

# Імунокоригувальний молочний бактеріально-дріжджовий напій з високим вмістом нуклеїнових кислот для клінічного застосування у практиці сімейного лікаря

**Р.Ю. Грицко**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У статті наведені результати експериментальних досліджень біологічного впливу на організм молочного бактеріально-дріжджового напою з високим вмістом нуклеїнових кислот (кумис з коров'ячого молока). Встановлено, що ця харчова (кормова) добавка здійснює багатогранний позитивний біологічний вплив на функції організму.

**Матеріали та методи.** Молочний бактеріально-дріжджовий напій, що містить нуклеїнові кислоти, тестували. Детально наведено методику виробництва кумису в сухому стані (вміст ДНК – 0,76 мг/г і РНК – 0,61 мг/г).

Механізм імуностимулювальної дії кумису з коров'ячого молока було вивчено в експерименті на тваринах і птахів. Імуностимулювальну дію напою на людину оцінювали за його впливом на ефективність профілактичної імунізації проти дифтерії.

**Результати.** В експерименті на поросятах було встановлено, що введення кормової добавки у харчування сприяє вірогідному зниженню шлунково-кишкових захворювань: в експериментальній групі 10% поросят хворіли під час спостереження, в контрольній групі – 70,9%. Середні гематологічні показники, вміст еритроцитів і гемоглобіну в дослідній групі поросят були вище і склали 8,14±0,32 млн і 8,16±0,37 г% відповідно, а в контрольній групі – 7,95±3,4 млн і 7,57±0,38 г% відповідно (p<0,05). Концентрація лейкоцитів: середні показники (при спостереженні) були нижче у дослідній групі, ніж у контрольній групі, і склали відповідно 9,59±0,49 і 12,0±0,77, що зумовлено запальними процесами у поросят контрольної групи. Імунний вплив харчових добавок було виявлено в експерименті на білих мишах зі штучною вторинною імуносупресією. Таким чином, сильна імунна реакція на внутрішньочеревинну імунізацію еритроцитами барана була зареєстрована у 96% тварин з дослідної групи; тварини контрольної групи не відповіли на імунізацію належним чином.

Показано позитивний вплив харчової добавки на ефективність вакцинації проти дифтерії. У контрольній групі військовослужбовців кількість осіб, титр антитіл у яких досяг >1:1280, становила лише 60%, в експериментальній – 100%. Отримані дані, що стосуються впливу кумису на синтез антиоксигену, свідчили про імуностимулювальну дію, що вказує на доцільність застосування імуностимуляторів при вакцинації.

**Заключення.** Було встановлено, що харчова добавка має значну біологічну активність, зокрема, це позитивно впливає на показники імунітету. Важливо, що крім високого вмісту рибонуклеїнової кислоти (1800–2100 мкг/мл) напій містить повний набір незамінних амінокислот, глутамінової кислоти (до 6 г/л), вітаміни групи В і інші корисні речовини (всі компоненти в оптимальному співвідношенні). Додавання молочного бактеріально-дріжджового напою з високим вмістом нуклеїнових кислот в раціон пацієнтів має певні переваги перед фармакологічними препаратами.

**Ключові слова:** нуклеїнові кислоти, нуклеїнат, кумис з коров'ячого молока, харчова (кормова) добавка, імуномодуляція.

Зацікавлення нуклеїновими кислотами (НК) як лікарським засобом триває понад сто років. Особливо багато досліджень з терапевтичної дії рибонуклеїнових кислот належить українським вченим. У літературі підкреслюється, що вже перші роботи з вивчення цілющих властивостей НК виконані на високому науковому рівні [1, 4]. З цим можна повністю погодитись, бо і сьогодні принципово нових даних про використання НК у гепатології та в інших напрямках медицини фактично немає. Проте препарати НК у гепатології, за нашими даними, стали використовувати значно менше – ймовірно, це пов'язано з появою величезної кількості лікарських засобів, запропонованих для лікування хронічних гепатитів, часто без достатніх на то підстав, що ускладнює орієнтування у лікуванні.

У гепатології НК переважно використовують, хоча й обмежено, для впливу на порушення кровотворення, що зумовлені гематологічною шкідливістю протівірусних препаратів, у першу чергу інтерферонів. Найчастіше негативні зміни у картині крові, що виникають під час протівірусної терапії хронічного гепатиту С (ХГС), стосуються кількості лейкоцитів – у більшості хворих вже через місяць від початку лікування спостерігаються зміни у бік лейкопенії. Під впливом НК процес цей сповільнюється, і тому нуклеїнат рекомендовано для корекції побічної дії інтерферонотерапії у хворих на ХГС [5]. Статистично значуще ослаблення змін у картині крові позитивно відбивається на стані клітинного імунітету, що, зокрема, проявляється кращим співвідношенням CD4/CD8, а це позитивно характеризує вплив нуклеїнату на стан імунного реагування [6]. Нуклеїнат виявився ефективним під час медичної реабілітації хворих на ХГС: відзначали тенденцію до зменшення інтенсивності клінічної симптоматики, нормалізацію біохімічних показників [7].

