

І. І. Зельоний, З. Ю. Ткачук*, Д. М. Афонін, О. А. Тютюнник

Луганський державний медичний університет МОЗ України, 91045 Луганськ

**Інститут молекулярної біології та генетики НАН України, 03680 Київ*

ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ НУКЛЕКС НА ЦИТОКІНОВИЙ ПРОФІЛЬ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ З НЕЙРОПАТИЧНОЮ ФОРМОЮ СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

(Представлено акад. НАН України О. О. Мойбенком)

Вивчено вплив імуноактивного препарату Нуклекс на цитокіновий профіль хворих на цукровий діабет 2 типу з нейропатичною формою синдрому діабетичної стопи. Встановлено, що застосування нуклексу сприяє нормалізації значень показників цитокінового профілю крові і більш вираженій позитивній клінічній динаміці в осіб з даною патологією.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, синдром діабетичної стопи, Нуклекс, цитокіни.

За даними ВООЗ, в даний час в світі на цукровий діабет (ЦД) хворіє понад 120 млн чоловік, при цьому кожні 12-15 років число їх подвоюється [24]. Найчастішим ускладненням ЦД є розвиток гнійно-некротичних уражень нижніх кінцівок. Висока схильність хворих на ЦД до розвитку гнійно-некротичних уражень нижніх кінцівок обумовлена симптомокомплексом анатомо-функціональних змін, пов'язаних з діабетичною мікро-, макроангіопатією, нейропатією і остеоартропатією, що одержали назву “синдром діабетичної стопи” [3]. Однак, парадоксально, але факт, що корекція обміну речовин, суворий контроль глікемії і застосування засобів і різних способів, що впливають на нормалізацію мікроциркуляції, помітно не вплинули на профілактику розвитку гнійно-некротичних ускладнень у даної категорії хворих взагалі і особливо після виконаних ним ампутації кінцівок. Не виправдало надій використання антибактеріальних препаратів для профілактики гнійно-некротичних ускладнень і стимуляції загоєння після-

операційних ран [1, 22]. Крім того, багатьма дослідниками було відзначено зниження загальної імунологічної резистентності організму під впливом антибіотикотерапії, що обумовлює збільшення відсотка нагноєнь післяопераційних ран у хворих на ЦД [2, 3].

Вибір оптимальних методів лікування хворих на ЦД з гнійно-некротичними ураженнями стоп є актуальною і недостатньо вивченою проблемою [11]. Терміни лікування хворих з цими захворюваннями в 1,5-2 рази перевищують тривалість одужання пацієнтів з такими ж процесами, але без діабету, що обумовлено не лише порушеннями усіх видів обміну, але й імунологічними порушеннями.

Лікування гнійно-некротичних уражень стоп при ЦД має полягати не лише в активному дренуванні операційної рани у поєднанні з використанням різних антибактеріальних препаратів, але і лікарських засобів, які позитивно впливають на багато ланок імунітету [1]. Це сприяє відновленню поглинальної і бактерицидної функції нейтрофі-

Луганський державний медичний університет МОЗ України

Кафедра загальної хірургії з доглядом за хворими

І. І. Зельоний — зав. кафедри, д.м.н.

Д. М. Афонін — доцент, к.м.н.

О. А. Тютюнник — доцент, к.м.н.

Інститут молекулярної біології та генетики НАН України

З. Ю. Ткачук — зав. лабораторії молекулярної фармакології (ztkachuk@bigmir.net)

© І. І. Зельоний, З. Ю. Ткачук, Д. М. Афонін, О. А. Тютюнник, 2014.

