УДК 616.36-002.2-085.281.8.065

НОВІ ДОДАТКОВІ ЕФЕКТИВНІ ПІДХОДИ ДО КОРЕКЦІЇ ПОБІЧНОЇ ДІЇ ПРОТИВІРУСНОЇ ІНТЕРФЕРОНОТЕРАПІЇ ХРОНІЧНОГО ГЕПАТИТУ С*

(Огляд власних досліджень)

[1]Р.Ю. Грицко[1], Н.А. Єгоршина[2], О.Б. Ворожбит[1], Б.А. Герасун[1]

[1] Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів
[2] Медичний центр «Достомед», м. Київ

Ключові слова: побічна дія інтерферонотерапії, нуклеїнові кислоти, імунізація автолейкоцитами.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ЭФФЕКТИВНЫЕ ПОДХОДЫ К КОРРЕКЦИИ ПОБОЧНОГО ДЕЙСТВИЯ ПРОТИВОВИРУСНОЙ НТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА С*

(Обзор собственных иследований)

Р.Ю. Грицко, Н.А. Єгоршина, О.Б. Ворожбит, Б.А. Герасун

В статье приведен обзор собственных исследований авторов, посвящённых проблеме уменьшения осложнений противовирусной интерферонотерапии ХГС. Рассматриваются результаты апробации экзогенных нуклеиновых кислот, содержащихся в молочно-дрожжевом напитке, для уменьшения лейкопении, возникающей во время интерферонотерапии. С целью уменьшения аутоиммунных осложнений использовался метод внутрикожной иммунизации аутолейкоцитами. Показано, что пищевая добавка в виде молочно-дрожжевого напитка с высоким содержанием нуклеиновых кислот сдерживает развитие лейкопении, а иммунизация аутолейкоцитами способствует уменьшению частоты развития и тяжести течения медикаментозных осложнений в виде аутоиммунных процессов.

Ключевые слова: побочное действие интерферонотерапии, иммунизация аутолейкоцитами, экзогенные нуклеиновые кислоты.

* Примітка. 1-й розділ статті, що стосується призначення імунокорегуючого молочно-дріжджового напою з високим вмістом нуклеїнових кислот хворим на ХГС, є продовженням статті «Клінічне застосування імунокорегуючого молочного бактеріально-дріжджового напою з високим вмістом нуклеїнових кислот» // Гепатологія. – 2013. - № 4. С. 49-60.

ADDITIONAL EFFICIENT APPROACH TO CORRECTING SIDE EFFECTS OF ANTIVIRAL INTERFERON THERAPY IN CHRONIC HEPATITIS C*

(Overview of their research)

R.Y. Hrytsko, N.A. Egosrhina, O.B. Vorozhbit, B.A. Gerasun

The article presents a review of the research, devoted to the problem of reducing complications of HCV antiviral interferon. The test results of the effect of exogenous nucleic acids, contained in the milk-yeast beverage, in reduction of leukopenia, occurring during interferon therapy, have been investigated. The method of intradermal immunization with autoleukocytes was applied to reduce the autoimmune complications. It has been shown that food additive in the form of milk-yeast beverage with a high content of nucleic acids inhibits the development of leukopenia, and immunization with autoleukocytes helps reduce the incidence and severity of the course of complications induced by medications in the form of autoimmune processes.

Key words: side effects of interferon therapy, immunization with autoleukocytes, exogenous nucleic acid.

Вступ. Небезпечними та поширеними побічними ефектами противірусної інтерферонотерапії хронічного гепатиту С (ХГС) вважаються пригнічення процесів кровотворення (зокрема, порушення синтезу гранулоцитів), розвиток нових або посилення існуючих патологічних автоімунних процесів та тяжкі психоневрологічні розлади. При цих ускладненнях звичайно виникає потреба у зменшенні дози або навіть припинення інтерферонотерапії [1-6].