Сьогодні препарати на основі НК використовують у багатьох галузях клінічної медицини. Так, встановлено, що призначення нуклеїнату хворим на первинну бешиху сприяє швидшій ліквідації таких клінічних симптомів захворювання, як прояви загальнотоксичного синдрому, а також симптомокомплексу місцевого запалення шкіри, розвитку гнійно-запальних ускладнень (абсцеси, флегмони, некрози шкіри, гангрена) – тривалість їх скорочувалася в середньому в 4,6 разу, наявність залишкових явищ бешихи – в 1,8, частота рецидивів протягом 1 року після виписки зі стаціонару зменшувалась в 1,9 разу [8]. Використання нуклеїнату в терапії хворих з наявністю рецидивної бешихи у гострий період захворювання сприяло ліквідації Т-лімфопенії, зменшенню дисбалансу субпопуляційного стану Т-клітин з оптимізацією співвідношення між хелперною та супресорною субпопуляціями Т-клітин, відновленню імунорегуляторного індексу CD4/CD8, підвищенню до меж норми показника реакції бласттрансформації з ФГА [9]. Застосування нуклеїнату в

Концентрація ДНК/РНК у перерахунку на 1 г молочного екстракту

Молочний екстракт	ДНК (мг/г екстракту)	РНК (мг/г екстракту)
1	0,35	0,29
2	0,76	0,61

комплексній терапії хворих на феліноз сприяє прискоренню ліквідації загальної інтоксикації й регіонального лімфаденіту та зменшує ймовірність розвитку нагноєння уражених лімфовузлів [10]. Була також доведена ефективність нуклеїнату при герпетичній інфекції – сприяв відновленню або суттєвому покращанню імунних показників [11, 12].

Проте виникає потреба у подальшому вивченні та більш широкому впровадженні НК для популяційної імунокорекції [9, 13–15]. Біостимулювальний вплив екзогенних НК пояснюють посиленням синтезу ендогенних НК та метаболізму клітин. За даними літератури, безпосередній імуностимулювальний ефект НК зумовлений активізацією клітин макрофагальної фагоцитивної системи [16]. НК сприяють посиленню міграції Т- і В-лімфоцитів, поновленню функціональної активності системи комплементу, підвищенню рівня лізоцину та синтезу імуноглобулінів, функціонуванню імуноклітинної кооперації [17–19].

У якості фармакологічного засобу НК широко використовують препарат нуклеїнат – це високоочищена, низькомолекулярна, гомогенна фракція дріжджової рибонуклеїнової кислоти з переважним вмістом олігорибонуклеотиду, з молекулярною масою близько 6000 Дальтон і з послідовністю 18–20 нуклеотидів. На початку 2000 р. З.Ю. Ткачук захистив пріоритет на субстанцію та лікарські форми дріжджової РНК у патентному офісі США, а в 2004 р. отримав патент США і на його основі – патент України та низки провідних країн світу [20].

Препарат стимулює міграцію стовбурових клітин кісткової мозку та збільшує утворення клітин імунологічної пам'яті [20]. У людей з набутим імунодефіцитом різного походження він нормалізує рівні Т- і В-клітин при їхньому зниженому вмісті, їхню функціональну активність, істотно стимулює продукцію Т-хелперів і Т-супресорів, усуває дисбаланс популяції лімфоцитів, нормалізує вміст антигенреактивних клітин і сироваткових імуноглобулінів класів G, A, M, зменшує кількість нульових лімфоцитів, індукує вироблення ендогенного інтерферону [21]. Також збільшує фагоцитарну активність перитонеальних фагоцитів і лейкоцитів, активує полі- та мононуклеари, посилює хемотаксис, володіє протизапальними властивостями, інгібує окисні процеси у клітинних мембранах, стабілізує мембрани клітин, оптимізує окисно-відновні процеси у тканинах та прискорює процеси регенерації [21]. Володіє і неспецифічним протівірусним ефектом за рахунок інтерферогенної активності [13, 20, 21].

Проте до імуномодуляторів, дія яких спрямована на посилення імунної відповіді, належать не лише фармакологічні препарати НК, але й харчові добавки, ад'юванти та інші агенти, які прискорюють або збільшують інтенсивність імунних процесів [22]. Особливе значення надають імуностимулювальному впливу молочної бактеріально-дріжджової харчової добавки – кумису із коров'ячого молока.

Було вивчено можливість використання харчового імуностимулятора – кумису із коров'ячого молока – для впливу на імунний стан організму, зокрема у хворих із вірусним гепатитом С, а також з метою підвищення імунологічної реактивності населення. Останнє зумовлене тим, що погіршення екологічної ситуації у результаті антропогенного впливу призвело до значних змін імунологічної реактивності людини і поширення захворювань, що спричиняють умовнопато-

генні і навіть непатогенні мікроорганізми, зростання алергійних хвороб та злоякісних новоутворень [23]. Після аварії на ЧАЕС навіть у практично здорових людей часто виникають суттєві дефекти у роботі імунної системи [24], які можуть проявлятися у вигляді синдрому підвищеної втомлюваності [25, 26]. Під час епідемічної кризи в Україні – пандемії ВІЛ-інфекції, туберкульозу тощо – поширення імунної недостатності стає особливо небезпечним. Саме тому виникає доцільність розробки методів впливу на реактивність організму великого контингенту населення [1, 27]. Вторинна імунна недостатність може виникати внаслідок пухлинного, інфекційного чи автоімунного захворювання або сама бути головним етіопатогенетичним чинником цих патологій.