лів, активності ферментних систем фагоцитів, титру комплексу та рівня циркулюючих імунних комплексів, нормалізації показників клітинного та гуморального імунітету. Нашу увагу привернув сучасний препарат Нуклекс, який містить 250 мг рибонуклеїнової кислоти (ТОВ “Фарма Старт”, Україна [15]), що проявляє серцево-судинну і специфічну противірусну активність широкого спектра дії, в основі якої лежать механізми імуномодуляції, протизапальна дія і вплив на конформацію поверхневих антигенів та рецепторів вірусів [14, 19-21]. Даний препарат застосовується в комплексній терапії серцево-судинних захворювань, хронічних вірусних захворювань та вторинних імунодефіцитів [5, 6, 17].

Мета даного дослідження — вивчення впливу сучасного імуноактивного препарату Нуклекс на показники цитокінового профілю крові (ЦПК) при лікуванні хворих на ЦД 2 типу з нейропатичною формою синдрому діабетичної стопи.

Обстежувані та методи. Обстежено 32 хворих (8 чоловіків та 24 жінки віком від 40 до 65 років) на ЦД 2 типу та з наявністю гнійно-некротичних змін у ділянці стопи (нейропатична форма синдрому діабетичної стопи II ступеня за класифікацією *F. M. Wagner* [28]), які перебували на стаціонарному лікуванні у хірургічному відділенні Луганській міській багатопрофільній лікарні № 2 (база кафедри загальної хірургії з доглядом за хворими ДЗ “ЛугДМУ”). Тривалість захворювання СД становила у 15 % хворих менше 5 років, у 19 % — від 5 до 10 років, у 19 % — від 10 до 20 років, у 47 % — понад 20 років. При госпіталізації всі хворі пред’являли скарги на набряки стоп і гомілок, наявність гнійно-некротичних змін на стопі, виражену загальну слабкість, порушення функції стопи. Гнійно-некротичні зміни на стопі мали круглу або овальну форму, різні розміри і розташовувалися на підошовній поверхні (12 випадків) і у ділянках тильних поверхонь пальців стоп, рідше у ділянці плюсно-фалангових суглобів. Навколо відзначався запальний вал шириною до 1,5-2 см, у рані були відсутні ознаки грануляції та епітелізації та наявна незначна кількість гнійно-некротичних відокремлювань. У 6 випадках були явища реактивного набряку стопи з вираженою гіперемією тканин стопи і лімфаденітом у ділянці гомілки.

Усі хворі мали надлишкову масу тіла — індекс маси тіла ($31,2 \pm 0,8$) кг/м² при нормі 19-25 кг/м², порушення компенсації вуглеводного обміну — концентрація глікозильованого гемоглобіну (*HbA_{1c}*) становила ($8,7 \pm 0,2$) % при нормі 6,4 %. У 60 % пацієнтів була діагностована діабетична ретинопатія.

Пацієнти за рандомізованим принципом були розподілені на 2 групи (основну і зіставлення по 16 чол. у кожній).

Всім пацієнтам проводили клініко-біохімічне та інструментальне обстеження. Стан периферичного артеріального кровотоку оцінювали за даними ультразвукової доплерографії (УЗДГ) і доплерометрії (*Logidop-2 Kranzbühler*, Німеччина) з підрахунком щиколотково-плечового індексу (ЩПІ = систолічний АТ в задній великогомілкової артерії/систолічний АТ у плечовій артерії). Інтенсивність мікроциркуляції вимірювали за допомогою лазерного флоуметра *BZF-21 (Transonic Systems Inc., США)* датчиком типу *R* для поверхневих вимірів.

Пацієнти обох груп отримували базисну терапію. Враховуючи наявність гнійних ран, усі пацієнти на період лікування в стаціонарі були переведені на введення простого інсуліну (Актропід) 5 разів на добу. Дозування залежало від рівня глікемії. Крім того, хворі основної групи додатково протягом 21 дня отримували по 500 мг нуклексу 3 рази на добу після їжі.

Хворим, які під наглядом, проводили спеціальне дослідження, що включає визначення концентрації про- і протизапальних цитокінів (ЦК) у сироватці крові методом ІФА на лабораторному обладнанні виробництва фірми *Sanofi Diagnostics Pasteur* (Франція), в тому числі на імуноферментному аналізаторі *PR 2100*. Концентрацію ЦК (ФНПа, ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10) у крові визначали за допомогою сертифікованих реагентів виробництва ТОВ “Протеїновий контур” (*ProCon, СПб.*).

