.
38. Зміни клітинного імунітету хворих на абдомінальний туберкульоз при імунопровокаційній пробі Коха / [Л.Є. Лаповець, Н.Є. Лаповець, М.І. Сахелашвілі, В.М. Акімова]. – Імунологія та алергологія. – 2010. – №1. – С. 138–139.
39. Акімова В. М. Рівень інтерлейкіну-8 та неспецифічна резистентність організму при гострому холециститі / В. М. Акімова, Н. З. Луців // Матеріали XIV Конгресу Світової Федерації УЛТ. – 2012. – Донецьк-Київ-Чикаго – С. 317.

40. Лаповець Л. Є. Ендогенний токсикоз, як фактор ускладнень у хворих на гострий калькульозний холецистит / Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, О. П. Цимбала // «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» 17 квітня 2012 р. матеріали конф. – Тернопіль. – 2012. – №1 – С. 49.
41. Цитокінова дизрегуляція при абдомінальному туберкульозі / [Н. Є. Лаповець, М. І. Сахелашвілі, В. М. Акімова, Г. В. Вербовська]. – Матер. Наук.–практ. конф. «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни». Вип.9. – 2012. – С. 178–181.
42. Лаповець Л. Є. Бактерицидна активність нейтрофілів при гострому холециститі / Л. Є. Лаповець, В. М. Акімова, Н.З. Луців // «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» 17 квітня 2012 р. матеріали конф. - Тернопіль. - 2012. – №1. – С. 47.
43. Особливості цитокінового статусу при гострому апендициті / [В. М. Акімова, Н. Є. Лаповець, Л. Є. Лаповець, М. П.Залецький] // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2012. – №1. – С. 168.
44. Акімова В. М. Цитокіни та прокальцитонін в оцінці розвитку системного запалення при гострих абдомінальних захворюваннях / В. М. Акімова, Н.З. Луців, О.П. Цимбала // Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Медична наука та практика: виклики і сьогодення» 25-26 липня 2014. – с. 97 – 100.
45. Акімова В. М. Роль стресу у формуванні адаптаційних реакцій при гострому холециститі / В. М. Акімова., Н. З. Луців // Здобутки клінічної та експериментальної медицини . – 2014. – №2. – С. 219.
46. Луців Н. З. Реактивність фагоцитуючих клітин при гострому запальному процесі / Н. З. Луців, В. М. Акімова // Біологія тварин. – 2014. – №4, Т. 16. – С. 195.
47. Діагностика ушкоджень паренхіми печінки при гнійно-запальних ускладненнях гострого калькульозного холециститу / О. П. Цимбала, В. М. Акімова, О. О. Ястремська, Л. Є. Лаповець // Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм : VIII науково-

- практична конференція, 01–02 жовтня 2015 р. : матеріали конф. – Тернопіль, 2015, – С.100-101.
48. Акімова В. М. Експресія активаційних маркерів лімфоцитів при гострих та хронічних запальних процесах черевної порожнини / В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець, Н. Є. Лаповець // Матеріали VIII науково-практичної конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм». – Тернопіль, 2015. – С. 3-4.
49. Lutsiv N. Z. Features of immune reactivity at eustress and distress in the dynamics of the surgical treatment of acute cholecystitis / N. Z. Lutsiv, V. M. Akimova, O. I. Martianova // Microbiology and Immunology – the development outlook in the 21 st century / Abstracts book. – Kyiv, 2016. – S. 142-143.
50. Акімова В. М. Маркери ендогенної інтоксикації в динаміці перебігу гострого калькульозного холециститу з гнійно-запальними та гнійно-септичними ускладненнями / В. М. Акімова, О. П. Цимбала, Л. Є. Лаповець // Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст.: міжнародна науково-практична конференція, 27–28 травня 2016 р. : матеріали конф. – Львів, 2016. – С.86-90.
51. Взаємозв'язок активності NO-синтазної системи та продукції прозапальних цитокінів при деструктивних формах гострого апендициту / Л. Є. Лаповець, О. П. Цимбала, Б. М. Белявська, О. І. Мартянова, Н. Є. Лаповець // Матеріали X науково-практичної конференції (з міжнародною участю) «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» – Тернопіль, 2017. – С. 3.
52. Акімова В. М. Рівень ІІ-17 у хворих на гострі запальні захворювання черевної порожнини / В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець, Н. З. Луців // Матеріали X науково-практичної конференції (з міжнародною участю) «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» – Тернопіль, 2017. – С. 24.