Як імуностимулятор у даному дослідженні використовували харчовий продукт зі значним вмістом НК – кумис із знежиреного коров'ячого молока, що містить дріжджові НК у концентрації 1800–2100 мкг/мл.

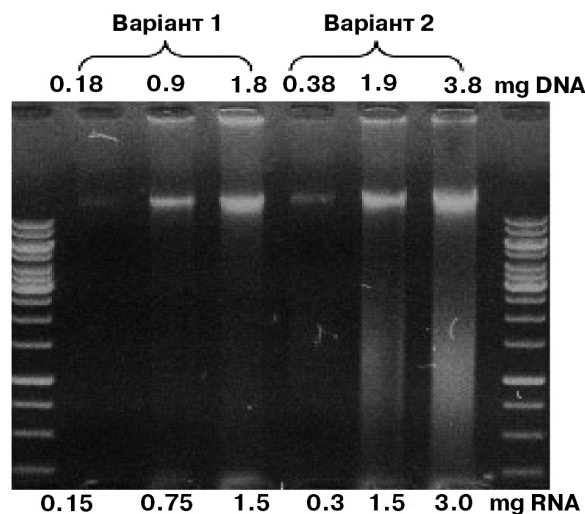
**Мета дослідження:** визначення можливості використання біологічно активного препарату у гепатології (переважно для лікування ХГС та зменшення побічної дії протівірусної терапії). Для цього будуть розглянуті загальні підходи до вивчення цілющих властивостей молочного бактеріально-дріжджового напою.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

**Приготування напою.** Для виготовлення кумису використовували знежирене коров'яче молоко (жирність не повинна перевищувати 0,05%). Процес складається з двох фаз.

**Перша фаза.** До молока додаються молочнокислі бактерії. Культивування проводять за температури 29°C протягом 22–24 год, до згурдження. Для ферментації молока використовували суміш молочнокислих бактерій – високоактивний штам мезофільного стрептокока та 3 штами лактобактерій (кількість житеспроможних молочнокислих бактерій не менше 1–10<sup>8</sup>).

### Молочні екстракти



Мал. 1. Результати спектрофотометрії ДНК/РНК у досліджуваних зразках екстрактів «кумису з коров'ячого молока» (виготовлені з різних заквасок)

*Друга фаза.* До звурдженого молока додають цукор (40–50 г/л) та дріжджі. За нашою технологією використовується штам дріжджів *Saccharomyces cerevisiae* з високою швидкістю росту, мальтазною активністю до 40 хв, зимазною – до 60 хв. Попередньо дріжджі переводять у ростову фазу (обов'язкова умова). Для цього дріжджі витримують у 3% цукровому сиропі 40 хв за 30°C. Підготовлені таким чином дріжджі додають до молочно-бактеріального середовища з цукром, після чого здійснюють подальше культивування за 29°C в умовах постійної аерації протягом 15 год. Після цього кумис вважається готовим і його можна вживати. Для сповільнення подальшого дозрівання напій витримують у холодильнику за температури +4–6°C. Призначали 3-денний кумис («молодий» напій).

Також була розроблена методика виготовлення з напою екстракту у сухому вигляді. Досліджували концентрацію ДНК/РНК у таких молочних екстрактах із застосуванням різних молочних заквасок. Для цього 25 мг молочного екстракту (кожного досліджуваного зразка) ресуспендували у 0,3 мл 50 mM розчину ЕДТА. ДНК/РНК виділяли згідно з загальноприйнятою методикою [28]; НК у зразках, що аналізували, визначали спектрофотометрично (результати подані у табл. 1), а також візуалізували в агарозному гелі (1%) із додаванням бромистого етидію – 0,5 мкг/мл (мал. 1).

У наведених дослідженнях попередньо вивчали механізм імуностимулювальної дії кумису з коров'ячого молока в експерименті на тваринах та птахів (поросятах, курках-несучках та білих мишах із вторинною штучною імунною недостатністю).

На людях імуностимулювальну дію напою вивчали за впливом на ефективність профілактичної імунізації – вакцинації проти дифтерії.

### І. Біостимулювальний вплив молочної бактеріально-дріжджової добавки в експериментах на тваринах і птахів.

1. *Досліди на поросятах.* У цьому експерименті встановлювали вплив кормової добавки на: а) резистентність до збудників шлунково-кишкових захворювань; б) динаміку маси тіла; в) гематологічні показники. До експерименту були залучені наукові працівники Львівської ветеринарної академії.

Дослід проводили у тваринницькому господарстві із високою захворюваністю поросят на бактеріальні інфекції (переважно колибактеріоз, стрептококи) та набрякову хворобу – своєрідну токсемію, яка, за даними літератури, патогенетично зумовлена дисбактеріозом та кормовою алергією; вважається, що розвиток хвороби пов'язаний з токсичною дією *Escherichia coli*, особливо її бета-гемолітичних штамів.