Терапія хворих на ХГС із автоімунними процесами, зокрема кріоглобулінемією, розроблена недостатньо. Зазвичай вона передбачає, особливо при системних васкулітах, використання глюкокортикостероїдних гормонів та цитостатиків, що часто небажано або протипоказано хворим із інтенсивним вірусним навантаженням.

Відомо багато фармацевтичних препаратів, які використовують для зменшення побічної дії інтерферонотерапії, проте їх призначення потребує обережності, бо часто вони гепатотоксичні або створюють додаткове навантаження на печінку. Для усунення лейкопенії можуть призначатися препарати, які розглядаються як ендогенні стимулятори нейтропоезу [7, 8], проте на тлі печінкової недостатності може посилюватися їх побічна дія; лікування автоімунних процесів може призводити до пригнічення імунного стану.

Саме тому метою нашої роботи була розробка нових додаткових підходів до зменшення побічної дії інтерферонотерапії ХГС. Для цього ми випробовували застосування кумису із коров'ячого молока – імунокорегуючого молочно-дріжджового напою з високим вмістом нуклеїнових кис-

лот (НК) та метод внутрішньошкірної імунізації автолейкоцитами.

Приводом для використання кумису із коров'ячого молока для зменшення побічної дії інтерферонотерапії в хворих на ХГС були результати нашого багаторічного спостереження його цілющих властивостей у різних дослідах та експериментах [9–12]. Відносно внутрішньошкірної імунізації автолейкоцитами, за нашими даними, цей метод позитивно впливає на стан автоімунних процесів [13–18].

1. Застосування імунокорегуючого молочно-дріжджового напою з високим вмістом нуклеїнових кислот (НК) для послаблення розвитку лейкопенії, зумовленої негативним впливом інтерферонотерапії на процеси кровотворення у хворих на хронічний гепатит С.

Загальні уявлення про цілющий вплив молочно-дріжджового напою із значним вмістом НК – кумису із знежиреного коров'ячого молока — та експерименти і різні досліди, що свідчать про широкий спектр його імуностимулюючого впливу, описані раніше (Клінічне застосування імунокорегуючого молочного бактеріально-дріжджового напою з високим вмістом нуклеїнових кислот // Гепатологія. – 2013. - № 4. – С. 49-60.).

Результати дослідів, що свідчать про позитивний цілющий вплив молочно-дріжджового напою, зокрема на стан кровотворення, стали підставою для випробування кумису із коров'ячого молока в якості харчової добавки для хворих на ХГС, особливо під час противірусної інтерферонотерапії.

У наших спостереженнях було встановлено, що призначення харчової добавки сповільнює розвиток лейкопенії, зумовленої противірусною інтерферонотерапією ХГС, шляхом позитивного впливу на синтез гранулоцитів, особливо в тих пацієнтів, які починали вживати кумис за 2–3 тижні до початку противірусної терапії. Так, у 28 хворих на ХГС (HCV 1 генотипу), які отримували ПЕГ ІФН у дозі 120–150 мкг/тиждень та рибавірин у дозі 1000-1200 мг/добу, на 12 тижні лікування середня кількість лейкоцитів становила $4{,}6\pm0{,}8\times10^9$/л, у той час як у контрольній групі з 20 хворих – $3{,}8\pm0{,}91{,}8\times10^9$/л. Важливо, що за час лікування у дослідній групі хворих лейкопенія з кількістю клітин $< 3{,}0\times10^9$/л була зареєстрована в 3-х пацієнтів (10,7%), у контрольній групі такий показник був в 11-ти пацієнтів (55%).

