

## **ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ПРЕПАРАТОВ КЛАССА ЭРБИСОЛ® НА ЭКСПРЕССИЮ ПОВЕРХНОСТНЫХ МАРКЕРОВ КЛЕТОК КРОВИ ЗДОРОВЫХ ДОНОРОВ И БОЛЬНЫХ С ИММУНОДЕПРЕССИЕЙ КЛЕТОЧНОГО ИММУНИТЕТА IN VITRO И В ДИНАМИКЕ ЛЕЧЕНИЯ.**

Базыка Д.А., Гладкий А.В., Корнилина Е.М., Николаенко А.Н.

Институт клинической радиологии научного центра радиационной медицины АМН Украины, Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца, НПЦ «Эрбис», г.Киев.

**Резюме.** В статье представлены данные по изучению влияния препаратов класса ЭРБИСОЛ® на экспрессию поверхностных маркеров лейкоцитов крови здоровых доноров и онкобольных in vitro. Наибольший иммуномодулирующий эффект препараты оказывали на клетки крови больных с наибольшими отклонениями от нормальных показателей. При сравнении действия препаратов на клетки крови больных с иммунодепрессией Т-клеточного звена иммунитета установлено, что ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм в большей степени активизирует Т-хелперы, Т-супрессоры/цитотоксические клетки, Т-киллеры и НК-клетки, ответственные за формирование клеточного иммунитета, и ингибирует активацию В-лимфоцитов, что позволяет усиливать противоопухолевую защиту организма. Экстра ЭРБИСОЛ® воздействует на неспецифический иммунитет, активируя моноциты/макрофаги и натуральные киллеры, что способствует усилению репаративно-адаптогенных функций организма. ЭРБИСОЛ® совмещает в себе способность усиливать как репаративно-адаптогенные функции организма, так и активность киллерного звена иммунитета. Представлены также данные фенотипирования лейкоцитов 30 онкологических больных, прошедших химиотерапию в сопровождении препарата ЭРБИСОЛ®.

**Ключевые слова:** препараты класса ЭРБИСОЛ®, поверхностные маркеры лейкоцитов.

В настоящее время среди больных, которые страдают острыми или хроническими заболеваниями, значительно распространена иммунологическая недостаточность. Приобретенные, или вторичные, иммунодефициты являются настолько опасными, что требуют особого внимания в терапии сложных заболеваний.

Непродуманное применение антибактериальных и химиотерапевтических средств приводит к нарушению нормальной микрофлоры кишечника, изменению функционирования ферментных систем, резистентности и адаптивных механизмов макроорганизма и, в конечном итоге, хронизации заболевания.

При онкопатологии происходит комплексное нарушение иммунного статуса, наблюдается расстройство Т-клеточного звена, изменения со стороны В-лимфоцитов, угнетение

фагоцитоза и т.д. Часто неполноценность иммунного ответа организма осложняет течение злокачественного процесса. Свой вклад в усугубление нарушений иммунологической реактивности таких больных вносят химио- и радиотерапия.

Поддержание генетического постоянства внутренней среды организма или иммунологического гомеостаза (надзор за aberrативными и опухолевыми клетками, иммунорегуляция, контроль за микробной инфекцией, за пролиферацией и дифференцировкой гемопоэтических, иммунокомпетентных и других клеток) осуществляется основными клеточными эффекторами иммунологического надзора, к которым относятся Т- и В-лимфоциты, натуральные киллеры (NK-клетки) и мононуклеарные фагоциты.

Развитие фундаментальной и прикладной иммунологии привело к пониманию того, что функции иммунной системы могут существенно меняться, в сторону усиления или угнетения, под влиянием самых различных эндогенных или экзогенных факторов. Как следствие появился новый класс фармакологических средств – иммуотропные препараты, которые способны влиять на различные звенья иммунной системы и, вследствие этого, изменять силу, характер и направленность иммунологических реакций.

