

**ЗМІНИ ВМІСТУ СИРОВАТКОВИХ ЦИТОКІНІВ ТА ІНТЕНСИВНОСТІ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БРОНХІТ У ПОЄДНАННІ З ПЕПТИЧНОЮ ВИРАЗКОЮ ДВАНАДЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ ПІД ВПЛИВОМ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ В АМБУЛАТОРНИХ УМОВАХ**

**В.О. Усенко**

*ДЗ "Луганський державний медичний університет"*

**Вступ**

Відомо, що провідне місце у структурі хронічних захворювань бронхолегеневої системи належить хронічному бронхіту (ХБ), частка якого за даними різних авторів складає 60-80% [6, 7, 13, 18]. Поряд з цим, ХБ може бути лише початковим етапом хронічного обструктивного захворювання легень, оскільки розрізнити їх на початковому етапі за клініко-функціональними показниками доволі складно [9, 13, 18]. Деякі автори позиціонують ХБ як передракове захворювання, мотивуючи це наявністю ураження мікроциркуляторного русла та розвитком периваскулярного склерозу, що супроводжується порушенням епітеліостромального диференціювання і розитком метаплазії та дисплазії бронхіального епітелію, при цьому у регуляції захисних реакцій на місцевому рівні розглядається саме активна роль цитокінів (ЦК) [15].

Визначаючи механізми, що мають важливе значення у розвитку та прогресуванні ХБ підкреслимо, що за наявності патології дихальних шляхів оксидативному стресу відведено значну роль у порушенні цілісності тканин респіраторного тракту [1, 3, 5, 11, 20, 21, 22], відзначається про важливість стану перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) як одного з тих важелів, що модифікує розвиток та перебіг проліферативних і трофічних процесів за умов патології у слизовій оболонці гастродуоденальної зони [10, 12, 17].

При використанні загальноприйнятої патогенетичної терапії ХБ процес видужання частіше зводиться до кількох тижнів, а у

частини реконвалесцентів й у подальшому спостерігаються різні залишкові явища у вигляді післяінфекційної астенії [14], що потребує проведення певних заходів, у зв'язку із чим нашу увагу привернув імуномодулюючий препарат деринат (натрієва сіль дезоксирибонуклеату). Він має вплив на процеси клітинної та гуморальної ланок системного імунітету, окрім того особливого значення має активізація неспецифічної резистентності організму і оптимізація запальних реакцій у відповідь на бактеріальні та вірусні антигени [2]. Водночас препарат володіє репаративними та регенеративними властивостями, що має ефективність і у хворих на ПВ ДПК. Препарат підвищує ефективність антибактеріальних засобів у хворих з гострими та/або загостреннями хронічних бактеріальних інфекцій; у хворих з коморбідною хронічною патологією системи дихання та травлення раніше не використовувався. Іншим препаратом, що привернув нашу увагу, був тріовіт, дія якого сприяє зниженню продуктів ліпопероксидації, підвищенню антиокислювальної спроможності крові, нормалізації судинно-тромбоцитарного гемостазу [4, 16, 19].

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Роботу виконано відповідно до основного плану науково-дослідних робіт ДЗ "Луганський державний медичний університет" за темою: "Клініко-патогенетичні особливості перебігу захворювань внутрішніх органів із наявністю синдрому взаємного обтяження, шляхи оптимізації лікування та профілактики" (№ державної реєстрації 0106U012115).

**Метою** роботи стало вивчення динаміки змін деяких цитокінів та інтенсивності ліпопероксидації під впливом комбінованого лікування із застосуванням деринату та тріовіту у хворих із загостренням ХБ у сполученні з ПВ ДПК.

