

В.М. Фролов, З.Ю. Ткачук, О.В. Круглова

ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОМОДУЛЯТОРА НУКЛЕЇНАТ У КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Луганський державний медичний університет, Інститут молекулярної біології та генетики НАН України
(м. Київ)

Висвітлено сучасні відомості про нуклеїнат, який є ефективним імуноактивним препаратом останнього покоління, має імуномодуляційні й водночас проти-запальні, антиоксидантні та детоксикаційні властивості. Автори наводять власний досвід застосування цього препарату.

Ключові слова: імуноотропні препарати, нуклеїнат.

Автори статті мають вже більш ніж 40-річний досвід вивчення механізму біологічної дії та застосування різних препаратів на основі дріжджової рибонуклеїнової кислоти (дріжджова РНК, натрію нуклеїнат, нуклеїнат, нуклекс та ін.), які використовуються в лікуванні та медичній реабілітації хворих з різноманітною патологією. За останні 10-15 років увага авторів була зосереджена на вивченні різних патогенетичних механізмів фармакологічної дії нового вітчизняного препарату нуклеїнату як в експериментальних, так і в клінічних умовах. При цьому було встановлено, що поряд з імуностимулюючою та метаболічною активністю, нуклеїнат виявляє чітко виражену протизапальну дію, суттєво покращує процеси регенерації ушкоджених тканин внаслідок активації біосинтезу білка та нуклеїнових кислот. Надалі ми наводимо дані щодо ефективності нуклеїнату при різноманітній патології, які опубліковані у вітчизняній літературі, а також у патентних документах України за останні роки.

Фармакологічний засіб нуклеїнат (лат. *nucleinat*) – це високоочищена, низькомолекулярна, гомогенна фракція дріжджової рибонуклеїнової кислоти з переважаючим вмістом оліго-рибонуклеотиду, з молекулярною масою біля 6000 Дальтон і з послідовністю 18-20 нуклеотидів. На початку 2000 р. З.Ю. Ткачук захистив пріоритет на субстанцію та лікарські форми дріжджової РНК в патентному офісі США, а в 2004 р. отримав патент США і на його основі патент України та ряду провідних країн світу [1]. Одночасно компанією

ДП «Біосел» було проведено доклінічні та клінічні випробування і в 2005 р. МОЗ України зареєстрував нуклеїнат як імуномодуляційний та протизапальний лікарський препарат. З того часу препарат випускається у ВАТ «Київмедпрепарат» у формі капсул, кожна з якої містить 0,25 г кислоти рибонуклеїнової та допоміжні речовини (лактози моногідрат і магнію стеарат) [2].

Препарат стимулює міграцію стовбурових клітин із кісткового мозку та збільшує утворення клітин імунологічної пам'яті [1]. У людей з набутим імунодефіцитом різного походження нуклеїнат нормалізує рівні Т- і В-клітин при їх зниженому вмісті, їх функціональну активність, істотно стимулює продукцію Т-хелперів і Т-супресорів, усуває дисбаланс популяцій лімфоцитів, нормалізує вміст антигенреактивних клітин і сироваткових імуноглобулінів класів G, A, M, зменшує кількість нульових лімфоцитів, індукує вироблення ендogenous інтерферону [2]. Нуклеїнат збільшує фагоцитарну активність перитонеальних фагоцитів і лейкоцитів, активує полі- та мононуклеари, посилює хемотаксис. На додаток до імуномодулюючої активності Нуклеїнат володіє протизапальними властивостями [2], інгібує окисні процеси у клітинних мембранах, стабілізує мембрани клітин, оптимізує окисно-відновні процеси у тканинах та прискорює процеси регенерації [2]. Препарат також володіє і неспецифічним противірусним ефектом, за рахунок інтерфероногенної активності [1-3].

Відомо, що вперше нуклеїнові кислоти були виділені з біологічних об'єктів швейцарським вченим Ф. Мішером під назвою «нуклеїн» (від лат. *nucleus* – ядро). В подальшому ці сполуки, що мають кислотний характер, отримали назву нуклеїнової кислоти (НК). Зацікавлення до НК як до лікарського засобу не вщухає протягом більш ніж сто років. Особливо багато досліджень терапевтичній дії рибонуклеїнових кислот присвятили українські вчені. Вперше детально в експерименті

терапевтичні властивості препаратів дріжджової РНК були вивчені відомим українським вченим І.Я. Горбачевським. Окрема дисертаційна робота вітчизняного вченого П. Мізерницького, що опублікована в 1909 р., була присвячена ефективності нуклеїновокислого натрію при лікуванні хворих на хронічну патологію печінки. При цьому виявлено, що навіть при декомпенсованому цирозі печінки призначення великих доз натрію нуклеїнату (до 5,0 г на добу) сприяє покращенню самопочуття та загального стану хворих, у тому числі обумовлює виражений діуретичний ефект та зменшення проявів асцитів [4]. В 1912 р. вітчизняним вченим Н.В. Чорноручьким було підготовлено докторську дисертацію, яка повністю присвячена клінічній ефективності нуклеїновокислого натрію. Саме у цій дисертації вперше в експериментальних умовах було задокументовано позитивний вплив нуклеїнових препаратів на ферменти печінки та інших тканин [5]. Аналізуючи в історичному аспекті багаторічні дослідження вітчизняних вчених, О.П. Чепінога в спеціальній монографії, надрукованої в 1956 р. у видавництві АН України (Київ), підкреслює: «... якщо за останні роки і було добавлено деяку інформацію стосовно фізіологічних та фармакологічних властивостей препаратів НК, то нічого з отриманого раніше ми не відкидаємо, бо ті дослідження були проведені на дуже високому методичному рівні» [6].

