

УДК: 615.273.3+616.98:578.828

© Ткачук З.Ю., Дикий Б.М., Грижак І.Г., Остяк Р.С., 2011

ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЇ ТА ГЕМАТОЛОГІЧНОЇ ДІЇ ПРОТИВІРУСНОГО ПРЕПАРАТУ НУКЛЕКС У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ

Ткачук З.Ю., Дикий Б.М., Грижак І.Г., Остяк Р.С.

Інститут молекулярної біології та генетики НАН України; Івано-Франківський національний медичний університет; Обласний центр профілактики і боротьби зі СНІДом

Ткачук З.Ю., Дикий Б.М., Грижак І.Г., Остяк Р.С. Особливості імуномодулюючої та гематологічної дії противірусного препарату нуклекс у ВІЛ-інфікованих осіб // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 2. – С. 91-94.

18 ВІЛ-інфікованих осіб репродуктивного віку (12 жінок і 6 чоловіків) с рівнем CD4+T- лимфоцитів 351-706 клітин, яким не застосовано антиретровірусної терапії, отримували нуклекс впродовж 6 місяців. Встановлено, що рівень CD4+T- лимфоцитів зростав до 547-1004 клітин в 1 мл крові, рівень вірусного навантаження зменшувалася та не досягав невизначального значення. Імунологічні та противірусні ефекти нуклексу найвищі при застосуванні препарату у дозі 0,75 і 1,5 г/добу.

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

Ткачук З.Ю., Дикий Б.М., Грижак І.Г., Остяк Р.С. Особенности иммуномодулирующего и гематологического действия противовирусного препарата нуклекс у ВИЧ-инфицированных лиц // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Том 9, № 2. – С. 91-94.

18 ВИЧ-инфицированных лиц репродуктивного возраста (12 женщин и 6 мужчин), которые не принимали антиретровирусную терапию, с уровнем CD4+T- лимфоцитов 351-706 клеток принимали нуклекс на протяжении 6 месяцев. Установлено, что количество CD4+T- лимфоцитов у всех пациентов возрастало до уровня 547-1004 клеток в 1 мл крови, а уровень вирусной нагрузки уменьшался, но не достигал неопределяющегося значения. Иммунологические и противовирусные эффекты нуклекса более выражены при применении препарата в дозе 0,75 и 1,5 г/сутки.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, нуклекс, иммуноотропный и противовирусный эффекты.

Tkachuk Z.Yu., Dikiy B.M., Gryzhak I.G., Ostyak R.S. Definition of immunological and antiviral effects of nuclex at HIV-infected person // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Том 9, № 2. – С. 91-94.

18 HIV-infected person (12 women and 6 man) of genetical age with the level of CD4+T- lymphocytes 351-706 cells in 1 cu mm was accepting Nuclex during 6 month but they was not using antiviral therapy. It is set that the level of CD4+T- lymphocytes increased 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 Nuclex are most expressive in the person which used preparation in dose 0.75 and 1.5 gram per day.

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

Захворювання вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ) характеризується тривалим перебігом та поступовим розвитком імунодефіциту за рахунок зменшення кількості вражених ВІЛ Т-лімфоцитів-хелперів (CD4+). В середньому щороку у ВІЛ-інфікованих осіб пул CD4+T- лимфоцитів зменшується на 50 клітин в 1 мл крові, а при падінні значенні показника нижче 350 клітин в 1 мл крові виникає загроза та розвиток важких опортуністичних СНІД-індикаторних захворювань. Розвивається поступова втрата імунологічного контролю над реплікацією ВІЛ, що у свою чергу, призводить до пришвидшеного руйнування ключових ланок імунного захисту організму і прогресування СНІДу. Диспансерне ведення ВІЛ-інфікованого пацієнта повинно вирішувати подвійне завдання. По-перше, - попередити прогресування імунодефіциту, по-друге, - проводити противірусну терапію при допомозі антиретровірусних препаратів. Нажаль, антиретровірусна терапія (АРТ) стикається з комплексом проблем, які не завжди дозволяють отримати очікуваний результат. Тому завдання продовження періоду, який характеризується високими значеннями CD4+T- лимфоцитів (>500 клітин в 1 мл крові) та низьким рівнем вірусного навантаження є досить актуальним [1, 2].