**Матеріали та методи дослідження**

Під нашим наглядом було 76 хворих на ХБ у сполученні з ПВ ДПК віком від 25 до 59 років ( $37,4 \pm 1,5$  років), з яких було 40 чоловіків (52,6%) і 36 жінок (47,4%). Всі обстежені хворі отримували антибактеріальні, протизапальні, детоксуючі, антигістамінні препарати, бронхолітики, полівітаміни, фізіотерапевтичні засоби (УВЧ або індуктотермію на грудну клітку, інгаляції з муколітичними сумішами). Крім того, хворим ос-

новної групи додатково призначався деринат (1,5% розчин по 5,0 мл внутрішньом'язово 1 раз на добу протягом 5 діб, а потім по 5,0 мл внутрішньом'язово 1 раз в три дні ще 5 ін'єкцій) у комбінації з тріовітом (дві капсули на добу). Для характеристики цитокінів аналізували вміст у сироватці крові TNF $\alpha$ , IL-4 та IL-6 за допомогою тест-систем НПО "Протеиновый контур" (ProCon) - РФ (СПб): ProCon TNF $\alpha$ , ProCon IL-4, ProCon IL-6. Результати оцінювали на ІФА "Labline-022" фірми "Labline Diagnostics" (Австрія). Кількісна оцінка результатів проводилася методом побудови каліброваної кривої, що відбиває залежність оптичної щільності від концентрації для стандартного антигену і яка дозволяє порівнювати з ним досліджувані зразки; дослідження проводились за методиками виробника. Інтенсивність ПОЛ було вивчено у 54 хворих (28 чоловіків та 26 жінок): визначення малонового діальдегіду (МДА) здійснювалось за методом Стальної І.Д. та Гаришвілі Т.Д. (1977), визначення дієнової кон'югації вищих масних кислот здійснювали за Стальною І.Д. (1977); контрольними показниками стали дані досліджень 21 практично здорових осіб. Дослідження проводили двічі - до початку лікування (1-2 день загострення ХБ) та після завершення курсу лікування.

Математичну обробку отриманих даних проводили з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica. При цьому враховували основні принципи використання статистичних методів в клінічних дослідженнях [8].

#### Отримані результати та їх обговорення

У всіх хворих, які були під наглядом до початку проведення лікування, були встановлені порушення вмісту цитокінів у сироватці крові, які були однотипові в обох групах (таб.1).

Так, вміст прозапальних ЦК була підвищена відносно референтної норми: TNF $\alpha$  в основній групі в середньому в 2,54 рази ( $P<0,01$ ), IL-6 - в 2,89 рази ( $p<0,01$ ); у групі зіставлення - в 2,58 та 2,92 рази ( $P<0,01$ ) відповідно, проте вірогідних розбіжностей між показниками прозапальних ЦК в основній групі та групі зіставлення ( $p>0,05$ ) виявлено не було. До початку лікування у хворих із означеною коморбідною патологією відмічалось зростання концентрації протизапального ЦК

у крові - рівень сироваткового IL-4 становив  $30,7\pm 2,6$  пг/мл в основній групі та  $31,2\pm 2,7$  пг/мл - в групі зіставлення (при нормі  $28,2\pm 1,3$  пг/мл;  $p<0,01$ ). Отже, у хворих на загострення ХБ із коморбідною ПВ ДПК у сироватці крові спостерігалось переважання вмісту цитокінів із прозапальними властивостями (TNF $\alpha$ , IL-6) над протизапальними (IL-4).

Таблиця 1

**Вміст сироваткових цитокінів у хворих із загостренням ХБ у сполученні з ПВ ДПК до лікування (M $\pm$ m)**

Показники	Норма	Групи обстежених хворих	
		основна (n=43)	зіставлення (n=33)
TNF $\alpha$ , пг/мл	24,4 $\pm$ 1,2	61,9 $\pm$ 4,1**	62,9 $\pm$ 3,9**
IL-4, пг/мл	28,2 $\pm$ 1,3	30,7 $\pm$ 2,6*	31,2 $\pm$ 2,7*
IL-6, пг/мл	32,6 $\pm$ 1,8	93,9 $\pm$ 7,9**	95,1 $\pm$ 8,1**

Примітки: вірогідність різниці відносно норми \* - при  $p<0,05$ , \*\* -  $p<0,01$ .

