

УДК 616.36-002.576.343-57 05.12

© Соцька Я.А., Фролов В.М., Круглова О.В., 2011

ВПЛИВ НУКЛЕЇНАТУ НА ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ КРОВІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С НИЗЬКОГО СТУПЕНЯ АКТИВНОСТІ

Соцька Я.А., Фролов В.М., Круглова О.В.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Соцька Я.А., Фролов В.М., Круглова О.В. Вплив нуклеїнату на цитокіновий профіль крові у хворих на хронічний вірусний гепатит С низького ступеня активності // Український морфологічний альманах. - 2011. - Том 9, № 2. - С. 83-86.

Вивчений вплив нуклеїнату на показники цитокінового профілю крові у хворих на хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) низького ступеня активності (НСА). Виявлено, що до початку проведення медичної реабілітації у хворих на ХВГС НСА мав місце дисбаланс показників цитокінового профілю крові (ЦПК), що полягав у підвищенні рівня прозапальних цитокінів (ЦК) водночас з незначним збільшенням концентрації протизапальних ЦК. Включення нуклеїнату сприяє нормалізації вивчених показників ЦПК у хворих на ХВГС НСА.

Ключові слова: хронічний вірусний гепатит С, низький ступінь активності, нуклеїнат, цитокіни, медична реабілітація.

Соцька Я.А., Фролов В.М., Круглова О.В. Влияние нуклеината на показатели цитокинного профиля крови у больных хроническим вирусным гепатитом С низкой степени активности // Украинский морфологический альманах. - 2011. - Том 9, № 2. - С. 83-86.

Изучено влияние нуклеината на показатели цитокинного профиля крови (ЦПК) у больных хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) низкой степени активности (НСА). Установлено, что до начала проведения медицинской реабилитации у больных ХВГС НСА наблюдался дисбаланс показателей цитокинного профиля крови ЦПК, который заключался в повышении провоспалительных цитокінов (ЦК) одновременно с незначительным увеличением концентрации противовоспалительных ЦК. Установлено, что использование нуклеината способствует нормализации изученных показателей ЦПК у больных ХВГС НСА.

Ключевые слова: хронический вирусный гепатит С, низкая степень активности, нуклеинат, цитокіны, медицинская реабилитация.

Sotskaya Ya.A., Frolov V.M., Kruglova O.V. Influence of nucleinas on cytokine blood profile of the patients with chronic viral hepatitis C with low degree activity // Украинский морфологический альманах. - 2011. - Том 9, № 2. - С. 83-86.

Influence of nucleinas on cytokine blood profile (CBP) of the patients with chronic viral hepatitis C (CVHC) with low degree activity (LDA). It was set, that before medical rehabilitation at the patients took place disbalance of CBP indexes that increase proinflammatory cytokines (CK) and moderate increase of anti-inflammatory CK. It was detected that inclusion nucleinas provided normalization CBP indexes.

Key words: chronic viral hepatitis C, low degree activity, nucleinas, cytokines, medical rehabilitation.

Вступ. Хронічна патологія гепатобіліарної системи (ГБС) займає суттєве місце у загальному спектрі хвороб органів травлення в сучасних умовах, при цьому серед хронічних захворювань ГБС хронічний вірусний гепатит С (ХВГС) займає одне із провідних місць [5]. Відомо, що в останні роки як в Україні, так і в інших країнах світу відмічається прогресуюче збільшення кількості хворих на ХВГС [2, 4, 7, 22]. Клінічний досвід показує, що в теперішній час ХВГС має переважно низький ступінь активності (НСА) [9]. У хворих з НСА ХВГС в клінічному плані наявність патологічного процесу у печінці нерідко виявляється лише при проведенні додаткового обстеження хворих методом імуноферментного аналізу (ІФА) на наявність анти-НСV та полімеразної ланцюгової реакції (ПАР), за допомогою якої у крові виявляють РНК НCV [13, 23].

Встановлено, що патогенетичними механізмами прогресування хронічного патологічного процесу у печінці при ХВГС та інших хронічних дифузійних патологіях печінки є порушення цитокінового профілю крові (ЦПК) з нагромадженням у сироватці крові значної кількості прозапальних цитокінів (ЦК) [14]. Однак детальні дослідження, які стосуються характеру змін ЦПК, та, поперед усього, співвідношення ЦК з прозапальними та протизапальними властивостями у хворих на ХВГС НСА ще не проводилися, тому ми вважаємо доцільним вивчення саме цього питання, виходячи з суттєвої ролі системи ЦК при хронічній патології печінки [14, 21].

