

## ВПЛИВ МЕТАБОЛІЧНО АКТИВНОГО ПРЕПАРАТУ НУКЛЕЇНАТУ В КОМБІНАЦІЇ З $\alpha$ -ТОКОФЕРОЛОМ НА РІВЕНЬ ЦИКЛІЧНИХ НУКЛЕОТИДІВ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМ ТОКСИЧНИМ ГЕПАТИТОМ, ПОЄДНАНИМ З ХРОНІЧНИМ НЕКАЛЬКУЛЬОЗНИМ ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ Шаповалова І.О.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

**Шаповалова І.О.** Вплив метаболічно активного препарату нуклеїнату в комбінації з  $\alpha$ -токоферолом на рівень циклічних нуклеотидів у хворих з хронічним токсичним гепатитом, поєднаним з хронічним некалькульозним холециститом на тлі ожиріння // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 4. – С.144-148.

Вивчено вплив нуклеїнату в комбінації з  $\alpha$ -токоферолом на рівень циклічних нуклеотидів (ЦН) у хворих з хронічним токсичним гепатитом (ХТГ), поєднаним з хронічним некалькульозним холециститом (ХНХ) на тлі ожиріння (Ож). Встановлено, що у хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ на тлі Ож до початку лікування мало місце збільшення рівня ЦН, що полягав у підвищенні вмісту цАМФ та цГМФ у сироватці крові. Застосування нуклеїнату в комбінації з  $\alpha$ -токоферолом у хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ та Ож забезпечує нормалізацію вивчених показників ЦН. При застосуванні лише загальноприйнятої терапії не було відмічено повної нормалізації показників ЦН в ході лікування. Виходячи з отриманих даних можна вважати патогенетично обґрунтованим включення нуклеїнату в комбінації з  $\alpha$ -токоферолом до комплексу лікування хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ на тлі Ож.

**Ключові слова:** хронічний токсичний гепатит, хронічний некалькульозний холецистит, ожиріння, циклічні нуклеотиди, нуклеїнат,  $\alpha$ -токоферол, лікування.

**Шаповалова І.А.** Влияние метаболически активного препарата нуклеината в комбинации с  $\alpha$ -токоферолом на уровень циклических нуклеотидов у больных хроническим токсическим гепатитом, сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом на фоне ожирения // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 4. – С. 144-148.

Изучено влияние нуклеината в комбинации  $\alpha$ -токоферолом на уровень циклических нуклеотидов (ЦН) у больных хроническим токсическим гепатитом (ХТГ) сочетанным с хроническим некалькулезным холециститом (ХНХ) и ожирением (Ож). Установлено, что у больных ХТГ, сочетанным с ХНХ на фоне Ож до начала лечения наблюдалось увеличение уровня ЦН, а именно повышение цАМФ и цГМФ в сыворотке крови. Применение комбинации нуклеината и  $\alpha$ -токоферола в терапии больных ХТГ, сочетанным с ХНХ на фоне Ож способствует нормализации изученных показателей ЦН. При применении только общепринятой терапии не отмечалось полной нормализации показателей ЦН в ходе лечения. Исходя из полученных данных можно считать патогенетически обоснованным включение нуклеината в комбинации с  $\alpha$ -токоферолом в комплекс лечения больных ХТГ, сочетанным с ХНХ на фоне Ож.

**Ключевые слова:** хронический токсический гепатит, хронический некалькулезный холецистит, ожирение, циклические нуклеотиды, нуклеинат,  $\alpha$ -токоферол, лечение.

**Shapovalova I.O.** Influence of metabolic active preparation nucleinas at combination with  $\alpha$ -tocopherol on the level of cyclic nucleotids at the patients with chronic toxic hepatitis, combined with a chronic uncalculosis cholecystitis on background of obesity // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 4. – С. 144-148.