Відомо, що препарати, на основі дріжджової рибонуклеїнової кислоти, володіють противірусною активністю широкого спектру дії, протизапальною та імуномодулюючою активністю [3-4]. Зареєстрований в Україні препарат Нуклекс, який

складається з 25-членного рибоолігонуклеотиду, стимулює процеси клітинного метаболізму, посилює біосинтез ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних протеїнів та ферментів [5]; підсилює мітотичну активність клітин кісткового мозку [6]; в експериментальних моделях та в клінічній практиці показує широкую противірусну дію в т.ч. проти вірусу гепатиту С, вірусу герпесу 1 і 2 типу, вірусів грипу та парагрипу [7-11]. Оскільки препарат володіє мембраностабілізуючою дією і здатний запобігати та лікувати цитопенію крові, нормалізуючи відповідні рівні лейкоцитів, еритроцитів, тромбоцитів, нейтрофілів та еозинофілів [4, 12] застосування нуклексу може збільшити потенціал регенерації імунної системи, що необхідно в умовах її руйнування ВІЛ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами: робота є фрагментом науково-дослідницької роботи (НДР) «Інфекції TORCH-групи у ВІЛ-інфікованих жінок репродуктивного віку» (№ держреєстрації 0110 У 004015), що виконується впродовж 2009-2011 рр.

Мета роботи: вивчити вплив препарату нуклексу на гематологічні і біохімічні показники крові, рівень CD4+T- лимфоцитів та вірусне навантаження у ВІЛ-інфікованих осіб жінок і чоловіків репродуктивного віку.

Матеріал і методи. Під спостереженням в обласному Івано-Франківському центрі профілактики і боротьби зі СНІДом знаходилися 18 ВІЛ-інфікованих осіб (12 жінок та 6 чоловіків) репро-

дуктивного віку (18-40 років, в середньому - 29 років), які не вживали АРТ у зв'язку з відсутністю невідкладних показань. Їм призначено капс. Нуклекс (0,25) впродовж 6 місяців за двома схемами. Одна група хворих із 10 осіб приймали нуклекс за першою схемою - 0,75 гр/добу впродовж 1 місяця, 0,5 гр/добу - 2-й місяць, 0,25 гр/добу - 3-6-й місяць, а інша група - 8 осіб приймали нуклекс по 1,5 гр/добу впродовж 6 місяців. Усім пацієнтам щомісячно проводився моніторинг клінічних даних, гематологічних, біохімічних (білкові фракції крові, білірубін, АЛАТ, АСАТ, тимолова проба) показників CD4+T-лімфоцитів, вірусного навантаження (ВН).

Отримані результати та їх обговорення.

Таблиця 1. Розподіл хворих за основними клінічними проявами ВІА-інфекції та супутніми захворюваннями

Симптоми захворювання	Клінічна стадія I (n=7)	Клінічна стадія II (n=10)	Клінічна стадія III (n=1)
Полілімфаденопатія	6	10	1
Себорейний дерматит	-	3	-
Ангюлярний хейліт	-	6	1
Онїхомкоз	-	3	1
Герпес шкірно-слизовий глибокий	-	2	-
Ротоглотковий кандидоз	-	-	1
Хронічний гепатит В+С в ст. інтеграції	-	1	1
Хронічний гепатит В+С, з реплікацією С	-	1	-

У групі ВІА-інфікованих осіб, які отримували нуклекс за першою схемою (перший місяць - 0,75 гр/добу), після місяця лікування порівняно із показниками до лікування спостерігалось деяке підвищення еритроцитів ($5,83 \pm 0,03 \times 10^{12}$ кл/л порівняно із $5,28 \pm 0,09 \times 10^{12}$ кл/л до лікування, $P1 < 0,05$), загальної кількості лімфоцитів ($2712,8 \pm 52,54$ кл/мкл проти $2133,20 \pm 49,18$ кл/мкл, $P1 < 0,05$); моноцитів ($804,2 \pm 15,90$ кл/мкл проти $651,67 \pm 19,32$ кл/мкл, $P1 < 0,05$). Загальна кількість лімфоцитів і моноцитів (попередники макрофагальних клітин) для організму ВІА-інфікованих осіб є дуже важливими клітинами, оскільки саме вони забезпечують