При розробці програми патогенетично обґрунтованих підходів до медичної реабілітації хворих на ХВГС НСА нашу увагу привернула можливість застосування сучасного імуноактивного препарату нуклеїнату [13].

Нуклеїнат зареєстрований в Україні (ресстраційне посвідчення № UA/2885/01/02) та дозволений до клінічного застосування в якості лікарського препарату (Наказ МОЗ України № 573 від 18.08.06 р.) [12]. Нук-

леїнат є високоочищеною низькомолекулярною дріжджовою РНК з молекулярною масою біля 7000 дальтон та з послідовністю 23-25 нуклеотидів [1]. Препарат стимулює міграцію стовбурових клітин із кісткового мозку та збільшує утворення клітин імунологічної пам'яті [8, 12]. У людей з ВІДС різного генезу 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 ендогенного інтерферону [1, 12]. Нуклеїнат збільшує фагоцитарну активність перитонеальних фагоцитів і лейкоцитів, активує політа мононуклеари, посилює хемотаксис [8]. Крім того, препарат володіє протизапальними властивостями, інгібує окисні процеси у клітинних мембранах, стабілізує мембрани клітин, оптимізує окисно-відновні процеси у тканинах та прискорює процеси регенерації [17]. Встановлено позитивний вплив нуклеїнату на стан макрофагальної фагоцитуючої системи у хворих з синдромом підвищеної стомленості [20]. Враховуючи важливу роль порушень з боку показників ЦПК у патогенезі цієї хронічної патології [5, 24], вважаємо доцільним та перспективним вивчити можливий вплив нуклеїнату на рівень про- та протизапальних ЦК у сироватці крові хворих на ХВГС НСА.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НДР: «Клініко-патогенетична характеристика коморбідної патології: хронічного некалькульозного холецистити, поєданого з хронічним вірусним гепатитом С низького ступеня активності на тлі вторинних імунодефіцитних станів, лікування та медична реабілітація» (№ держреєстрації 0108U004716).

Мета роботи – вивчення впливу сучасного вітчизняного імуноактивного препарату нуклеїнату на показники ЦПК при медичній реабілітації хворих на ХВГС НСА.

Матеріали та методи дослідження. Під наглядом знаходилося 70 осіб, хворих на ХВГС НСА в період медичної реабілітації. Для реалізації мети дослідження обстежені пацієнти були розподілені на дві групи – основну (36 осіб) та зіставлення (34 хворих), які були рандомізовані за віком, статтю, тривалістю та частотою загострень хронічного патологічного процесу у печінці. Діагноз ХВГС НСА встановлювався експертним шляхом з урахуванням даних анамнезу, результатів клінічного та лабораторного (біохімічного) обстеження, яке характеризувало функціональний стан печінки, а також даних сонографічного дослідження органів черевної порожнини [3, 15].

В усіх обстежених хворих вірусна етіологія хронічного ураження печінки була встановлена за допомогою імуноферментного аналізу крові на наявність маркерів вірусу гепатиту С (HCV) та потім підтверджена методом ланцюгової полімеразної реакції. При цьому до роботи включали лише хворих при низькому ступені активності ХВГС, що характеризувалося помірним цитолізом (активність АЛАТ не перевищувала 2,0 ммоль/л*год та активність АсАТ була не вище 1,4 ммоль/л*год) при вірусному навантаженні не більше 300 тис/мл копій РНК HCV. При проведенні генотипування HCV було встановлено, що основним генотипом вірусу гепатиту С був перший (1), який виявлений у 49 осіб (71,4 %), зокрема у 41 пацієнта (58,6 %) – генотип 1b, а у 8 хворих (12,8 %) – генотип 1a. Генотип 2 HCV був виявлений у 5 хворих (7,1 %), генотип 3 HCV – у 10 хворих (14,3 %). У 6 пацієнтів (8,6 %) генотип HCV встановлений не був.

