

І. Г. Грижак, Б. М. Дикий, Л. В. Ткачук*, З. Ю. Ткачук*

Івано-Франківський медичний університет МОЗ України, 76000 Івано-Франківськ

**Інститут молекулярної біології і генетики НАН України, 03143 Київ*

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВИКОРИСТАННЯ ПРЕПАРАТУ РИБОНУКЛЕЇНОВОЇ КИСЛОТИ ПРИ ІМУНОРЕАБІЛІТАЦІЇ ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ОСІБ

(Представлено акад НАН України О. О. Мойбенком)

Обстежено 30 ВІЛ-інфікованих осіб (18 чоловіків і 12 жінок), які упродовж 6 місяців замість антиретровірусної терапії приймали різні дози препарату нуклекс (рибонуклеїнова кислота). Після лікування у пацієнтів відзначено дозозалежне підвищення кількості еритроцитів, лейкоцитів, моноцитів, тромбоцитів, лімфоцитів і субпопуляції $CD4^+$ Т-лімфоцитів у периферійній крові. При цьому рівень інтерлейкіну-2 підвищувався, але рівень інтерлейкіну-4, інтерлейкіну-10, фактора некроза пухлини-альфа знижувався. Впродовж лікування вірусне навантаження ВІЛ поступово зменшувалося, але невизначального рівня не досягло. Імунологічні і антивірусні ефекти були вищими при вживанні препарату по 0,75 і 1,5 г/добу, ніж при застосуванні 0,5 і 0,25 г/добу.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, препарати РНК, нуклекс, CD^+ Т-лімфоцити, вірусне навантаження.

ВІЛ-інфекція призводить до розвитку хвороби, що характеризується глибоким імунodefіцитом [11]. Кінцевим наслідком ВІЛ-імунопатогенезу є зменшення популяції $CD4^+$ гелперних Т-лімфоцитів аж до практичного зникнення їх із периферійної крові. Причина втрати $CD4^+$ Т-лімфоцитів є комплексна: пряма цитопатична дія вірусу ВІЛ-1, імунний цитоліз інфікованих клітин та клітин неінфікованих, які сорбували на свої $CD4$ рецептори розчинний *gp* 120, масовий апоптоз активованих Т-лімфоцитів; атрофія тимуса та дисбаланс інтерлейкінів, порушення дозрівання Т-лімфоцитів, дистрофічні зміни кісткового мозку та порушення лімфопоезу [16]. У безсимптомний період ВІЛ-інфекції щоденна втрата $CD4^+$ Т-лімфоцитів компенсується клітинами, які поступають із кісткового мозку. Для цього функціональний стан останнього має бути достатньо високим. Виснаження імунної

системи, втрата її здатності до регенерації Т-клітин є однією із важливих умов розвитку СНІДу [20]. У деяких хворих, незважаючи на ефективний контроль реплікації ВІЛ високоактивною антиретровірусною терапією (АРТ), прогрес ВІЛ-індукованого імунodefіциту продовжувався, що було пов'язано з недостатністю лімфопоезу [19]. Ці дані підтверджують важливу роль первинного гемопоетичного статусу і характеру імуннологічної відповіді на АРТ у патогенезі ВІЛ-інфекції.

ВІЛ-інфіковані пацієнти, в яких тривалий час число $CD4^+$ Т-лімфоцитів перевищує 500 клітин в 1 мкл крові з низьким вірусним навантаженням, не мають негайних показань до АРТ, тому що хвороба прогресує повільно. Таких людей називають тривалими непрогресорами (*long-term nonprogressors*) [9]. Тому обґрунтованими є заходи, що дозволяли б підтримувати імунокomпетентний стан у них якомога довше.

Івано-Франківський медичний університет МОЗ України

Кафедра інфекційних хвороб

Б. М. Дикий — зав. кафедри, д.м.н., професор

І. Г. Грижак — доцент, к.м.н.

Інститут молекулярної біології і генетики НАН України

Лабораторія молекулярної фармакології

З. Ю. Ткачук — зав. лабораторії, к.б.н. (ztkachuk@bigmir.net)

Л. В. Ткачук — м.н.с.

© І. Г. Грижак, Б. М. Дикий, Л. В. Ткачук, З. Ю. Ткачук, 2014.

