

31. Cormier G.E. L-SIGN (CD209L) and DC-SIGN (CD209) mediate transinfection of liver cells by hepatitis C virus / [G.E. Cormier, J.R. Durso, F. Tsamis et al.] // PNAS. – 2004. – V. 101, N 39. – P. 14067-14072.

32. Cacoub P. Anti-endothelial cell auto-antibodies in hepatitis C virus mixed cryoglobulinemia / [P. Cacoub, P. Ghillani, R. Revelen et al.] // J. Hepatol. – 1999. – V. 31, N 4. – P. 598-603.

### INFLUENCE OF URSOLIZIN AND ENTEROSORBENTS ON ENDOGENOUS «METABOLIC» INTOXICATION LEVEL AND ENDOTHELIAL DISFUNCTION AT CHRONIC HEPATITIS C

M.A. Andreychyn, V.M. Frolov, V.S. Kopcha, Ya.A. Sotska, O.V. Kruhlova, V.V. Kubatsky

**SUMMARY.** At the patients with chronic hepatitis C (CHC) with the low degree activity, combined with chronic uncalculosis cholecystitis (CUC) increase of «average molecules», circulatory immune complexes in the serum mainly of most pathogenic middlemolecules fraction was detected. It testified to the presence at these patients endogenic

«metabolic» intoxication syndrome (EMIS) and immunotoxicosis was expressed. Inclusion of ursolisin and enterosorbition combination in the complex of treatment of the patients with CHC, combined with CUC, was instrumental in renewal of immune and biochemical indexes, namely is described of liquidation of EMIS and immunotoxicosis.

Except for it, the use of cycloferon in combination with enterosgel results in diminishing of thrombomodulin level in blood of patients with CHC, and increase of noted marker level for such patients specifies on development for them of HCV-associated endothelial disfunction.

The concentration of thrombomodulin grows in phase of CHC reactivation and correlates with activity of AIAT, that it is possible to apply for estimation of hepatitis motion activity.

**Key words:** chronic viral hepatitis C, chronic uncalculosis cholecystitis, «average molecules», circulatory immune complexes, thrombomodulin, ursolisin, enterosorbents, treatment.

Отримано 4.11.2011 р.

© Колектив авторів, 2011  
УДК 615.273.3+616.98:578.828

## Б.М. Дикий, І.Г. Грижак, З.Ю. Ткачук, Р.С. Остяк, Н.В. Васкул ВІРУСНО-ІМУНОЛОГІЧНІ ТА ГЕМАТОЛОГІЧНІ ЕФЕКТИ НУКЛЕКСУ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ

Івано-Франківський національний медичний університет,  
Обласний центр профілактики і боротьби зі СНІДом

12 ВІЛ-інфікованих жінок репродуктивного віку з рівнем CD4+ Т-лімфоцитів 351-706 клітин, яким не застосовано антиретровірусної терапії, отримували нуклекс впродовж 6 місяців. Встановлено, що кількість CD4+ зростала до 547-1004 клітин в 1 мл крові, рівень вірусного навантаження зменшувався. Гемопоетичні та імунологічні ефекти найвищі при застосуванні нуклексу в дозі 0,75 г/добу, а цитопротекторний ефект стосовно імуноцитів забезпечується 0,25-0,5 г/добу препарату.

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, нуклекс, імуноотропний і протівірусний ефекти.

Головним імунологічним наслідком, що виникає в результаті ВІЛ-інфекції, є Т-хелперна недостатність імунної системи. Вона формується як за рахунок зменшення загальної кількості CD4+ Т-лімфоцитів, так і зниження їх функціональної активності. Надалі створюються умови до посилення вірусної реплікації та негативних змін у багатьох інших ланках імунної системи. Однак, виснаження пулу CD4+ Т-лімфоцитів також залежить від порушень їх регенерації та диференціації із клітин-попередниць у кістковому мозку. Крім того, що ВІЛ може безпосередньо інфікувати гемопоетичні