Influence of nucleinas and  $\alpha$ -tocopherol combination on the level of cyclic nucleotids (CN) at the patients with chronic toxic hepatitis (CTH), combined with a chronic uncalculosis cholecystitis (CUC) on background of obesity (Ob) was studied. It was set that at the patients with CTH, combined with a CUC on background of Ob, took place increase CN level such as cAMP and cGMP at serum. The using nucleinas and  $\alpha$ -tocopherol combination in the therapy at the patients with CTH, combined with a CUC on background of Ob, provided of normalisation of CN indexes. At application only of the generally accepted therapy it was not marked to complete normalization of CN indexes during treatment. Coming from finding data to consider nosotropic reasonable including of nucleinas in combination with  $\alpha$ -tocopherol in the complex of the treatment the patients with CTH, combined with a CUC on background of Ob.

**Key words:** chronic toxic hepatitis, chronic uncalculosis cholecystitis, obesity, cyclic nucleotids, nucleinas,  $\alpha$ -tocopherol, treatment.

**Вступ.** В останні десятиріччя за даними сучасної медичної статистики, серед загальної захворюваності на хронічну патологію гепатобіліарної системи (ГБС) суттєво підвищилася питома вага захворювань печінки токсичного генезу, що обумовлено прогресуючим забрудненням оточуючого середовища токсичними агентами (ксенобіотиками) та безконтрольним вживанням синтетичних ліків [2, 5]. Встановлено, що серед захворювань внутрішніх органів гастроентерологічного профілю в теперішній час значно збільшилася питома вага хронічної запальної патології жовчного міхура (ЖМ), частіше у вигляді хронічного некалькульозного холециститу (ХНХ) [24]. Для гастроентерологічної практики в сучасних умовах дуже характерним є коморбідність та поліморбідність, тобто сполучення двох та більш уражень органів травлення, в тому числі хронічної патології гепатобіліарної системи (ГБС) [15, 35, 37]. Клінічний

досвід показує, що у хворих з наявністю хронічної патології ГБС, в тому числі ХНХ, вельми часто діагностується абдомінальне ожиріння (Ож) [3, 27, 38].

Встановлено, що наявність хронічної сполученої патології гастроентерологічного профілю, в тому числі захворювань ГБС в поєднанні з Ож, негативно впливає на стан паренхіми печінки та водночас сприяє частим загостренням хронічної патології ЖМ і тому потребує подальшої розробки раціональних підходів до лікування з урахуванням основних патогенетичних ланок сполученого захворювання [27, 36, 37].

Протягом низки останніх років ми вивчаємо особливості імунного та біохімічного статусу у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож. Зокрема, в наших попередніх роботах була показана наявність порушень у системі циклічних нуклеотидів (ЦН) [32]. Показово, що при цьому лікування лише загально-

прийнятими засобами у цих хворих не призводить до досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії ХТГ, сполученого з ХНХ на тлі Ож, та нормалізації вивчених показників [32]. Тому потрібна подальша розробка патогенетично обґрунтованих підходів до лікування хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож.

В цьому плані при розробці програми патогенетичного лікування хворих на дану сполучену патологію, тобто ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, нашу увагу привернула можливість використання сучасного імуноотропного та метаболічно активного препарату нуклеїнату [11] в комбінації з вітаміном Е ( $\alpha$ -токоферолом) [29]. Раніше нами було встановлено, що вказана комбінація препаратів позитивно зарекомендувала себе в лікуванні ХТГ, сполученого з ХНХ на тлі Ож. Зокрема, у наших попередніх роботах був виявлений позитивний вплив нуклеїнату на імунологічні показники, в тому числі на стан клітинної ланки імунітету [31], концентрацію циркулюючих імунних комплексів та їхній молекулярний склад [29]. Виявлено також позитивна дія нуклеїнату на біохімічні показники, в тому числі рівень «середніх молекул» у сироватці крові, що свідчить про зменшення вираженості синдрому ендогенної «метаболічної» інтоксикації [34], стан системи глутатіону [33], ферментативну ланку системи антиоксидантного захисту [30].