Лікування та медичну реабілітацію обстежених хворих здійснювали у відповідності до «Стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення» (Київ, 2005) [15]. Крім того, хворі основної групи в ході медичної реабілітації отримували додатково імуноактивний препарат нуклеїнат, який вводили усередину по 0,25 г (1 капсулі) 3-4 рази

на день після вживання їжі протягом 3-4 тижнів поспіль, в залежності від досягнутого ефекту.

Для реалізації мети роботи поряд із загальноприйнятими клініко-лабораторним обстеженням досліджували показники ЦПК методом ІФА на лабораторному обладнанні виробництва фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція), в тому числі на імуноферментному аналізаторі PR 2100. Нами проводилося дослідження вмісту у крові прозапальних ЦК, а саме ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ФНП α та протизапального ЦК - ІЛ-4. Вивчення рівня цитокинів у крові здійснювалося за допомогою сертифікованих в Україні реагентів виробництва ТОВ „Протеиновый контур” (ProCon) (РФ – СПб): ProConІЛ-1 β , ProConІЛ-2, ProConТНФа, ProCon ІЛ-4, ProCon ІЛ-6 [16]. Імунологічні дослідження в обстежених хворих проводили до початку проведення медичної реабілітації заходів та після її завершення.

Статистична обробка отриманих результатів здійснювалася із застосуванням стандартних пакетів прикладних програм Windows professional, Microsoft Office 2003, Stadia 6.1/prof та Statistica 5.5 на персональному комп'ютері AMD Athlon 64 3200+ [10], враховуючи основні принципи використання статистичних методів у клінічних дослідженнях [11].

Отримані результати та їх обговорення. До початку проведення медичної реабілітації у хворих обох груп, які були під наглядом, відмічалось вірогідне підвищення концентрації прозапальних ЦК у крові. Так, в основній групі обстежених пацієнтів концентрація ІЛ-1 β була в цей період в 2,42 рази вище норми (P<0,001) і складала 45,6 \pm 1,9 пг/мл, рівень ІЛ-2 становив 38,8 \pm 2,1 пг/мл, що в 1,86 рази було вище норми (P<0,01), вміст ФНП α був вище норми в 1,81 рази і дорівнював 71,6 \pm 3,2 пг/мл (P<0,001), та концентрація ІЛ-6 в сироватці крові складала – 46,2 \pm 2,2 пг/мл, що в 1,89 рази було вище норми (P<0,001). Водночас спостерігались різноспрямовані зміни концентрації протизапального ЦК ІЛ-4, при цьому у переважної більшості хворих цей показник помірно перевищував норму і тому в середньому рівень ІЛ-4 був вищим в 1,18 разів (P<0,05), дорівнюючи 56,1 \pm 1,3 пг/мл (табл.5.11).

Таблиця 1. Вміст ЦК у сироватці крові хворих на ХВГС НСА до початку проведення медичної реабілітації (M \pm m)

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=36)	зіставлення (n=34)	
ІЛ-1 β , пг/мл	18,8 \pm 1,2	45,6 \pm 1,9***	44,9 \pm 1,8***	>0,1
ІЛ-2, пг/мл	20,8 \pm 2,1	38,8 \pm 2,0**	37,5 \pm 1,8**	>0,1
ФНП α , пг/мл	39,6 \pm 2,2	71,6 \pm 3,2***	70,8 \pm 3,1***	>0,1
ІЛ-6, пг/мл	24,4 \pm 2,3	46,2 \pm 2,2***	45,9 \pm 2,4***	>0,1
ІЛ-4, пг/мл	47,2 \pm 1,8	56,1 \pm 1,3*	55,8 \pm 1,1*	>0,1
ІЛ-1 β /ІЛ-4	0,4 \pm 0,03	0,81 \pm 0,04*	0,8 \pm 0,03*	>0,1
ІЛ-2/ІЛ-4	0,44 \pm 0,03	0,69 \pm 0,04*	0,67 \pm 0,03*	>0,1
ФНП α /ІЛ-4	0,84 \pm 0,04	1,28 \pm 0,05*	1,27 \pm 0,04*	>0,1
ІЛ-6/ІЛ-4	0,52 \pm 0,03	0,82 \pm 0,04*	0,82 \pm 0,05*	>0,1

Примітки: в табл. 1-2 ймовірність різниці показників відносно норми * - при P<0,05, ** - P<0,01, *** - P<0,001; стовпчик P - вірогідність різниці між показниками основної групи та групи зіставлення.

