

А.Н. Николаенко

Научно-производственный центр
«ЭРБИС», г. Киев

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ВЫСОКОЭФФЕКТИВНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ КЛАССА ЭРБИСОЛ®

Резюме

В статье обосновывается оригинальный механизм действия препаратов класса ЭРБИСОЛ®, согласно которому они воздействуют не столько на само заболевание, сколько на весь организм в целом, активизируя контролирующие системы организма, ответственные за поиск и устранение патологических изменений. Препараты этого класса дают возможность осуществлять в комплексной терапии соматических заболеваний надлежащую стратегию программирования континуума макрофагов с необходимой трансформацией на каждом из последующих этапов процесса устранения патологических изменений. Ключевую роль в этом процессе играют активные «маркеры физиологического состояния клеток».

Препараты класса ЭРБИСОЛ® в своем составе содержат сигнальные фрагменты «маркеров физиологического состояния клеток» и способны целенаправленно активировать макрофагальное звено, осуществлять контролируемое программирование фенотипа макрофагов, обеспечить их трансформирование и антигенпрезентирующую способность, детерминированную патологическим процессом, с поэтапным подключением необходимых звеньев неспецифического и специфического иммунитета.

Благодаря этому препараты класса ЭРБИСОЛ® способны адекватно осуществлять восстановление поврежденных и уничтожение аномальных клеток и тканей, выполняя функции ревизора и реставратора организма, повышать его адаптационные возможности — защитные и приспособительные функции, а при нарушениях иммунологического состояния способствуют его коррекции, гармонизируя состояние клеточного и гуморального иммунитета, а также ингибируют протекание аутоиммунных и аллергических процессов.

Ключевые слова

Механизм действия, препараты класса ЭРБИСОЛ®, «маркеры физиологического состояния клеток», макрофагальное звено, восстановление поврежденных клеток, уничтожение аномальных клеток и тканей, иммунитет.

Разработка новых высокоэффективных лекарственных препаратов всегда являлась объектом пристального внимания ведущих фармакологических фирм. Несмотря на огромный ассортимент лекарственных средств, поиск универсальных механизмов воздействия на организм человека остается актуальным и сегодня.

Одним из таких направлений в области создания высокоэффективных лекарственных препаратов нового поколения являются препараты класса ЭРБИСОЛ®, разработанные в научно-производственном центре «ЭРБИС» (г. Киев, Украина).

Характерной особенностью препаратов класса ЭРБИСОЛ® является оригинальный механизм действия, согласно которому они воздействуют

не столько на само заболевание, сколько на весь организм в целом, активизируя контролирующие системы организма, ответственные за поиск и устранение патологических изменений. Одной из таких главных контролирующих систем является иммунная система.

Препараты направленно активизируют иммунную систему, эффективность которой проявляется прежде всего через воздействие на макрофагальное звено, способствующее репарации поврежденных клеток и регенерации (восстановлению) функциональной активности органов и тканей, а также через воздействие на натуральные киллеры (НК-клетки), натуральные киллеры/Т-лимфоциты (НК/Т) и цитотоксические Т-лимфоциты (Т-киллеры, ЦТЛ), ответственные за уничтожение аномальных клеток и тканей.

© А.Н. Николаенко

Для восприятия биологических факторов в каждом органе и ткани организма присутствуют клетки-сенсоры, способные обнаруживать как чужеродные патогенные агенты (микроорганизмы, вирусы, аллергены и т.д.), так и аномальные клетки собственного организма (мутантные, инфицированные, злокачественные и др.) и немедленно реагировать на них. Одними из таких ключевых сенсорных элементов являются макрофаги, составляющие до 10-15% от общего количества клеток в каждом органе человека.

Являясь клетками системы врожденного иммунитета, макрофаги участвуют в запуске и реализации реакций системы приобретенного иммунитета. Макрофаг является основным клеточным трансдуктором биологического сигнала на иммунную систему организма, благодаря которой происходит распознавание и удаление из организма потенциальных патогенов. Нарушение функций макрофагов приводит к развитию хронических воспалений, аутоиммунных заболеваний, способствует развитию и прогрессированию онкологических заболеваний [1].

Макрофаги приобретают структурную и функциональную гетерогенность в зависимости от степени зрелости, локализации и активации антигенами или лимфоцитами. В зависимости от тканевого окружения и концентрации патогенных продуктов макрофаги могут приобретать либо «провоспалительный» M1-, либо «противовоспалительный» M2-фенотип, при этом сохраняется возможность трансформироваться из одного фенотипа в другой, исполняя «полярные» функции. Разнообразие макрофагальных фенотипов определяется не только различными комбинациями факторов, действующих на клетку, но также и последовательностью действия этих факторов. Это означает, что независимо от первичной поляризации и степени дифференцировки макрофаги сохраняют способность адекватно отвечать на воздействие различных новых стимулов. Этот феномен был назван **континуум**, или фенотипическая пластичность и отражает способность макрофагов адаптироваться к меняющимся условиям окружающей среды с одновременным перепрограммированием в нужную сторону защитных эффекторных и секреторных ответов этих клеток [1].

«Классический», или M1- (провоспалительный) фенотип формируется при активации незрелых (наивных) макрофагов активными Th1-лимфоцитами, под влиянием ИФН- γ , одного или совместно с липополисахаридом (ЛПС) внутриклеточных микробов или цитокинами, в частности с ФНО- α . Макрофаги M1 активно стимулируют

воспаление (продуцируют провоспалительные цитокины, вырабатывают активные формы кислорода, большое количество NO), участвуют в реализации Т-хелперных иммунных реакций 1-го типа, направленных на обнаружение и уничтожение микроорганизмов и опухолевых клеток.