За даними наукової літератури відмічений позитивний вплив нуклеїнату на показники клітинної ланки імунітету у хворих з синдромом хронічної втоми на тлі хронічного безкам'яного холециститу [4], активність нейтрофілів та еозинофілів крові школярів, хворих на бронхіальну астму [9], а також виявлена клінічна ефективність нуклеїнату натрія в комплексі відновлювального лікування ту дітей з частими захворюваннями органів дихання [10]. Є дані щодо ефективності застосування нуклеїнату в лікуванні часто та тривало хворіючих пацієнтів, в тому числі з патологією респіраторної системи [12, 13]. За експериментальними даними, нуклеїнат володіє мембраностабілізуючою та протизапальною дією, що документується дослідженнями *in vitro* та *in vivo* [19, 20]. Крім того, виявлена протівірусна дія нуклеїнату, в тому числі при застосуванні в комплексній терапії рецидивуючої герпетичної інфекції [16]. Імунокорегуючий вплив нуклеїнату встановлений при лікуванні хворих на вітряну віспу [25]. Виявлено позитивний вплив нуклеїнату на стан макрофагальної фагоцитуючої системи у хворих з синдромом підвищеної стомленості [26]. Нуклеїнат також сприяє нормалізації цитокінового профілю крові підлітків з соматизованими депресивними розладами [28].

Виходячи з цього вважаємо доцільним та перспективним продовження вивчення фармакологічної активності комбінації нуклеїнату та  $\alpha$ -токоферолу в хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, зокрема їхній можливий вплив на стан системи ЦН.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Робота виконана відповідно до основного плану науково-дослідних робіт (НАР) Луганського державного медичного університету і являє собою фрагмент теми НАР: "Клініко-патогенетичні особливості, лікування та медична реабілітація хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним бескам'яним холециститом та ожирінням" (№ держреєстрації 0108U004716).

**Метою** роботи було вивчення впливу комбінації нуклеїнату та  $\alpha$ -токоферолу на стан системи ЦН у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож.

**Матеріали і методи дослідження.** Обстежено дві групи хворих на ХТГ, поєднаний з ХНХ на тлі Ож, по 32 особи у кожній, які були рандомізовані за віком, статтю та тяжкістю перебігу ХТГ. Вік хворих складав від 28 до 52 років, осіб чоловічої статі було 39 (60,9%), жіночої - 25 (39,1%). Усі пацієнти, які були під наглядом, постійно мешкали у великому промисловому регіоні з високим рівнем забруднення довкілля екологічно шкідливими речовинами, що негативно впливає на стан здоров'я населення [14]. Хворі на ХТГ, сполучений з ХНХ та Ож обох груп отримували загальноприйнятту терапію (дієта, урсодезоксихолева кислота, дезінтоксикаційна терапія, есенціальні фосфоліпіди, а також спазмолітики, жовчогінні, засоби симптоматичної терапії, при необхідності антибактеріальні препарати) [5, 15]. Хворі основної групи додатково отримували нуклеїнат усередіну по 0,5 г (2 капсули) 2-3 рази на добу протягом 10-15 днів поспіль, в залежності від досягнутого ефекту.

Нуклеїнат зареєстрований в Україні в якості лікарського засобу (реєстраційне посвідчення № UA/2885/01/02) і дозволений до медичного застосування (Наказ МОЗ України № 352 від 10.12.2009 р.) [11]. Це сучасний імуноактивний препарат, що нормалізує клітинний імунітет, підвищуючи міграцію і кооперацію Т- і В-лімфоцитів та фагоцитарну активність макрофагів, посилюючи активність факторів неспецифічної резистентності [1, 6]. Крім того, нуклеїнат володіє протизапальною (антифлогеною) активністю і пригнічує підвищену агрегацію тромбоцитів [6]. В основі фармакотерапевтичних ефектів нуклеїнату лежать наступні метаболічні механізми: стимулювання процесів клітинного метаболізму, посилення біосинтезу ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних протеїнів та ферментів; посилення мітотичної активності клітин кісткового мозку, прискорення процесів репаративної регенерації; підвищення енергозабезпечення клітин шляхом стимулювання синтезу макроергічних сполук, зокрема АТФ; нормалізація NO-синтезної активності, інгібування окисних процесів у клітинних біомембранах [19]. Важливо, що нуклеїнат впливає на функцію імунної системи та кількість імунокомпетентних клітин в залежності від їх вихідного рівня, тобто володіє імуномодулюючими властивостями [19, 20].