Проведеним дослідженням виявлено, що у всіх хворих на ХБ у поєднанні з ПВ ДПК були суттєво підвищеними значення проміжних та кінцевого показників пероксидації ліпідів, при цьому хворі основної (ДК  $9,98\pm 0,61$  мкмоль/л, МДА  $12,57\pm 0,71$  мкмоль/л) та групи зіставлення (ДК  $9,96\pm 0,65$  мкмоль/л, МДА  $12,53\pm 0,73$  мкмоль/л) за аналізованими показниками вірогідних розбіжностей поміж собою не мали, проте мали певні розбіжності із показниками контрольної групи ( $p<0,001$  в усіх випадках).

Повторним обстеженням хворих на ХБ у сполученні з ПВ ДПК (після завершення лікування) знайдено зниження вмісту у сироватці крові прозапальних на тлі помірного зростання протизапальних цитокінів (таб. 2), при цьому у основній групі (яка додатково отримувала комбінацію деринату та тріовіту) мала місце більш виражена позитивна динаміка змін прозапальних цитокінів та зростання вмісту протизапального IL-4. Так, у хворих основної групи після завершення курсу терапії із додатковим включенням деринату та тріовіту рівень TNF $\alpha$  у сироватці крові знизився в 2,26 рази від початкового рівня і становив  $27,4\pm 1,6$  пг/мл, що було на верхній межі норми. Вміст IL-6 у сироватці крові пацієнтів основної групи сягав норми ( $34,6\pm 2,2$  пг/мл;  $p>0,05$ ), тобто кратність зменшення від початкового рівня складала 2,71 рази ( $p<0,01$ ).

Таблиця 2

Показники цитокінів у крові на ХБ у сполученні з  
ПВ ДПК після лікування ( $M \pm m$ )

Показники	Норма	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=43)	зіставлення (n=33)	
TNF $\alpha$ , пг/мл	24,4 $\pm$ 1,2	27,4 $\pm$ 1,6	36,6 $\pm$ 1,7*	<0,05
IL-4, пг/мл	28,2 $\pm$ 1,3	56,3 $\pm$ 2,9	38,3 $\pm$ 2,7*	<0,01
IL-6, пг/мл	32,6 $\pm$ 1,8	34,6 $\pm$ 2,2	49,8 $\pm$ 2,1	<0,05

Примітки: вірогідність різниці відносно норми \* - при  $p < 0,05$ ; стовпчик p - вірогідність різниці між основною групою і групою зіставлення.

У той же час, в групі зіставлення, яка отримувала лише загальноприйняте лікування, вміст прозапальних цитокінів у крові знижувався повільніше і на час повторного дослідження залишався вищим за норму: вміст TNF $\alpha$  складав у середньому 36,6 $\pm$ 1,7 пг/мл ( $p < 0,05$ ), що менше початкового рівня у 1,71 рази, хоча і у 1,5 рази вище референтної норми ( $p < 0,05$ ), а вміст IL-6 у сироватці крові знижувався майже вдвічі, проте він залишався вірогідно вище за референтну норму в 1,53 рази ( $p < 0,05$ ). Після завершення терапії з застосуванням комбінації деринату та тріовіту рівень IL-4 у сироватці крові хворих зростає до 34,6 $\pm$ 2,2 пг/мл, що було розцінено як формування адекватної імунної відповіді. У групі зіставлення мала місце лише тенденція до підвищення показника протизапального цитокіну IL-4 і його вміст складав у середньому 38,3 $\pm$ 2,7 пг/мл ( $p < 0,05$ ), однак менше рівня цитокіну в основній групі в 1,47 рази ( $p < 0,05$ ).

Після проведеного стандартного лікування (група зіставлення) вміст ДК у плазмі досліджених вірогідно ( $p < 0,05$ ) знижувався з до 7,40 $\pm$ 0,54 мкмоль/л, а вміст кінцевого продукту - до 9,36 $\pm$ 0,63 мкмоль/л, проте суттєво перевищувало дані практично здорових осіб (3,31 $\pm$ 0,17 мкмоль/л та 4,88 $\pm$ 0,18 мкмоль/л відповідно;  $p < 0,001$  у обох випадках). Натомість у хворих із коморбідною патологією, що отримували комбіноване лікування (основна група), після проведеного лікування відбувались більш суттєві зміни аналізованих показників ПОЛ. Так, вміст ДК у плазмі досліджених вірогідно ( $p < 0,001$ ) знижувався з до 5,16 $\pm$ 0,53 мкмоль/л, вміст МДА - до 7,24 $\pm$ 0,66 мкмоль/л ( $p < 0,001$ ), при цьому, аналізовані показники мали певні розбіжності із даними групи зістав-

