

Мальцев Дмитро Валерійович
Мойсеєнко Валентина Олексіївна

ТРАНСФЕР ФАКТОРИ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Київ – 2023
ТОВ «Видавництво«ЮСТОН»

УДК 616-092.19:57.083.3](02)

M21

Автори:

Мальцев Дмитро Валерійович, к.мед.н. завідувач лабораторії імунології та молекулярної біології Науково-дослідного інституту експериментальної та клінічної медицини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України

Мойсеєнко Валентина Олексіївна, д.мед.н., проф., кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України

Рецензенти:

Мальцев Д.В., Мойсеєнко В.О.

M21 Трансфер фактори в клінічній практиці. – К.: ТОВ «Видавництво «ЮСТОН», 2023. – 90 стор.

ISBN 978-617-7854-89-9.

В представленій науковій монографії містяться основи сучасного вчення про трансфер фактори та наведені докази ефективності та безпечності застосування цих імунотерапевтичних агентів в лікуванні імунозалежних хвороб людини на засадах доказової медицини, ґрунтуючись на результатах контрольованих клінічних досліджень, опублікованих у рецензованих періодичних медичних виданнях, що індексуються в міжнародній електронній наукометричній базі даних PubMed. Також презентовані деякі результати наукових досліджень авторів монографії. Робота буде корисною лікарям різних медичних спеціальностей з огляду на полімодальний терапевтичний вплив трансфер факторів і широкий спектр показів для клінічного застосування цих імунотерапевтичних агентів.

УДК 616-092.19:57.083.3](02)

ISBN 978-617-7854-89-9

© Мальцев Д.В., Мойсеєнко В.О., 2023
© ТОВ «Видавництво «ЮСТОН», 2023
© ТОВ «ЮСТОН ІНФО»

ЗМІСТ

01 РОЗДІЛ	ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ТРАНСФЕР ФАКТОРІВ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ (Мальцев Д.В.)	4
02 РОЗДІЛ	КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ТРАНСФЕР ФАКТОРІВ НА ОСНОВІ ІМУННОГО ЕКСТРАКТУ МОЛОЗИВА (Мальцев Д.В.)	28
03 РОЗДІЛ	ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ЕКСТРАКТУ ДІАЛІЗАТУ ЛЕЙКОЦИТІВ КРОВІ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ (Мальцев Д.В.)	46
04 РОЗДІЛ	ІМУНОЛОГІЧНІ ТА НУТРИЦІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ КАРДІОЛОГІЇ: ФОКУС НА ТРАНСФЕР ФАКТОР КАРДІО (Мойсеєнко В.О.)	70
05 РОЗДІЛ	РЕЗУЛЬТАТИ ОРИГІНАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ ІЗ ВИВЧЕННЯ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ ТРАНСФЕР ФАКТОРІВ (Мойсеєнко В.О.)	80



01

РОЗДІЛ

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ТРАНСФЕР ФАКТОРІВ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Огляд

Терміном трансфер-фактор позначають декілька біологічних агентів, що мають імуномодулюючі та імунозамісні властивості. Терапевтичні ефекти, що досягаються при застосуванні трансфер факторів, є результатом передачі імунних компонентів від одного організму до іншого. Така передача може бути відповідною природній пасивній імунізації у птахів і ссавців або бути штучною пасивною імунізацією, що здійснюється людиною з лікувальною метою, але яка не має аналогів в біологічному світі. За походженням трансфер фактори можуть бути трьох типів: діалізат лейкоцитів крові, білковий екстракт яєчного жовтка і екстракт молозива. У першому випадку мова йде про пасивну штучну імунізацію, яка неможлива в природних умовах, а в другому і третьому – про аналог природної пасивної імунізації у птахів та ссавців. За складом розрізняють монопрепарати, отримані з одного біологічного джерела, і комбіновані агенти, наприклад, комбінацію екстрактів з молозива і з білків жовтка курячих яєць в певній пропорції. За специфікою поділяють два типи трансфер факторів: загальні і специфічні. Якщо загальні або неспецифічні трансфер-фактори отримують з біологічних середовищ не підготовлених спеціально тварин, то специфічні, або гіперімунні – після попередньої імунізації організму донора тим чи іншим антигеном/мікроорганізмом. Тому загальні агенти мають більш широкі показання до клінічного застосування, а специфічні використовуються тільки для лікування щодо якоїсь однієї інфекції, до якої був імунізований донор.

Досвід застосування трансфер-факторів становить понад 50 років, і починається з пропозиції Генрі Шервуда Лоуренса (Henry Sherwood Lawrence) в 1955 році використовувати діалізований екстракт лейкоцитів крові для передачі протипухлинного імунітету від здорового організму до хворого [47]. Пізніше були розроблені терапевтичні агенти на основі екстрактів жовтків курячих яєць і коров'ячого молозива. Молекулярний аналіз трансфер фактора був проведений Кіркпатріком (Kirkpatrick) в 1992 році, який показав наявність більше 200 різноднорідних молекул в цьому біологічному агенті. На сьогоднішній день проведено багато клінічних досліджень з вивчення ефективності та безпеки трансфер факторів в клінічній практиці, велика кількість з яких опубліковані в авторитетних електронних наукометричних рецензованих базах даних PubMed і Embase. В результаті здійснених випробувань було показано, що трансфер фактори є безпечними агентами і можуть бути успішно використані для лікування і профілактики деяких імунодефіцитних та інфекційних захворювань, алергічних реакцій, аутоімунних синдромів та онкологічних уражень, а також



для реабілітації здорових осіб, що знаходились під дією ряду екстремальних факторів. Однак ці біологічні агенти поки не знайшли свого заслуженого місця в міжнародних рекомендаціях і протоколах лікування захворювань людини, крім спадкового шкірно-слизового кандидозу. Враховуючи великий терапевтичний і профілактичний потенціал трансфер факторів, було прийняте рішення підготувати цей науковий огляд, в якому проаналізовано результати відповідних контрольованих клінічних досліджень з наукометричних баз даних PubMed та Embase, що відповідає вимогам доказової медицини.

Діалізат суспензії лейкоцитів крові

Це низькомолекулярний екстракт лейкоцитів, здатний передавати від організмів донорів до організму реципієнта антиген-специфічний імунітет, опосередкований Т-лімфоцитами [90]. Цей ефект здійснюється фракцією пептидів з молекулярною масою близько 5 kDa (так звані антигенспецифічні трансфер фактори, або SFT), в той час як в цілому в трансфер фактор включаються компоненти з молекулярною масою від 1 до 6 kDa [7] або навіть до 20 kDa [75]. Мається на увазі як негайно реалізовуваний імунозаміщувальний ефект, опосередкований цитокінами Th1-профілю і іншими факторами імунітету, що містяться в препараті, так і такий, що розвивається з часом, імунізуючий ефект цього біологічного агента. Вірогідно, імунізуючий ефект обумовлений наявністю в препараті фрагментів антигенів – так званих імуногенних пептидів, отриманих в результаті процесингу антигену в антиген-презентуючих клітинах донора. Другим поясненням цього явища є виявлення в трансфер факторі функціонально активних фрагментів антиген-розпізнавальних рецепторів Т-лімфоцитів [92].

Продовженням імунозаміщувального ефекту є імуномодулююча дія трансфер фактора. Вважається, що за імуномодулюючу дію цього біологічного агента відповідає амінокислотна послідовність LLYAQDL/VEDN [75]. Встановлено, що трансфер фактор підвищує сироваткову концентрацію інтерлейкіну 2 [71], гамма-інтерферону, остеопонтину, hBD-2 і RANTES [7], що вказує на потенціювання клітинної імунної відповіді, опосередкованої Т-хелперами типу 1. Цей імуномодулюючий ефект важливий для посилення імунорезистентності до внутрішньоклітинних мікроорганізмів – вірусів, деяких видів грибів і бактерій, включаючи мікобактерії туберкульозу. Посилення клітинної цитотоксичної імунної відповіді також корисно при неоплазії. Завдяки реципрокному придушенню імунних реакцій, опосередкованих Т-хелперами 2 типу, трансфер фактор може призводити до ослаблення atopічних алергічних реакцій і деяких Th2-індукованих аутоімунних процесів [34].

Інфекційні захворювання. Згідно з результатами клінічних досліджень, трансфер фактор більш ефективний при інфекціях, викликаних внутрішньоклітинними збудниками. Крім того, цей біологічний агент більш доцільно призначати при опортуністичних інфекціях, ніж при класичних інфекційних захворю-



ваннях. На даний момент трансфер-фактор продемонстрував клінічну ефективність при часто рецидивуючому лабіальному і генітальному герпесі [23, 68], кератиті, викликаному вірусом простого герпесу 1 типу [51, 67], персистуючій лімфаденопатії герпетичної етіології [71], оперізуючому герпесі [19], цитомегалії [59], інфекції, індукованої вірусом герпесу 6 типу [2], папіломавірусній інфекції [9], туберкульозі, токсоплазмозі, кокцидіоідомікозі [35], кандидозі [78], лейшманіозі, проказі [11], ускладненому кору [26], а також фарингіті, синуситі і отиті, викликаних умовно-патогенетичними бактеріями [7]. Є дані про користь використання трансфер фактора при ВІЛ-інфекції в комплексній терапії з антиретровірусними препаратами. Є вказівки на те, що трансфер фактор може допомогти знизити інтенсивність больових відчуттів при постгерпетичній невралгії і забезпечити профілактику ускладнень при вакцинації від вітряної віспи [46].

Так, Естрада-Парра С. (Estrada-Parra S.) в подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні за участю 28 пацієнтів показали клінічні та імунологічні переваги при призначенні трансфер фактора в порівнянні з ацикловіром для оперізуючого герпесу у людини [24].

Акоста-Ріос М.П. та ін. (Acosta-Rios M.P. et al.) у плацебо-контрольованому клінічному дослідженні за участю 48 пацієнтів була продемонстрована ефективність трансфер фактора у 89% випадків у пацієнтів з цервіцитом або інтраепітеліальною цервікальною неоплазією 1-го ступеня, спричиненою папіломавірусами (рис. 1). Аналіз гістологічних зразків до і після лікування продемонстрував зниження лейкоцитарної інфільтрації вогнищ ураження і ознаки вирішення патологічного процесу (рис. 2). Імуногістохімічний аналіз показав підвищення локального вмісту трансформуючого фактора росту бета і зниження IFN- γ , PCNA и IL-32 (рис. 3) [3].

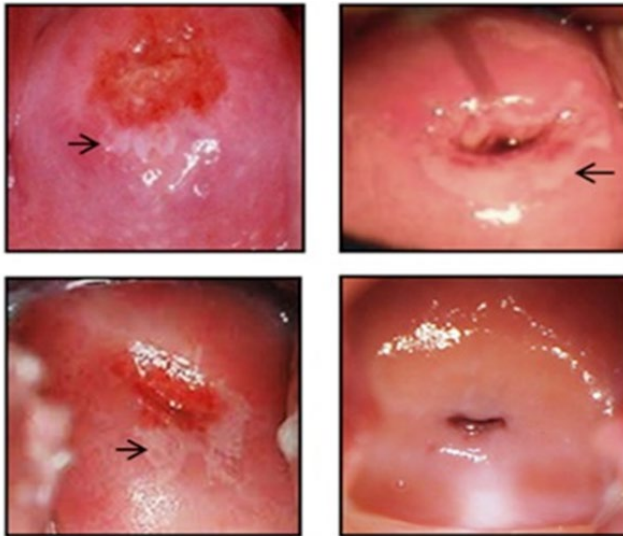


Рис. 1. Динаміка кольпоскопічної картини до (праворуч) і після (зліва) лікування трансфер фактором цервіциту, викликаному папіломавірусною інфекцією (за даними Acosta-Rios M.P. та ін.)



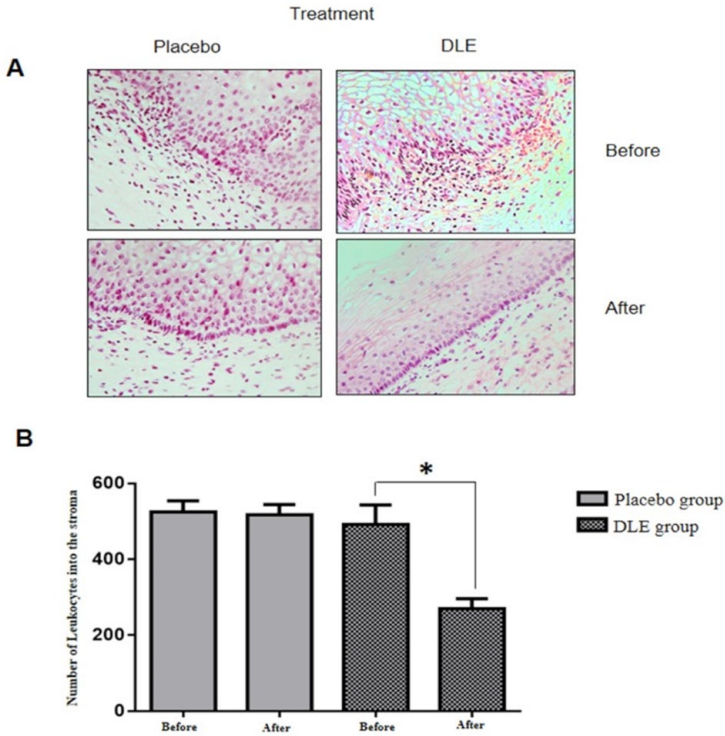


Рис. 2. Динаміка лейкоцитарної інфільтрації слизової оболонки шийки матки за даними гістологічного аналізу у хворих на цервіцит, спричинений папіломавірусними інфекціями під час терапії трансфер факторами (за даними Acosta-Rios M.P. et al.)

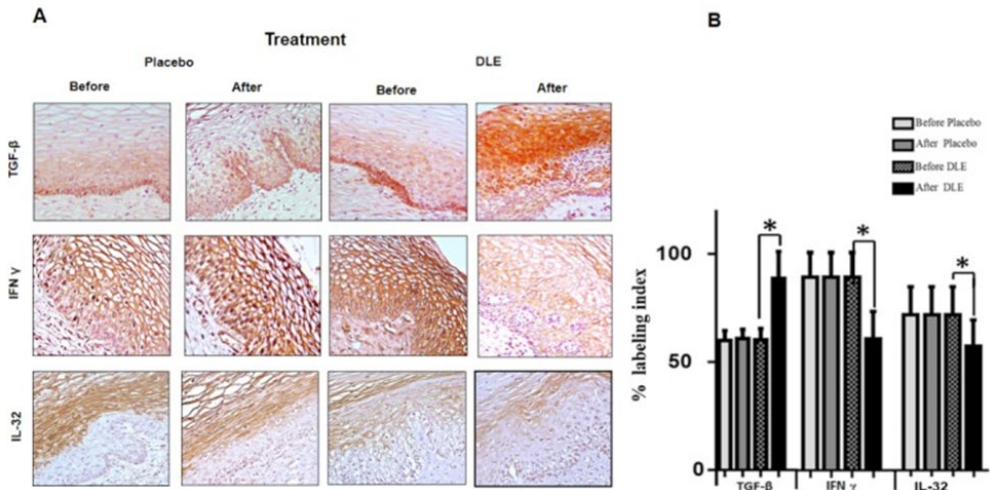


Рис. 3. Динаміка локального вмісту трансформуючого фактора росту бета, гамма-інтерферону та інтерлейкіну 32 в слизових оболонках шийки матки у хворих на цервіцит, спричинений папіломавірусною інфекцією, під час терапії трансфер фактором (за даними Acosta-Rios M.P. et al.)



В іншому клінічному випробуванні Морфін-Макиель Б.М. та ін. (Morfin-Maciel B.M. et al.) було продемонстровано усунення папіломавірусних уражень статевих органів під впливом трансфер фактора у хворих на рецидивуючий папіломатоз з досягненням ремісії захворювання на термін не менше 1 року вже після одного курсу імунотерапії [56].

Вандвік Б. та ін. (Vandvik B. et al.) описав клінічний випадок ефективного використання трансфер фактора при підгострому коровому склерозуючому паненцефаліті, тоді як Ленкфорд Дж. (Lankford J. et al.) показав, що трансфер фактор здатний запобігти ускладненням при імунізації живою вакциною від вітрянки [87].

Чжан Ж. (Zhang J.) продемонстрував, що додавання трансфер фактора до стандартної антибіотикотерапії покращує результати при тяжкому пієло-нефриті, і клінічний ефект імунотерапії асоціюється із збільшенням кількості Т-хелперних клітин у крові [94].

Камінкова Я. (Kaminkova J.), Ланге К.Ф. (Lange C.F.) досягли повної ремісії захворювання у третини хворих з рецидивуючим отитом бактеріальної етіології після першого курсу імунотерапії трансфер фактором [42].

Ашорн Р. (Ashorn R.) виявив клінічну ефективність імунотерапії фактором переносу при *acne vulgaris* [4].

Імунодефіцитні захворювання. Трансфер-фактор успішно пройшов клінічні випробування при деяких первинних і вторинних імунодефіцитах людини, переважно з порушеннями в клітинній ланці імунітету [54]. Якщо говорити про первинні імунодефіцити, то цей біологічний агент продемонстрував ефективність при синдромі Віскотта-Олдріча, спадковому шкірно-слизовому кандидозі, селективному дефіциті натуральних кілерів і *epidermodysplasia verruciformis*.

Так, Рамірес-Рамірес Д. та ін. (Ramírez-Ramírez D. et al.) було продемонстровано, що трансфер фактор призводить до мобілізації стовбурових CD34+ клітин з кісткового мозку, що забезпечує відновлення клітинного імунітету. Крім того, спостерігається збільшення кількості CD56+ CD16+ CD11c+ натуральних кілерів в крові і збільшення продукції ними гамма-інтерферону, посилення опосередкованої ними протипухлинної цитотоксичності і здатності стимулювати дозрівання $\gamma\delta$ -Т-лімфоцитів слизових оболонок. Також було встановлено, що частково ці ефекти є непрямі і обумовлені впливом на Toll-like рецептори, а частково, мабуть, – за рахунок прямого впливу на натуральні кілери цитокінів Th1-профілю, що містяться в препаратах [72]. Ван Ж.Ф. та ін. (Wang J.F. et al.) було продемонстровано здатність трансфер фактору відтворювати клітинну відповідь донора, опосередковану цитотоксичними Т-лімфоцитами, в організмі реципієнта. Це підтверджувалося появою позитивного результату шкірної проби на сповільнену гіперчутливість до антигену у раніше несенсибілізованого реципієнта після введення трансфер фактора, отриманого з крові імунізованого донора. Цей ефект переносу пояснювався наявністю в препараті бета-ланцюгів антиген-розпізнавальних рецепторів Т-лімфоцитів. Отримані результати



дозволяють вважати, що трансфер фактор може бути корисний при селективному дефіциті CD8+ Т-лімфоцитів [92].

Результати більш ніж 20 контрольованих досліджень показують ефективність застосування трансфер фактора при спадковому шкірно-слизовому кандидозі у людини. Терапевтичний ефект пояснюється здатністю цього біологічного агента відновлювати уражену клітинну ланку імунітету, важливу в контролі над кандидами. Попередньо анергічні хворі розвивають позитивні результати реакції шкірної відстроченої гіперчутливості з кандидозними діагностикумами, що свідчить про відновлення раніше порушеної специфічної антикандидозної імунної відповіді під впливом трансфер фактора. У цьому огляді наведені посилення на деякі з найбільш значущих клінічних випробувань при цьому первинному імунодефіциті [45, 78, 85, 86].

Результати ряду контрольованих клінічних досліджень демонструють користь від застосування трансфер фактора при синдромі Віскотта-Олдріча, клінічний фенотип якого включає в себе триаду синдромів: тромбоцитопенія/тромбоцитопатія, екзема, комбінований імунодефіцит [49]. Встановлено, що терапія трансфер фактором сприяє зниженню кількості інфекційних епізодів при синдромі Віскотта-Олдріча за рахунок відновлення раніше порушеного клітинного імунітету. Також спостерігається придушення проявів екземи і зменшення вираженості спленомегалії [83]. У таких хворих відновлюється здатність розвивати відстрочені шкірні реакції гіперчутливості до антигенів, а їх уражені лейкоцити починають виробляти достовірно більшу кількість міграції інгібуючого фактора при антигенній стимуляції, ніж до імунотерапії [49]. Однак Баллоу М. та ін. (Ballow M. et al.) повідомляють про розвиток аутоімунної гемолітичної анемії при лікуванні трансфер фактором пацієнта з синдромом Віскотта-Олдріча, що свідчить про необхідність проведення поглибленого аналізу імунного статусу при призначенні даного імунотерапевтичного агента пацієнтам з первинними імунодефіцитами [5].

Васілі Д.Б. (Vasily D.B.) описав кілька випадків успішного застосування трансфер фактора при епідермодисплазії verruciformis [88].

Хан А. та ін. (Khan A. et al.) встановив користь застосування трансфер фактора при синдромі Чеддіака-Хігаші [43]. Чанг Х.Х. (Chang H.H.) за допомогою трансфер фактора усунув прояви криптоспоридіозу у 31-річного пацієнта з первинною дисімуноглобулінемією [13].

Однак Гельфанд Е.В. та ін. (Gelfand E.W. et al.) описав лімфопроліферацію та поліклональну гаммопатію після застосування трансфер фактора при важкому комбінованому імунодефіциті [33].

Трансфер фактор пройшов ряд контрольованих клінічних випробувань при вторинних імунодефіцитах, включаючи СНІД ВІЛ-етіології, імуносупресію, викликану цитостатиками, променевою терапією і хірургічними операціями. Так, Гаррітано С. Р. О. та ін. (Garritano S.R.O. et al.) в клінічному дослідженні за участю 60 онкологічних хворих, які отримували комбіноване лікування, що включало хірургічне втручання, цитостатичну хіміотерапію і опромінення, пока-



зали, що щоденне сублінгвальне застосування трансфер фактора в дозі 0,5 мг на добу протягом 12 місяців поспіль призвело до значного збільшення загальної кількості лімфоцитів, CD3+ T-лімфоцитів і CD4+ T-хелперних клітин в крові. Побічні реакції не спостерігались (рис. 4) [32].

Є дані про здатність трансфер фактора компенсувати вторинний імунodefіцит, пов'язаний з великими хірургічними втручаннями у неонкологічних хворих – так звану посттравматичну імуносупресію [70, 91].

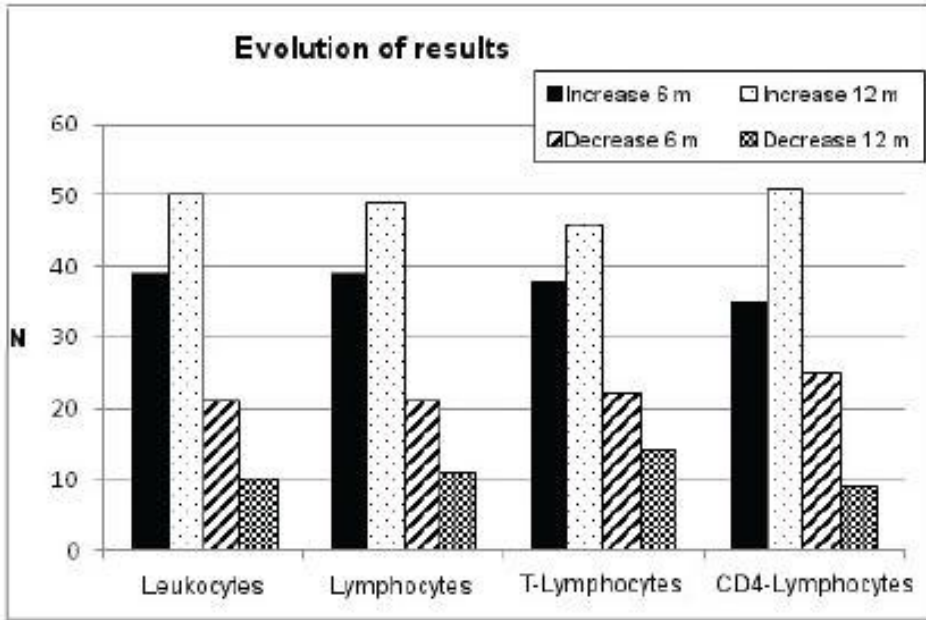


Рис. 4. Динаміка кількості лейкоцитів, лімфоцитів, Т-лімфоцитів і Т-хелперних клітин в онкологічних хворих, які пройшли курс імунотерапії трансфер факторами (за даними Garritano C.R.O. та ін.)

Алергічні і аутоімунні синдроми. Дев'ять імунної відповіді в бік імунних реакцій, опосередкованих Т-хелперами 1 типу, є основою імуномодулюючої дії трансфер фактора при імунозалежній патології, пов'язаній з активацією Т-хелперів 2 типу. При Th1-індукованій аутоімунності, наприклад, у випадку ревматоїдного артриту, позитивний ефект цього імунобіологічного агента пов'язаний з активацією CD4+ CD25+ регуляторних Т-лімфоцитів.

Еспіноза Паділа С.Е. та ін. (Espinosa Padilla S.E. al.) в нещодавньому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні показали користь від додавання трансфер фактора до стандартної терапії глюкокортикостероїдами у пацієнтів з помірною персистуючою бронхіальною астмою. Крім клінічного поліпшення в результаті імунотерапії, вдалося знизити дозу стероїдів без погіршення спірографічних показників функції зовнішнього дихання [22]. Однак результати більш раннього плацебо-контрольованого дослідження не продемонстрували



користі від додавання трансфер фактора до стандартної терапії важкої бронхіальної астми, пов'язаної з клітинним імунodefіцитом [84].

В іншому клінічному дослідженні за участю 121 пацієнта дослідження і 88 осіб контрольної групи Флорес Сандовал Г. та ін. (Flores Sandoval G. et al.) було продемонстровано користь призначення трансфер фактора при помірному та тяжкому atopічному дерматиті. Досягнуто зниження вираженості симптомів захворювання за індексом SCORAD, зниження сироваткової концентрації IgE і вираженості еозинофілії в крові [28]. Орозко Т.Т. та ін. (Orozco T.T. et al.) також показали зниження концентрації IgE в сироватці крові та тяжкості еозинофілії у пацієнтів з помірним atopічним дерматитом внаслідок імунотерапії трансфер фактором [61]. У порівняльному клінічному дослідженні Соза М. та ін. (Sosa M. et al.) показали однакову з талідомідом властивість зменшувати вираженість клінічних симптомів важкого atopічного дерматиту з кращим профілем безпеки терапії, ніж у цитостатика [82]. В іншому порівняльному дослідженні Кордеро Міранда М.А. та ін. (Cordero Miranda M.A. et al.) показали, що трансфер фактор забезпечує клініко-імунологічну відповідь, порівнянну з такою ж у циклоспорину А в дозі 4 мг/кг/добу, при тяжкому atopічному дерматиті у людини [14].

Джаутова Дж. та ін. (Jautová J. et al.) в невеликому контрольованому клінічному дослідженні встановили, що імунотерапія трансфер фактором призводить до зниження проявів аутоімунної алопеції, що супроводжується відновленням клітинної ланки імунітету і зниженням раніше підвищеної концентрації IgM в сироватці крові [40].

Франзоні Е. та ін. (Franzoni E. et al.) було зареєстровано кілька випадків успішного використання трансфер фактора при резистентних формах хвороби Бехчета [30].

Везенді С. (Vezendi S.), Шрьодер І. (Schröder I.) в клінічному дослідженні за участю 59 пацієнтів встановили здатність трансфер фактора зменшувати прояви легеневого саркоїдозу у людини [89].

Також продемонстрована очевидна користь застосування трансфер фактора при персистуючому афтозному стоматиті, резистентному до стандартних терапевтичних підходів [77].

Неврологічні захворювання. Результати декількох клінічних досліджень свідчать про користь застосування трансфер фактора при деяких неврологічних захворюваннях з імовірно імунозалежним механізмом розвитку.

Так, Сімко М. та ін. (Simko M. et al.) повідомили про значне поліпшення епілептичного синдрому зі зниженням частоти нападів і досягненням позитивної динаміки картини ЕЕГ при додаванні трансфер фактора до карбамазепіну і примідону у 8 з 10 хворих [80]. Фаденберг Х.Х. (Fudenberg H.H.) повідомив про поліпшення клінічного стану за шкалою SSSA у 21 з 22 дітей з розладами аутистичного спектру після курсу імунотерапії трансфер фактором [31].

Однак Фочі Ф.Г. та ін. (Foschi F.G. et al.) повідомили про загострення розсіяного склерозу при застосуванні трансфер фактора, що свідчить про необхідність аналізу імунологічних даних під час проведення даної імунотерапії [29].



Результати ряду клінічних досліджень показують здатність трансфер фактора знижувати вірусну активність і знижувати пов'язане з цим відчуття слабкості у пацієнтів з синдромом хронічної втоми, асоційованим з цитомегаловірусом, вірусом Епштейна-Барр [16, 37] і вірусом герпесу 6 типу [2].

Онкологічний синдром. Ефективність трансфер фактора при онкологічних ураженнях пов'язана з активацією клітинної протипухлинної цитотоксичної імунної відповіді, а також з придушенням вірусних онкогенів у разі вірус-індукованої неоплазії [58]. На даний момент опубліковані дані декількох невеликих контрольованих клінічних досліджень, які вказують на переваги додавання трансфер фактора до цитостатичної хіміотерапії та/або променевої терапії при деяких злоякісних новоутвореннях, включаючи нечутливий до гормонів метастатичний рак передміхурової залози [66], недрібноклітинний рак легенів [65], індуковану назофарингеальну карциному [69] і лімфому Беркітта [57]. Також показано, що імунотерапія трансфер фактором дозволяє поліпшити переносимість протипухлинної хіміотерапії і зменшити прояви вторинного імунodefіциту, індукованого неоплазією, наприклад, компенсувати мієлосупресію у хворих на гострий лейкоз [25].

Імунний екстракт молозива

Трансфер фактор на основі імунного екстракту молозива також має відомі імунозаміщуючі та імуномодулюючі властивості, але імунологічні ефекти при використанні цих біологічних агентів відрізняються від таких у діалізованого екстракту лейкоцитів крові. Якщо в останньому випадку посилюється функція Т-хелперних клітин 1 типу і відзначається пов'язане з цим потенціювання клітинного імунітету, то при використанні імунного екстракту молозива в основному активізуються Т-хелпери 2 типу, що призводить до підвищення синтезу імуноглобулінів. Тому трансфер фактори на основі екстракту молозива надають більш виражену протимікробну дію на збудників кишкових інфекцій, в досягненні контролю над якими гуморальний імунітет критично важливий. Також такі біологічні агенти мають більш сильну імунозаміщуювальну дію, оскільки містять велику кількість різноманітних гуморальних факторів імунітету, що виділяються з крові матері в молоко для подальшої передачі в шлунково-кишковий тракт дитини і компенсації фізіологічної незрілості місцевого імунітету слизової травної системи немовляти. Як показав Дьюбзер Х.Е. та ін. (Deubzer H.E. et al.), молозиво, отримане від жінок, імунізованих під час вагітності протипневмококовими вакцинами, блокує прикріплення пневмокока до епітелію верхніх дихальних шляхів *in vitro* і *in vivo*, перешкоджаючи утворенню вхідних воріт інфекції [18]. Оджофейтіні Е.О. (Ojofeitimi E.O.), Елегбе І.А. (Elegbe I.A.) встановили, що ранній початок годування молозивом недоношених новонароджених призводить до різкого зниження проліферації умовно-патогенних бактерій в їх кишечнику і сприяє формуванню нормального біоценозу [60].



За походженням розрізняють біологічні агенти на основі людського і коров'ячого молозива.

Кишкові інфекції. Результати недавнього систематичного огляду контрольованих клінічних досліджень, проведених Менчетті Л. та ін. (Menchetti L. et al.), свідчать про здатність трансфер фактору на основі імунного екстракту молозива знижувати ризик шлунково-кишкових інфекцій у ослаблених дітей з незрілою імунною системою [52].

Хе Ф. та ін. (He F. et al.) показали, що ад'ювантна імунотерапія імунним екстрактом коров'ячого молозива призводить до підвищення концентрації специфічних секреторних імуноглобулінів класу А в слині у пацієнтів, імунізованих пероральною вакциною проти черевного тифу [38].

Отто В. та ін. (Otto W. et al.) в подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні за участю 90 дорослих здорових добровольців встановили, що профілактичне застосування гіперімунного екстракту коров'ячого молозива забезпечує профілактику розвитку діареї при інфікуванні ентеротоксигенними штамми кишкової палички [62]. Відповідно до цього, Гупертц Г.І та ін. (Huppertz H.I. et al.) в подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні показали, що імунний екстракт коров'ячого молозива призводить до зменшення симптомів діареї, що вже почалася, викликані ентеротоксигенними штамми кишкової палички [39].

Результати декількох контрольованих клінічних випробувань вказують на здатність гіперімунних екстрактів коров'ячого молозива зменшувати у дітей симптоми діареї, викликані ротавірусом [21, 55, 76].