На сьогодні вивчення НК швидко поширюється за межі молекулярної біології. Зокрема, препарати на основі НК використовують в багатьох галузях клінічної медицини. Так, встановлено, що використання нуклеїнату у хворих на первинну бешиху (ПБ) сприяє швидкій ліквідації таких клінічних симптомів захворювання, як прояви загальнотоксичного синдрому, а також симптомокомплексу місцевого бешихового запалення шкіри. Показово, що частота розвитку гнійно-запальних ускладнень бешихи (абсцеси, флегмони, некрози шкіри, гангрена) при використанні нуклеїнату скорочувалася в середньому в 4,6 разу, наявність залишкових явищ бешихи – в 1,8 разу, частота рецидивів протягом 1 року після виписки зі стаціонару – в 1,9 разу [7].

Використання нуклеїнату в терапії хворих з наявністю рецидивної бешихи (РБ) в гострому періоді захворювання сприяло покращенню імунного статусу пацієнтів, а саме ліквідації Т-лімфопенії, зменшенню вираження дисбалансу субпопуляційного стану Т-клітин з оптимізацією співвідношення між хелперною та супресорною

субпопуляціями Т-клітин, відновленню імунорегуляторного індексу CD4/CD8, підвищенню до меж норми показника реакції бласттрансформації (РБТЛ) з ФГА, що є віддзеркаленням нормалізації функціональної активності Т-лімфоцитів [8]. Відмічалось також відновлення функціонального стану макрофагальної фагоцитуючої системи (МФС), а саме нормалізація фагоцитарних індексів моноцитарно/макрофагальної системи, в тому числі індекса перетравлення (ІП), що свідчить про підвищення ступеня завершеності фагоцитозу [9]. Встановлено зменшення концентрації циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у сироватці крові хворих на РБ, що отримували нуклеїнат, та відновлення молекулярного складу ЦІК, насамперед, зниження найбільш патогенних (токсигенних) середньомолекулярної (11S-19S) та дрібномолекулярної фракцій, що свідчить про зменшення інтенсивності імунотоксичних реакцій [10]. Застосування нуклеїнату сприяло відновленню цитокінового профілю крові (ЦПК), у тому числі нормалізації співвідношення прозапальних та протизапальних цитокінів (ЦК) у сироватці крові та зменшення надмірної продукції прозапальних ЦК [11]. Документовано також позитивний вплив нуклеїнату на інтерфероновий статус організму хворих на РБ [10]. За даними диспансерного нагляду, у хворих на РБ, які отримували нуклеїнат, відбувалося вірогідне зниження частоти розвитку ранніх рецидивів бешихи, що пов'язано зі збереженням імункорегуючого ефекту [12].

Встановлено, що застосування нуклеїнату в комплексній терапії хворих на феліноз сприяє прискоренню ліквідації загальної інтоксикації й регіонального лімфаденіту та зменшує ймовірність розвитку нагноєння уражених лімфовузлів [13]. Крім клінічних спостережень, було проведено лабораторне обстеження хворих у динаміці – до початку лікування й після його завершення. Обсяг лабораторного обстеження включав деякі імунологічні показники, а саме вивчення кількості загальної популяції Т-клітин (CD3⁺), субпопуляцій Т-хелперів/індукторів (CD4⁺) і Т-супресорів/кілерів (CD8⁺) з підрахуванням імунорегуляторного індексу CD4/CD8. Вивчали також функціональну активність Т-лімфоцитів за допомогою РБТЛ, концентрацію ЦІК і «середніх молекул» (СМ) у сироватці крові. До початку лікування в обох групах лабораторні показники характеризувалися підвищенням загальної кількості лейкоцитів і нейтрофілів, суттєвим підвищенням ШОЕ. З боку імунологічних показників відмічалася Т-лімфопенія, зниження

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

кількості CD4⁺ й імунорегуляторного індексу CD4/CD8, що свідчило про наявність відносного супресорного варіанту вторинного імунodefіциту. Рівень ЦІК і концентрація СМ у сироватці крові були також збільшені, тобто мав місце так званий синдром «метаболичної» інтоксикації. Повторне лабораторне обстеження після завершення курсу лікування дозволило встановити, що при використанні нуклеїнату практично повністю нормалізуються вивчені імунні та біохімічні показники. У той же час у групі зіставлення, яка отримувала лише загальноприйняте лікування, зберігалися значні порушення імунологічних і біохімічних показників [13].

Була показана ефективність нуклеїнату при герпетичній інфекції (ГІ) [14]. У наших дослідженнях було показано, що загострення ГІ у 92,8 % обстежених пацієнтів виникало на тлі вторинної імунологічної недостатності за відносним супресорним варіантом, при якій значніше був знижений рівень Т-хелперів/супресорів, як правило, на фоні помірної Т-лімфопенії [15]. У 7,2 % хворих з числа обстежених мала місце вторинна імунологічна недостатність за гіпосупресорним варіантом; при цьому відмічалось переважно низьке число CD8⁺-лімфоцитів на тлі значної загальної Т-лімфопенії. У хворих на ГІ також документовано порушення в системі інтерферогенезу, які проявлялися підвищенням рівня сироваткового інтерферону (СІФ) на тлі зниження вмісту α - та γ -інтерферону (ІФН) у сироватці крові, що розцінювалось як неспроможність лімфоцитів периферичної крові, індукованих вірусом простого герпесу в період маніфестації інфекційного процесу, до продукції ІФН [16].

Включення нуклеїнату до комплексу лікування хворих на ГІ сприяло відновленню або суттєвому покращенню імунних показників, що проявлялося ліквідацією Т-лімфопенії та дисбалансу основних регуляторних субпопуляцій, внаслідок чого імунорегуляторний індекс мав чітко виражену тенденцію до відновлення у 93,6 % хворих цієї групи [17]. Виявлено також позитивний вплив нуклеїнату на показники МФС. Використання нуклеїнату у патогенетичному плані обумовило також позитивну динаміку, тобто зниження рівня СІФ та підвищення вмісту α - та γ -ІФН у крові [16]. У подальших дослідженнях було показано, що включення нуклеїнату до комплексу лікування хворих на ГІ сприяло відновленню або суттєвому покращенню вивчених гуморальних імунних показників, більш вираженому для ІgА, кратність зростання якого склала 1,6 рази ($p < 0,05$), що свідчить про

підвищення активності гуморальної ланки імунітету [15]. Лікування із застосуванням нуклеїнату при герпетичних ретинітах обумовило поряд з позитивним клінічним ефектом відновлення показників редокс-системи глутатіону та функціонального стану МФС [18].