*Хід дослідження.* Виходячи з даних літератури про те, що новонароджені поросята часто отримують патогенні й умовно-патогенні мікроорганізми від свиноматки, кормову добавку призначали свиноматкам у дозі 1000 мл на день ще за 15 днів до опоросу (термін, достатній для санації кишки); у подальшому її згодовували протягом усього підсисного періоду. Поросятам кормову добавку призначали у дозі 20 мл із поступовим збільшенням до 100 мл протягом 4 міс.

2. *Вплив молочної бактеріально-дріжджової добавки на курей-несучок.* Дослідження проводили в умовах

птахоферми, до дослідної та контрольної групи увійшло по 5000 кур-несучок. Вплив добавки оцінювали за показниками несучості.

### ІІ. Дослідження біостимулювальних властивостей молочної бактеріально-дріжджової добавки в експерименті на білих мишах із вторинною імунною недостатністю.

Біостимулювальний вплив добавки вивчали на нелінійних білих мишах масою 20–25 г. Для створення імунodefіциту мишам протягом 7 днів вводили преднізолон з розрахунку 100 г/кг маси тіла (дослідна та контрольна групи по 50 тварин). Тварини одержували стандартну кормову суміш, а після створення штучного імунodefіциту до раціону тварин дослідної групи замість одного із компонентів корму (казеїну) додавали кумис. Через 10 днів для визначення імуностимулювальної дії кумису тварин дослідної та контрольної груп імунізували одноразовим введенням підшкірно у підшкуру правої задньої лапки 0,05 мл 3% суспензії еритроцитів барана. Через 96 год в імунізованих тварин видаляли та методом зважування визначали співвідношення маси лівого й правого підколінних лімфатичних вузлів. Якщо це співвідношення складало >1,3, то такий тип імунної відповіді розглядали як сильний.

Крім того, частину мишей імунізували внутрішньоочеревинно 3% суспензією еритроцитів барана у дозі 0,3 мл. У тварин, імунізованих внутрішньоочеревинно, визначали співвідношення маси селезінки до маси тіла. Якщо цей показник становив 1:60 – 1:80, то таку імунну відповідь вважали слабкою, при співвідношенні 1:20– 1:40 – сильною.

### ІІІ. Вплив кумису з коров'ячого молока на ефективність профілактичної імунізації дифтерійним анатоксином.

Досліджували показники антиоксичного імунітету до та після ревакцинації та особливості обміну імуноглобулінів (Ig).

Дослідження з вивчення імунорегуляторного впливу кумису в умовах специфічної профілактики дифтерії проводили на добровольцях – військовослужбовцях першого року служби. Вакцину отримували чоловіки у віці 19–20 років, які підлягали ревакцинації проти дифтерії. У дослідній групі кумис у дозі 500 мл починали споживати за 20 днів до імунізації і продовжували споживати ще 20 днів після неї. До ревакцинації та через 25 днів після ревакцинації визначали титри антитіл. Аналізували також обмін IgA, IgM, IgG.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В експериментальному дослідженні на поросятах встановлено, що призначення кормової добавки сприяло вірогідному зменшенню частоти захворювань. Так, у дослідній групі протягом терміну спостереження хворіло 10% поросят, в той час у контрольній групі – 70,9%. Навіть у разі, коли добавку отримували лише свиноматки, поросята хворіли значно менше. Відповідно у дослідній групі значно менше загинуло поросят (табл. 2). На підставі цих результатів Рішенням Комітету з кормів та заготовок при Раді міністрів СРСР було рекомендовано впровадження кормової добавки у тваринництво; на метод отримане авторське свідоцтво СРСР та патент України на винахід [29].

Таблиця 2

Вплив молочної бактеріально-дріжджової кормової добавки на захворюваність поросят у тваринницькому комплексі

Групи тварин	Кількість свиноматок	Кількість поросят	Хворіло голів поросят		Загибло голів поросят	
			Абс. число	%	Абс. число	%
Контрольна група	652	5281	3747	70,9	1803	34,1
Дослідна № 1*	764	6264	995	15,9	770	12,3
Дослідна № 2**	710	6254	628	10,0	117	1,9
Р			<0,001		<0,001	

Примітки: \* – кормову добавку згодовували лише свиноматкам; \*\* – кормову добавку згодовували свиноматкам та поросяткам.

Титри антитоксичних антитіл у дослідній та контрольній групах до і після ревакцинації (у порівнянні з «фоном»)

	Титри антитіл в РНГА			P
	< 1:160	1:320–1:640	> 1:1280	
До ревакцинації	34,4/11	21,9/7		
Після ревакцинації:				
контрольна група	20/4	20/4	60/12	> 0,05
дослідна група	-	-	100/15	< 0,05

Примітка: у чисельнику – % осіб з певним титром антитіл; у знаменнику – кількість.

Середні гематологічні показники – вміст еритроцитів та гемоглобіну у дослідній групі поросят були вищими і становили відповідно  $8,14 \pm 0,32$  млн та  $8,16 \pm 0,37$  г %, а в контрольній групі  $-7,95 \pm 3,4$  млн та  $7,57 \pm 0,38$  г % ( $P < 0,05$ ). Що стосується концентрації лейкоцитів, то у дослідній групі середні показники (протягом спостереження) були меншими (проте у межах фізіологічної норми), ніж у контрольній: відповідно становили  $9,59 \pm 0,49$  проти  $12,0 \pm 0,77$ . Це свідчить про запальні процеси у поросят контрольної групи [30].