53. Стан плазмової гуморальної неспецифічної резистентності у хворих на АТ та гострий апендицит / В. М. Акімова, Л. Є. Лаповець, Б. М. Белявська, Н. Є. Лаповець, Л. Г. Божко // Матеріали V Наукового симпозиуму «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення» (з міжнародною участю) (20-22 вересня 2017 р.) – Тернопіль, 2017. – С. 8-9.
54. Tumor necrosis factor-alfa and soluble receptors R1 serum level in patients with gangrenous and phlegmonous appendicitis / V. Akimova, L. Lapovets, N. Lapovets, N. Demianchuk, B. Belianska // Abstract book of 7th International Weigl conference September 26-29th – Lviv, Ukraine, 2017. – P.176.
55. The level of tumour necrosis factor alfa in acute cholecystitis, acute appendicitis and abdominal tuberculosis depending on the type of adaptation reaction / V. Akimova, L. Lapovets, N. Lutsiv, N. Lapovets // Праці наукового товариства ім. Шевченка. Медичні науки. 1st Symposium Medicine UpDate, 5-7 october, 2017, Lviv, Ukraine. – 2017. – Т. XLIX . С. 18-19..
56. Akimova V.M. Features of immune reactivity at eustress and distress in the dynamics of the surgical treatment of acute cholecystitis / V. M.Akimova, N. E. Lapovets, N. Z. Lutsiv, O. I. Martianova, G. B. Lebed, L E. Lapovets // Microbiology and Immunology – the development outlook in the 21 st century / Abstracts book. – Kyiv, 2018. – P. 121-122.
57. Akimova V. M. The NO-synthase activity in patients with acute destructive appendicitis / V. M. Akimova, L. E. Lapovets, L. O. Odnorih, O. P. Tsybala, J. M. Stepas // Ukr. Biochem. J. – 2018. – Vol.90, Special Issue. – P.163.

Додаток 2

ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної та лабораторної імунології, алергології та імунореабілітації». (Київ, 2008) (тези)
2. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Імуноterapia, імунопрофілактика в клінічній практиці: реалії та перспективи» (Львів, 2009), тези
3. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Современные теория и практика клинической иммунологии и аллергологии» (Київ, 2010), тези
4. Науково-практична конференція «Медична наука – 2009» (Полтава, 2009) (тези)
5. XIV Конгрес Світової Федерації УЛТ. (Донецьк-Київ-Чикаго, 2012) – публікація тез.
6. Підсумкова науково-практична конференція присвячена 55-річчю Тернопільського державного медичного університету «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» 17 квітня 2012 р. (тези, доповідь)
7. Науково–практична конференція «Сучасні проблеми епідеміології, мікробіології та гігієни», 2012. (тези)
8. Міжнародна науково-практична конференція «Медична наука та практика: виклики і сьогодення» 25-26 липня 2014, (тези)
9. VII науково-практична конференція «Здобутки клінічної та експериментальної медицини», Тернопіль, 2014 (тези)
10. XIII Всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених «Молоді вчені у вирішенні актуальних проблем біології, тваринництва, та ветеринарної медицини» 5–6 грудня 2014 року, Львів. (тези)

11. VIII науково-практична конференція «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм», 1–2 жовтня 2015 р., Тернопіль, (тези)
12. Міжнародна конференція «Microbiology and Immunology – the development outlook in the 21 st century» – Kyiv, 2016. (тези)
13. Міжнародна науково-практична конференція, 27–28 травня 2016 р «Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI ст» – Львів, 2016. (тези, доповідь)
14. X науково-практична конференція (з міжнародною участю) «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» – Тернопіль, 2017. (тези, усна доповідь)
15. V Науковий симпозіуму «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання і травлення» (з міжнародною участю) (20-22 вересня 2017 р.) – Тернопіль, (тези)
16. 7th International Weigl conference September 26-29th – Lviv, 2017. (тези)
17. 1st Symposium Medicine UpDate, 5-7 october, 2017, Lviv, Ukraine. – 2017. (тези)
18. Міжнародна конференція «Microbiology and Immunology – the development outlook in the 21 st century» – Kyiv, 2018. (тези, стендова доповідь)
19. FEBS3+ Meeting – XIth Parnas Conference – Young Scientists Forum “Biochemistry and Molecular Biology for Innovative Medicine”. – Kyiv, 2018 (тези)

" ЗАТВЕРДЖУЮ "

Проректор з науково-педагогічної роботи
Буковинського державного медичного
університету

к. мед. н., доцент

Геруш І. В.



« 2 » _____ 2014 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Маркери системної запальної відповіді при гострих абдомінальних захворюваннях.
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики ФПДО.
Розроблювачі: Акімова В.М., Луців Н.З., Цимбала О.П.
Джерело інформації: Акімова В.Н. Маркеры системного воспалительного ответа при острых абдоминальных заболеваниях / В.Н.Акімова, Н.З. Луців, О.П.Цымбала // Электронный научный журнал «Современные проблемы науки и образования. – 2013. - №6. <http://www.science-education.ru/113-11322>.
Базова установа, яка проводить впровадження: Буковинський державний медичний університет, кафедра фізіології ім. Я.Д.Кіршенבלата
3. **Термін впровадження:** з вересня по грудень 2013 р.
4. **Форма впровадження:** У навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми «Патогенез гострого та хронічного запалення».
5. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальна за впровадження:
завідувач кафедри фізіології
ім. Я.Д. Кіршенבלата
Буковинського державного
медичного університету
доктор медичних наук, професор

Ткачук С.С.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Перший проректор
з навчально-педагогічної роботи
Львівського національного медичного
університету ім. Данила Галицького
член-кореспондент НАМН України
проф. Гжегоцький М. Р.

