

## ДИНАМІКА ПРОЗАПАЛЬНИХ ТА ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У КРОВІ ХВОРИХ З СИНДРОМОМ ХРОНІЧНОЇ ВТОМИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОГО ПРЕПАРАТУ НУКЛЕІНАТУ

Фролов В.М., Пересадін М.О., Круглова О.В.

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

**Фролов В.М., Пересадін М.О., Круглова О.В.** Динаміка прозапальних та протизапальних цитокінів у крові хворих з синдромом хронічної втоми при застосуванні імуномодуючого препарату нуклеїнату // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 1. – С. 142-145.

Вивчені показники цитокінового профілю крові (ЦПК) у хворих з синдромом хронічної втоми (СХВ) при застосуванні нуклеїнату. Встановлено, що застосування у комплексі лікування хворих на СХВ, імуноактивного препарату нуклеїнату обумовило позитивну динаміку клінічних та імунологічних показників, в тому числі ЦПК, що свідчить про патогенетичну обґрунтованість використання цього препарату в лікуванні хворих з СХВ.

**Ключові слова:** синдром хронічної втоми, цитокіновий профіль крові, нуклеїнат, імунокорекція.

**Фролов В.М., Пересадін Н.А., Круглова О.В.** Динамика провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в крови больных с синдромом хронической усталости при применении иммуномодулирующего препарата нуклеината // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Том 9, № 1. – С.142-145.

Были изучены цитокинового профиля крови у больных с синдромом хронической утомляемости (СХУ) при применении нуклеината. Установлено, что применение в комплексе лечения больных с СХУ, иммуноактивного препарата нуклеината обусловило позитивную динамику клинических и иммунологических показателей цитокинового профиля крови, что свидетельствует о патогенетической обоснованности использования данного препарата в лечении больных СХУ.

**Ключевые слова:** синдром хронической усталости, цитокиновый профиль крови, нуклеинат, иммунокоррекция.

**Frolov V.M., Peresadin N.A., Kruglova O.V.** The dynamic of proinflammatory and anti-inflammatory cytokines at blood of the patients with chronic fatigue syndrome at using of nucleinas // Украинский морфологический альманах. – 2011. – Том 9, № 1. – С. 142-145.

Blood cytokines profile (BCP) at the patients with chronic fatigue syndrome (CFS) at nucleinas application was detected. It was set that immunoactive preparation nucleinas application is in the complex of treatment of the patients with CFS stipulated the positive dynamics of clinical and immunological indexes such blood cytokines profile that that testifies to nosotropic validity of the use that preparation in treatment of the patients with CFS.

**Key words:** chronic fatigue syndrome, blood cytokines profile, nucleinas, immunocorrection.

**Вступ.** Синдром хронічної втоми (СХВ) – це вельми розповсюджена в сучасних умовах межева психопатологічна патологія, що в клінічному плані характеризується наявністю постійного відчуття втомленості, що не лише тривало зберігається але навіть посилюється та супроводжується зниженням розумової та фізичної працездатності, субфебрилітетом, збільшенням та чутливістю при пальпації шийних лімфатичних вузлів (симптом Дранніка-Фролова), нерідко розвитком соматоформних депресивних реакцій на тлі симптомокомплексів астено-невротичного або психовегетативного регістрів [2, 3, 9, 19]. Дані сучасних клініко-епідеміологічних досліджень свідчать, що захворюваність на СХВ особливо поширена у мегаполісах та в регіонах з екологічно несприятливою ситуацією, що характеризується високим рівнем забруднення довкілля відходами великих промислових підприємств та іншими хімічно небезпечними речовинами (ксенобіотиками) або радіонуклідами (внаслідок сумно відомої аварії на Чорнобильській АЕС), які негативно впливають на стан імунної системи та хромосомний апарат клітин і обумовлюють формування ВІДС та цитогенетичних порушень [4, 13-15]. Відомо, що СХВ часто виникає після перенесеної вірусної або вірусно-бактеріальної інфекції і тому в англомовній літера-

турі нерідко йменується "післяінфекційним синдромом хронічної втоми" [18]. При розгляді соціальних особливостей цієї патології було встановлено, що СХВ частіше реєструється у осіб молодого, найбільш працездатного віку, особливо жінок, які хворіють в 3-4 рази частіше, ніж чоловіки [19]. У клінічному відношенні при СХВ можна виділити дві групи симптомів: з одного боку такі, що можуть вважатися характерними для загострення хронічної інфекції (субфебрилітет, збільшення та чутливість підщелепних та задньошийних лімфовузлів, помірно виражений загальнотоксичний синдром) та з другого боку, симптоми, які вважаються притаманними межовій нервово-психічній патології (загальна слабкість, нездужання, хронічна втома, яка не проходить після досить тривалого відпочинку, збільшена емоціональна лабільність тощо) [15, 19].