Встановлено, що усі жінки мали I або II стадію ВІА-інфекції, 8 - інфіковані статевим шляхом, а 2-с при споживанні ін'єкційних наркотиків. Чоловіки - мали I, II, а в одного - III стадія недуги. Чоловіки інфіковані ін'єкційним шляхом під час вживання ін'єкційних наркотиків, троє з них перебували на замінній підтримувальній терапії наркотичної залежності метадолом. Як видно з даних, представлених у таблиці 1, троє осіб (2 чоловіків і одна жінка) страждали хронічним мікст гепатитом В+С, з мінімальною активністю, в одного гепатит С був у фазі реплікації. У всіх пацієнтів спостерігалися генералізовані лімфаденопатія. У хворих на 2-й стадії - себорейний дерматит, онїхомкоз, ангюлярний хейліт. У пацієнта з 3-ю стадією був ротоглотковий кандидоз.

специфічний імунний контроль стосовно ВІА і численних мікроорганізмів-опортуністів. На другому місяці лікування, коли пацієнти перейшли з 0,75 гр на 0,5 гр/добу нуклексу виникла тенденція до зниження рівнів зазначених показників гемограми, порівняно з місячним терміном, проте достовірні зміни стосувалося тільки кількості моноцитів ($692,2 \pm 20,98$ кл/мкл, проти $804,2 \pm 15,90$ кл/мкл, $P2 < 0,05$). Суттєвих змін рівнів гемоглобіну, тромбоцитів, лейкоцитів, а також біохімічних показників (АЛАТ, АСАТ, тимолової проби, сечовини, креатиніну, холестерину, білків, глюкози) у даній групі хворих спостерігалось.

Таблиця 2. Гематологічні та вірусно-імунологічні показники у ВІА-інфікованих хворих, які отримували нуклекс за першою схемою

Показники	До лікування	Через 1 міс.	Через 2 міс.	Через 6 міс.
Еритроцити ($\times 10^{12}$ кл/л)	$5,28 \pm 0,09$	$5,83 \pm 0,03$ $P1 < 0,05$	$5,20 \pm 0,78$	$5,21 \pm 0,15$
Гемоглобін (г/л)	$158,67 \pm 7,03$	$163,67 \pm 9,10$	$160,33 \pm 10,4$	$160,0 \pm 8,52$
Тромбоцити ($\times 10^3$)	$200,62 \pm 13,07$	$200,62 \pm 14,2$	$198,33 \pm 11,08$	$189,0 \pm 9,88$
Лейкоцити ($\times 10^9$ кл/л)	$7,87 \pm 0,15$	$8,10 \pm 0,17$	$7,13 \pm 0,13$	$7,03 \pm 0,14$
Нейтрофіли (кл/мкл)	$4165,1 \pm 97,43$	$4287 \pm 121,12$	$3546 \pm 103,74$	$3794 \pm 207,25$
Лімфоцити (кл/мкл)	$2133,20 \pm 49,18$	$2712,8 \pm 52,54$ $P1 < 0,05$	$2502 \pm 105,09$	$2267,93 \pm 79,63$
Моноцити (кл/мкл)	$651,67 \pm 19,32$	$804,2 \pm 15,90$ $P1 < 0,05$	$692,2 \pm 20,98$ $P2 < 0,05$	$660,6 \pm 16,74$
CD4+T-лімфоцити (кл/мкл)	$571,67 \pm 28,53$	$856,33 \pm 34,23$ $P1 < 0,05$	$837,0 \pm 15,76$ $P1 < 0,05$	$745,0 \pm 16,66$ $P1 < 0,05$
Вірусне навантаження ВІА (РНК копій/мл)	$9606,64 \pm 1398,7$	$4961,67 \pm 664,53$ $P1 < 0,05$	$1014,38 \pm 389,98$ $P2 < 0,05$	$2400,32 \pm 848,96$ $P1 < 0,05$ $P2 < 0,05$

Примітка. P1 - достовірність різниці показника із показником до лікування; P2 - достовірність різниці показника із показником на 1 місяць лікування.