Показана ефективність нуклеїнату у профілактиці загострень вірусного гепатиту А (ГА) у дорослих хворих. Встановлено, що при застосуванні нуклеїнату протягом періоду нагляду в основній групі виник лише 1 випадок загострення патологічного процесу в печінці (1,39 %). При цьому загострення тривало лише 2 дні й швидко вщухло [19]. В осіб, що отримували лише загальноприйняті засоби, типові загострення патологічного процесу в печінці мали місце в 6,15 % випадків, тобто в 4,42 рази частіше ($p < 0,01$), і тривалість збереження загострень, незважаючи на проведення лікування, у середньому складала 6-8 днів, тобто була в 3-4 рази більша, ніж при застосуванні нуклеїнату. Поряд із суттєвим зниженням частоти загострень ГА також практично повністю нормалізуються імунні показники, які характеризують стан клітинної ланки імунітету, що може вважатися патогенетичною підставою для зменшення частоти загострень ГА [19].

Нуклеїнат показав ефективність при медичній реабілітації хворих на хронічний гепатит С (ХГС), сполучений з хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ). Встановлено, що при використанні нуклеїнату в комбінації з гепатопротекторним фітозасобом бонджигаром зменшувалась частота суб'єктивної симптоматики у хворих на ХГС за низького ступеня активності (НСА) [20].

Показано, що при включенні комбінації нуклеїнату та фітозасобу бонджигару до комплексу заходів медичної реабілітації у хворих на ХГС НСА, сполучений з ХНХ, відмічається більш значна тенденція до ліквідації або зменшення інтенсивності клінічної симптоматики, що свідчить про загострення хронічної патології гепатобіліарної системи (ГБС). У біохімічному плані мала місце нормалізація показників, що характеризують функціональний стан печінки. При аналізі динаміки показників ФАМ у пацієнтів основної групи (яка отримувала комбінацію бонджигару та нуклеїнату) у порівнянні з хворими групи зіставлення (які вживали тільки загальноприйняті засоби медичної реабілітації) було встановлено, що в основній групі хворих на ХГС НСА, сполучений з ХНХ, спостерігалася більш виражена позитивна динаміка щодо підвищення показників МФС [20].

Проведення лікування хворих на хронічний токсичний гепатит (ХТГ), сполучений з ХНХ на тлі ожиріння (Ож), із додатковим включенням нуклеїнату сприяє істотному поліпшенню самопочуття і загального стану хворих [21]. При об'єктивному обстеженні, як правило, відзначається чітко виражена позитивна динаміка. Разом з позитивною динамікою клінічних показників під впливом нуклеїнату відмічено також істотне поліпшення, а в більшості випадків також і повна нормалізація біохімічних показників, що характеризують функціональний стан паренхіми печінки. У хворих нормалізувався фракційний склад білірубину сироватки крові, зокрема, вміст прямого (зв'язаного) білірубину, знижувалася активність сироваткових амінотрансфераз (АлАТ і АсАТ) і екскреторних ферментів (ЛФ, ГГТП) при їхньому початково підвищеному рівні, а також нормалізувався показник тимолової проби. У пацієнтів, що отримували нуклеїнат, відбувається зникнення Т-лімфопенії, відновлення нормального співвідношення між хелперною і супресорною субпопуляціями Т-клітин, про що свідчить нормалізація імунорегуляторного індексу CD4/CD8, реєструється також зниження рівня ЦІК у сироватці крові, у тому числі найбільш патогенної середньомолекулярної фракції імунних комплексів. Відзначалася також нормалізація рівня прозапальних (IL-1 β , ФНП α) та протизапальних (IL-4, IL-10) ЦІК [22]. Звертала на себе також увагу позитивна динаміка показників ферментної ланки системи антиоксидантного захисту (АОЗ), в тому числі редокс-системи глутатіону, зменшення рівня СМ поряд з нормалізацією показників ліпідного спектру крові при використанні нуклеїнату в комбінації з препаратами антиоксидантної дії, зокрема α -токоферолом [17, 23, 24]. Поряд з цим нормалізувались показники інтерферонового статусу крові та гемодинамічні показники [25, 26].

В іншому дослідженні було встановлено, що при застосуванні нуклеїнату при аналізі методом градацій показника ІП на момент завершення терапії було встановлено, що в 78,1 % випадків значення ІП у хворих на неалкогольний стеатогепатит (НАСГ), котрі додатково отримували нуклеїнат, коливалися в межах (25,0-27,0) %, тобто знаходилися в межах норми для даного показника. При використанні загальноприйнятої терапії значення ІП у цей період дослідження в 85,3 % випадків склали (21,7-23,7) %, тобто залишалися вірогідно нижче норми [27].

При використанні нуклеїнату в комплексі медичної реабілітації хворих на НАСГ, поєданого із синдромом подразненого кишечника, відмічено суттєве підвищення показників клітинного імунітету, нормалізацію функціональної активності Т-клітин за даними РБТЛ. Показово, що водночас підвищувалась концентрація сироваткового ІФН до верхньої межі норми, що свідчить про активацію продукції ендogenous ІФН [28].

Вивчення ефективності нуклеїнату в клінічних умовах показало, що при введенні даного імуноактивного засобу хворим на НАСГ, поєданого з дисбіозом кишечника, відмічається нормалізація показників метаболічного гомеостазу, а саме перекисного окислення ліпідів і концентрації СМ у сироватці крові, що у клінічному плані обумовило зниження ймовірності розвитку чергового загострення НАСГ у хворих і подальшого прогресування дисбіотичних розладів [28].