Особый интерес представляют препараты с оригинальным механизмом действия класса ЭРБИСОЛ® (производства НПЦ ООО “Эрбис”, Украина) - комплекс природных небелковых низкомолекулярных соединений негормонального происхождения, полученный из животной эмбриональной ткани, содержит гликопептиды, пептиды, нуклеотиды, аминокислоты. Все препараты класса ЭРБИСОЛ® (препарат ЭРБИСОЛ®, препарат ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм и препарат Экстра ЭРБИСОЛ®) способствуют ускорению восстановления поврежденных и уничтожения аномальных клеток и тканей, посредством активирования иммунной системы. Основным иммуномодулирующим эффектом препаратов проявляется, прежде всего, через действие на макрофагальное звено, ответственное за репарацию поврежденных клеток и восстановление функциональной активности органов и тканей, а также через NK-клетки и Т-киллеры, ответственные за уничтожение поврежденных клеток, не способных к регенерации, или аномальных клеток (мутантных, злокачественных, клеток-вирусоносителей и т.п.) и тканей. Каждый из препаратов в различной степени активизирует макрофагальное или киллерное звено и эта способность зависит от соотношения в их составе компонентов клеточных мембран и морфоплазмы клеток [3].

В предыдущих сообщениях [1, 2, 5] представлены данные, полученные при сравнении цитокинпродуцирующей способности мононуклеарных клеток периферической крови здоровых доноров и онкобольных, а также больных с рецидивирующей герпетической инфекцией под влиянием препаратов класса ЭРБИСОЛ®. Применение исследуемых препаратов *in vitro* приводит к активации моноцитов и Т-хелперов 1-го типа, что способствует усилению специфического клеточного иммунного ответа за счет увеличения синтеза IL-2,

$\gamma$ -IFN, TNF- $\alpha$ , и угнетению синтеза IL-4 и IL-10, ответственных за гуморальный иммунный ответ. Таким образом, иммуномодулирующий эффект препаратов класса ЭРБИСОЛ® связан с нормализацией активности Th1- и Th2-лимфоцитов, что способствует восстановлению баланса цитокинов.

**Целью** настоящей работы является изучение влияния препаратов класса ЭРБИСОЛ® на экспрессию поверхностных антигенов (маркеров) лейкоцитов крови здоровых доноров и онкобольных с иммунологической недостаточностью клеточного иммунитета *in vitro* и в динамике лечения препаратом ЭРБИСОЛ® при сопровождении химиотерапии.

### **Материалы и методы исследования.**

Исследовали периферическую гепаринизированную кровь 25 практически здоровых доноров и 30 онкологических больных (16 мужчин и 14 женщин, средний возраст  $33,4 \pm 3,8$  лет) с диагнозами: рак молочной железы (10 пациентов), рак легких (12 пациентов) и рак желудка (8 пациентов), стадия заболевания III-IV. Диагнозы были гистологически верифицированы. Все больные проходили комплексное лечение и внутритопуховое чрезкожное тонкоигольное введение химиопрепаратов под контролем ультразвука. Препарат ЭРБИСОЛ® при комплексном лечении назначали ежедневно внутримышечно 2 раза в день по 2 мл, начиная за 2-3 дня до химиотерапии и заканчивая на 3-5 день после курса.

Иммунологические показатели изучали согласно рекомендациям рабочей группы СПб РО РААКИ по стандартизации методов иммунофенотипирования клеток крови [4] методом проточной цитофлуориметрии на лазерном проточном цитофлуориметре FACScan в прямом иммунофлуоресцентном тесте с использованием моноклональных антител серии Leu ("Becton Dickinson", США) [6]. Изучали экспрессию антигенов: CD3+ (общий пул Т-лимфоцитов); CD4+ (хелперно-индукторная субпопуляция); CD8+ (супрессорно-цитотоксическая субпопуляция); CD3+16+56+ (Т-киллеры); CD3-16+56+ (натуральные киллеры, NK-клетки); CD3+/HLA-DR+ (активированные Т-лимфоциты); CD3-/HLA-DR+ (активированные В-лимфоциты); CD14+ (моноциты); CD45+ (гранулоциты).

Инкубацию с препаратами проводили в 96-луночной планшете, в лунки которого вносили по 50 000 клеток, из расчета 2 опытные (с препаратами) и 1 контрольная лунки для каждой комбинации моноклональных антител (МКАТ). В опытные лунки вносили по 50 мкл препаратов. Планшет инкубировали при 37° С в CO<sub>2</sub>-инкубаторе при 5% содержании CO<sub>2</sub> в течение 18 час. После этого надосадочную жидкость осторожно стряхивают и вносят по 20 мкл МКАТ в рабочем разведении. После 45 мин. инкубации в темноте при постоянном смешивании на вортекс-миксере планшет центрифугируют при 100g в течение 5 мин. и отмывали 0,9% раствором натрия хлорида. Результаты получают в виде процентного содержания клеток. Коэффициент активации (**Какт.**) вычисляли по формуле:

**Какт.** =  $b/a$ , где:  $b$  – процент клеток с соответствующим поверхностным антигеном при инкубировании с исследуемым препаратом,  $a$  - процент клеток с соответствующим поверхностным антигеном при инкубировании без препарата (спонтанный уровень) - Контроль.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы “Microsoft Excel”. Достоверность отличий рассчитывали по  $t$ -критерию Стьюдента.