Незважаючи на значну кількість робіт у сучасній літературі, відомо, що існуючі способи лікування хворих з СХВ недостатньо ефективні, та недостатньо враховують характер та напрямок імунних зсувів при даній патології [4]. Це потребує розробки раціональних підходів до терапії СХВ з обов'язковим проведенням імунокорекції та імуно-реабілітації [2, 15]. В цьому плані нашу увагу привернула перспективність використання у лікуванні

хворих на СХВ сучасного імуноактивного препарату нуклеїнату [6], зокрема його можливий вплив на показники цитокінового профілю (ЦПК) у хворих з даним межовим психопатологічним станом.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами:** робота виконувалася на підставі комплексного плану науково-дослідницьких робіт (НДР) Луганського державного медичного університету і представляє фрагмент теми НДР “Синдрому хронічної втоми та підвищеної стомлюваності в умовах великого промислового регіону: епідеміологія, патогенез, клініка, діагностика, лікування і профілактика” (№ держреєстрації 0104U003362).

**Мета роботи:** вивчення впливу нуклеїнату на динаміку прозапальних та протизапальних цитокінів у хворих з СХВ при проведенні імунотерапії даних хворих.

**Матеріали та методи дослідження.** Було обстежено 70 хворих з СХВ у віці від 25 до 50 років, з них 39 чоловіків (55,7%) та 31 жінка (44,3%). Обстежені пацієнти були розподілені на дві групи - основну (36 хворих) і зіставлення (34 особи), які були рандомізовані за віком, статтю, ступенем СХВ відповідно до класифікації Г.М. Драніка [4]. При цьому всі хворі, які були під спостереженням, постійно проживали в умовах екологічно несприятливих регіонів, зокрема Донбасу, з напруженою екологічною ситуацією, що негативно впливало на стан їхнього здоров'я й вихідний (фоновий) імунний статус пацієнтів [14].

Пацієнти, які були під наглядом, одержували симптоматичну та посиндромну терапію СХВ згідно існуючих рекомендацій [4]. Крім того, хворі основної групи додатково отримували препарат вітчизняного виробництва нуклеїнат, який призначали усередину по 2 капсули (0,5 г) 3 рази на добу протягом 20-25 днів.

Нуклеїнат – 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 [6]. Крім того, нуклеїнат володіє протизапальною (антифлогеною) активністю і пригнічує підвищену агрегацію тромбоцитів [12]. В основі

фармакотерапевтичних ефектів нуклеїнату лежать наступні метаболічні механізми: стимулювання процесів клітинного метаболізму, посилення біосинтезу ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних протеїнів та ферментів; посилення мітогенної активності клітин кісткового мозку, прискорення процесів репаративної регенерації; підвищення енергозабезпечення клітин шляхом стимулювання синтезу макроергічних сполук, зокрема АТФ; нормалізація NO-синтетазної активності, інгібування окисних процесів у клітинних біомембранах [10, 11]. Внаслідок позитивної дії нуклеїнату на метаболічні процеси на клітинному та субклітинному рівні відмічається стабілізація біомембран клітин та оптимізація окисно-відновних процесів у тканинах; підвищення продукції ендогенних ІФН та, внаслідок цього, стимулювання противірусного захисту [7, 16].

Спеціальне імунологічне дослідження включало вивчення ЦПК за рівнем про- та протизапальних цитокінів у сироватці крові методом ІФА на лабораторному обладнанні виробництва фірми Sanofi Diagnostics Pasteur (Франція), в тому числі на імуноферментному аналізаторі PR 2100 на базі імунологічної лабораторії Луганського обласного центру по боротьбі та профілактиці СНІД. Концентрацію цитокінів (ФНП $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10) у крові визначали за допомогою сертифікованих в Україні реагентів виробництва ТОВ „Протейновий контур” (ProCon) (РФ – СПб) [8].