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

клітини, на паростки гемопоезу також несприятливо впливає аномальна секреція цитокінів, яка спостерігається у пацієнтів. В середньому щороку у ВІЛ-інфікованих осіб пул CD4+ Т-лімфоцитів зменшується на 40-80 клітин в 1 мкл крові. При падінні значення показника нижче 200-350 клітин в 1 мкл крові виникають СНІД-індикаторні опортуністичні захворювання. Антиретровірусна терапія (АРТ) здатна забезпечити реконституцію імунної системи шляхом максимальної супресії вірусної реплікації ВІЛ. На жаль, вона стикається з комплексом проблем – численні токсичні побічні ефекти антиретровірусних препаратів, їх взаємодія з різними лікарськими середниками, медикаментозна стійкість вірусів. З огляду на такі особливості ВІЛ-інфікованим пацієнтам АРТ призначають вже після критичного падіння показників CD4+ Т-лімфоцитів та різкого зростання вірусного навантаження (ВН). Чим довше утримується рівень CD4+Т- лімфоцитів (>500 клітин в 1 мкл крові), тим довше функціональність імунної системи утримується на задовільному рівні, опортуністичних захворювань не виникає, людину можна вважати практично здоровою. Тому заходи, які дають можливість без АРТ утримувати нормальний рівень CD4+Т- лімфоцитів (>500 клітин в 1 мкл крові) та, одночасно, низький рівень вірусного навантаження, є доволі актуальним [1, 2].

З цієї точки зору привертають увагу препарати нової генерації на основі дріжджової рибонуклеїнової кислоти, які володіють протівірусною активністю широкого спектру дії, протизапальною та імуномодельючою активністю [2, 3]. Із зазначеного ряду ліків в Україні зареєстрований препарат нуклекс, що містить набір рибонуклеїнових олігонуклеотидів [4]. Він здатний стимулювати процеси клітинного метаболізму, активувати біосинтез ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних

протеїнів, ферментів і підсилювати мітотичну активність клітин кісткового мозку [4, 5]. Нуклекс володіє мембраностабілізуючою дією, запобігає та усуває гемоцитопенічні стани, нормалізує рівні лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів, нейтрофілів та еозинофілів [6]. У клінічній практиці та в експериментальних моделях показано його протівірусний вплив на віруси гепатиту С, грипу, парагрипу, герпесу 1 і 2 типів [7-11]. Отже, застосування нуклексу у ВІЛ-інфікованих може збільшити потенціал регенерації імунної системи, що необхідно в умовах її руйнування ВІЛ.

### Пацієнти і методи

Під спостереженням в обласному Івано-Франківському центрі профілактики і боротьби зі СНІДом знаходилися 12 ВІЛ-інфікованих жінок репродуктивного віку (16-37 років, у середньому 27 років), які не отримували АРТ у зв'язку з відсутністю невідкладних показань [12]. Їм призначено нуклекс (капсули по 0,25 г) впродовж 6 місяців за схемою: 0,75 г/добу впродовж 1-го місяця, 0,5 г/добу – 2-й місяць, 0,25 г/добу – 3-6-й місяці. Усім пацієнтам щомісячно проводився моніторинг клінічних даних, гематологічних, біохімічних показників (білкові фракції крові, білірубін, АЛТ, АсАТ, тимолова проба), CD4+ Т-лімфоцитів, вірусного навантаження (ВН).

### Результати досліджень та їх обговорення

Встановлено, що жінки мали I або II стадію ВІЛ-інфекції, 8 з них інфіковані статевим шляхом, а 2 – при споживанні ін'єкційних наркотиків. Як видно з даних, представлених у таблиці 1, 2 особи страждали на хронічний мікст-гепатит В+С з мінімальною активністю; у всіх була генералізована лімфаденопатія; у хворих на 2-ій стадії ВІЛ-інфекції спостерігалися себорейний дерматит, оніхомікоз, ангулярний хейліт.