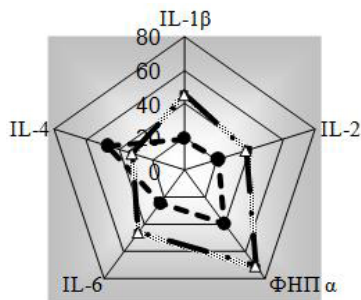


Рис. 1. Концентрація ЦК у сироватці крові обстежених хворих до початку проведення медичної реабілітації (пг/мл).



Рис. 2. Співвідношення ЦК з про- та протизапальною активністю у обстежених хворих до початку медичної реабілітації.

Виходячи з цих змін вмісту ЦК у сироватці крові, коефіцієнт ПЛ-1β/ПЛ-4 у хворих групи зіставлення був підвищений відносно норми в 2,0 рази (P<0,05), ПЛ-2/ПЛ-4 - в 1,52 рази (P<0,05), ФНП α /ПЛ-4 - в 1,51 рази (P<0,05), ПЛ-6/ПЛ-4 - в 1,58 разів (P<0,05). Ці дані свідчать про суттєву перевагу прозапальних потенцій над протизапальними у крові хворих групи зіставлення в цей період обстеження. Отже, виявлені зсуви ЦП хворих на ХВГС НСА в обох групах були однотиповими, що необхідно для подальшого дослідження (рис. 2).

Виходячи з цього, коефіцієнти які відображають співвідношення ЦК у крові з прозапальною та протизапальною активністю, були підвищеними: індекс ПЛ-1β/ПЛ-4 в середньому в 2,2 рази стосовно норми (P<0,05), ПЛ-2/ПЛ-4 - в 1,57 рази (P<0,05), ФНП α /ПЛ-4 - в 1,52 рази (P<0,05), ПЛ-6/ПЛ-4 - в 1,58 рази (P<0,05). Це свідчило про превалювання у сироватці крові хворих на ХВГС НСА основної групи прозапальних властивостей крові над протизапальними.

Таблиця 2. Концентрація ЦК у крові хворих на ХВГС НСА після завершення медичної реабілітації (M \pm m)

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=36)	зіставлення (n=34)	
ПЛ-1β, пг/мл	18,8 \pm 1,2	19,7 \pm 1,6	31,6 \pm 1,8**	<0,01
ПЛ-2, пг/мл	20,8 \pm 2,1	21,4 \pm 1,8	35,1 \pm 2,1*	<0,05
ФНП α , пг/мл	39,6 \pm 2,2	40,8 \pm 2,4	56,4 \pm 2,3*	<0,05
ПЛ-6, пг/мл	24,4 \pm 2,3	26,5 \pm 2,1	38,2 \pm 2,1**	<0,01
ПЛ-4, пг/мл	47,2 \pm 1,8	48,2 \pm 1,1	54,4 \pm 0,8*	<0,05
ПЛ-1β/ПЛ-4	0,4 \pm 0,03	0,41 \pm 0,03	0,58 \pm 0,02*	<0,05
ПЛ-2/ПЛ-4	0,44 \pm 0,03	0,44 \pm 0,02	0,64 \pm 0,03*	<0,05
ФНП α /ПЛ-4	0,84 \pm 0,04	0,85 \pm 0,03	1,04 \pm 0,02*	<0,05
ПЛ-6/ПЛ-4	0,52 \pm 0,03	0,55 \pm 0,02	0,7 \pm 0,03*	<0,05

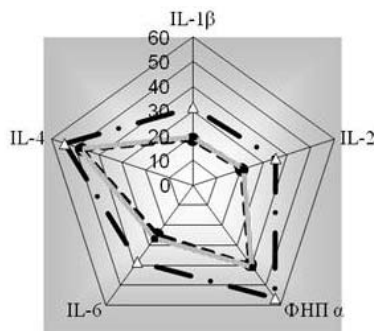


Рис. 3. Концентрація ЦК у крові хворих після завершення медичної реабілітації (пг/мл).