Статистичну обробку одержаних результатів досліджень здійснювали на персональному комп'ютері AMD Athlon 3600 за допомогою дисперсійного аналізу з використанням пакетів ліцензійних програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof і Statistica, при цьому враховували принципи використання статистичних методів у клінічних випробуваннях лікарських препаратів [17].

**Отримані результати та їх обговорення.** У результаті проведених імунологічних досліджень до початку лікування осіб, хворих на СХВ, було встановлені вірогідні порушення з боку показників ЦПК, що були однотипові в обох групах обстежених, які знаходилися під наглядом – основній та зіставлення (табл. 1).

**Таблиця 1.** ЦПК хворих на СХВ до початку проведення лікування (M $\pm$ m)

Показники	Норма	Групи хворих на СХВ		P
		основна (n=36)	зіставлення (n=34)	
ФНП $\alpha$ , пг/мл	5,45 $\pm$ 0,25	10,6 $\pm$ 0,4***	10,3 $\pm$ 0,5***	>0,05
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	8,58 $\pm$ 0,36	16,7 $\pm$ 0,6***	16,3 $\pm$ 0,5***	>0,05
ІЛ-10, пг/мл	1,25 $\pm$ 0,06	1,55 $\pm$ 0,07*	1,53 $\pm$ 0,05*	>0,05
ФНП $\alpha$ / ІЛ-10	4,36 $\pm$ 0,04	6,8 $\pm$ 0,07**	6,7 $\pm$ 0,09**	>0,05
ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-10	6,86 $\pm$ 0,06	10,7 $\pm$ 0,19**	10,6 $\pm$ 0,2**	>0,05
ІЛ-2, пг/мл	20,6 $\pm$ 1,6	43,6 $\pm$ 1,8***	42,8 $\pm$ 2,0***	>0,05
ІЛ-4, пг/мл	46,5 $\pm$ 1,9	57,5 $\pm$ 1,2*	57,2 $\pm$ 1,3*	>0,05
ІЛ-2/ІЛ-4	0,44 $\pm$ 0,04	0,76 $\pm$ 0,04	0,75 $\pm$ 0,05	>0,05

**Примітки:** в табл. 1, 3 вірогідність різниці стосовно норми: \* - при P<0,05, \*\* - P<0,01, \*\*\* - P<0,001; стовпчик P – вірогідність розбіжностей між відповідними показниками основної групи та групи зіставлення.

Так, в основній групі хворих на СХВ концентрація ФНП $\alpha$  у крові до лікування була вище нор-

ми у осіб основної групи в 1,94 рази (P<0,001) та досягала значення в середньому (10,6 $\pm$ 0,4) пг/мл, а

у осіб групи зіставлення – в 1,88 рази ( $P < 0,001$ ), дорівнюючи  $(10,3 \pm 0,5)$  пг/мл. Рівень ІЛ-1 $\beta$  до початку лікування перевищував значення норми в середньому в 1,95 рази ( $P < 0,001$ ), складаючи при цьому в середньому  $(16,7 \pm 0,6)$  пг/мл, а у групі зіставлення – в 1,9 рази ( $P < 0,001$ ), дорівнюючи при цьому в середньому  $(16,3 \pm 0,5)$  пг/мл. Концентрація цитокіну ІЛ-10 була збільшена у 1,24 рази відносно норми у основній групі та в 1,22 рази у групі зіставлення ( $P < 0,05$ ). До початку проведення лікування коефіцієнти, які відображають співвідношення цитокінів у крові з прозапальною та протизапальною активністю, були підвищеними. Так, кратність збільшення коефіцієнту ФНП $\alpha$ /ІЛ-10 відносно норми складала в середньому в 1,56 рази в основній групі ( $P < 0,01$ ) та в 1,53 рази – в групі зіставлення ( $P < 0,01$ ), ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-10 в основній групі 1,56 рази ( $P < 0,01$ ), в групі зіставлення – в 1,54 рази ( $P < 0,01$ ), коефіцієнт ІЛ-2/ІЛ-4 – в 1,73 рази в основній групі ( $P < 0,01$ ) та в 1,7 рази – в групі зіставлення ( $P < 0,01$ ). Вміст ІЛ-2 у пацієнтів основної групи дорівнював  $(43,6 \pm 1,8)$  пг/мл, що перевищувало значення норми для даного показника в середньому у 2,1 рази ( $P < 0,001$ ). В групі зіставлення концентрація ІЛ-2 до початку проведення лікування перевищувала значення норми