### Результаты исследования и их обсуждение.

Данные иммунофенотипирования лейкоцитов крови здоровых доноров при инкубации *in vitro* с препаратами класса ЭРБИСОЛ® представлены в таблице 1.

**Таблица 1** – Данные фенотипирования лейкоцитов крови здоровых доноров при воздействии препаратов класса ЭРБИСОЛ® *in vitro* ( $M \pm m$ ).

Поверхностные антигены	Норма	Контроль	ЭРБИСОЛ®		ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАФарм		Экстра ЭРБИСОЛ®	
			после воздействия	Какт.	после воздействия	Какт.	после воздействия	Какт.
CD3+/22-, % Т-лимфоциты	56-75	76,2±1,3	77,0±2,2	1,01	77,7±2,3	1,02	74,8±1,1	0,98
CD3+/HLA-DR+, % Т-клетки актив.	5-10	2,6±0,2	3,1±0,3	1,19	3,4±0,3 *	<b>1,31</b>	2,8±0,2	1,08
CD4+8+, % Незрелые Т-клетки	0-1	0,80±0,1	0,80±0,2	1,00	0,94±0,1	1,18	0,85±0,2	1,06
CD4+8-, % Т-хелперы/индукторы	30-45	40,9±1,3	40,1±1,5	0,98	41,3±1,1	1,01	40,9±2,1	1,0
CD4-8+, % Т-супрес/цитотоксич.	25-35	34,8±0,7	32,4±1,1	0,93	32,7±0,5	0,94	33,4±1,3	0,96
CD4+/ CD8+	1,2-2,3	1,21±0,04	1,27±0,03	1,05	1,31±0,07	1,08	1,28±0,05	1,06
CD3+/16+56+, % Т-киллеры	3-8	6,5±0,4	6,8±0,2	1,05	7,1±0,5	1,09	6,8±0,7	1,04
CD3-/16+56+, % N-киллеры (NK-клетки)	7-13	7,7±0,7	8,8±0,4	1,14	8,9±0,5	1,16	9,5±0,4 *	<b>1,24</b>
CD3-19+, % В-лимфоциты	5-13	7,9±0,7	7,6±0,8	0,96	7,9±0,9	1,00	6,0±0,5 *	<b>0,76</b>
CD3-/HLA-DR+, % В-клетки актив.	5-13	8,0±0,8	7,5±1,0	0,94	7,4±1,1	0,93	6,6±1,0	0,83
CD14+ Моноциты	3-8	6,7±1,2	7,1±0,9	1,06	7,0±1,1	1,04	7,2±0,9	1,08
CD45+14-, % Гранулоциты	50-65	58,7±1,2	58,6±2,1	0,96	58,4±2,3	0,98	58,1±1,5	0,99

Примечание: \* - достоверные отличия по сравнению с контролем ( $P < 0,05$ ).

Как видно из таблицы 1, при культивировании лейкоцитов крови здоровых доноров с исследуемыми препаратами практически не происходило увеличения экспрессии диффе-

ренцировочных маркеров по сравнению с контролем, то есть спонтанным их уровнем. Достоверно возросло количество активированных Т-лимфоцитов (CD3+/HLA-DR+) под действием препарата ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм. Увеличивалось количество натуральных киллеров (NK-клетки) с антигенами CD3-/16+56+ под влиянием всех изучаемых препаратов, при этом наибольшее действие оказывал Экстра ЭРБИСОЛ®. Наблюдалось достоверное уменьшение ( $P < 0,05$ ) количества В-лимфоцитов после инкубации с препаратом Экстра ЭРБИСОЛ®.