Установлено також, що кумис у вигляді кормової добавки позитивно впливав на продуктивність курей: несучість зростає на 6,5%; покращились якість яєць та збереження поголів'я птахів, зменшились прояви канібалізму.

В експерименті на білих мишах з вторинною імуносупресією встановлено, що кумис з коров'ячого молока проявляв вірогідні імуностимулювальні властивості. Так, у мишей, що були імунізовані еритроцитами барана внутрішньошкірно у підшову правої лапки, сильний тип реагування (за співвідношенням маси лімфатичних вузлів) зареєстрований лише у 16% тварин (переважала слабка відповідь.) Додавання до раціону кормової добавки суттєво змінило результати експерименту: у дослідних тварин частота сильної імунної відповіді зростає до 28% ( $P < 0,05$ ). Ще сильніше вплив кормової добавки проявився у досліді на тваринах, імунізованих внутрішньоочеревинно: у 96% тварин дослідної групи зареєстрований сильний тип імунної відповіді (у контролі такого взагалі не було).

Установлено позитивний вплив харчової добавки на ефективність вакцинації проти дифтерії, що у черговий раз підтверджує її імуностимулювальну дію (табл. 3). У контрольній групі кількість осіб, у яких титр антитіл досяг  $> 1:1280$ , становила 60%, у дослідній – 100% ( $P < 0,05$ ).

Під час визначення вмісту імуноглобулінів крові в осіб контрольної групи (мал. 2) встановлено, що імунізація майже не вплинула на вміст IgA ( $114,8 \pm 13,7$  до  $115,4 \pm 14,1$  мг/100 мл після імунізації) та IgM (відповідно  $73,8 \pm 8,8$  і  $75,1 \pm 6,9$  мг/100 мл). Що стосується

IgG, то його концентрація після ревакцинації зростає з  $1200 \pm 56,3$  до  $1318 \pm 64,9$  мг/100 мл, але різниця не досягла статистичної вірогідності ( $P > 0,05$ ).

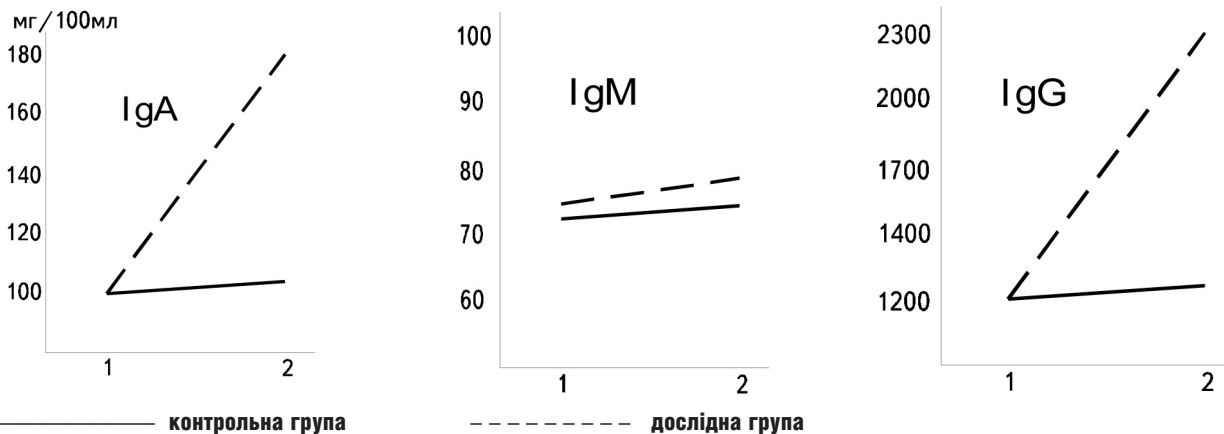
Принципово інакше виглядав вплив імунізації на обмін імуноглобулінів у дослідній групі. Так, концентрація IgA до імунізації становила  $100,0 \pm 5,8$ , а після –  $180,6 \pm 7,4$  мг/100 мл ( $P < 0,05$ ). Що стосується IgM, то його концентрація майже не змінилась (з  $73,9 \pm 8,8$  до  $85,8 \pm 15,7$  мг/100 мл), але концентрація IgG зростає з  $1210 \pm 56,5$  до  $2272 \pm 98,6$  мг/100 мл ( $P < 0,05$ ).

Особливості обміну імуноглобулінів свідчать про різні типи імунної відповіді у контрольній і дослідній групах: у частини вакцинованих осіб з контрольної групи ймовірно не відбулося переключення з синтезу IgM на IgG. Останнє свідчить про те, що специфічний імунний захист у дослідній групі надійніший, бо афінність IgG у тисячі разів вища, а здатність нейтралізувати токсини у сотні разів більша, ніж у IgM. Імунологічна пам'ять стосовно антитіл класу IgG значно прискорює за потреби синтез антитіл [23, 24, 30, 31].

Під час обстеження військовослужбовців до ревакцинації привертало увагу те, що у значній частині з них вміст імуноглобулінів знаходився на нижній межі норми, що свідчить про приховану форму вторинного імунодефіциту, за нашими даними, поширеного серед військовослужбовців першого року служби. Саме цим можна пояснити різницю в особливостях обміну імуноглобулінів в осіб з контрольної та дослідної груп: харчова добавка із високим вмістом НК позитивно вплинула на стан імунної системи вакцинованих осіб з дослідної групи.