лення ( $p < 0,05$ ), хоча і мали розбіжності із групою контролю ( $p < 0,05$ ). Отже, зіставлення результатів терапії хворих із загостренням ХБ при сполученому перебігу з ПВ ДПК, які лікувалися різними способами, продемонструвало позитивний вплив застосування імуноактивного препарату деринату у комбінації з антиоксидантним засобом тріовітом, а отримані дані, таким чином, дозволили зробити нижчевикладені висновки.

### Висновки

1. У хворих на ХБ (загострення) у сполученні з ПВ ДПК відзначається дисбаланс вмісту про- та протизапальних цитокінів у крові, який характеризує суттєве підвищення вмісту прозапальних (TNF $\alpha$  та IL-6) за відносної недостатності протизапального (IL-4) цитокіну, що супроводжується інтенсифікацією перекисного окислення ліпідів із підвищенням вмісту проміжних та кінцевого продуктів пероксидації ліпідів.

2. При застосуванні у комплексі лікування деринату та тріовіту зниження вмісту прозапальних цитокінів у крові з помірним підвищенням вмісту протизапального IL-4 та зниження пероксидації ліпідів у хворих коморбідною патологією було більш значущим, ніж за умов загальноприйнятого лікування, що свідчило про переваги комбінованого лікування.

3. У подальшому планується проведення досліджень з метою пошуку методів ефективної профілактики активації процесу ПОЛ у хворих означеної коморбідної патології.

### Література

1. Абдрахманова Л.М. Особенности процессов свободнорадикального окисления у больных хроническим бронхитом : автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.27 "Пульмонология" / Л.М. Абдрахманова. - Уфа, 2000. - 22 с.
2. Активность защитных функций организма при стрессе и их коррекция препаратом деринат / Е.Г. Рыбакина, С.Н. Шанин, Е.Е. Фомичева [и др.] // Медицинская иммунология. - 2008. - № 4-5. - С. 431-438.
3. Антиоксиданты и антигипоксанты в комплексном лечении больных хроническим бронхитом / Е.А. Уклістая, Г.А. Трубников, А.А. Панов [и др.] // Южно-Российский медицинский журнал. 1998. - № 4 - С. 46-49.

4. Гончарова Е.В. Влияние терапии Сорбифером и Триовитом на содержание селена крови и мочи, глутатиона крови у больных железодефицитной анемией, осложненной миокардиодистрофией / Е.В.Гончарова, А.В. Говорин // Дальневосточный медицинский журнал. - 2008. - С. 16-18.

5. Кокосов А.Н. Перекисное окисление липидов и гемостаз на этапах формирования хронического бронхита и бронхиальной астмы / А.Н.Кокосов, Ю.М.Гольдберг, В.П.Мищенко // Пульмонология. - 1995. - № 1. - С. 38-43.

6. Косарев В.В. Распространенность хронического бронхита среди взрослого населения / В.В. Косарев, С.А.Бабанов // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2006. - № 1. - С. 31-34.

7. Косарев В.В. Эпидемиологическая характеристика и факторы риска хронического бронхита среди городского населения / В.В. Косарев // Здравоохранение Российской Федерации. - 2004. - № 6. - С. 17-19.

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

9. Лисочкин Б.Г. Изменения содержания липидов и цитокинов в крови при бронхите и пневмонии у подростков / В.Г. Лисочкин // Рос. педиатрический журнал. - 2009. - № 1. - С. 30-32.

10. Мороз Г.З. Перекисне окислення ліпідів та антиоксидантна ферментна система слизової оболонки шлунка у хворих на пептичну виразку дванадцятипалої кишки, які постійно мешкають на забруднених радіонуклідами територіях / Г.З.Мороз, О.В. Дробинська // Укр. мед. часопис. - 1998. - № 1. - С. 113-116.