Анализ данных иммунофенотипирования лейкоцитов крови онкобольных выявил выраженную иммунологическую недостаточность клеточного иммунитета по многим параметрам (Т-лимфоциты, Т-хелперы и Т-супрессоры/цитотоксические клетки, N- и Т-киллеры, активированные Т-лимфоциты) (табл. 2).

Культивирование клеток крови больных с препаратами класса ЭРБИСОЛ® оказывало существенное влияние на экспрессию поверхностных антигенов практически всех субпопуляций лейкоцитов. Достоверное увеличение экспрессии активационных молекул HLA-DR на Т-лимфоцитах было отмечено после воздействия всех трех исследуемых препаратов. Увеличение экспрессии поверхностных антигенов на Т-хелперах, Т-супрессорах/цитотоксических клетках и Т-киллерах происходило после инкубации с препаратами ЭРБИСОЛ® и ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм. Наибольшее уменьшение количества В-лимфоцитов (CD19+ и CD3-/HLA-DR+) наблюдалось после культивирования с препаратом ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм. Этот препарат способствует большему увеличению по сравнению с другими изучаемыми препаратами количества N- и Т-киллеров, которые принимают активное участие в уничтожении аномальных (опухолевых) клеток (ЭРБИСОЛ® повышает количество только Т-киллеров, а Экстра ЭРБИСОЛ® - N-киллеров). Все три препарата способствовали нормализации клеточного соотношения CD4+/CD8+.

Аналогичные изменения были отмечены и при анализе данных, полученных при изучении влияния Экстра ЭРБИСОЛ® на экспрессию дифференцировочных маркеров лейкоцитов крови, однако достоверные различия по сравнению с исходными показателями были выявлены только в отношении увеличения экспрессии антигенов HLA-DR+ на Т-лимфоцитах, CD3-/16+56+ на N-киллерах и CD14+ на моноцитах.

Таким образом, характерной особенностью препаратов класса ЭРБИСОЛ® является их иммунокорректирующая способность восстанавливать недостаточный клеточный иммунитет до параметров нормы и ингибировать гуморальный иммунитет до минимальных значений нормы. В полной мере иммуномодулирующая активность препаратов проявляется при существенном отклонении от нормы параметров иммунного статуса, что имеет место у большинства онкобольных.

**Таблица 2** – Данные фенотипирования лейкоцитов крови онкобольных при воздействии препаратов класса ЭРБИСОЛ® in vitro (M ± m).