«Альтернативный», или M2- (антивоспалительный, иммуномодуляторный и тканевой ремоделирующий) фенотип формируется активными Th2-лимфоцитами в результате действия ИЛ-4 и ИЛ-13, иммунных комплексов, экстраклеточных паразитов. Макрофаги M2 регулируют активность воспалительной реакции и стимулируют регенерацию ткани после подавления воспалительной реакции, способствуют ангиогенезу и опухолевому росту. Макрофаги M2 участвуют в Т-хелперных иммунных реакциях 2-го типа, обладают повышенной фагоцитарной активностью, стимулируют процессы регенерации и ремоделирования тканей, ангиогенез, а также обладают проопухолевой активностью. Фенотипы M1 и M2 представляют собой крайние состояния поляризации макрофагального фенотипа, между которыми существует ряд промежуточных состояний [2]. Неактивированные макрофаги M(-), присутствующие в здоровой неповрежденной ткани, занимают положение между субпопуляциями M1- и M2-клеток (рис. 1).

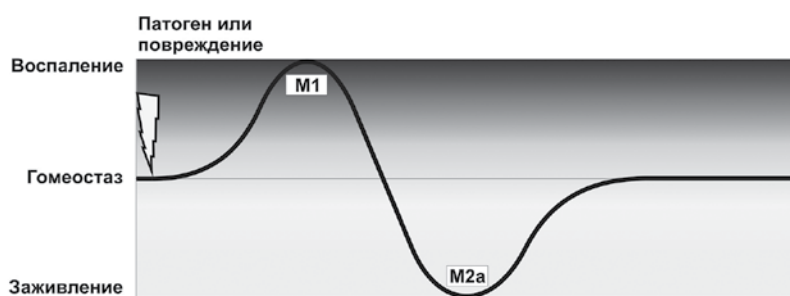


Рис. 1. Изменение фенотипа макрофагов в процессе воспалительной реакции (Грачев А.Н., 2008 [3])

Еще одна группа макрофагов — Мох, формируется в условиях так называемого окислительного стресса, когда в тканях возрастает опасность повреждения их свободными радикалами. Например, Мох составляют около трети всех макрофагов атеросклеротической бляшки. Эти иммунные клетки не только сами устойчивы к повреждающим факторам, но и участвуют в антиоксидантной защите организма, являясь универсальными цито- и органопротекторами [4].

Альтернативно активированные макрофаги M2 подразделяют на подтипы: M2a, M2b и M2c (рис. 2).

M2a-фенотип считают типичными репаративными макрофагами. Они секретируют факторы, обеспечивающие ремоделирование соединительной ткани. M2a-макрофаги способны подавлять воспалительную реакцию, блокируя формирова-

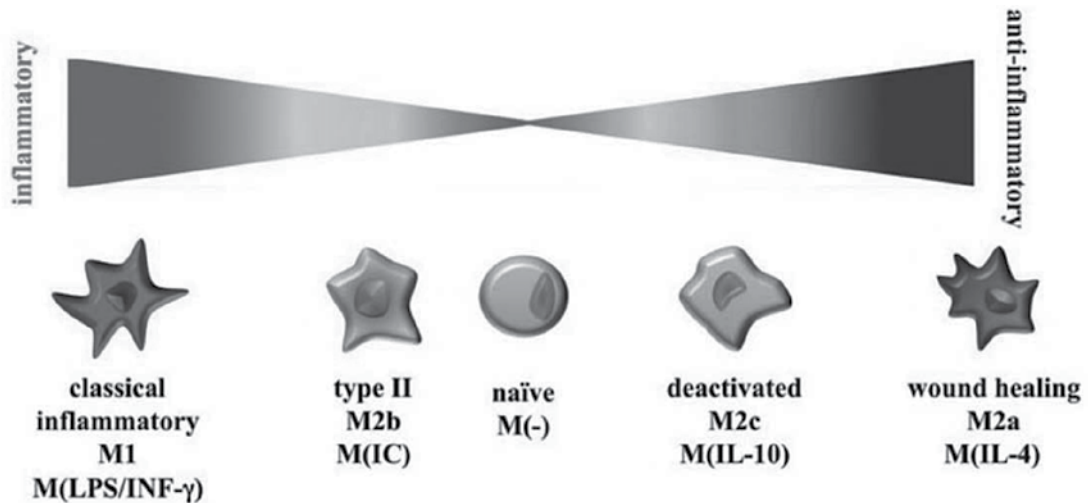


Рис. 2. Активация макрофагов — это континуум. Макрофаги существуют в широком спектре поляризационных состояний за пределами тех, которые характеризуются *in vitro*. Классически активированные, также известные как воспалительные макрофаги M1-фенотипа, и макрофаги для заживления ран, также известные как противовоспалительные макрофаги M2a-фенотипа, являются двумя крайностями этого непрерывного спектра. Многие стимулы обладают способностью поляризовать макрофаги на точки в этом континууме. Стимулы, такие как ЛПС, ИФН-γ или их комбинация, приводят к формированию макрофагов M1-фенотипа. Наивные, также называемые M(-), нестимулированные или покоящиеся, макрофаги лежат в центре континуума. Макрофаги M2b-фенотипа и деактивирующие (супрессивные) M2c-макрофаги находятся между воспалительными и противовоспалительными макрофагами.