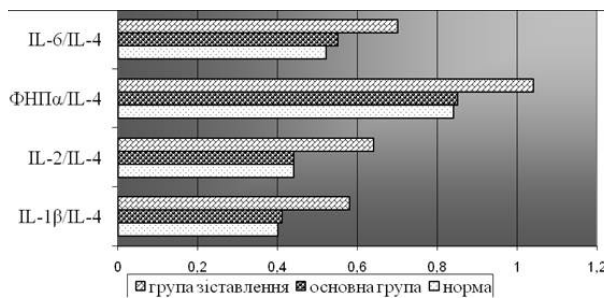


Рис. 4. Співвідношення ЦК з про- та протизапальною активністю у обстежених хворих після завершення медичної реабілітації.

Так, в основній групі обстежених пацієнтів концентрація ПЛ-1β знизилася стосовно вихідного показника в 2,31 рази і складала 19,7 \pm 1,6 пг/мл, що було в межах верхньої границі норми (P>0,1). Рівень ПЛ-2 зменшився відносно початкового показника в 1,81 рази і досяг верхньої межі норми - 21,4 \pm 1,8 пг/мл (P>0,1). Вміст ФНП α у сироватці крові хворих основної групи також знизився в середньому в 1,75 рази відносно вихідного

Аналогічні результати отримані при обстеженні пацієнтів з ХВГС НСА групи зіставлення. Дійсно, в цій групі концентрація ПЛ-1β у крові хворих була вище норми в середньому в 2,39 рази (44,9 \pm 1,8 пг/мл; P<0,001), ПЛ-2 - в 1,81 рази (37,7 \pm 2,0 пг/мл; P<0,01), ФНП α - в 1,78 рази (70,8 \pm 3,1 пг/мл; P<0,001), ПЛ-6 - в 1,88 рази (45,9 \pm 2,4 пг/мл; P<0,001). Вміст у сироватці крові ЦК ПЛ-4 був здебільшого також помірно підвищеним у хворих групи зіставлення в середньому в 1,18 рази (P<0,05) і складав 55,8 \pm 1,1 пг/мл. (рис. 1).

При повторному дослідженні концентрації ЦК у крові хворих після завершення медичної реабілітації було встановлено чітко виражений позитивний вплив нуклеїнату у хворих основної групи на динаміку ЦПК. Дійсно, в основній групі хворих, яка отримувала дану комбінацію, відмічалася практично повна нормалізація як вмісту ЦК у крові, так і співвідношення між ними (табл. 2).

значення і становив 40,8 \pm 2,4 пг/мл, що вірогідно не відрізнялось від норми (P>0,1). Концентрація ПЛ-6 в сироватці крові знизилася у порівнянні з початковою в 1,74 рази і складала 26,2 \pm 2,1 пг/мл, що відповідало верхній межі норми (P>0,1). Рівень протизапального ЦК ПЛ-4 також знизився відносно початкового значення в середньому в 1,16 рази і досяг нормальних показників - 48,2 \pm 1,1 пг/мл (P>0,1) (рис. 3).

Виходячи з цього, коефіцієнти які відображають співвідношення ЦК з прозапальною та протизапальною активністю (ПЛ-1β/ПЛ-4, ПЛ-2/ПЛ-4, ФНП α /ПЛ-4, ПЛ-6/ПЛ-4) суттєво знижувалися відносно вихідних значень під впливом лікувальних заходів з вклученням нуклеїнату і вірогідно не відрізнялися від норми (P>0,1).

У групі зіставлення, яка отримувала лише загальноприйняте лікування, спостерігалася суттєво менш виражена позитивна динаміка ЦК у сироватці крові, тому вивчені показники в цей період обстеження вірогідно відрізнялися від норми. Дійсно, рівень ПЛ-1β в середньому в 1,63 рази перевищує відповідний показник норми (P<0,01), ПЛ-2 - в 1,65 рази вище норми (P<0,05), ФНП α - в 1,42 рази (P<0,05), ПЛ-6 - в 1,57 рази вище норми (P<0,01), в той же час протизапальний ПЛ-4 залишався в 1,15 рази вище норми (P<0,05). Виходячи з цього індекси, які характеризують співвідношення ЦК з прозапальною та протизапальною активністю у пацієнтів з групи зіставлення, також були вірогідно підвищеними: ПЛ-2/ПЛ-4 - в 1,45 рази (P<0,05), ПЛ-1β/ПЛ-4 - в 1,44 рази (P<0,05), ФНП α /ПЛ-4 - в 1,24 рази (P<0,05), ПЛ-6/ПЛ-4 - в 1,35 рази (P<0,05) (рис. 4).