11. Плужников М.С. Клиническое значение процессов перекисного окисления липидов / М.С.Плужников, Б.С.Иванов, М.С.Жуманкулов // Вестник оториноларингологии. - 1991. - № 3. - С. 88-91.

12. Поставный В.Е. Перекисное окисление липидов у больных хроническим гастритом и язвенной болезнью / В.Е.Поставный // Мат. науков. праць Республ. наук.-практ. конф. "Досягнення та невирішені питання гастроентерології". - Харків, 1998. - С. 154.

13. Ускова А.В. Диагностика активности воспалительного процесса у больных с хроническим бронхитом / А.В. Ускова // Рос. педиатрический журнал. - 2009. - № 5. - С. 19-23.

14. Хаитов Р.М. Современное представления о защите организма от инфекции / Р.М.Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. - 2000. - № 1. - С. 61-64.

15. Цитокиновый профиль у больных простым хроническим бронхитом с диспластическими изменениями бронхиального эпителия / Л.В.Гердт, О.В.Черемисина, М.Н.Стахеева [и др.] // Сибирский онкологический журнал. - 2004. - № 4. - С. 48-52.

16. Шарафутдинова Р.Л. Перекисное окисление липидов и сосудисто-тромбоцитарный гемостаз в различные периоды реабилитации у больных, перенесших ишемический инсульт : автореф. дис. канд. мед. наук : спец. 14.01.15 "Нервные болезни" / Р.Л. Шарафутдинова. - М., 2006. - 23 с.

17. Эседов Э.М. Характеристика перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности слизистой оболочки двенадцатиперстной кишки у больных язвенной болезнью / Э.М.Эседов, С.Н.Мамаев // Терапевтический архив. - 1998. - № 2. - С. 32-35.

18. Яковлева Н.Г. Клинические и патогенетические особенности разных вариантов хронического бронхита у подростков / Н.Г. Яковлева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2007. - № 3. - С. 22-27.

19. Bendich A. Vitamins and immunity / A. Bendich // J. Nutr. - 1992. - V. 122. - P. 601-603.

20. Kanazawa H. Elevated oxidative stress and reciprocal reduction of vascular endothelial growth factor levels with severity of COPD / H.Kanazawa, J.Yoshikawa // Chest. - 2005. - Vol. 128. - P. 3191-3197.

21. Marwick J.A. Oxidative stress and steroid resistance in asthma and COPD: pharmacological manipulation of HDAC-2 as a therapeutic strategy / J.A.Marwick, K.Ito, I.M.Adcock [et al.] // Expert. Opin. Ther. Targets. - 2007. - Vol. 11. - P.745-755.

22. Mossman B.T. Introduction to serial reviews on the role of reactive oxygen species (ROS/RNS) in lung injury and diseases / B.T.Mossman // Free Radic. Biol. Med. - 2003. - Vol. 35. - P.327-340.

#### Резюме

Усенко В.О. Зміни вмісту сироваткових цитокинів та інтенсивності перекисного окислення ліпідів у хворих на хронічний бронхіт у поєднанні з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки під впливом комбінованого лікування в амбулаторних умовах.

У 76 хворих на хронічний бронхіт у поєднанні з пептичною виразкою дванадцятипалої кишки вивчено вміст у сироватці крові цитокинів

у динаміці стандартного (33 чол.) та комбінованого (із застосуванням деринату і триовіту) лікування (43 чол.). Показано, що в умовах цитокинового дисбалансу (суттєве підвищення вмісту TNF $\alpha$  і IL-6 за наявності відносного зниження IL-4) та активації пероксидації ліпідів комбінована терапія має суттєві переваги, що, у порівнянні із стандартним лікуванням, підтверджувалось суттєвою динамікою зниження TNF $\alpha$  і IL-6, підвищенням вмісту протизапального IL-4 та зниженням вмісту проміжних та кінцевого продуктів перекисного окислення ліпідів.