для даного показника у середньому в 2,07 рази ( $P < 0,001$ ) та складала при цьому  $(42,8 \pm 2,0)$  пг/мл. До початку проведення лікування у обстежених хворих на СХВ, концентрація ІЛ-4 була збільшена у середньому в 1,24 рази у основній групі ( $P < 0,05$ ) і складала при цьому  $(57,5 \pm 1,2)$  пг/мл, в групі зіставлення кратність підвищення цього показника складала в 1,23 рази стосовно норми ( $P < 0,05$ ) та він дорівнював  $(57,2 \pm 1,3)$  пг/мл. Таким чином, як свідчать отримані дані, у хворих на СХВ до початку лікування відмічалися зсуви з боку прозапальних та протизапальних цитокінів у сироватці крові.

При повторному проведенні імунологічного обстеження після завершення лікування було встановлено, що в основній групі (яка додатково отримувала сучасний імуноактивний препарат нуклеїнат) мала місце чітка позитивна динаміка проаналізованих показників цитокінового профілю крові, що характеризувалася зниженням концентрації прозапальних цитокінів (ФНП $\alpha$  та ІЛ-1 $\beta$ ) на фоні помірною зменшення вмісту протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10), у зв'язку з чим коефіцієнти ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-10 та ФНП $\alpha$ /ІЛ-10 підвищувалися до верхньої межі норми (табл. 2).

**Таблиця 2.** ЦПК осіб, хворих на СХВ після завершення лікування ( $M \pm m$ )

Показники	Норма	Групи обстежених		P
		основна (n=36)	зіставлення (n=34)	
ФНП $\alpha$ , пг/мл	$5,45 \pm 0,25$	$5,73 \pm 0,3$	$7,9 \pm 0,4^{**}$	$< 0,01$
ІЛ-1 $\beta$ , пг/мл	$8,58 \pm 0,36$	$9,1 \pm 0,4$	$12,4 \pm 0,5^{**}$	$< 0,01$
ІЛ-10, пг/мл	$1,25 \pm 0,06$	$1,28 \pm 0,03$	$1,43 \pm 0,04^*$	$< 0,05$
ФНП $\alpha$ / ІЛ-10	$4,36 \pm 0,04$	$4,47 \pm 0,04$	$5,55 \pm 0,05^*$	$< 0,05$
ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-10	$6,86 \pm 0,06$	$7,1 \pm 0,05$	$8,67 \pm 0,06^*$	$< 0,05$
ІЛ-2, пг/мл	$20,6 \pm 1,6$	$20,9 \pm 1,8$	$36,5 \pm 2,0^{**}$	$< 0,01$
ІЛ-4, пг/мл	$46,5 \pm 1,9$	$47,4 \pm 1,1$	$53,9 \pm 1,2^*$	$< 0,05$
ІЛ-2/ІЛ-4	$0,44 \pm 0,04$	$0,44 \pm 0,02$	$0,68 \pm 0,03^{**}$	$< 0,01$

Так, як відображено у таблиці 2, концентрація ФНП $\alpha$  у крові осіб основної групи на момент завершення лікування дорівнювала в середньому –  $(5,73 \pm 0,3)$  пг/мл ( $P > 0,05$ ), що вірогідно від норми не відрізнялося, рівень ІЛ-1 $\beta$  –  $(9,1 \pm 0,4)$  пг/мл ( $P > 0,05$ ), ІЛ-10 –  $(1,28 \pm 0,03)$  пг/мл ( $P > 0,05$ ), рівень ІЛ-2 складав в середньому  $(20,9 \pm 1,8)$  пг/мл, вміст ІЛ-4 –  $(47,4 \pm 1,1)$  пг/мл ( $P > 0,05$ ). Зниження індексів ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-10, ІЛ-2/ІЛ-4 та ФНП $\alpha$ /ІЛ-10 свідчило про нормалізацію співвідношення між прозапальними та протизапальними цитокінами у основній групі осіб, які додатково отримували нуклеїнат.