Результати декількох рандомізованих контрольованих клінічних досліджень вказують на здатність імунного екстракту молозива зменшувати прояви ВІЛ-асоційованої діареї, сприяючи нормалізації випорожнення, набору ваги у виснажених хворих і зниження вираженості відчуття слабкості [27, 41]. Б'яквага Х. та ін. (Byakwaga H. et al.) у плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні за участю 75 пацієнтів показали, що імунний екстракт коров'ячого молозива призвів до збільшення кількості Т-хелперних клітин у крові хворих на СНІД, які погано реагували на високоактивну антиретровірусну терапію [12].

Корекція імунного статусу і мікробіоценозу у недоношених дітей. Зон К. та ін. (Sohn K. et al.) в невеликому рандомізованому клінічному дослідженні встановили, що місцеве застосування екстракту молозива сприяє колонізації слизової оболонки порожнини рота нормальною мікрофлорою при збереженні ефекту протягом 48 годин після введення у недоношених немовлят з ознаками дисбіозу [81].

Романо-Келер Ж. та ін. (Romano-Keeler J. et al.) у рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні за участю 48 недоношених новонароджених була показана здатність трансфер фактора скорочувати тривалість госпіталізації пацієнтів в стаціонарі і сприяти їх прискореній реабілітації [73]. Лі Дж. та ін. (Lee J. et al.) в подвійному сліпому плацебо-контрольованому ран-



домізованому клінічному дослідженні продемонстрували, що імунний екстракт молозива зменшує кількість епізодів сепсису у недоношених дітей з низькою вагою при народженні. Також було показано, що імунотерапія призводила до підвищення концентрації секреторних імуноглобулінів класу А і лактоферину в біологічних середовищах, що свідчило про підвищення імунорезистентності. Паралельно спостерігалось зниження вмісту трансформуючого фактора росту бета, інтерлейкіну 1бета і інтерлейкіну 6 в сечі і слині (рис. 5 і 6) [48].

Панахі Ю. та ін. (Panahi Y. et al.) в рандомізованому клінічному дослідженні за участю 120 пацієнтів виявили, що пероральна імунотерапія екстрактом коров'ячого молозива в дозі 40 мг/кг на добу протягом 3 місяців поспіль призводить до значного збільшення ваги у дітей з неорганічним дефіцитом маси тіла (nonorganic failure to thrive) [63].



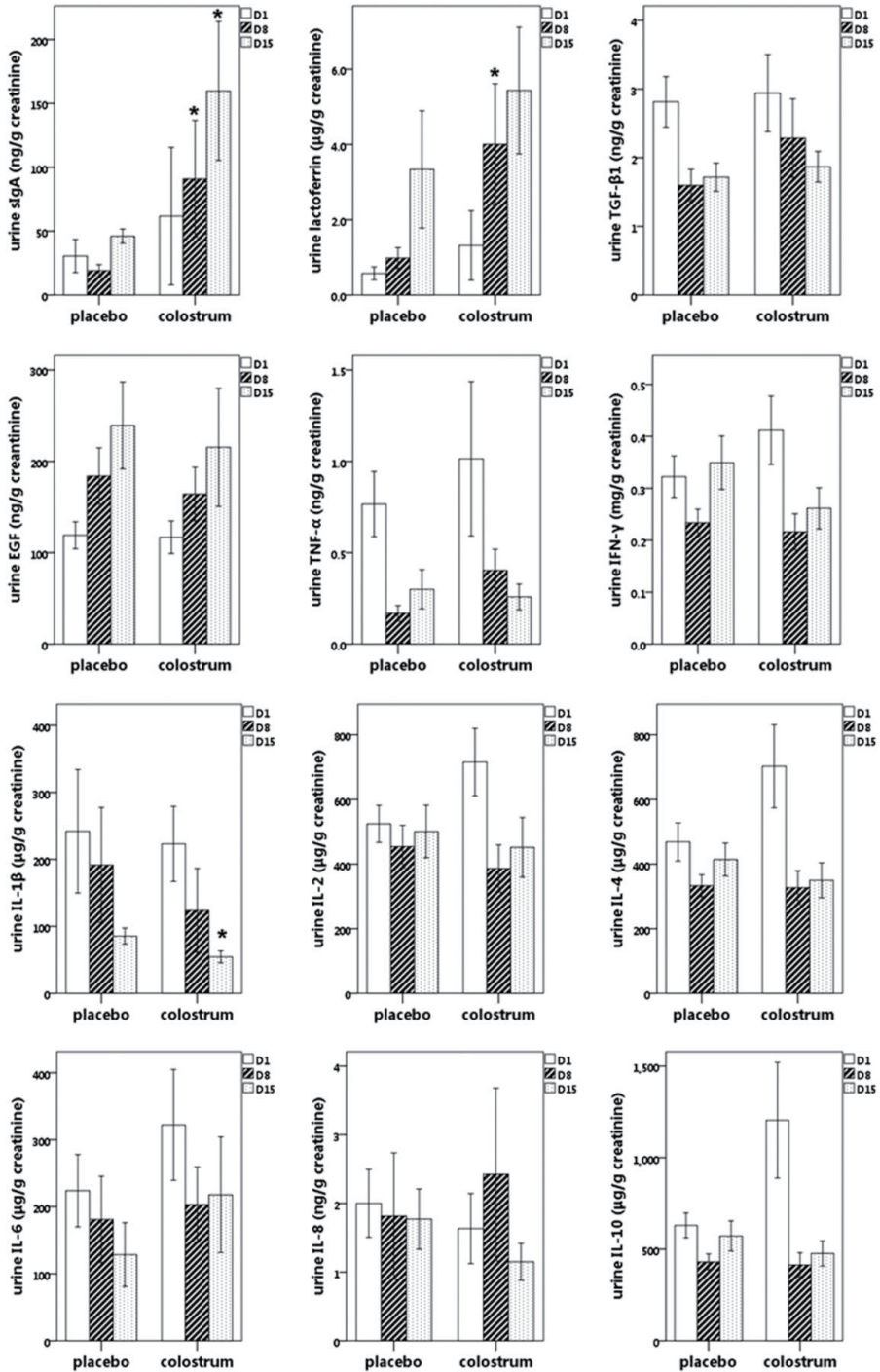


Рис. 5. Зміни концентрації секреторного імуноглобуліну А, ТГФ, ІЛ-1бета, ІЛ-6 в сечі недоношених новонароджених з імунотерапією трансфер фактором (за даними Lee J. та ін.)



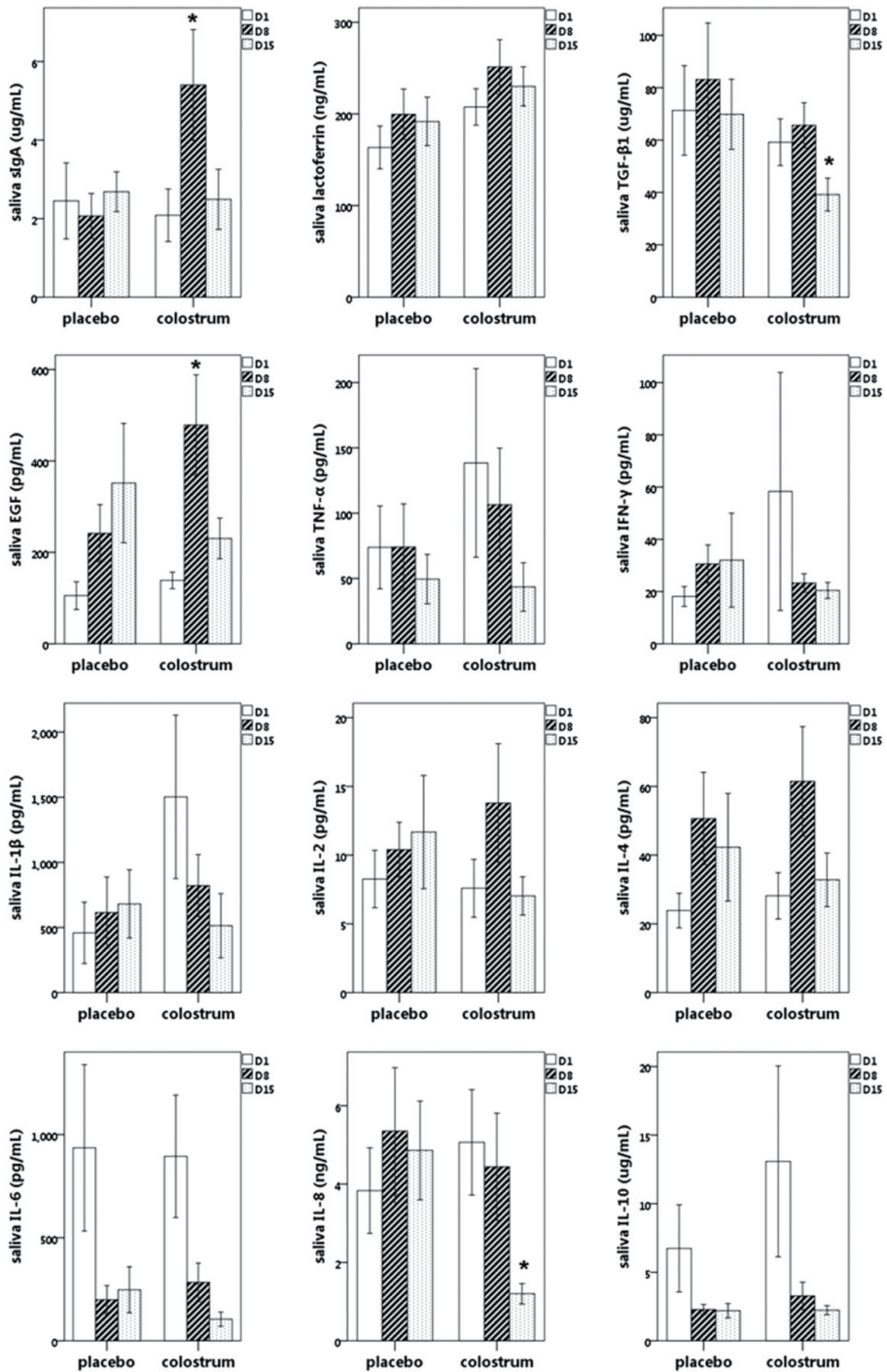


Рис. 6. Зміни концентрації секреторного імуноглобуліну А, ТГФ, ІЛ-1бета, ІЛ-6 в слині недоношених новонароджених з імунотерапією трансфер фактором (за даними Lee J. та ін.)



Інфекції верхніх дихальних шляхів. Результати рандомізованого контрольованого клінічного дослідження Барделліні Е. та ін. (Bardellini E. et al.) за участю 64 пацієнтів свідчать про користь додавання трансфер фактора до стандартної терапії мукозиту порожнини рота у дітей, які отримують цитостатичну хіміотерапію [6].

Саад К. та ін. (Saad K. et al.) в контрольованому клінічному дослідженні продемонстрували, що 4-тижневий курс імунотерапії трансфер фактором зменшив кількість рецидивів і тривалість госпіталізації у дітей з рецидивуючими інфекціями верхніх дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту [74]. Відповідно, Брінкворт Г.Д. (Brinkworth G.D.), Баклі Дж.Л. (Buckley J.D.) у подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні за участю 174 пацієнтів продемонстрували зменшення кількості епізодів інфекції верхніх дихальних шляхів без зміни їх тривалості у дорослих чоловіків внаслідок застосування імунного екстракту коров'ячого молозива в дозі 60 г на добу протягом 8 тижнів поспіль [10].

Патіроглу Т. (Patiroğlu T.), Кондолот М. (Kondolot M.) в подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні за участю 31 пацієнта виявили, що пероральна імунотерапія імунним екстрактом молозива призводить до різкого зниження частоти і тяжкості інфекцій верхніх дихальних шляхів у пацієнтів з селективним дефіцитом IgA без зміни вмісту секреторного IgA в слині [64]. Однак Крукс К.В. та ін. (Crooks C.V. et al.) досягли 79% підвищення концентрації секреторного імуноглобуліну А в слині бігунів на довгі дистанції за рахунок застосування перорально імунного екстракту коров'ячого молозива, що сприяло зменшенню кількості епізодів інфекцій верхніх дихальних шляхів в період інтенсивних тренувань і змагань [15]. Відповідно до цього, Мєро А. та ін. (Mero A. et al.) в подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні виявили, що тривала імунотерапія імунним екстрактом молозива в дозі 20 мг на добу забезпечувала підвищення концентрації секреторного імуноглобуліну А і трансформуючого фактора росту бета в слині, і цей ефект здійснювався шляхом стимуляції синтезу власних молекул, а не за допомогою імунозаміщувальної дії трансфер фактора [53].

Адаптація до несприятливих факторів і спортивних навантажень. Галаза М. та ін. (Halasa M et al.) і Марчбенк Т. та ін. (Marchbank T. et al.) самостійно в подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих клінічних дослідженнях показали, що пероральна імунотерапія екстрактом коров'ячого молозива запобігає розвитку синдрому проникності стінок кишечника у спортсменів під час важких фізичних навантажень в тренувальному циклі (рис. 7) [50]. Відповідно, Бьольке Е. та ін. (Bölke E. et al.) у пілотному плацебо-контрольованому клінічному дослідженні за участю 40 пацієнтів встановили, що періопераційна імунотерапія імунним екстрактом молозива сприяє зменшенню ендотоксемії, збереженню ендотоксин-зв'язуючої здатності крові та запобігає розвитку синдрому підвищеної проникності кишкової стінки у осіб, які перенесли абдомінальну хірургічну операцію [8].



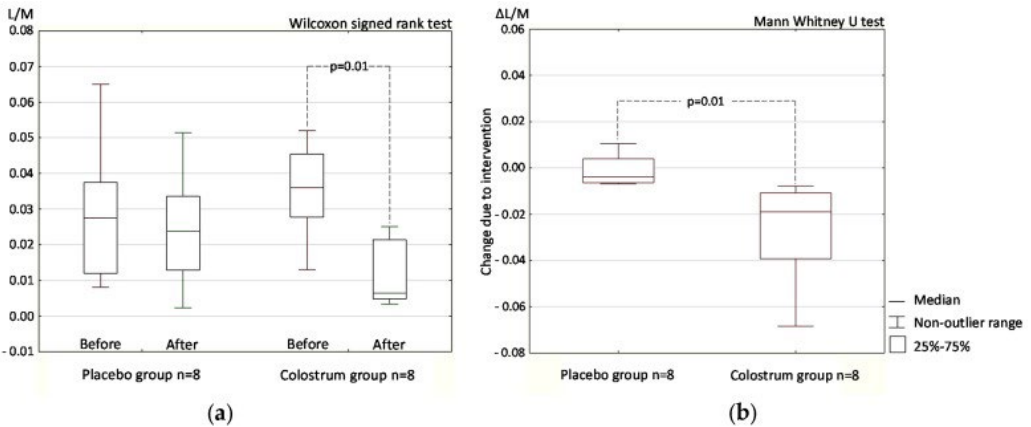


Рис. 7. Зниження проникності стінки кишечника у спортсменів під час інтенсивних тренувань під впливом трансфер фактора, продемонстроване зміною індексу лактулози/манітолу (по Halasa M. et al.)

Дафф В.Р. та ін. (Duff W.R. et al.) у подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні встановили, що додавання в раціон імунного екстракту молозива в дозі 60 г/добу сприяє збільшенню м'язової маси і сили, а також поліпшенню когнітивних функцій у літніх людей, які проходять інтенсивні фізичні тренування [20].

Шін К.М. та ін. (Shing C.M. et al.) в невеликому рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні показали, що додавання до раціону імунного екстракту молозива забезпечує збереження нормального рівня тестостерону і підтримку оптимальної функції парасимпатичної вегетативної нервової системи у спортсменів під час циклу інтенсивних тренувань [79].

Імунозалежні ускладнення. Гуарагна М.А. та ін. (Guaragna M.A. et al.) в контрольованому клінічному дослідженні показали, що застосування імунного екстракту молозива перорально в дозі 300 мг 4 рази на добу сприяє нормалізації рівня глюкози і зниження добової дози інсуліну у пацієнтів з резистентним цукровим діабетом 2 типу. Клінічна дія імунотерапевтичного агента була пов'язана з підвищенням в сироватці крові концентрації трансформуючого фактора росту бета [36].

Хан З. та ін. Невелике клінічне дослідження продемонструвало користь від додавання імунного екстракту молозива до стандартної терапії сульфасалазином у пацієнтів з легким або помірним дистальним колітом [44].

Специфічні трансфер фактори

Як вже говорилося вище, специфічні або гіперімунні трансфер фактори отримують з біологічних середовищ, попередньо імунізованих організмом до необхідного антигену. Хоча такі біологічні агенти мають більш вузькі показання



до клінічного застосування, вони можуть забезпечити більш виражені терапевтичні ефекти в певній нозології в порівнянні з неспецифічними аналогами. Теоретично можна отримати трансфер фактор будь-якої специфічності, але на практиці це реалізовано лише по відношенню до деяких збудників.

Так, Чжоу Ж. та ін. (Zhou J. et al.) в контрольованому дослідженні показали переваги в імунізаційному ефекті специфічного трансфер фактора щодо золотистого стафілокока на основі результатів шкірних проб на відстрочену гіперчутливість і тестів на імунний захист (immune protection tests) в порівнянні з неспецифічним трансфер фактором [95]. Сюй Ю. та ін. (Xu Y. et al.) розробили і успішно випробували специфічний трансфер фактор щодо вірусу гепатиту В з екстракту жовтка курячих яєць. Введення такого біологічного агента в організм, неімунний до гепатиту В, призвело до розвитку позитивної реакції шкірної відстроченої гіперчутливості з відповідним діагностиком [93]. Де Вінчі К. та ін. (De Vinci C. et al.) у контрольованому клінічному дослідженні за участю 29 пацієнтів показали користь від застосування специфічних трансфер факторів щодо кандиди та вірусу герпесу 1 типу при рецидивуючому небактеріальному циститі у жінок [17]. Нкрума Ф. та ін. (Nkrumah F. et al.) повідомили про регресію персистуючої цитомегаловірусної лімфаденопатії після призначення специфічного трансфер фактора щодо цитомегаловірусу [59].

Висновок

Під збірним терміном трансфер фактор сьогодні розуміють групу неоднорідних за походженням і складом високоактивних імунотерапевтичних агентів, отриманих з біологічних середовищ організмів, за допомогою яких можна передавати імунну відповідь на певні антигени від донора до реципієнта. Всі відомі в даний час трансфер фактори мають імунозаміщувальні та імуномодулюючі властивості. Імунозаміщувальні ефекти пов'язані з наявністю в цих препаратах імунних факторів або їх функціонально активних фрагментів з біологічного середовища донора. Імуномодулююча дія трансфер факторів обумовлена їх здатністю впливати на активність імунокомпетентних клітин організму реципієнта. Різні трансфер фактори можуть спричиняти не однакову імуномодулюючу дію. Так, агенти на основі діалізованого екстракту лейкоцитів крові підвищують функціональну активність Т-хелперів 1 типу, що призводить до поляризації імунної відповіді в бік клітинної реакції. При цьому трансфер фактори, засновані на імунному екстракті молозива, активують в основному Т-хелпери 2 типу і викликають пов'язане з цим підвищення гуморальних імунних реакцій. Також стало відомо про вплив обох агентів на натуральні кілери [1]. Завдяки здійсненню імунозаміщувальної та імуномодулюючої дії трансфер фактори здатні компенсувати деякі імунодефіцити, здійснювати протиінфекційну, протизапальну, протиалергічну та протипухлинну дію, а також виступати в ролі ад'ювантів при вакцинації і адаптогенів при впливі екстремальних несприятливих факторів на організм. Тому ці біологічні агенти



можуть з успіхом застосовуватися для лікування ряду імунодефіцитних захворювань, інфекційних захворювань, особливо – викликаних умовно-патогенними мікроорганізмами, деяких алергічних, аутоімунних та імунозапальних синдромів, онкологічних уражень. Трансфер фактори, особливо агенти на основі імунного екстракту молозива, здатні посилювати адаптаційні можливості організму при великих навантаженнях, наприклад, інтенсивних тренуваннях у спортсменів. Вірогідно, ці продукти допомагають дозріванню імунної системи у недоношених і ослаблених немовлят, особливо – місцевого мукозального імунітету верхніх дихальних шляхів і дигестивного тракту, що пов'язано з підвищенням імунорезистентності організму. Трансфер фактори мають сприятливий профіль переносимості, при чому агенти на основі імунного екстракту молозива безпечніші, ніж похідні з діалізованого екстракту лейкоцитів крові.

Необхідні подальші дослідження в області клінічного впливу трансфер факторів, а на даний момент доцільно широко застосовувати ці біологічні агенти при різних імунозалежних патологіях людини згідно з поточною доказовою базою.

Бібліографія

1. **Мальцев Д.В.** Эффективность трансфер фактора при лечении дефицита НК- и/или НКТ-клеток, ассоциированного с генетическим дефицитом фолатного цикла //
2. **Ablashi D.V., Levine P.H., De Vinci C. et al.** Use of anti HHV-6 transfer factor for the treatment of two patients with chronic fatigue syndrome (CFS). Two case reports // *Biotherapy*. – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 81–86.
3. **Acosta-Rios M.P., Sauer-Ramirez E., Castro-Muñoz L.J. et al.** Effect of Dialyzable Leukocyte Extract on chronic cervicitis in patients with HPV infection // *J. Med. Life*. – 2017. – Vol. 10(4). – P. 237-243.
4. **Ashorn R., Uotila A., Kuokkanen K. et al.** Cellular immunity in acne vulgaris during transfer factor treatment // *Ann. Clin. Res.* – 1985. – Vol. 17(4). – P. 152-5.
5. **Ballow M., Dupont B., Good R.A.** Autoimmune hemolytic anemia in Wiskott-Aldrich syndrome during treatment with transfer factor // *J. Pediatr.* – 1973. – Vol. 83(5). – P. 772-80.
6. **Bardellini E., Amadori F., Majorana A.** Oral hygiene grade and quality of life in children with chemotherapy-related oral mucositis: a randomized study on the impact of a fluoride toothpaste with salivary enzymes, essential oils, proteins and colostrum extract versus a fluoride toothpaste without menthol // *Int. J. Dent. Hyg.* – 2016. – Vol. 14(4). – P. 314-319.
7. **Berrón-Pérez R., Chávez-Sánchez R., Estrada-García I. et al.** Indications, usage, and dosage of the transfer factor // *Rev. Alerg. Mex.* – 2007. – Vol. 54(4). – P. 134-139.



8. **Bölke E., Jehle P.M. Hausmann F. et al.** Preoperative oral application of immunoglobulin-enriched colostrum milk and mediator response during abdominal surgery // *Shock*. – 2002. – Vol. 17(1). – P. 9-12.
9. **Borkowsky W., Martin D., Lawrence H.S.** Juvenile laryngeal papillomatosis with pulmonary spread. Regression following transfer factor therapy // *Am. J. Dis. Child*. – 1984. – Vol. 138(7). – P. 667-9.
10. **Brinkworth G.D., Buckley J.D.** Concentrated bovine colostrum protein supplementation reduces the incidence of self-reported symptoms of upper respiratory tract infection in adult males // *Eur. J. Nutr.* – 2003. – Vol. 42(4). – P. 228-32.
11. **Bullock W.E., Fields J.P., Brandriss M.W.** An evaluation of transfer factor as immunotherapy for patients with lepromatous leprosy // *N. Engl. J. Med.* – 1972. – Vol. 287(21) – P. 1053-9.
12. **Byakwaga H., Kelly M., Purcell D.F. et al.** Intensification of antiretroviral therapy with raltegravir or addition of hyperimmune bovine colostrum in HIV-infected patients with suboptimal CD4+ T-cell response: a randomized controlled trial // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 204(10). – P. 532-40.
13. **Chng H.H., Shaw D., Klesius P., Saxon A.** Inability of oral bovine transfer factor to eradicate cryptosporidial infection in a patient with congenital dysgammaglobulinemia // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1989. – Vol. 50(3). – P. 402-6.
14. **Cordero Miranda M.A., Flores Sandoval G., Orea Solano M.** Safety and efficacy of treatment for severe atopic dermatitis with cyclosporin A and transfer factor // *Rev. Alerg. Mex.* – 1999 – Vol. 46(2). – P. 49-57.
15. **Crooks C.V., Wall C.R., Cross M.L. et al.** Rutherford-Markwick K.J. The effect of bovine colostrum supplementation on salivary IgA in distance runners // *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* – 2006. – Vol. 16(1). – P. 47-64.
16. **De Vinci C., Levine P.H., Pizza G. et al.** Lessons from a pilot study of transfer factor in chronic fatigue syndrome // *Biotherapy*. – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 87-90.
17. **De Vinci C., Pizza G., Cuzzocrea D. et al.** Use of transfer factor for the treatment of recurrent non-bacterial female cystitis (NBRC): a preliminary report // *Biotherapy*. – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 133-8.
18. **Deubzer H.E., Obaro S.K., Newman V.O. et al.** Colostrum obtained from women vaccinated with pneumococcal vaccine during pregnancy inhibits epithelial adhesion of *Streptococcus pneumoniae* // *J. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 90(10). – P. 1758-61.
19. **Drew W.L., Blume M.R., Miner R. et al.** Letter: Herpes zoster: transfer factor therapy // *Ann. Intern. Med.* – 1973. – Vol. 79(5). – P. 747-8.
20. **Duff W.R., Chilibeck P.D., Rooke J.J. et al.** The effect of bovine colostrum supplementation in older adults during resistance training // *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* – 2014. – Vol. 24(3). – P. 276-85.



21. **Ebina T., Sato A., Umezu K. et al.** Prevention of rotavirus infection by cow colostrum antibody against human rotaviruses // *Lancet*. – 1983. – Vol. 2(8357). – P. 1029-30.
22. **Espinosa Padilla S.E., Orozco S., Plaza A. et al.** Effect of transfer factor on treatment with glucocorticoids in a group of pediatric patients with persistent moderate allergic asthma // *Rev. Alerg. Mex.* – 2009. – Vol. 56(3). – P. 67-71.
23. **Estrada-Parra S., Chávez-Sánchez R., Ondarza-Aguilera R. et al.** Immunotherapy with transfer factor of recurrent herpes simplex type I // *Arch. Med. Res.* – 1995. – Spec No. – S. 87-92.
24. **Estrada-Parra S., Nagaya A., Serrano. et al.** Comparative study of transfer factor and acyclovir in the treatment of herpes zoster // *Int. J. Immunopharmacol.* – 1998. – Vol. 20 (10). – P. 521-35.
25. **Fernández O., Díaz N., Morales E. et al.** Effect of transfer factor on myelosuppression and related morbidity induced by chemotherapy in acute leukaemias // *Br. J. Haematol.* – 1993. – Vol. 84(3). – P. 423-7.
26. **Ferrer-Argote V.E., Romero-Cabello R., Hernández-Mendoza L. et al.** Successful treatment of severe complicated measles with non-specific transfer factor // *In Vivo*. – 1994. – Vol. 8(4). – P. 555-7.
27. **Florén C.H., Chinenye S., Elfstrand L. et al.** ColoPlus a new product based on bovine colostrum, alleviates HIV-associated diarrhea // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 41(6). – P. 682-6.
28. **Flores Sandoval G., Gómez Vera J., Orea Solano M. et al.** Transfer factor as specific immunomodulator in the treatment of moderate-severe atopic dermatitis // *Rev. Alerg. Mex.* – 2005. – Vol. 52(6). – P. 215-20.
29. **Foschi F.G., Marsigli L., Bernardi M. et al.** Acute multifocal cerebral white matter lesions during transfer factor therapy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 68(1). – P. 114-5.
30. **Franzoni E., Masi M., Conte R. et al.** Behçet syndrome: report of two early-onset cases treated with transfer factor // *Ital. J. Neurol. Sci.* – 1984. – Vol. 5(1). – P. 93-6.
31. **Fudenberg H.H.** Dialysable lymphocyte extract (DLyE) in infantile onset autism: a pilot study // *Biotherapy*. – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 143-7.
32. **Garritano C.R.O., Nubil F.D., Couto R.M. et al.** Use of transfer factor in immunosuppressed surgical patients // *Rev. Col. Bras. Cir.* – 2017. – Vol. 44(5). – P. 452-456.
33. **Gelfand E.W., Baumal R., Huber J. et al.** Polyclonal gammopathy and lymphoproliferation after transfer factor in severe combined immunodeficiency disease // *N. Engl. J. Med.* – 1973. – Vol. 289(26). – P. 1385-9.
34. **Gómez Vera J., Chávez Sánchez R. et al.** Transfer factor and allergy // *Rev. Alerg. Mex.* – 2010. – Vol. 57(6). – P. 208-14.



35. **Graybill J.R., Silva J.Jr., Alford R.H., Thor D.E.** Immunologic and clinical improvement of progressive coccidioidomycosis following administration of transfer factor // *Cell. Immunol.* – 1973. – Vol. 8(1). – P.120-35.
36. **Guaragna M.A., Albanesi M., Stefani S. et al.** The effectiveness of oral goat colostrum in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: our preliminary experience // *Clin. Ter.* – 2013. – Vol. 164(2). – P. 111-4.
37. **Hana I., Vrubel J., Pekarek J., Cech K.** The influence of age on transfer factor treatment of cellular immunodeficiency, chronic fatigue syndrome and/or chronic viral infections // *Biotherapy.* – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 91-95.
38. **He F., Tuomola E., Arvilommi H., Salminen S.** Modulation of human humoral immune response through orally administered bovine colostrum. // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2001. – Vol. 31(2). – P. 93-6.
39. **Huppertz H.I., Rutkowski S., Busch D.H. et al.** Bovine colostrum ameliorates diarrhea in infection with diarrheagenic *Escherichia coli*, shiga toxin-producing *E. Coli*, and *E. coli* expressing intimin and hemolysin // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 1999. – Vol. 29(4). – P. 452-6.
40. **Jautová J., Jarcusková D., Dubivská M., Ficová M.** Immunostimulation therapy in patients with alopecia areata // *Bratis. Lek. Listy.* – 1995. – Vol. 96(3). – P. 160-4.
41. **Kaducu F.O., Okia S.A., Upenyitho G. et al.** Effect of bovine colostrum-based food supplement in the treatment of HIV-associated diarrhea in Northern Uganda: a randomized controlled trial // *Indian J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol.30(6). – P. 270-6.
42. **Kaminkova J., Lange C.F.** Transfer factor and repeated otitis media // *Cell. Immunol.* – 1984. – Vol. 89(1). – P. 259-64.
43. **Khan A., Hill J.M., Loeb E., MacLellan A., Hill N.O.** Management of Chédiak-Higashi syndrome with transfer factor // *Am J. Dis. Child.* – 1973. – Vol. 126(6). – P. 797-9.
44. **Khan Z., Macdonald C., Wicks A.C. et al.** Use of the ‘nutriceutical’, bovine colostrum, for the treatment of distal colitis: results from an initial study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16(11). – P. 1917-22.
45. **Kirkpatrick C.H., Rich R.R., Smith T.K.** Effect of transfer factor on lymphocyte function in anergic patients // *J. Clin. Invest.* – 1972. – Vol. 51(11). – P. 2948-58.
46. **Lankford J., Humphrey G.B., Grooms A.M. et al.** Role of transfer factor in treating complications of smallpox vaccination // *J. Okla. State Med. Assoc.* – 1973. – Vol. 66(1). – P. 7-8.
47. **Lawrence H.S.** Transfer factor and cellular immune deficiency disease // *N. Engl. J. Med.* – 1970. – Vol. 283(8) – P. 411-9.
48. **Lee J., Kim H.S., Jung Y.H.** Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT // *Pediatrics.* – 2015. – Vol.135(2). – P. 357-66.