**Ключові слова:** хронічний бронхіт, пептична виразка, цитокіни, перекисне окислення ліпідів, лікування.

#### Резюме

**Усенко В.А.** *Изменение содержания сывороточных цитокинов и интенсивности перекисного окисления липидов у больных хроническим бронхитом в сочетании с пептической язвой двенадцатиперстной кишки под влиянием комбинированного лечения в амбулаторных условиях.*

У 76 больных хроническим бронхитом в сочетании с пептической язвой двенадцатиперстной кишки проведено изучение содержания в сыворотке крови цитокинов в динамике стандартного (33 чел.) и комбинированного (с применением дерината и триовита) лечения (43 чел.). Показано, что в условиях цитокинового дисбаланса (существенное повышение содержания TNF $\alpha$  и IL-6 и при относительном снижении IL-4) и активации пероксидации липидов комбинированная терапия имеет явное преимущество, что, по сравнению со стандартным лечением, подтверждалось существенной динамикой снижения TNF $\alpha$  и IL-6, повышения противовоспалительного IL-4 и снижением содержания промежуточных и конечного продуктов липопероксидации.

**Ключевые слова:** хронический бронхит, пептическая язва, цитокины, перекисное окисление липидов, лечение.

#### Summary

**Usenko V.A.** *Change of some cytokines and peroxide oxidations of lipids intensity in patients with chronic bronchitis in combination with duodenum peptic ulcer under the influence of combined therapy in ambulance treatment.*

The study of cytokines content blood serum in dynamics of standard (33 individuals) and combined (with derinat and triovite application) therapy (43 individuals) was conducted in patients with chronic bronchitis in combination with duodenum peptic ulcer. It is revealed, that in cytokine imbalance conditions (essential increase of TNF $\alpha$  and IL-6 content and relative loss of IL-4) and increased of lipid peroxidation data combined therapy has an evident advantage. That was proved with evident dynamic loss of TNF $\alpha$  and IL-6, and antiinflammatory IL-4 increase and decrease of lipid peroxidation data in comparison with standard therapy.

**Key words:** chronic bronchitis, peptic ulcer, cytokines, lipoperoxidation, treatment.

**Рецензенти:** д.мед.н., проф. М.О. Пересадин  
д.мед.н., проф. Л.М. Іванова

## ВПЛИВ ЛІКОПІДУ НА РІВЕНЬ ЦИРКУЛЮЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ ТА ЇХ ФРАКЦІЙНИЙ СКЛАД У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОКСИЧНИЙ ГЕПАТИТ, СПОЛУЧЕНИЙ З ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

І.О. Шаповалова

ДЗ "Луганський державний медичний університет"

#### Вступ

Згідно статистичних даних, що стосуються огляду поширеності внутрішніх хвороб, відомо, що як в Україні, так і у світі в цілому спостерігається підвищення захворюваності на хронічний токсичний гепатит (ХТГ), в тому числі медикаментозного генеза [1, 18]. За результатами сучасних наукових досліджень встановлено, що виникнення ХТГ у теперішній час обумовлено не тільки гепатотоксичним впливом токсичних агентів в умовах виробництва, але й також поширеним застосуванням консервантів та барвників синтетичного походження у харчовій промисловості, частим вживанням лікарських засобів, які метаболізуються у печінці [8, 20]. За останні десятиріччя серед захворювань внутрішніх органів гастроентерологічного профілю також суттєво підвищилася питома вага хронічної патології жовчного міхура (ЖМ), частіше у вигляді хронічного некалькульозного холециститу (ХНХ) [1, 2, 12, 17]. Відомо, що в Україні ХНХ є найбільш розповсюдженою хворобою не лише гепатобілярної системи (ГБС), але й також системи органів травлення у цілому [17].

Перебіг хронічної патології ГБС, у тому числі ХНХ досить часто супроводжуються абдомінальним ожирінням (Ож) [6, 13]. Відомо, що ожиріння внаслідок розвитку інсулінорезистентності негативно впливає на перебіг інших хвороб, зокрема ХНХ, та сприяє порушенням цукрового обміну [16].

Нами протягом певного часу проводяться дослідження у напрямку з'ясування основних патогенетичних ланок ХТГ,