Вітамін Е ( $\alpha$ -токоферол) зареєстрований в Україні в якості лікарського засобу (реєстраційне посвідчення № UA/0717/01/02) і дозволений до медичного застосування (Наказ МОЗ України № 140 від 17.03.2004 р.). Альфа-токоферол (вітамін Е) – жиророзчинний вітамін, який має високу антиоксидантну і радіопротекторну дію, покращує споживання тканинами кисню, виявляє ангіопротекторну дію, впливаючи на тонус і проникність судин. Даний препарат є природним антиоксидантним засобом, що захищає різноманітні речовини від окисних змін, вільних радикалів та гальмує перекисне окислення ліпідів. Імуномодулюючий ефект вітаміну Е зумовлений стимуляцією Т-клітинного та гуморального імунітету [33, 34].

Діагнози ХТГ та ХНХ були встановлені у відповідності до стандартизованих протоколів діагностики та лікування хвороб органів травлення (Наказ МОЗ України № 271 від 2005 р.) [18] на підставі даних ана-

мнезу, клінічного та інструментального (ультразвукове дослідження органів черевної порожнини) обстеження, з обов'язковим урахуванням даних загальноприйнятих біохімічних показників, які характеризують функціональний стан печінки [18]. Для виключення вірусного ураження печінки було проведено дослідження сироватки крові обстежених на маркери ВГВ, ВГС та ВГД за допомогою ІФА. При наявності маркерів вірусних гепатитів у крові ці хворі були виключені з подальшого дослідження.

Діагноз Ож ставився за даними анамнезу та результатами клінічного обстеження. При цьому використовували вивчення індексу маси тіла (ІМТ), який був запропонований Міжнародною групою по дослідженню ожиріння [27]. Серед обстежених нами хворих основної групи було 20 осіб (62,5%) з Ож II а ступеня, 11 осіб (34,3%) з II б ступеня та 1 пацієнта (3,1%) з Ож III ступеня. Серед обстежених нами хворих групи зіставлення було 20 осіб (62,5%) з Ож II а ступеня, 10 осіб (31,3%) з II б ступеня та 2 пацієнта (6,3%) з Ож III ступеня.

Загальноприйняті лабораторні методи дослідження включали клінічний аналіз крові і сечі, вивчення вмісту глюкози у крові. Для оцінки функціонального стану печінки вивчалися біохімічні показники з використанням уніфікованих методів [21], які включали визначення у крові рівня загального білірубіну і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз – АлАТ і АсАТ; вмісту у сироватці крові холестерину, альбуміну, активності екскреторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) та гамаглутамілтранспептидази (ГГТП); показника тимолової проби. При цьому функціональні проби печінки визначалися в динаміці лікування та оцінювалися в комплексі з клінічними даними. Для реалізації мети роботи поряд із загальноприйнятим клініко-лабораторним обстеженням досліджували стан

показників системи ЦН – цАМФ, цГМФ в крові радіоімунним методом з використанням стандартних комерційних наборів виробництва фірми «Amersham» (Великобританія) [23]. Відомо, що ЦН в теперішній час вважається дуже важливими біологічними месенджерями, які складають загальну систему, яка має суттєву роль в імунорегуляторних процесах [17, 22, 23].

Статистичну обробку отриманих результатів дослідження здійснювали на персональному комп'ютері Intel Pentium Core 2 Duo 2,33 GHz за допомогою одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакети ліцензійних програм Microsoft Office 2007, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica 6,0) [7], при цьому враховували основні принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях ефективності лікарських препаратів [8].

**Отримані результати та їхній аналіз.** До початку лікування хворі на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, скаржилися на загальну слабкість, нездужання, порушення сну, зниження працездатності та апетиту, поганий емоційний настрій, підвищену стомлюваність, тяжкість у правому підребер'ї, нерідко – гіркоту у роті. При об'єктивному обстеженні у всіх хворих відмічалася наявність субіктеричності склер, печінка виступала на 3-4 см з-під реберного краю, була підвищеної щільності.

Біохімічні показники пацієнтів, що знаходилися під наглядом, характеризувалися підвищенням тимолової проби, помірною білірубінемією, гіпертрансфераземією, підвищеним рівнем холестерину і  $\square$ -ліпопротеїдів в сироватці крові, нерідко зростанням активності екскреторних ферментів – ГГТП і ЛФ.