Препарати на основі дріжджової рибонуклеїнової кислоти (РНК), наприклад нуклеїнат і нуклекс, містять низькомолекулярну високоочищену дріжджову РНК з молекулярною масою 7 кДа із середньою послідовністю 20-25 нуклеотидів [2]. Тобто, основна їх діюча речовина — це РНК малого розміру. Препарати мають виражену стимулювальну дію на кістково-мозкове кровотворення, міграцію стовбурових клітин із кісткового мозку, на функціональний стан імунотропної системи. РНК підвищує напруженість поствакцинального імунітету та посилює утворення клітин імунотропної пам'яті [5]. Під впливом препарату РНК посилюється хемотаксис, активність лізосомальних ферментів, покращується завершеність фагоцитозу макрофагами, зростає внутрішньоклітинний вміст РНК, білків і глікогену. У людей з набутими імунodefіцитами різноманітного походження препарат РНК нормалізує рівень *T*-хелперів, *T*-супресорів, *B*-клітин та покращує їх функціональну активність, усуває дисбаланс популяцій лімфоцитів, нормалізує вміст антигенреактивних клітин і сироваткових імуноглобулінів класів *G*, *A*, *M*, індукуює вироблення ендogenous інтерферону [3]. Препарати РНК мають протизапальний вплив шляхом оптимізації окислительно-відновлювальних процесів у тканинах організму та стабілізації клітинних мембран [4]. У деяких дослідженнях було показано, що застосування нуклексу у хворих на вірусні гепатити та у ВІЛ-інфікованих осіб, які не мали показань до антиретровірусної терапії, приводило до підвищення рівня *CD4*⁺ *T*-лімфоцитів у периферійній крові, зниження вірусного навантаження, а також до позитивних змін цитокінового профілю крові [6].

Мета роботи — дослідити вплив препарату нуклекс на гематологічні, імунотропні та вірусологічні показники у ВІЛ-інфікованих осіб.

Обстежувані та методи. Під спостереженням в обласному Івано-Франківському центрі профілактики і боротьби зі СНІДом знаходилися 30 ВІЛ-інфікованих осіб (18 чоловіків та 12 жінок) репродуктивного віку (18-40 років), які не проходили АРТ у зв'язку з відсутністю невідкладних показань,

При обстеженні виявлено, що 29 осіб мали I або II стадію ВІЛ-інфекції, а 1 — третю (табл. 1). 18 осіб страждали супутнім хронічним мікст гепатитом *B+C* з мінімальною активністю, у двох із них гепатит *C* був у фазі реплікації. У пацієнтів спостерігалися також генералізована лімфаденопатія, себорейний дерматит, оніхомікоз, ангулярний хейліт. У пацієнта з 3-ю стадією був ротоглотковий кандидоз.

Хворих було розподілено на дві групи. Хворі I групи (10 осіб) приймали нуклекс за такою

схемою: впродовж 1-го місяця — 0,75 г/добу, 2-го місяця — 0,5 г/добу та 3-6-го місяців — 0,25 г/добу. Пацієнти 2 групи (20 осіб) приймали нуклекс за іншою схемою: по 1,5 г/добу впродовж 6 місяців.

Таблиця 1

Основні клінічні стани та супутні захворювання у ВІЛ-інфікованих пацієнтів

Супутні захворювання	I клінічна стадія (n = 9)	II клінічна стадія (n = 20)	III клінічна стадія (n = 1)
Полілімфаденопатія	7	19	1
Себорейний дерматит	-	13	-
Ангулярний хейліт	-	8	1
Оніхомікоз	-	6	1
Герпес шкірно-слизовий губний	-	5	-
Герпес генітальний	1	1	-
Ротоглотковий кандидоз	-	-	1
Хронічний гепатит <i>B+C</i> у стадії інтеграції	3	9	1
Хронічний гепатит <i>B+C</i> з реплікацією <i>C</i>	1	2	-

Усім пацієнтам до та через 1, 2 та 6 місяців лікування проводили моніторинг клінічних даних, гематологічних та біохімічних (білкові фракції крові, білірубін, АЛАТ, АсАТ, тимолова проба) показників *CD4*⁺ *T*-лімфоцитів. Вірусне навантаження визначали на апараті *COBAS AmpliPrep/COBAS TaqMan* (Швейцарія). У групі хворих, які отримували препарат за другою схемою, крім того визначали рівні інтерлейкінів (ІЛ) ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10, *TNF-α* та імуноглобулінів *IgG*, *IgM*, *IgA* (тест-системи "Вектор-Бест", Росія).