Позитивний вплив кумису на стан організму спостерігали також у вагітних: застосування напою «кумис з коров'ячого молока» сприяло покращанню гематологічних показників, зменшенню проявів депресії, окрім цього, напій виступав як харчовий адаптоген [32].

Подібні результати отримані іншими авторами, які вивчали вплив нуклеїновмісних препаратів на різні хвороби та патологічні стани [1, 8, 11, 33, 34].



Мал. 2. Розподіл імуноглобулінів у групах до (1) і після (2) імунізації

## ВИСНОВКИ

Одержані дані стосовно впливу кумису на синтез анти-токсину та імуноглобулінів підтверджують його імуно-стимулювальну дію і одночасно свідчать про доцільність при-значення імуностимуляторів під час щеплення.

Ефективність бактеріально-дріжджового напою, як і фармацевтичних препаратів, що містять НК, полягає у поси-ленні синтезу ендогенних НК та метаболізму клітин, чин-ників клітинної кооперації та інших факторів, що сприяють нормалізації стану імунної системи. Безпосередній імуно-стимулювальний ефект НК зумовлений активізацією клітин макрофагальної фагоцитивної системи [16–19].

За нашими даними, перевага харчової добавки з високим вмістом НК, порівняно із фармакологічними засобами, по-лягає у наступному:

1) певне психологічне значення має те, що це харчовий

**Иммункорректирующий молочный бактериально-дрожжевой напиток с высоким содержанием нуклеиновых кислот для клинического применения в практике семейного врача**  
**Р.Ю. Грицко**

В статье приведены результаты экспериментальных исследований биологического воздействия на организм молочного бактериально-дрожжевого напитка с высоким содержанием нуклеиновых кислот (кумыс из коровьего молока). Установлено, что эта пищевая (кормовая) добавка оказывает многогранное положительное биологическое воздействие на функции организма.

**Материалы и методы.** Молочный бактериально-дрожжевой напиток, содержащий нуклеиновые кислоты, тестировали. Подробно приведена методика производства кумыса в сухом состоянии (содержание ДНК – 0,76 мг/г и РНК – 0,61 мг/г).

Механизм иммуностимулирующего действия кумыса из коровьего молока было изучено в эксперименте на животных и птице. Иммуностимулирующее действие напитка на человека оценивали по его влиянию на эффективность профилактической иммунизации против дифтерии.

**Результаты.** В эксперименте на поросятах было установлено, что введение добавки к корму способствует вероятному снижению желудочно-кишечных заболеваний: в экспериментальной группе 10% поросят болели во время наблюдения, в контрольной группе – 70,9%. Средние гематологические показатели, содержание эритроцитов и гемоглобина в опытной группе поросят были выше и составляли 8,14±0,32 млн и 8,16±0,37 г% соответственно, а в контрольной группе – 7,95±3,4 млн и 7,57±0,38 г% соответственно (P<0,05). Концентрация лейкоцитов: средние показатели (при наблюдении) были ниже в опытной группе, чем в контрольной группе, и составили соответственно 9,59±0,49 и 12,0±0,77, что обусловлено воспалительными процессами у поросят контрольной группы.

Имунное влияние пищевых добавок было выявлено в эксперименте на белых мышах с искусственной вторичной иммуносупрессией. Таким образом, сильная иммунная реакция на внутрибрюшинную иммунизацию эритроцитами барана была зарегистрирована у 96% животных из опытной группы; животные контрольной группы не ответили на иммунизацию должным образом.

Показано положительное влияние пищевой добавки на эффективность вакцинации против дифтерии. В контрольной группе военнослужащих количество лиц, титр антител у которых достиг >1:1280, составляло лишь 60%, в экспериментальной – 100%. Полученные данные, касающиеся влияния кумыса на синтез антитоксина, свидетельствовали об иммуностимулирующем действии, что указывает на целесообразность применения иммуностимуляторов при вакцинации.

**Заключение.** Было установлено, что пищевая добавка имеет значительную биологическую активность, в частности, это положительно влияет на показатели иммунитета. Важно, что помимо высокого содержания рибонуклеиновой кислоты (1800–2100 мкг/мл) напиток содержит полный набор незаменимых аминокислот, глутаминовую кислоту (до 6 г/л), витамины группы В и другие полезные вещества (все компоненты в оптимальном соотношении). Добавление молочного бактериально-дрожжевого напитка с высоким содержанием нуклеиновых кислот в рацион пациентов имеет определенные преимущества перед фармакологическими препаратами.

**Ключевые слова:** нуклеиновая кислота, нуклеинат, кумыс из коровьего молока, пищевая (кормовая) добавка, иммуномодуляция.

продукт, а не фармакологічний препарат; до того ж він значно дешевший і відповідно доступніший, ніж нуклеїнат;

2) важливе значення має те, що окрім достатнього вмісту рибонуклеїнової кислоти (1800–2100 мкг/мл) до складу напою входять: повний набір незамінних амінокислот, глутамінова кислота (до 6 г/л), набір вітамінів групи В (включаючи фолієву та оратову кислоти), інозинова кислота, до того ж усі компоненти знаходяться в оптимальному співвідношенні. Препарат містить й інші біологічно активні компоненти, у тому числі холініліпотронний фактор. Позитивну роль відіграють і особливості мікрофлори напою.