При статистичній обробці даних враховували основні принципи застосування статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських препаратів [23] та використовували багатофакторний дисперсійний аналіз [10].

Результати та їх обговорення. Середні показники систолічного артеріального тиску становили (160 ± 4) мм рт. ст. За результатами інструментального обстеження у 29 пацієнтів обох груп відзначали високі значення щиколотково-плечового індексу (ЩПІ) > 1,2, що, в свою чергу, свідчило про наявність медіакальціноза. Артеріальний тиск у задній великогомілкової артерії в обох групах пацієнтів становив (205 ± 10) мм рт. ст. та істотно не змінився після закінчення лікування.

Середні значення показників мікроциркуляції у ділянці стопи в обох групах пацієнтів становили ($0,77 \pm 0,07$) мл/(хв·100 г тканини), на першому пальці — ($0,66 \pm 0,07$) мл/(хв·100 г тканини). Варто відзначити, що нами не проводилися вимірювання рівня мікроциркуляції при наявності реактивного

набряку стопи та за наявності запального вала у ділянці першого пальця. Рівень мікроциркуляції після закінчення лікування в обох групах пацієнтів істотно не відрізнявся і становив на стопі ($0,85 \pm 0,09$) мл/(хв·100 г тканини), а на першому пальці — ($0,72 \pm 0,07$) мл/(хв·100 г тканини).

При оцінці локального статусу після початку лікування в групі хворих, які отримували нуклекс, спостерігалось значно більш швидке поліпшення у ділянці гнійно-некротичних змін на стопі. Так, зменшення кількості фібрину в рані і утворення первинних грануляцій у пацієнтів основної групи ми відзначали вже на 12-14 добу після початку лікування, тоді як у пацієнтів групи зіставлення очищення рани і утворення первинних грануляцій відбувалося на 15-16 добу. Макроскопічні дані підтверджувалися гістологічними дослідженнями, в яких відзначалася концентрація тучних клітин з наступним зменшенням кількості макрофагів і фібробластів.

Крім того, у пацієнтів, які отримували крім базисної терапії нуклекс, запальний вал до початку процесів грануляції був практично відсутнім, тобто був шириною до 0,5 см, а в групі зіставлення — понад 0,5 см. Вже на 4-6 добу лікування у хворих основної групи значно зменшувалися або були відсутні реактивний набряк стопи і прояви лімфаденіту у ділянці гомілки.

У результаті проведених спеціальних імунологічних досліджень у хворих, які перебували під спостереженням, було встановлено наявність порушень значень показників ЦК, які до початку проведення лікування були однотипними в обох групах (табл. 1).

Ці порушення характеризувалися значним підвищенням рівня прозапальних ЦК у сироватці крові на фоні незначного збільшення концентрації протизапальних ЦК. При цьому не було встанов-

лено достовірних відмінностей між групами обстеження. Так, рівень прозапального ЦК — ФНПа — в крові був вище норми у пацієнтів основної групи в 1,86 рази ($P < 0,001$), а групи зіставлення — в 1,84 рази ($P < 0,001$). Рівень іншого прозапального ЦК — ІЛ-1 β — у сироватці крові хворих основної групи до початку лікування перевищував значення норми у середньому в 2,13 рази ($P < 0,001$), а в групі зіставлення — у 2,11 рази ($P < 0,001$). Концентрація ЦК ІЛ-6 була збільшена в 1,77 рази відносно норми у хворих основної групи, а групи зіставлення — в 1,76 рази ($P < 0,001$). Рівень ІЛ-2 у пацієнтів основної групи до початку лікування перевищував значення норми у 2,1 рази ($P < 0,001$), а групи зіставлення — в 2,06 рази ($P < 0,001$).