Отже, у хворих на ХВГС НСА групи зіставлення зберігався дисбаланс ЦК у сироватці крові - зростання прозапальних (ПЛ-1β, ПЛ-2, ПЛ-6, ФНП α) та різноспрямовані зміни протизапального (ПЛ-4) ЦК. Це можна вважати патогенетично значимим в патогенезі розвитку чергового загострення даної коморбідної патології.

Таким чином, отримані дані свідчать про ефективність застосування нуклеїнату при лікуванні хворих на ХВГС НСА що надає можливість вважати використання вказаного препарату патогенетично обґрунтованим, доцільним та клінічно перспективним.

Висновки:

1. У хворих на ХВГС НСА при проведенні імунологічного дослідження до початку проведення медичної реабілітації виявлений дисбаланс ЦПК, що полягав у підвищенні рівня прозапальних ЦК одночасно зі незначним збільшенням концентрації протизапальних. Дійсно, у хворих на ХВГС НСА ІЛ-1β був збільшений стосовно норми в середньому в 2,42 рази, ІЛ-2 – в 1,86 рази, ФНП α – в 1,81 рази, ІЛ-6 – в 1,89 рази ІЛ-4 – в 1,18 рази. Коefіцієнти, які відображають співвідношення ЦК у крові з прозапальною та протизапальною активністю, були підвищеними: ІЛ-1β/ІЛ-4 – в 2,2 рази, ІЛ-2/ІЛ-4 – в 1,57 рази, ФНП α /ІЛ-4 – в 1,52 рази, ІЛ-6/ІЛ-4 – в 1,58 рази. Таким чином, у хворих на ХВГС НСА до початку медичної реабілітації відмічається суттєве переважання прозапальних властивостей крові над протизапальними.

2. Використання у комплексі заходів медичної реабілітації хворих на ХВГС НСА сучасного імуноактивного препарату нуклеїнату сприяє нормалізації вивчених показників ЦПК. При цьому концентрація ІЛ-1β у крові осіб основної групи на момент завершення медичної реабілітації дорівнювала в середньому (19,7±1,6) пг/мл, що вірогідно від норми не відрізнялося (P>0,05), рівень ІЛ-2 – (21,4±1,8) пг/мл, вміст ФНП α – (40,8±2,4) пг/мл (P>0,05), ІЛ-4 – (48,2±1,1) пг/мл (P>0,05), ІЛ-6 – (26,2±2,1) пг/мл. Зниження індексів ІЛ-1β/ІЛ-4, ІЛ-2/ІЛ-4, ФНП α /ІЛ-4 свідчило про нормалізацію співвідношення між прозапальним та протизапальним ЦК у основній групі осіб, що отримували нуклеїнат.

3. Застосування загальноприйнятої терапії при медичної реабілітації хворих на ХВГС НСА не забезпечує нормалізації вивчених показників ЦПК – на момент завершення медичної реабілітації концентрація ІЛ-1β залишалася у 1,43 рази вище норми (P<0,01), ФНП α – в 1,48 рази вище норми (P<0,01) пг/мл, ІЛ-4 – у 1,14 рази (P<0,05), ІЛ-10 – в 1,1 рази, коefіцієнт ФНП α /ІЛ-10 перевищував значення норми в 1,37 рази, ІЛ-1β/ІЛ-10 – в 1,29 рази.

4. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим, клінічно доцільним і перспективним використання нуклеїнату в комплексі заходів медичної реабілітації хворих на ХВГС НСА з метою імунокорекції, зокрема відновлення показників ЦПК у хворих з даною хронічною патологією печінки.

5. Перспективою подальших досліджень можна вважати вивчення механізмів впливу вітчизняного імунотропного препарату нуклеїнату на динаміку продукції цитокінів імунокомпетентними клітинами хворих на ХВГС НСА.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Андруїог Л.В. Від нуклеїнових кислот до препарату нуклеїнат / Л.В. Андруїог // Здоров'я України // 2007. - № 17 (174). - С. 54-55.
 2. Блюм Х.Е. Гепатит С: современное состояние проблемы / Х.Е. Блюм // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2005. - № 1. – С. 20-24.
 3. Вовк А.Д. Клінічна та імунологічна характеристика вірусного гепатиту С / А.Д. Вовк, Н.В. Татянюк // Журн. практич. врача. – 1998. - № 3. – С. 38 - 39.