Для статистичної обробки даних використовували дисперсійний аналіз відповідно до принципів статистичного аналізу в клінічних дослідженнях [7].

Результати та їх обговорення. У групі ВІЛ-інфікованих осіб, які отримували нуклекс за першою схемою, після першого місяця лікування порівняно із показниками до лікування спостерігалися незначний еритроцитоз, лімфоцитоз та моноцитоз (табл. 2).

На другому місяці лікування, коли пацієнти приймали 0,5 г нуклексу на добу, відзначено тенденцію до зниження рівня зазначених показників гемограми порівняно з місячним терміном, проте достовірні зміни стосувалися лише кількості нейтрофілів та моноцитів.

Впродовж наступних 3 місяців лікування, коли пацієнти отримували 0,25 г нуклексу на добу, всі показники гемограми повернулися до початкових

Таблиця 2

Гематологічні та вірусно-імунологічні показники у ВІЛ-інфікованих хворих, які отримували нуклекс за першою схемою, $M \pm m$

Показник	До лікування	Через 1 міс	Через 2 міс	Через 6 міс
Еритроцити, $\cdot 10^{12}/л$	5,28 \pm 0,1	5,8 \pm 0,03*	5,2 \pm 0,8	5,2 \pm 0,1
Гемоглобін, г/л	158,7 \pm 7,0	163,7 \pm 9,1	160,3 \pm 10,4	160,0 \pm 8,5
Тромбоцити, $\cdot 10^9/л$	200,6 \pm 13,1	200,6 \pm 14,2	198,3 \pm 11,1	189,0 \pm 9,9
Лейкоцити, $\cdot 10^9/л$	7,9 \pm 0,1	8,1 \pm 0,2	7,1 \pm 0,1	7,0 \pm 0,1
Нейтрофіли, кл./мкл	4165,1 \pm 97,4	4287,0 \pm 121,1	3546,0 \pm 103,7**	3794,0 \pm 207,2
Лімфоцити, кл./мкл	2133,2 \pm 49,2	2712,8 \pm 52,5*	2502,0 \pm 105,1	2267,9 \pm 79,6
Моноцити, кл./мкл	651,7 \pm 19,3	804,2 \pm 15,9*	692,2 \pm 21,0 [#]	660,6 \pm 16,7
CD4 ⁺ T-лімфоцити, кл./мкл	571,7 \pm 28,5	856,3 \pm 34,2*	837,0 \pm 15,8*	745,0 \pm 16,7** ^α
Вірусне навантаження ВІЛ, РНК копій/мл	9606,6 \pm 1398,7	4961,7 \pm 664,5*	1014,3 \pm 390,0**	2400,3 \pm 848,9** ^α

Примітки: * — $P < 0,05$ порівняно з до лікування, [#] — $P < 0,05$ порівняно з через 1 міс лікування, ^α — $P < 0,05$ порівняно з через 2 міс лікування.

значень. Істотних змін рівня гемоглобіну, тромбоцитів, лейкоцитів, а також значень біохімічних показників (АлАТ, АсАТ, тимолової проби, сечовини, креатиніну, холестерину, білків, глюкози) у даній групі хворих не спостерігалось.

До застосування нуклексу рівень CD4⁺ T-лімфоцитів був у межах 503-706 кл./мкл, а в кінці шестимісячного терміну — у межах 506-1004 кл./мкл. Так, вже через 1 міс лікування, одночасно зі зростанням загальної кількості лімфоцитів, зросла субпопуляція CD4⁺ T-лімфоцитів, в середньому на 285 кл./мкл крові — від (571,7 \pm 28,5) кл./мкл до (856,3 \pm 34,2) кл./мкл, $P < 0,05$ (див. табл. 2). У цей період відбулося зниження вірусного навантаження майже удвічі. Після другого місяця лікування, коли пацієнти отримували 0,5 г нуклекса на добу, кількість CD4⁺ T-лімфоцитів, порівняно з місячним терміном, практично не змінилася, а вірусне навантаження продовжувало знижуватися. Через 6 міс лікування та чотирьох місяців вживання 0,25 г препарату на добу середня кількість CD4⁺ T-лімфоцитів знизилася, але залишалася вищою,

ніж до лікування. Це свідчить про те, що доза 0,25 г препарату може подовжити час життя лімфоцитів і підтримувати кількість T-хелперів на більш високому рівні тривалий час. Показник вірусного навантаження через 6 міс лікування став учетверо меншим від початкового.