Навіть помірне зменшення кількості лейкоцитів негативно впливає на стан хворого, все ж при ХГС особливе значення надається частоті тих показників, які потребують корекції дози інтерферону. Так, у дослідній групі лише в одного хворого лейкопенія становила $1{,}9\times10^9$/л, нижче показників не було. У 2-х хворих кількість клітин після 6 та 7 місяців інтерферонотерапії зменшилась до $2–2{,}5\times10^9$/л, проте подальшого погіршення не відбувалося, ці показники утримувались до закінчення лікування. Відповідно, у цій групі хворих на ХГС лейкопенія не потребувала зменшення дози ІФН-альфа 2b. Натомість у контрольній групі в 5 пацієнтів зареєстровано зменшення кількості лейкоцитів до

рівня менше $1,5\times10^9$/л (20%; P < 0,05). Внаслідок цього 4-м пацієнтам доза ІФН-альфа 2b була зменшена, одному хворому лікування було призупинено, призначений філграстим.

Отже, хоча у частини хворих на ХГС, незважаючи на отримання НК, лейкопенія виникала, вона не доходила до межі, що потребує корекції дози або припинення противірусної терапії. Зрозуміло, що у більшій групі хворих результати можуть відрізнятися, не виключається загроза критичного зменшення кількості лейкоцитів, проте така ймовірність є значно меншою, ніж у пацієнтів, які не отримують екзогенних НК.

Пацієнти вживали „кумис" охоче, рекомендували харчову добавку членам родини. Певне психологічне значення мало те, що це харчовий продукт, а не фармакологічний препарат; до того ж він значно дешевший і відповідно доступніший, ніж фармакологічні препарати. Важливе значення має й те, що, окрім високого вмісту рибонуклеїнової кислоти, до складу напою входить повний набір незамінних амінокислот, глутамінова кислота (до 6 г/л), набір вітамінів групи В (включаючи фолієву та оратову кислоти), інозинова кислота, усі компоненти знаходяться в оптимальному співвідношенні. Препарат містить й інші біологічно активні компоненти, в тому числі холінліпотропний фактор. Позитивну роль відіграють і особливості мікрофлори напою [11]. Ймовірно саме з цим пов'язане те, що у хворих дослідної групи не спостерігалися диспепсичні розлади, які періодично виникали у частини пацієнтів з контрольної групи (25%).

Отже, кумис із знежиреного коров'ячого молока доцільно призначати для зменшення розвитку лейкопенії та попередження диспепсичних розладів, що виникають у хворих на ХГС, особливо на тлі противірусної терапії.

Внутрішньошкірна імунізація автолейкоцитами

Імунізацію автолейкоцитами можна розглядати як своєрідний персоніфікований спосіб клітинної терапії, що є перспективним напрямком лікування автоімунних захворювань. Відповідність імунізуючого фактора індивідуальним особливостям пацієнта є важливою умовою боротьби із порушенням імунологічної толерантності до власних антигенів. Хоча наукові дослідження свідчать, що не тільки гени основного комплексу гістосумісності (МНС), але й інші гени, можуть відповідати за розвиток автоімунних захворювань, використання з лікувальною метою власних клітин себе виправдовує. Тим паче, що поверхневі гени МНС контролюють імунну реакцію і встановлюють обмеження різним функціональним популяціям Т-клітин.

Використання цієї методики для послаблення побічної дії інтерферонотерапії зумовлено її позитивним впливом на стан різних автоімунних процесів [14, 16, 18]. Так, у наших спостереженнях у більшості хворих на ХГС внутрішньошкірна імунізація автолейкоцитами супроводжувалась зменшенням кількості антинуклеарних антитіл (АНА) вже при обстеженні через 72 години (табл. 1). З наведених у таблиці 1 даних видно, що у 23 хворих із титром АНА 1:80 після іму-

нізації антитіла не вдавалось виявити; в інших пацієнтів кратність зниження коливалась від 2 до 16. Лише в одного пацієнта ефект був відсутнім [13].

Подібні результати імунізації автолейкоцитами стосуються і впливу на синтез кріоглобулінів: зменшення кількості патологічних холодових білків у сироватці крові на 40% і більше зареєстровано у 82% пацієнтів [26].