Сокращения: иммунные комплексы (IC), интерферон гамма (IFN-γ), интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-10 (IL-10), липополисахарид (LPS), классически активированный макрофаг M1, макрофаг заживления раны M2a, макрофаг синтеза антител M2b, деактивирующий (супрессивный) макрофаг M2c, нестимулированные или наивные макрофаги M(-) (Malgorzata Kloc, 2017 [4])

ние M1-популяции, и ингибируют трансформацию макрофагов в M1-направлении [5, 6].

Макрофаги фенотипа M2b способствуют активации Th2-реакций, усиливают продукцию антител и участвуют в подавлении воспалительных и регуляции иммунных реакций.

M2c-макрофаги обладают супрессивными свойствами — тормозят активацию и пролиферацию CD4⁺-лимфоцитов, вызванную антигенной стимуляцией, и способствуют элиминации активированных T-клеток *in vitro* и ингибируют аутоиммунную агрессию. M2c-макрофаги экспрессируют рецепторы фагоцитоза и многих провоспалительных хемокинов, которые, предположительно, служат не для возбуждения соответствующих сигналов, а являются ловушками провоспалительных медиаторов, блокируя их функции [5, 6].

Таким образом, систему мононуклеарных фагоцитов можно представить в виде континуума функциональных состояний, на одном из полюсов которого находятся макрофаги M1, активно стимулирующие воспаление (классически активированные), а на другом — макрофаги M2a, активно восстанавливающие ткань после подавления воспалительной реакции (альтернативно активированные). Нейтральное состояние, соответствующее здоровой неповрежденной ткани, будет находиться между этих 2 полюсов [2, 3, 5] (рис. 1, 2).

В связи с этим адекватное целенаправленное воздействие на дифференцировку макрофагов позволит в значительной степени повысить эффективность воздействия на патогенез и реализацию иммунных процессов при данной патологии.

Концептуальные основы

В основу разработки препаратов класса ЭРБИСОЛ® легли фундаментальные исследования процессов регенерации органов и тканей животных при различного рода повреждениях.

В ходе таких исследований было показано, что на поверхности большинства ядросодержащих клеток животных наряду с антигенами гистосовместимости находятся особые белковые молекулы — «маркеры физиологического состояния клеток», которые являются мембранными гликопротеинами и указывают контролирующим системам, в частности иммунной системе, в каком состоянии находится клетка, «здоровая» она или «больная» [7-9] (рис. 3).

Если клетка животного или человека «здоровая», то «маркеры физиологического состояния клеток» синтезируются полноценными молекулами и воспринимаются иммунной системой как свои, имеют минимальную иммуногенность, т.е. не заметны. Однако при патологическом процессе эти молекулы синтезируются неполноценными, с нарушен-



Рис. 3. Схематическое изображение «маркера физиологического состояния клеток»

ной структурой, что сразу повышает их иммуногенность и вызывает реакцию со стороны иммунной системы. При этом степень иммуногенности молекулы зависит от степени тяжести заболевания [7].

«Маркеры физиологического состояния клеток» синтезируются в два этапа. На первом этапе внутри клетки на рибосомах синтезируется белковая часть, которая затем встраивается в клеточную мембрану. На втором этапе в межклеточной среде достраивается углеводная часть молекулы при помощи специфических ферментов гликозилтрансфераз, каждая из которых цепляет к белковой части свойственный только ей моноуглевод.

Очередность первого необходимого моноуглевода определяется триадой аминокислот терминального участка белка, второго моноуглевода — двумя аминокислотами терминального участка белка и первым моноуглеводом, третьего — последней аминокислотой, первым и вторым моноуглеводами и т.д. Каждая из гликозилтрансфераз работает в оптимальном режиме в своем диапазоне ионной силы, кислотности среды (pH), минерального состава и окружении органических соединений. В здоровой ткани эти параметры оптимальны для всех гликозилтрансфераз, однако при патологических процессах меняются параметры межклеточной среды. При этом часть гликозилтрансфераз попадает не в свой диапазон оптимальных условий и не может прицепить свой моноуглевод, что приводит к обрыву дальнейшего синтеза углеводной цепи. Чем выше степень патологических нарушений, тем в большей мере происходит изменение параметров межклеточной среды, а следовательно, больше гликозилтрансфераз находятся в нерабочем состоянии и больше оборванных углеводных участков. Так, pH межклеточной среды злокачественной опухоли может снижаться до 4,0, при котором ни одна из гликозилтрансфераз не работает и белковая часть остается «голой». Непол-

ноценно синтезируемые «маркеры» приобретают нарушенную структуру, при этом меняется иммуногенность молекулы, величина которой пропорциональна степени тяжести заболевания, в результате чего эти недостроенные «маркеры» становятся активными, подавая, таким образом, сигнал тревоги, на что немедленно реагирует иммунная система. «Маркеры» являются короткоживущими молекулами, время жизни которых составляет 20-40 минут, поэтому они постоянно обновляются, указывая на состояние клеток в течение этого промежутка времени [7].

Первыми со стороны иммунной системы на появление активных «маркеров физиологического со-

стояния клеток» с выраженными иммуногенными свойствами реагируют клетки моноцитарно-макрофагального ряда, которые курируют состояние каждой клетки, обладающей клеточным ядром. Макрофаги начинают восстанавливать, то есть репарировать поврежденную клетку, на которой появились активные «маркеры физиологического состояния клеток», или запускать более мощные процессы регенерации поврежденных органов и тканей уже через несколько минут (10-20 мин).

При регенерации печени крыс после частичной гепатэктомии 2/3 органа на поверхности гепатоцитов оставшейся части печени уже через 3-5 часов появляются «новые» антигены, отсутствующие в норме, — активные «маркеры физиологического состояния клеток» (**МФСК**) [8]. Это, в свою очередь, вызывает ответную реакцию со стороны иммунной системы организма [9].