У другій групі пацієнтів, які впродовж 6 міс приймали 1,5 г нуклеуса на добу, спостерігалася виражена стимуляція трьох паростків кісткового мозку. Через 1 міс лікування зростала кількість еритроцитів, вона залишалася підвищеною через 2 і 6 міс лікування (табл. 3). Кількість лейкоцитів у периферичній крові зросла через 2 міс лікування порівняно з показниками до лікування і залишалася підвищеною через 6 міс лікування. Кількість нейтрофілів зростала через 2 міс і через 6 міс лікування.

У пацієнтів на 2-му місяці лікування зросла загальна кількість лімфоцитів та залишилася підвищеною на 6-му місяці лікування. Пул моноцитів через 2 міс лікування зріс від (534,4 \pm 25,1) кл./мкл до (883,0 \pm 25,7) кл./мкл ($P < 0,01$) і утримувався на

Таблиця 3

Гематологічні та вірусно-імунологічні показники у групі ВІЛ-інфікованих хворих, які впродовж 6 міс отримували 1,5 г нуклекса на добу, $M \pm m$

Показник	До лікування	Через 1 міс	Через 2 міс	Через 6 міс
Еритроцити, $\cdot 10^{12}/л$	4,6 \pm 0,1	5,5 \pm 0,04**	5,8 \pm 0,6**	5,7 \pm 0,5**
Гемоглобін, г/л	125,1 \pm 13,2	148,7 \pm 8,4	134,9 \pm 9,7	145,6 \pm 11,1
Тромбоцити, $\cdot 10^9/л$	154,0 \pm 11,5	169,0 \pm 19,0	172,9 \pm 17,2	215,8 \pm 16,3***
Лейкоцити, $\cdot 10^9/л$	6,2 \pm 0,4	6,7 \pm 0,5	8,9 \pm 0,6**	8,3 \pm 0,7*
Нейтрофіли, кл./мкл	3564,2 \pm 37,4	3719,9 \pm 91,2	4661,3 \pm 52,2** [#]	4720,0 \pm 49,2**
Лімфоцити, кл./мкл	1785,4 \pm 20,6	2078,6 \pm 59,9*	3026,8 \pm 45,0***	2563,0 \pm 20,1** ^α
Моноцити, кл./мкл	534,4 \pm 25,1	653,1 \pm 16,1*	883,0 \pm 25,7**	870,1 \pm 33,5** [#]
CD4 ⁺ T-лімфоцити, кл./мкл	536,4 \pm 19,9	424,1 \pm 81,2	679,2 \pm 15,1** [#]	755,2 \pm 14,3** ^α
Вірусне навантаження ВІЛ, РНК копій/мл	15949,8 \pm 7318,8	13105,7 \pm 6039,8	10018,0 \pm 2002,7	5894,7 \pm 1005,2** ^α

Примітки: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,01$ порівняно з до лікування, [#] — $P < 0,05$, *** — $P < 0,01$ порівняно з через 1 міс лікування, ^α — $P < 0,05$ порівняно з через 2 міс лікування.

тому ж рівні до 6-го місяця — $(870,1 \pm 33,5)$ кл./мкл. Через 6 міс лікування зросла також і кількість тромбоцитів (див табл. 3).

Субпопуляція $CD4^+$ T-лімфоцитів у периферійній крові хворих істотно збільшилася вже наприкінці дво-місячного терміну лікування до $(679,2 \pm 15,1)$ кл./мкл, порівняно з $(536,4 \pm 19,9)$ кл./мкл перед лікуванням ($P < 0,01$), і досягла $(755,2 \pm 14,3)$ кл./мкл ($P < 0,01$) після 6-місячного лікування (див. табл. 3).

У цій групі пацієнтів впродовж 6 міс лікування спостерігалось зниження вірусного навантаження, але достовірною різниця стала лише наприкінці курсу. Невизначального рівня вірусне навантаження не досягло в жодного хворого, що свідчило про опосередкований характер противірусної дії препарату.