У частини хворих на ХГС саме розвиток тяжкого кріоглобулінемічного васкуліту із мезангіокапілярним гломерулонефритом та неходжкінською лімфомою і є причиною летальності ще до розвитку цирозу печінки. Злоякісна гіпертензія, яка зумовлена ураженням нирок, призводить до серцевої недостатності, що також значно погіршує прогноз хвороби. Одночасно такі васкуліти проявляються ураженням інших органів та систем, зокрема шлунково-кишкового тракту, легенів, органів зору та ін. Кріоглобулінемічний синдром досить часто супроводжується артралгіями, міалгіями, ураженням периферійної (зрідка центральної) нервової системи. Оскільки кріоглобулінемічний васкуліт є наслідком автоімунного процесу, то зрозуміло, що таким хворим часто назначають імуносупресивні препарати. Проте імуносупресивна терапія сприяє посиленню реплікації вірусу, інтенсифікації запального процесу в печінці та розвитку інших ускладнень інфекційного процесу. Із вдосконаленням противірусної терапії, що побудована на використанні ПегІФН та рибавірину, імуносупресивні препарати стали призначати значно рідше. Але обмеження противірусною терапією можливе тільки при нетяжких формах васкуліту (без вираженої ниркової недостатності). У тяжких випадках (ниркова недостатність, шкірний виразково-некротичний геморагічний васкуліт) показані химерні моноклональні антитіла до CD20 антигена В-лімфоцитів. Проте, така терапія теж може призводити до посилення реплікації HCV RNA, а наступне поновлення активності В-лімфоцитів сприяє загостренню кріоглобулінемії [27].

При легких та середньоважких формах кріоглобулінемії ефективним є метод лікування внутрішньошкірною імунізацією автолейкоцитами

Таблиця 1.

Титри ANA до/через 72 години після внутрішньошкірного введення автолейкоцитів

Початкові титри АНА	Титри ANA після імунізації автолейкоцитами						
	0*	1:20	1:40	1:80	1:160	1:1280	Разом пацієнтів
1:80	23						23
1:160		18	19	3			40
1:320		12	24	8	1		45
1:640			5	4	1		10
1:1280						1	1

** - число хворих з відповідним титром ANA.*

[14]. Таку терапію доцільно проводити одночасно із противірусною, бо ефективність її зростає із зменшенням вірусного навантаження [27].

Наслідком цього у хворих було зменшення загальної слабості, покращення переносимості охолодження, послаблення зовнішніх проявів системного кріоглобулінемічного васкуліту шкіри; зменшення ниркової недостатності, артралгій та міальгії. Практично імунізація автолейкоцитами позитивно впливала на всі автоімунні процеси, включаючи і алергічні прояви.

У наших дослідженнях також встановлено, що імунізація автолейкоцитами значно зменшує продукцію антитереоїдних антитіл [18]. За даними літератури, частота виявлення антитереоїдних антитіл у хворих на ХГС досягає 40 % [6]. Хоча, сам по собі, підвищений рівень антитіл до автоантигенів щитовидної залози не є підставою для діагностики ураження щитовидної залози, він свідчить про автоімунний процес, який може привести до розвитку тиреоїдиту. Особливо швидким та інтенсивним є наростання антитіл до антигенів щитовидної залози у хворих на гепатит С, які отримують противірусну терапію, внаслідок імуномодулюючого ефекту інтерферону [28, 29].

Способи зменшення активності клітинного і гуморального імунітету по відношенню до антигенів щитовидної залози у пацієнтів без ознак тиреоїдиту практично не розроблені. Проте отримані нами дані свідчать, що імунізація автолейкоцитами позитивно впливає і на цей автоімунний процес (табл. 2). Дослідження проводилось у двох групах: обстежували пацієнтів без супутнього вірусного гепатиту (група 1) і пацієнтів із вірусним гепатитом С (група 2).

З даних наведених у таблиці 2 видно, що в результаті одноразової імунізації автолейкоцитами загальна частота зниження рівня антитіл до тиреопероксидази та тиреоглобуліну становила 100%, проте досягти повної нормалізації автоімунного процесу по відношенню до щитовидної залози у жодного хворого на ХГС не вдалося (на відміну від показників, отриманих у групі хворих без ХГС). Тим більше,

Таблиця 2.