До початку проведення лікування у обстежених хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, мало місце підвищення вивчених показників системи ЦН (табл. 1).

**Таблиця 1.** Рівень ЦН у крові хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, до початку лікування (M $\pm$ m)

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=32)	зіставлення (n=32)	
цАМФ, нмоль/л	12,06 $\pm$ 0,31	28,1 $\pm$ 0,7; P <sub>1</sub> <0,001	27,8 $\pm$ 0,6; P <sub>1</sub> <0,001	>0,05
цГМФ, нмоль/л	5,2 $\pm$ 0,04	8,2 $\pm$ 0,4; P <sub>1</sub> <0,01	7,9 $\pm$ 0,4; P <sub>1</sub> <0,01	>0,05
цАМФ/цГМФ	2,3 $\pm$ 0,13	3,6 $\pm$ 0,2; P <sub>1</sub> <0,01	3,7 $\pm$ 0,17; P <sub>1</sub> <0,01	>0,05

**Примітки:** в таблицях 1 та 2 P<sub>1</sub> відображає вірогідність розбіжностей кожного показника стосовно норми; P<sub>2</sub> вірогідність різниці між відповідними показниками у основній групі та групі зіставлення.

Так, в основній групі хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, рівень цАМФ складав в середньому (28,1 $\pm$ 0,7) нмоль/л, що було вище за норму в 2,33 рази, вміст цГМФ був збільшений в середньому в 1,57 рази і дорівнював (8,2 $\pm$ 0,4) нмоль/л. Коефіцієнт цАМФ/цГМФ внаслідок такого зростання показників також був підвищеним – в середньому в 1,56 рази та складав 3,6 $\pm$ 0,2 при відповідному показнику норми 2,3 $\pm$ 0,13.

У осіб, які склали групу зіставлення, до початку проведення лікування показник цАМФ складав (27,8 $\pm$ 0,6) нмоль/л, що було в середньому в 2,3 рази вище норми, цГМФ – в 1,51 рази і дорівнював на момент початку лікувальних заходів в середньому (7,9 $\pm$ 0,4) нмоль/л. Коефіцієнт цАМФ/цГМФ у хворих групи зіставлення складав 3,7 $\pm$ 0,17, що перевищувало відповідний показник норми в 1,56 рази. Можна вважати, що отримані зміни в системі ЦН стосовно їх рівня відображають певного ступеня порушення щодо зрілості лімфоцитів, при цьому зростання вмісту

цАМФ може свідчити про наявність хронічної патології, а цГМФ – є індикатором цитолізу гепатоцитів, тобто наявності загострення патологічного процесу [22, 23]. На момент завершення курсу лікування було встановлено, що у осіб основної групи відмічалася практично повна нормалізація вивчених показників системи ЦН, в той час як у осіб групи зіставлення відмічалася лише незначна позитивна динаміка (табл. 2)

Так, як відображено у таблиці 2, у хворих основної групи, які додатково в комплексі терапії отримували комбінацію нуклеїнату та  $\alpha$ -токоферолу, після проведеного лікування показник цАМФ знизився в 2,3 рази відносно вихідного показника та дорівнював (12,3 $\pm$ 0,35) нмоль/л, що вірогідно від норми не відрізнялося; показник цГМФ складав (5,4 $\pm$ 0,15) нмоль/л, що було нижчим за вихідний показник в 1,51 рази, при цьому коефіцієнт цАМФ/цГМФ дорівнював 2,27 $\pm$ 0,14, що також практично дорівнювало нормі.