До застосування нуклексу рівень CD4+T-лімфоцитів був у межах 503-706 кл/мкл, а в кінці шестимісячного терміну лікування він став у межах 506-1004 кл/мкл. Так, вже через 1 місяць лікування

одночасно з наростанням загальної кількості лімфоцитів зростає субпопуляція імунокомпетентних клітин CD4+T-лімфоцитів, в середньому на 285 клітин/мкл крові (з $571,67 \pm 28,53$ кл/мкл до $856,33 \pm 34,23$ кл/мкл, $P1 < 0,05$). Зазначені кількісні зміни імунокомпетентних клітин супроводжувалися помірним зниженням вірусного навантаження – майже удвічі (з $9606,64 \pm 1398,7$ до $4961,67 \pm 664,53$ РНК копій ВІЛ в 1 мл крові, $P1 < 0,05$). На другому місяці лікування, коли пацієнти отримували нуклекс у дозі 0,5 гр/добу кількість CD4+T-лімфоцитів, порівняно з місячним терміном, практично не змінилися ($837,0 \pm 15,76$ кл/мкл). Через 6 місяців лікування та чотирьох місяців вживання нуклексу в дозі 0,25 гр/добу середня кількість CD4+T-лімфоцитів знизилася до $745,0 \pm 16,66$, але все-таки залишалася вищою, ніж до лікування ($571,67 \pm 28,53$ кл/мкл, $P1 < 0,05$). 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 удвічі менше показника в місячному терміні лікування ($4961,67$ РНК копій/мл, $P2 < 0,05$) і учетверо меншим від початкового ($9606,67$, $P1 < 0,05$ РНК копій/мл).

Проводилися динамічні спостереження за групою з 8-ми ВІЛ-інфікованих пацієнтів, які отримували другу схему лікування нуклексом у дозі 1,5 гр/добу впродовж 6 місяців. Як видно з представлених даних у таблиці 3, спостерігалася виражена стимуляція трьох паростків кісткового мозку, але в різний термін. Через 1 місяць лікування зростає кількість еритроцитів з $5,28 \pm 0,09 \times 10^{12}$ кл/л до $5,83 \pm 0,03 \times 10^{12}$ кл/л, $P1 < 0,05$. На 6-й місяць лікування, у порівнянні з показниками до лікування, зростає кількість лейкоцитів ($8,35 \pm 0,28$ кл/мкл крові проти $6,87 \pm 0,33$ кл/мкл, $P1 < 0,05$), нейтрофілів ($4720,0 \pm 69,23$ проти $35643,20$, кл/мкл, $P1 < 0,05$) та загальної кількості лімфоцитів ($2472,93 \pm 32,45$ проти $2052,03 \pm 29,55$, $P1 < 0,05$). Пул моноцитів у периферичній крові суттєво підвищився вже на 2 місяць лікування ($783,05 \pm 25,37$ кл/мкл, $P1 < 0,05$) і продовжував зростати до 6-го місяця ($870,1 \pm 33,51$ кл/мкл, $P1 < 0,05$) порівняно із показником до лікування ($534,37 \pm 23,28$ кл/мкл).

Кількість субпопуляції CD4+T-лімфоцитів в периферичній крові хворих на початку лікування була у межах 351-598 кл/мкл, а по завершенню шестимісячного лікування їх кількість становила 547-835 кл/мкл. Суттєво вона збільшилася вже наприкінці двомісячного терміну лікування ($642,0 \pm 13,89$, порівняно із показником в місячному терміні - $464,50 \pm 38,73$, $P2 < 0,05$). Через шість місяців кількість Т-хелперів ще зростає ($735,16 \pm 12,33$ кл/мкл у порівнянні з $536,41 \pm 19,90$ кл/мкл до лікування, $P1 < 0,05$).

Показовою була динаміка показника CD4+T-лімфоцитів в одного хворого із III клінічною стадією ВІЛ-інфекції. До лікування у нього показник становив 351 кл/мкл та були прояви ротоглоткового кандидозу. Пацієнту призначено флуконазол 200 мг/добу впродовж 10 днів та розпочато шестимісячний курс нуклексу 1,5 гр/добу. Явища кан-

дидозу незабаром минули. Через 1 місяць лікування нуклексом CD4+T-лімфоцити ще знизилися до 284 кл/мкл і постало питання про призначення АРТ. Проте, вирішено продовжити терапію нуклексом ще 1 місяць і сконтролювати рівень CD4+T-лімфоцитів. Та в терміні 3-х місяців лікування кількість CD4+T-лімфоцитів зростає більше, ніж удвічі і вже становила 610 кл/мкл, тож негайна необхідність у АРТ відпала. Надалі рівень CD4+T-лімфоцитів стійко утримувався високим – 669 на 4-му місяці і 547 на 6-му місяці лікування, що відповідало нормальному рівню імунітету.