Первая фаза регенерации печени сопровождается активацией макрофагов (в печени это купферовские клетки) **M1-фенотипа** (провоспалительного) на появление раневой зоны. Вторая фаза наступает при функциональной перегрузке оставшейся 1/3 части печени, выполняющей роль целого органа по очистке крови организма от токсинов, подачей сигнала «SOS» — появлением активных **МФСК**, которые активируют **M2b**-макрофаги, что сопровождается снижением воспаления и повышением необходимого титра естественных аутоантител [10], превышение которого не желательно и тормозится активацией **M2c**-макрофагов. Образовавшиеся комплименты естественных аутоантител с **МФСК** активируют **M2a**-макрофаги, которые непосредственно запускают процессы репарации и регенерации ткани. Превышение необходимого титра естественных аутоантител препятствует образованию эффективного комплекса: **M2a-макрофаги — естественные аутоантитела — МФСК**. Если перед операцией или в течение 5 часов после операции макрофаги нейтрализовать, введя

в кровеносное русло тушь, коллоидное железо или золото, то регенерации печени не происходит; если коллоидный раствор ввести через 6 и более часов после операции, то регенерация печени состоится. Это свидетельствует о том, что макрофаги инициируют (запускают) начальные фазы процесса регенерации печени, которая в дальнейшем протекает запрограммированно, но под контролем иммунной системы [11] (рис. 4). Аналогичные результаты были получены и при исследовании регенерации конечностей у аксолотлей [12]. При этом во время фазы инициации регенерации происходит трансформация активированных макрофагов из провоспалительного фенотипа M1 в фенотип M2 [13].

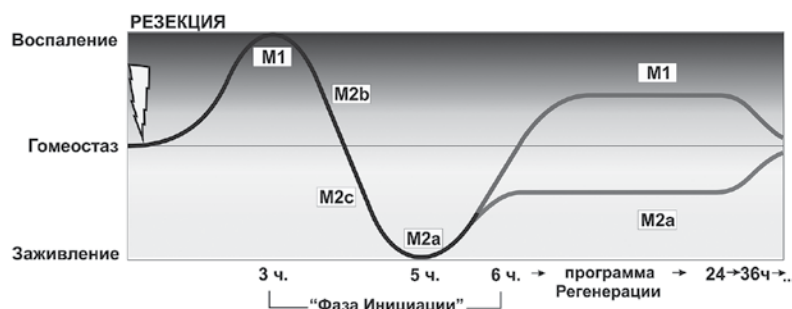


Рис. 4. Изменение фенотипа макрофагов в процессе регенерации печени крысы после частичной гепатэктомии 2/3 органа

Что же касается естественных аутоантител, то многие из них представлены характерными для процессов роста иммуноглобулинами G. Они всегда присутствуют в организме в низкой концентрации, а их повышенный уровень позволяет диагностировать процессы как нормального [14, 15], так и злокачественного [16] роста. Иммуноглобулины G, характерные для процессов роста, отличаются от стандартных IgG по многим параметрам: повышенной изоэлектрической точкой, способностью агрегировать с α -глобулином, молекулярной массой 120 кДа (в норме 150 кДа), а особенность строения Fc-фрагмента [15, 16] позволяет этим IgG прикрепляться к иммунокомпетентным клеткам и прежде всего к макрофагам, выполняя роль их рецепторов, для контакта с соответствующими антигенами, в нашем случае — для выявления активных «маркеров физиологического состояния клеток» с выраженными иммуногенными свойствами.

В подавляющем большинстве случаев на этапе репарации поврежденной клетки работа иммунной системы завершается, однако не все поврежденные клетки могут поддаваться репарации (ремонту) в связи с необратимыми изменениями (в результате мутации, атипического роста или поражения инфекционными агентами) или выявляются скрытые, а также спонтанно возникшие аномальные клетки. Поэтому по истечении фазы инициации репарации часть активированных макрофагов вновь диффе-

ренцируется в M1-фенотип с антигенпрезентирующей функцией [1]. Первыми для элиминации аномальных клеток привлекаются натуральные киллеры (NK), которые распознают «свои» и «чужие» клетки собственного организма благодаря поверхностным рецепторам. Кроме того, NK имеют множество рецепторов к стресс-индуцированным клеточным лигандам, свидетельствующим о повреждении клетки, и именно эти рецепторы активируют цитотоксические функции натуральных киллеров, которые способны уничтожить любые аномальные клетки. В дальнейшем к этой работе подключаются Т-киллеры специфического иммунитета, которых образно можно назвать «заказными

терминаторами», специализирующимися не только на лизисе особо опасных аномальных клеток, но и на подготовке их к самоуничтожению (запуску программы апоптоза). Следует отметить, что M2a-макрофаги, курируя процессы репарации-регенерации, могут запускать также развитие злокачественных новообразований, что жестко пресекается N- и Т-киллерами, в связи с чем в регенерирующей ткани аномальный рост практически не наблюдается. Киллерное звено иммунной системы играет определяющую роль в контроле чистоты прохождения регенерации ор-

ганов и тканей, осуществляя элиминацию аномальных «попутчиков» процесса (рис. 4). В этом заключается основное различие процесса регенерации от воспалительной реакции, где фенотипирование макрофагов чередуется последовательно (рис. 1).

Надо сказать, что именно репарация поврежденных и уничтожение аномальных клеток (поддержание гомеостаза) является главной задачей иммунной системы, а не, как считалось ранее, борьба с инфекционными заболеваниями, что можно считать частным случаем более глобальной ее функции. Сейчас мы уже говорим, что главное предназначение иммунной системы не борьба с инфекциями, а поддержание внутреннего постоянства организма. Переключаясь на идеологию сегодняшнего дня — искать зло не столько во вне, сколько прежде всего в себе.