Показовими були зміни рівня $CD4^+$ T-лімфоцитів в одного хворого із III клінічною стадією ВІЛ-інфекції. До лікування у нього цей показник становив 351 кл./мкл та були прояви ротоглоткового кандидозу. Пацієнту було призначено флуконазол 200 мг/добу впродовж 10 днів та розпочато курс нуклеосу 1,5 г/добу. Явища кандидозу минули через 5 днів. Через 1 міс лікування нуклеосом кількість $CD4^+$ T-лімфоцитів знизилася до 284 кл./мкл і постало питання про призначення АРТ. Проте, вирішено продовжити терапію нуклеосом ще на 1 місяць. У пацієнта через 2 міс лікування кількість $CD4^+$ T-лімфоцитів зросла більше ніж удвічі і вже становила 610 кл./мкл, тож не гайна необхідність у АРТ тимчасово відпала. Надалі рівень $CD4^+$ T-лімфоцитів у нього стійко утримувався високим (547 кл./мкл на 6-му місяці лікування), що відповідало нормальному рівню імунітету.

Порівнюючи динаміку гематологічних показників між двома групами пацієнтів, які отримували різні схеми лікування нуклеосом, можна відзначити, що дози препарату 0,75 і 1,5 г/добу були достатньо ефективні стосовно гематологічних, імунологічних та вірусологічних показни-

ків. Різниця полягала у більш вираженій активації еритро-, тромбо-, грануло- та моноцитарного паростків крові у хворих, які впродовж 6 міс отримували нуклеус у дозі 1,5 г/добу. Крім того, вже через 1 міс лікування у цій групі хворих спостерігалось підвищення рівня альбумінів — $(78,3 \pm 5,9)$ г/л проти $(46,7 \pm 6,0)$ г/л ($P < 0,05$), яке утримувалося і надалі, що свідчило про посилення білковосинтетичної функції печінки. Інші біохімічні показники — АлАТ, АсАТ, сечовина, креатинін, холестерин, глюкоза крові — впродовж лікування залишалися без змін. Побічних ефектів препарату та алергічних реакцій в усіх застосованих дозах не зафіксовано.

Визначено рівень цитокінів та імуноглобулінів крові у 20 хворих, які 6 місяців отримували 1,5 г нуклекса на добу. При обстеженні пацієнтів до лікування, порівняно із показниками у донорів, виявлено знижений рівень ІЛ-2, підвищений рівень ІЛ-4 та ІЛ-10 (табл. 4). Такі зміни характеризують основні ланки ВІЛ-імунопатології: пригнічення T_1 -хелперної функції і посилення ролі T_2 -хелперної функції, що призводить до переключення регульованої імунної противірусної відповіді з клітинної на гуморальну. Концентрація $TNF-\alpha$, порівняно з донорами, була підвищеною, що є проявом поліклональної активації макрофагів та В-клітин. $TNF-\alpha$ є потужним прозапальним цитокіном, він посилює респіраторний вибух нейтрофілів, сприяє проліферації T- і В-лімфоцитів, активує природні кілери та макрофаги, посилює продукцію простагландину E_2 [1]. У ВІЛ-інфікованих осіб він посилює реплікацію ВІЛ та прогресування хвороби.

Серед основних класів імуноглобулінів порівняно з донорами виявився підвищеним IgG , що відображало поліклональну активацію В клітин (див. табл. 4).

Через 2 міс лікування зміни стосувалися протизапальних цитокінів ІЛ-4 та ІЛ-10, рівень яких знизився. Ці інтерлейкіни пригнічують функцію

Таблиця 4

Імунологічні показники у групі ВІЛ-інфікованих хворих, які впродовж 6 міс отримували 1,5 г нуклекса на добу, $M \pm m$