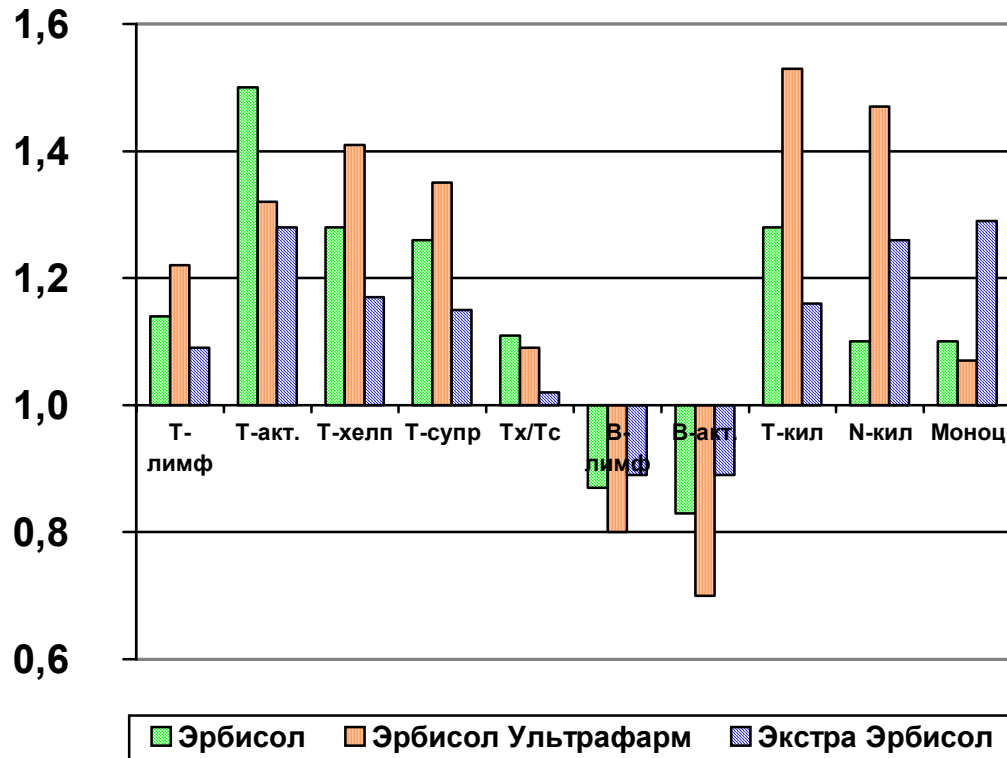
Поверхностные антигены	Норма	Контроль	ЭРБИСОЛ®		ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм		Экстра ЭРБИСОЛ®	
			после воздействия	Какт.	после воздействия	Какт.	после воздействия	Какт.
CD3+/22-, % Т-лимфоциты	56-75	46,5±2,3	53,0±2,1*	1,14	56,7±1,5 *	<b>1,22</b>	50,7±2,0	1,09
CD3+/HLA-DR+, % Т-клетки актив.	5-10	4,3±0,4	6,4±0,8 *	<b>1,50</b>	5,7±0,3 *	<b>1,32</b>	5,5±0,4	<b>1,28</b>
CD4+8+, % Незрелые Т-клетки	0-1	1,2±0,1	1,3±0,2	1,10	1,1±0,1	0,95	1,3±0,2	1,08
CD4+8-, % Т-хелперы/индукторы	30-45	24,1±2,2	30,8±1,7 *	<b>1,28</b>	34,0±1,6 *	<b>1,41</b>	28,2±1,2	1,17
CD4+8+, % Т-супрес/цитотоксич.	25-35	20,7±1,7	26,1±2,0 *	<b>1,26</b>	27,9±1,2 *	<b>1,35</b>	23,8±1,5	1,15
CD4+/ CD8+	1,2 -2,3	1,16± 0,01	1,29± 0,04 *	1,11	1,40± 0,02 *	1,09	1,19± 0,03	1,02
CD3+/16+56+, % Т-киллеры	3-8	1,4±0,3	1,8±0,3	<b>1,28</b>	2,1±0,4 *	<b>1,53</b>	1,6±0,3	1,16
CD3-/16+56+, % N-киллеры (NK-клетки)	7-13	4,3±0,4	4,7±0,2	1,10	6,3±0,3 * <b>a</b>	<b>1,47</b>	5,4±0,4 *	<b>1,26</b>
CD3-19+, % В-лимфоциты	5-13	8,0±0,5	7,0±0,3	0,87	6,4±0,2 *	<b>0,80</b>	7,1±0,3	0,89
CD3-/HLA-DR+, % В-клетки актив.	5-13	11,3±0,6	9,4±0,4 *	0,83	7,9±0,4 *	<b>0,70</b>	10,0±0,3	0,89
CD14+ Моноциты	3-8	6,0±0,4	6,6±0,3	1,10	6,4±0,3	1,07	7,7±0,4 * <b>a, b</b>	<b>1,29</b>
CD45+14-, % Гранулоциты	50-65	66,9±1,6	67,6±2,3	1,01	65,6±1,0	0,98	74,9±2,2 *	1,12

Примечание: \* - достоверные отличия по сравнению с контролем (P<0,05),

**a** - достоверные отличия по сравнению с данными воздействия ЭРБИСОЛа® (P < 0,05),

**b** - - по сравнению с данными воздействия ЭРБИСОЛа® УЛЬТРАфарм (P < 0,05).

Как видно из рис. 1 наиболее эффективным иммуномодулятором является препарат ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм, который в большей мере, чем другие препараты, активизирует Т-хелперы и киллерное звено иммунитета, представленное Т-супрессорами/цитотоксическими клетками, Т-киллерами и N-киллерами, ответственными за формирование клеточного иммунитета. Одновременно препарат снижает количество и активацию В-лимфоцитов, тем самым ингибируя гуморальный иммунитет, что позволяет формировать эффективную противоопухолевую защиту организма.



**Рис. 1** – Показатели коэффициента активации ( $K_{\text{акт.}}$ ) субпопуляций лейкоцитов крови онкобольных при воздействии препаратов класса ЭРБИСОЛ® *in vitro*.

Для препарата Экстра ЭРБИСОЛ® свойственно воздействовать на неспецифический иммунитет, активируя N-киллеры и моноциты/макрофаги, что способствует усилению репаративных и адаптогенных функций организма, которые наблюдаются в медицинской практике.