Таблиця 1

Розподіл ВІЛ-інфікованих жінок за основними клінічними проявами захворювання

Симптом	Клінічна стадія I (n=7)	Клінічна стадія II (n=5)
Полілімфаденопатія	6	5
Себорейний дерматит	–	3
Ангулярний хейліт	–	5
Оніхомікоз	–	3
Герпес шкірно-слизовий губний	–	2
Ротоглотковий кандидоз	–	–
Хронічний гепатит В+С в стадії інтеграції	1	1

Після першого місяця лікування (нуклекс 0,75 г/добу) (табл. 2), порівняно із показниками

до його початку відзначено деяке підвищення кількості еритроцитів –  $(5,83 \pm 0,03) \times 10^{12}$  1/л проти

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

( $5,28 \pm 0,09$ ) $\times 10^{12}$  1/л,  $p_1 < 0,05$ ), загальної кількості лімфоцитів – ( $2712,80 \pm 52,54$ ) та ( $2133,20 \pm 49,18$ ) кл./мкл,  $p_1 < 0,05$ ); моноцитів ( $804,20 \pm 15,90$ ) і ( $651,67 \pm 19,32$ ) кл./мкл,  $p_1 < 0,05$ ). Лімфоцити й моноцити (попередники макрофагальних клітин)

для організму ВІЛ-інфікованих осіб є важливими клітинами, оскільки саме вони забезпечують специфічний імунний контроль як над ВІЛ, так і над численними мікроорганізмами-опортуністами.

Таблиця 2

Гематологічні, вірусні та імунологічні показники у ВІЛ-інфікованих жінок, які отримували нуклекс

Показник	До лікування	Через 1 міс.	Через 2 міс.	Через 6 міс.
Еритроцити, Т/л	$5,28 \pm 0,09$	$5,83 \pm 0,03$ $p_1 < 0,05$	$5,20 \pm 0,78$	$5,21 \pm 0,15$
Гемоглобін, г/л	$158,67 \pm 7,03$	$163,67 \pm 9,10$	$160,33 \pm 10,40$	$160,00 \pm 8,52$
Тромбоцити, Г/л	$200,62 \pm 13,07$	$200,62 \pm 14,20$	$198,33 \pm 11,08$	$189,00 \pm 9,88$
Лейкоцити, Г/л	$7,87 \pm 0,15$	$8,10 \pm 0,17$	$7,13 \pm 0,13$	$7,03 \pm 0,14$
Нейтрофіли, кл./мкл	$4165,10 \pm 97,43$	$4287,00 \pm 121,12$	$3546,00 \pm 103,74$	$3794,00 \pm 207,25$
Лімфоцити, кл./мкл	$2133,20 \pm 49,18$	$2712,80 \pm 52,54$ $p_1 < 0,05$	$2502,00 \pm 105,09$	$2267,93 \pm 79,63$
Моноцити, кл./мкл	$651,67 \pm 19,32$	$804,20 \pm 15,90$ $p_1 < 0,05$	$692,20 \pm 20,98$ $p_2 < 0,05$	$660,60 \pm 16,74$
CD4+Т-лімфоцити, кл./мкл	$571,67 \pm 28,53$	$856,33 \pm 34,23$ $p_1 < 0,05$	$837,00 \pm 15,76$ $p_1 < 0,05$	$745,00 \pm 16,66$ $p_1 < 0,05$
Вірусне навантаження ВІЛ (РНК копій/мл)	$9606,64 \pm 1398,70$	$4961,67 \pm 664,53$ $p_1 < 0,05$	$1014,38 \pm 389,98$ $p_2 < 0,05$	$2400,32 \pm 848,96$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$

Примітки:  $p_1$  – достовірність різниці з показником до лікування;  $p_2$  – з показником на 1-й місяць лікування.

На другому місяці лікування, коли пацієнти отримували нуклекс у дозі 0,5 г/добу, виникла тенденція до зниження рівнів зазначених показників гемограми, порівняно з місячним терміном вживання препарату, проте достовірні зміни стосувалися тільки кількості моноцитів – ( $692,20 \pm 20,98$ ) проти ( $804,20 \pm 15,90$ ) кл./мкл,  $p_2 < 0,05$ . Суттєвих змін рівнів гемоглобіну, тромбоцитів, лейкоцитів, а також біохімічних показників (АлАТ, АсАТ, тимолової проби, сечовини, креатиніну, холестерину, білків, глюкози) у даній групі хворих не було.