Показник	Донори (n = 30)	ВІЛ-інфіковані особи (n = 20)		
		До лікування	Через 2 міс лікування	Через 6 міс лікування
ІЛ-2, нг/л	$2,70 \pm 0,37$	$1,35 \pm 0,55^*$	$2,38 \pm 0,61$	$2,91 \pm 0,36^f$
ІЛ-4, нг/л	$0,81 \pm 0,09$	$3,27 \pm 0,18^*$	$2,03 \pm 0,11^{**f}$	$2,14 \pm 0,37^{**f}$
ІЛ-10, нг/л	$6,71 \pm 0,73$	$12,04 \pm 1,64^{**}$	$8,93 \pm 1,08^f$	$9,88 \pm 1,11^*$
$TNF-\alpha$, нг/л	$1,90 \pm 0,44$	$2,82 \pm 0,14^*$	$2,52 \pm 0,24$	$1,96 \pm 0,39^f$
IgG , г/л	$10,32 \pm 3,14$	$21,83 \pm 3,16^*$	$19,13 \pm 3,21^*$	$18,82 \pm 2,81^*$
IgA , г/л	$2,51 \pm 1,12$	$2,39 \pm 0,43$	$2,97 \pm 0,23$	$1,94 \pm 0,31$
IgM , г/л	$2,31 \pm 0,37$	$2,97 \pm 0,45$	$2,59 \pm 0,27$	$2,11 \pm 0,14$

Примітки: * — $P < 0,05$, ** — $P < 0,001$ порівняно з донорами; ^f — $P < 0,05$ порівняно з до лікування.

ключових клітин ВІЛ-імунопатогенезу — *T*-хелперів. Зниження їх активності дало можливість відновитися специфічним клітинним реакціям. Через 6 міс лікування рівень ІЛ-2 зріс до норми, що свідчить про відновлення популяції та функціональної здатності *T*-хелперів 1 типу (див. табл. 4).

Наші дослідження показали, що абсолютна кількість еритроцитів, тромбоцитів, нейтрофілів, лімфоцитів (у тому числі $CD4^+$ *T*-клітин), моноцитів збільшилася у пацієнтів, які отримували високі дози нуклексу (1,5 г/добу). Це могло відбуватися через активацію двох паростків кістково-мозкового кровотворення — мієлоїдного і лімфоїдного. Логічно припустити, що ці клони не стимулювалися окремо, але зросли завдяки стимуляції гемопоетичних стовбурових клітин (ГСК), які є спільними попередниками для цих ліній.

Поширення і самооновлення ГСК залежить від факторів росту. Один з ключових чинників самооновлення і розвитку ГСК є фактор стовбурових клітин (ФСК), який виробляється стромальними клітинами. Останні також продукують ІЛ-7, який підтримує кількість і функціональну здатність *T*-лімфоцитів периферичної крові [10, 17]. Препарати РНК можуть впливати на взаємодію стромальних клітин і ГСК одним із трьох способів — стимуляцією продукції ФСК, який зв'язується рецепторною тирозинкіназою ГСК, подальшою передачею сигналу і генною транскрипцією. Це припущення необхідно з'ясувати в подальших дослідженнях.

Після вживання препарату в зменшеній дозі (0,25 г/добу) впродовж трьох місяців параметри клітин крові поступово знижувалися до вихідного рівня. Тільки популяція $CD4^+$ *T*-клітин залишалася вище вихідного рівня до кінця лікування. Це явище є корисним для ВІЛ-інфікованих людей, тому що завдяки йому може підтримуватися певний рівень імунітету протягом тривалого часу. Цей ефект можна пояснити активацією стромальних клітин, які здатні виробляти ІЛ-7, що є важливим як для підтримки числа, так і функції *T*-лімфоцитів у периферичній крові. Такий цитопротективний ефект нуклексу стосовно $CD4^+$ *T*-лімфоцитів можна пояснити іншими впливами малих молекулярних фракцій РНК — зростанням пластичних можливостей лімфоцитів і зниженням процесів активації і апоптозу через зниження рівня *TNF-α* і ІЛ-10. Зв'язок між апоптозом $CD4^+$ *T*-лімфоцитів та впливом *TNF-α* і ІЛ-10 показано в деяких дослідженнях [13, 18]. Зниження рівня саме цих цитокінів було виявлено в наших дослідженнях.