Что имеется в виду? Дело в том, что ежедневно в организме возникают миллионы аномальных клеток. Неважно вследствие чего они возникают: то ли в результате воздействия канцерогенов, радиации или вируса. Вероятно, каждая из этих причин собирает свою долю жертв, соотношение которых зависит от экологической особенности данной среды. И все эти раковые, инфицированные и другие необратимо патологически измененные (аномальные) клетки должны беспощадно уничтожаться иммунной системой организма. Именно в этом и заложена основная ее задача.

Так вот, в норме иммунная система способна уничтожить весь этот негатив, но как только происходит в ней сбой, часть аномальных клеток ускользает от возмездия и накопление их критической массы приводит к трагедии. Онкологические заболевания — это следствие сбоя работы иммунной системы. При своевременной коррекции иммунной системы можно предотвратить и успешно бороться с онкозаболеваниями. В реализации этой задачи иммунной системы ключевую роль выполняют «маркеры физиологического состояния клеток».

Такие маркеры присутствуют на всех клетках (мы не выявили их только на эритроцитах, которые, как известно, не восстанавливаются и погибают при любом повреждении) и помогают иммунной системе выявлять патологические процессы. Более того, белковая часть таких «маркеров физиологического состояния клеток» иммунологически консервативна для многих классов животных, эволюционно далеких друг от друга. Это может свидетельствовать о том, что они активизируют естественные, эволюционно сформированные механизмы поиска и устранения патологических изменений в органах и тканях и способствуют более полной реализации генетического потенциала организма.

Если такие «маркеры физиологического состояния клеток» выделить из ткани, где протекают процессы, не свойственные для нормального состояния, и после соответствующей обработки, необходимой для устранения побочных эффектов, выделить «сигнальный» гликопептидный участок, то при внесении его в другой организм мы внесем сигнал тревоги, провоцирующий иммунную систему на поиск патологических изменений. При наличии патологии активированные вышеуказанные иммунокомпетентные клетки запускают сложную цепь механизма ее устранения.

Препараты класса ЭРБИСОЛ® содержат **небелковый** комплекс природных органических соединений **негормональной природы**, выделенных из эмбриональных клеток животной ткани, где протекают процессы, не свойственные для нормального состояния взрослого организма.

В своем составе содержат **низкомолекулярные** специфические «сигнальные» молекулы, выделенные из «маркеров физиологического состояния клеток». Особо следует подчеркнуть, что в разрабатываемых препаратах «сигнальные» молекулы в связи с низкой молекулярной массой (менее 10,0 кДа) не способны самостоятельно вызывать специфическую иммунную реакцию и проявляют выраженное действие естественного адъюванта. Поэтому такие препараты в полной мере проявляют свое действие только при наличии патологического процесса, сопровождающегося наличием специфического раздражителя (антиген,

инфекция, вакцина и т.п.), что позволяет более эффективно развивать специфический иммунитет и закрепить иммунологическую память. При отсутствии патологии и вызывающего ее антигена активность стимулированных иммунокомпетентных клеток нормализуется уже на 2-3-е сутки после введения препарата без каких-либо негативных последствий для организма.

Помимо активации неспецифического иммунитета (макрофагов, NK и NK/T) «сигнальные» молекулы, выделенные из «маркеров физиологического состояния клеток», **при наличии антигена** стимулируют специфический иммунитет — активизируют CD4⁺-клетки (Т-хелперы) и CD8⁺-клетки (Т-киллеры), совместная работа которых приводит к распознаванию и уничтожению как экзогенных, так и эндогенных антигенов [17]. При аутоиммунных и аллергических заболеваниях под влиянием препаратов усиливается супрессорная активность M2c-макрофагов и CD8⁺-лимфоцитов, подавляя активность CD4⁺-лимфоцитов, уменьшается выработка антител различных классов вследствие задержки пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов, что приводит к угнетению гуморального иммунитета. Кроме того, под влиянием препаратов в норме и онкопатологии происходит подавление дифференцировки Th2 и секреции ими ИЛ-4 и ИЛ-10 [18]. В то же время для пациентов с дефицитом гуморального иммунитета важна активация M2b-макрофагов, Th2-хелперов и В-лимфоцитов [19]. Таким образом, в зависимости от статуса пациента исправляются ошибки в иммунной системе.

В связи с этим, в отличие от других лекарственных средств, широко используемых в медицинской практике, особенностью разрабатываемых в НПЦ «ЭРБИС» препаратов является их способность:

- 1) воздействовать не столько на данное заболевание, сколько активизировать внутренние резервы организма в целом и системы, контролирующие постоянство внутренней среды. Одной из них является иммунная система, которая самостоятельно и точно находит очаг поражения и устраняет не только патологический процесс, но и сопутствующие ему заболевания;
- 2) воздействовать на целый комплекс различных патологий, контроль над которыми осуществляется в рамках компетенции иммунной системы, и прежде всего клеток макрофагального ряда, N- и Т-киллеров;
- 3) воздействовать только на больной орган и оставаться практически инертным в здоровом организме людей и животных, не вызывая побочных эффектов, т.е. препараты безвредны, не вызывают лекарственных отравлений при передозировках или длительном применении и могут применяться как профилактическое средство.

Возможно комплексное применение препаратов с антибиотиками, интерферонами и другими лекарственными средствами.

Препараты не токсичны, не проявляют кумулятивной токсичности, аллергенных, тератогенных, мутагенных и канцерогенных свойств.