49. **Levin A.S., Spitler L.E., Stites D.P., Fudenberg H.H.** Wiskott-Aldrich syndrome, a genetically determined cellular immunologic deficiency: clinical and laboratory responses to therapy with transfer factor // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 1970. – Vol. 67(2). – P. 821-8.
50. **Marchbank T., Davison G., Oakes J.R. et al.** The nutraceutical bovine colostrum truncates the increase in gut permeability caused by heavy exercise in athletes // Am J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. – 2011. – Vol. 300(3). – G. 477-84.
51. **Meduri R., Campos E., Scorolli L. et al.** Efficacy of transfer factor in treating patients with recurrent ocular herpes infections // Biotherapy. – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 61-6.
52. **Menchetti L., Traina G., Tomasello G. et al.** Potential benefits of colostrum in gastrointestinal diseases // Front Biosci (Schol Ed). – 2016. – Vol. 1(8). – P. 331-51.
53. **Mero A., Kähkönen J., Nykänen T. et al.** IGF-I, IgA, and IgG responses to bovine colostrum supplementation during training // J. Appl. Physiol. – 2002. – Vol. 93(2). – P. 732-9.
54. **Misarová Z., Kynclová S., Nováková J. et al.** Transfer factor in the treatment of children with disorders of cellular immunity // Cesk. Pediatr. – 1985. – Vol. 40(6). – P. 346-9.
55. **Mitra A.K., Mahalanabis D., Ashraf H.** Hyperimmune cow colostrum reduces diarrhoea due to rotavirus: a double-blind, controlled clinical trial // Acta Paediatr. – 1995. – Vol. 84(9). – P. 996-1001.
56. **Morfin-Maciel B.M., Sotelo-Ortiz J.M.** Transfer factor effectiveness patients with persistent genital human papillomavirus infection // Rev. Alerg. Mex. – 2012. – Vol. 59(3). – P. 97-106.
57. **Neequaye J., Viza D., Pizza G.** Specific transfer factor with activity against Epstein-Barr virus reduces late relapse in endemic Burkitt's lymphoma // Anticancer Res. – 1990. – Vol.10(5A). – P. 1183-7.
58. **Neidhart J.A., LoBuglio A.F.** Transfer factor: Potential for therapy of malignant diseases // Arch. Otolaryngol. – 1975. – Vol. 101(11). – P. 664-6.
59. **Nkrumah F., Pizza G., Viza D., et al.** Regression of progressive lymphadenopathy in a young child with acute cytomegalovirus (CMV) infection following the administration of transfer factor with specific anti-CMV activity // Lymphokine Res. – 1985. – Vol. 4(3). – P. 237-41.
60. **Ojofeitimi E.O., Elegbe I.A.** The effect of early initiation of colostrum feeding on proliferation of intestinal bacteria in neonates // Clin. Pediatr. (Phila). – 1982. – Vol. 21(1). – P. 39-42.
61. **Orozco T.T., Solano M.O., Sandoval G.F.** Inflammatory mediators in patients with atopic dermatitis after treatment with transfer factor // Rev. Alerg. Mex. – 2004. – Vol. 51(4). – P. 151-4.



62. **Otto W., Najnigier B., Stelmasiak T., Robins-Browne R.M.** Randomized control trials using a tablet formulation of hyperimmune bovine colostrum to prevent diarrhea caused by enterotoxigenic *Escherichia coli* in volunteers // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 46(7-8). – P. 862-8.
63. **Panahi Y., Falahi G., Falahpour M. et al.** Bovine colostrum in the management of nonorganic failure to thrive: a randomized clinical trial // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2010. – Vol. 50(5). – P. 551-4.
64. **Patiroğlu T., Kondolot M.** The effect of bovine colostrum on viral upper respiratory tract infections in children with immunoglobulin A deficiency // *Clin. Respir. J.* – 2013. – Vol. 7(1). – P. 21-6.
65. **Pilotti V., Mastroianni M., Pizza G. et al.** Transfer factor as an adjuvant to non-small cell lung cancer (NSCLC) therapy // *Biotherapy.* – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 117-21.
66. **Pizza G., De Vinci C., Cuzzocrea D. et al.** A preliminary report on the use of transfer factor for treating stage D3 hormone-unresponsive metastatic prostate cancer // *Biotherapy.* – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 123-32.
67. **Pizza G., Meduri R., De Vinci C. et al.** Transfer factor prevents relapses in herpes keratitis patients: a pilot study // *Biotherapy.* – 1994. – Vol. 8(1). – P. 63-8.
68. **Pizza G., Viza D., De Vinci C. et al.** Orally administered HSV-specific transfer factor (TF) prevents genital or labial herpes relapses // *Biotherapy.* – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 67-72.
69. **Prasad U., bin Jalaludin M.A., Rajadurai P. et al.** Transfer factor with anti-EBV activity as an adjuvant therapy for nasopharyngeal carcinoma: a pilot study // *Biotherapy.* – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 109-15.
70. **Průcha M., Limberk B.** Secondary post-traumatic immunodeficiency syndrome in patients in the anesthesiology-resuscitation department. Possibilities of immunomodulation therapy // *Cesk. Epidemiol Mikrobiol. Imunol.* – 1992. – Vol.42(3). – P. 116-20.
71. **Raise E., Guerra L., Viza D. et al.** Preliminary results in HIV-1-infected patients treated with transfer factor (TF) and zidovudine (ZDV) // *Biotherapy.* – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 49-54.
72. **Ramírez-Ramírez D., Vadillo E., Arriaga-Pizano L.A.** Early Differentiation of Human CD11c+NK Cells with $\gamma\delta$ T Cell Activation Properties Is Promoted by Dialyzable Leukocyte Extracts // *J. Immunol. Res.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 4097642.
73. **Romano-Keeler J., Azcarate-Peril M.A., Weitkamp J.H. et al.** Oral colostrum priming shortens hospitalization without changing the immunomicrobial milieu // *J. Perinatol.* – 2017. – Vol. 37(1). – P. 36-41.



74. **Saad K., Abo-Elela M.G., El-Baseer K.A. et al.** Effects of bovine colostrum on recurrent respiratory tract infections and diarrhea in children // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95(37). – E 4560.
75. **Sánchez-González D.J., Sosa-Luna C.A., Vásquez-Moctezuma I. et al.** Transfer factors in medical therapy // *Med. Clin. (Barc)*. – 2011. – Vol. 137(6). – P. 273-7.
76. **Sarker S.A., Casswall T.H., Mahalanabis D. et al.** Successful treatment of rotavirus diarrhea in children with immunoglobulin from immunized bovine colostrum // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1998. – Vol. 17(12). – P. 1149-54.
77. **Schulkind M.L., Heim L.R., South M.A. et al.** A case report of the successful treatment of recurrent aphthous stomatitis with some preparations of orally administered transfer factor // *Cell. Immunol.* – 1984. – Vol. 84(2). – P. 415-21.
78. **Schulking M.L., Adler W.H., Altemeier W.A.** Transfer factor in the treatment of a case of chronic mucocutaneous candidiasis // *Cell. Immunol.* – 1972. – Vol. 3(4) – P. 606-15.
79. **Shing C.M., Peake J.M., Suzuki K. et al.** A pilot study: bovine colostrum supplementation and hormonal and autonomic responses to competitive cycling // *J. Sports Med. Phys. Fitness*. – 2013. – Vol. 53(5). – P. 490-501.
80. **Simko M., Mokrán V., Nyulassy S.** Immunomodulatory therapy of epilepsy with transfer factor // *Bratisl Lek Listy*. – 1997. – Vol. 98(4). – P. 234-7.
81. **Sohn K., Kalanetra K.M., Mills D.A., Underwood M.A.** Buccal administration of human colostrum: impact on the oral microbiota of premature infants // *J. Perinatol.* – 2016. – Vol. 36(2). – P. 106-11.
82. **Sosa M., Flores G., Estrada S.** Comparative treatment between thalidomide and transfer factor in severe atopic dermatitis // *Rev. Alerg. Mex.* – 2001. – Vol. 48(2). – P. 56-64.
83. **Spitler L.E., Levin A.S., Stites D.P.** The Wiskott-Aldrich syndrome. Results of transfer factor therapy // *J. Clin. Invest.* – 1972. – Vol. 51(12) – P. 3216-24.
84. **Valdés Sánchez A.F., Martín Rodríguez O.L., Lastra Alfonso G.** Treatment of extrinsic bronchial asthma with transfer factor // *Rev. Alerg. Mex.* – 1993. – Vol. 40(5). – P. 124-31.
85. **Valdimarsson H., Wood C.B., Hobbs J.R., Holt R.J.** Immunological features in a case of chronic granulomatous candidiasis and its treatment with transfer factor // *Clin. Exp. Immunol.* – 1972. – Vol. 11(2). – P.151-63.
86. **Valdimarsson H., Wood C.B., Hobbs J.R., Holt R.J.** Immunological studies in chronic granulomatous candidiasis and the effect of treatment with dialysable transfer factor // *Arch. Dis. Child.* – 1972. – Vol. 47(254). – P. 670.



87. **Vandvik B., Froland S.S., Hoyeraal H.M. et al.** Immunological features in a case of subacute sclerosing panencephalitis treated with transfer factor // Scand. J. Immunol. – 1973. – Vol. 2(4). – P. 367-74.
88. **Vasily D.B., Miller O.F., Fudenberg H.H. et al.** Epidermodysplasia verruciformis: response to therapy with dialyzable leukocyte extract (transfer factor) derived from household contacts // J. Clin. Lab. Immunol. – 1984. – Vol. 14(1). – P. 49-57.
89. **Vezendi S., Schröder I.** Transfer factor therapy of thoracic sarcoidosis // Allergol. Immunopathol. (Madr). – 1989. – Vol. 17(1). – P. 35-7.
90. **Viza D., Fudenberg H.H., Palareti A. et al.** Transfer factor: an overlooked potential for the prevention and treatment of infectious diseases. // Folia Biol. (Praha). – 2013. – Vol. 59(2). – P. 53-67.
91. **Vrubel J., Hána I.** Treatment of cellular immunodeficiency in diseases requiring surgery // Cesk. Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. – 1993. – Vol. 42(2). – P. 93.
92. **Wang J.F., Park A.J., Rendini T., Levis W.R.** Lawrence Transfer Factor: Transference of Specific Immune Memory by Dialyzable Leukocyte Extract from a CD8+ T Cell Line // J. Drugs. Dermatol. – 2017 – Vol. 16(12). – P. 1198-1206.
93. **Xu Y., Zhang Q., Zhan X. et al.** Preparation and immunological evaluation of oral solution of egg yolk-derived hepatitis B virus-specific transfer factor // Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. – 2013. – Vol. 33(12). – P. 1827-30.
94. **Zhang J.** Cell-mediated immunity in chronic pyelonephritis // Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi. – 1990. – Vol. 10(7). – P. 402-3, 388.
95. **Zhou J., Kong C., Wang X.** Preparation and identification of transfer factor specific to Staphylococcus aureus in vitro // Biotechnol. Appl. Biochem. – 2015. – Vol. 62(1) – P. 112-20.



02

РОЗДІЛ

КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ТРАНСФЕР ФАКТОРІВ НА ОСНОВІ ІМУННОГО ЕКСТРАКТУ МОЛОЗИВА

Вступ

Загальним терміном «трансфер фактори» позначають групу гетерогенних за складом імунобіологічних агентів, що містять екстракт імунних білків певного біологічного середовища організму донора. При введенні такого продукту в організм реципієнта здійснюється відоме явище перенесення (трансфера) імунітету, яке реалізується природно, наприклад, у ссавців в період грудного вигодовування потомства.

На даний момент розроблено і впроваджено в клінічну практику три види препаратів трансфер факторів за походженням – на основі діалізату суспензії лейкоцитів крові, імунного екстракту білків жовтка курячого яйця і імунного екстракту білків молозива. Існують і комбіновані продукти, наприклад, що поєднують в своєму складі імунні екстракти молозива і жовтків курячих яєць. Трансфер фактори, засновані на екстракті імунних білків молозива, відтворюють біологічне явище передачі імунітету від організму матері в організм новонародженого, що здійснюється в період лактації протягом перших 3 днів після пологів, коли біологічний трансфер особливо інтенсивний. При цьому реалізуються важливі імунозаміщуючі та імуномодулюючі ефекти, що дозволяють дитині ефективно протистояти зовнішній мікробній агресії, сформувати нормальний біоценоз ротової порожнини і шлунково-кишкового тракту і налагодити процес травлення.

На сьогоднішній день існує два види схожих за походженням продуктів – на основі людського і коров'ячого молозива, останні є більш поширеними і характеризуються більш широкою поточною доказовою базою. Також трансфер фактори, засновані на молозиві, можуть бути нормальними і гіперімунними, в залежності від стану адаптивного імунітету донорів в момент збору біоматеріалу. На даний момент успішно перевірене як локальне орофаренгіальне, так і системне пероральне застосування препаратів імунного екстракту молозива.

Продукти на основі імунних білків молозива на цей час пройшли численні контрольовані клінічні випробування в ряді напрямків, які будуть детально розглянуті в цьому науковому огляді. За даними Раге М. та ін. (Rathe M. et al.), до 2014 року в авторитетних рецензованих періодичних виданнях було опубліковано щонайменше 51 контрольоване клінічне дослідження щодо цих імунобіологічних агентів [30]. І хоча ці дослідження дуже відрізняються за методологією і дизайном, що істотно ускладнює систематизацію їх результатів, не можна не погодитися з тим, що трансфер фактори на основі екстракту молозива привернули пильну увагу клінічних дослідників протягом останніх десятиліть як



перспективні і різнопланові засоби імунотерапії та профілактики при різних імунозалежних патологіях людини.

Склад і механізм дії

Трансфер фактор на основі імуного екстракту молозива, як і аналогічні агенти іншого походження, має відомі імунозаміщувальні та імуномодулюючі властивості, які реалізуються невіддільно одне від одного під час імунотерапії.

Імуномодулюючі ефекти при використанні цих біопрепаратів відрізняються від ефектів діалізованого екстракту лейкоцитів крові і екстрактів імуних білків жовтків курячого яйця. Якщо при застосуванні останніх посилюється функція Т-хелперів 1 типу і відзначається пов'язане з цим потенціювання клітинного імунітету, то при використанні імуного екстракту молозива в основному активізуються Т-хелпери 2 типу, що призводить до підвищення синтезу імуноглобулінів, особливо секреторних молекул IgA – важливого компонента мукозального імунітету [11]. Тому трансфер фактори на основі екстракту молозива проявляють більш виражену протимікробну дію по відношенню до деяких бактеріальних та вірусних збудників респіраторних і кишкових інфекцій, в досягненні контролю над якими критично важливий саме місцевий гуморальний імунітет слизової оболонки. Якщо говорити про модуляцію вродженого імунітету під впливом трансфер фактора на основі імуного екстракту молозива, то слід зазначити збільшення в слині і кишковому соку при проведенні імунотерапії вмісту антимікробних білків лактоферину [39] і альфа-дефенсинів [31] з бактеріостатичними і бактерицидними властивостями відповідно.

Також такі біологічні агенти мають більш сильну імунозаміщувальну дію, ніж аналоги іншого походження, оскільки містять велику кількість різноманітних гуморальних факторів імунітету, що секретуються з крові матері в молоко для подальшої передачі в ротову порожнину і шлунково-кишковий тракт дитини для компенсації фізіологічної незрілості місцевого мукозального імунітету.

Додавання до молозива екстракту імуних білків жовтків курячого яйця в комбінованих продуктах підсилює ці гуморальні імунотропні ефекти додатковим впливом на клітинну ланку імунітету, особливо на функціональну і проліферативну активність природних кілерів (CD3-CD16+CD56+ лімфоцитів), що беруть участь в протівірусному і протипухлинному імунітеті організму людини [1].

Встановлено, що молозиво містить такі білки імуної системи, як лізоцим, лактоферин, антибіотичні пептиди, цитокіни, хемокіни, розчинні рецептори, білки системи комплементу, імуноглобуліни, які опосередковують відомі імунозаміщуючі ефекти продуктів на основі екстракту імуних білків молозива (рис. 1) [33].



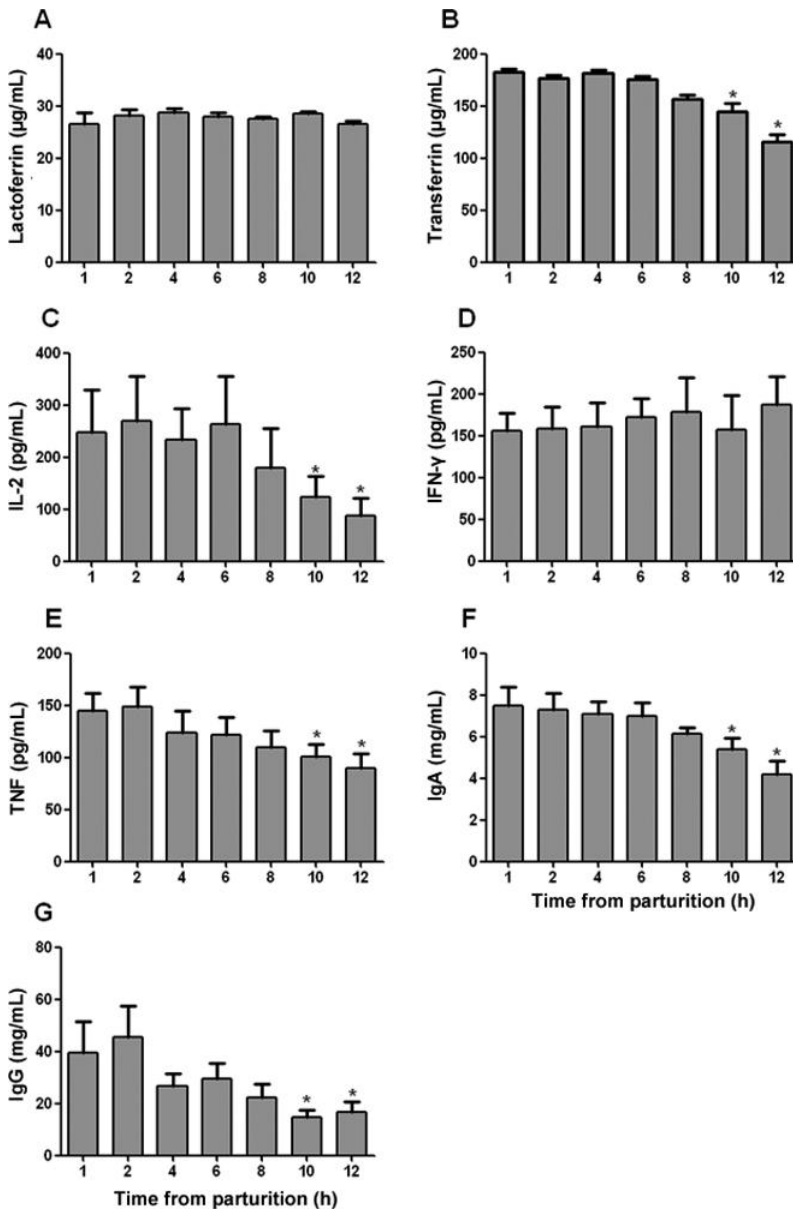


Рис. 1. Вміст деяких білків імунної системи (лактоферин, інтерлейкін 2, фактор некрозу пухлин альфа, IgG, IgA, трансферин, гамма-інтерферон) в імунному екстракті коров'ячого молозива на різних стадіях отримання (за даними Sacerdote P. et al.) [33]

Наступна таблиця демонструє розширений, але аж ніяк не повний перелік білків, що містяться в стандартизованому імунному екстракті коров'ячого молозива, що застосовується в даний час в клінічній практиці, за результатами спеціально розробленого дослідження Чжан Л. та ін. (Zhang L. et al.) [38].



Таблиця

Вміст різних білків в стандартизованому імуному екстракті коров'ячого молозива (one-sided t-test, $\alpha = 0,05$) [38]

Protein IDs	Protein name	Gene name	Biological function	Subcellular location	p value
P01044	Kininogen-1	KNG1	Blood coagulation	secreted	0.000
P02672	Fibrinogen alpha chain	FGA	Blood coagulation	secreted	0.004
P02676	Fibrinogen beta chain	FGB	Blood coagulation	secreted	0.014
P06868	Plasminogen	PLG	Blood coagulation	secreted	0.009
P12799	Fibrinogen gamma-B chain	FGG	Blood coagulation	secreted	0.000
P17690	Beta-2-glycoprotein 1	APOH	Blood coagulation	secreted	0.006
P02769	Serum albumin	ALB	Cell	secreted	0.013
Q2KIF2	Leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1	LRG1	Cell	secreted	0.005
F1N076		CP	Cell	secreted	0.003
F1MPP2		IGFBP7	Cell adhesion	secreted	0.014
P31096	Osteopontin	SPP1	Cell adhesion	secreted	0.037
F1N514		CD5L	Cell apoptosis	membrane	0.002
P02702	Folate receptor alpha	FOLR1	Cell death	cell membrane	0.042
O18738	Dystroglycan	DAG1	Cell-Cytoskeleton	secreted	0.000
F1N4M7		CFI	Enzyme	membrane	0.020
P05689	Cathepsin Z	CTSZ	Enzyme	Lysosome	0.001
Q29437	Primary amine oxidase, liver isozyme		Enzyme	secreted	0.016
Q5E9B1	L-lactate dehydrogenase B chain	LDHB	Enzyme	secreted	0.013
F1M296		IGK	Immunity	secreted	0.001
P00735	Prothrombin	F2	Immunity	secreted	0.000
P01888	Beta-2-microglobulin	B2M	Immunity	secreted	0.000
P07589	Fibronectin	FN1	Immunity	secreted	0.019
P12763	Alpha-2-HS-glycoprotein	AHSG	Immunity	secreted	0.021
P17697	Clusterin	CLU	Immunity	secreted	0.002
P19660	Cathelicidin-2	CATHL2	Immunity	secreted	0.011
P22226	Cathelicidin-1	CATHL1	Immunity	secreted	0.003
P28800	Alpha-2-antiplasmin	SERPINF2	Immunity	secreted	0.002
P33046	Cathelicidin-4	CATHL4	Immunity	secreted	0.001
P54228	Cathelicidin-6	CATHL6	Immunity	secreted	0.005
P81187	Complement factor B	CFB	Immunity	secreted	0.002
P81265	Polymeric immunoglobulin receptor	PIGR	Immunity	secreted	0.001
Q29RQ1	Complement component C7	C7	Immunity	secreted	0.010
Q2KJF1	Alpha-1B-glycoprotein	A1BG	Immunity	secreted	0.000
Q2TBU0	Haptoglobin	HP	Immunity	secreted	0.023
Q2UVX4	Complement C3	C3	Immunity	secreted	0.001



Продовження таблиці 1

Protein IDs	Protein name	Gene name	Biological function	Subcellular location	p value
Q32PA1	CD59	CD59	Immunity	membrane	0.017
Q3MHN2	Complement component C9	C9	Immunity	secreted	0.007
Q3SYR8	Immunoglobulin J chain	IGJ	Immunity	secreted	0.012
Q3SZR3	Alpha-1-acid glycoprotein	ORM1	Immunity	secreted	0.002
Q3T052	Inter-alpha-trypsin inhibitor heavy chain H4	ITIH4	Immunity	secreted	0.012
Q3ZCH5	Zinc-alpha-2-glycoprotein	AZGP1	Immunity	secreted	0.001
Q7SIH1	Alpha-2-macroglobulin	A2M	Immunity	secreted	0.004
Q95122	Monocyte differentiation antigen CD14	CD14	Immunity	cell membrane	0.001
Q0P569	Nucleobindin-1	NUCB1	Other	Golgi apparatus	0.002
Q3SX14	Gelsolin	GSN	Other	Cytoplasm	0.015
Q3ZBZ1	45 kDa calcium-binding protein	SDF4	Other	Golgi apparatus	0.034
A2I7N1	Serpin A3-5	SERPINA3	Protease inhibitor	cytoplasm	0.002

Спільна і нероздільна імунозаміщувальна та імуномодельюча біологічна дія трансфер факторів на основі імунного екстракту молозива призводить до таких лікувальних ефектів, як підвищення імунорезистентності і пов'язаний з цим антимікробний захист організму, місцева і системна протизапальна дія, а також поліпшення роботи травної системи і формування нормального мікробіоценозу слизових оболонок ротової порожнини і дигестивного тракту.

Протизапальна дія імунного екстракту молозива, що проявляється в зниженні концентрацій С-реактивного білка, прозапальних цитокінів інтерлейкінів-1бета і -6 [20] і збільшенні вмісту протизапального трансформуючого фактора росту бета в сироватці крові і периферичних біологічних середовищах [24], має важливе значення в профілактиці синдрому підвищеної проникності стінки кишечника і пов'язаної з цим ендотоксемії при травмах, впливі екстремальних факторів і важких фізичних тренуваннях.

Як показав Дюбзер Х.Е. та ін. (Deubzer H.E. et al.), молозиво, отримане від жінок, імунізованих під час вагітності протипневмококовими вакцинами, блокує прикріплення пневмокока до епітелію верхніх дихальних шляхів *in vitro* і *in vivo* в організмі новонародженого, перешкоджаючи формуванню вхідних воріт інфекції [7]. Відповідно до цього Оджофейтімі Е.О. (Ojofeitimi E.O.), Елегбе І.А. (Elegbe I.A.) встановили, що ранній початок годування молозивом недоношених немовлят призводить до різкого зниження проліферації умовно-патогенних бактерій в їх кишечнику, сприяє формуванню нормального біоценозу і забезпечує підтримку адекватної проникності кишкової стінки [26].



Застосування з лікувальною метою

Продукти на основі імунного екстракту молозива були апробовані як імунотерапевтичні засоби при деяких кишкових і респіраторних інфекціях, імунодефіцитних захворюваннях, дисбіозі кишечника, неспецифічному виразковому коліті і цукровому діабеті 2 типу у дорослих і дітей.

Кишкові інфекції. Імунобіологічні агенти, що містять імунний екстракт молозива, знижують частоту і тяжкість інфекцій шлунково-кишкового тракту у недоношених немовлят, знижують вираженість симптомів діареї, викликані ентеротоксигенними штамами кишкової палички і ротавірусом, покращують результати ВІЛ-асоційованих уражень травної системи, а також підсилюють імунізуючий ефект вакцини проти черевного тифу.

Результати недавнього систематичного огляду контрольованих клінічних випробувань, проведених Менчетті Л. та ін. (Menchetti L. et al.), свідчать про здатність трансфер фактора на основі імунного екстракту молозива знижувати ризик розвитку шлунково-кишкових інфекцій у ослаблених дітей з незрілою імунною системою [23].

Хе Ф. та ін. (He F. et al.) показав, що ад'ювантна імуноterapia імунним екстрактом коров'ячого молозива призводить до підвищення концентрації специфічних секреторних імуноглобулінів класу А в слині у пацієнтів, імунізованих оральною вакциною проти черевного тифу [14].

Відповідно, Юпперц Х. І. та ін. (Huppertz H.I. et al.) в подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному випробуванні показали, що імунний екстракт коров'ячого молозива призводить до зниження симптомів діареї, що вже почалася, викликані ентеротоксигенними штамами кишкової палички, запобігає розвитку ексикозу і знижує необхідність інфузійної терапії [15].

Результати декількох контрольованих клінічних досліджень свідчать про здатність гіперімунних екстрактів коров'ячого молозива зменшувати симптоми діареї у дітей, викликані різними штамами ротавірусу, покращуючи результати захворювання і скорочуючи тривалість перебування в стаціонарі [9, 25, 34].

Крім того, результати декількох рандомізованих контрольованих клінічних досліджень свідчать про здатність імунного екстракту молозива зменшувати прояви стійкої ВІЛ-асоційованої діареї, сприяючи нормалізації дефекації, набору ваги у виснажених хворих і зниження вираженості відчуття слабкості і втоми, поліпшення якості життя пацієнта [11, 18].

Корекція мікробіоценозу у недоношених дітей. Імунні білки, що містяться в екстракті молозива, виявляють певний пробіотичний ефект, сприяючи заселенню слизових оболонок ротової порожнини і кишечника мікроорганізмами, що відносяться до нормальної мікрофлори людського організму.

Зон К. та ін. (Sohn K. et al.) в невеликому рандомізованому клінічному дослідженні встановили, що місцеве введення імунного екстракту молозива сприяє колонізації слизової оболонки порожнини рота нормальною мікрофло-



рою при збереженні ефекту протягом 48 годин після введення у недоношених дітей з ознаками орального дисбіозу [37].

Чжан Ю. та ін. (Zhang Y. et al.) у рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні за участю 64 недоношених дітей з дуже низькою вагою при народженні продемонстрували, що місцеве орофаренгіальне застосування імунного екстракту молозива в дозі 0,2 мл кожні 4 години протягом 7 днів поспіль сприяє підвищенню та нормалізації рівня лактоферину в слині та оптимізації мікробіоценозу слизової оболонки порожнини рота [39].

В іншому рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні, Гласс К.М. та ін. (Glass K.M et al.) встановили, що місцеве застосування імунного екстракту молозива в орофаренгіальній зоні забезпечує підвищення концентрації секреторного IgA в слині, підвищення імунорезистентності і нормалізацію мікробіоценозу слизової оболонки порожнини рота у недоношених дітей з низькою масою тіла і незрілою імунною системою (рис. 2) [11].

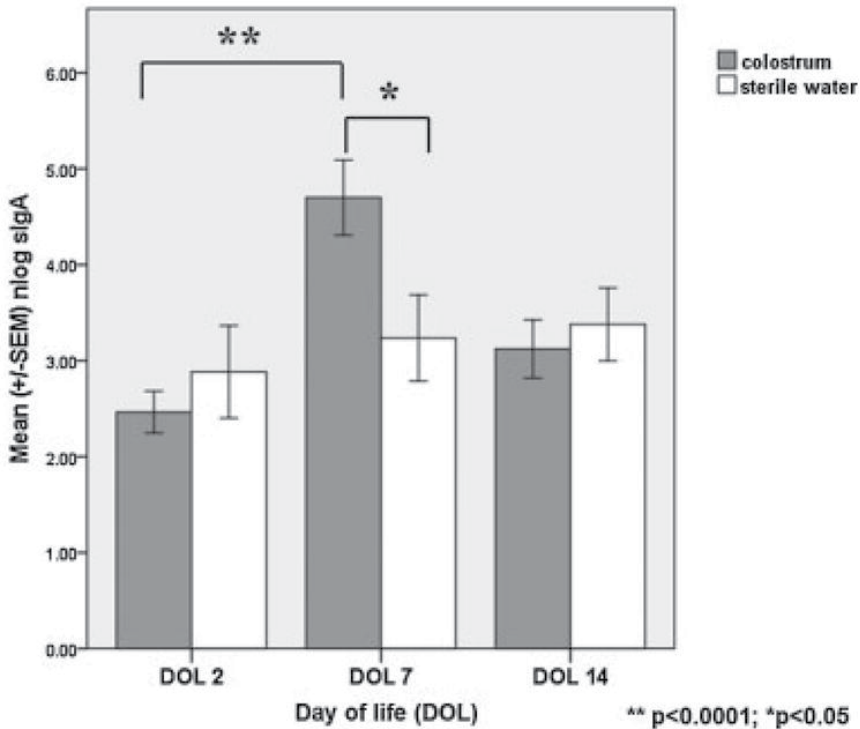


Рис. 2. Збільшення концентрації секреторних молекул IgA в слині під час місцевої терапії імунним екстрактом молозива у недоношених дітей з низькою масою тіла (за даними Glass K.M. та ін.) [11]

Романо-Келер Дж. та ін. (Romano-Keeler J. et al.) у проспективному рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні за участю 48 недоношених дітей з низькою вагою при народженні виявили, що пероральна терапія



трансфер фактором на основі імуного екстракту молозива збільшує вміст в слині альфа-дефензину, оптимізує мікробіоценоз слизової оболонки порожнини рота, знижує сприйнятливість до стрептококової інфекції та скорочує тривалість госпіталізації в середньому на 14 днів (рис. 3) [31].

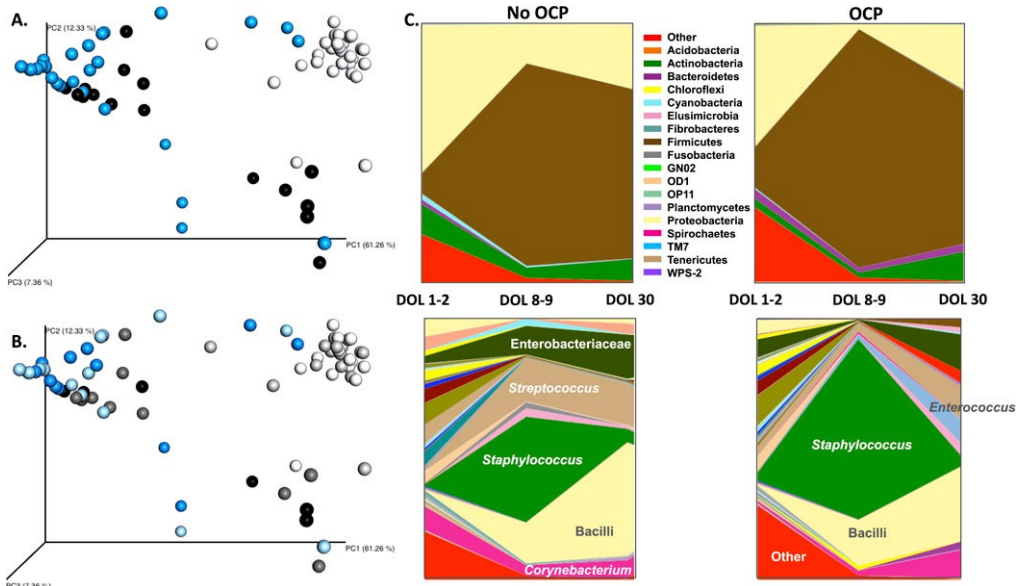


Рис. 3. Зображення результатів фундаментального координатного аналізу (PCoA) мікробіоти порожнини рота у недоношених дітей під час імунотерапії трансфер факторами на основі екстракту молозива (за даними Романо-Келера Дж. та ін.) [31]

Юль С.М. та ін. (Juhl S.M. et al.) у пілотному рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні за участю 40 недоношених дітей з низькою масою тіла і порушеннями функції дигестивного тракту показали, що раннє введення імуного екстракту молозива сприяє швидкому відновленню травної функції, поліпшенню засвоєння білка, набору маси тіла і нормалізації кишкового мікробіоценозу [17].