Також дані дослідження свідчать, що включення молочного бактеріально-дріжджового напою з високим вмістом НК до дієтичного харчування пацієнтів із ХГС позитивно впливає на їхній загальний стан, гематологічні показники, дещо зменшує побічну дію протівірусної інтерферонотерапії.

**Immunocorrective dairy bacterial and yeast drink high in nucleic acids for clinical use in the practice of family doctor**  
**R. Yu. Hrytsko**

In hepatology nucleic acids (usually preparation nucleinate) are usually administered to patients with chronic hepatitis C, who receive interferon therapy, for stimulation of leucopoiesis. However, nucleic acids have a significantly wider spectrum of biological action. Results of experimental investigations concerning influence of milk bacterial-yeast beverage with a considerable content of nucleic acids on different functions of the body have been presented in our research.

**Materials and methods.** Milk bacterial-yeast beverage, containing nucleic acids, was tested. Authors also elaborated technique of koumiss production in dry state (content of DNA – 0,76 mg/g, and RNA – 0,61 mg/g).

Mechanism of immunopotentiating action of koumiss from cow's milk was studied in experiment on animals and birds. Immunopotentiating action of the beverage on human beings was estimated by its influence on the efficacy of preventive immunization against diphtheria.

**Results.** In experiment on piglets it was established that administration of food supplement promoted probable decrease in incidence of gastrointestinal diseases: in experimental group 10% of piglets were ill during observation period, in control group – 70,9%. Average haematological indices, content of erythrocytes and haemoglobin in experimental group of piglets, were higher and constituted 8,14± 0,32 million and 8,16±0,37 g% respectively, and in control group – 7,95±3,4 million and 7,57±0,38 g% respectively (P<0,05). Concerning concentration of leukocytes, average indices (during observation) were lower in experimental group than in control group and constituted 9,59±0,49, versus 12,0±0,77 respectively, which is caused by inflammatory processes in piglets from control group. Immunopotentiating influence of food supplement was established in experiment on white mice with artificial secondary immunosuppression. Thus, strong immune reaction to intraperitoneal immunization with sheep's erythrocytes was registered in 96% of animals from experimental group – animals in control group didn't respond to immunization properly. Positive influence of food supplement on efficacy of vaccination against diphtheria was established. In control group a number of individuals, titre of antibodies in which achieved > 1:1280, constituted only 60%, in experimental – 100%.

The obtained data concerning influence of koumiss on synthesis of antitoxin confirm its immunopotentiating action and simultaneously indicate expediency of administration of immunostimulants during vaccination.

**Conclusions.** It has been established that food supplement has a considerable biological activity, in particular, it influences positively immunity indices. In our opinion, it is important that besides high content of ribonucleic acid (1800–2100 mcg/ml), the beverage contains complete set of essential amino acids, glutamine acid (to 6 g/l), vitamins from B group and other useful substances (all components in optimal ratio). Adding of milk bacterial-yeast beverage with high content of nucleic acids to patients' diet has certain advantages over pharmacological preparations.

**Key words:** nucleic acids, nucleinate, koumiss from cow's milk, food supplement, immunomodulation.

## Сведения об авторе

Грицко Роман Юлианович – Кафедра инфекционных болезней Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (067) 701-05-56. E-mail GRJ3@3g.ua