Встановлено, що призначення нуклеїнату в комплексі лікування хворих на стеатоз печінки на тлі туберкульозу легень (ТЛ) сприяє скороченню тривалості збереження клінічної симптоматики. Так, у хворих, що отримували нуклеїнат, тривалість збереження загальної слабкості була меншою відносно аналогічного симптому в осіб, що отримували лише загальноприйняте лікування. Поряд з цим була документована практично повна нормалізація показників, що характеризують функціональний стан печінки, в той час як у хворих, які отримували лише загальноприйняте лікування, на час повторного обстеження позитивна динаміка була суттєво менш виражена й тому в ній ще мали місце вірогідні зсуви з боку функціональних проб печінки відносно норми [29].

У клінічних дослідженнях було показано, що застосування нуклеїнату з метою корекції імунітету у хворих на вперше діагностований ТЛ, викликаний поліантибіотикорезистентними штамми мікобактерій туберкульозу, чинить позитивний вплив на стан клітинної ланки імунітету, що полягало у ліквідації Т-лімфопенії, підвищенні до норми кількості Т-хелперів та індексу CD4/CD8, при цьому вивчені показники на момент завершення курсу корекції практично наблизилися до норми [30].

Використання препарату нуклеїнату в комплексному лікуванні жінок з уrogenітальною інфекцією неспецифічної етіології сприяло швидкому регресу місцевих проявів хвороби та покращанню загального стану пацієнток, при цьому клінічна ефективність склала 80,0-100,0 % за різними показниками проти 60,0-82,6 % при застосуванні

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

лише загальноприйнятих препаратів. При імунологічному дослідженні було встановлено, що у жінок з неспецифічною уrogenітальною інфекцією, які додатково отримували нуклеїнат, відбувається практично повна нормалізація показників ФАМ, що свідчить про підвищення активності МФС [31].

Нуклеїнат ефективний при лікуванні гострих і хронічних інфекцій ЛОР-органів, з метою посилення регенераційних процесів слизових оболонок, профілактики ускладнень і рецидивів захворювань, профілактики грипу і ГРВІ. Так, використання нуклеїнату з метою імунокорекції підлітків, хворих на хронічний гнійний гайморит, сприяло нормалізації вмісту ЦІК у сироватці крові [32]. Поряд з цим, у підлітків із наявністю хронічних запальних захворювань навколоносових пазух відмічалася ліквідація дисбалансу молекулярного складу ЦІК з нормалізацією вмісту найбільш патогенних середньо- та дрібномолекулярних імунних комплексів у сироватці крові [32]. Крім того, при застосуванні нуклеїнату у комплексному лікуванні підлітків, хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит, відмічається чітко виражена позитивна динаміка фагоцитарних показників клітин макрофагально-моноцитарного ряду, у тому числі за наявності вихідних суттєвих негараздів метаболічних процесів у цих клітинах, що обумовлює досягнення клінічної стійкої й тривалої ремісії [33].

Ефективність нуклеїнату була показана при лікуванні хворих на епідемічний паротит (ЕП). При спеціальному імунологічному дослідженні стану системи фагоцитуючих макрофагів було встановлено, що у цих хворих найбільшого пригнічення зазнавала фаза перетравлення ФАМ [34]. При цьому середнє арифметичне ІП було менше норми майже вдвічі в обстежених хворих. Отже, можна вважати, що у хворих на ЕП в гострий період вірусного процесу страждає як перша фаза фагоцитозу (наближення та атракція), так й процес перетравлення вже поглинених мікроорганізмів. Це вказувало на те, що зростання незавершеності фагоцитозу сприяє посиленню імунологічних розладів і, ймовірно, відіграє певну патогенетичну роль у виникненні специфічних ускладнень з боку статевих та підшлункової залоз. Після завершення курсу лікування із застосуванням нуклеїнату відмічалася відновлення метаболічної функції моноцитів, а саме вірогідно збільшилися ФЧ і ІА, нормалізувалася перетравлююча спроможність моноцитів (за даними ІП), суттєве підви-

щився показник ФІ. У клінічному плані при використанні нуклеїнату частота розвитку ускладнень в обстежених хворих на ЕП скорочувалася в середньому в 3,6 разу, в тому числі панкреатиту – в 4,3 разу та орхіту – в 3,2 разу [34].

Застосування нуклеїнату у хворих з тяжким перебігом паротитної інфекції дозволило зменшити концентрацію прозапального цитокіну ФНП α в 2,9 разу по відношенню до початково високого рівня, причому дія препарату спостерігалася вже в першу добу після його введення і клінічно це виявлялося послабленням виразності інфекційної інтоксикації та зниженням температури тіла. У переважній більшості (82 %) пацієнтів основної групи рівень ІL-2 після завершення курсу імунокорекції із застосуванням нуклеїнату знизився до норми, проте у решти пацієнтів цей показник залишався дещо підвищеним. На фоні зниження концентрації ФНП α у хворих з тяжким перебігом паротитної інфекції спостерігалось зменшення вмісту ІL-6, що підтверджує регуляторну дію нуклеїнату. Концентрація ІL-4 в основній групі після лікування з використанням нуклеїнату зросла в 3,5 разу ($p < 0,01$) і перевищувала норму в 1,8 разу. В той же час у групі зіставлення на кінець завершення традиційного лікування кратність збільшення рівня ІL-4 дорівнювала 1,5 разу ($p < 0,05$). Таким чином, як видно з отриманих даних, включення нуклеїнату до комплексу імунокорекції хворих з тяжким перебігом паротитної інфекції обумовило нормалізацію цитокінового профілю крові [11].