У групі зіставлення мала місце незначна тенденція до відновлення показників ЦПК, однак суттєво менша, ніж у осіб основної групи. Тому після завершення курсу лікування у обстежених цієї групи показники ЦПК суттєво відрізнялися як відносно норми, так і відносно відповідних показників основної групи. Так, вміст ФНП $\alpha$  в осіб групи зіставлення в цей період обстеження залишався у 1,45 рази вище норми ( $P < 0,01$ ), концентрація ІЛ-1 $\beta$  – також в 1,45 рази вище норми ( $P < 0,01$ ), вміст ІЛ-10 в крові осіб групи зіставлення залишався в 1,14 рази

вище норми ( $P < 0,05$ ), рівень ІЛ-2 – в 1,77 рази ( $P < 0,01$ ), концентрація ІЛ-4 в осіб групи зіставлення на момент завершення курсу лікування залишалася вище нормальних значень у 1,14 рази ( $P < 0,05$ ), коефіцієнт ФНП $\alpha$ /ІЛ-10 – в 1,27 рази вище норми ( $P < 0,05$ ), коефіцієнт ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-10 у осіб групи зіставлення на момент завершення лікування був в 1,26 рази ( $P < 0,05$ ), ІЛ-2/ІЛ-4 – в 1,55 рази ( $P < 0,05$ ) та. Отже, після завершення курсу лікування за допомогою нуклеїнату в основній групі відмічається практично повна нормалізація ЦПК.

Отже, отримані результати дозволяють вважати патогенетично обґрунтованим застосування імуноактивного препарату нуклеїнату в комплексі лікування хворих на СХВ. Встановлено, що застосування нуклеїнату сприяє нормалізації ЦПК таких осіб. Це має патогенетичне значення в плані відновлення показників імунологічного гомеостазу, що забезпечує зменшення ймовірності подальшого прогресування даного межового психопатологічного стану.

**Висновки:**

1. При проведенні імунологічного дослідження у хворих на СХВ, до початку лікування

було виявлено концентрація ФНП $\alpha$  у крові до лікування була вище норми у осіб основної групи в 1,94 рази, а у осіб групи зіставлення – в 1,88 рази, рівень ІЛ-1 $\beta$  до початку лікування перевищував значення норми в середньому в 1,95 рази, а у групі зіставлення – в 1,9 рази, концентрація ІЛ-10 була збільшена у 1,24 рази відносно норми у основній групі та в 1,22 рази у групі зіставлення. Вміст ІЛ-2 у пацієнтів основної групи перевищував значення норми в середньому у 2,1 рази, в групі зіставлення - в 2,07 рази; концентрація ІЛ-4 була збільшена у середньому в 1,24 рази у основній групі, в групі зіставлення в 1,23 рази стосовно норми.

2. До початку проведення лікування коефіцієнти, які відображають співвідношення цитокінів у крові з прозапальною та протизапальною активністю, були підвищеними: ФНП $\alpha$ /ІЛ-10 - в середньому в 1,56 рази в основній групі та в 1,53 рази – в групі зіставлення, ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-10 в основній групі 1,56 рази, в групі зіставлення – в 1,54 рази, коефіцієнт ІЛ-2/ІЛ-4 – в 1,73 рази в основній групі та в 1,7 рази – в групі зіставлення.

3. Використання у комплексі лікування хворих на СХВ, імуноактивного препарату нуклеїнату обумовило позитивну динаміку клінічних та імунологічних показників у хворих основної групи.

4. У хворих групи зіставлення, не зважаючи на деяку позитивну динаміку, на момент завершення лікування вивчені імунологічні показники залишалися вірогідно вище норми: вміст ФНП $\alpha$  у 1,45 рази, концентрація ІЛ-1 $\beta$  – в 1,45 рази, вміст ІЛ-10 - в 1,14 рази, концентрація ІЛ-4 - у 1,14 рази, коефіцієнт ФНП $\alpha$ /ІЛ-10 – в 1,27 рази та ІЛ-1 $\beta$ /ІЛ-10 - в 1,26 рази стосовно норми.

5. Виходячи з отриманих даних, можна вважати патогенетично обґрунтованим, доцільним та клінічно перспективним використання у комплексній терапії хворих на СХВ, імуноактивного препарату нуклеїнату, оскільки при цьому досягається прискорення нормалізації клініко-біохімічних показників.