Таблиця 2. Рівень ЦН у крові хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, після завершення лікування ( $M \pm m$ )

Показники	Норма	Групи хворих		P
		основна (n=32)	основна (n=32)	
цАМФ, нмоль/л	12,06±0,31	12,3±0,35; P <sub>1</sub> >0,05	19,7±0,8; P <sub>1</sub> <0,01	<0,05
цГМФ, нмоль/л	5,2±0,04	5,4±0,15; P <sub>1</sub> >0,05	7,2±0,17; P <sub>1</sub> <0,05	<0,05
цАМФ/цГМФ	2,3±0,13	2,27±0,14; P <sub>1</sub> >0,1	2,8±0,15; P <sub>1</sub> <0,05	<0,05

В осіб групи зіставлення, які отримували лише загальноприйняті препарати, рівень цАМФ в динаміці лікування знизився в середньому в 1,41 рази відносно вихідного показника та досяг значення (19,7±0,8) нмоль/л, що, однак, перевищувало норму в середньому в 1,63 рази. Показник цГМФ у осіб групи зіставлення на момент завершення курсу лікування дорівнював в середньому (7,2±0,17) нмоль/л, знизившись в 1,1 рази, але при цьому все ще був вірогідно вище за норму в 1,38 рази та відповідний показник у основній групі хворих в середньому в 1,33 рази. Коефіцієнт цАМФ/цГМФ внаслідок такого незначного зниження показників цАМФ та цГМФ також вірогідно відрізнявся від норми та при цьому був вищим за норму в середньому в 1,21 рази і відповідного показника у основній групі хворих в 1,22 рази. Отже, як видно з отриманих даних, при застосуванні лише загальноприйнятої терапії не відбувається нормалізації вивчених показників системи ЦН.

Таким чином, виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обгрунтованим, доцільним та клінічно перспективним включення комбінації сучасного метаболічно активного препарату нуклеїнату в комбінації з  $\alpha$ -токоферолом до комплексу лікування хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож.

#### Висновки:

1. Хворі на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, до початку лікування скаржилися на загальну слабкість, нездужання, порушення сну, зниження працездатності та апетиту, незадовільний емоційний настрій, підвищену стомлюваність, тяжкість у правому підберез'ї, нерідко – гіркоту у роті. При об'єктивному обстеженні у всіх хворих, які знаходилися під наглядом, відмічалася наявність суб'єктивної склер, помірної гепатомегалії, при цьому печінка виступала на 3 – 4 см з-під реберного краю, була підвищеною щільності.

2. Біохімічний статус пацієнтів, що знаходилися під наглядом, характеризувався помірною білірубінемією, переважно за рахунок прямої фракції, гіпертрансфераземією, підвищенням показника тимолової проби, рівня холестерину і  $\beta$ -ліпопротеїдів в сироватці крові, у частини хворих також зростанням активності ГГТП і ЛФ.

3. У хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, до початку лікування було виявлено порушення у системі ЦН – рівень цАМФ у осіб основної групи перевищував норму в 2,33 рази, вміст цГМФ - в 1,57 рази, коефіцієнт цАМФ/цГМФ - в середньому в 1,56 рази, в осіб групи зіставлення рівень цАМФ був в середньому в 2,3 рази вище норми, цГМФ – в 1,51 рази, коефіцієнт цАМФ/цГМФ - в 1,56 рази.

4. При використанні у комплексі лікування хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, комбінації сучасного метаболічно активного препарату нуклеїнату та  $\alpha$ -токоферолу відмічається практично повна нормалізація вивчених показ-

но повна нормалізація вивчених показників системи ЦН, а саме показник цАМФ в ході лікування знизився в 2,3 рази відносно вихідного показника та дорівнював (12,3±0,35) нмоль/л, що вірогідно від норми не відрізнялося; показник цГМФ складав (5,4±0,15) нмоль/л, що було нижчим за вихідний показник в 1,51 рази, при цьому коефіцієнт цАМФ/цГМФ дорівнював 2,27±0,14, що також практично дорівнювало нормі.

5. Застосування лише загальноприйнятої терапії при лікуванні хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, не забезпечує нормалізації вивчених показників ЦН - рівень цАМФ на момент завершення лікування перевищував норму в середньому в 1,63 рази, показник цГМФ - в 1,38 рази, коефіцієнт цАМФ/цГМФ - в 1,21 рази.

6. Виходячи з отриманих даних, можна вважати включення до комплексу лікувальних засобів сучасного метаболічно активного препарату нуклеїнату в комбінації з  $\alpha$ -токоферолом у хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, патогенетично обгрунтованим, доцільним та клінічно перспективним.