У пацієнтів до застосування нуклексу рівень CD4+Т-лімфоцитів був у межах 503-706 кл./мкл, а в кінці шестимісячного терміну лікування він став у межах 506-1004 кл./мкл. Так, вже після першого місяця лікування одночасно з наростанням загальної кількості лімфоцитів збільшилася й субпопуляція CD4+Т-лімфоцитів в середньому на 285 клітин/мкл крові (з ( $571,67 \pm 28,53$ ) до ( $856,33 \pm 34,23$ ) кл./мкл,  $p_1 < 0,05$ ). Зазначені кількісні зміни імунокомпетентних клітин супроводжувалися зниженням вірусного навантаження майже удвічі – з ( $9606,64 \pm 1398,70$ ) до ( $4961,67 \pm 664,53$ ) РНК-копій ВІЛ в 1 мл крові,  $p_1 < 0,05$ . На другому місяці лікування, коли пацієнти отримували нуклекс у дозі 0,5 г/добу, кількість CD4+Т-лімфоцитів, порівняно з місячним терміном, практично не змінилася

( $837,0 \pm 15,76$  кл./мкл). Через 6 місяців лікування та 4 місяців вживання нуклексу в дозі 0,25 г/добу середня кількість CD4+Т-лімфоцитів знизилася до  $745,00 \pm 16,66$ , але все-таки залишалася вищою, ніж до лікування – ( $571,67 \pm 28,53$ ) кл./мкл,  $p_1 < 0,05$ . Динаміка ВН у хворих впродовж 6 місяців демонструвала стійку тенденцію до зниження. Так, показник ВН через 6 місяців становив  $2400,37$  РНК-копій/мл, що вдвічі менше показника в місячному терміні лікування ( $4961,67$  РНК-копій/мл,  $p_2 < 0,05$ ) і був учетверо меншим від початкового ( $9606,64$  РНК-копій/мл,  $p_1 < 0,05$ ).

Виявлені динамічні зміни трьох показників (лімфоцитів, CD4+Т-лімфоцитів, ВН) під впливом нуклексу взаємопов'язані і виразно пояснюють одне одного. Насамперед, збільшення субпопуляції CD4+Т-лімфоцитів пов'язане з посиленою регенерацією всієї популяції лімфоцитів у кістковому мозку. Ймовірно рибонуклеотид, що є в складі препарату, забезпечує оптимальні процеси диференціації лімфоцитів, підвищує пластичні та функціональні можливості як інфікованих, так і неінфікованих лімфоцитів, зменшує процеси їх руйнування, запобігає апоптозу і так зберігає їхню популяцію [13]. Ця обставина сприяє знешкодженню вільних віріонів у сироватці крові та посилює імунологічний контроль за вірусною репліка-

## ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

цією. У хворих, які перейшли на отримання нуклексу у зменшених дозах (0,5 г/добу і 0,25 г/добу), лікування поєднується зі стійко низьким ВН, що вказує на підтримання відносно хорошого функціонального стану Т-хелперів та імунної системи в цілому, попри деяке зниження кількості CD4+ Т-лімфоцитів. З отриманих результатів дослідження випливає, що стимуляція регенераторних можливостей імунокомпетентної системи проявляється вже при 0,75 г/добу нуклексу, а цитопротекторна дія щодо імунокомпетентних клітин – при 0,25 і 0,5 г/добу.

### Висновки

1. Посилення лімфоцитарного паростку гемопоєзу та диференціювання лімфоцитів під впливом 0,75 г/добу нуклексу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів забезпечує стійке зростання субпопуляції CD4+Т-лімфоцитів у периферійній крові.

2. Зростання кількості та функціональності CD4+Т-лімфоцитів сприяє посиленню імунологічного специфічного контролю над вірусною реплікацією ВІЛ і призводить до зниження вірусного навантаження, однак невизначального рівня воно не досягає.

3. У дозі 0,25-0,5 г/добу нуклекс володіє цитопротекторним ефектом стосовно лімфоцитів, забезпечує відносно стабільний рівень субпопуляції CD4+Т-лімфоцитів та низьке вірусне навантаження у хворих з І-ІІ клінічною стадією захворювання, які не отримують антиретровірусної терапії.