При використанні нуклеїнату в комплексі лікування вітряної віспи (ВВ) було показано, що при застосуванні даного препарату спостерігається прискорення одужання хворих та зменшення частоти розвитку ускладнень, у зв'язку з чим скорочується загальна тривалість лікування хворих. При імунологічному дослідженні було встановлено, що у 84,4 % хворих на ВВ відмічається чітка тенденція до зменшення виразності Т-лімфопенії і дисбалансу основних регуляторних субпопуляцій [35].

При використанні нуклеїнату в якості імунокорегуючого засобу у хворих на генералізований пародонтит на тлі хронічної патології ГБС у комплексі стоматологічного лікування було показано, що у цих пацієнтів призначення препарату сприяло істотному підвищенню клінічної ефективності проведеної терапії – у переважній більшості випадків в основній групі хворих відзначено стабілізацію рухливості зубів, припинення кровоточивості ясен і зникнення або істот-

не зменшення болю та інших неприємних відчуттів вже на 10-14-у добу лікування [36]. При застосуванні нуклеїнату у хворих на хронічний генералізований пародонтит (ХГП), які підлягають дентальній імплантації (ДІ), було встановлено позитивний вплив препарату на показники клітинної ланки імунітету і природної антиінфекційної резистентності. Встановлено, що призначення нуклеїнату сприяє ліквідації Т-лімфопенії, підвищенню кількості циркулюючих у периферичній крові Т-хелперів/індукторів (CD4+), нормалізації імунорегуляторного індексу CD4/CD8, а також відновленню функціональної активності Т-лімфоцитів за даними РБТЛ [9]. Призначення нуклеїнату при лікуванні хворих на ХГП у плані підготовки до проведення ДІ дозволило забезпечити позитивний вплив на ЦП ротоглоткового секрету, а саме сприяло зниженню вмісту у ньому концентрації прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β та ФНП α), підвищенню концентрації протизапального цитокіну ІЛ-10, зменшенню індексів Мельникова, що свідчить про нормалізацію ЦП ротоглоткового секрету, що сприяло зниженню ймовірності розвитку запальних ускладнень після здійснення імплантації – мукозитів та периімплантитів [37].

При застосуванні нуклеїнату в клінічних умовах встановлено корекцію імунних порушень у хворих з хронічним катаральним гінгівітом, поєднаним з множинним карієсом [38]. Виявлено, що у хворих на хронічний пародонтит у поєднанні з хронічною патологією ГБС, нуклеїнат сприяє збільшенню вмісту лізоциму слини до (0,87 \pm 0,03) мкг/л, що практично відповідало межам норми. За даними біомікроскопії бульбарної кон'юнктиви та капіляроскопії, у хворих з даною поєднаною патологією відбувалося відновлення морфометричних та функціональних показників мікрогемоциркуляції, що полягало у зникненні аваскулярних зон і сітчастої структури судин, прискоренні кровотоку і зникненні стазу крові, ліквідації сладж-синдрому в артеріолах і капілярах і периваскулярного набряку, у поступовому розсмоктуванні мікрогеморагій, нормалізації кон'юнктивальних індексів [39].

При застосуванні нуклеїнату у медичній реабілітації хворих з наявністю синдрому екологічно обумовленого імунodefіциту (СЕОІ) відмічено, що при проведенні диспансерного обстеження протягом 6 міс. після завершення курсу реабілітації задовільний імунорегулюючий ефект протягом цього терміну зберігався в 37 осіб – (88,1 \pm 2,6) %,

що додатково отримували нуклеїнат, тоді як при застосуванні лише загальноприйнятих засобів – у 21 пацієнта – (51,2 \pm 1,9) %, тобто в 1,72 разу рідше ($p < 0,01$). У клінічному плані за 6 міс. диспансерного нагляду у групі хворих, що отримували нуклеїнат, було лише по 2 епізоди ГРВІ й загострення хронічної патології ЛОР-органів та усього 2 випадки запальних процесів інфекційної природи (4,8 %). У групі пацієнтів, які отримували лише загальноприйняті засоби, за цей час було 5 епізодів ГРВІ й 3 випадки загострення хронічної патології ЛОР-органів та 5 випадків запальних процесів інфекційного генезу, тобто 12,2 %, що в 2,54 разу частіше, ніж у хворих, що отримували нуклеїнат ($p < 0,01$) [40].

Була встановлена позитивна дія нуклеїнату при лікуванні хворих з наявністю СЕОІ, що сполучений з хронічним некалькульозним холециститом. При цьому виявлено, що до початку лікування у хворих на СЕОІ, сполучений з ХНХ, має місце наявність вторинного імунodefіцитного стану, характерними рисами якого є Т-лімфопенія, дисбаланс субпопуляційного складу Т-клітин з переважним дефіцитом циркулюючих Т-хелперів/індукторів та зниженням індексу CD4/CD8, який відображає хелперно/супресорне співвідношення [41]. У хворих на СЕОІ, поєднаний з ХНХ, також знижена функціональна активність Т-лімфоцитів за даними РБТЛ з ФГА, а також відмічається пригнічення показників ФАМ, що свідчить про зниження функціональних спроможностей системи фагоцитуючих макрофагів [42]. Виявлено також значне підвищення рівня ЦІК у сироватці крові, переважно за рахунок збільшення вмісту найбільш патогенних середньомолекулярних (11S-19S) і дрібномолекулярних (<11S) фракцій імунних комплексів, що можна пов'язати з послабленням елімінації ЦІК із кров'яного русла макрофагами/моноцитами [43]. Крім того, у хворих на СЕОІ, разом з ХНХ мають місце суттєві розлади регуляції імунологічних реакцій, що підтверджується пригніченням показників системи інтерферону та дисбалансом цитокінового профілю – підвищенням вмісту у крові прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП α) на тлі відносної недостатності протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10) [44]. В обстежених хворих відмічалось також порушення з боку аденілової системи [45]. Використання нуклеїнату в комплексі лікування хворих на СЕОІ разом з ХНХ, сприяло позитивній динаміці вивчених імунологічних показників, що полягало у ліквідації проявів імунodefіциту – збільшувалась кількість

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

T-лімфоцитів, нормалізувався їхній субпопуляційний склад, зменшувався рівень загальних ЦІК і їхніх найбільш токсигенних середньо- та дрібно-молекулярних фракцій, підвищувалися показники ФАМ, нормалізувалися показники системи інтерферону та цитокинового профілю, що в цілому свідчило про відновлення імунологічного гомеостазу [41-47].