7. Перспективою наших подальших досліджень є продовження вивчення ефективності сучасного метаболічно активного препарату нуклеїнату в комбінації з  $\alpha$ -токоферолом при лікуванні хворих на ХТГ, сполучений з ХНХ на тлі Ож, зокрема її можливий вплив на стан системи інтерферону.

#### ЛІТЕРАТУРА:

1. Андріюг А.В. Від нуклеїнових кислот до препарату нуклеїнат / А.В. Андріюг // Здоров'я України. – 2007. - № 17 (174). – С. 54-55.
2. Архій Е.І. Токсичні гепатити: етіологія, патогенез, клінічні прояви та можливості лікування з використанням препарату Нераг Compositum / Е.І. Архій, О.М. Паш // Биологическая терапия. - 2006. - № 2. - С. 11-16.
3. Бессен Д.Г. Избыточный вес и ожирение / Д.Г. Бессен, Р.Кушнер. – М.: Бином, 2006. - 240 с.
4. 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. Пересадин, О.В. Круглова // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 1. – С. 124-130.
5. Иванова Л.Н. Патология пищеварительной системы в условиях экологического прессинга / Л.Н. Иванова. – Луганск: изд-во ЛГМУ, 2000. – 170 с.
6. Иммунокорректирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение / А.М. Земсков, В.Г. Передерий, В.М. Земсков, Н.Г. Бычкова. - Київ: Здоров'я, 1994. - 232 с.
7. 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.
8. Лапач С.Н. Основные принципы применения статистических методов в клинических испытаниях / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – Киев: Морион, 2002. – 160 с.