Иными словами, препараты восстанавливают иммунитет для полноценной работы, что немедленно и благоприятным образом отражается на течении имеющихся заболеваний, состоянии обмена веществ и функции органов. Средства можно использовать в лечебных и профилактических целях.

Технические решения разработки и производства лекарственных препаратов класса ЭРБИСОЛ® запатентованы 2 патентами «Биологически активное средство, способ его изготовления и препараты на его основе» в 20 странах мира [20].

На сегодняшний день препараты класса **ЭРБИСОЛ®** представлены тремя позициями: **ЭРБИСОЛ®, ЭРБИСОЛ® Экстра, ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм**.

Наш первый препарат **ЭРБИСОЛ®** почти в одинаковой степени активирует как макрофагальное (восстановительное), так и киллерное звено, что позволяет универсально проводить терапию целого ряда заболеваний [21].

В то же время многие заболевания имеют свою специфику и акценты.

Так, сердечно-сосудистые заболевания, целый ряд болезней нервной системы, функциональная недостаточность органов и тканей, травматические поражения требуют активации восстановительных процессов. С этой целью мы разработали препарат **ЭРБИСОЛ® Экстра**, 65-85% иммуномодулирующей активности которого направлено на активацию макрофагального звена с первоначальной точкой приложения на **M2a**-макрофаги и 15-35% — на активацию киллерного [21].

Для лечения заболеваний вирусной, микробной этиологии, а также вызванных деятельностью аномальных клеток был разработан **ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм**, 65-80% иммуномодулирующей активности которого направлено на активацию киллерного звена и 20-35% — макрофагального и прежде всего **M1**-фенотипа [21].

Особо следует подчеркнуть, что содержащиеся в препаратах класса **ЭРБИСОЛ** сигнальные фрагменты «маркеров физиологического состояния клеток» активируют макрофаги по воспалительно-репаративному сценарию. Различия наблюдаются на втором этапе, когда **ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм** пролонгирует активность **M1**-макрофагов, а вместе с этим и активность киллерного звена системы иммунитета, **ЭРБИСОЛ® Экстра** — активность **M2a**-макрофагов, а вместе с этим и активность процессов репарации-регенерации, а **ЭРБИСОЛ®** активирует репаративное и киллерное звено, сочетая их в допустимых пропорциях универсального препарата (рис. 5).

В то же время активация макрофагов на этапах **M2b**- и **M2c**-стадии позволяет препаратам запускать адекватное решение при сложных клинических ситуациях. При наличии значительного количества аномальных клеток **M1**-макрофаги усиливают клеточный иммунитет и угнетают гуморальный. При вирусных инфекциях **M2b**-макрофаги активируют гуморальное звено иммунитета, защищают здоровые клетки от токсических продуктов жизнедеятельности возбудителя. При аутоиммунной агрессии и аллергических реакциях **M2c**-макрофаги снижают степень агрессии и повреждения здоровых клеток, активизируя **T**-супрессоры. Таким образом, специфическая целенаправленная активация макрофагального континуума приводит к надежной системе контроля самоидентичности организма.

Специфика воздействия каждого из этих препаратов позволяет комбинировать их применение на различных этапах при лечении патологического процесса. Так, при терапии вирусных заболеваний на первом этапе лечения применяют **ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм** для активации процессов, направленных на уничтожение возбудителя, а затем для регенерации пораженной ткани используют **ЭРБИСОЛ®**.

При терапии онкозаболеваний на первом этапе чаще всего применяют химио- или лучевую терапию, которую желательно проводить в сопровождении препарата **ЭРБИСОЛ®**, который способствует репарации (восстановлению) нор-

мальных клеток и тканей, поврежденных во время проведения химиотерапии. После курсов химиолучевой терапии применяют иммунотерапию препаратом **ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм**.

Комплексное применение препаратов класса **ЭРБИСОЛ®** — **ЭРБИСОЛ®, ЭРБИСОЛ® Экстра, ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм** — позволяет для каждого за-

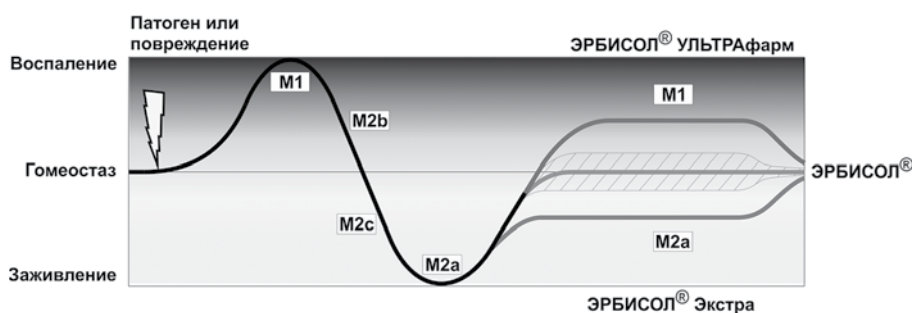


Рис. 5. Особенности специфики воздействия препаратов класса ЭРБИСОЛ® на континуум функциональных состояний макрофагов

болевания или каждой фазы одного заболевания сочетать необходимое соотношение активации репаративно-регенераторных процессов с элиминацией аномальных клеток и устранения негативных процессов.

В процессе клинической практики была разработана стратегия применения препаратов класса ЭРБИСОЛ® в комплексной терапии многих соматических заболеваний – Эрбисолотерапия, вершиной которой являются лечебно-восстановительная (комбинация препаратов ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм и ЭРБИСОЛ® Экстра), лечебно-оздоровительная (препарата ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм) и лечебно-профилактическая (комбинация препаратов ЭРБИСОЛ® и ЭРБИСОЛ® Экстра). Они подробно поданы в изложенных схемах для практического применения.