Ефективність лікування порушеної толерантності до антигенів щитовидної залози у хворих на ХГС в час противірусної інтерферонотерапії [18]

Показник ефективності	Антитіла до тиреопероксидази		Антитіла до тиреоглобуліну	
Зменшення концентрації антитіл (в %)	Кількість хворих (N 20)	%	Кількість (N20)	%
До 20	3	15	1	5
21– 30	2	10	3	15
31-39	7	35	7	35
40-49	4	20	5	25
>50	4	20	4	20
нормалізація	0	0	0	0

запропонований спосіб все ж дозволяє зменшити загрозу розвитку автоімунного тиреоїдиту навіть на тлі інтерферонотерапії.

Встановлено, що імунізація автолейкоцитами не тільки позитивно впливає на різні автоімунні процеси, але може використовуватися для попередження їх розвитку. Саме тому, першу імунізацію автолейкоцитами ми проводимо хворим на ХГС за 2–3 тижні до початку противірусної терапії, в подальшому – 1 раз в 60-90 днів, залежно від темпів наростання вмісту кріоглобулінів, антитіл до тиреопероксидази, погіршення переносимості охолодження та інших побічних проявів інтерферонотерапії. У пацієнтів, яким у процесі лікування призначається імунізація автолейкоцитами, значно рідше виникають системні васкуліти, ниркова недостатність, поява нових автоімунних процесів. У дослідній групі з 28 пацієнтів, у яких до початку лікування не було ознак системного васкуліту, в подальшому ураження судин не спостерігалось, в той час як у контрольній групі з 20 пацієнтів у 3-х під час терапії виникли васкуліти (15%). У хворих, що імунізовані до і в процесі лікування (хоча б двічі з інтервалом у 2-3 місяці), під час інтерферонотерапії не з'являлися антитиреодні антитіла, в той час як із 10 жінок контрольної групи у 3-х через 4–7 місяців терапії виник автоімунний процес.

Ефективність автоімунної терапії по відгуках хворих є високою. Так, 90% пацієнтів відзначають покращення загального стану та переносимості холоду, послаблення (або припинення) випадання волосся під час терапії; у хворих зменшуються або зникають різні алергічні прояви. Таке реагування на процедуру сприяє зменшенню стану депресії.

Треба відмітити, що пацієнти охоче йдуть на повторну імунізацію, більше того, звертаються з проханням повторити процедуру, мотивуючи тим, що починає проходити її позитивний ефект (2-4 місяці після імунізації). Зрозуміло, оскільки причина побічної дії залишається (інтерферонотерапія продовжується), то вона не може бути стійко усунутою. Тим не менш позитивний вплив імунізації автолейкоцитами на побічний ефект інтерферонотерапії зменшує ускладнення терапії і полегшує її переносимість.

Ефективність внутрішньошкірної імунізації автолейкоцитами можна пояснити комплексним впливом автореактивних клітин на механізм імунної відповіді. Відомо, що Т-лімфоцити можуть пасивно переносити автоімунні захворювання. З цього випливає, що при внутрішньошкірному введенні автореактивні клітини можуть викликати стан активності клітинної лімфоцитарно-опосередкованої відповіді за рахунок генерації цитотоксичних лімфоцитів [30]. Важливим є і процес корекції сітки Ерне – ідіотип-антиідіотипічної регуляції імунної відповіді, що підтверджується ростом антиідіотипових антитіл в сироватці крові хворих після лейкоцитарної автоімунізації. Ще один механізм може включитися при цій імунній маніпуляції: активація CD3+, CD4+, CD25+ лімфоцитів, а також CD3+, CD8+, CD28+ лімфоцитів, од-

ночасно з блокуванням Fc-рецепторів, а також глікопротеїнових лектинових рецепторів на В-лімфоцитах [30].