Нами встановлено, що відбулося підвищення рівня ІЛ-2, що вказує на відновлення функції $CD4^+$

T-клітин типу 1, тобто *T*-хелперів 1 ($Tx1$). Зростання ІЛ-2 поєднувалося зі зниженням рівня ІЛ-4, що відображало зміни в балансі $Tx1/Tx2$ на користь $Tx1$. Останні є ключовими клітинами в стимуляції специфічного *T*-клітинного імунітету, а $Tx2$ — гуморального. В імунопатогенезі СНІДу та опортуністичних захворювань важливим є втрата саме *T*-клітинної ланки імунітету. Тому зростання балансу $Tx1/Tx2$ є корисним для відновлення нормальної функції імунної системи і захисту організму від опортуністичних мікроорганізмів. Відомо, що ІЛ-4 має багато біологічних властивостей, включаючи активацію проліферації *B*- і *T*-клітин, диференціювання *B*-клітин у плазматичні клітини. Він є ключовим регулятором гуморального адаптивного імунітету. ІЛ-4 стимулює клас *B*-клітин до вироблення *IgE*, посилює презентацію головного комплексу гістосумісності II класу. ІЛ-4 знижує кількість $Tx1$, макрофагів, дендритних клітин, продукцію ІЛ-12, γ -інтерферону [14]. Таким чином, підвищений рівень ІЛ-4 може створити умови для розвитку імунодефіциту і втрати контролю над мікробними опортуністами.

Наше дослідження показало не тільки підвищення рівня $CD4^+$ *T*-лімфоцитів, але й зниження вірусного навантаження. Цей факт свідчить про наявність певного протівірусного ефекту нуклексу. Деякі дослідники показали, що малі РНК, введені в $CD4^+$ *T*-лімфоцити, знижують експресію хемокінового рецептора *CCR5* [8]. Це явище попереджує проникнення ВІЛ-1 в клітину. Надалі необхідно вивчити вплив нуклексу на експресію *CCR5* на поверхні $CD4^+$ *T*-лімфоцитів.

За останній час значний прогрес зроблено в стовбурово-клітинних підходах до лікування ВІЛ-інфекції. В ідеалі, успіх стратегії буде полягати в імуноному видаленні вірусу з організму та довготривалому відновленні імунної відповіді для успішної боротьби зі щоденними оточуючими антигенами. Два недавніх дослідження ілюструють як нові успіхи в стовбурово-клітинних підходах можуть сприяти їх клінічному використанню: перше показує, як масштабні генно-терапевтичні випробування можуть бути виконані у звичайний репродукційний спосіб (отримання нечутливих до ВІЛ лімфоцитів зі стовбурових клітин, які мають генетично зумовлену стійкість до ВІЛ) та інше, яке ґрунтується на застосуванні багатопланового підходу із застосуванням лентівірусних векторів для генної терапії [15]. Оскільки нуклеус ймовірно володіє стимулювальним впливом на стовбурові клітини, його застосування можна розглядати як один із способів стовбурово-клітинного підходу в терапії ВІЛ-інфікованих осіб та інших захворювань.