Лікування імунодефіцитів. Романо-Келер Дж. та ін. (Romano-Keeler J. et al.) в рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні за участю 48 недоношених новонароджених з вторинним імунодефіцитом показали здатність трансфер фактору на основі імуного екстракту молозива скорочувати тривалість госпіталізації хворих в стаціонарі і сприяти їх прискореній реабілітації за рахунок компенсації імуноної дисфункції [31].

Лі Дж. та ін. (Lee J. et al.) у подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні продемонстрували, що імуний екстракт молозива зменшує кількість епізодів сепсису у недоношених дітей з низькою масою тіла та ознаками незрілості імуноної системи. Також було показано, що імунотерапія призводила до підвищення концентрації секреторних



імуноглобулінів класу А і лактоферину в біологічних середовищах, що свідчило про підвищення імунорезистентності за рахунок оптимізації роботи місцевого мукозального імунітету. Паралельно після курсу імунотерапії спостерігалось зниження вмісту трансформуючого фактора росту бета, інтерлейкіну 1бета і інтерлейкіну 6 в сечі і слині (рис. 4 і 5), що свідчило про реалізацію протизапального ефекту [21].

Панагі Ю. та ін. (Panahi Y. et al.) в рандомізованому клінічному дослідженні за участю 120 пацієнтів виявили, що пероральна імунотерапія екстрактом коров'ячого молозива в дозі 40 мг/кг на добу протягом 3 місяців поспіль призводить до значного збільшення приросту маси тіла у дітей з неорганічною недостатністю маси тіла (nonorganic failure to thrive) за рахунок оптимізації травних процесів і поліпшення функціонування мукозального імунітету [28].

Б'яквага Г. та ін. (Byakwa H. et al.) в плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні за участю 75 пацієнтів показали, що імунний екстракт коров'ячого молозива призводить до збільшення кількості CD4+ хелперів Т-хелперів у крові хворих на СНІД ВІЛ-етіології, які погано реагують на раніше проведену високоактивну антиретровірусну терапію за протоколом [5].

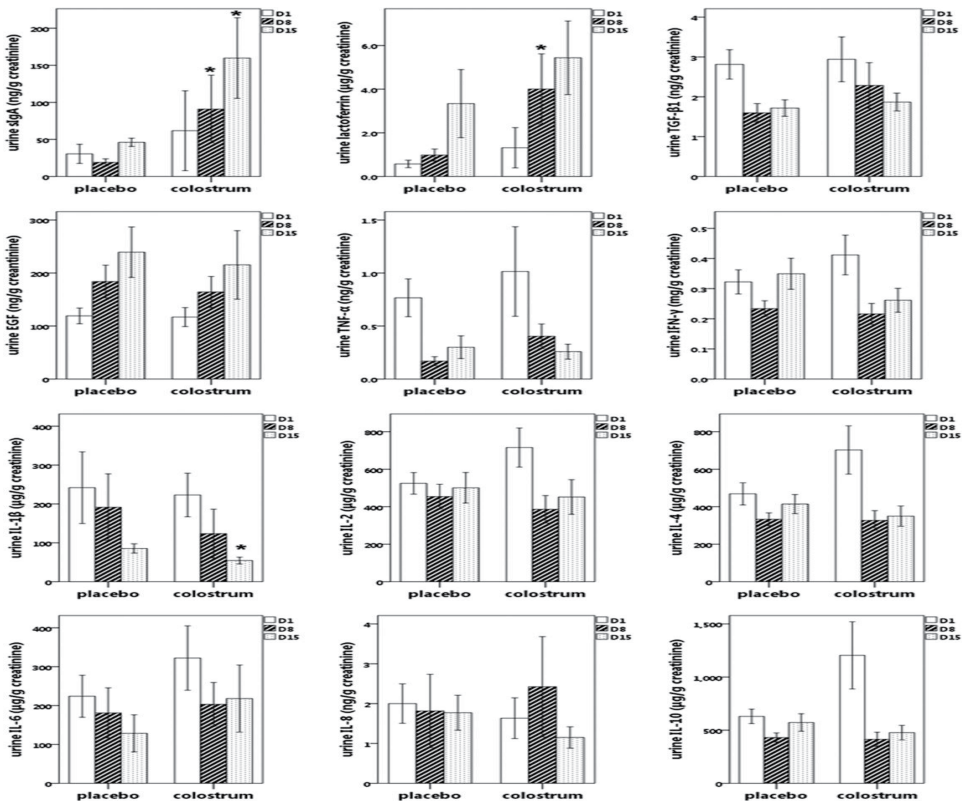


Рис. 4. Зміни концентрації секреторного імуноглобуліну А, TGF, ІЛ-1бета, ІЛ-6 в сечі недоношених новонароджених з імунотерапією трансфер фактором (за даними Лі Дж. та ін.) [21]



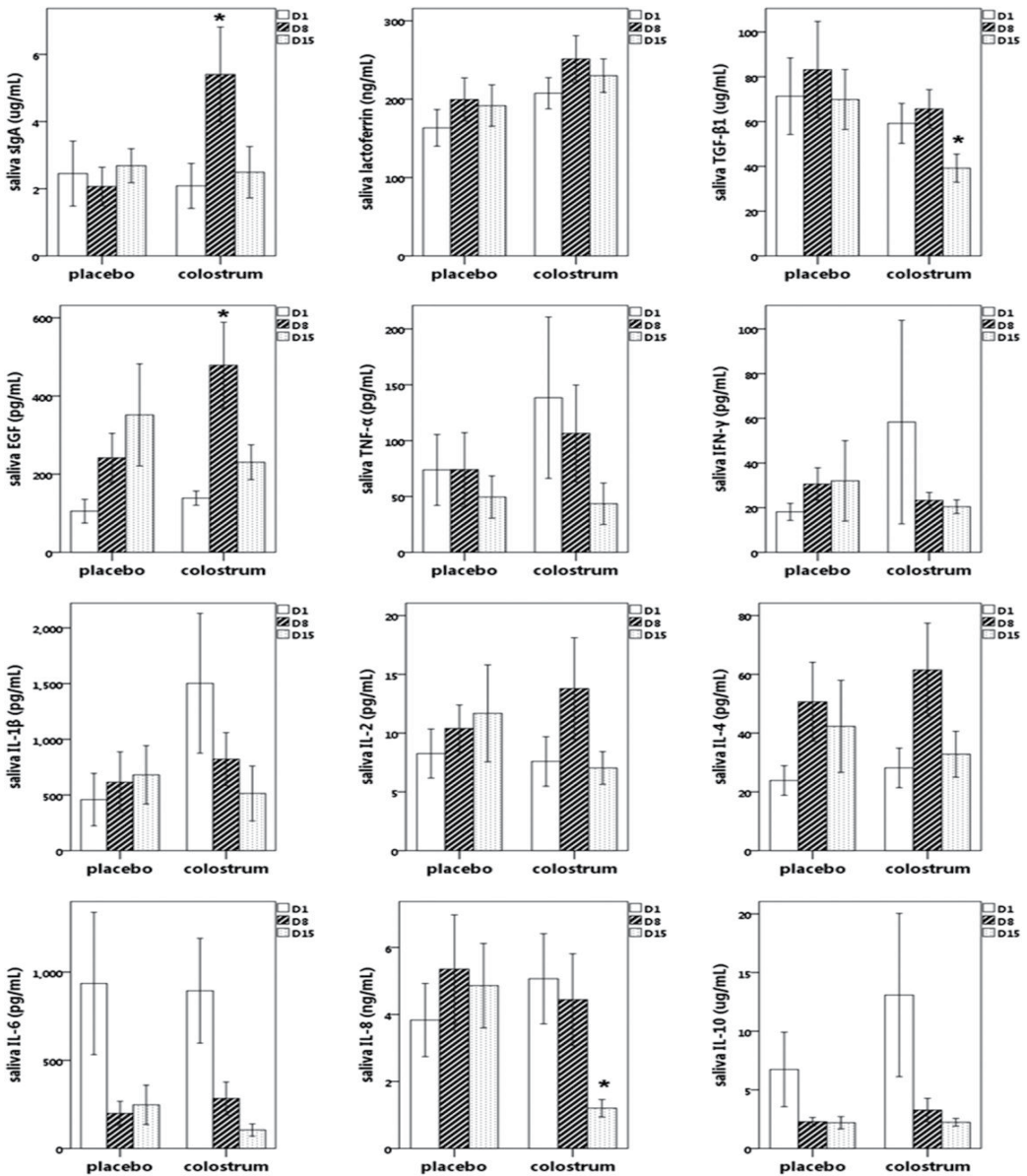


Рис. 5. Зміни концентрації секреторного імуноглобуліну А, ТГФ, ІЛ-1бет, ІЛ-6 в слині недоношених новонароджених з імунотерапією трансфер фактором (за даними Лі Дж. та ін.) [21]

Патіроглу Т. (Patiroğlu T.), Кондолот М. (Kondolot M.) в подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні за участю 31 пацієнта виявили, що пероральна імунотерапія імуниним екстрактом молозива призводить до різкого зниження частоти і тяжкості інфекцій верхніх дихальних шляхів у хворих з первинним селективним дефіцитом IgA без зміни вмісту секреторного IgA в слині [29].



Відповідно до цього, Мєро А. та ін. (Mero A. et al.) в подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні виявили, що тривала імунотерапія імунним екстрактом молозива в дозі 20 мг на добу забезпечувала підвищення концентрації секреторного імуноглобуліну А і трансформуючого фактора росту бета в слині, і цей ефект був досягнений шляхом стимуляції синтезу власних молекул, а не через відомий імунозаміщувальний ефект трансфер фактора [24].

Результати контрольованого клінічного випробування продемонстрували здатність трансфер фактора, що містить імунний екстракт молозива і екстракт імунних білків жовтків курячого яйця, збільшувати кількість натуральних кілерів і натуральних кілерних Т-лімфоцитів в крові пацієнтів з селективним дефіцитом цих клітин внаслідок мутацій в генах циклу фолієвої кислоти [1].

Інфекції верхніх дихальних шляхів. Дані контрольованих клінічних випробувань вказують на здатність імунного екстракту молозива знижувати тяжкість і частоту вірусних і бактеріальних респіраторних інфекцій у дорослих і дітей, що часто і тривало хворіють, а також у спортсменів під час циклів інтенсивної фізичної підготовки. Це явище частково пояснюється зростанням концентрації молекул IgA в секретах респіраторного тракту.

Так, Саад К. та ін. (Saad K. et al.) в контрольованому клінічному дослідженні продемонстрували, що 4-тижневий курс імунотерапії трансфер фактором на основі екстракту молозива зменшує кількість епізодів і тривалість госпіталізації у дітей з рецидивуючими інфекціями верхніх дихальних шляхів і шлунково-кишкового тракту, викликаними умовно-патогенними мікроорганізмами [32].

Відповідно до цього Брінкворт Г.Д. (Brinkworth G.D.), Баклі Дж.Д. (Buckley J.D.) у подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні за участю 174 пацієнтів продемонстрували зменшення кількості епізодів інфекцій верхніх дихальних шляхів без зміни їх тривалості у дорослих чоловіків за рахунок застосування імунного екстракту коров'ячого молозива в дозі 60 г на добу протягом 8 тижнів поспіль [4].

Крукс К.В. та ін. (Crooks C.V. et al.) досягли підвищення концентрації секреторного імуноглобуліну А на 79% в слині бігунів на довгі дистанції за рахунок перорального застосування імунного екстракту коров'ячого молозива, що сприяло зменшенню кількості епізодів інфекцій верхніх дихальних шляхів в період інтенсивних фізичних тренувань і спортивних змагань [6].

Результати рандомізованого контрольованого клінічного дослідження Барделліні Е. та ін. (Bardellini E. et al.) за участю 64 пацієнтів свідчать про користь додавання трансфер фактора на основі імунного екстракту молозива до стандартної терапії мукозиту слизової оболонки порожнини рота у дітей, які отримують цитостатичну хіміотерапію [2].

Імунозалежні ускладнення. Імуномодулююча дія трансфер фактора на основі імунного екстракту молозива може бути корисною при лікуванні деяких імунозалежних захворювань.



Гуаранья М.А. та ін. (Guaragna M.A. et al.) у контрольованому клінічному дослідженні показали, що застосування імуного екстракту молозива перорально в дозі 300 мг 4 рази на добу сприяє нормалізації рівня глюкози і зниження добової дози інсуліну у хворих на резистентний цукровий діабет 2 типу. Клінічний ефект імунотерапевтичного агента був пов'язаний зі збільшенням сироваткової концентрації трансформуючого фактора росту бета [12].

Хан З. та ін. (Khan Z. et al.) в невеликому клінічному дослідженні продемонстрували користь від додавання імуного екстракту молозива в стандартну протизапальну терапію сульфасалазином у пацієнтів з легким або помірним дистальним колітом, що полягає в нормалізації випорожнення і поліпшенні якості життя пацієнтів [19].

Профілактичне застосування

Накопичені на цей час дані свідчать про те, що імуний екстракт молозива може забезпечувати профілактику діареї, викликані ентеротоксигенними штамами кишкової палички, знижувати ризик розвитку синдрому підвищеної проникності стінки кишечника і пов'язаної з цим ендотоксемії у спортсменів при великих тренувальних навантаженнях і хворих після абдомінальних хірургічних втручань, а також сприяти підвищенню ефективності фізичних тренувань за рахунок більш швидкого збільшення м'язової маси, збереження оптимального ендокринного фону, поліпшення когнітивних функцій і оптимізація стану вегетативної нервової системи.

Так, Отто В. та ін. (Otto W. et al.) в подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні за участю 90 дорослих здорових добровольців виявили, що профілактичне застосування гіперімуного екстракту коров'ячого молозива запобігає розвитку діареї при зараженні ентеротоксигенними штамми кишкової палички [27].

Відповідно, Саваріно С.Дж. та ін. (Savarino S.J. et al.) в недавньому подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні за участю 42 пацієнтів показали, що 7-денний курс місцевої орофарегіальної терапії продуктом, що містить імуний екстракт молозива, має профілактичну дію проти зараження ентеротоксигенними штамми кишкової палички за рахунок індукції підвищення сироваткової концентрації протективних антитіл проти фімбрій і адгезивних молекул цих бактерій [35].

Коціс Ю. та ін. (Kotsis Y. et al.) в подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні виявили, що низькодозова пероральна імунотерапія імуним екстрактом молозива призводить до профілактики розвитку ознак системного запалення, що проявляється зниженням концентрації С-реактивного білка і прозапального цитокіну інтерлейкіну 6, а також поліпшенням показників переривчастого човникового тесту Loughborough Intermittent Shuttle Test у футболістів під час циклу інтенсивних тренувань (рис. 6) [20].



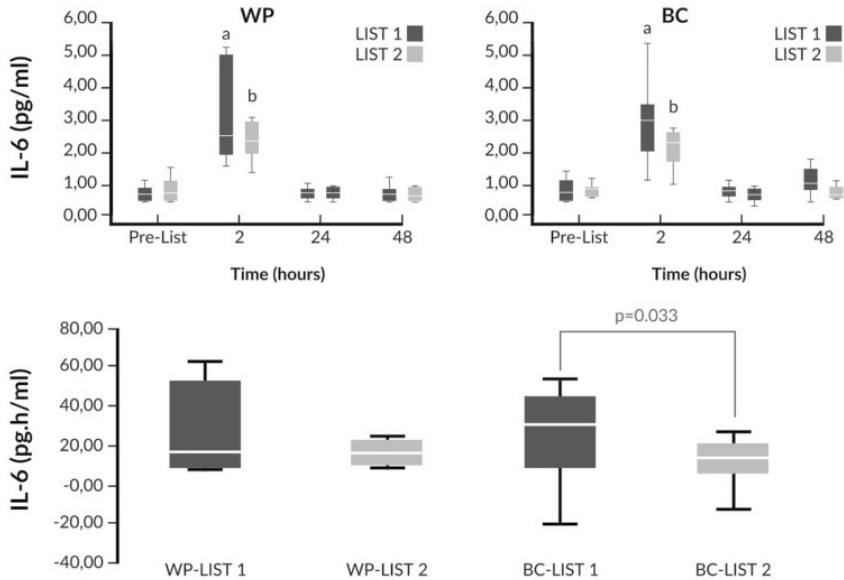


Рис. 6. Зниження сироваткової концентрації інтерлейкіну 6 у футболістів під час важких тренувань під впливом профілактичної терапії імунним екстрактом молочива (Коцис Ю. та ін.) [20]

Галаса М та ін. (Halasa M et al.) [13] і Марчбанк Т. та ін. (Mfrchbank T. et al.) [22] незалежно один від одного, в подвійних сліпих плацебо-контрольованих рандомізованих клінічних дослідженнях отримали аналогічні результати, згідно з якими пероральна імунотерапія екстрактом коров'ячого молочива запобігає розвитку синдрому підвищеної проникності кишкової стінки у спортсменів при важких фізичних навантаженнях в інтенсивному тренувальному циклі перед спортивними змаганнями (рис. 7).

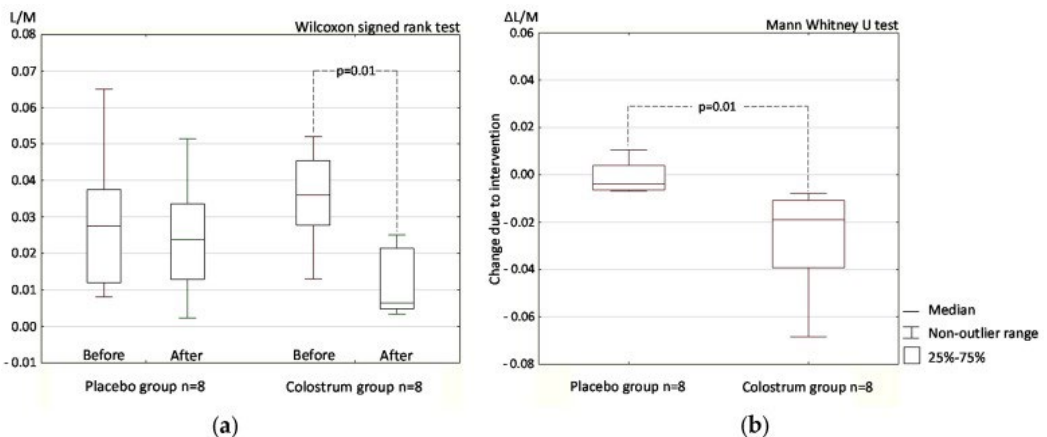


Рис. 7. Зниження проникності стінки кишечника у спортсменів при інтенсивних тренуваннях під впливом трансфер фактора на основі екстракту молочива, продемонстроване зміною індексу лактулози/манітол (за даними Halasa M et al.) [13]



Відповідно до цього Бьольке Е. та ін. (Bölke E. et al.) в пілотному плацебо-контрольованому клінічному дослідженні за участю 40 пацієнтів виявили, що періоперативна імунотерапія імуним екстрактом молозива сприяє зниженню ендотоксемії, збереженню ендотоксин-зв'язуючої здатності крові і запобігає розвитку синдрому підвищеної проникності кишкової стінки у осіб, яким проводяться абдомінальні хірургічні операції [3].

Дафф В. Р. та ін. (Duff W.R. et al.) у подвійному сліпому плацебо- контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні встановили, що додавання в раціон імуного екстракту молозива в дозі 60 г/добу сприяє збільшенню м'язової маси і сили, а також поліпшенню когнітивних функцій у літніх людей, які проходять інтенсивні фізичні тренування [8].

Шин С.М. та ін. (Shing C.M. et al.) в невеликому рандомізованому контрольованому клінічному дослідженні показали, що додавання імуного екстракту молозива в раціон забезпечує збереження нормального рівня тестостерону і підтримку оптимальної функції парасимпатичної вегетативної нервової системи у спортсменів під час циклу інтенсивних фізичних тренувань [36].

Джонс А.В. та ін. (Jones A.W. et al.) у подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному дослідженні за участю 31 спортсмена-чоловіка показали, що 58-денний курс імуного екстракту молозива зберігає імунореактивність шкіри у відповідь на введення DPCP під час пролонгованого циклу тренувальних фізичних навантажень, на відміну від учасників, які отримували плацебо, у яких відзначалися ознаки зниження імунореактивності та з'являлися прояви вторинної імуносупресії (рис. 8) [16].

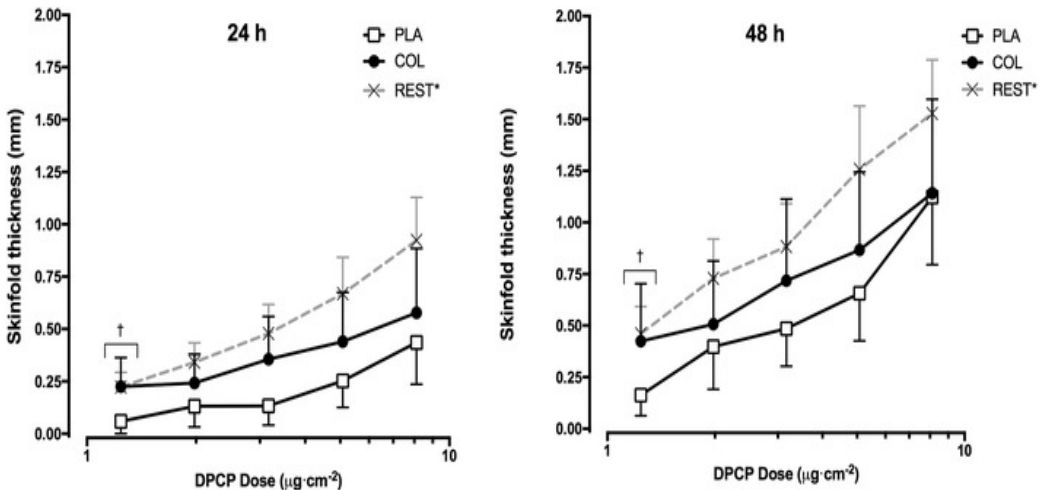


Рис. 8. Збереження імунореактивної відповіді через 24 і 48 годин після місцевого введення DPCP у спортсменів під час пролонгованого курсу фізичних навантажень при прийомі імуного екстракту молозива (за даними Jones A.W. et al.) [16]



Висновки

Засоби на основі імунного екстракту молозива надають клінічно значущу імунозаміщувальну та імуномодулюючу дію з переважним впливом на гуморальну ланку вродженого і адаптивного імунітету. Такі трансфер фактори компенсують порушення місцевого мукозального імунітету слизових оболонок ротової порожнини і шлунково-кишкового тракту, тим самим посилюючи їх антимікробну резистентність, а також надають місцеву і системну протизапальну дію, знижують ризик розвитку синдрому підвищеної проникності стінки кишечника, поліпшують процеси травлення і нормалізують стан мікробіоценозу порожнини рота і кишечника. Згідно накопиченої доказової бази, імунний екстракт молозива є високоактивним імунобіологічним агентом з полімодальними терапевтичними ефектами, що корисно при лікуванні і профілактиці бактеріальних і вірусних інфекцій верхніх дихальних шляхів і дигестивної системи у дорослих і дітей, персистуючого дисбіозу слизових оболонок ротової порожнини і кишечника, деяких первинних і вторинних імунодефіцитних захворювань людини. Ці імуномодулюючі засоби підвищують ефективність і безпеку для здоров'я важких фізичних навантажень в інтенсивних тренувальних циклах у спортсменів, що займаються різними видами спорту. Докази, отримані в рандомізованих контрольованих клінічних дослідженнях, повинні сприяти широкому використанню трансфер факторів на основі імунного екстракту молозива в сучасній клінічній практиці за відомими показаннями. Немає сумніву, що подальші раціонально сплановані дослідження ефективності та безпеки цих перспективних імунобіологічних агентів повинні проводитися для зміцнення та розширення поточної доказової бази для їх клінічного застосування.

Бібліографія

1. **Мальцев Д.В.** Ефективність трансфер фактора при лікуванні дефіциту NK- і/або NKT-клітин, асоційованого с генетичним дефіцитом фолатного циклу // Імунологія та алергологія. Додаток, – 2019. – №1. – С. 66–67.
2. **Bardellini E., Amadori F., Majorana A.** Oral hygiene grade and quality of life in children with chemotherapy-related oral mucositis: a randomized study on the impact of a fluoride toothpaste with salivary enzymes, essential oils, proteins and colostrum extract versus a fluoride toothpaste without menthol // Int. J. Dent. Hyg. – 2016. – Vol. 14(4). – P. 314–319.
3. **Bölke E., Jehle P.M. Hausmann F. et al.** Preoperative oral application of immunoglobulin-enriched colostrum milk and mediator response during abdominal surgery // Shock. – 2002. – Vol. 17(1). – P. 9–12.



4. **Brinkworth G.D., Buckley J.D.** Concentrated bovine colostrum protein supplementation reduces the incidence of self-reported symptoms of upper respiratory tract infection in adult males // *Eur. J. Nutr.* – 2003. – Vol. 42(4). – P. 228–232.
5. **Byakwaga H., Kelly M., Purcell D.F. et al.** Intensification of antiretroviral therapy with raltegravir or addition of hyperimmune bovine colostrum in HIV-infected patients with suboptimal CD4+ T-cell response: a randomized controlled trial // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 204(10). – P. 532–540.
6. **Crooks C.V., Wall C.R., Cross M.L. et al.** Rutherford-Markwick K.J. The effect of bovine colostrum supplementation on salivary IgA in distance runners // *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* – 2006. – Vol. 16(1). – P. 47–64.
7. **Deubzer H.E., Obaro S.K., Newman V.O. et al.** Colostrum obtained from women vaccinated with pneumococcal vaccine during pregnancy inhibits epithelial adhesion of *Streptococcus pneumoniae* // *J. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 90(10). – P. 1758–61.
8. **Duff W.R., Chilibeck P.D., Rooke J.J. et al.** The effect of bovine colostrum supplementation in older adults during resistance training // *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* – 2014. – Vol. 24(3). – P. 276–285.
9. **Ebina T., Sato A., Umezumi K. et al.** Prevention of rotavirus infection by cow colostrum antibody against human rotaviruses // *Lancet.* – 1983. – Vol. 2(8357). – P. 1029–1030.
10. **Florén C.H., Chinenye S., Elfstrand L. et al.** ColoPlus a new product based on bovine colostrum, alleviates HIV-associated diarrhea // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 41(6). – P. 682–686.
11. **Glass K.M., Greecher C.P., Doheny K.K.** Oropharyngeal Administration of Colostrum Increases Salivary Secretory IgA Levels in Very Low-Birth-Weight Infants // *Am. J. Perinatol.* – 2017. – Vol. 14. – P. 1389–1395.
12. **Guaragna M.A., Albanesi M., Stefani S. et al.** The effectiveness of oral goat colostrum in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: our preliminary experience // *Clin. Ter.* – 2013. – Vol. 164(2). – P. 111–114.
13. **Halasa M., Maciejewska D., Baśkiewicz-Halasa M. et al.** Oral Supplementation with Bovine Colostrum Decreases Intestinal Permeability and Stool Concentrations of Zonulin in Athletes // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 9(4). – E.370.
14. **He F., Tuomola E., Arvilommi H., Salminen S.** Modulation of human humoral immune response through orally administered bovine colostrum. // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2001. – Vol. 31(2). – P. 93–96.
15. **Huppertz H.I., Rutkowski S., Busch D.H. et al.** Bovine colostrum ameliorates diarrhea in infection with diarrheagenic *Escherichia coli*, shiga toxin-producing *E. coli*, and *E. coli* expressing intimin and hemolysin // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 1999. – Vol. 29(4). – P. 452–456.



16. **Jones A.W., March D.S., Thatcher R. et al.** The effects of bovine colostrum supplementation on in vivo immunity following prolonged exercise: a randomised controlled trial // *Eur. J. Nutr.* – 2019. – Vol. 58(1). – P. 335–344.
17. **Juhl S.M., Ye X., Zhou P., Li Y. et al.** Bovine Colostrum for Preterm Infants in the First Days of Life: A Randomized Controlled Pilot Trial // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2018. – Vol. 66(3). – P. 471–478.
18. **Kaducu F.O., Okia S.A., Upenytho G. et al.** Effect of bovine colostrum-based food supplement in the treatment of HIV-associated diarrhea in Northern Uganda: a randomized controlled trial // *Indian J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 30(6). – P. 270–276.
19. **Khan Z., Macdonald C., Wicks A.C. et al.** Use of the ‘nutriceutical’, bovine colostrum, for the treatment of distal colitis: results from an initial study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16(11). – P. 1917–1922.
20. **Kotsis Y., Mikellidi A., Aresti C. et al.** A low-dose, 6-week bovine colostrum supplementation maintains performance and attenuates inflammatory indices following a Loughborough Intermittent Shuttle Test in soccer players // *Eur. J. Nutr.* – 2018. – Vol. 57(3). – P. 1181–1195.
21. **Lee J., Kim H.S., Jung Y.H.** Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT // *Pediatrics.* – 2015. – Vol. 135(2). – P. 357–366.
22. **Marchbank T., Davison G., Oakes J.R. et al.** The nutriceutical bovine colostrum truncates the increase in gut permeability caused by heavy exercise in athletes // *Am J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2011. – Vol. 300(3). – G. 477–484.
23. **Menchetti L., Traina G., Tomasello G. et al.** Potential benefits of colostrum in gastrointestinal diseases // *Front Biosci (Schol Ed).* – 2016. – Vol. 1(8). – P. 331–351.
24. **Mero A., Kä hkä nen J., Nykä nen T. et al.** IGF-I, IgA, and IgG responses to bovine colostrum supplementation during training // *J. Appl. Physiol.* – 2002. – Vol. 93(2). – P. 732–739.
25. **Mitra A.K., Mahalanabis D., Ashraf H.** Hyperimmune cow colostrum reduces diarrhoea due to rotavirus: a double-blind, controlled clinical trial // *Acta Paediatr.* – 1995. – Vol. 84(9). – P. 996–1001.
26. **Ojofeitimi E.O., Elegbe I.A.** The effect of early initiation of colostrum feeding on proliferation of intestinal bacteria in neonates // *Clin. Pediatr. (Phila).* – 1982. – Vol. 21(1). – P. 39–42.
27. **Otto W., Najnigier B., Stelmasiak T., Robins-Browne R.M.** Randomized control trials using a tablet formulation of hyperimmune bovine colostrum to prevent diarrhea caused by enterotoxigenic *Escherichia coli* in volunteers // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 46(7-8). – P. 862–868.



28. **Panahi Y., Falahi G., Falahpour M. et al.** Bovine colostrum in the management of nonorganic failure to thrive: a randomized clinical trial // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2010. – Vol. 50(5). – P. 551–554.
29. **Patiroğlu T., Kondolot M.** The effect of bovine colostrum on viral upper respiratory tract infections in children with immunoglobulin A deficiency // *Clin. Respir. J.* – 2013. – Vol. 7(1). – P. 21–26.
30. **Rathe M., Müller K., Sangild P.T., Husby S.** Clinical applications of bovine colostrum therapy: a systematic review // *Nutr. Rev.* – 2014. – Vol. 72(4). – P. 237–254.
31. **Romano-Keeler J., Azcarate-Peril M.A., Weitkamp J.H. et al.** Oral colostrum priming shortens hospitalization without changing the immunomicrobial milieu // *J. Perinatol.* – 2017. – Vol. 37(1). – P. 36–41.
32. **Saad K., Abo-Elela M.G., El-Baseer K.A. et al.** Effects of bovine colostrum on recurrent respiratory tract infections and diarrhea in children // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95(37). – E 4560.
33. **Sacerdote P., Mussano F., Franchi S. et al.** Biological components in a standardized derivative of bovine colostrums // *J. Dairy Sci.* – 2013. – Vol. 96. – P. 1745–1754.
34. **Sarker S.A., Casswall T.H., Mahalanabis D. et al.** Successful treatment of rotavirus diarrhea in children with immunoglobulin from immunized bovine colostrum // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1998. – Vol. 17(12). – P. 1149–1154.
35. **Savarino S.J., McKenzie R., Tribble D.R. et al.** Prophylactic Efficacy of Hyperimmune Bovine Colostral Antiadhesin Antibodies Against Enterotoxigenic *Escherichia coli* Diarrhea: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase 1 Trial // *J. Infect. Dis.* – 2017. – Vol. 216(1). – P. 7–13.
36. **Shing C.M., Peake J.M., Suzuki K. et al.** A pilot study: bovine colostrum supplementation and hormonal and autonomic responses to competitive cycling // *J. Sports Med. Phys. Fitness.* – 2013. – Vol. 53(5). – P. 490–501.
37. **Sohn K., Kalanetra K.M., Mills D.A., Underwood M.A.** Buccal administration of human colostrum: impact on the oral microbiota of premature infants // *J. Perinatol.* – 2016. – Vol. 36(2). – P. 106–111.
38. **Zhang L., Boeren S., Hageman J.A. et al.** Bovine Milk Proteome in the First 9 Days: Protein Interactions in Maturation of the Immune and Digestive System of the Newborn // *PLoS One.* – 2015. – journal.pone. 0116710.
39. **Zhang Y., Ji F., Hu X., Cao Y. et al.** Oropharyngeal Colostrum Administration in Very Low Birth Weight Infants: A Randomized Controlled Trial // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2017. – Vol. 18(9). – P. 869–875.