Додаткове значення може мати й те, що клітини, виділені з організму та піддані найпростішим малотравмуючим маніпуляціям, частково стають для організму чужими. Ймовірно, що це певною мірою посилює імунологічне реагування, можливо за рахунок неспецифічних факторів імунітету. Може мати місце і перехресне реагування, зумовлене частковою ідентичністю антигенних структур (у дослідах in vitro антинуклеарні антитіла реагують з лімфоцитами). Так чи інакше, лише взаємодією між імунізуючими клітинами (мішень) та автоантитілами можна пояснити швидке зменшення концентрації останніх.

У периферійній крові дорослих людей наявна деяка кількість стовбурових клітин. Не виключається, що при внутрішньошкірному введенні вони можуть сприяти процесам росту та регенерації судин. У всякому разі, на таку можливість вказує динаміка відновних процесів у хворих.

Механізм імуномодулюючого впливу імунізації автолейкоцитами потребує подальшого дослідження, хоча вже сьогодні стає зрозумілим, що цей процес має значно ширший діапазон використання.

Література

1. Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. Journal of Hepatology 2014 vol. 60 j 392–420

2. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. Hepatology 2002; 36: S237–S244.

3. Soza A, Everhart JE, Ghany MG, Doo E, Heller T, Promrat K, et al. Neutropenia during combination therapy of interferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. Hepatology 2002; 36: 1273–1279.

4. Sulkowski MS, Poordad F, Manns MP, Bronowicki JP, Rajender Reddy K, Harrison SA, et al. Anemia during treatment with peginterferon Alfa-2b/ ribavirin and boceprevir: analysis from the serine protease inhibitor therapy 2 (SPRINT-2) trial. Hepatology 2013; 57: 974–984.

5. Ferri C. Mixed crioglobulinemia // Orphanet J. Dis. – 2008. – Vol. 3.– P. 25–36.

6. Tomer Y., Blackard J.T., Akeno N. Interferon alpha treatment and thyroid dysfunction // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2007. – V. 36, N 4. – P.1051–1066.

7. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncales Jr FL, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2002; 347: 975–982.

8. Hadziyannis SJ, Sette Jr H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. Ann Intern Med 2004; 140: 346–355.

9. Авторське свідоцтво СРСР 1692018 15.06.1991 та Патент 16777 України, МПК (1997.08) A61K31/00, A1 1692018, 4657647/SU. Спосіб профілактики шлунково-кишкових хвороб у свиноматок і поросят / Б.А. Герасун, В.С. Кононенко, М.М. Серванчук, Й.М. Федечко – заявл. 19.01.1989; опубл. 29.08.1997. – Бюл.4.

10. Федечко Й.М., Грицко Р.Ю., Герасун Б.А. Антиімунодепресивна дія кумису з коров'ячого молока // Лікарська справа. – 1995. – № 9-10. – с. 108-113.

11. Грицко Р.Ю. Фізіологічне обґрунтування впливу харчового біостимулятора при вторинних імунодефіцитах (можливості імунокорекції та впливу на колективний імунітет). Автореф. дис. канд. наук. – Львів, – 1997. – 22 с.

12. Грицко Р. Ю., Єгоршина Н.А., Герасун Б.А. Клінічне застосування імуномодулюючого молочного бактеріально-дріжджового напою з високим вмістом нуклеїнових кислот // Гепатологія – 2013. – № 4. – С. 49–60.

13. Герасун Б.А., Чопьяк В.В., Ворожбит О.Б. Лечение аутоиммунных нарушений при хронических гепатитах В и С с помощью иммунизации аутолейкоцитами // Мир вирусных гепатитов. – Москва, – 2006, – № 1. – С. 13–18.

14. Чоп`як В.В., Господарський І.Я., Герасун Б.А. Клінічний алгоритм надання медичної допомоги хворим на поліклоновий (змішаний) кріоглобулінемічний синдром – D 89.1. – Методичні рекомендації МОЗ України, Київ, 2006.