Список використаної літератури

1. Драннік Г. М., Прилуцький О. С., Бажора Ю. І. та ін. Клінічна імунологія і алергологія. — К.: Здоров'я, 2006. — 888 с.
2. Нуклекс: інструкція для медичного застосування препарату / Затверджена 01.09. 2010 р. Наказом МОЗ України № 752.
3. 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. Опубл. 17.05.2004. — Бюл. № 5.
4. 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.
5. 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.
6. Фролов В. М., Соцька Я. А., Круглова О. В., Ткачук З. Ю. Вплив противірусного препарату нуклексу на показники клітинної ланки імунітету у хворих на хронічний вірусний гепатит С // Український морфологічний альманах. — 2012. — 10, № 1. — С. 99-105.
7. Юнкеров В. І., Григорьев С. Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. — СПб.: ВМА, 2002. — 266 с.
8. Achour L., Scott M. G., Shirvani H. et al. CD4-CCR5 interaction in intracellular compartments contributes to receptor expression at the cell surface // *Blood*. — 2009. — 113, № 9. — P. 1938-1947.
9. Blankson J. N. Control of HIV-1 replication in elite suppressors // *Discovery medicine*. — 2010. — 9. — P. 261-266.
10. Broudy V. C. Stem cell factor and hematopoiesis // *Blood*. — 1997. — 90, № 4. — P. 1345-1364.
11. Douek D. C., Roederer M., Koup R. A. Emerging concepts in the immunopathogenesis of AIDS // *Annu. Rev. Med.* — 2009. — 60. — P. 471-484.
12. Dykyj B., Tkachyk Z., Gryzhak I. et al. The action of preparation "Nuclex" on virologic and immunological indexes in HIV-infected persons // *Sepsis*. — 2011. — 4, № 1. — P. 103-104.
13. Gaur U., Aggarwal B. B. Regulation of proliferation, survival and apoptosis by members of the TNF superfamily // *Biochem. Pharmacol.* — 2003. — 66, № 8. — P. 1403-1408.
14. Hershey G. K., Friedrich M. F., Esswein L. A. et al. The association of atopy with a gain-of-function mutation in the alpha subunit of the interleukin-4 receptor // *N. Engl. J. Med.* — 1997. — 337, № 24. — P. 1720-1725.
15. Kitchen S. G., Zack J. A. Stem cell-based approaches to treating HIV infection. HIV reservoirs: from pathogenesis to drug development // *Current Opinion in HIV & AIDS*. — 2011. — 6, № 1. — P. 68-73.
16. Lévy J. A. HIV pathogenesis and long-term survival // *AIDS*. — 1993. — 7, № 11. — P. 1401-1410.
17. McNiece I. K., Briddell R. A. Stem cell factor // *J. Leukocyte Biol.* — 1995. — 58. — P. 14-22.
18. Said E. A., Dupuy F. P., Trautmann L. et al. Programmed death induced interleukin-10 production by monocytes impairs CD4⁺ T cell activation during HIV infection // *Nat. Med.* — 2010. — 16, № 4. — P. 452-459.
19. Sauce D., Larsen M., Fastenackels S. et al. HIV disease progression despite suppression of viral replication is associated with exhaustion of lymphopoiesis // *Blood*. — 2011. — 117. — P. 5142-5151.
20. Zuckerman A. J. Principles and practice of clinical virology: 6th ed. — John Wiley & Sons, 2009. — 1042 p.

Одержано 3.04.2014

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПРЕПАРАТА РИБОНУКЛЕИНОВОЙ КИСЛОТЫ ПРИ ИММУНОРЕАБИЛИТАЦИИ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЛИЦ

И. Г. Грижак, Б. М. Дикий, Л. В. Ткачук*, З. Ю. Ткачук*

Ивано-Франковский медицинский университет МЗ Украины, 76000 Ивано-Франковск

*Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины, 03143 Киев

Обследовано 30 ВИЧ-инфицированных лиц (18 мужчин и 12 женщин), которые в течение 6 мес вместо антиретровирусной терапии принимали разные дозы препарата нуклекс (рибонуклеиновая кислота). После лечения у пациентов отмечено дозозависимое повышение количества эритроцитов, лейкоцитов, моноцитов, тромбоцитов, лимфоцитов и субпопуляции CD4⁺ T-лимфоцитов в периферической крови. При этом уровень интерлейкина-2 повышался, а уровень интерлейкина-4, интерлейкина-10, фактора некроза опухоли-альфа снижался. В течение лечения вирусная нагрузка ВИЧ постепенно уменьшалась, но неопределяемого уровня достигнуто не было. Иммунологические и антивирусные эффекты были более выраженными при употреблении препарата в дозах 0,75 и 1,5 г/сут, чем 0,5 и 0,25 г/сут.

EFFICACY OF RIBONUCLEIC ACID PREPARATION IN IMMUNE REHABILITATION OF HIV-POSITIVE PERSONS

I. G. Hryzhak, B. M. Dikiy, L. V. Tkachuk*, Z. Yu. Tkachuk*

Ivano-Frankivsk Medical University Ministry of Health Ukraine, 76000 Ivano-Frankivsk

*Institute of Molecular Biology and Genetics NAS Ukraine, 03143 Kyiv

The results of investigation of 30 HIV-positive subjects (18 men and 12 women), who instead of antiretroviral therapy for 6 months were on different doses of Nuclex (ribonucleic acid), revealed a dose-dependent increase in the number of erythrocytes, leucocytes, monocytes, platelets, lymphocytes and subpopulation of CD4⁺ T- lymphocytes in the peripheral blood. In addition, the level of interleukin-2 increased, and those of interleukin-4, interleukin-10, tumor necrosis factor alpha decreased. During treatment the viral load of HIV gradually decreased, but no undetermined level was reached. Immunological and antiviral effects were more pronounced when the drug was used in the doses of 0.5 and 1.5 g/day vs. 0.5 and 0.25 g/day.