03

РОЗДІЛ

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ЕКСТРАКТУ ДІАЛІЗАТУ ЛЕЙКОЦИТІВ КРОВІ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Вступ

Препарати екстракту діалізату лейкоцитів крові є важливим компонентом сучасної трансферцевтики. Трансферцевтика – це розділ фармацевтики про так звані трансфер фактори. Загальним терміном трансфер фактор позначають декілька високоактивних біологічних агентів, що мають імуномодулюючі, імунізуючі та імунозаміщувальні властивості, і представляють собою екстракти імунних факторів, що містяться в різних біологічних середовищах організмів – плазмі крові, яєчних жовтках птахів, молозиві ссавців. Терапевтичні ефекти, що досягаються застосуванням трансфер факторів, є результатом цілеспрямованої передачі композиції природних імунних компонентів будь-якого біологічного середовища з одного організму в інший. Це різновид пасивної імунізації, так як здійснюється трансфер готових середовищних гуморальних імунних факторів від організмів-донорів до організму реципієнта. Причому одночасно передаються як компоненти адаптивного, так і вродженого імунітету.

Досвід використання трансфер факторів становить понад 60 років, і починається з пропозиції Генрі Шервуда Лоуренса (Henry Sherwood Lawrence) в 1955 році використовувати діалізований екстракт лейкоцитів крові для передачі протипухлинного імунітету від здорового організму до хворого. Таким чином, діалізат лейкоцитів крові історично є першим трансфер фактором, який став застосовуватися в широкій клінічній практиці. На даний момент саме ця форма трансфер фактора має найбільшу доказову базу ефективності та безпеки за результатами публікацій у міжнародних наукометричних електронних базах рецензованих періодичних видань PubMed, Embase, SCOPUS. Препарат на основі діалізату лейкоцитів крові увійшов до міжнародних протоколів лікування первинного імунодефіциту – спадкового шкірно-слизового кандидозу. Крім того, є ще не менше 30 показань з різним ступенем доказовості клінічного застосування такого трансфер фактора в імунології, інфектології, алергології, ревматології та онкології, про які піде мова в даній публікації. Цей систематичний огляд охоплює аналіз публікацій з березня 1962 року, коли була опублікована перша індексована PubMed стаття про препарат, до червня 2019 року, коли була опублікована остання робота в рецензованому джерелі про ефективність трансфер фактора в клінічній практиці. До цього ми підготували 2 ґрунтовні наукові огляди з трансферцевтики, які, без сумніву, допомогли у підготовці даного видання [1, 2].



Механізм дії

Імунний екстракт лейкоцитарного діалізату клітин крові – це низькомолекулярний екстракт лейкоцитів, здатний передавати антиген-специфічний імунітет, опосередкований Т-лімфоцитами, від організмів донорів в організм реципієнта [74]. Цей ефект здійснюється фракцією пептидів з молекулярною масою близько 5 кДа (так звані антиген-специфічні трансфер фактори, або *specific factors transfer SFT*), тоді як в цілому трансфер фактор складається з компонентів з молекулярними масами від 1 до 6 кД [8] або навіть до 20 кД [59]. Мова йде як про негайний імунозаміщувальний ефект, опосередкований цитокинами Th1-профілю та іншими факторами імунітету, що містяться в препараті, так і про імунізуючу дію цього біологічного агента, що розвивається з часом. Очевидно, імунізуючий ефект обумовлений наявністю в препараті фрагментів антигенів – так званих імуногенних пептидів, отриманих при переробці антигену в антигенпрезентуючих клітинах донора. Другим поясненням цього явища є виявлення в складі трансфер фактора функціонально активних фрагментів антиген-розпізнавальних рецепторів Т-лімфоцитів [76]. Цим можна пояснити явище, відоме ще з часів Г. Лоуренса, а саме – передачу імунної пам'яті від імунізованого організму до неімунного реципієнта при застосуванні трансфер фактора. Крім того, описано імунізуючу дію трансфер фактора по відношенню до імунних факторів, що містяться в препараті, наприклад, до інтерлейкіну 2, що полягає у виробленні специфічних антитіл в організмі реципієнта, що може частково пояснити ефективність даного біологічного агента при аутоімунітеті, залежному від продукції зазначеного цитокіну [44].

Продовженням імунозаміщувальної дії є імуномодулюючий ефект трансфер фактора. Вважається, що за імуномодулюючу дію цього біологічного агента відповідає амінокислотна послідовність LLYAQDL/VEDN [39], асоційована з олігорібонуклеотидами, яка щільно зв'язується з рецепторами на чутливих клітинах людського організму – так званими *transfer receptors*, TF [59] (рис. 1)



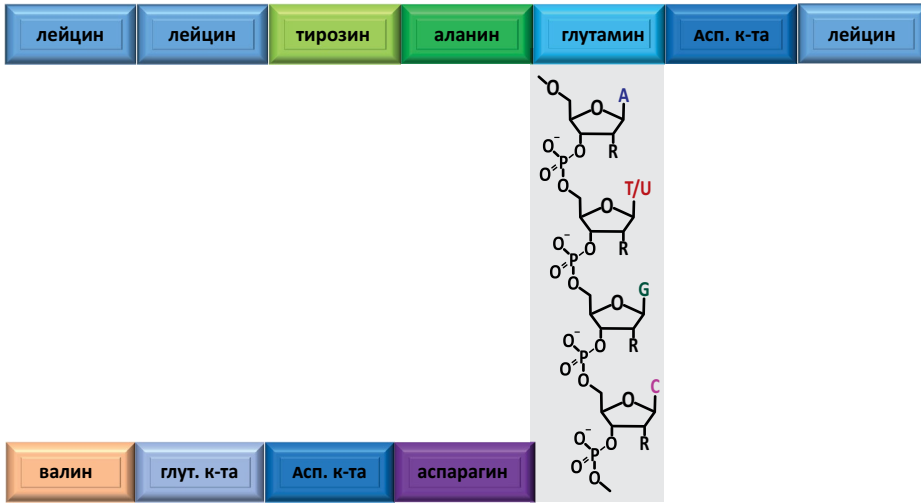


Рис. 1. Амінокислотна послідовність трансфер факторів LLYAQDL/VEDN, яка має найбільш виражені імуномодулюючі властивості

Хіменез-Урібе А.П. та ін. (Jiménez-Uribe A.P. et al.) в пілотному дослідженні продемонстрували, що препарат на основі імунного екстракту діалізату лейкоцитів крові забезпечує посилення продукції інтерлейкіну-6 і експресії коstimулюючої молекули CD80 на поверхні макрофагів/моноцитів крові (рис. 2), що підсилює імунну відповідь на мікробні патогени шляхом потенціювання антигенної презентації чужорідних імуногенних пептидів Т-хелперам [35].

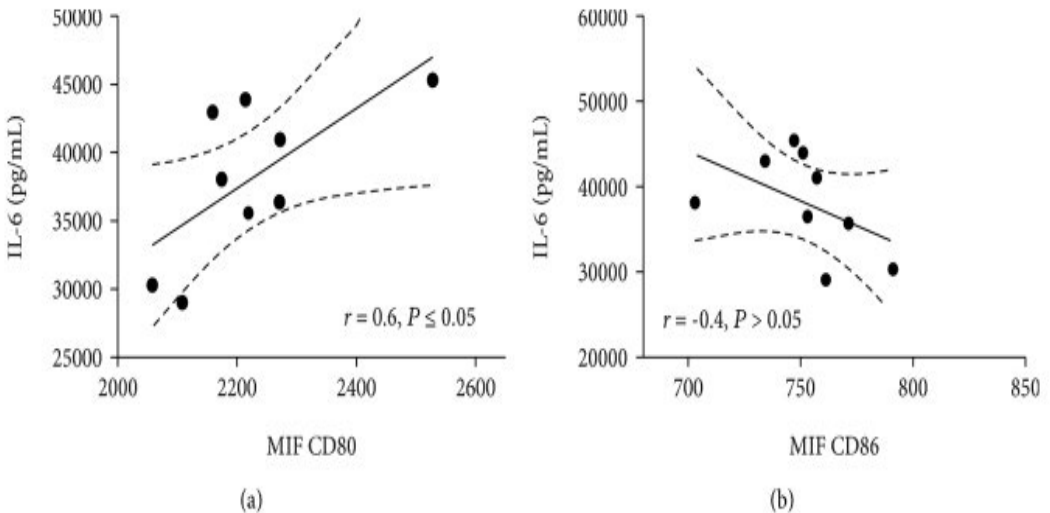


Рис. 2. Збільшення вироблення інтерлейкіну-6 і підвищення експресії коstimулюючої молекули CD80 на поверхні макрофагів/моноцитів під впливом комбінованої дії ліпополісахаридів бактерій і трансфер фактора на основі імунного екстракту діалізату лейкоцитів крові (Jiménez-Uribe A.P. et al.)



Встановлено, що трансфер фактор підвищує сироваткову концентрацію інтерлейкіну-2 [57], гамма-інтерферону [58], остеопонтину, hBD-2 і RANTES [8], що свідчить про потенціювання клітинної імунної відповіді, опосередкованої Т-хелперами 1 типу. Цей імуномодулюючий ефект важливий для посилення імунорезистентності до внутрішньоклітинних мікроорганізмів – вірусів, деяких видів грибів і бактерій, в тому числі мікобактерій туберкульозу. Посилення клітинної цитотоксичної імунної відповіді також корисне і при неоплазіях.

Заїцова А. та ін. (Zajícová A. et al.) в експериментальних дослідженнях продемонстрували здатність трансфер фактора вибірково індукувати розвиток Th17 з подальшою продукцією інтерлейкіну-17 і модуляцією нейтрофільного запалення, що має важливе значення в контролі бактеріальних екстрацелюлярних мікроорганізмів [77]. Ці дані дозволяють пояснити результати клінічних досліджень щодо ефективності застосування трансфер фактора при бактеріальних інфекціях, зокрема хронічних ураженнях верхніх дихальних шляхів [8] і персистуючому пієлонефриті [78].

За рахунок реципрокного придушення імунних реакцій, опосередкованих Т-хелперами 2 типу, трансфер фактор може призвести до ослаблення atopічних алергічних реакцій і деяких Th2-індукованих аутоімунних процесів [31]. При цьому трансфер фактор відтворює природний механізм підтримки толерантності до власних або безпечних чужорідних антигенів, відомий як імунне відхилення. Ефективність трансфер фактора в деяких формах Th1-індукованої аутоімунності пов'язують з його здатністю активувати CD4+CD25+ регуляторні Т-лімфоцити, які є важливими компонентами механізмів досягнення периферичної імунної толерантності за рахунок продукції протизапальних цитокінів інтерлейкіну-10 і трансформуючого фактора росту бета, хоча цей ефект підтримують не всі дослідники [77].

Трансфер фактор на основі імунного екстракту діалізату лейкоцитів крові може спричиняти як про-, так і протизапальну дію, в залежності від дози, режиму його застосування і поточного стану організму пацієнта. Прозапальні ефекти можуть бути корисними для антимікробного та протипухлинного імунітету, тоді як протизапальні ефекти можуть допомогти у придушенні алергічних та аутоімунних реакцій. Відомо, що трансфер фактор може пригнічувати продукцію прозапального засобу С-реактивного білка і знижувати загальну кількість нейтрофілів у крові у хворих на виражений сепсис [11] і збільшувати локальну продукцію протизапального цитокіну трансформуючого фактора росту бета при ускладнених папіломавірусних ураженнях шийки матки [4]. У той же час цей біологічний агент підсилює продукцію деяких прозапальних медіаторів, таких як інтерлейкіни-2 [57], і -6 [35], що потенціює запалення, антимікробну і протипухлинну клітинну імунну відповідь у імуноскомпроментованих пацієнтів зі зниженою імунореактивністю.



Імунозапальні синдроми

Виражені протизапальні, антимікробні та імуномодулюючі властивості трансфер фактора на основі імуного екстракту діалізату лейкоцитів крові пояснюють позитивні результати випробувань цього біологічного агента при деяких важких імунозапальних ураженнях у людини, включаючи сепсис, саркоїдоз і рефрактерний афтозний стоматит.

Згідно з ретроспективним аналізом Кастрехон Васкес М.І. та ін. (Castrejón Vázquez M. I. et al.) за участю 123 пацієнтів трансфер фактор ефективний при сепсисі у дітей. Під впливом імунотерапії вдалося домогтися зниження сироваткової концентрації С-реактивного білка, збільшення раніше зниженої загальної кількості лімфоцитів і зниження кількості нейтрофілів в крові вже протягом 72 годин після її початку. Паралельно спостерігалось підвищення виживання хворих на сепсис в групі трансфер фактора з незмінним періодом перебування в стаціонарі в порівнянні з контрольною групою (рис. 3, 4, 5) [11].

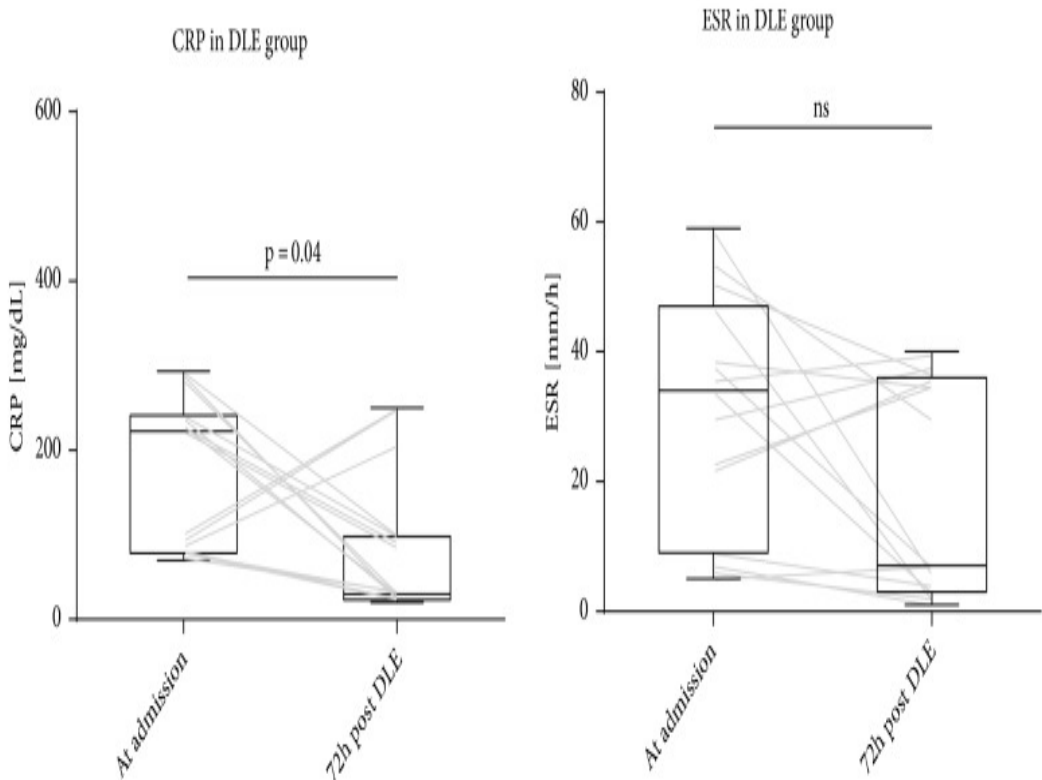


Рис. 3. Зниження концентрації С-реактивного білка в сироватці крові у дітей з сепсисом у відділенні інтенсивної терапії, вже через 72 години після застосування трансфер фактора на основі екстракту діалізату лейкоцитів (n=123) (за даними Castrejón Vázquez M.I. та ін.)



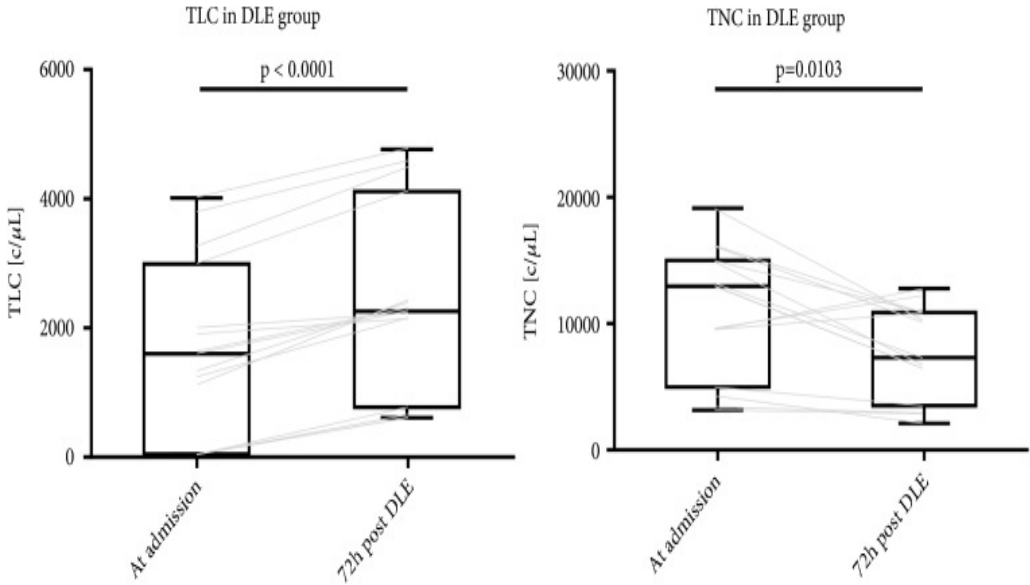


Рис. 4. Збільшення загальної кількості лейкоцитів і зменшення загальної кількості нейтрофілів в крові дітей з сепсисом, які перебувають у відділенні інтенсивної терапії, вже через 72 години після застосування трансфер фактора на основі екстракту діалізату лейкоцитів (n = 123) (за даними Castrejã n Vã zquez M.I. та ін.)

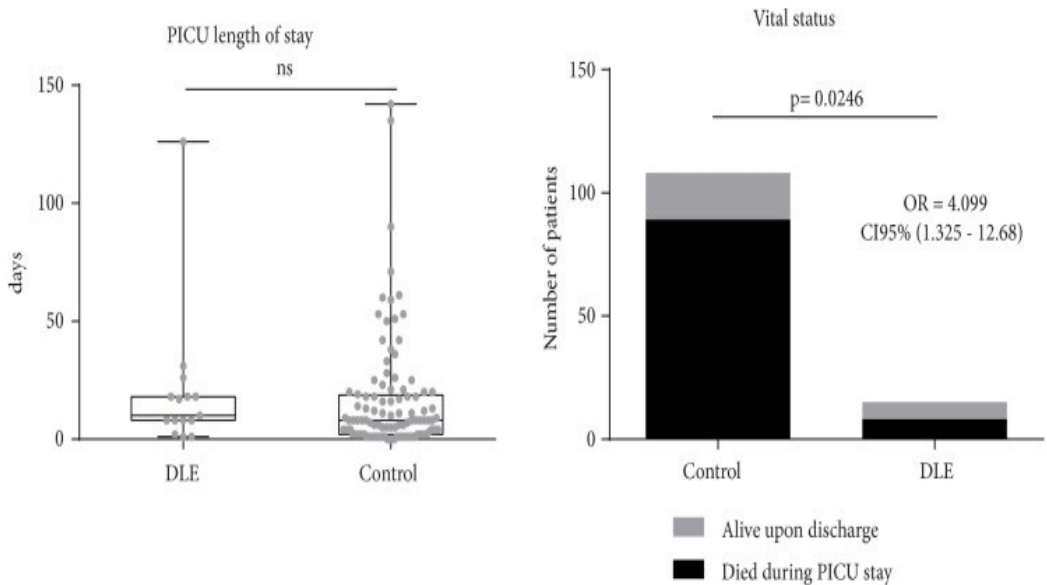


Рис. 5. Підвищення виживання при постійному періоді перебування в стаціонарі дітей з сепсисом у відділенні інтенсивної терапії, на тлі застосування трансфер фактора на основі екстракту діалізату лейкоцитів (n = 123) (за даними Castrejã n Vã zquez M.I. та ін.)



Везенді С. (Vezendi S.), Шрьодер І. (Schröder I.) в клінічному дослідженні за участю 59 пацієнтів встановили здатність трансфер фактора на основі імунного екстракту діалізату лейкоцитів крові зменшувати прояви легеневого саркоїдозу у людини, покращуючи функцію зовнішнього дихання [73].

Також продемонстрована очевидна користь застосування фактора переносу при вперто персистуючому афтозному стоматиті, резистентному до стандартних терапевтичних підходів, що полягає в більш швидкому загоєнні ерозій на слизовій оболонці ротової порожнини і зниженні частоти рецидивів захворювання [60].

Інфекційні захворювання

Протиінфекційна дія трансфер фактора пов'язана як з прямим антимікробним впливом деяких імунних факторів, що містяться в його складі, так і з непрямим імуномодулюючим впливом, асоційованим з підвищенням імунорезистентності організму-господаря. Згідно з результатами клінічних досліджень, трансфер фактор на основі імунного екстракту діалізату лейкоцитів крові більш ефективний при інфекціях, викликаних внутрішньоклітинними патогенами, ніж при ураженнях, індукованих екстрацелюлярними агентами, враховуючи переважний вплив цього препарату на клітинний імунітет, який є провідним в імунній відповіді проти внутрішньоклітинних мікроорганізмів. Крім того, даний біологічний агент доцільніше призначати при опортуністичних інфекціях, ніж при класичних інфекційних захворюваннях, так як в першому випадку наріжним каменем є імуномодулюючі властивості трансфер фактора, що дозволяють компенсувати причинну імунну дисфункцію.

Аяла М.К. та ін. (Ayala M.C. et al.) нещодавно опублікували ретроспективний аналіз 150 клінічних випадків застосування препаратів трансфер фактора на основі імунного діалізату лейкоцитів людського або коров'ячого походження протягом 15-річного періоду у дітей з клітинними імунодефіцитами та пов'язаними з ними важкими, небезпечними для життя інфекціями. Спостерігалися ураження верхніх дихальних шляхів (71%), нижніх дихальних шляхів (43%), дигестивної системи (15%), органів сечовипускання (15%), нервової системи (4%) і кокцидіоідомікоз (3%). За рахунок імунотерапії було досягнуто збільшення раніше зниженої кількості Т-лімфоцитів в крові, посилення реакції міграції лімфоцитів у відповідь на PPD і варидазу (> 20%), потенціювання інтрадермальної інфільтрації лімфоцитами у відповідь на місцеве введення мікробних антигенів ($p < 0,001$). Кількість рецидивів важких інфекцій різко скоротилося до 4% випадків, що свідчило про компенсацію стану практично у всіх імуноскомпроментованих пацієнтів, які отримували трансфер фактор [6].

На даний момент трансфер фактор на основі імунного екстракту діалізату лейкоцитів крові продемонстрував клінічну ефективність при часто рецидивуючому лабіальному і генітальному герпесі [18, 55], кератиті, викликаному ві-



русом простого герпесу 1 типу [43, 54], персистуючій лімфаденопатії герпетичної етіології [57], оперізуючому герпесі [16], цитомегалії [50], інфекції, індукованої вірусом герпесу 6 типу [3], папіломавірусній інфекції [9], туберкульозі [63, 79], токсоплазмозі (рис. 6) [27], кокцидіодомікозі [32], кандидозі [61], бластомікози (рис. 7) [22], лейшманіозі [15, 62], лепрі [10], ускладнений кір [21], а також фарингіті, синуситі і отиті, викликаних умовно-патогенними бактеріями [8]. Є дані про користь застосування трансфер фактора переносу при ВІЛ-інфекції в комплексній терапії антиретровірусними препаратами [57]. Є вказівки на те, що трансфер фактор може сприяти зниженню інтенсивності больових відчуттів при постгерпетичної невралгії і забезпечити профілактику ускладнень при вакцинації від вітрянки [41].

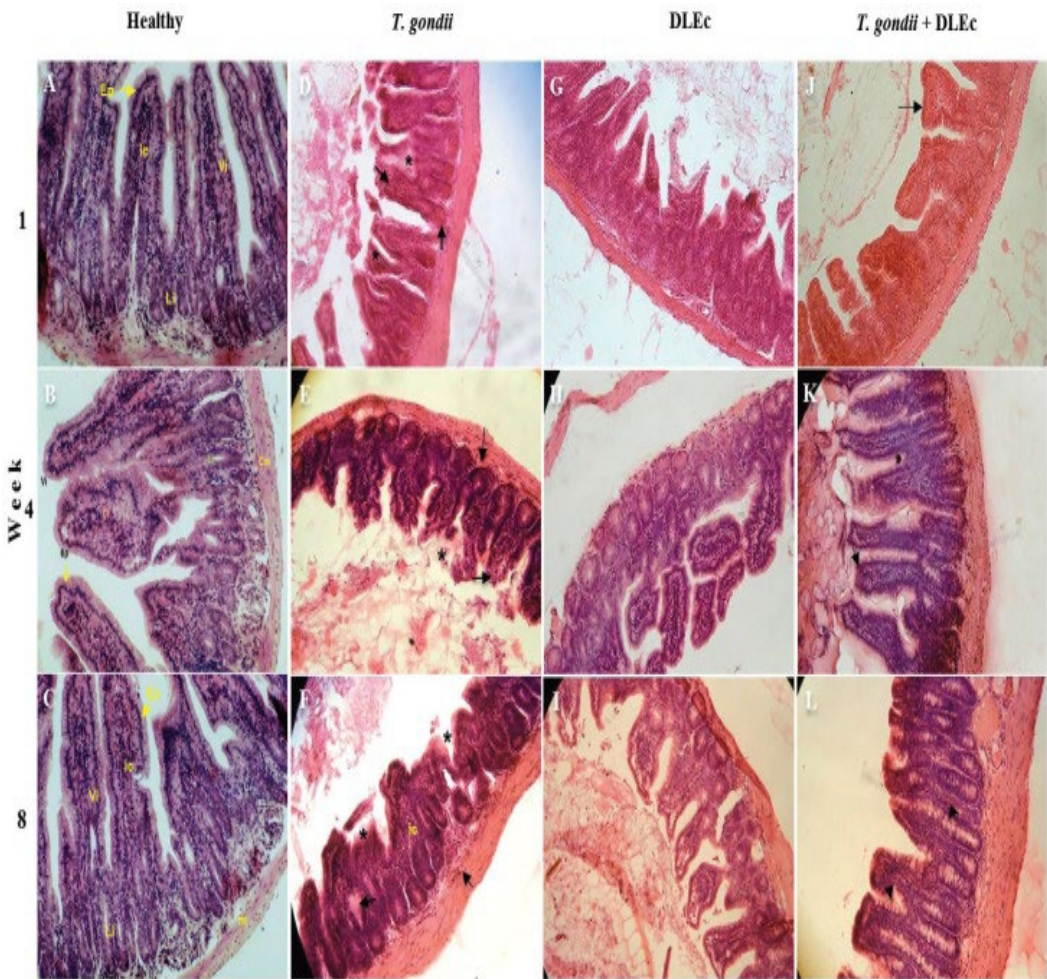


Рис. 6. Гістологічна картина стінки тонкого кишечника у здорових осіб, заражених токсоплазмозом, із застосуванням трансфер фактора і при інфекції токсоплазми при лікуванні трансфер фактором (по Фуентесу-Кастро Б. Е. у співавторстві.)



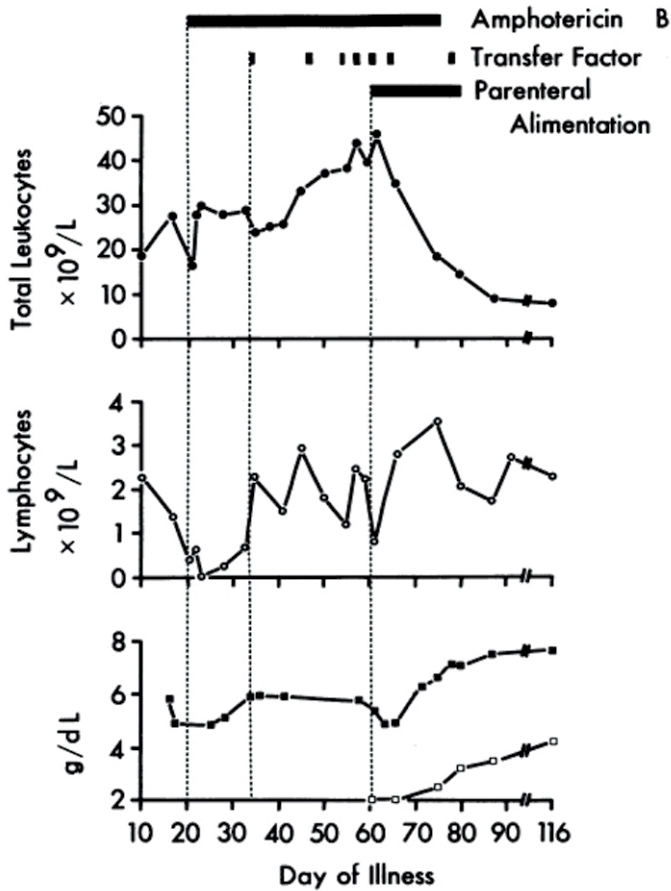


Рис. 7. Збільшення загальної кількості лейкоцитів і лімфоцитів у крові, концентрацій сироваткового білка (темна лінія) та альбуміну (світла лінія) при бластомікозі, резистентному до амфотерицину В, після додавання трансфер фактора на основі імунного екстракту діалізату лейкоцитів крові (за даними FitzSimons R. Б. у співавторстві.)

Піца Г. із співавторами (Pizza G. et al.) в невеликому клінічному дослідженні за участю 44 пацієнтів показав здатність 6-місячного курсу імунотерапії специфічним трансфер фактором, що застосовувався за схемою – протягом перших двох тижнів внутрішньом'язово двічі на тиждень, а потім по одній ін'єкції щотижня, різко знижувати кількість загострень лабіального і генітального герпесу, викликаних вірусами простого герпесу 1 і 2 типів [55]. В іншому пілотному клінічному випробуванні Піца Г. із співавторами (Pizza G. et al.) продемонстрували зниження показника загострення з рівня 20,1 до 0,51 у хворих з часто рецидивуючим герпетичним кератитом з подальшим рецидивом патологічного процесу лише у 6 з 33 учасників [54]. Естрада-Парра С. (Estrada-Parra S.) в подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні за участю 28 пацієнтів показали клінічні та імунологічні переваги при призначенні трансфер фактора в порівнянні з ацикловіром при оперізуючому герпесі у людини



[19]. Нкрума Ф. із співавторами (Nkrumah F. et al.) повідомили про швидку регресію персистуючої лімфаденопатії, викликаній цитомегаловірусом, у дитини раннього віку відразу після застосування препарату трансфер фактора зі специфічною антицитомегаловірусною активністю [50]. Аблаші Д.В. та ін. (Ablashi D.V. et al.) заявили про повне усунення симптомів синдрому хронічної втоми, асоційованого з реактивованою інфекцією, викликану вірусом герпесу 6 типу, у двох хворих після застосування трансфер фактора на основі імунного екстракту діалізату лейкоцитів крові [3].

Акоста-Ріос М. П. із співавторами (Acosta-Rios M.P. et al.) у плацебо-контрольованому клінічному дослідженні за участю 48 пацієнтів продемонстрували ефективність трансфер фактора у 89% випадків у пацієнтів з хронічним цервіцитом або інтраепітеліальною цервікальною неоплазією 1-го ступеня, спричиненою папіломавірусами (рис. 8). Аналіз гістологічних зразків, отриманих в ході біопсії до і після лікування, продемонстрував зниження лейкоцитарної інфільтрації уражень і ознак вирішення патологічного процесу (рис. 9). Імуногістохімічний аналіз отриманого біоматеріалу показав підвищення локального вмісту протизапального цитокіну трансформуючого фактора росту бета і паралельне зменшення кількості прозапальних агентів IFN ϵ , PCNA та IL-32 в зонах вірусного ураження (рис. 10) [4].

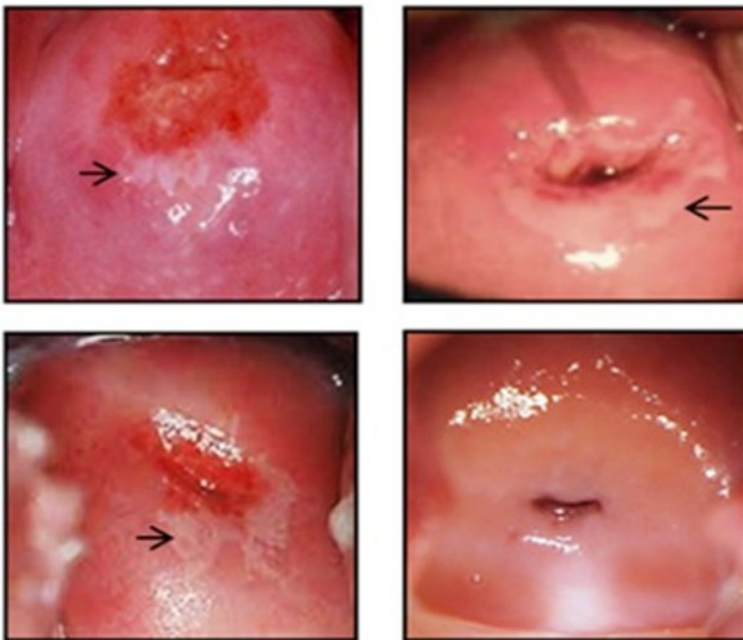


Рис. 8. Динаміка кольпоскопічної картини до (праворуч) і після (зліва) лікування трансфер фактором на основі імунного екстракту діалізату лейкоцитів крові, резистентного хронічного цервіциту, викликаного реактивованою папіломавірусною інфекцією (за даними Acosta-Rios M. P. у співавторстві.)