Базовый препарат ЭРБИСОЛ® по сравнению с вышепредставленными препаратами обладает не столь выраженными свойствами, но совмещает в себе способность усиливать как репаративно-адаптогенные функции организма, так и киллерное звено иммунитета, что позволяет относить его к “мягким” иммуномодуляторам широкопрофильного действия.

Вторым этапом работы было изучение фенотипа лейкоцитов онкологических больных, прошедших комплексное лечение с применением ЭРБИСОЛа® в качестве препарата сопровождения. Результаты исследования представлены в таблице 3.

Как видно из таблицы 3, у обследованных онкобольных, которым химиотерапия назначалась комплексно с ЭРБИСОЛом®, происходит, согласно анализу экспрессии поверхностных антигенов, восстановление активности иммунокомпетентных клеток, поражение которых приводило к формированию вторичного иммунодефицита. Проявлялось это улучшением иммунного статуса по многим параметрам после проведенного курса лечения: до нормальных величин увеличилось количество клеток с антигенами CD3+, CD4+,

CD8+, CD3+/HLA-DR+, нормализовалось клеточное соотношение основных иммунорегуляторных субпопуляций (CD4+/CD8+). Значительно возросло количество клеток с антигенами CD3-/16+56+ (N-киллеры). Увеличилось также количество клеток с антигенами CD3+/16+56+ (Т-киллеры), но этот показатель достиг только нижних пределов нормы. Данные такого характера указывают на необходимость проведения этим онкобольным последующего курса иммунотерапии, желательного с применением препарата ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм.

**Таблица 3** – Данные фенотипирования лейкоцитов крови онкобольных в динамике комплексного лечения с использованием препарата ЭРБИСОЛ® (M ± m).

Поверхностные антигены	Норма	Онкобольные		
		До лечения (С)	После лечения (D)	Какт. (D/C)
CD3+/19-, % Т-лимфоциты	45-75	46,5 ± 2,3	64,8 ± 2,0 *	1,39
CD3+/HLA-DR+, % Т-клетки актив.	5-10	4,3 ± 0,4	7,7 ± 0,4 *	1,79
CD4+8+, % Незрелые Т-клетки	0-1	1,2 ± 0,1	1,2 ± 0,1	1,00
CD4+8-, % Т-хелперы/индукторы	30-45	24,1 ± 2,2	37,5 ± 1,9 *	1,56
CD4-8+, % Т-супрессор/цитотокс.	25-35	20,7 ± 1,7	31,1 ± 1,8 *	1,50
CD4+/ CD8+	1,2 -2,3	1,16 ± 0,01	1,20 ± 0,02	1,04
CD3+/16+56+, % Т-киллеры	3-8	1,4 ± 0,3	4,1 ± 0,4 *	2,93
CD3-/16+56+, % N-киллеры (NK-клетки)	7-13	4,3 ± 0,8	10,1 ± 1,4 *	2,35
CD3-19+, % В-лимфоциты	5-13	8,0 ± 0,5	4,9 ± 0,7 *	0,61
CD3-/HLA-DR+, % В-клетки актив.	5-13	11,3 ± 0,6	8,6 ± 0,4 *	0,76
CD14+ Моноциты	3-8	6,0 ± 0,4	7,3 ± 0,5	1,22
CD45+14-, % Гранулоциты	50-65	66,9 ± 1,6	64,4 ± 1,5	0,96

Примечание: \* - достоверные различия по сравнению с показателями до лечения (P < 0,05).

При анализе индивидуальных иммунограмм было отмечено то, что ЭРБИСОЛ® способствует нормализации иммунологических показателей независимо от исходного состояния больных, при этом у пациентов на ранних стадиях заболевания, при незначительных отклонениях от нормы иммунологических показателей, эффект ЭРБИСОЛа® в боль-



шей мере проявлялся в иммунопротекторном действии, тем самым предупреждая отрицательное действие химиотерапии на иммунную систему больных. В то же время у пациентов, которые поступили на лечение с выраженной иммунодепрессией клеточного звена иммунитета, ЭРБИСОЛ® наряду с гепато- и иммунопротекторным действием проявлял иммуномодулирующий эффект. Препарат способствовал увеличению количества Т-лимфоцитов (на 39,1 %), Т-киллеров (на 192,8 %), Т-хелперов (на 55,6 %) и Т-супрессоров/цитотоксических клеток (на 50,2 %), кроме того возросло количество активных Т-лимфоцитов (на 79,1 %). Повысилось также количество НК-клеток (на 134,9 %). Превышение исходного количества моноцитов после курса лечения составило 21,7 %. Однако все эти показатели не выходили за границы нормы и соответствовали параметрам иммунного статуса практически здоровых людей.