До початку лікування у обстежених хворих обох груп концентрація протизапального ЦК ІЛ-4 в сироватці крові була збільшена в середньому в 1,2 рази відносно норми ($P < 0,05$). Концентрація ІЛ-10 у цей період обстеження була збільшена в 1,47 рази відносно норми в основній групі хворих і в 1,45 рази в групі зіставлення ($P < 0,01$). До початку лікування коефіцієнти, які відображають співвідношення у крові ЦК з про- та протизапальною активністю, були підвищеними. Так, збільшення коефіцієнта ІЛ-1 β /ІЛ-10 щодо норми становило в основній групі і групі зіставлення 1,46 рази ($P < 0,01$), ФНПа/ІЛ-10 — 1,27 рази ($P < 0,05$) і коефіцієнта ІЛ-2/ІЛ-4 — 1,75 рази ($P < 0,01$) (див. табл. 1).

При визначенні концентрації ЦК у сироватці крові після завершення лікування в основній групі хворих спостерігалася чітко виражена позитивна динаміка, яка характеризувалася зниженням рівня прозапальних ЦК на фоні помірному зменшення протизапальних ЦК, у зв'язку з чим коефіцієнти ІЛ-1 β /ІЛ-10 і ФНПа/ІЛ-10 підвищувалися до верхньої границі норми (див. табл. 1).

Таблиця 1

Вплив лікування нуклексом на концентрацію ЦК у сироватці крові хворих на цукровий діабет 2 типу, $M \pm m$

Показник	Норма	Група зіставлення (n = 16)		Основна група (n = 16)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ФНПа, нг/л	$39,6 \pm 2,2$	$72,7 \pm 2,1^{***}$	$62,9 \pm 1,9^{***\#}$	$73,6 \pm 2,3^{***}$	$41,1 \pm 1,7^{##\alpha\alpha}$
ІЛ-1 β , нг/л	$18,8 \pm 1,2$	$39,7 \pm 1,7^{***}$	$35,1 \pm 1,7^{***\#}$	$40,1 \pm 1,5^{***}$	$19,4 \pm 1,3^{##\alpha\alpha}$
ІЛ-2, нг/л	$20,8 \pm 2,1$	$43,0 \pm 2,0^{***}$	$35,2 \pm 2,0^{***\#}$	$43,6 \pm 2,2^{***}$	$21,4 \pm 1,9^{##\alpha\alpha}$
ІЛ-4, нг/л	$47,2 \pm 1,6$	$56,0 \pm 1,3^*$	$54,4 \pm 1,7^*$	$56,5 \pm 1,3^*$	$47,8 \pm 1,5^{##\alpha\alpha}$
ІЛ-6, нг/л	$22,7 \pm 1,6$	$39,9 \pm 2,0^{***}$	$33,7 \pm 1,4^{**\#}$	$40,2 \pm 1,7^{***}$	$23,0 \pm 1,5^{##\alpha\alpha}$
ІЛ-10, нг/л	$17,2 \pm 1,3$	$25,0 \pm 1,1^{**}$	$23,4 \pm 1,1^*$	$25,2 \pm 1,4^{**}$	$17,7 \pm 1,2^{*\alpha}$
ІЛ-1 β /ІЛ-10	$1,09 \pm 0,04$	$1,59 \pm 0,04^{**}$	$1,50 \pm 0,03^*$	$1,59 \pm 0,06^{**}$	$1,10 \pm 0,03^{*\alpha\alpha}$
ФНПа/ІЛ-10	$2,3 \pm 0,03$	$2,91 \pm 0,09^*$	$2,69 \pm 0,04^*\#$	$2,92 \pm 0,05^*$	$2,32 \pm 0,04^{*\alpha\alpha}$
ІЛ-2/ІЛ-4	$0,44 \pm 0,03$	$0,77 \pm 0,05^{***}$	$0,65 \pm 0,02^{**\#}$	$0,77 \pm 0,04^{***}$	$0,45 \pm 0,04^{##\alpha\alpha}$

Примітки: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$, *** — $P < 0,001$ порівняно з нормою; # — $P < 0,05$, ## — $P < 0,01$ порівняно з до лікування даної групи; α — $P < 0,05$, $\alpha\alpha$ — $P < 0,01$ порівняно з після лікування групи зіставлення.