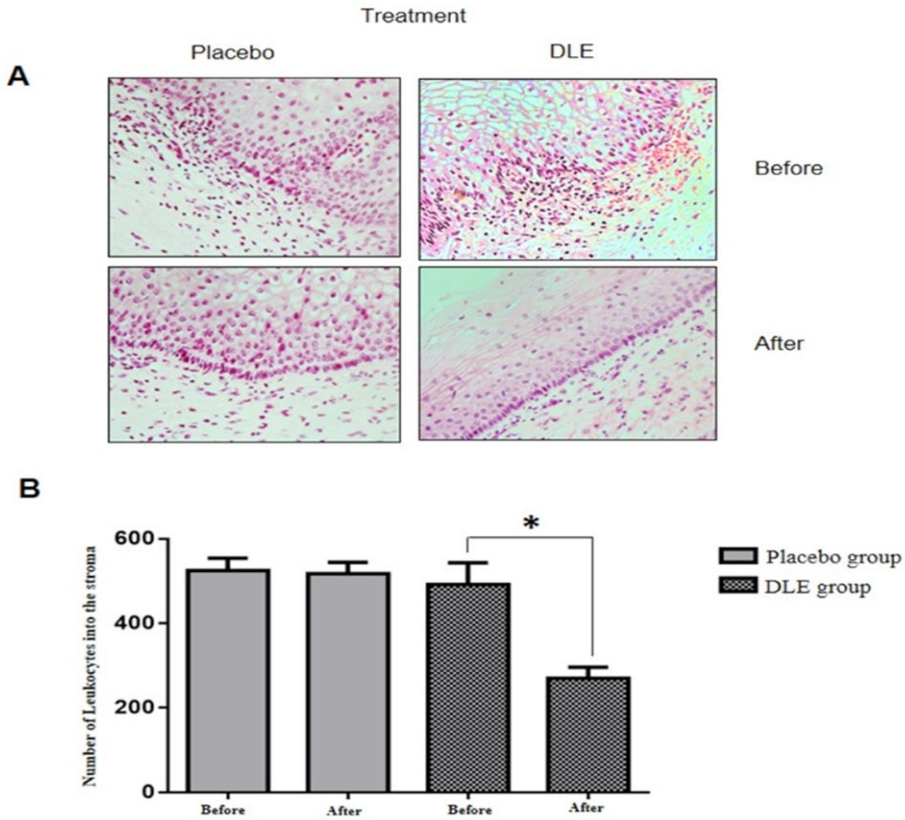


Рис. 9. Динаміка лейкоцитарної інфільтрації слизової оболонки шийки матки за даними гістологічного аналізу у хворих на цервіцит, спричинений папіломавірусними інфекціями під час терапії трансфер фактором (за даними Acosta-Rios M. P. у співавторстві.)

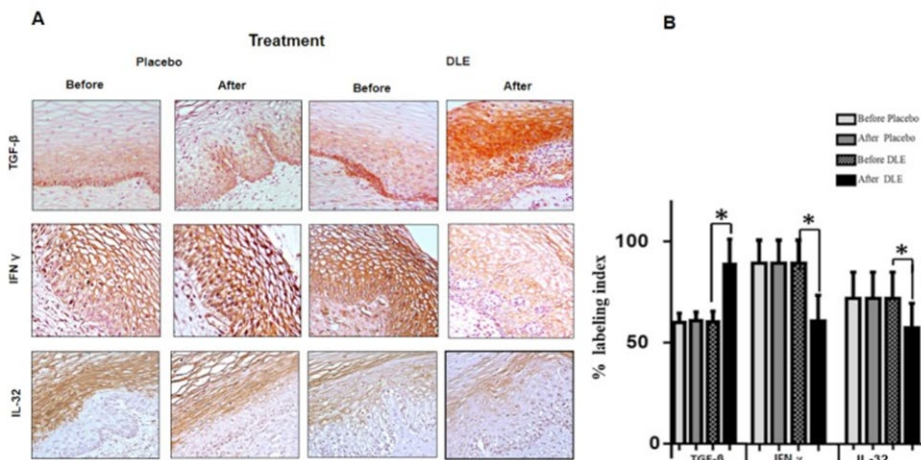


Рис. 10. Динаміка локального вмісту трансформуючого фактора росту бета, гамма-інтерферону та інтерлейкіну 32 у слизових оболонках шийки матки у хворих на цервіцит, спричинений папіломавірусною інфекцією, під час терапії трансфер факторами (за даними Acosta-Rios M. P. у співавторстві.)



В іншому клінічному випробуванні Морфін-Макиель Б.М. із співавторами (Morfin-Maciel B.M. et al.) продемонстрували усунення папіломавірусних уражень статевих органів під впливом трансфер фактора переносу у хворих на рецидивуючий папіломатоз з досягненням ремісії захворювання протягом не менше 1 року після одного курсу імунотерапії [46]. Борковський В. та ін. (Borkowsky W. et al.) повідомили про повний регрес проявів ларингеального папіломатозу з поширенням на легені у підлітка на тлі імунотерапії трансфер фактором [9].

Згідно з даними Зелінського К.К. із співавторами (Zielinski C.C. et al.) ад'ювантна імунотерапія з курсом трансфер фактора протягом 2 років поспіль сприяла усуненню фістуляційного суперінфікованого туберкульозу кісток з ознаками резистентності до рифампіцину, етамбутолу та ізоніазиду у 9 з 11 пролікованих хворих [79]. За повідомленням Шарма М. К. із співавторами (Sharma M.K. et al.) трансфер фактор допоміг вилікувати дитину з ослабленим імунітетом від прогресуючої генералізованої інфекції БЦЖ, що розвинулася після планової імунізації живою аттенуйованою вакциною проти мікобактерій туберкульозу [63].

Вандвік Б. та ін. Vandvik B. et al.) описав клінічний випадок ефективного застосування трансфер фактора при підгострому склерозуючому паненцефаліті при корі [71], тоді як Ленкфорд Дж. та ін. (Lankford J. et al.) показали, що трансфер фактор здатний запобігти ускладненням при імунізації живою вакциною проти вітряної віспи [41].

Чжан Ж. (Zhang J.) продемонстрував, що додавання трансфер фактора до стандартної антибіотикотерапії покращує результати при тяжкому пієлонефриті, і клінічний ефект імунотерапії пов'язаний зі збільшенням кількості Т-хелперів у крові [78].

Камінкова Я. (Kaminkova J.), Ланге С.Ф. (Lange C.F.) досягли повної ремісії захворювання у третини пацієнтів з рецидивуючим отитом бактеріальної етіології після першого курсу імунотерапії трансфер фактором [36].

Ашорн Р. (Ashorn R.) виявив клінічну ефективність імунотерапії трансфер фактором при вульгарних вуграх (*acne vulgaris*), що полягає в значному очищенні ураженої шкіри від гнійничкових висипань [5].

Імунодефіцитні захворювання

Трансфер фактор на основі імунного екстракту діалізату лейкоцитів успішно пройшов клінічні випробування при деяких первинних і вторинних імунодефіцитах людини, головним чином при порушеннях в клітинній ланці імунітету з урахуванням профілю імуномодулюючого та імунозаміщувального ефекту даного препарату [45, 54]. Якщо говорити про первинні імунодефіцити, то це імунобіологічний агент продемонстрував ефективність при синдромі Віскотта-Олдріха, спадковому шкірно-слизовому кандидозі, гіпер-IgE- синдромі, синдромі Чеддіака-Хігаші, деяких первинних дисімуноглобулінеміях, селективному дефіциті природних кілерів, ізольованому дефіциті CD8+ Т-лімфоцитів і epidermodysplasia verruciformis.



Так, Рамірес-Рамірес Д. із співавторами (Ramírez-Ramírez D. et al.) продемонстрували, що трансфер фактор призводить до мобілізації стовбурових клітин CD34+ з кісткового мозку, що забезпечує відновлення клітинного імунітету. Крім того, спостерігається збільшення кількості CD56+CD16+ CD11c+ природних кілерів в крові і збільшення продукції ними гамма-інтерферону, підвищення опосередкованої ними протипухлинної цитотоксичності і здатності стимулювати дозрівання $\gamma\delta$ -Т-лімфоцитів слизових оболонок. Також було встановлено, що частково ці ефекти є непрямими і здійснюються за рахунок впливу на Toll-like рецептори, а частково, певно, завдяки прямому впливу на природних кілерів цитокінів Th1-профілю, що містяться в препаратах [58].

Ван Дж.Ф. із співавторами (Wang J.F. et al.) продемонстрували здатність трансфер фактора відтворювати клітинну відповідь донора, опосередковану цитотоксичними Т-лімфоцитами, в організмі реципієнта. Це підтверджувалося появою позитивного результату шкірної проби на відстрочену гіперчутливість до антигену у раніше несенсибілізованого реципієнта після введення трансфер фактора, отриманого з крові імунізованого донора. Цей ефект переносу пояснювався наявністю в препараті бета-ланцюгів антиген-розпізнавальних рецепторів Т-лімфоцитів. Отримані результати дозволяють вважати, що трансфер фактор може бути корисний при селективному дефіциті CD8+ Т-лімфоцитів [76].

Результати більш ніж 20 контрольованих досліджень показують ефективність застосування трансфер фактора при спадковому шкірно-слизовому кандидозі у людини. Терапевтичний ефект пояснюється здатністю цього біологічного агента відновлювати уражену клітинну ланку імунітету, важливу в контролі над кандидами. Анергічні раніше хворі розвивали позитивні результати реакції шкірної відстроченої гіперчутливості з кандидозними діагностикумами, що свідчить про відновлення раніше порушеної специфічної антикандидної імунної відповіді під впливом трансфер фактора. У цьому огляді зроблені посилання на деякі з найбільш значущих клінічних випробувань при цьому первинному імунodefіциті [61, 69, 70].

Результати ряду контрольованих клінічних досліджень демонструють користь від застосування трансфер фактора при синдромі Віскотта-Олдріха, клінічний фенотип якого включає в себе тріаду синдромів: тромбоцитопенія/тромбоцитопатія, екзема, комбінований імунodefіцит [42]. Було встановлено, що терапія трансфер фактором сприяє зниженню кількості інфекційних епізодів при синдромі Віскотта-Олдріха за рахунок відновлення раніше порушеного клітинного імунітету. Також спостерігається придушення проявів екземи і зниження вираженості спленомегалії [66]. У таких хворих відновлюється здатність розвивати відстрочені шкірні реакції гіперчутливості до антигенів, а їх уражені лейкоцити починають виробляти достовірно більшу кількість міграції інгібуючого фактора при антигенній стимуляції, ніж до імунотерапії [47]. Однак Баллоу М. та ін. (Ballou M. et al.) повідомляють про розвиток аутоімунної гемолітичної анемії при лікуванні трансфер фактором пацієнта з синдромом Віскотта-Олдріха, що вказує на необхідність поглибленого аналізу імунного статусу при



призначенні даного імунотерапевтичного агента пацієнтам з первинними імунодефіцитами [7].

Василе Д.Б. (Vasily D.B.) описав кілька випадків успішного застосування трансфер фактора при epidermodysplasia verruciformis [72]. Кесарвала Х.Х. із співавторами (Kesarwala H.H. et al.) повідомили про ефективність трансфер фактора у двох дітей з гіпер-IgE-синдромом [37]. Хан А. із співавторами (Khan A. et al.) встановили користь від застосування трансфер фактора при синдромі Чедьяк-Хігаші [38]. Чанг Х.Х. із співавторами (Chang H.H. et al.) за допомогою трансфер фактора усунули прояви криптоспоридіозу у 31-річного пацієнта з первинною дисимуноглобулінемією [12].

Вперше користь від застосування трансфер фактора при важких комбінованих імунодефіцитах у дітей продемонстрували Страусс Р.Г. (Strauss R.G.), Гейк Д.А. (Hake D.A.) у 1975 р. [67]. Однак Гельфанд Е.В. із співавторами (Gelfand E.W. et al.) описали випадки лімфопроліферації і поліклональної гаммопатії після застосування трансфер фактора при тяжкому комбінованому імунодефіциті [29].

Трансфер фактор пройшов ряд контрольованих клінічних випробувань при вторинних імунодефіцитах, включаючи СНІД етіології ВІЛ, імуносупресію, викликану цитостатиками, променевою терапією і хірургічні операції. Так, Гаррітано К.Р.О. із співавторами (Garritano C.R.O. et al.) в клінічному дослідженні за участю 60 онкологічних хворих, які отримували комбіноване лікування, що включало хірургічне втручання, цитостатичну хіміотерапію і опромінення, показали, що щоденне сублінгвальне застосування трансфер фактора в дозі 0,5 мг на добу протягом 12 місяців поспіль призводило до достовірного збільшення загальної кількості лімфоцитів, CD3+ Т-лімфоцитів і CD4+ Т-хелперів в крові. Побічних реакцій не відзначалось (рис. 11) [28].

Є дані про здатність трансфер фактора компенсувати вторинний імунодефіцит, пов'язаний з великими хірургічними втручаннями у неонкологічних хворих – так звану посттравматичну імуносупресію [56, 75].

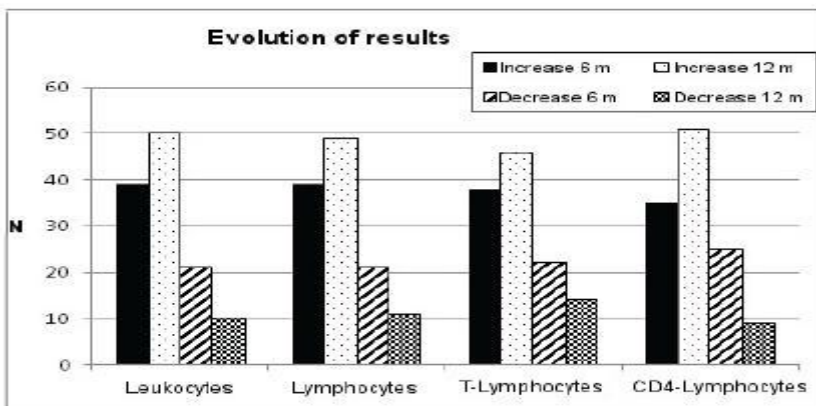


Рис. 11. Динаміка кількості лейкоцитів, лімфоцитів, Т-лімфоцитів і Т-хелперів в онкологічних хворих з вторинною імуносупресією, які пройшли курс імунотерапії трансфер фактором (за даними Garritano C.R.O. et al.)



Алергічний і аутоімунний синдроми. Девіація імунної відповіді в бік імунних реакцій, опосередкованих Т-хелперами 1 типу, є основою імуномодуючої дії трансфер фактора при імунозалежній патології, пов'язаній з активацією Т-хелперних клітин 2 типу.

Еспіноза Паділья С.Е. із співавторами (Espinosa Padilla S.E. et al.) в нещодавньому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні показали користь від додавання трансфер фактора до стандартної терапії глюкокортикостероїдами у пацієнтів з помірною персистою бронхіальною астмою. Крім клінічного поліпшення в результаті імунотерапії вдалося знизити дозу стероїдів без погіршення спірографічних показників функції зовнішнього дихання [17]. Однак результати більш раннього плацебо-контрольованого дослідження не продемонстрували користі від додавання трансфер фактора до стандартної терапії важкої астми, пов'язаної з клітинним імунодефіцитом [68].

В іншому клінічному дослідженні за участю 121 пацієнта дослідної та 88 осіб контрольної групи Флорес Сандовал Г. та ін (Flores Sandoval G. et al.) продемонстрували користь призначення трансфер фактора при помірному та тяжкому atopічному дерматиті. Досягнуто зниження вираженості симптомів захворювання за індексом SCORAD, зниження концентрації IgE в сироватці крові і вираженості еозинофілії в крові [21]. Орозко Т.Т. із співавторами (Orozco T.T. et al.) також показали зниження концентрації IgE в сироватці крові та тяжкості еозинофілії у хворих на помірний atopічний дерматит внаслідок імунотерапії трансфер фактором [51]. У порівняльному клінічному дослідженні Соза М. та ін. (Sosa M. et al.) трансфер фактори виявили однакову, що і талідомід, властивість зменшувати вираженість клінічних симптомів важкого atopічного дерматиту при кращому профілі безпеки терапії, ніж у цитостатиків [65]. В іншому порівняльному дослідженні Кордеро Міранда М.А. із співавторами (Cordero Miranda M.A. et al.) показали, що трансфер фактор забезпечує клінічну та імунологічну відповідь, порівнянну з такою у циклоспорину А в дозі 4 мг / кг / добу, при тяжкому atopічному дерматиті у людини [13].

Яутова Ю. та ін. (Jautové J. et al.) в невеликому контрольованому клінічному дослідженні встановили, що імунотерапія трансфер фактором призводить до зниження проявів аутоімунної алопеції, що супроводжується відновленням клітинної ланки імунітету і зниженням раніше підвищеної концентрації IgM в сироватці крові [34].

Франзоні Е. та ін. (Franzoni E. et al.) повідомили про кілька випадків успішного використання трансфер фактора при резистентних формах хвороби Бехчета з великими шкірно-слизовими ураженнями [24].

Георгеску С. (Georgescu C.) в невеликому контрольованому клінічному дослідженні за участю 50 пацієнтів продемонстрував ефективність трансфер фактора при ревматоїдному артриті у людей. Препарат застосовувався протягом 6 місяців поспіль в режимі щотижневих підшкірних ін'єкцій [30].

Ламоруа Г. та ін. (Lamoureaux G. et al.) в невеликому клінічному дослідженні показали здатність трансфер фактора знижувати темп зростання лікворної



концентрації молекул IgG відразу після завершення курсу імунотерапії у хворих на рецидивно-ремітуючий розсіяний склероз, що могло свідчити про ослаблення аутоімунної реакції, що лежить в основі захворювання (рис. 12) [40]. Однак Фоці Ф.Г. із співавторами (Foschi F.G. et al.) повідомили про загострення розсіяного склерозу із застосуванням трансфер фактора, що свідчить про необхідність ретельного аналізу імунологічних даних до і під час проведення даної імунотерапії, враховуючи багатовекторні імуномодулюючі ефекти останньої [24].

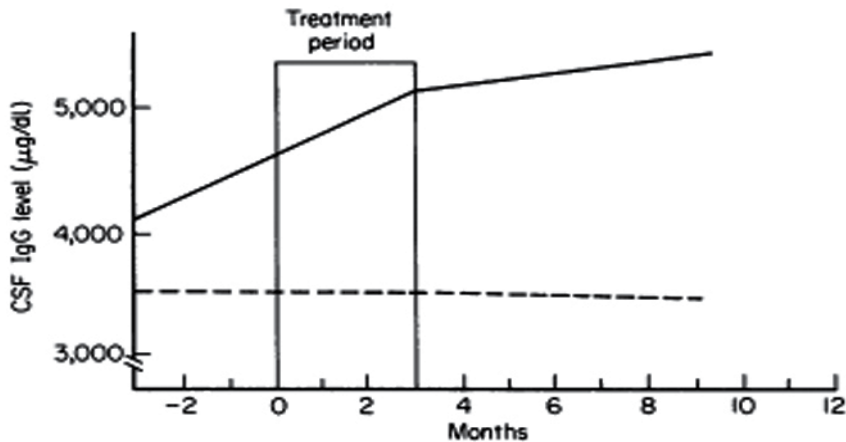


Рис. 12. Поступове зниження темпу підвищення лікворної концентрації молекул IgG відразу після завершення курсу імунотерапії трансфер фактором на основі імунного екстракту діалізату лейкоцитів у хворих на рецидивно-ремітуючий розсіяний склероз (за даними Latoureaux G. et al.)

Неврологічні захворювання

Результати ряду клінічних досліджень свідчать про користь застосування фактора переносу на основі імунного екстракту діалізату лейкоцитів крові при деяких неврологічних захворюваннях з імовірно імунозалежним механізмом розвитку.

Так, Сімко М. та ін. (Simko M. et al.) повідомляють про досягнення значного поліпшення епілептичного синдрому зі зниженням частоти нападів і досягненням позитивної динаміки картини ЕЕГ при додаванні трансфер фактора до карбамазепіну і примідону у 8 з 10 хворих [64].

Фаденберг Х.Х. (Fudenberg H.H.) повідомив про поліпшення клінічного стану за шкалою SSSA у 21 з 22 дітей з розладами аутистичного спектру після курсу імунотерапії трансфер фактором [26].

Результати декількох клінічних досліджень показують здатність трансфер фактора знижувати вірусну активність і зменшувати пов'язане з цим відчуття слабкості у хворих з синдромом хронічної втоми, пов'язаним з цитомегаловірусом, вірусом Епштейна-Барр [14, 33] і вірусом герпесу 6 типу людини [3].



Невсімал О. та ін. (Nevsé mal O. et al.) досягли уповільнення прогресування бічного аміотрофічного склерозу у 9 з 17 спостережуваних хворих, які отримували імунотерапію з використанням трансфер фактора [49].

Онкологічний синдром

Ефективність трансфер фактора на основі імунного екстракту діалізату лейкоцитів крові при онкологічних ураженнях пов'язана з активацією клітинної протипухлинної цитотоксичної імунної відповіді, а також з придушенням вірусних онкогенів, що важливо в разі вірус-індукованої неоплазії [48]. До теперішнього часу були опубліковані дані декількох невеликих контрольованих клінічних досліджень, які вказують на переваги додавання трансфер фактора до цитостатичної хіміотерапії та/або променевої терапії при деяких злоякісних новоутвореннях, включаючи гормонально-чутливий метастатичний рак передміхурової залози [53], недрібноклітинний рак легенів [52], EBV-індуковану назофаренгіальну карциному та лімфому Беркітта [47]. Також показано, що імунотерапія трансфер фактором дозволяє підвищити переносимість і ефективність протипухлинної цитостатичної хіміотерапії і зменшити прояви вторинного імунодефіциту, індукованого неоплазією і протипухлинними препаратами, наприклад, компенсувати мієлосупресію у хворих на гострі лейкози [20].

Висновки

Трансфер фактор на основі імунного екстракту діалізату лейкоцитів крові є високоактивним багатокомпонентним імунобіологічним агентом природного походження, що містить понад 200 низькомолекулярних пептидів, які є компонентами імунної системи людського організму, переважно продуктами синтетичної активності CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів. Цей біологічний препарат має імунозаміщувальні, імунізуючі та імуномодулюючі властивості. Імуномодуляція, що досягається при застосуванні трансфер фактора, полягає в здійсненні основного і вторинного біологічного впливу, які є базисом відомої терапевтичної ефективності препарату. Основний імуномодулюючий ефект пов'язаний з посиленням функціонування Т-хелперів 1 типу шляхом стимуляції продукції цитокінів інтерлейкіну-2 і гамма-інтерферону, що призводить до потенціювання клітинних імунних реакцій. Цим імуномодулюючим ефектом можна пояснити ефективність трансфер факторів при деяких клітинних і комбінованих первинних і вторинних імунодефіцитах, хронічних інфекціях, викликаних інтрацелюлярними мікроорганізмами, злоякісних новоутвореннях. Реципрокне зниження функціональної активності Т-хелперів 2 типу призводить до ослаблення atopічних алергічних реакцій і деяких видів аутоімунності, що пояснює успішність трансфер факторів в алергології та ревматології. Вторинний імуномодулюючий ефект препарату пов'язаний зі підсиленням роботи Т-хелперів 17 типу і пов'язаним з цим потенціюванням нейтрофільного запалення, що має



важливе значення при лікуванні бактеріальних інфекцій, викликаних позаклітинними патогенами, при яких саме нейтрофіли відіграють провідну роль в забезпеченні імунорезистентності організму-господаря. На даний момент трансфер фактор на основі імунного екстракту діалізату лейкоцитів крові має більш ніж 50-річний досвід застосування в медичній практиці, включений в міжнародні протоколи лікування сімейного шкірно-слизового кандидозу і має не менше 30 додаткових показань до клінічного застосування з різним ступенем доказовості в різних галузях медицини.

Посилання

.....

1. **Мальцев Д.В.** Показання до застосування трансфер факторів у клінічній практиці // Імунологія та алергологія: наука і практика. – 2019. – №2. – С. 4–20.
2. **Мальцев Д.В.** Клінічне застосування трансфер факторів на основі екстракту молозива // Імунологія та алергологія: наука і практика. – 2019. – №3. – С. 9–23.
3. **Ablashi D.V., Levine P.H., De Vinci C. et al.** Use of anti HHV-6 transfer factor for the treatment of two patients with chronic fatigue syndrome (CFS). Two case reports // Biotherapy. – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 81–86.
4. **Acosta-Rios M.P., Sauer-Ramírez E., Castro-Muñoz L.J. et al.** Effect of Dialyzable Leukocyte Extract on chronic cervicitis in patients with HPV infection // J. Med. Life. – 2017. – Vol. 10(4). – P. 237–243.
5. **Ashorn R., Uotila A., Kuokkanen K. et al.** Cellular immunity in acne vulgaris during transfer factor treatment // Ann. Clin. Res. – 1985. – Vol. 17(4). – P. 152–155.
6. **Ayala M.C., Gonzä lez N.M., Palacios G. et al.** Dialyzed leukocyte extracts for the treatment of recurrent and severe infections in pediatric patients with cellular immunodeficiency: 15 years of experience // Rev. Alerg. Mex. – 2019. – Vol. 66(1). – P. 27–37.
7. **Ballow M., Dupont B., Good R.A.** Autoimmune hemolytic anemia in Wiskott-Aldrich syndrome during treatment with transfer factor // J. Pediatr. – 1973. – Vol. 83(5). – P. 772–780.
8. **Berrón-Pérez R., Chávez-Sánchez R., Estrada-García I. et al.** Indications, usage, and dosage of the transfer factor // Rev. Alerg. Mex. – 2007. – Vol. 54(4). – P. 134–139.
9. **Borkowsky W., Martin D., Lawrence H.S.** Juvenile laryngeal papillomatosis with pulmonary spread. Regression following transfer factor therapy // Am. J. Dis. Child. – 1984. – Vol. 138(7). – P. 667–669.



10. **Bullock W.E., Fields J.P., Brandriss M.W.** An evaluation of transfer factor as immunotherapy for patients with lepromatous leprosy // *N. Engl. J. Med.* – 1972. – Vol. 287(21) – P. 1053–1059.
11. **Castrejón Vázquez M.I., Reséndiz-Albor A.A., Ynga-Durand M.A. et al.** Dialyzable Leukocyte Extract (Transferon™) Administration in Sepsis: Experience from a Single Referral Pediatric Intensive Care Unit // *Biomed. Res. Int.* – 2019.- Vol. 2019. – P. 8980506.
12. **Chang H.H., Shaw D., Klesius P., Saxon A.** Inability of oral bovine transfer factor to eradicate cryptosporidial infection in a patient with congenital dysgammaglobulinemia // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1989. – Vol. 50(3). – P. 402–406.
13. **Cordero Miranda M.A., Flores Sandoval G., Orea Solano M.** Safety and efficacy of treatment for severe atopic dermatitis with cyclosporin A and transfer factor // *Rev. Alerg. Mex.* – 1999. – Vol. 46(2). – P. 49–57.
14. **De Vinci C., Levine P.H., Pizza G. et al.** Lessons from a pilot study of transfer factor in chronic fatigue syndrome // *Biotherapy.* – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 87–90.
15. **Delgado O., Romano E.L., Belfort E. et al.** Dialyzable leukocyte extract therapy in immunodepressed patients with cutaneous leishmaniasis // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1981. – Vol. 19(3). – P. 351–359.
16. **Drew W.L., Blume M.R., Miner R. et al.** Letter: Herpes zoster: transfer factor therapy // *Ann. Intern. Med.* – 1973. – Vol. 79(5). – P. 747–748.
17. **Espinosa Padilla S.E., Orozco S., Plaza A. et al.** Effect of transfer factor on treatment with glucocorticoids in a group of pediatric patients with persistent moderate allergic asthma // *Rev. Alerg. Mex.* – 2009. – Vol. 56(3). – P. 67–71.
18. **Estrada-Parra S., Chávez-Sánchez R., Ondarza-Aguilera R. et al.** Immunotherapy with transfer factor of recurrent herpes simplex type I // *Arch. Med. Res.* – 1995. – Spec No. – S. 87–92.
19. **Estrada-Parra S., Nagaya A., Serrano. et al.** Comparative study of transfer factor and acyclovir in the treatment of herpes zoster // *Int. J. Immunopharmacol.* – 1998. – Vol. 20 (10). – P. 521–535.
20. **Fernández O., Díaz N., Morales E. et al.** Effect of transfer factor on myelosuppression and related morbidity induced by chemotherapy in acute leukaemias // *Br. J. Haematol.* – 1993. – Vol. 84(3). – P. 423–437.
21. **Ferrer-Argote V.E., Romero-Cabello R., Hernández-Mendoza L. et al.** Successful treatment of severe complicated measles with non-specific transfer factor // *In Vivo.* – 1994. – Vol. 8(4). – P. 555–557.
22. **FitzSimons R.B., Ferguson A.C.** Cellular immunity and nutrition in refractory disseminated blastomycosis // *Can Med Assoc J.* – 1978. – Vol. 119(4). – P. 343–346.



23. Flores Sandoval G., Gómez Vera J., Orea Solano M. et al. Transfer factor as specific immunomodulator in the treatment of moderate-severe atopic dermatitis // *Rev. Alerg. Mex.* – 2005. – Vol. 52(6). – P. 215–220.
24. Foschi F.G., Marsigli L., Bernardi M. et al. Acute multifocal cerebral white matter lesions during transfer factor therapy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* – 2000. – Vol. 68(1). – P. 114–115.
25. Franzoni E., Masi M., Conte R. et al. Behçet syndrome: report of two early-onset cases treated with transfer factor // *Ital. J. Neurol. Sci.* – 1984. – Vol. 5(1). – P. 93–96.
26. Fudenberg H.H. Dialysable lymphocyte extract (DLyE) in infantile onset autism: a pilot study // *Biotherapy.* – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 143–147.
27. Fuentes-Castro B.E., Reyes-García J.G., Valenzuela-Vargas M.T. et al. Histopathology of murine toxoplasmosis under treatment with dialyzable leukocyte extract // *Mem. Inst. Oswaldo Cruz.* – 2017. – Vol. 112(11). – P. 741–747.
28. Garritano C.R.O., Nubil F.D., Couto R.M. et al. Use of transfer factor in immunosuppressed surgical patients // *Rev. Col. Bras. Cir.* – 2017. – Vol. 44(5). – P. 452–456.
29. Gelfand E.W., Baumal R., Huber J. et al. Polyclonal gammopathy and lymphoproliferation after transfer factor in severe combined immunodeficiency disease // *N. Engl. J. Med.* – 1973. – Vol. 289(26). – P. 1385–1389.
30. Georgescu C. Effect of long-term therapy with transfer factor in rheumatoid arthritis // *Medio Interne.* – 1985. – Vol. 23(2). – P. 135–140.
31. Gómez Vera J., Chávez Sánchez R. et al. Transfer factor and allergy // *Rev. Alerg. Mex.* – 2010. – Vol. 57(6). – P. 208–214.
32. Graybill J.R., Silva J.Jr., Alford R.H., Thor D.E. Immunologic and clinical improvement of progressive coccidioidomycosis following administration of transfer factor // *Cell. Immunol.* – 1973. – Vol. 8(1). – P.120–135.
33. Hana I., Vrubel J., Pekarek J., Cech K. The influence of age on transfer factor treatment of cellular immunodeficiency, chronic fatigue syndrome and/or chronic viral infections // *Biotherapy.* – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 91–95.
34. Jautová J., Jarcusková D., Dubivská M., Ficová M. Immunostimulation therapy in patients with alopecia areata // *Bratis. Lek. Listy.* – 1995. – Vol. 96(3). – P. 160–164.
35. Jiménez-Uribe A.P., Valencia-Martínez H., Carballo-Uicab G. et al. CD80 Expression Correlates with IL-6 Production in THP-1-Like Macrophages Costimulated with LPS and Dialyzable Leukocyte Extract (Transferon®) // *J. Immunol. Res.* – 2019. – Vol. 2019. – P. 2198508.
36. Kaminkova J., Lange C.F. Transfer factor and repeated otitis media // *Cell. Immunol.* – 1984. – Vol. 89(1). – P. 259–264.