Показана ефективність застосування нуклеїнату в лікуванні хворих на синдром хронічної втоми (СХВ) на тлі ХНХ [48]. При цьому встановлено, що при застосуванні нуклеїнату відбувалось відновлення імунного гомеостазу, зокрема, ліквідація T-лімфопенії та дисбалансу основних регуляторних субпопуляцій T-клітин, нормалізація функціональної активності T-клітин за даними РБТЛ [48]. Поряд з нормалізацією або вираженим покращенням вивчених показників клітинної ланки імунітету у хворих на СХВ, які отримували нуклеїнат, в ході лікування відмічалася також чітко виражена позитивна динаміка клінічної симптоматики. У пацієнтів, які отримували лише загальноприйняті засоби, в більшості випадків не виявлено стійких позитивних результатів лікування, що є надійною клінічною ознакою активації хронічної персистуючої інфекції [48].

При лікуванні хворих на СХВ на тлі стеатозу печінки поряд з ліквідацією патологічної симптоматики та досягненням клінічної ремісії хвороби виявлено позитивний вплив на показники клітинної ланки імунітету: швидшу ліквідацію ознак захворювання – астеничного або астено-невротичного синдрому, наявності помірної тяжкості у правому підребер'ї, гіркоти у роті, помірної гепатомегалії. У біохімічному плані в таких хворих спостерігалась нормалізація вмісту у сироватці крові фракції прямого білірубину, активності АлАТ та АсАТ, показника тимолової проби [49].

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що нуклеїнат є ефективним імуноактивним препаратом останнього покоління, який має виражені імуномодуляційні і водночас метаболічно активні, зокрема протизапальні, антиоксидантні і детоксуючі властивості. Вищевикладене дозволяє вважати доцільним і перспективним подальше розширення напрямків вивчення ефективності даного препарату при лікуванні різноманітної патології.

Література

1. United States Patent № US 6,737,271 Compound, compozision and method for treatment of inflammatory and

inflammatory-related disorders / Tkachuk Z. – 2004. – May 18, P. 38.

2. Нуклеїнат. Інструкція до клінічного застосування. Затверджена Наказом МОЗ України від 18.08.2006 р., № 573.

3. Ткачук З.Ю. Вплив препаратів нуклеїнових кислот на агрегацію тромбоцитів in vitro / З.Ю. Ткачук // Доповіді Національної академії наук України. – 2008. – № 8. – С. 164-168.

4. Андріюг Л.В. Від нуклеїнових кислот до препарату нуклеїнат / Л.В. Андріюг // Здоров'я України. – 2007. – № 17 (174). – С. 54-55.

5. Земсков А.М. Иммунокоррегирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение / А.М. Земсков, В.Г. Передерий, В.М. Земсков. – Київ: Здоров'я, 1994. – 277 с.

6. Виноградова Р.П. Ольга Петрівна Чепінога – засновник досліджень з біохімії нуклеїнових кислот в Україні / Р.П. Виноградова // Український біохімічний журнал. – 2008. – № 4. – С. 12-16.

7. Пат. 69678 України, МПК (2012.01) А61К 33/18 (2006.01), А61Р 31/04 (2006.01), А61Р 37/00. Спосіб лікування хворих на первинну бешиху / І.І. Зельоний, В.М. Фролов, М.О. Пересадин, Є.Д. Андросов. – № 201112349; заявл. 21.10.2011; опубл. 25.05.2012. – Бюл. № 10.

8. Зельоний І.І. Вплив імуноактивного препарату нуклеїнату на показники клітинної ланки імунітету у хворих на рецидивуючу бешиху / І.І. Зельоний // Український морфологічний альманах. – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 47-50.

9. Мудра В.М. Динаміка показників клітинної ланки імунітету у хворих на генералізований пародонтит на тлі хронічної патології гепатобіліарної системи під впливом імуноактивного препарату нуклеїнату / В.М. Мудра // Український медичний альманах. – 2008. – Том 11, № 3. – С. 103-106.

10. Зельоний І.І. Ефективність нуклеїнових препаратів в імунокорекції та імунореабілітації хворих рецидивуючими формами бешихи / І.І. Зельоний // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2011. – Вип. 1 (103). – С. 136-145.

11. Лоскутова І.В. Ефективність нуклеїнату в лікуванні хворих з тяжким перебігом паротитної інфекції / І.В. Лоскутова, В.М. Фролов // Імунологія та алергологія. – 2008. – № 2. – С. 134-135.

12. Зельоний І.І. Динаміка показників макрофагальної фагоцитуючої системи у хворих на рецидивуючу бешиху при застосуванні сучасного вітчизняного імуноактивного препарату природного походження нуклеїнату в ході медичної реабілітації / І.І. Зельоний // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 2. – С. 57-61.

13. Пат. 59664 України, МПК (2011.01) А61К35/00, А61К33/18 (2006.01), А61К31/24 (2006.01). Спосіб лікування хворих на феліноз / [Фролов В.М., Кузнецова Л.В., Пересадин М.О. та ін.]. – № 201013128; заявл. 05.11.2010; опубл. 25.05.2011. – Бюл. № 10.

14. Прилуцкий А.С. Применение нуклеината в комплексной терапии рецидивирующей герпетической инфекции / А.С. Прилуцкий, А.С. Сергиенко, Д.А. Лесниченко // Новости медицины и фармации. – Алергология, пульмонология и иммунология. – 2008. – № 256. – (тематический номер).