« » р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Маркери системної запальної відповіді при гострих абдомінальних захворюваннях
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики ФПДО.
3. **Розроблювачі:** Акімова В.М., Луців Н.З., Цимбала О.П.
4. **Джерело інформації:** Акімова В.Н. Маркеры системного воспалительного ответа при острых абдоминальных заболеваниях // В.Н. Акімова, Н.З. Луців, О.П. Цымбала // Современные проблемы науки и образования. - 2013. - №6;
URL: www.science-education.ru/113-11370
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра хірургії та ендоскопії ФПДО.
6. **Термін впровадження:** вересень – грудень 2013 р.
7. **Форма впровадження:** у навчальний процес кафедри – цикл тематичного удосконалення «Нові технології в діагностиці та лікуванні».
8. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри
хірургії та ендоскопії ФПДО
ЛНМУ ім. Данила Галицького
доктор медичних наук, професор



Матвійчук Б.О.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Перший проректор
з навчально-педагогічної роботи
Львівського національного медичного
університету ім. Данила Галицького
член-кореспондент НАМН України
проф. Гжегоцький М. Р.

« » _____ р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Маркери системної запальної відповіді при гострих абдомінальних захворюваннях
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики ФПДО.
3. **Розроблювачі:** Акімова В.М., Луців Н.З., Цимбала О.П.
4. **Джерело інформації:** Акімова В.Н. Маркери системного запального відповіді при гострих абдомінальних захворюваннях // В.Н. Акімова, Н.З. Луців, О.П. Цимбала // *Современные проблемы науки и образования*. - 2013. - №6;
URL: www.science-education.ru/113-11370
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра патологічної фізіології.
6. **Термін впровадження:** вересень – грудень 2013 р.
7. **Форма впровадження:** У навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми «Запалення: види, прояви. Етіологія, патогенез гострого та хронічного запалення».
8. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальна за впровадження:
кандидат біологічних наук, доцент
кафедри патологічної фізіології
Львівського національного медичного
університету ім. Данила Галицького

Угрин О.М

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Перший проректор
Тернопільського державного медичного
університету імені І. Я. Горбачевського
проф. І.Р. Мисула

« »

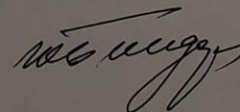
2014 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Функціональна активність нейтрофілів при гострому холециститі
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики ФПДО.
Розроблювачі: Лаповець Л.Є., Акімова В.М., Луців Н.З.
Джерело інформації: Лаповець Л.Є. Функціональна активність нейтрофілів при гострому холециститі / Л.Є. Лаповець, В.М. Акімова, Н.З. Луців // Вісник проблем біології і медицини. - 2012. - Вип.1,(91). - С. 146-149.
Базова установа, яка проводить впровадження: Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної фізіології.
3. **Термін впровадження:** з вересня 2013р.
4. **Форма впровадження:** У навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми «Патофізіологія травної системи».
5. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальна за впровадження:

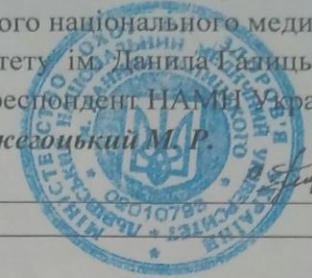
доктор медичних наук, професор,
завідувач кафедри патологічної фізіології
Тернопільського державного медичного
університету імені І. Я. Горбачевського



Ю.І. Бондаренко

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

Перший проректор
з навчально-педагогічної роботи
Львівського національного медичного
університету ім. Данила Галицького
Член-кореспондент НАМН України
проф. Гжегоцький М. Р.



« » 2014 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Показники імунітету в оцінці компенсаторно-адаптаційних процесів у перебігу гострого холециститу
2. **Установа-розробник:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики ФПДО.
3. **Розроблювачі:** Лаповець Л.Є., Луців Н.З., Акімова В.М., Бойків Н.Д.
4. **Джерело інформації:** Показники імунітету в оцінці компенсаторно-адаптаційних процесів у перебігу гострого холециститу / Л.Є.Лаповець, Н.З. Луців, В.М.Акімова, Н.Д.Бойків // Загальна патологія та патологічна фізіологія. - 2013. - №1,Т.8. - С. 40-43.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, кафедра клінічної лабораторної діагностики ФПДО.
6. **Термін впровадження:** з вересня по грудень 2013 р.
7. **Форма впровадження:** У навчальний процес кафедри – лекційний курс та практичні заняття при розгляді теми: «Лабораторна діагностика імунodefіцитів».
8. **Зауваження та пропозиції:** Немає.

Відповідальна за впровадження:
кандидат біологічних наук, доцент
кафедри клінічної лабораторної
діагностики ФПДО Львівського
національного медичного університету
імені Данила Галицького

Максимюк Г.В.