У хворих групи зіставлення спостерігалася лише незначна тенденція до нормалізації значень показників ЦК, тому після лікування їх значення істотно відрізнялися як відносно норми, так і основної групи. Так, рівень ІЛ-1 β у сироватці крові осіб групи зіставлення на момент завершення терапії залишався в 1,87 рази вище норми ($P < 0,001$), концентрація ФНПа — в 1,59 рази вище норми ($P < 0,001$); рівень ІЛ-2 в сироватці крові хоч і знизився, але перевищував норму у 1,69 рази ($P < 0,001$), концентрація ІЛ-4 залишалася вище нормальних значень в 1,15 рази ($P < 0,05$), рівень ІЛ-6 — в 1,48 рази вище норми ($P < 0,01$), ІЛ-10 — в 1,36 рази ($P < 0,05$), коефіцієнт ІЛ-1 β /ІЛ-10 — в 1,38 рази більше норми ($P < 0,05$), ФНПа/ІЛ-10 — залишався в 1,16 рази більше норми ($P < 0,05$), коефіцієнт ІЛ-2/ІЛ-4 — в 1,48 рази вище норми ($P < 0,05$). Отже, як видно з отриманих даних, у хворих групи зіставлення, незважаючи на позитивну динаміку, нормалізації значень показників ЦК не відбулося.

Відомо, що нуклекс має імуномодулюючу активність. Він нормалізує рівні *T*- і *B*-клітин при зниженому вмісті, їх функціональну активність, істотно стимулює продукцію *T*-хелперів і *T*-супресорів, усуває дисбаланс популяцій лімфоцитів, нормалізує кількість антигенреактивних клітин і сироваткових імуноглобулінів класів *G*, *A*, *M*, зменшує кількість нульових лімфоцитів, індукує вироблення ендогенного інтерферону [14]. Нуклекс збільшує фагоцитарну активність перитонеальних фагоцитів і лейкоцитів, активує полі- та мононуклеари, посилює хемотаксис. На додаток до імуномодулюючої активності Нуклекс володіє протизапальними властивостями, інгібує окисні процеси у клітинних мембранах, стабілізує мембрани клітин, оптимізує окисно-відновні процеси у тканинах [14]. Описані імуномодулюючі та протизапальні властивості нуклексу в повній мірі проявили себе при вивченні ЦК профілю у основної групи хворих. Чітко простежується зниження рівня прозапальних ЦК на фоні помірного зменшення протизапальних ЦК. Ці показники корелюють з клінічними проявами одужання, що не виявляється у хворих групи зіставлення. Відомі міжнародні патенти де препарати дріжджової РНК рекомендують як ліки для заживлення ран, проте в цих роботах описано лікування різаних ран, які не супроводжуються тими ускладненнями, які проявляються при діабеті [26]. Тому виявлена нами здатність олігорибонуклеотидів (складових дріжджової РНК препарату Нуклекс) регулювати цитокіновий профіль хворих на діабет розкриває особливості механізму протизапальної дії препарату і вплив його на загальну систему уродженого захисту, до якої без сумніву належать цитокіни. Коли

при лікуванні у хворих групи зіставлення ми не бачимо нормалізації рівня ЦК, це може свідчити, що в них не активізувалася система уродженого захисту, тому і прояви клінічного одужання відповідно значно менші.

У процесі лікування ми звернули увагу на те, що у пацієнтів основної групи відзначалася тенденція до зниження добової дози простого інсуліну (табл. 2).