37. **Kesarwala H.H., Prasad R.V., Szep R. et al.** Transfer factor therapy in hyperimmunoglobulinaemia E syndrome // Clin. Exp. Immunol. – 1979. – Vol. 36(3). – P. 465–472.
38. **Khan A., Hill J.M., Loeb E., MacLellan A., Hill N.O.** Management of Chédiak-Higashi syndrome with transfer factor // Am J. Dis. Child. – 1973. – Vol. 126(6). – P. 797–799.
39. **Kirkpatrick C.H., Rich R.R., Smith T.K.** Effect of transfer factor on lymphocyte function in anergic patients // J. Clin. Invest. – 1972. – Vol. 51(11). – P. 2948–2958.
40. **Lamoureux G., Cosgrove J., Duquette P. et al.** A clinical and immunological study of the effects of transfer factor on multiple sclerosis patients // Clin. Exp. Immunol. – 1981. – Vol. 43(3). – P. 557–564.
41. **Lankford J., Humphrey G.B., Grooms A.M. et al.** Role of transfer factor in treating complications of smallpox vaccination // J. Okla. State Med. Assoc. – 1973. – Vol. 66(1). – P. 7–8.
42. **Levin A.S., Spitler L.E., Stites D.P., Fudenberg H.H.** Wiskott-Aldrich syndrome, a genetically determined cellular immunologic deficiency: clinical and laboratory responses to therapy with transfer factor // Proc. Natl. Acad. Sci. U S A. – 1970. – Vol. 67(2). – P. 821–828.
43. **Meduri R., Campos E., Scorolli L. et al.** Efficacy of transfer factor in treating patients with recurrent ocular herpes infections // Biotherapy. – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 61-66.
44. **Mellado-Sánchez G., Lázaro-Rodríguez J.J., Avila S. et al.** Development of Functional Antibodies Directed to Human Dialyzable Leukocyte Extract (Transferon®) // J. Immunol. Res. – 2019. – Vol. 2019. – P. 2754920.
45. **Misarová Z., Kynclová S., Nováková J. et al.** Transfer factor in the treatment of children with disorders of cellular immunity // Cesk. Pediatr. – 1985. – Vol. 40(6). – P. 346–349.
46. **Morfin-Maciel B.M., Sotelo-Ortiz J.M.** Transfer factor effectiveness patients with persistent genital human papillomavirus infection // Rev. Alerg. Mex. – 2012. – Vol. 59(3). – P. 97–106.
47. **Neequaye J., Viza D., Pizza G.** Specific transfer factor with activity against Epstein-Barr virus reduces late relapse in endemic Burkitt's lymphoma // Anticancer Res. – 1990. – Vol.10(5A). – P. 1183–1187.
48. **Neidhart J.A., LoBuglio A.F.** Transfer factor: Potential for therapy of malignant diseases // Arch. Otolaryngol. – 1975. – Vol. 101(11). – P. 664–666.
49. **Nevsimal O., Pekárek J., Koubek K. et al.** Low-molecular transfer factor and its use in the treatment of amyotrophic lateral sclerosis // Cesk. Neurol. Neurochir. – 1991. – Vol. 54(4). – P. 220–222.



50. **Nkrumah F., Pizza G., Viza D., et al.** Regression of progressive lymphadenopathy in a young child with acute cytomegalovirus (CMV) infection following the administration of transfer factor with specific anti-CMV activity // *Lymphokine Res.* – 1985. – Vol. 4(3). – P. 237–241.
51. **Orozco T.T., Solano M.O., Sandoval G.F.** Inflammatory mediators in patients with atopic dermatitis after treatment with transfer factor // *Rev. Alerg. Mex.* – 2004. – Vol. 51(4). – P. 151–154.
52. **Pilotti V., Mastroianni M., Pizza G. et al.** Transfer factor as an adjuvant to non-small cell lung cancer (NSCLC) therapy // *Biotherapy.* – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 117–121.
53. **Pizza G., De Vinci C., Cuzzocrea D. et al.** A preliminary report on the use of transfer factor for treating stage D3 hormone-unresponsive metastatic prostate cancer // *Biotherapy.* – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 123–132.
54. **Pizza G., Meduri R., De Vinci C. et al.** Transfer factor prevents relapses in herpes keratitis patients: a pilot study // *Biotherapy.* – 1994. – Vol. 8(1). – P. 63–68.
55. **Pizza G., Viza D., De Vinci C. et al.** Orally administered HSV-specific transfer factor (TF) prevents genital or labial herpes relapses // *Biotherapy.* – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 67–72.
56. **Průcha M., Limberk B.** Secondary post-traumatic immunodeficiency syndrome in patients in the anesthesiology-resuscitation department. Possibilities of immunomodulation therapy // *Cesk. Epidemiol Mikrobiol. Imunol.* – 1992. – Vol. 42(3). – P. 116–120.
57. **Raise E., Guerra L., Viza D. et al.** Preliminary results in HIV-1-infected patients treated with transfer factor (TF) and zidovudine (ZDV) // *Biotherapy.* – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 49–54.
58. **Ramírez-Ramírez D., Vadillo E., Arriaga-Pizano L.A.** Early Differentiation of Human CD11c+NK Cells with $\gamma\delta$ T Cell Activation Properties Is Promoted by Dialyzable Leukocyte Extracts // *J. Immunol. Res.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 4097642.
59. **Sánchez-González D.J., Sosa-Luna C.A., Vásquez-Moctezuma I. et al.** Transfer factors in medical therapy // *Med. Clin. (Barc).* – 2011. – Vol. 137(6). – P. 273–277.
60. **Schulkind M.L., Heim L.R., South M.A. et al.** A case report of the successful treatment of recurrent aphthous stomatitis with some preparations of orally administered transfer factor // *Cell. Immunol.* – 1984. – Vol. 84(2). – P. 415–421.
61. **Schulking M.L., Adler W.H., Altemeier W.A.** Transfer factor in the treatment of a case of chronic mucocutaneous candidiasis // *Cell. Immunol.* – 1972. – Vol. 3(4) – P. 606–615.



62. **Sharma M.K., Anaraki F., Ala F.** Preliminary results of transfer factor therapy of persistent cutaneous leishmania infection // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1979. – Vol. 12(2). – P. 183–190.
63. **Sharma M.K., Foroozanfar N., Ala F.A.** Progressive BCG infection in an immunodeficient child treated with transfer factor // Clin. Immunol. Immunopathol. – 1978. – Vol. 10(4). – P. 369–380.
64. **Simko M., Mokrán V., Nyulassy S.** Immunomodulatory therapy of epilepsy with transfer factor // Bratisl Lek Listy. – 1997. – Vol. 98(4). – P. 234–237.
65. **Sosa M., Flores G., Estrada S.** Comparative treatment between thalidomide and transfer factor in severe atopic dermatitis // Rev. Alerg. Mex. – 2001. – Vol. 48(2). – P. 56–64.
66. **Spitler L.E., Levin A.S., Stites D.P.** The Wiskott-Aldrich syndrome. Results of transfer factor therapy // J. Clin. Invest. – 1972. – Vol. 51(12) – P. 3216–3224.
67. **Strauss R.G., Hake D.A.** Letter: Combined immunodeficiency and transfer factor // J. Pediatr. – 1975. – Vol. 86(5). – P. 818–819.
68. **Valdés Sánchez A.F., Martín Rodríguez O.L., Lastra Alfonso G.** Treatment of extrinsic bronchial asthma with transfer factor // Rev. Alerg. Mex. – 1993. – Vol. 40(5). – P. 124–131.
69. **Valdimarsson H., Wood C.B., Hobbs J.R., Holt R.J.** Immunological features in a case of chronic granulomatous candidiasis and its treatment with transfer factor // Clin. Exp. Immunol. – 1972. – Vol. 11(2). – P.151–163.
70. **Valdimarsson H., Wood C.B., Hobbs J.R., Holt R.J.** Immunological studies in chronic granulomatous candidiasis and the effect of treatment with dialysable transfer factor // Arch. Dis. Child. – 1972. – Vol. 47(254). – P. 670.
71. **Vandvik B., Froland S.S., Hoyeraal H.M. et al.** Immunological features in a case of subacute sclerosing panencephalitis treated with transfer factor // Scand. J. Immunol. – 1973. – Vol. 2(4). – P. 367–374.
72. **Vasily D.B., Miller O.F., Fudenberg H.H. et al.** Epidermodysplasia verruciformis: response to therapy with dialyzable leukocyte extract (transfer factor) derived from household contacts // J. Clin. Lab. Immunol. – 1984. – Vol. 14(1). – P. 49–57.
73. **Vezendi S., Schröder I.** Transfer factor therapy of thoracic sarcoidosis // Allergol. Immunopathol. (Madr). – 1989. – Vol. 17(1). – P. 35–37.
74. **Viza D., Fudenberg H.H., Palareti A. et al.** Transfer factor: an overlooked potential for the prevention and treatment of infectious diseases. // Folia Biol. (Praha). – 2013. – Vol. 59(2). – P. 53–67.
75. **Vrubel J., Hána I.** Treatment of cellular immunodeficiency in diseases requiring surgery // Cesk. Epidemiol. Mikrobiol. Imunol. – 1993. – Vol. 42(2). – P. 93.



76. **Wang J.F., Park A.J., Rendini T., Levis W.R.** Lawrence Transfer Factor: Transference of Specific Immune Memory by Dialyzable Leukocyte Extract from a CD8+ T Cell Line // *J. Drugs. Dermatol.* – 2017. – Vol. 16(12). – P. 1198–1206.
77. **Zajícová A., Javorková E., Trošan P. et al.** A low-molecular-weight dialysable leukocyte extract selectively enhances development of CD4⁺ROR γ t⁺ T cells and IL-17 production // *Folia Biol (Praha)*. – 2014. – Vol. 60(6). – P. 253–260.
78. **Zhang J.** Cell-mediated immunity in chronic pyelonephritis // *Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*. – 1990. – Vol. 10(7). – P. 402–403.
79. **Zielinski C.C., Savoini E., Ciotti M. et al.** Dialyzable leukocyte extract (transfer factor) in the treatment of superinfected fistulating tuberculosis of the bone // *Cell Immunol.* – 1984. – Vol. 84(1). – P. 200–205.



04

РОЗДІЛ

ІМУНОЛОГІЧНІ ТА НУТРИЦІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ КАРДІОЛОГІЇ: ФОКУС НА ТРАНСФЕР ФАКТОР КАРДІО

Перспективним напрямком ведення пацієнтів з ураженням серця і судин є нутриціологічна підтримка. Цей перспективний напрямок є актуальним в теперішній час, коли існує стійка тенденція до хронізації захворювань системи кровообігу, таких як артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС), хронічна серцева недостатність, поява феномену «мікс-патологія» (одночасно кількох захворювань), рецидивуючого перебігу, стійкості (резистентності) до лікування, яке застосовують за класичними канонами. Все це зумовлює необхідність впровадження в практику нутрицевтиків, які проявляють свої властивості на гуморальному, клітинному і нервово-рефлекторному рівнях організму.

Протягом останнього десятиліття у структурі захворюваності на хвороби системи кровообігу переважали АГ та ІХС. Впродовж тривалого часу для лікування розладів серцево-судинної діяльності препаратами вибору вважають бета-адреноблокатори, нітрати, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту, блокатори кальцієвих каналів, серцеві глікозиди та деякі інші. Але, на жаль, смертність, спричинена хворобами системи кровообігу у структурі загальної смертності протягом останніх 10 років зросла на 17,5% і становила 61,2% у 2000р. АГ становила 41,8% випадків захворюваності на хвороби системи кровообігу серед дорослих та підлітків або 49,4% — серед працездатного населення, а на ІХС — 27,1% або 23,2% відповідно. На об'єднаному пленумі правління Українського наукового товариства кардіологів та Асоціації лікарів-інтерністів «Нові напрямки профілактики і лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії» у рамках міжнародної програми Світової асоціації лікарів-інтерністів нещодавно проведено тренінг на тему «Ураження органів-мішеней при артеріальній гіпертензії: можливість діагностики та лікування» (25-28 вересня 2018, Київ), де обговорювалось питання АГ як одного з головних факторів ризику ІХС та гострого інфаркту міокарда, а також цереброваскулярних захворювань. При ІХС із супутньою АГ інфаркт міокарда виникає в 3-4 рази частіше. За наявності АГ смертність, спричинена цереброваскулярними захворюваннями, в 2,5 разів перевищує таку в осіб без АГ. В Україні кожний десятий пацієнт з АГ вмирає в працездатному віці. Прийнято рішення МОЗ України з поточного (2018) року поновити практику регулярних комплексних медичних обстежень у рамках диспансеризації та запровадити моніторинг стану здоров'я населення [«Програма профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні», затверджена Указом Президента України від 4 лютого 1999 р. № 117/99]. Для вирішення проблеми ІХС найближчим часом необхідно розробити нові цільові програмні підходи, зокрема до концепції лікування серцево-судинних захворювань, змістивши



акцент на розширення гіполіпідемічних лікарських засобів та поглиблене дослідження ліпідного профілю крові, яке б включало в себе визначення не лише загального холестерину сироватки крові, а також його вмісту в атерогенних фракціях ліпопротеїнів. На думку авторів, у таких програмах чільне місце мають зайняти і питання нутріціології, оскільки здорове харчування знижує ризик розвитку та прогресування серцево-судинних захворювань, як шляхом дії на такі чинники ризику, як рівень холестерину, артеріальний тиск, маса тіла й наявність цукрового діабету, так і незалежно від цих факторів.

Нещодавно встановлено зв'язок між розвитком нестабільної стенокардії, наявністю антитіл до певних вірусів (зокрема Коксакі) та дисліпідемією. Механізм патогенного впливу вірусу Коксакі на судинну стінку артерій наразі невідомий, однак фахівці припускають, що ключ до розкриття загадки криється у біохімічних процесах взаємодії вірусу з ліпідним бішаром клітин-мішеней. У доповідях було зазначено необхідність проведення комбінованої гіполіпідемічної та імуномодулювальної терапії.

Важливу роль у впливі на патогенетичні механізми хвороби відіграє трансфер фактор (ТФ) (Патент США № 6468534, 2011), протиінфекційний ефект якого полягає у підсиленні імунної відповіді проти збудників (мікробів, вірусів). Джерело отримання ТФ – курячий жовток. До кінця 1980-х років ТФ виділяють лише з людської крові. Помимо лейкоцитів людини препарати ТФ отримують з лейкоцитів тварин або лімфоїдних органів (лімфатичні вузли і селезенка). Але ця процедура була занадто дорогою для того, щоб почати отримувати ТФ у промислових масштабах. У 1989 році був запатентований метод виділення ТФ з молозива корів і жовтка курячих яєць методом ультрамембранної фільтрації; тобто діаліз, як метод розділення низькомолекулярних компонентів, був замінений ультрафільтрацією. Розробка Wilson et al. і в даний час має дуже широке застосування, оскільки, використовуючи відносно просту процедуру, можна отримати великі кількості ТФ, крім того, донорські корови можуть бути імунізовані різними антигенами. З 1997 року компанія 4LIFE Research (США) почала виробляти ТФ в промислових масштабах. Система очистки з використанням колонної та рідинної хроматографій і хроматографії з молекулярною ексклюзивною рідиною виявилася високоефективною і дала змогу отримати різні фракції діючої речовини. Отримання препаратів, що містять ТФ, та їх застосування в медицині, засновано на впливі ТФ на функцію різних імунних компонентів, а також на регуляцію синтезу цитокінів. Кожний патоген може індукувати утворення ТФ. Важливою перевагою препаратів, що містять ТФ в якості терапевтичних агентів є те, що вони індукують швидку імунну відповідь на патоген (впродовж 24 годин) і тим самим зменшують час імунологічної відповіді пацієнта до 9-13 днів (в порівнянні 10-14 днів без ТФ).

Ще один аспект застосування ТФ в медицині базується на тому, що у виникненні захворювань, таких як рак, ревматоїдний артрит, гепатит, серцеві захворювання, хвороба Альцгеймера і т. д., задіяні CD4 Th1. ТФ являє собою низькомолекулярний екстракт з лімфоцитів, здатний переносити антигенспе-



цифічний клітинний імунітет на Т-лімфоцити. Він успішно використовується в якості ад'ювантної або первинної терапії вірусних, паразитарних, грибкових і деяких бактеріальних інфекцій, а також імунодефіцитів, туберкульозу, СНІД, неоплазії, алергії і аутоімунних захворювань. З інфекцій, які, помітно реагують на ТФ, виділяють ті, що пов'язані з вірусами сімейства герпесів. У ряді публікацій відмічено, що застосування ТФ може запобігти інфекційному процесу або рецидиву, діючи як вакцина.

Крім того, у ТФ є цікавий потенціал: відповідь на виклик невідомих патогенних агентів, ефект «чорного ящика», що дозволяє продукувати антигенспецифічний ТФ до нового збудника, ще до його ідентифікації. Тобто, превентивний потенціал ТФ є таким, що потребує вивчення.

Мета роботи. Мета роботи – вивчення ефективності ТФ Кардіо™ у раціоні дієтичного харчування пацієнтів з ішемічною хворобою серця: стабільною стенокардією як додаткового джерела пептидів та інших нутрицевтиків.

Матеріал і методи. Вивчення ефективності ТФ Кардіо™ проводилося в рамках клінічного рандомізованого відкритого дослідження. Критерієм включення хворих у дослідження було наявність ішемічної хвороби серця: стабільної стенокардії I – III функціонального класу (ФК). Діагноз встановлювали на основі результатів теста з дозованим фізичним навантаженням. Пацієнтів з некоронарогенними ураженнями міокарда, цукровим діабетом 1-го типу, симптоматичною АГ, серцевою недостатністю вище III ФК NYHA, нестабільною стенокардією або стенокардією IV ФК, а також супутньою важкою патологією в дослідження не включали.

Обстежено 60 хворих зі стабільною стенокардією навантаження I – III ФК. Всі пацієнти отримували загальноприйнятту терапію, яка включала ацетилсаліцилову кислоту (по 75–150 мг на добу), бісопролол (по 2,5–10 мг на добу), симвастатин (по 20–40 мг на добу). За наявності супутньої артеріальної гіпертензії додатково призначали еналаприл (по 10–40 мг на добу для досягнення цільового офісного АТ <140/90 мм рт. ст.). При необхідності пацієнти використовували короткодійний нітрогліцерин сублінгвально. Не менше ніж через 3 тижні після початку прийому даних препаратів при стабільному стані пацієнтів і стійкому збереженні цільового АТ після отримання інформованої згоди на участь у дослідженні хворі по мірі поступлення в клініку були рандомізовані на 2 групи по 30 чоловік. Хворим основної групи (n = 30) додатково був призначений ТФ Кардіо™ по 2 капсули 2 рази на добу під час їди, запиваючи стаканом води (240 мл). Тривалість прийому – 4 тижні. Хворі контрольної групи не отримували ТФ Кардіо™.

Обидві групи були співставимі за статтю, віком та факторами ризику (P >0,05). Обстеження хворих на етапі скринінгу включало анамнез, фізичне обстеження, загальний аналіз крові, біохімічні тести оцінку функціонального стану і печінки, вимірювання офісного АТ, велоергометричного дослідження з метою верифікації ІХС і визначення толерантності до фізичного навантаження. При аналізі отриманого матеріалу використовувалися методи варіаційної статис-



тики з використанням критеріїв Уїлкоксона і Манна – Уїтні. Довгостроковими вважалися зміни, при яких значення ймовірності виявилось меншими на 5% ($p < 0,05$).

Результати. До лікування хворі обох груп мали скарги на напади стенокардії, що відповідають II-III ФК: в контрольній групі 19 пацієнтів (62% обстежених), в основній – 18 пацієнтів (58% обстежених). Задишку при навантаженні відзначали 17 і 16 хворих відповідно. Набряків у обстежених не було. Ознаки серцевої недостатності відповідали I-II ФК в обох групах. Проведена 4 тижнева терапія не виявила значного впливу на більшість клінічних показників (p в групі до і після лікування у всіх випадках $> 0,05$): три пацієнти з групи порівняння помітили зменшення частоти нападів стенокардії і прийом нітрогліцерину з 3 таблеток на добу до однієї, 7 чоловіків відмітили поліпшення переносимості фізичного навантаження (збільшення темпів ходьби, тривалості піших прогулянок впродовж доби). Серед пацієнтів основної групи у 5-х хворих відмічено зменшення частоти нападів стенокардії і прийому нітрогліцерину на 1–2 таблетки на добу. Покращення переносимості фізичних навантажень у 7 хворих цієї групи (збільшення тривалості безбольового періоду до появи необхідності прийому нітрогліцерину). До початку лікування частота серцевих скорочень (ЧСС), рівні систолічного і діастолічного АТ (САТ і ДАТ) в обох групах істотно не відрізнялися, p між показниками груп порівняння у всіх випадках $> 0,05$.

Аналогічні результати отримані при аналізі часу навантаження як більш чутливого показника (збільшення на 23,8%, $p < 0,05$). При цьому у контрольній групі показники часу навантаження в ході лікування істотно не змінилися (p між показниками до і після лікування $> 0,05$). При включенні ТФ Кардіо™ не відмічено змін кількості пацієнтів, у яких навантаження було припинено внаслідок ішемічних змін на ЕКГ. Це може бути обумовлено невеликим терміном спостереження і ранньою стартовою адекватною антиангінальною терапією. У цій ситуації підвищену толерантність до фізичної навантаження можна розглядати як позитив, який приводить до поліпшення якості життя.

Результати проведеного навантажувального тестування на велоергометрі показали, що включення у раціон дієтичного харчування пацієнтів основної групи ТФ Кардіо™ сприяє суттєвому підвищенню толерантності до фізичного навантаження (на 17,3%, $p < 0,05$), чого не спостерігалось у групі порівняння.

ТФ Кардіо™ показав хорошу переносимість. В жодному з випадків не відмічено побічних ефектів, які б привели до його відміни. В обох випадках пацієнти відмічали покращення стану.

Обговорення. ТФ Кардіо™ – препарат, призначений для всесторонньої підтримки серцево-судинної системи. Відносно недавно знайдені способи направити дію пептидних молекул – носіїв імунної пам'яті людини на підтримку серця і на активність імунної системи проти тих чужерідних агентів, котрі є збудниками різних захворювань серцево-судинної системи. Спектр застосування ТФ надзвичайно широкий і визначається унікальними властивостями.



До 1 капсули (760,6 мг) ТФ Кардіо™ входять – ТФ+вітаміни+мікроелементи+фірмова суміш:

- Трансфер Фактор – екстракт з жовтка курячих яєць 4Life Transver Factor (50 мг);
- Вітамін А (як бета каротин) (2,5 мг);
- Вітамін С (аскорбінова кислота) (32,2 мг);
- Вітамін Е (d-альфа токоферола сукцинат) (28,5) мг;
- Ніацин (ніацинамід) (6,3 мг);
- Вітамін В6 (піридоксина гідрохлорид) (0,8 мг);
- Фолат (фолієва кислота) (1,4 мг);
- Вітамін В12 (ціанокобаламін) (0,4 мг);
- Магній (аргінат -147 мг, лізинат -124,8 мг, дегідроаскорбат -59,7 мг);
- Цинк (цинка аргінат) (17,2 мг);
- Селен (селенометіонін) (2,6 мг);
- Мідь (міді гліцинат) (5,1 мг);
- Калій (калія цитрат) (35,7 мг);
- Аскорбіл пальмітат (1,3 мг).

Фірмова суміш:

- Екстракт Іглиці колючої (шипуватої)/*Ruscus aculeatus* (корінь) (17,5мг) (22% стеролових гетерозидів);
- Гінкго дволопасний (лист) (8 мг) (24% глікозидів флавона гінкго, 6% терпена лактонів);
- Екстракт глоду – бояришник (квіти і листя)/*Crataegus oxyacantha* (42,3 мг) (1,8% рутина);
- Часник/*Allium sativum*(дезодоровані зубчики) (50 мг);
- Коензим Q10 (1 мг);
- Екстракт дріжджів червоного рису/*Monascus pilosus* (12,5 мг);
- Екстракт гірчака японського (ресвератрол/*Polygonum cuspidatum*) (2,5 мг);
- Імбирна олія (6,3мг).

За умови дотримання дозування – 4 капсули на добу – вдається досягти харчової (поживної) добової цінності раціону, а саме, концентрацій – цинк (10 мг), селен (50 мкг), мідь (2 мг), СоQ 10 (4 мг) і вітаміни А (як бета каротин) (2500 МО), С (200 мг) і Е (d-альфа токоферила сукцинат) (100 МО), ніацин (ніацинамід) (20 мг), вітамін В6 (піридоксина гідрохлорид) (2 мг); які забезпечують ефективну роботу серця, цілісність артерій та судин, гальмують швидкість дії вільних радикалів за рахунок антиоксидантного впливу; калій (48 мг), магній (180 мг) і



вітамін С (200 мг) забезпечують еластичність і гнучкість кровоносних судів, що сприяє підтримці нормального тиску, а аргінат магнію забезпечує нормальний стан внутрішніх оболонок судин, що є необхідною умовою оптимального кровотоку.

ТФ Кардіо™ наділений властивістю підтримки оптимального току крові в периферичних судинах. Розслабляють кровеносні судини – магній, аргінін, гінко білоба, глід, іглиця колюча.

Зокрема, магній – відповідає за стабільну роботу серцевого м'яза і кровоносної системи, контролює нормальну роботу клітин серця і серцевий цикл, надає гіпотензивний ефект, перешкоджає втраті калію, розвитку атеросклерозу, виявляє антиаритмічну дію. Відомо, що магній бере участь в регуляції кількості холестерину. Він активізує вітамін В6, що міститься в ферменті, під дією якого утворюється лецитин. У свою чергу, лецитин регулює кількість холестерину. За рахунок здатності викликати розслаблення м'язів, магній нормалізує кров'яний тиск. Наукові дослідження довели, що невелика нестача магнію проковує хвороби серця, а значний дефіцит веде до інфарктів. Додаткова потреба в магнії у дорослої людини складає 300-350 мг, при деяких захворюваннях і станах вона може бути збільшена. Головним джерелом магнію є продукти харчування. Цим мікроелементом багаті бобові, горіхи, хліб з борошна грубого помелу, ячна і перлова крупи, рис, овочі (особливо темно-зеленого кольору), банани, морська капуста, чорнослив, курага. Негативно позначаються на засвоєнні магнію вживання алкоголю і кофеїна.

Аргінін, що входить до складу ТФ Кардіо™ забезпечує відновлення функції ендотелію як показника ефективності терапії серцево-судинних захворювань. Ендотеліальна дисфункція як найбільш рання фаза ураження судин пов'язана насамперед з дефіцитом синтезу NO, який є одним із найважливіших факторів регуляції судинного тонуусу і від якого залежать структурні зміни судинної стінки (ремоделювання).

Більшість вазорегулюючих речовин діє на судинну стінку з допомогою універсального механізму – синтезу ендотелію NO, що утворюється за допомогою фермента NO-синтази з L-аргініна. Він активує в гладком'язевій клітині гуанілатциклазу, стимулюючи синтез циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) і макрофагів.

Зниження АТ без корекції дисфункції ендотелію не може вважатись успішним. Відновлення функції ендотелію є принциповим завданням терапії через те, що головні фактори ризику розвитку і прогресування атеросклерозу – АГ, ЦД, куріння, гіпергомоцистеїнемія – супроводжуються порушеннями ендотелій-залежної вазодилатації як у коронарному, так і в периферичному кровоотоці.

ТФ Кардіо™ підтримує концентрацію гомоцистеїну на оптимальному рівні. Дисфункція ендотелію – це дисбаланс між продукцією вазодилатуючих, ангіопротекторних, антипроліферативних факторів (NO, простагліцилін, тканинний активатор плазміногену, С-тип натрійуретичного пептиду, ендотеліального гіперполяризуючого фактора) і вазоконстрикторних, протромботичних, пролі-



феративних (ендотелін, супероксид-аніон, тромбоксан A2, інгібітор тканинного активатора плазміногену). З великої кількості біологічно активних речовин, які продукуються ендотелієм, найважливішим є NO. У нормальних умовах ендотелій постійно продукує NO з допомогою ендотеліальної NO-синтетази (eNOS). NO володіє ангіопротекторними властивостями, пригнічуючи проліферацію гладеньких м'язів судин і моноцитів, тим самим запобігаючи патологічному ремоделюванню судинної стінки і прогресуванню атеросклерозу. Універсальність ангіопротекторної дії зумовлена ще і тим, що NO володіє антиоксидантною активністю, пригнічує агрегацію та адгезію тромбоцитів, ендотеліально-лейкоцитарну взаємодію і міграцію моноцитів.

Встановлено, що NO:

- зменшує адгезію лейкоцитів до епітелію; гальмує трансендотеліальну міграцію лейкоцитів; підтримує нормальну проникність ендотелію для ліпопротеїдів і моноцитів; пригнічує окислення ЛПНЩ в субендотелію, гальмує проліферацію і міграцію гладком'язових клітин судин і синтез ними колагену, володіє антитромботичними властивостями, пригнічуючи адгезію тромбоцитів, їх активацію і агрегацію;
- активує тканинний активатор плазміногену. NO є потужним вазодилатором, що регулює тонус судин, приводячи до вазорелаксації опосередковано через підвищення рівнів цГМФ, завдяки чому підтримується нормальний базальний тонус судин і здійснюється вазодилатація у відповідь на різноманітні стимули. З'явилися переконливі дані, що NO є важливою складовою тромботичної відповіді на надрив атеросклеротичної бляшки. При хронічних серцево-судинних захворюваннях відбувається зниження синтезу NO, яке зумовлене:
- порушеннями експресії або транскрипції eNOS; зниженням доступності запасів L-аргініну для ендотеліальної NOS; прискореним метаболізмом NO (при підвищеному утворенні вільних радикалів). Враховуючи, що перфузія міокарда регулюється резистивними коронарними артеріями, тонус яких залежить від вазодилатуючої здатності коронарного ендотелію, то навіть за відсутності атеросклеротичних бляшок дефіцит NO у коронарному ендотелії здатний призвести до міокардіальної ішемії.

Розуміння ендотеліальної дисфункції як порушення ендотеліозалежної вазодилатації внаслідок порушення синтезу NO формує необхідність проведення профілактичних заходів, спрямованих на зменшення пошкоджень судинної стінки, та є показанням до призначення ТФ Кардіо™ як харчового супроводу призначеної терапії.

Листя і насіння гінґо білоба містять флавоноїдні глікозиди, дітерпени (включаючи терпенові сполуки, так звані гінґоліди і білобаліди), проантоціанідини, органічні кислоти, мікроелементи і алкалоїди. Гінґоліди покращують кровотік, розширюючи кровоносні судини і зменшуючи в'язкість крові. Флавоноїди мають потужний антиоксидантний ефект. Гінґо білоба може бути використаний в корекції порушень кровообігу, таких як тромбоз, феномен



Рейно. Гінкго білоба ефективний при зниженні рівня пізнавальної активності (деменції) у хворих з порушеннями мислення і пам'яті, з органічним ураженням мозку. Гінкго корисний для поліпшення концентрації уваги, для зменшення проявів тривожності, стресу, лабільності настрою, викликаних зниженням кровотоку в головному мозку. ТФ Кардіо™, і саме гінкго, що входить до його складу, поліпшує обмін речовин, регулює роботу нейротрансмітерів, підвищує рівень кисня в мозку.

Глід (бояришник) містить багато корисних для людини вітамінів (А, С, В4, К, Е) і мікроелементів. Його плоди багаті пектинами, здатними поглинати і видаляти з організму різні токсини.

До складу глоду (бояришника) входять:

- Кумарини – ці сполуки володіють здатністю знижувати в'язкість крові.
- Флавоноїди: виферон, кверцетин, гіперозид (якого особливо багато в квітах бояришника). Помимо антиоксидантних властивостей мають здатність зберігати еластичність і підсилювати міцність судин. Крім цього, гіперозид діє як седативний засіб, знижуючи підвищену збудливість міокарду.
- Ацетилхолін сприяє зменшенню частоти скорочень серця і збереженню якості судин.
- Холін (вітамін В4) – це речовина, яка нормалізує жировий обмін і покращує обмінні процеси в нервовій тканині, захищаючи від пошкоджень нервових клітин. Він відновлює пошкоджені клітини печінки, поліпшуючи при цьому свою роботу, очищає судини, перешкоджаючи утворенню холестеринових бляшок і зменшуючи ризик розвитку серцево-судинних ушкоджень. Холін є одним із факторів, зміцнюючих міокард і нормалізуючих ритм серця.
- Катехіни – сильні антиоксиданти, не дають клітинам розірватися від впливу на них токсинів. Це, в свою чергу, попереджає появу багатьох захворювань таких, як гіпертензія, атеросклероз, цукровий діабет.
- Урсолова кислота впливає на утримання холестерину і попереджає атеросклероз, надає протизапальну, антимікробну дію і зміцнює імунітет.
- Олеанолова кислота, крім гепатопротекторного і противірусного ефектів, блокує запалення, знімає спазм, знижує рівень холестерину і нормалізує серцевий ритм. Вона тонізуюче впливає на нервову систему, підвищуючи розумову працездатність і стресостійкість
- Фітостерини здатні зменшувати показники холестерину та глюкози в крові. Крім цього, вони виявляють онкопротекторні, гепатопротекторні, антиоксидантні та імуномодулюючі властивості.