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Фролов В.М. Застосування імуномодулятора нуклеїнат у клінічній практиці / В.М. Фролов, З.Ю. Ткачук, О.В. Круглова // Інфекційні хвороби. – 2012. – № 4. – С. 82–90.
2. Андриюк Л.В. Від нуклеїнових кислот до препарату «Нуклеїнат» // Здоров'я України. – 2007. – № 17 (174). – С. 54–55.
3. Земсков А.М. Иммунокорригирующие нуклеиновые препараты и их клиническое применение / А.М. Земсков, В.Г. Передерий, В.М. Земсков. – К.: Здоров'я, 1994. – 277 с.
4. Виноградова Р.П. Ольга Петрівна Чепінога – засновник досліджень з біохімії нуклеїнових кислот в Україні / Р.П. Виноградова // Український біохімічний журнал. – 2008. – 14. – С. 12–16.
5. 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.
6. Герасун Б.А. Вірусний гепатит В / Б.А. Герасун – Львів: ЛДМІ, 1993. – 178 с.
7. Пат. 69675 України, МПК (2012.01) А61 К31/00 Спосіб лікування стеатозу печінки у хворих на туберкульоз легень / [Ю.Г. Пустовий, В.М. Фролов, Г.М. Робко та ін.]. – № 201112344; заяв. 21.10.2011; опубл. 10.05.2012. – Бюл № 9.
8. Пат. 69678 України, МПК (2012.01) А61К 33/18 (2006.01), А61Р 31/04 (2006.01), А61Р 37/00. Спосіб лікування хворих на первинну бешиху / І.І. Зельоний, В.М. Фролов, М.О. Пересадин, Е.Д. Андросов. – 1201112349; заявл. 21.10.2011; опубл. 25.05.2012. – Бюл. І 10.
9. Зельоний І.І. Вплив імуноактивного препарату нуклеїнату на показники клітинної ланки імунітету у хворих на рецидивуючу бешиху // Український морфологічний альманах. – 2011. – Т. 9, № 1. – С. 47–50.
10. Пат. 59664 України, МПК (2011.01) А61 К35/00, А61 К33/18 (2006.01), А61 К31/24 (2006.01). Спосіб лікування хворих на феліноз / [Фролов В.М., Кузнєцова Л.В., Передерий М.О. та ін.]. – № 201013128; заявл. 05.11.2010; опубл. 25. 05. 2011. – Бюл. № 10
11. Прилуцкий А.С. Применение нуклеината в комплексной терапии рецидивирующей герпетической инфекции / А.С. Прилуцкий, А.С. Сергиенко, Д.А. Лесниченко // Новости медицины и фармации. Аллергология, пульмонология и иммунология. – 2008. – № 256 (тематический номер).
12. Черкасова В.С. Динаміка показників гуморального імунітету у хворих на герпесвірусу інфекцію при лікуванні нуклеїнатом / В.С. Черкасова // Український медичний альманах. – 2011. – Том 14, № 4. – С. 212–214.
13. Ткачук З.Ю. Вплив препаратів нуклеїнових кислот на агрегацію тромбоцитів in vitro / З.Ю. Ткачук // Доповідь Національної академії наук України – 2008. – № 8 – С. 164–168.
14. Щербінська А.М. Імунобіологічні препарати необхідна складова у системі охорони здоров'я населення // Ліки. – 1996. – № 1. – С. 13–16.
15. 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.
16. Дранник Г.Н., Гриневич Ю.А., Дизиц Г.М. Иммунотропные препараты. – К.: Здоров'я, 1994. – 280 с.
17. Веревкин Е.Н., Даниленко Е.Д., Костомаша А.Н. и др. Изменения показателей неспецифической защиты организма мышей при введении двухспиральной РНК из дрожжей *Sacharomyces cerevisiae* // Вопросы вирусологии. – 1989. – № 1. – С. 69–72.
18. Земсков А.М., Трутнев Б.Д., Попова Д.И. и др. Лечебная эффективность нуклеината натрия и монорибонуклеотидов по данным кератоконъюнктивальной пробы // ЖМЭИ. – 1993. – № 5. – С. 71–74.
19. 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.
20. United States Patent I US 6,737,271 Compound, composition and method for treatment of inflammatory and inflammatory-related disorders / Tkachuk Z. – 2004. – May 18. – P. 38.
21. Нуклеїнат. Інструкція до клінічного застосування. Затверджена Наказом МОЗ України від 18.08.2006 р., І 573.
22. www.ifp.kiev.ua
23. Вершигора А.Е. Общая иммунология. – К.: Вища школа, 1990. – 736 с.
24. Федорук Г.В. Попередні результати аналізу популяційних досліджень імунного статусу населення України // Медицинские вести. – 1997. – № 4. – С. 5–6.
25. Волошин О.І. Синдром хронічної втоми: діагностичні та фітотерапевтичні лікувально-профілактичні аспекти / О.І. Волошин, О.В. Пішак, В.Л. Васюк // Фітотерапія. – 2005. – № 1. – С. 3–10.
26. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – [3-е изд.]. – К.: Полиграф Плюс, 2006. – 482 с.
27. Петров Р.В., Орадовская Б.В. Система динамического слежения за иммунным статусом страны // Иммунология. – 1990. – № 2. – С. 49–52.
28. <http://www.promega.com/-/media/Files/Resources/ProtCards/Wizard%20Genomic%20DNA%20Purification%20Kit%20Quick%20Protocol.pdf>
29. Герасун Б.А., Кононенко О.С., Серванчук М.М., Федченко Й.М.. Спосіб профілактики желудочно-кишечных болезней у свинюток и поросят. Авт. Свід СРСР № 1692018 / Патент України на винахід 16777.
30. Федченко Й.М., Грицко Р.Ю., Герасун Б.А. Антиімунодепресивна дія кумису з коров'ячого молока // Лікарська справа. – 1995. – № 9–10. – С. 108–113.
31. Грицко Р.Ю. Новий підхід до посилення протидифтерійного захисту населення // Експериментальна і клінічна фізіологія та біохімія. – 1997. – Т. 2, № 1. – С. 260–264.
32. Беседін В.М. Жовтяниця у вагітних / В.М. Беседін, Б.А. Герасун, Л.Ю. Шевченко. – Львів: ЛДМІ, 1999. – 240 с.
33. Мудра В.Г. Ефективність імуноактивного препарату нуклеїнату при лікуванні хворих генералізованим пародонтитом на тлі хронічної патології гепатобіліарної системи // В.Г. Мудра // Український медичний альманах. – 2008. – Т. 11, № 2. – С. 102–104.
34. Прохорова М.П. Ефективність препарату Нуклеїнат при лікуванні бронхообструктивного синдрому / М.П. Прохорова, Н.Г. Бичкова, С.П. Кривоустов // Перинатология и педиатрия. – 2009. – № 3. – С. 166.

Стаття постуила в редакцію 22.01.2016