У цій групі пацієнтів впродовж 6 місяців лікування динаміка ВН була на зниження, але достовірною різниця стала тільки наприкінці курсу ($1250,63 \pm 197,36$ у порівнянні з $2546,67 \pm 185,38$ на початку лікування, $P1 < 0,05$). Невизначального рівня вірусне навантаження не досягало в жодного хворого.

Порівнюючи динаміку гематологічних показників між двома групами пацієнтів, які отримували різні схеми лікування нуклексом, можна відзначити, що дози препарату 0,75 і 1,5 гр/добу володіли практично однаковою дією. Різниця полягала в більш вираженій активації еритроцитарного та гранулоцитарного паростка у хворих, які отримували 1,5 гр/добу нуклексу впродовж шести місяців. Крім того, вже через 1 місяць лікування в останній групі хворих, спостерігалася підвищення рівнів альбумінів ($78,3 \pm 5,91$ проти $46,7 \pm 6,02$ г/л, $P1 < 0,05$) і таким утримувалося надалі, що свідчило про посилення білковосинтетичної функції печінки. Інші біохімічні показники – АЛАТ, АСАТ, сечовина, креатинін, холестерин, глюкоза крові впродовж лікування залишалися без змін. Клінічних симптомів побічних ефектів препарату в усіх застосованих дозах чи алергізувальної дії не зафіксовано.

Виявлені динамічні зміни трьох показників (лімфоцитів, CD4+T-лімфоцитів, ВН) під впливом нуклексу взаємопов'язані і виразно пояснюють одне одного. Збільшення субпопуляції CD4+T-лімфоцитів зумовлена, насамперед, посиленою регенерацією всієї популяції лімфоцитів. Ймовірно також, що РНК-олігорибонуклеотид здатен забезпечувати оптимальні процеси диференціації лімфоцитів, підвищувати пластичні та функціональні можливості інфікованих та неінфікованих лімфоцитів, зменшувати процеси апоптозу. Ця сприятлива обставина допомагає збереженню субпопуляції Т-хелперів та супроводжується посиленням імунологічного контролю за вірусною реплікацією, знепшкодженням вільних віріонів у сироватці крові. Оптимізація функціональної активності Т-хелперів має непряме підтвердження у тому факті, що зниження кількості CD4+T-лімфоцитів з переходом на вживання 0,25 гр/добу нуклексу поєднується із низьким ВН.

З результатів дослідження випливає, що стимуляція регенераторних можливостей імунокомпетентної системи проявляється вже при 0,75 гр/добу нуклексу, а цитопротекторна дія – при 0,25 гр/добу.

Таблиця 3. Гематологічні та вірусно-імунологічні показники у ВІА-інфікованих хворих, які отримували нуклекс за другою схемою

Показники	До лікування	Через 1 міс.	Через 2 міс.	Через 6 міс.
Еритроцити ($\times 10^{12}$ кл/л)	4,46 \pm 0,10	5,14 \pm 0,11 P1<0,05	4,72 \pm 0,59	4,97 \pm 0,35
Гемоглобін (г/л)	133,33 \pm 11,34	149,06 \pm 8,23	136,43 \pm 10,4	142,0 \pm 9,51
Тромбоцити ($\times 10^3$)	186,0 \pm 10,44	209,0 \pm 15,23	212,51 \pm 14,67	225,64 \pm 19,76
Лейкоцити ($\times 10^9$ кл/л)	6,87 \pm 0,33	6,70 \pm 0,50	7,0 \pm 0,49	8,35 \pm 0,28
Нейтрофіли (кл/мкл)	3564,2 \pm 37,43	3719,90 \pm 91,20	3661,35 \pm 111,61	4720,0 \pm 49,23 P1<0,05
Лімфоцити (кл/мкл)	2052,03 \pm 29,55	2091,9 \pm 59,87	2300,76 \pm 61,00	2472,93 \pm 32,45 P1<0,05
Моноцити (кл/мкл)	534,37 \pm 23,28	653,1 \pm 16,09	783,05 \pm 25,37 P1<0,05	870,1 \pm 33,51 P1<0,05
CD4+T-лімфоцити (кл/мкл)	536,41 \pm 19,90	464,50 \pm 38,73	642,0 \pm 13,89 P2<0,05	735,16 \pm 12,33 P1<0,05
Вірусне навантаження ВІА (РНК копій/мл)	2546,67 \pm 185,38	2105,67 \pm 539,81	1813,28 \pm 202,74	1250,63 \pm 197,36 P1<0,05

Примітка: P1 – достовірність різниці показника із показником до лікування; P2 – достовірність різниці показника із показником на 1 місяць лікування.