Полученные результаты позволили успешно решить проблему получения эффективного инструмента коррекции «физиологического состояния клетки». Биотехнологическая реализация этой идеи осуществлена на основании преемственности открытых Нобелевским лауреатом 1908 года И.И. Мечниковым фундаментальных закономерностей процесса фагоцитоза и клеточного иммунитета и сформированной им концепции сравнительной эволюционной эмбриологии.

Перспективность дальнейшей разработки препаратов класса ЭРБИСОЛ® вполне очевидна. Их применение для целевого программирования макрофагов в комплексной терапии широкого круга заболеваний — заманчивая перспектива современной клинической медицины.

Области применения препаратов класса ЭРБИСОЛ® с учетом их фармакологических особенностей

ЭРБИСОЛ® — иммуномодулятор, гепатопротектор, репарат, адаптоген. Может оказывать положительный эффект в терапии практически большинства заболеваний. Степень его эффективности зависит от степени воздействия на патологический процесс иммунной системы организма.

ЭРБИСОЛ® прекрасно зарекомендовал себя при лечении: гепатитов различной этиологии [22, 23], включая токсические, лекарственные (вызванные применением антибиотиков или химиотерапией) и вирусные гепатиты [24, 25], цирроза печени [26], гепатозов, эрозивно-язвенных заболеваний желудочно-кишечного тракта, в том числе гигантских язв (без хирургического вмешательства) и излечение сезонных язв, пародонтитов [27], в терапии сахарного диабета [28], бронхиальной астмы [29], неспецифических заболеваний легких (пневмоний, хронических бронхитов), воспаления легких [30], онкологических новообразований [31-33].

При вирусных гепатитах ЭРБИСОЛ® активирует цитотоксические Т-лимфоциты (CD8⁺) и Т-киллеры

(CD3⁺16⁺56⁺), ответственные за уничтожение клеток-вирусоносителей, а также индуцирует синтез α-, β- и γ-интерферона, что способствует ускорению элиминации вируса. В то же время, активизируя процессы регенерации печени, препарат способствует замещению погибших гепатоцитов здоровыми, что позволяет отнести ЭРБИСОЛ® к препаратам, снижающим степень тяжести инфекционного заболевания. Препарат обладает противовоспалительными свойствами, способствует нормализации функций гепатоцитов, проявляет четкий антиоксидантный и мембраностабилизирующий эффекты на уровне плазматических мембран, предотвращает развитие дистрофии, цитолиза и холестаза, а также атеросклероза при поражениях печени, способствует нормализации уровней билирубина и трансаминаз. Это приводит к более быстрому исчезновению астеновегетативного, диспептического и болевого синдромов. Активизируя функции печени, препарат способствует ускорению удаления из организма посторонних токсических агентов и вредных продуктов его жизнедеятельности.

В терапии онкозаболеваний ЭРБИСОЛ® не стимулирует разбалансированную иммунную систему больных, а способствует ее коррекции, нормализуя иммунный статус за счет активизации Т-лимфоцитов, Т-хелперов 1-го типа (Th1) и Т-киллеров и ингибируя активность Т-хелперов 2-го типа (Th2) и В-лимфоцитов, что способствует восстановлению специфического клеточного иммунитета и прежде всего активизации Т-киллеров. Препарат активизирует также макрофаги и натуральные киллеры (NK) неспецифического иммунитета, индуцирует синтез α- и γ-ИФН и ФНО-α [17-19]. Это приводит к ингибированию не только роста опухоли, но и ее метастазирования, а в комплексе с хирургическим вмешательством или с химио- и радиолучевой терапией способствует их эффективному уничтожению.

При хирургическом лечении ЭРБИСОЛ® применяют для быстрого заживления ран и профилактики метастазирования. При химиолучевой терапии ЭРБИСОЛ® применяют как препарат сопровождения в качестве гепато-, иммунопротектора и репаранта, а в реабилитационном и межкурсовом периодах — в качестве иммунокорректора и репаранта для активизации противоопухолевой защиты организма.

ЭРБИСОЛ® как препарат сопровождения при химиолучевой терапии значительно повышает эффективность лечения по двум направлениям. **Во-первых**, как репарат, гепато- и иммунопротектор защищает здоровые клетки и ткани от химического и лучевого поражения, восстанавливая поврежденные звенья. Это позволяет применять более интенсивные схемы с использованием сильнодействующих химиопрепаратов и доз об-

лучения без риска возникновения существенно негативных последствий на состояние больных, предотвращая выпадение волос; способствуя устранению или существенному снижению проявлений вегетативного, диспептического и болевого синдромов. **Во-вторых**, как иммунокорректор препарат восстанавливает противоопухолевые функции иммунной системы и, несмотря на повреждающее действие химиолучевой терапии, способствует нормализации иммунного статуса больных после лечения до параметров здоровых людей. Это позволяет, в отличие от стандартной химиолучевой терапии, мобилизовать защитные противоопухолевые функции организма как во время лечения, так и в межкурсовые периоды, что способствует в дальнейшем увеличению их роли и улучшению качества жизни больных, а также возможности замещения некоторых курсов химиолучевой терапии на курсы иммунотерапии и иммунокоррекции препаратом ЭРБИСОЛ®.

При клинических исследованиях с участием больных, применявших ЭРБИСОЛ®, отмечено уменьшение количества повторных интенсивных курсов химиолучевой терапии, которые необходимо проводить в ближайшие сроки, а также снижение частоты возникновения новых метастатических узлов в период между плановыми курсами лечения.