Наряду с этим наблюдалось снижение количества В-лимфоцитов (на 38,8 %) и экспрессии их активационных молекул (CD3-/HLA-DR+) (на 23,9 %). Повышенная активность В-лимфоцитов нежелательна при лечении онкобольных, так как продуцируемые ими антитела, обнаруживая специфические антигенные детерминанты злокачественных клеток, не в состоянии уничтожить такие клетки, но экранируют их, мешая выявлению этих антигенов Т-киллерами, специализированными на уничтожении злокачественных клеток.

Таким образом, применение препарата ЭРБИСОЛ® в комплексном лечении онкобольных способствует активации макрофагов/моноцитов, дифференциации Т-лимфоцитов, усилению клеточного иммунитета и снижению активности В-лимфоцитов, что способствует формированию противоопухолевой защиты организма уже в процессе прохождения курса химиотерапии и может приводить к ингибированию роста метастазирования злокачественных опухолей. ЭРБИСОЛ® как препарат сопровождения при химиотерапии значительно улучшает эффективность лечения по двум направлениям.

Во-первых, как репаратант, гепатопротектор и иммунопротектор, препарат активизирует макрофаги, которые защищают здоровые клетки и ткани от поражения химиопрепаратов, восстанавливая поврежденные нормальные клетки и оставаясь при этом агрессивными к пораженным злокачественным клеткам, что позволяет применять более жесткие схемы с использованием сильнодействующих химиопрепаратов селективно воздействующих на злокачественные клетки без отрицательных последствий на клиническое состояние больных, предотвращая тошноту, рвоту и выпадению волос.

Во-вторых, как иммунокорректор, восстанавливает противоопухолевые функции иммунной системы и, несмотря на разрушительное действие химиотерапии, способствует нормализации клеточного звена иммунитета больных после лечения. Это позволяет, в отличие от стандартной “голой” химиотерапии, включать противоопухолевую защиту орга-

низма в межкурсовые периоды, что в дальнейшем оказывает влияние на повышение уровня качества жизни, делает возможным замещение некоторых курсов химиотерапии на курсы иммунотерапии.

При последующем обследовании больных, прошедших курс комплексного лечения с использованием препарата ЭРБИСОЛ<sup>®</sup>, было отмечено уменьшение количества больных, которым требовалось проведение повторных курсов химиотерапии в ближайшие сроки, а также снижение частоты возникновения новых метастатических узлов в период между плановыми курсами лечения.

Результаты, полученные при изучении влияния различных препаратов класса ЭРБИСОЛ<sup>®</sup> на экспрессию антигенов лейкоцитов крови как здоровых доноров, так и больных с иммунодепрессией Т-клеточного звена иммунитета, позволяют предположить вероятную направленность изменений при назначении в комплексном лечении больных с онкопатологией препарата ЭРБИСОЛ<sup>®</sup> УЛЬТРАфарм, который в большей степени способствует увеличению количества N- и Т-киллеров, обладающих высоким потенциалом в уничтожении аномальных клеток, тем самым обеспечивая активную противоопухолевую защиту организма. Все это требует дальнейшего изучения при клинико-иммунологическом обследовании больных.

### **Выводы.**

1. Инкубация лейкоцитов крови с препаратами класса ЭРБИСОЛ<sup>®</sup> приводит к активации Т-клеточного специфического иммунитета (Т-хелперы, Т-супрессоры/цитотоксические клетки, Т-киллеры и NK-клетки) и ингибиции гуморального иммунитета, который реализуется В-лимфоцитами. Степень активации или ингибиции зависит от степени нарушений иммунитета: чем больше отклонения от нормы, тем в большей мере проявляется иммуномодулирующий эффект исследуемых препаратов.