Таблиця 2

Вплив лікування на зміни добової дози простого інсуліну у пацієнтів основної групи, ОД/добу, $M \pm m$

Ступінь тяжкості діабету	Кількість хворих	До лікування	На 7-у добу	На 14-у добу
Легка	3 (18,75 %)	18 \pm 1,2	14 \pm 1,1**	відміна
Середня	11 (68,75 %)	36 \pm 1,6	30 \pm 1,4*	28 \pm 1,3**
Тяжка	2 (12,5 %)	56 \pm 2,0	48 \pm 1,6**	44 \pm 1,4**

Примітки: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$ порівняно з до лікування.

Так, у пацієнтів з легким ступенем тяжкості цукрового діабету через 1 тиждень додаткового прийому нуклексу доза інсуліну знизили на 4 ОД на добу, а через 2 тижні їх перевели на пероральний прийом сахарознижуючих препаратів. При середньому ступені тяжкості діабету добова доза простого інсуліну через 1 тиждень лікування була в середньому знижена на 6 ОД, а через 2 тижні — на 8 ОД. У пацієнтів з тяжкою формою перебігу діабету через 1 тиждень від початку лікування дозу інсуліну знизили в середньому на 8 ОД на добу, а через 2 тижні вона була на 12 ОД на добу менше від початкової дози.

Відомо, що адренергічна та холінергічна регуляція серця, коронарних судин та системного кровообігу істотно змінюються при діабеті [25]. Раніше, в досліджах на собаках за умови цілісного організму зі збереженням природного дихання та кровообігу в грудній порожнині нами було показано, що введення препарату дріжджової РНК, яка є субстанцією для Нуклексу, викликає дозозалежне розширення коронарних судин. Цей препарат як при одноразовому введенні, так і при тривалій інфузії у коронарний кровоток сприяє підвищенню потенціальних можливостей пристосувальних та захисних механізмів адренергічної та холінергічної регуляції діяльності серця, коронарного і системного кровообігу, які реалізуються за участю симпатичної та парасимпатичної нервових систем [28]. Разом з тим відомо, що у випадку порушення ендотеліозалежних механізмів регуляції кровообігу, що відбувається при діабеті, інсулін негативно впливає на розширення судин. Подібну картину можна спостерігати при блокуванні системи оксиду азоту [12]. Така негативна дія інсуліну на коронарний кро-

вооб'їг, яка спостерігається після блокування НО-синтази її інгібітором *L-NAME*, успішно знімається препаратом дріжджової РНК. Представлені результати досліджень спрямовані на пошуки механізмів дії препарату РНК на серцево-судинну систему, дають підстави вважати, що в реалізації вазо- і кардіотропної дії препарату РНК бере участь система оксиду азоту. За умови внутрішньокоронарної інфузії препарату РНК також виявлено підвищення чутливості холінергічних рецепторів до стимуляції їх ацетилхоліном [13]. Здатність дріжджової РНК, яка є субстанцією препарату Нуклекс, змінювати конформацію білків та рецепторів показано і для інших систем організму [18].

На нашу думку, тенденція зниження добової дози інсуліну в основній групі може бути обумов-

лена у тому числі дією нуклексу на конформацію білків і рецепторів, що беруть участь в регуляції інсуліну. Можливо, у механізмі дії нуклексу на серцево-судинну систему і в реалізації його вазо- і кардіотропної дії при діабеті беруть участь адренергічні і холінергічні системи і система регуляції оксиду азоту. Однак пояснення чітких механізмів впливу нуклексу на перебіг діабету можливо при подальшому вивченні сигнальних систем — таких, як *PI3* і *ERK*, які беруть участь у регуляції експресії генів системи інсуліну.

Отже, отримані дані свідчать про позитивний вплив препарату Нуклекс на показники ЦК хворих, що супроводжувалося більш вираженою позитивною клінічною симптоматикою у осіб даної групи.