6. Перспективою подальших досліджень є продовження вивчення ефективності застосування сучасного імуноактивного препарату нуклеїнату при лікуванні хворих на СХВ, зокрема його можливий вплив на продукцію цитокінів в тестах *in vitro*.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Андріюк Л.В. Від нуклеїнових кислот до препарату нуклеїнат / Л.В. Андріюк // Здоров'я України // 2007. - № 17 (174). - С. 54-55.
2. Волошин О.І. Синдром хронічної втоми: діагностичні та фітотерапевтичні лікувально-профілактичні аспекти / О.І. Волошин, О.В. Пішақ, В.Л. Васюк // Фітотерапія. - 2005. - № 1. - С. 3 – 10.
3. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и алергология / Г.Н. Дранник. - [4-е изд.]. - Киев, Полиграф Плюс, 2010. - С. 168-173.
4. Дранник Г.Н. Иммунокоррекция и иммунореабилитация при синдроме хронической усталости и иммунной дисфункции / Г.Н. Дранник, В.М. Фролов

// Иммунология та алергология. - 2005. - № 3. - С. 72-73.

5. Земсков А.М. Иммунокорректирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение / А.М. Земсков, В.Г. Передерий, В.М. Земсков. - Київ: Здоров'я, 1994. - 232 с.

6. Нуклеїнат. Інструкція до клінічного застосування. Затверджена Наказом МОЗ України від 18.08.2006 р., № 573.

7. Опыт применения препарата «Нуклеинат» в лечении часто болеющих воспалительными заболеваниями органов дыхания // Ж.Д. Семидокая, Т.В. Бездетко, И.А. Чернякова, Т.Ю. Химич // Иммунология та алергология. - 2007. - № 2. - С. 68-69.

8. Тест системы ProCon ІЛ1 $\beta$  (ІЛ-1 $\beta$ ), TNF $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), ІЛ4 (ІЛ-4), ІЛ10 (ІЛ-10) [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <http://www.protc.spb.ru/russian.html>.

9. Тихонова С.О. Синдром хронічної втоми: огляд проблеми та перспективні напрямки лікування / С.О. Тихонова, Г.І. Квітчат, О.О. Гайдукова // Вісник фармації. - 2007. - № 2. - С. 75-78.

10. Ткачук З.Ю. Вивчення мембраностабілізуювальної і протизапальної дії дріжджової РНК *in vivo* та *in vitro* / З.Ю. Ткачук, В.В. Ткачук, А.В. Ткачук // Біополімери і клітина. - 2006. - Т. 22, № 2. - С. 109-115.

11. Ткачук З.Ю. Вплив препаратів дріжджової РНК на проліферацію стовбурових клітин кісткового мозку мишей при сингенній трансплантації / З.Ю. Ткачук, Т.Г. Яковенко // Доповіді Національної академії наук України. - 2006. - № 12. - С. 161-166.

12. Ткачук З.Ю. Вивчення протизапальної дії препаратів нуклеїнових кислот на моделі агрегації тромбоцитів *in vitro* / З.Ю. Ткачук, А.В. Ткачук, В.В. Ткачук // Вісник фармакології та медицини. - 2010. - № 5. - С. 44-48.

13. Фролов В.М. Эпидемиологические и клинико-цитогенетические аспекты синдромов повышенной утомляемости и хронической усталости / В.М. Фролов, Г.Н. Дранник, И.Р. Бариляк // Архив психиатрии. - 1998. - № 1 (16). - С. 46 – 62.

14. Фролов В.М. Проблемы иммуноэкологии: от синдрома повышенной утомляемости до синдрома хронической усталости / В.М. Фролов, Г.Н. Дранник // Иммунология та алергология. - 1998. - № 1. - С. 69-81-

15. Фролов В.М. Синдром хронічної втоми: загадка та реалії / В.М. Фролов, Н.О. Удовика // Мистецтво лікування. - 2008. - № 7 (53). - С. 80-85.

16. Фролов В.М. Влияние нуклеината на состояние макрофагальной системы у больных с синдромом повышенной утомляемости / В.М. Фролов, И.В. Лоскутова, Н.А. Пересадин // Иммунология та алергология. - 2009. - № 2-3. - С. 138-141.

17. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В.И. Юнкеров, С.Г. Григорьев. - [2-е изд., доп.]. - СПб.: ВМедА, 2005. - 292 с.

18. Cleare A.J. Contrasting neuroendocrine responses in depression and chronic fatigue syndrome / A.J. Cleare, J. Bearn, T. Allain // J. Affect. Disord. - 1995. - V. 34, № 4. - P. 283-289.

19. Fukuda K. The chronic fatigue syndrome; a comprehensive approach to its definition and study / K. Fukuda, S.E. Straus, I. Hickie // Arch. Intern. Med. - 1994. - V. 121. - P. 953-959.

Надійшла 14.11.2010 р.  
Рецензент: проф. В.І.Лузін