Висновки:

1. У ВІА-інфікованих пацієнтів, які не отримують антиретровірусної терапії нуклекс у дозі 1,5 г/добу спричинює виражений гемопоетичний вплив на кістковий мозок - посилюється утворення еритроцитів, нейтрофілів, лімфоцитів, моноцитів.

2. Під впливом 0,75 г/добу нуклексу у ВІА-інфікованих пацієнтів проявляється стійке зростання субпопуляції CD4+T-лімфоцитів в периферійній крові.

3. Зростання CD4+T-лімфоцитів посилює механізми імунологічного специфічного контролю над вірусною реплікацією ВІА та супроводжується зниженням вірусного навантаження. Проте, незначального рівня воно не досягає.

4. У дозі 0,25-0,5 г/добу нуклекс володіє цитопротекторним ефектом стосовно лімфоцитів, що забезпечує стабільний рівень субпопуляції CD4+T-лімфоцитів та низьке вірусне навантаження у хворих на І-ІІІ клінічній стадії ВІА-інфекції, які не отримують антиретровірусної терапії.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Дикий Б.М. Медико-профілактичні аспекти ВІА-інфекції та СНІДу в лікарській практиці / Б.М. Дикий, І.Г. Грижак, А.Д. Щербинська, М.Н. Воляк, Н.В. Нейко. - Івано-Франківськ, Видавництво ІФДМУ, 2007. - 236 с.
2. Запорожан В.М. ВІА-інфекція і СНІД / В.М. Запорожан, М.А. Аряев. - - Київ: "Здоров'я", 2004. - [2-ге видання перероб. і доп.]. - 636 с.
3. Tkachuk Z. Multiantivirus compound, composition and method of treatment of virus diseases. U.S. Patent Application. - 2011. - Bulletin № 13,046 - 240. - P.57.
4. Ткачук З.Ю. Вивчення мембраностабілізуючої та протизапальної дії дріжджової РНК in vivo та vitro / З.Ю. Ткачук, В.В. Ткачук, Л.В. Ткачук // Біополімери і клітина. - 2006. - № 2. - С. 109-116.
5. Нуклекс: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 01.09. 2010 р. Наказ

з МОН України № 752.

6. 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.

7. 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.

8. Підвищення ефективності комплексного лікування хворих на гепатит С та ВІА-інфекцію при застосуванні противірусного препарату нуклекс / Б.М. Дикий, З.Ю. Ткачук, О.Я. Пришляк, І.Г. Грижак, О.Є. Кондрин, Н.В. Васкул. матер. Всеукр. науково-практич. конф. з міжнародн. участю і пленуму Асоціації інфекціоністів України [«Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб», (19-20 травня 2011 року, м. Суми)]. - Тернопіль: ТДМУ, Укрмедкнига, 2011. - С.17-18.

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

10. Антигрипозна активність препарату Нуклекс / З.Ю. Ткачук, С.Л. Рибалко, Л.Д. Жаркова [та інші.] // Доп. НАН України. - 2010. - № 9. - С. 191-196.

11. Специфічна противірусна дія препарату Нуклекс при серцево-судинних розладах, грипу та ГРВІ / З.Ю. Ткачук, М.І. Швед, О.А. Прокопович, П.М. Бабич // Проблеми екологіч. та медич. генетики і клініч. імунології: зб. наук. праць. - Київ; Луганськ. - 2010. - Вип. 4. - С. 312-333.

12. Ткачук З.Ю. Спосіб лікування запальних захворювань та пов'язаних з ним розладів та спосіб покращення рівня показників крові з використанням очищеної дріжджової РНК // Патент України, 2004. - № 66416.

Надійшла 13.12.2010 р.

Рецензент: проф. С.А.Кашенко