4. Гепатит С в Украине: эпидемиологические аспекты проблемы / А.А. Гураль, В.Ф. Мариевский, Т.А. Сергеева [и др.] // Сучасні інфекції. – 2008. - № 1. – С. 53–63.
 5. Голубчіков М.В. Статистичний огляд захворювання населення України на хвороби печінки та жовчовивідних шляхів / М.В. Голубчіков // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – № 2. – С. 53 – 85.
 6. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. - [4-е изд.]. – Киев, Полиграф Плюс, 2010. – 552 с.
 7. Дьяченко А.А. Вірусний гепатит С. Сучасні проблеми епідеміології, діагностики і терапії / А.А. Дьяченко, А.Д. Вовк, А.Г. Дьяченко // Сучасні інфекції. – 2005. - № 1. - С. 62–73
 8. Имунокорригирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение / А.М. Земсков, В.Г. Перелерий, В.М. Земсков, Н.Г. Бычкова. - Київ: Здоров'я, 1994. - 232 с.
 9. Карпов С.Ю. Клиническая характеристика и особенности течения хронического гепатита С низкой степени активности / С.Ю. Карпов, П.Е. Крель // Клиническая медицина. – 2005. - № 1. – С. 14-19.
 10. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2000. – 320 с.
 11. 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.
 12. Нуклеїнат: інструкція для клінічного застосування / затверджена Наказом МОЗ України № 512 від 31.08.2007 р.
 13. Попова Ю.С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика / Ю.С. Попова. – СПб.: изд-во «Крылов», 2008. – 192 с.
 14. Совалков В.И. Цитоклиновые механизмы в формировании воспалительных заболеваний печени / В.И. Совалков, Г.Р. Бикбабова // Гепатология. – 2005. - № 1. – С. 4-7.
 15. Стандартизовані протоколи діагностики та лікування хвороб органів травлення: методичні рекомендації / Н.В. Харченко, Г.А. Анохіна, Н.Д. Опанасюк [та інші]. – Київ, 2005. – 56 с.
 16. Тест системы ProCon ІЛ1 beta (ІЛ-1β человека), ProCon TNF alpha (ФНО-альфа человека), ProCon ІЛ2 (ІЛ-2 человека), ProCon ІЛ4 (ІЛ-4 человека), ProCon ІЛ6 (ІЛ-6 человека). - [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://www.protc.spb.ru/russian.html>.
 17. Ткачук З.Ю. Вивчення протизапальної дії препаратів нуклеїнових кислот на моделі агрегації тромбоцитів in vitro / З.Ю. Ткачук, А.В. Ткачук, В.В. Ткачук // Вісник фармакології та медицини. – 2010. - № 5. – С. 44-48.
 18. Філіппов Ю.О. Основні показники гастроентерологічної захворюваності в Україні / Ю.О. Філіппов, І.Ю. Скірда, Л.М. Петречук // Гастроентерологія: міжвід. зб. – Дніпропетровськ, 2006. – Вип. 37. – С. 3–9.
 19. Унифицированные биохимические методы обследования больных: методич. рекомендации // под. ред. Л.А. Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
 20. Фролов В.М. Влияние нуклеината на состояние макрофагальной системы у больных с синдромом повышенной утомляемости / В.М. Фролов, И.В. Лоскутова, Н.А. Пересадин // Имунология та алергологія. – 2009. - № 2-3. – С. 138-141
 21. Ярилин А.А. Система цитоклинов и принципы ее функционирования в норме и при патологии / А.А. Ярилин // Имунология. – 1997. - №5. – С. 7-14.
 22. Chen S.L. The natural history of hepatitis C virus (HCV) infection / S.L. Chen, T.R. Morgan // Int. J. Med. Sci. – 2006. - № 3. – P. 47–52.
 23. Thomas D.L. Natural history of hepatitis C / D.L. Thomas, L.B. Seeff // Clin. Liver Dis. – 2005. – V. 9. – P. 383 – 398.
 24. Wong J.B. Hepatitis C - Cost of illness and considerations for the economic evaluation of antiviral therapies / J.B. Wong // Pharmacoeconomics. – 2006. – V. 24. - P. 661 - 672.

Надійшла 16.12.2010 р.
 Рецензент: проф. І.В. Лоскутова