15. Черкасова В.С. Динаміка показників гуморального імунітету у хворих на герпесвірусну інфекцію при лікуванні нуклеїнатом / В.С. Черкасова // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 212-214.

16. Черкасова В.С. Ефективність нуклеїнату в терапії герпетичної інфекції / В.С. Черкасова // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 2. – С. 237-239.
17. Черкасова В.С. Корекція порушень клітинного імунітету у хворих на герпетичну інфекцію за допомогою сучасного імуноактивного препарату нуклеїнату / В.С. Черкасова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2012. – Вип. 1 (109). – С. 204-209.
18. Собакар І.Ю. Вплив нуклеїнату на систему глутатіону та стан макрофагальної фагоцитуючої системи при герпетичних ретинітах / І.Ю. Собакар, І.В. Лоскутова // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 13, № 3. – С. 184-187.
19. Пат. 69682 України, МПК (2012.01) А61К 38/00, А61К 35/60 (2006.01), А61К 31/195 (2006.01), А61Р 1/00. Спосіб профілактики загострень вірусного гепатиту А (ВГА) у дорослих / О.Д. Лугоськов, В.М. Фролов, Є.Д. Андросов. – № 201112358; заявл. 21.10.2011; опубл. 10.05.2012. – Бюл. № 9.
20. Оцінка ефективності комбінованого фітозасобу бонджигару та вітчизняного імуноактивного препарату природного походження нуклеїнату при проведенні медичній реабілітації хворих на хронічний вірусний гепатит С низького ступеня активності, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом / Т.П. Гарник, Я.А. Соцька, В.М. Фролов, І.В. Білосова // Фітотерапія. Часопис. – 2011. – № 2. – С. 39-47.
21. Шаповалова І.О. Вплив нуклеїнату на цитокіновий профіль крові хворих з хронічним токсичним гепатитом, поєднаним з хронічним некалькульозним холециститом на тлі ожиріння / І.О. Шаповалова // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 1. – С. 224-227.
22. Шаповалова І.О. Вплив нуклеїнату на показники клітинної ланки імунітету у хворих на хронічний токсичний гепатит / І.О. Шаповалова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, Харків, 2008. – Вип. 3-4 (84-85). – С. 144-153.
23. Шаповалова І.О. Вираженість синдрому метаболічної інтоксикації у хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням, та його корекція нуклеїнатом і α -токоферолом / І.О. Шаповалова // Український медичний альманах. – 2009. – Т. 12, № 5. – С. 204-207.
24. Шаповалова І.О. Вплив нуклеїнату 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 // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2011. – Вип. 6 (108). – С. 134-146.
25. Шаповалова І.О. Стан системи інтерфероногенезу у хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом, на тлі ожиріння при лікуванні нуклеїнатом та α -токоферолом / І.О. Шаповалова // Український медичний альманах. – 2008. – Том 11, № 6. – С. 185-188.
26. Шаповалова І.О. Стан мікрогемодинаміки у хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом на тлі ожиріння, при лікуванні нуклеїнатом та α -токоферолом / І.О. Шаповалова // Український морфологічний альманах. – 2008. – Том 6, № 4. – С. 104-110.
27. Пат. 69676 України, МПК А61К 35/14 (2006.01), А61Р 35/48 (2006.01). Спосіб корекції показників макрофагальної фагоцитуючої системи у хворих на неалкогольний стеатогепатит / Т.О. Єлізарова, Л.В. Кузнецова, В.М. Фролов, Є.Д. Андросов. – № 201112345; заявл. 21.10.2011; опубл. 10.05.2012. – Бюл. № 9.
28. Пат. 69684 України, МПК (2012.01) А61К 48/00, А61Р 1/00. Спосіб медичної реабілітації хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний з дисбіозом кишечника / В.М. Фролов, В.О. Терьошин, О.В. Круглова, Є.Д. Андросов. – № 201112360; заявл. 21.10.2011; опубл. 10.05.2012. – Бюл. № 9.
29. Пат. 69675 України, МПК (2012.01) А61К 31/00. Спосіб лікування стеатозу печінки у хворих на туберкульоз легень / [Ю.Г. Пустовий, В.М. Фролов, Г.М. Рєєнко та ін.]. – № 201112344; заявл. 21.10.2011; опубл. 10.05.2012. – Бюл. № 9.
30. Пат. 69673 України, МПК А61К 35/26 (2006.01). Спосіб корекції показників клітинного імунітету у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, викликаний поліантибіотикорезистентними штамми збудника туберкульозу / [Ю.Г. Пустовий, В.М. Фролов, Г.М. Рєєнко та ін.]. – № 201112342; заявл. 21.10.2011; опубл. 10.05.2012. – Бюл. № 9.
31. Черкасова В.С. Ефективність застосування нуклеїнату в лікуванні жінок з урогенітальною інфекцією неспецифічної етіології / В.С. Черкасова // Український медичний альманах. – 2010. – Т. 13, № 6. – С. 185-187.
32. Чащева О.Г. Вплив нуклеїнату на концентрацію циркулюючих імунних комплексів та їхній молекулярний склад у сироватці крові підлітків, хворих на хронічний гнійний синусит / О.Г. Чащева // Проблеми екологіч. та медич. генетики і клініч. імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків. – 2012. – Вип. 2 (110). – С. 213-224.
33. Пат. 69981 України, МПК А61К 36/72 (2006.01). Спосіб корекції показників системи фагоцитуючих макрофагів у підлітків, хворих на хронічний гнійний верхньощелепний синусит / О.Г. Чащева, В.М. Фролов, Є.Д. Андросов. – № 201112368; заявл. 21.10.2011; опубл. 25.05.2012. – Бюл. № 10.
34. Пат. 58894 України, МПК А61К 35/28 (2011.01). Спосіб профілактики специфічних запальних ускладнень при епідемічному паротиті у дорослих / І.В. Лоскутова, В.М. Фролов. – № 201012353; заявл. 19.10.2010; опубл. 26.04.2011. – Бюл. № 18.
35. Фролов В.М. Ефективність нуклеїнату при імунокорекції хворих на вітряну віспу // В.М. Фролов, І.В. Лоскутова // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 4. – С. 170-174.
36. Мудра В.М. Ефективність імуноактивного препарату нуклеїнату при лікуванні хворих генералізованим пародонтитом на тлі хронічної патології гепатобіліарної системи / В.М. Мудра // Український медичний альманах. – 2008. – Том 11, № 2. – С. 102-104.
37. Мудра В.М. Вплив нуклеїнату на цитокіновий профіль ротоглоточного секрету хворих на хронічний генералізований пародонтит, які підлягають дентальній імплантації / В.М. Мудра // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 2. – С. 121-124.
38. Труфанов С.Ю. Иммуные нарушения у больных хроническим катаральным гингивитом, сочетанным с множественным кариесом, и их коррекция нуклеинатом / С.Ю. Труфанов // Имунология та алергология. – 2008. – № 3. – С. 39.
39. Труфанов С.Ю. Вплив нуклеїнату на функціональні та