9. Марусик У.І. Вплив нуклеїнату на показники активності нейтрофілів та еозинофілів крові школярів, хворих на бронхіальну астму / У.І. Марусик // Імунологія та алергологія. – 2008. - № 3. – С. 53-54.
10. Мельникова И.М. Клиническая эффективность нуклеината натрия в комплексе восстановительного лечения у детей с частыми заболеваниями органов дыхания / И.М. Мельникова, В.И. Марупков, Л.А. Цыганова. – М.: изд-во Медиа сфера, 2005. – режим доступа: <http://www.mediasphera.ru/journals/detail/204/2949>.
11. Нуклеїнат. Інструкція до клінічного застосування. Затверджена Наказом МОЗ України від 18.08.2006 р., № 573.
12. Опыт применения препарата «Нуклеинат» в лечении часто болеющих воспалительными заболеваниями органов дыхания / Ж.Д. Семидоцкая, Т.В. Бездетко, И.А. Чернякова, Т.Ю. Химич // Імунологія та алергологія. – 2007. - № 2. – С. 68-69.
13. Опыт применения нуклеината в лечении часто и длительно болеющих пациентов / Ж.Д. Семидоцкая, И.А. Чернякова, Т.В. Бездетко [и др.] // Новости медицины и фармации. – 2007. - № 16 (222).
14. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого района / И.С. Киреева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко, С.М. Могильный // Довкілля та здоров'я. – 1997. – № 3. – С. 33-35.
15. Попова Ю.С. Болезни печени и желчного пузыря. Диагностика, лечение, профилактика / Ю.С. Попова. – СПб.: изд-во «Крылов», 2008. – 192 с.
16. 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.
17. Роль системы циклических нуклеотидов в иммунорегуляторных процессах и методические подходы к ее изучению при оценке иммунного статуса человека / А.В. Бирюков, М.А. Стенина, А.Ю. Скрышник, А.Н. Чередеев / Лабораторное дело. – 1985. - № 1. – С. 29-35.
18. 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.
19. 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.
20. Ткачук З.Ю. Вивчення мембраностабілізуючої та протизапальної дії дріжджової РНК *in vitro* та *in vivo* / З.Ю. Ткачук, В.В. Ткачук, Л.В. Ткачук // Біополімери та клітина. – 2006. – Том 22, № 2. – С. 109-116.
21. Унифицированные биохимические методы обследования больных: метод. рекоменд. / под ред. Л.А.Громашевской. – Киев: МЗ Украины, 1990. – 64 с.
22. Фёдоров Н.А. Биологическое и клиническое значение циклических нуклеотидов / Н.А. Фёдоров. – [2-е изд.]. – М.: Медицина, 1989. – 184 с.
23. Фёдоров Н.А. Циклические нуклеотиды и их аналоги в медицине / Н.А. Фёдоров, М.Г. Радуломацкий, Г.Е. Чехович. – М.: Медицина, 1990. – 192 с.
24. Філіпов Ю.О. Хронічний холецистит: аналітичний огляд даних офіційної статистики МОЗ України за 2006-2008 рр. / Ю.О. Філіпов, І.Ю. Скірда // Сучасні медичні технології. – 2010. - № 2 (6). – С. 56-59.
25. Фролов В.М. Эффективность нуклеїнату при иммунокорекції хворих на вітряну віспу / В.М. Фролов, І.В. Лоскутова // Український медичний альманах. – 2008. – Том 11, № 4. – С. 170-174.
26. Фролов В.М. Влияние нуклеината на состояние макрофагальной системы у больных с синдромом повышенной утомляемости / В.М. Фролов, И.В. Лоскутова, Н.А. Пересадин // Імунологія та алергологія. – 2009. - № 2-3. – С. 138-141.
27. Харченко Н.В. Современные взгляды на ожирение и подходы к его лечению / Н.В. Харченко, Г.А. Анохина // Сучасна гастроентерологія. – 2002. - №4. – С. 4-12.
28. Цитокиновий профіль крові підлітків з соматизованими депресивними розладами при застосуванні нуклеїнату / Г.С. Рачкаускас, Є.О. Мулік, Л.Л. Погребняк [та інші.] // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології. – Київ., Луганськ, 2010. – Вип. 6 (102). – С. 164-172.
29. Шаповалова І.О. Вплив нуклеїнату та  $\alpha$ -токоферолу на рівень циркулюючих імунних комплексів та їх молекулярний склад у хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом на тлі ожиріння // Український медичний альманах. - 2008. - Том 11, № 5. – С. 135-138.
30. Шаповалова І.О. Вплив нуклеїнату та  $\alpha$ -токоферолу на ферментативну активність системи антиоксидантного захисту у хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом на тлі ожиріння // Проблеми екологіч. та медич. генетики і клініч. імунології: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ; Харків. - 2007. – Вип. 1-2 (76-77). – С. 407-416.
31. 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.
32. Шаповалова І.О. Рівень циклічних нуклеотидів у крові хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням / І.О. Шаповалова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: зб. наук. праць: зб. наук. праць. – Київ; Луганськ. - 2009. – Вип. 5 (92). – С. 235-243.
33. Шаповалова І.О. Стан системи глутатіону у хворих на хронічний токсичний гепатит, поєднаний з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням при застосуванні нуклеїнату та  $\alpha$ -токоферолу / І.О. Шаповалова // Український медичний альманах. – 2009. – Т. 12, № 2. – С. 191-195.
34. Шаповалова І.О. Виразеність синдрому метаболічної інтоксикації у хворих на хронічний токсичний гепатит, сполучений з хронічним некалькульозним холециститом та ожирінням, та його корекція нуклеїнатом і  $\alpha$ -токоферолом / І.О. Шаповалова // Український медичний альманах. – 2009. – Т. 12, № 5. – С. 204-207.
35. Elshstein N. Polymorbidity in gastroenterological practice / N. Elshstein // Acta Medico. – 2006. - №5. – P. 70-73.
36. Jaeschke H. Mechanisms of hepatotoxicity / H. Jaeschke, G.J. Gores, A.I. Cederbaum // Toxicol. Sci. – 2002. – Vol.66. – P.166-176.
37. Moseley R. Liver and biliary tract / Moseley R. // Curr. Opin. Gastroenterol. – 2003. – V. 19. – P. 181 – 184.
38. Ogden C. The epidemiology of obesity / C.Ogden, S.Yanovski, M.Carrol // Gastroenterol. - 2007. - Vol. 132. - P. 2087-2102.

Надійшла 19.09.2011 р.  
Рецензент: проф. І.В.Лоскутова