15. Herasun B.A., Hrytsko R.Yu. Original treatment method of frequently recurrent chronic herpetic infection caused by herpes simplex virus I and II types // Central European Journal of Immunology – 2012. – Vol. 37. – No 4. – P. 362-364.

16. Герасун Б. А., Андрейчин М. А., Ворожбит О. Б., Грицко Р. Ю., Копець Р. А., Герасун О. Б. Застосування лейкоцитів у клітинній терапії // Гепатологія. – 2012. – №2. – С.4-17.

17. Gerasun B., Kopets R., Hrytsko R., Gerasun O. Correction of fertility disorders in patients with cryoglobulinemia // Central European Journal of urology – 2013. – Vol. 66. – No 3. – P. 316-319.

18. Gerasun B. A., Holubovska O. A., Hrytsko R. Y., Zinchuk O. N., Shkurba A.V. Reduction of Hyperproduction of Thyroid Autoantibodies in Patients without Disturbance of the Thyroid Function: New Patents // Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery 2014, Vol. 8, No.2. P. 140-145

19. Фролов В. М. Застосування імуномодулятора нуклеїнат у клінічній практиці / В. М. Фролов, З. Ю. Ткачук, О. В. Круглова // Інфекційні хвороби. – Т.: Укрмедкнига, 2012, – № 4. – С. 82-90.

20. Андріюґ Л.В. Від нуклеїнових кислот до препарату «Нуклеїнат» // Здоров'я України. – 2007. – № 17 (174). – С. 54-55.

21. Земсков А.М. Иммунокоррегирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение / А.М. Земсков, В.Г. Передерий, В.М. Земсков. – Київ: Здоров'я, 1994. – 277 с

22. Фролов В. М. Сучасний вітчизняний препарат нуклеїнат – фармакологічна активність та клінічне застосування (огляд літератури та матеріали особистих досліджень) / В. М. Фролов, З. Ю. Ткачук, О. В. Круглова // Український медичний альманах. – Луганськ: ЛугДМУ, 2012. Т. 15, – № 4. – С. 217-227.

23. Ma C.L., Zhang L.W., Yi H.X., Du M., Han X., Zhang L.L., Feng Z., Zhang Y.C., Technological characterization of lactococci isolated from traditional Chinese fermented milks. Journal of Dairy Science. 2011; Volume 94, Issue 4, P. 1691–1696,

24. United States Patent I US 6,737,271 Compound, compoz ision and method for treatment of inflammatory and inflammatory-related disorders / Tkachuk Z. – 2004. – May 18, P. 38.

25. Беседін В.М. Жовтяниці у вагітних / В.М. Беседін, Б.А. Герасун, Л.Ю. Шевченко. – Львів.: ЛДМІ, 1999. – 240 с.

26. Герасун Б.А. Вирусные гепатиты в схемах, таблицах и рисунках. Руководство по проблеме вирусных гепатитов для врачей-интернов и слушателей ФПДО / Б.А. Герасун, Р.Ю. Грицко, А.Б. Герасун, Е.А. Малинникова, М.И. Михайлов – Львів.: Кварт, 2012. – 122 с.

27. Герасун Б.А., Зінчук О.М., Герасун О.Б., Грицко Р.Ю. Ревматологічні аспекти гепатитів В та С // Гепатологія – 2012. – № 3. – С. 13–23.

28. Akeno N., Blaskard J.T., Tomer Y. HCV E2 ptotein binds directly to thyroid cells and induces IL-8 production: a new mechanism for HCV induced thyroid autoimmunity // J. Autoimmun. – 2008. – N 31(4). – P. 339-344.

29. Antonelli A., Ferri C., Pampana A., et al. Thyroid disorders in chronic hepatitis C. Am J Med. – 2004. – 117. – P. 10-13.

30. Golab J., Jakobisiak M.. Lasek W., Stoklosa T. Immunologia. Warszawa, Wydawnictwo Naukowe PWN, 2007. – 511 s.