ОГЛЯДИ ТА ЛЕКЦІЇ

морфологічні показники мікрогемодициркуляції у хворих на хронічний пародонтит, сполучений з хронічною патологією гепатобіліарної системи / С.Ю. Труфанов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2012. – Вип. 3 (111). – С. 404-410.

40. Пат. 17879 України, МПК (2006) А61К 35/00. Спосіб фітотерапії синдрому екологічно обумовленого імунодефіциту / В.М. Фролов, Т.П. Гарнік, Є.Д. Андросов. – № 200604422; заявл. 20.04.2006; опубл. 16.10.2006. – Бюл. № 10.

41. Бикадоров В.І. Вплив нуклеїнату на показники клітинної ланки імунітету у хворих з хронічним некалькульозним холециститом на тлі синдрому екологічно обумовленого імунодефіциту / В.І. Бикадоров, В.М. Фролов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2010. – Вип. 6 (102). – С. 114-123.

42. Бикадоров В.І. Вплив вітчизняного імуноактивного препарату нуклеїнату на показники фагоцитарної активності макрофагів у хворих з хронічним некалькульозним холециститом на тлі синдрому екологічно обумовленого імунодефіциту / В.І. Бикадоров, В.М. Фролов // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ, 2011. – Вип. 1 (103). – С. 90-102.

43. Бикадоров В.І. Вплив імуноактивного препарату нуклеїнату на рівень циркулюючих імунних комплексів та їхній молекулярний склад у сироватці крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі синдрому екологічно обумовленого імунодефіциту / В.І. Бикадоров, В.М. Фролов // Український медичний альманах. – 2011. – Т. 14, № 3. – С. 46-49.

44. Бикадоров В.І. Вплив нуклеїнату на цитокиновий профіль крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі синдрому екологічного імунодефіциту / В.І. Бикадоров // Український медичний альманах, 2011. – Том 14, № 6. – С. 31-35.

45. Бикадоров В.І. Вплив нуклеїнату на динаміку аденинових нуклеотидів у крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі синдрому екологічного імунодефіциту / В.І. Бикадоров // Український медичний альманах. – 2012. – Том 15, № 1. – С. 17-21.

46. Бикадоров В.І. Вплив нуклеїнату на інтерфероновий статус хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі синдрому екологічного імунодефіциту / В.І. Бикадоров // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 7-11.

47. Бикадоров В.І. Вплив нуклеїнату на рівень цитокинів у крові хворих на хронічний некалькульозний холецистит на тлі синдрому екологічного імунодефіциту / В.І. Бикадоров, К.В. Гарнік, О.П. Мотич // Інноваційні методи оздоровлення. Народна і нетрадиційна медицина: Матер. Всеукр. конф. (16-18 травня 2012 р.). – Київ, 2012. – С. 8.

48. Вплив нуклеїнату на показники клітинної ланки імунітету у хворих з синдромом хронічної втоми на тлі хронічного безкам'яного холециститу / Л.В. Кузнецова, В.М. Фролов, М.О. Пересадін, О.В. Круглова // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 1. – С. 124-130.

49. Кузнецова Л.В. Динаміка показників клітинної ланки імунітету у хворих з синдромом хронічної втоми на тлі стеатозу печінки при застосуванні нуклеїнату / Л.В. Кузнецова, В.М. Фролов, М.О. Пересадін // Український медичний альманах. – 2010. – Том 13, № 6. – С. 88-91.

APPLICATION OF IMMUNOMODULATOR NUCLEINAT IN CLINICAL PRACTICE

V.M. Frolov, Z.Yu. Tkachuk, O.V. Kruhlova

SUMMARY. Modern information is reflected about nucleinat, which is effective immunoactive preparation of the last generation, has immunomodulatory and noninflammatory, antioxidant and detoxifying properties. Authors point own experience of application of this preparation.

Key words: immunotropic preparations, nucleinat.

Отримано 1.10.2012 р.

© Колектив авторів, 2012

УДК 616.98:582.23]-02-092-036.22:614.1

**В.М. Козько, А.В. Гаврилов, О.В. Загороднева, О.М. Винокурова,
А.І. Гордієнко, А.Г. Дроздова**

ПРОБЛЕМА КРИПТОКОКОВОЇ ІНФЕКЦІЇ У СУЧАСНОМУ СВІТІ

Харківський національний медичний університет

Криптококова інфекція (КІ), яка переважно спричиняє захворювання легень і ЦНС, є однією з основних причин смертності ВІЛ-позитивних пацієнтів. У

статті наведено огляд сучасної літератури з даної проблеми.