Список використаної літератури

1. *Абаев Ю. К.* Раневая инфекция в хирургии. — Минск: Беларусь, 2003. — 236 с.
2. *Бубнова Н. А., Шатиль М. А.* Результаты оценки иммунного статуса у больных рожистым воспалением // Амбулаторная хирургия (СПб). — 2005. — № 3. — С. 40-42.
3. *Висоцький А. А., Ольшанецький О. О., Фролов В. М.* Ефективність амізону в комплексі хірургічного лікування хворих на бешиху з гнійно-запальними ускладненнями на тлі цукрового діабету // Шпитальна хірургія. — 2001. — № 3. — С. 16-18.
4. *Демьянов А. В., Котов А. Ю., Симбирцев А. С.* Диагностическая ценность исследованной уровней цитокинов в клинической практике // Цитокины и воспаление. — 2003. — 2, № 3. — С. 20-33.
5. *Дикий Б. М., Грижак І. Г., Ткачук З. Ю.* та ін. Вірусно-імуннологічні та гематологічні ефекти нуклексу у ВІЛ-інфікованих осіб // Інфекційні хвороби. — 2011. — № 4. — С. 31-34.
6. *Дикий Б. М., Ткачук З. О., Пришляк О. Я.* та ін. Підвищення ефективності комплексного лікування хворих на гепатит С та ВІЛ-інфекцію при застосуванні противірусного препарату нуклекс // Труднощі діагностики і терапії інфекційних хвороб: мат-ли Всеукр. наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України (Суми, 19-20 травня 2011 р.). — Тернопіль: Укрмедкнига, 2011. — С. 17-18.
7. *Дранник Г. Н.* Клиническая иммунология и аллергология: 4-е изд. — Киев: Полиграф Плюс, 2010. — 552 с.
8. *Зеленый И. И., Высоцкий А. А., Чибисов Л. П.* Метаболические нарушения у больных рожей с сопутствующим сахарным диабетом // Лікарська справа. — 1997. — № 3. — С. 135-137.
9. *Земсков А. М., Передерий В. Г., Земсков В. М., Бычкова Н. Г.* Иммунокорректирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение. — Київ: Здоров'я, 1994. — 232 с.
10. *Лях Ю. И., Гуриянов В. Г., Хоменко В. Н.* Основы компьютерной биостатистики: анализ информации в биологии, медицине и фармации статистическим пакетом MedStat. — Донецк, 2006. — 214 с.
11. *Международное соглашение по диабетической стопе.* — М.: Берг, 2000. — 96 с.
12. *Нейцет О. П.* Інсулін і ендотелій залежні механізми регуляції коронарного кровообігу // Фізіол. журн. — 2003. — 49, № 4. — С. 48-55.
13. *Нейцет О. П., Ткачук З. Ю., Мойбенко О. О.* Механізми модуляції препаратами РНК функціонального стану кардіогемодинаміки та його адренергічної і холінергічної регуляції // Х Національний конгрес кардіологів (Київ, 25-27 вересня 2009 р.). — К., 2009. — С. 229.
14. *Нуклекс: інструкція для медичного застосування препарату.* Затверджена 01.09. 2010 р. Наказом МОЗ України № 752.
15. *Тест системы ProCon IL1β (ИЛ-1β), ProCon TNFα (ФНОα), ProCon IL2 (ИЛ-2), ProCon IL4 (ИЛ-4), ProCon IL6 (ИЛ-6), ProCon IL10 (ИЛ-10)* [Електронний ресурс]. — Режим доступа: <http://www.protc.spb.ru/russian.html>.
16. *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 на винахід № 66416. Бюлетень № 5, 2004.
17. *Ткачук З. Ю., Дикий Б. М., Кондрин О. Є.* та ін. Застосування препарату нуклекс в терапії гепатиту С // Укр. мед. альманах. — 2011. — 14, № 4. — С. 200-203.
18. *Ткачук З. Ю., Рибалко С. Л., Жаркова Л. Д.* та ін. Антигрипозна активність препарату Нуклекс // Доп. НАН України. — 2010. — № 9. — С. 191-195.
19. *Ткачук З. Ю., Ткачук В. В., Ткачук Л. В.* Вивчення мембраностабілізуючої та протизапальної дії дріжджової РНК *in vivo* та *in vitro* // Біополімери і клітина. — 2006. — № 2. — С. 109-116.
20. *Ткачук З. Ю., Ткачук Л. В., Ткачук В. В.* Вивчення протизапальної дії препаратів нуклеїнових кислот на моделі агрегації тромбоцитів // Вісн. фармакології та фармації. — 2010. — № 5. — С. 44-48.
21. *Ткачук З. Ю., Яковенко Т. Г.* Вплив препаратів дріжджової РНК на проліферацію стовбурових клітин кісткового мозку мишей при сингенній трансплантації // Доп. НАН України. — 2006. — № 12. — С. 161-166.
22. *Циганенко А. Я., Мішина М. М., Дубовик О. С., Минин Ю. М.* Аналіз показників цитокінового профі-