### Література

1. Запорожан В.М. ВІЛ-інфекція і СНІД / В.М. Запорожан, М.Л. Аряев. – 2-ге видання, перероб. і доп. – К. : Здоров'я, 2004. – 636 с.
2. Медико-профілактичні аспекти ВІЛ-інфекції та СНІДу в лікарській практиці / Б.М. Дикий, І.Г. Грижак, А.Д. Щербинська та ін. – Івано-Франківськ : Вид-во ІФДМУ, 2007. – 236 с.
3. Tkachuk Z. Multiantivirus compound, composition and method of treatment of virus diseases. – U.S. Patent Application. – 2011. – Bull. N 13,046 – 240. – P.57.
4. Нуклекс: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 01.09.2010 р. Наказом МОЗ України № 752.
5. Ткачук З.Ю. Вплив препаратів дріжджової РНК на проліферацію стовбурових клітин кісткового мозку мишей при сингенній трансплантації / З.Ю. Ткачук, Т.Г. Яковенко // Доп. НАН України. – 2006. – № 12. – С. 161-166.
6. Ткачук З.Ю. Спосіб лікування запальних захворювань та пов'язаних з ним розладів та спосіб покращення рівня показників крові з використанням очищеної дріжджової РНК / З.Ю. Ткачук // Патент України, 2004. – № 66416.

7. Антигрипозна активність препарату Нуклекс / З.Ю. Ткачук, С.Л. Рибалко, Л.Д. Жаркова та ін. // Доп. НАН України. – 2010. – № 9. – С. 191-196.

8. Порва Ю. Антивірусна активність препарату Нуклекс на клітинній моделі вірусу гепатиту С / Ю. Порва, З. Ткачук, С. Рибалко // Вісн. фармакології та фармації. – 2010. – № 9. – С. 10-16.

9. Підвищення ефективності комплексного лікування хворих на гепатит С та ВІЛ-інфекцію при застосуванні протівірусного препарату нуклекс / Б.М. Дикий, З.Ю. Ткачук, О.Я. Пришляк та ін. // Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб: Матер. Всеукр. наук.-практ. конф. з міжнародною участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України (19-20 травня 2011 року, м. Суми). – Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2011. – С. 17-18.

10. Антигерпетична активність препарату Нуклекс / З.Ю. Ткачук, С.Л. Рибалко, С.Т. Дядюн, Д.Б. Старосила // Доп. НАН України. – 2011. – № 4. – С. 182-188.

11. Специфічна протівірусна дія препарату Нуклекс при серцево-судинних розладах, грипі та ГРВІ / З.Ю. Ткачук, М.І. Швед, О.А. Прокопович, П.М. Бабич // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. – Київ–Луганськ, 2010. – Вип. 4. – С. 312-333.

12. <http://mozdocs.kiev.ua/view.php?id=11177>. Клінічний протокол антиретровірусної терапії ВІЛ-інфекції у дорослих та підлітків. – Наказ МОЗ України № 551, від 12.07.2010 – 176 с.

13. Ткачук З.Ю. Вивчення мембраностабілізуючої та протизапальної дії дріжджової РНК in vivo та in vitro / З.Ю. Ткачук, В.В. Ткачук, Л.В. Ткачук // Біополімери і клітина. – 2006. – № 2. – С. 109-116.

## VIRAL-IMMUNOLOGICAL AND HAEMATOLOGICAL EFFECTS OF NUCLEX IN PATIENTS WITH HIV-INFECTION

B.M. Dyku, I.H. Hryzhak, Z.Yu. Tkachuk, R.S. Ostiak, N.V. Vaskul

*SUMMARY. 12 HIV-infected women of genesial age with the level of CD4+T- lymphocytes 351-706 cells in 1 cu mm was accepting nuxlex during 6 month but they was not using antiviral therapy. It is set that the level of CD4+T- lymphocytes increase to level 547-1004 cells in 1 cu mm and the viral loading decreased but do not get the undetermining level. The immunological and antiviral effects of nuxlex are most expressive in the person which used preparation in dose 0.75 gram per day. The cytoprotective effect is looked with 0.25-0.5 gram of nuxlex per day.*

**Key words:** HIV-infections, nuxlex, immunological and antiviral effects.

Отримано 19.10.2011 р.