2. При сравнении действия препаратов класса ЭРБИСОЛ<sup>®</sup> на клетки крови больных с Т-иммунодефицитом было установлено, что ЭРБИСОЛ<sup>®</sup> УЛЬТРАфарм в большей степени, чем другие препараты, активирует Т-хелперы, Т-супрессоры/цитотоксические клетки, Т-киллеры и NK-клетки и снижает количество В-лимфоцитов и их активацию, что позволяет формировать противоопухолевую защиту организма. Экстра ЭРБИСОЛ<sup>®</sup> воздействует на неспецифический иммунитет, активируя моноциты/макрофаги и NK-клетки, что обеспечивает усиление репаративно-адаптогенных функций организма. ЭРБИСОЛ<sup>®</sup> совмещает в себе способность усиливать как репаративно-адаптогенные функции организма, так и киллерное звено иммунитета.

3. Назначение ЭРБИСОЛа® при химиотерапии онкобольных благоприятно сказывается на переносимость ими химиопрепаратов и способствует восстановлению нарушенного Т-клеточного иммунитета и снижению гуморального иммунитета (уменьшение количества В-лимфоцитов и экспрессии на них активационных молекул HLA-DR), что обеспечивает повышение противоопухолевой защиты организма и улучшения качества жизни онкобольных в периоды между курсами химиотерапии.

### Литература

1. Дранник Г.Н., Свидро Е.В., Курченко А.И., Вагалюк Л.Н., Фесенкова В.Й. Влияние ЭРБИСОЛА УЛЬТРАфарм при рецидивирующей герпетической инфекции на продукцию ИЛ-4, ИЛ-10 и экспрессию активационных молекул // Імунологія та алергологія. - 2006. - № 1. - С. 45-47.
2. Дранник Г.Н., Свидро Е.В., Курченко А.И., Вагалюк Л.Н., Фесенкова В.Й., Савченко В.С. Влияние препарата ЭРБИСОЛ УЛЬТРАфарм на продукцию ФНО- $\alpha$ , ИЛ-12 и ИФН- $\gamma$  у больных рецидивирующей герпетической инфекцией // Імунологія та алергологія. - 2005. - № 4. - С. 17-20.
3. Николаенко А.Н. Новый высокоэффективный лекарственный препарат ЭРБИСОЛ // 5-й Российский конгресс «Человек и лекарство». - 1998. – С. 390.
4. Стандартизация методов иммунофенотипирования клеток крови и костного мозга человека (рекомендации рабочей группы СПб РО РААКИ) // Мед. иммунология. - 1999. - Т.1, № 5. - С. 21-43.
5. Фесенкова В.Й., Драннік Г.М., Дріянська В.Є. та ін. Дослідження *in vitro* впливу препаратів Ербісол на продукцію інтерлейкіну-2 та  $\gamma$ -інтерферону Т-хелперами 1 типу здорових донорів // Лаб. діагностика. – 2003. - № 2. – С. 37-40.
6. Fernandez-Botran R., Vetvicka V. Advanced Methods in Cellular Immunology. CRC Press, 2000.- 192 p.

### **INFLUENCE PARTICULARIES OF ERBISOL® PREPARATIONS ON EXPRESSION OF SURFACE MARKERS OF CELL BLOOD IN HEALTHY DONORS AND PATIENTS WITH CELL IMMUNITY IMMUNODEPRESSION IN VITRO AND DINAMICS OF TREATMENT.**

Bazika D.A., Gladky A.V., Kornilina E.M., Nikolayenko A.N.

In the article are presented results of study of Erbisol® preparations influence on expression *in vitro* of leukocytes surface markers in healthy donors and oncologic patients. The preparations showed a most immunomodulating effect on blood cell in patients with considerable defections from normal indexes. In patients with immunodepression of T-cell immunity was established a

most degree activation of T-helpers, T-supressors, T- and N-killers on background of B-lymphocytes activity decrease by incubation with ERBISOL<sup>®</sup> ULTRAFarm. Extra ERBISOL<sup>®</sup> activates N-killers and monocytes/macrophages and promotes reparative and adaptogenic functions of organisms. ERBISOL<sup>®</sup> superposes an ability to reinforce reparative-adaptogenic functions and activity of killers. Are presented investigation results of leucocytes phenotyp in 30 oncologic patients them was accompanied chemotherapy with ERBISOL<sup>®</sup> as escort preparation

**Key words:** Erbisol<sup>®</sup> preparates, surface markers of leukocytes.