- лю при інфекційному процесі, спричиненому *S. pyogenes* // Імунол. та алерголог: Наука і практика. — 2011. — № 1. — С. 60.
23. Юнкеров В. И., Григорьев С. Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований: 2-е изд., доп. — СПб.: ВМедА, 2005. — 292 с.
 24. Ameh E. A., Abantanga F. A. Surgical aspects of bacterial infection // Semin. Surg. — 2012. — 21, № 2. — P. 116-124.
 25. Gonchar I. V., Khomazjuk A. I., Nescheret A. P., Shepeleko I. V. Adrenergic and cholinergic reactions of heart and coronary vessels in experimental diabetes // J. Mol. Cell. Cardiol. — 1995. — 27, № 6. — P. A428.
 26. Kulkarni A. D., Van Buren Ch. T., Rudolph F. B. Ribonucleotide preparations and uses thereof. — U.S. Patent № 5,712,256, Jan. 27, 1988.
 27. Neshcheret A. P., Tkachuk Z. Yu., Moibenko A. A. Effects of RNA on blood circulation and its adrenergic and cholinergic regulation // Internat. J. Physiol. Pathophysiol. — 2010. — № 1. — P. 245-250.
 28. Wagner F. M. A classification and treatment program for diabetic, neuropatic and dysvascular foot problems // American Academy of Ortopaedic Surgeons Instructional Course Lectures. — St. Louis: Mosby, 1979. — P. 143-165.

Одержано 19.11.2013

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА НУКЛЕКС НА ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА С НЕЙРОПАТИЧЕСКОЙ ФОРМОЙ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

И. И. Зелёный, З. Ю. Ткачук*, Д. И. Афонин, А. А. Тютюнник

Луганский государственный медицинский университет МЗ Украины, 91045 Луганск
*Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, 03680 Киев

Изучено влияние иммуноактивного препарата Нуклекс на цитокиновый профиль больных сахарным диабетом 2 типа с нейропатической формой синдрома диабетической стопы. Установлено, что применение нуклекса способствует нормализации значений показателей цитокинового профиля крови и более выраженной положительной клинической динамике у лиц с данной патологией.

EFFECT OF NUCLEX ON THE CYTOKINE PROFILE OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND NEUROPATHIC FORM OF DIABETIC FOOT SYNDROME

I. I. Zelyoniy, Z. Yu. Tkachuk*, D. N. Afonin, A. A. Tiutiunnyk

Lugansk State Medical University Ministry of Health Ukraine, 91045 Lugansk
*Institute of Molecular Biology NAS Ukraine, 03680 Kyiv

The effect of immunoactive preparation Nuclex on the cytokine profile of patients with diabetes mellitus type 2 and neuropathic form of diabetic foot syndrome was investigated. The application of Nuclex was found to facilitate normalization of the blood cytokine profile and a marked positive clinical dynamics in patients with such pathology.