ТФ Кардіо™ за рахунок глоду (бояришника) здатний проявляти властивості для успішної терапії серцевих хвороб, а саме: розширювати просвіт судин, сприяючи зниженню артеріального тиску; збільшувати кровоток в ко-



ронарних судинах, забезпечуючи таким чином живлення серця і поступлення достатньої кількості кисню в цей орган; проявляти антиаритмічну дію, відновлюючи нормальну частоту серцевих скорочень; знижувати збудливість серцевого м'язу, що призводить до послаблення його скорочень; зменшувати спазм і болісні відчуття в ділянці серця; привести в норму показники холестерину і густоти крові, що важливо для попередження інфарктів і інсультів; спричиняти седативне дію, зменшувати нервово напруження і стресс, покращуючи якість сну.

Рослини роду Іглиця (лат. *Rúscus*) давно відомі своїми цілющими властивостями щодо впливу на судинну стінку, нормалізацію порушень периферичної мікроциркуляції і водно-сольового обміну. Його сапоніни звужують венозні судини, укріплюють венозну стінку, знижують проникнення і крихкість капілярів, зменшують утворення тромбів, зменшують проникність стінок судин, підвищують тонус гладкої мускулатури клітини, що особливо яскраво проявляється при низькому тонусі і венозному застої. Іглиця колюча (шипувата) здатна також поліпшити метаболізм клітин і виведення шлаків з м'язових тканин, що стимулює кровотворення та водно-сольовий обмін, перешкоджаючи запальним процесам і утворенню тромбів, наділена легким діуретичним ефектом. Ефективність іглиці полягає у безпосередній стимуляції постсинаптичних ϵ -адренорецепторів гладком'язевих клітин судинної стінки. При цьому також має місце непрямий вплив шляхом виділення норадреналіну з гранул пресинаптичних нервових клітин.

Кофермент Q10 здатний запобігати клітинним пошкодженням, викликаними недостатнім кровопостачанням і відновлювати потік крові до серця. Він є потужним антиоксидантом, що сприяє зміцненню клітинних мембран і використовується для лікування таких захворювань серцево-судинної системи як стенокардія, гіпертензія і застійна серцева недостатність.

Позитивний вплив на організм, а саме покращення холестеринового балансу, спричиняють ферментований червоний рис та часник.

Екстракт червоного рису містить цілий ряд натуральних сполук, які називаються моноколінами. Відомо, що моноколіни інгібують активність печінкового ферменту, необхідного для вироблення холестерину. За допомогою цього механізму екстракт червоного рису на дріжджах підтримує нормальні рівні холестерину і ліпідів у крові. Цей рослинний продукт багатий на вітаміни, зокрема, E, PP, B1, B2, ніотинову кислоту, піридоксин, аневрин; клітковину; природні жири (1%), білки (8%), вуглеводи (78%); антиоксиданти і параціоніди (антоціани); мінеральні речовини, такі як фосфор, йод, калій і кальцій; містить багато заліза і міді; лігнани.

Полімерні речовини всередині часника складаються з мінеральних солей, кальцію, магнію і йоду, а також натрію. У його складі містяться різні вітаміни: B1, B3, а також D і C. Всередині продукту є три види кислот: фосфорна, кремнієва і сірчана. Крім вищеперелічених речовин, часник містить такі корис-



ні компоненти: алліцин; фітонциди; інулін; лізин; фітостерини; інші вітаміни і мінерали.

Найбільш чітко завдання щодо усунення несприятливого впливу факторів ризику виникнення ІХС визначені у Європейських рекомендаціях, особливо, щодо профілактики серцево-судинних захворювань. Необхідністю створення цих рекомендацій стало те, що у більшості країн Європи, як і в Україні, серцево-судинні захворювання є причиною передчасної смерті, однак модифікація способу життя, боротьба з основними серцево-судинними факторами ризику дозволяють значно зменшити частоту коронарних подій, уражень мозкових судин та периферичних артерій. Основними умовами профілактики несприятливого впливу факторів ризику на розвиток і прогресування серцево-судинних захворювань такі:

- припинення куріння;
- дотримання спеціальної дієти;
- підвищення фізичної активності;
- ІМТ не повинен перевищувати 25 кг/м²;
- АТ не повинен перевищувати 140/90 мм рт.ст.;
- загальний холестерин – не більше 5 ммоль/л;
- ХС ЛПНП не повинен перевищувати 3 ммоль/л;
- глюкоза крові не повина перевищувати 6 ммоль/л.

Кожен пацієнт має бути поінформованим про те, що:

- серцево-судинна захворюваність залежить від способу життя і факторів ризику, модифікація яких приводить до зниження захворюваності та смертності;
- атеросклероз, який часто є причиною серцево-судинних захворювань, розвивається поступово, протягом багатьох років, тривалий час без будь-яких ознак чи неприємних відчуттів, а ознаки захворювання часто виявляються на пізніх стадіях хвороби, коли для лікування потрібні великі кошти, а ефективність терапії може бути незначною;
- після перенесеного інфаркту міокарда та інсульту медикаментозна терапія носить лише стримуючий характер, практично не впливаючи на зворотній розвиток захворювання і повне одужання.

Таким чином, ТФ Кардіо™ у раціоні дієтичного харчування пацієнтів з ішемічною хворобою серця: стабільною стенокардією. є одним з найбільш ефективних біологічно активних комплексів, представених у якості додаткового джерела пептидів та інших нутрицевтиків для підтримки роботи імунної та серцево-судинної систем, потенціює зміцнення кровоносних судин і досягнення нормальних рівнів холестерину, він також містить фірмову суміш інгредієнтів, які надають підтримку життєво важливих функцій – захист серця і судин від запальних і окислювальних процесів, що забезпечує нормальне функціонування серцево-судинної системи.



05
РОЗДІЛРЕЗУЛЬТАТИ ОРИГІНАЛЬНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ
ІЗ ВИВЧЕННЯ КЛІНІЧНОЇ ЕФЕКТИВНОСТІ
ТРАНСФЕР ФАКТОРІВ**Імунореабілітаційні заходи зниження
кардіоваскулярного ризику на тлі коморбідності**

Метою роботи є розробка шляхів зниження кардіоваскулярного ризику у пацієнтів з коморбідною патологією (ожиріння, наявність артеріальної гіпертензії, порушення обміну сечовини) шляхом розробки імунореабілітаційних заходів, зниження ваги, корекції безсимптомної гіперурикемії, підвищення ефективності антигіпертензивної терапії. В даний час серед великої кількості імунореабілітаційних заходів (як медикаментозних, так і немедикаментозних) широко застосовуються імунomodulatory різних видів, що впливають на окремі ланки імунітету. Зокрема, Трансфер фактор Кардіо є гіпоалергенним продуктом, отриманим з молозива коров'ячого молока, що представляє собою природний пептид (містять фракції, які ідентичні лейкоцитарним цитокінам), у процесі виробництва повністю очищений від казеїну. Основною функцією цього пептиду є забезпечення імунного захисту від мікробів (бактерій, вірусів, грибів, найпростіших), ракових клітин та інших антигенних речовин, здатних привести до порушення життєво-важливих процесів в організмі. і

Методи досліджень. Стан імунної системи обстежених оцінювалося за даними імунологічних тестів: визначення кількості лімфоцитів з антигенними детермінантами CD3+, CD4+, CD19+, проводили з використанням моноклональних антитіл імуноферментним методом. Аналіз генетичних маркерів артеріальної гіпертензії (за наявності), аналіз родослівної з виявленням спадкової схильності до ожиріння, цукрового діабету, ішемічної хвороби серця тощо, стандартне та добове моніторування АТ, антропометричні вимірювання (зріст, вага, індекс маси тіла, об'єм талії, об'єм стегон), відношення окружностей талії і стегон, ЕКГ; визначення біохімічних показників рівня тригліцеридів, холестерину ЛПВЩ, ЛПНЩ, визначення глюкози крові натще, за показаннями – проведення глюкозо-толерантного тесту, визначення альбумінурії. оцінка імунологічного статусу. Для визначення рівня секреторного імуноглобуліну А та імуноглобулінів класу G, A, M використовували метод радіальної імунної дифузії в гелі по Манчіні з використанням відповідних антисироваток. Фагоцитарна активність і фагоцитарне число нейтрофільних гранулоцитів периферичної крові визначали за методом К.Ф.Чернушенко (1988); метаболічну активність гранулоцитів крові з нитросиним тетрозолем (НСТ-тест) у спонтанному і індукованому варіантах за методом В.Н. Park (1971) мікрomodифікації С.М.Гордієнко (1983).

Результати. Відповідно до отриманих результатів імунологічних досліджень у дітей основної групи достовірно збільшилася кількість CD3+ і CD4+



клітин, нормалізувався рівень CD19+, імунорегуляторний індекс, а також відзначена тенденція до нормалізації імуноглобулінів основних класів. Крім того, відзначена також позитивна динаміка показників фагоцитозу: збільшення відсотка фагоцитуючих клітин до $(73 \pm 1,1)\%$, числа латекс-частинок до $(8,3 \pm 0,3)\%$, зниження спонтанного НСТ-тесту до $(17,2 \pm 0,16)\%$, збільшення фагоцитарного резерву до $(24,4 \pm 0,5)\%$, підвищення рівнів IgA в крові $(2,28 \pm 1,49)$ од / мл. З віком різко знижується еластичність судин, зокрема, аорти, збільшується швидкість пульсової хвилі. Функціональний стан ендотелію погіршується спостерігається зменшення ендотелій-залежної вазодилатації до $2,04 \pm 0,22\%$, збільшення альбумінурії до $26,33 \pm 2,61$ мг/добу, метаболітів оксиду азоту (NO2 і NO3) до $42,15 \pm 3,42$ мкмоль/л у порівнянні з показниками контролю ($p < 0,05$). У хворих основної групи вихідний стан сечової кислоти був підвищеним до $486,39 \pm 14,66$ мкмоль/л (у контролі $256,42 \pm 9,33$ мкмоль/л), індекс маси тіла $-36,97 \pm 0,58$ кг/м² (у контролі $-21,48 \pm 0,74$ кг/м²). Метаболічні порушення, серед яких – надмірна маса тіла, гіперурикемія тісно корелюють з рівнем артеріального тиску та інсулінорезистентністю. У хворих основної групи мають місце порушення метаболізму, ліпідів і функціонального стану ендотелію. Через 6 місяців досягнення цільового рівня АТ ($< 140/90$ мм рт. ст.) було встановлено у 83,7% хворих основної групи та у 56,2% в контрольній групі.

Висновки. Таким чином, застосування «Трансфер фактор Кардіо», як засобу вторинної профілактики в комплексі імунореабілітаційних заходів у пацієнтів з коморбідною патологією позитивно впливає на клінічний перебіг основного захворювання, клітинну і гуморальну ланку імунітету, показники неспецифічної резистентності.

Трансфер фактор кардіо як нутріціологічна підтримка для хворих кардіологічного профілю

Стійка тенденція до хронізації захворювань системи кровообігу, таких як артеріальна гіпертензія (АГ), ішемічна хвороба серця (ІХС), хронічна серцева недостатність, поява феномену «мікс-патологія», рецидивуючого перебігу, резистентності до лікування зумовлюють необхідність впровадження в практику нутрицевтиків. Нутріціологічна підтримка – перспективний напрямок ведення хворих з ураженням серця і судин на тлі коморбідності.

Мета роботи. Вивчення ефективності ТФ Кардіо™ у раціоні дієтичного харчування пацієнтів з ішемічною хворобою серця: стабільною стенокардією як додаткового джерела пептидів та інших нутрицевтиків у рамках клінічного рандомізованого відкритого дослідження.

Матеріал і методи. Критерієм включення хворих у дослідження було наявність ішемічної хвороби серця: стабільної стенокардії I – III функціонального класу (ФК). Діагноз встановлювали на основі результатів теста з дозованим фізичним навантаженням. Пацієнтів з некоронарогенними ураженнями міокар-



да, цукровим діабетом 1-го типу, симптоматичною АГ, серцевою недостатністю вище III ФК NYHA, нестабільною стенокардією або стенокардією IV ФК, а також супутньою важкою патологією в дослідження не включали. Обстеження хворих на етапі скринінгу включало анамнез, фізичне обстеження, загальний аналіз крові, біохімічні тести оцінку функціонального стану і печінки, вимірювання офісного АТ, велоергометричного дослідження з метою верифікації ІХС і визначення толерантності до фізичного навантаження.

Результати. Обстежено 54 хворих зі стабільною стенокардією навантаження I – III ФК. Всі пацієнти отримували загальноприйнятту терапію, яка включала ацетилсаліцилову кислоту, бісопролол, симвастатин, при необхідності – еналаприл. При необхідності пацієнти використовували короткодійний нітрогліцерин сублінгвально. Хворим основної групи ($n = 30$) додатково був призначений ТФ Кардіо™ по 2 капсули 2 рази на добу під час їди, запиваючи стаканом води (240 мл). Тривалість прийому – 4 тижні. Хворі контрольної групи не отримували ТФ Кардіо™. Обидві групи були співставимі за статтю, віком та факторами ризику ($P > 0,05$).

До лікування хворі обох груп мали скарги на напади стенокардії, що відповідають II-III ФК, задишку при навантаженні. Набряків у обстежених не було. Проведена 4 тижнева терапія дозволила досягти зростання часу навантаження як більш чутливого показника (збільшення на 23,8%, $p < 0,05$). При цьому у контрольній групі показники часу навантаження в ході лікування істотно не змінилися (p між показниками до і після лікування $> 0,05$), спостерігалось збільшення темпів ходьби, тривалості піших прогулянок, зменшення частоти нападів стенокардії впродовж доби і прийому нітрогліцерина на 1–2 таблетки на добу, чого не спостерігалось у групі порівняння. До початку лікування частота серцевих скорочень (ЧСС), рівні систолічного і діастолічного АТ (САТ і ДАТ) в обох групах істотно не відрізнялися, p між показниками груп порівняння у всіх випадках $> 0,05$.

Висновки. Таким чином, ТФ Кардіо™ у раціоні дієтичного харчування пацієнтів з ішемічною хворобою серця виступає як додаткове джерело пептидів та інших нутрицевтиків для підтримки роботи імунної та серцево-судинної систем.

Нутріціологічна підтримка пацієнтів на етапі профілактики інфекцій сечовивідних шляхів та нирок

Мета роботи – вивчити аспекти нутріціологічної підтримки хворих на етапі профілактики інфекцій сечовивідних шляхів та нирок за даними клінічних, лабораторних і інструментальних досліджень.

Матеріали і методи. Хворі були розділені на 2 групи, які приймали Transfer Factor® KBU – фітокомпозицію лікарських рослин у поєднанні з D-манозою –



природну альтернативу антибіотикам для лікування інфекційних захворювань сечових шляхів – по дві капсули двічі на день під час їди, запиваючи стаканом води (240 мл) та групу контролю, яка не отримувала Transfer Factor® KBU. Групи були еквівалентні за діагнозом, віком, статтю.

Результати. D-Манноза – моносахарид, який можна виявити в плодах багатьох цитрусових та сприяє ефективному вимиванню хвороботворних бактерій з сечею з організму. Представники сімейства вересових: брусниця, журавлина і чорниця здавна використовувалися в народній медицині для лікування багатьох захворювань, в тому числі і захворювань сечового міхура, причому в якості лікувального сировини використовувалися не тільки ягоди рослин, а й листя. Інозитол гексафосфат (IP-6) має потужну протизапальну, антиоксидантну та онкопротекторну дію. Чанка пьедра (ломикамінь) допомагає позбавитися від жовчних і сечових каменів, чинить протизапальну, детоксикуючу, сечогінну і болезаспокійливу дію. Суміш регуляції рН – це комбінація активних речовин, що допомагає відновити і підтримувати здорову кислотно-лужну рівновагу рідини в організмі.

Висновки. Таким чином, препарат Transfer Factor® KBU може застосовуватися для підтримки і поліпшення функціонального стану сечовидільної системи; при комплексній профілактиці і терапії.

Про-/пребіотики як нутріціологічна підтримка для хворих гастроентерологічного профілю

Пробіотики – це живі культури мікроорганізмів, які часто призначають у вигляді біологічно-активних добавок і лікарських препаратів, можуть бути і в збагачених ними продуктах, наприклад, в кисломолочних. Деякі пробіотики здатні конкурувати з нашою власною мікрофлорою, пригнічуючи її зростання і розмноження; їх ферменти можуть втручатися в нормальне травлення в кишечнику і перетворювати деякі ліки в токсичні речовини. Для корекції дисбалансу мікрофлори краще використовувати не пробіотики, а пребіотики – це речовини, які ми самі не переварюємо, це не живі мікроорганізми, у них немає побічних ефектів, типових для пробіотиків. Вони не конкурують з нашої мікрофлорою, а лише допомагають їй, стимулюють ріст і активність корисних мікроорганізмів і це благотворно позначається на нашому здоров'ї. Вони можуть сприяти зниженню холестерину в крові і зменшувати ризик розвитку серцево-судинних захворювань і багатьох видів раку. Кожен пребіотик діє вибірково, допомагаючи бактеріям одного виду або кількох видів, але не всім відразу. Дуже багаті пребіотиками такі продукти, як цибуля, часник, корінь цикорію, аспарагус, артишоки, банани, висівки, бобові, ягоди.

Кишкова мікробіота – один з визначальних факторів людського здоров'я. Кишкові бактерії відіграють вирішальну роль в підтримці імунного і метаболічного гомеостазу та захисту проти патогенів. Порушення кишкової мікробіоти,



або дисбіоз, пов'язані з багатьма проблемами здоров'я як в межах шлунково-кишкового тракту, так і поза ним. Мікробіота грає фундаментальну роль в індукції, тренуванні і функціонуванні імунної системи. У свою чергу, імунна система в значній мірі розвивалася як засіб для підтримки симбіотичних стосунків господаря з мікробіомом. При оптимальній роботі цей альянс імунна система-мікробіота дозволяє індукувати захисні реакції на патогени і підтримувати регуляторні шляхи, які беруть участь в підтримці толерантності до нешкідливих антигенів.

Однак в країнах з високим рівнем доходу надмірне вживання антибіотиків, зміна раціону харчування та елімінація конститутивних партнерів, таких як нематоди, можуть привести до відбору мікробіоти, що не володіє стійкістю і різноманітністю, необхідними для встановлення збалансованих імунних реакцій.

Сучасні тенденції створення рекомбінантних мікроорганізмів ґрунтуються на отриманні на їх основі нових ефективних біопрепаратів (пробіотиків) з розширеним спектром біологічних і терапевтичних властивостей, а саме: *Lactococcus*, *Bifidobacterium*, *Bacillus*, *Escherichia*. Обговорюються питання безпеки застосування пробіотиків на основі генномодифікованих штамів. Біопрепарати медичного та ветеринарного призначення на основі рекомбінантних мікроорганізмів з доведеною безпекою можна направлено і ефективно застосовувати для лікування і профілактики різноманітних захворювань, починаючи від дисбактеріозу і закінчуючи серцево-судинними. Ефективність лікування останніх обумовлена здатністю деяких пробіотичних мікроорганізмів знижувати рівень сироваткового холестеролу. Різновиди лактобацил і біфідобактерій – найбільш широко використовувані пробіотики.

Застосовувані штами можуть надавати пряму дію на проникність кишкового бар'єра і ланки імунітету: підвищують вироблення імуноглобуліну А, впливають на активність фагоцитів і натуральних кілерів, вироблення цитокінів. Лікування безпечно для пацієнтів і добре ними переноситься. Пребіотики (інулін, олігофруктоза) відіграють ключову роль в життєзабезпеченні мікроорганізмів шлунково-кишкового тракту людини. Особливу роль в лікуванні при дисбіозі відводять пробіотикам, що сприяє відновленню нормобіоценоза товстого кишечника, стимуляції життєдіяльності та активності власної облигатної мікрофлори. Лікувальні та профілактичні ефекти пробіотиків включають підвищення стійкості до інфекційних захворювань кишечника і дихальних шляхів, попередження і скорочення тривалості діареї, поліпшення переносимості лактози, лікування закрепів, зменшення схильності до atopічних реакцій.

Pre / O Biotics™ є першим пре- / пробіотичним продуктом у світі, ефективність якого посилена завдяки 4Life Трансфер Фактору. Це фірмова суміш, яка була протестована в незалежних університетських лабораторіях. Вона містить п'ять штамів добре досліджених пробіотиків та три типи пребіотиків для оптимізації росту здорових пробіотиків. Крім того, в цьому продукті застосована ексклюзивна система доставки у вигляді мікрогранул, пробіотики достав-



ляються безпосередньо в кишечник, уникаючи руйнівного впливу шлункового соку і травних ферментів.

Склад Пре/О Біотик™ (на 1 пакет):

Пробіотична суміш в гранулах – 1 млрд CFU*:

Bifidobacterium longum (BB536)

Bifidobacterium lactis (BI-04)

Bifidobacterium infantis (M-63)

Lactobacillus rhamnosus (Lr-32)

Lactobacillus acidophilus (La-14)

Суміш пребіотиків (2:2:1) – 2,5 г

Galactooligosaccharides (GOS)

Xylooligosaccharides (XOS)

Fructooligosaccharides (FOS)

4Life® Tri-Factor® Formula – 100 мг

Спосіб застосування: приймати вміст одного пакета в день. Висипати весь вміст пакетика в рот. Проквітніть гранули цілком, не розжовуючи. При бажанні запити водою або іншим напоєм. Діти у віці до 12 років можуть приймати меншу кількість продукту в день. Дозування: перший місяць: один стик-пакет в день для поповнення здорового рівня мікрофлори кишечника. Другий місяць і далі: один стик-пакет через день для підтримки здорового рівня мікрофлори кишечника. Упаковка: стик-пакет (3,1 г). Кількість пакетів в коробці: 15. Розфасований в портативні стик-упаковки, які зручно взяти з собою для регулярного прийому.

Таким чином, Пре/О Біотик оптимізує зростання кількості здорових кишкових бактерій за допомогою ексклюзивної доставки в мікрогранулах, збільшує кількість і довговічність корисної флори кишечника, підтримує функцію здорової імунної системи і здорового травлення. Крім того, завдяки феномену молекулярної мімікрії і наявності рецепторів, придбаних від епітелію господаря, мікрофлора набуває здатності перехоплювати і виводити віруси, що може стати в нагоді під час пандемії Covid_19.

Синбіотики як нутріціологічна підтримка здоров'я

Вступ. Згідно з рекомендаціями Всесвітньої гастроентерологічної організації (World Gastroenterology Organisation – WGO), пробіотики – це живі культури мікроорганізмів, які часто призначають у вигляді біологічно-активних добавок і лікарських препаратів, можуть бути і в збагачених ними продуктах, наприклад, в кисломолочних, які при введенні в організм господаря в адекватній кількості чинять сприятливий вплив на нього. Найчастіше як пробіотики використовують бактерії з родів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*, дріжджі *Saccharomyces boulardii*, а також деякі штами *E. coli* і види *Vacillus*. Пребіотики – це харчові речовини,



що переважно складаються з некрохмальних полісахаридів і олігосахаридів, які не перетравлюються у шлунково-кишковому тракті господаря та чинять сприятливу дію на його здоров'я, впливаючи на власні корисні для господаря мікроорганізми. Найвідоміші пробіотики – це інулін, олігофруктоза, галакто-олігосахариди, лактулоза, олігосахариди грудного молока [1,2].

Матеріали та методи. Діагноз був верифікований за допомогою езофагогастродуоденоскопії, асоціація з *Helicobacter pylori* – за дихальним тестом, за показами — колоноскопія, аналіз калу на дисбіоз. Пацієнти (чоловіків – 12, жінок – 18) були розподілені на 2 групи (основну та контрольну – по 15 осіб відповідно) віком 18-60 років. В основній групі хворі отримували медикаментозне лікування згідно з прийнятими стандартами та додатково Pre / O Biotics™, який є першим пре- / пробіотичним продуктом у світі, ефективність якого посилена завдяки 4Life Трансфер Фактору. Це фірмова суміш, яка була протестована в незалежних університетських лабораторіях. Вона містить п'ять штамів добре досліджених пробіотиків та три типи пребіотиків для оптимізації росту здорових пробіотиків. Крім того, в цьому продукті застосована ексклюзивна система доставки у вигляді мікрогранул, пробіотики доставляються безпосередньо в кишечник, уникаючи руйнівного впливу шлункового соку і травних ферментів. Склад Пре/О Біотик™ (на 1 пакет): Пробиотична суміш в гранулах – 1 млрд CFU*: *Bifidobacterium longum* (BB536), *Bifidobacterium lactis* (BI-04), *Bifidobacterium infantis* (M-63), *Lactobacillus rhamnosus* (Lr-32), *Lactobacillus acidophilus* (La-14), Суміш пребіотиків (2:2:1) – 2,5 г Galactooligosaccharides (GOS), Xylooligosaccharides (XOS), Fructooligosaccharides (FOS), 4Life® Tri-Factor® Formula – 100 мг. Спосіб застосування: приймати вміст одного пакета в день. Висипати весь вміст пакетика в рот. Проквітніть гранули цілком, не розжовуючи. При бажанні запити водою або іншим напоєм. Діти у віці до 12 років можуть приймати меншу кількість продукту в день. Дозування: перший місяць: один стик-пакет в день для поповнення здорового рівня мікрофлори кишечника. Другий місяць і далі: один стик-пакет через день для підтримки здорового рівня мікрофлори кишечника. Упаковка: стик-пакет (3,1 г). Кількість пакетів в коробці: 15. Розфасований в портативні стик-упаковки, які зручно взяти з собою для регулярного прийому.

Результати та їх обговорення. Обстежено 30 пацієнтів з функціональною диспепсією та синдромом подразненого кишечника. До початку лікування больовий синдром спостерігалось у 100% хворих, нудота – у 60%, блювота – у 20%, печія – у 60%, наліт на язичку – у 80%, загальна слабкість – у 70%, головний біль – у 10%, порушення сну – у 10%, закрепи – у 30%, проноси – у 40%, проноси, що чергуються із закрепами – у 60% хворих. Під впливом лікування позитивний клінічний ефект з урахуванням даних езофагогастродуоденоскопії зареєстровано у 78% в основній групі та у 63% – в контрольній. Купірування больового синдрому під впливом додавання Пре/О Біотик™ спостерігалось частіше на 6,2% ($p < 0,05$), нудота – на 13% ($p < 0,05$), блювота – на 6,3% ($p < 0,05$), печія – на 6,4% ($p < 0,05$), зникнення нальоту на язичку – на 19% ($p < 0,05$), загальна слабкість – на 13,3% ($p < 0,05$), головний біль – на 10% ($p < 0,05$),



нормалізація стільця – на 26,7% ($p < 0,05$), ніж в групі контролю. Обговорення: з 1681 року, коли голандський дослідник Антоні Ван Левенгук виявив у людських фекаліях мікроорганізми, почалася історія вивчення складу мікрофлори людини. Тоді Левенгук висунув гіпотезу про співіснування різних видів бактерій у травному тракті. В останні роки особливу увагу приділяють здатності деяких пробіотиків конкурувати з нашою власною мікрофлорою, пригнічуючи її зростання і розмноження; їх ферменти можуть втручатися в нормальне травлення в кишечнику і перетворювати деякі ліки в токсичні речовини. Для корекції дисбалансу мікрофлори краще використовувати не пробіотики, а пребіотики – це речовини, які ми самі не переварюємо, це не живі мікроорганізми, у них немає побічних ефектів, типових для пробіотиків. Вони не конкурують з нашої мікрофлорою, а лише допомагають їй, стимулюють ріст і активність корисних мікроорганізмів і це благотворно позначається на нашому здоров'ї. Вони можуть сприяти зниженню холестерину в крові і зменшувати ризик розвитку серцево-судинних захворювань і багатьох видів раку. Кожен пребіотик діє вибірково, допомагаючи бактеріям одного виду або кількох видів, але не всім відразу. Дуже багаті пребіотиками такі продукти, як цибуля, часник, корінь цикорію, аспарагус, артишоки, банани, висівки, бобові, ягоди. Кишкова мікробіота – один з визначальних факторів людського здоров'я. Кишкові бактерії відіграють вирішальну роль в підтримці імунного і метаболічного гомеостазу та захисту проти патогенів. Порушення кишкової мікробіоти, або дисбіоз, пов'язані з багатьма проблемами здоров'я як в межах шлунково-кишкового тракту, так і поза ним. Мікробіота грає фундаментальну роль в індукції, тренуванні і функціонуванні імунної системи. У свою чергу, імунна система в значній мірі розвивалася як засіб для підтримки симбіотичних стосунків господаря з мікробіомом. При оптимальній роботі цей альянс імунна система-мікробіота дозволяє індукувати захисні реакції на патогени і підтримувати регуляторні шляхи, які беруть участь в підтримці толерантності до нешкідливих антигенів.

Однак в країнах з високим рівнем доходу надмірне вживання антибіотиків, зміна раціону харчування та елімінація конститутивних партнерів, таких як нематоди, можуть привести до відбору мікробіоти, що не володіє стійкістю і різноманітністю, необхідними для встановлення збалансованих імунних реакцій. Сучасні тенденції створення рекомбінантних мікроорганізмів ґрунтуються на отриманні на їх основі нових ефективних біопрепаратів (пробіотиків) з розширеним спектром біологічних і терапевтичних властивостей, а саме: *Lactococcus*, *Bifidobacterium*, *Bacillus*, *Escherichia*. Обговорюються питання безпеки застосування пробіотиків на основі генномодифікованих штамів. Біопрепарати медичного та ветеринарного призначення на основі рекомбінантних мікроорганізмів з доведеною безпекою можна направлено і ефективно застосовувати для лікування і профілактики різноманітних захворювань, починаючи від дисбактеріозу і закінчуючи серцево-судинними. Ефективність лікування останніх обумовлена здатністю деяких пробіотичних мікроорганізмів знижувати рівень



сироваткового холестеролу. Різновиди лактобацил і біфідобактерій – найбільш широко використовувані пробіотики.

Застосовувані штами можуть надавати пряму дію на проникність кишкового бар'єра і ланки імунітету: підвищують вироблення імуноглобуліну А, впливають на активність фагоцитів і натуральних кілерів, вироблення цитокінів. Лікування безпечно для пацієнтів і добре ними переноситься. Пребіотики (інулін, олігофруктоза) відіграють ключову роль в життєзабезпеченні мікроорганізмів шлунково-кишкового тракту людини. Особливу роль в лікуванні при дисбіозі відводять пробіотикам, що сприяє відновленню нормобіоценоза товстого кишечника, стимуляції життєдіяльності та активності власної облигатної мікрофлори. Лікувальні та профілактичні ефекти пробіотиків включають підвищення стійкості до інфекційних захворювань кишечника і дихальних шляхів, попередження і скорочення тривалості діареї, поліпшення переносимості лактози, лікування закріпів, зменшення схильності до atopічних реакцій.

Висновки. Таким чином, Пре/О Біотик оптимізує зростання кількості здорових кишкових бактерій за допомогою ексклюзивної доставки в мікрогранулах, збільшує кількість і довговічність корисної флори кишечника, підтримує функцію здорової імунної системи і здорового травлення. Крім того, завдяки феномену молекулярної мімікрії і наявності рецепторів, придбаних від епітелію господаря, мікрофлора набуває здатності перехоплювати і виводити віруси, що може стати в нагоді під час пандемії Covid_19.

Перелік посилань:

-
1. *Ткач С.М.* Кишечная микробиота в норме и при патологии. Современные подходы к диагностике и лечению кишечного дисбиоза / Ткач С.М., Пучков К.С., Сизенко А.К.. – Киев: Твиса ЛТД, 2014. – 149 с.
 2. Dysbiosis of the Microbiota: Therapeutic Strategies Utilizing Dietary Modification, Pro- and Prebiotics and Fecal Transplant Therapies in Promoting Normal Balance and Local GL Functions/ Bryan Tungland// Human Microbiota in Health and Disease, 2018. – 125p.



Мальцев Дмитро Валерійович
Мойсеєнко Валентина Олексіївна

ТРАНСФЕР ФАКТОРИ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Дизайн і верстка
ТОВ «ЮСТОН ІНФО»

Підписано до друку 04.04.2023. Формат 70x100 1/16.
Папір офс. № 1. Гарнітура HelveticaNeueCyr.
Ум. друк. арк. 7,27. Обл.-вид. арк. 5,63.
Тираж 500 прим. Замовлення № 04042023.

Надруковано в ТОВ “Видавництво “Юстон”

01034, м. Київ, вул. В. Липинського 2/16 (метро Золоті Ворота) тел.: 044-360 2266
моб.: 063-077 2999, моб.: 067-500 5545, моб.: 094-924 92 66 www.yuston.com.ua

Свідоцтво про внесення суб'єкта видавничої справи до державного реєстру видавців,
виготовлювачів і розповсюджувачів видавничої продукції серія ДК № 4973 від 09.09.2015 р.