ЭРБИСОЛ® Экстра — иммуномодулятор, средство, действующее на метаболизм. Наибольшее применение получил в:

- **кардиологии:** ишемическая болезнь сердца [34]; инфаркт миокарда (уменьшение зоны некроза в миокарде); постинфарктный кардиосклероз (улучшение микроциркуляции в миокарде); кардиомиопатии; сердечная недостаточность (поддержание электрической стабильности и улучшение сократительной функции миокарда);
- **неврологии:** транзиторные ишемические атаки; ишемический инсульт [35]; неврологические состояния, связанные с нарушением мозгового кровообращения (постинсультные) [36]; дисциркуляторные энцефалопатии; последствия черепно-мозговой травмы (улучшение микроциркуляции в тканях мозга, сокращение зоны «ишемической» пенумбры при инсульте, редукция зоны пенумбры при черепно-мозговой травме); полиневриты различного генеза; демиелизирующие полиневропатии [37]; болезнь Паркинсона (способствует восстановлению неврологических функций, улучшению функционального состояния структур, генерирующих основные ритмы электроэнцефалограммы);
- **эндокринологии:** сахарный диабет; диабетические макро- и микроангиопатии; диабетическая нейропатия. Для эффективной терапии начальных стадий сахарного диабета I и II типа — снижения дозы вводимого инсулина при сахарном диабете I типа и уменьшения дозы сахароснижающих препаратов при сахарном диабете II типа; для сниже-

ния дозы вводимого инсулина в начальной фазе инсулинопотребной стадии сахарного диабета II типа; способствует повышению качества жизни больных сахарным диабетом на всех этапах заболевания.

При инсулинозависимом сахарном диабете ЭРБИСОЛ® Экстра, ингибируя активность Th2-лимфоцитов и В-лимфоцитов, уменьшает интенсивность аутоиммунного процесса, а активизируя макрофаги, способствует репарации поврежденных бета-клеток, что приводит к уменьшению суточной потребности в инъекционном инсулине, а также к стойкой компенсации углеводного и липидного обменов, уменьшению перекисного окисления липидов. Это способствует уменьшению или ликвидации клинических проявлений и улучшению функции печени, миокарда, сердечно-сосудистой системы. В комплексной терапии ЭРБИСОЛ® Экстра положительно влияет на лечение нейропатий, диабетических макро- и микроангиопатий, улучшает микроциркуляцию кровеносных сосудов, предотвращает развитие гангрены. При первично выявленном сахарном диабете способствует значительному уменьшению суточной дозы инсулина, стойкой и продолжительной ремиссии. У больных с инсулинонезависимым сахарным диабетом ЭРБИСОЛ® Экстра выравнивает показатели метаболического синдрома, улучшает сократительную способность миокарда. ЭРБИСОЛ® Экстра способствует улучшению качества жизни больных сахарным диабетом.

ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм — иммуномодулятор, противовирусное средство. Наибольшее применение получил в:

- **инфектологии:**
- заболевания **бактериальной этиологии** (неспецифические заболевания легких; туберкулез; урогенитальные инфекции);
- заболевания **вирусной этиологии** при лечении острого и хронического вирусного гепатита В; хронического вирусного гепатита С; острых и хронических форм заболеваний, вызванных вирусами семейства герпеса, в том числе *Herpes Simplex I* (лабиалис), *Herpes Simplex II* (генитальный), *Herpes zoster*;
- **онкология** — онкозаболевания желудочно-кишечного тракта, первичный рак печени и метастатическое поражение печени, опухоли головного мозга и легких.

Как иммунокорректор препарат восстанавливает противоопухолевый иммунитет. **ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм** как препарат, произведенный из эмбриональной ткани, проявляет также свойства **природного ингибитора роста опухолей**, который угнетает аномальный рост клеток и тканей. Активирует процесс **апоптоза** (запрограммированной, естественной гибели) аномальных клеток. Это позволяет, в отличие от стандартной химио- и радиолучевой терапии, мобилизовать защитные противоопухолевые функ-

ции организма как во время лечения, так и в межкурсовые периоды, что способствует в дальнейшем увеличению их роли и улучшению качества жизни больных, а также возможности замещения некоторых курсов химиолучевой терапии на курсы иммунотерапии и иммунокоррекции препаратом ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм [38].

В экспериментальных исследованиях ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм показал высокую эффективность при монотерапии рака Эрлиха, саркомы 37 [39], саркомы 45, саркомы 180, лимфосаркомы Плисса, эпидермоидной карциномы легких Льюиса, аденокарциномы молочной железы. Тормозит рост опухоли, не вызывая при этом побочных эффектов, улучшает качество и продолжительность жизни.

В клинической практике ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм показал высокую эффективность при комплексном лечении с химиолучевой терапией онкозаболеваний желудочно-кишечного тракта [40], первичного рака печени и метастатических поражений печени [41], опухоли легких и головного мозга [42].

Заключение

Поиск лекарственных средств с универсальным механизмом воздействия на организм человека приобрел в настоящее время особую актуальность. Клиницисты в своей практической деятельности давно испытывают потребность в лекарственных препаратах, способных обеспечить восстановление репаративно-регенеративного потенциала органов и тканей. При этом принципиально важны адекватность и согласованность такого восстановления с должной коррекцией иммунологических процессов.

Одним из направлений для решения поставленной задачи может служить исследование функционирования самого древнего звена системы иммунитета — макрофагов. Макрофаги возникли при появлении первых многоклеточных животных и являются основными и главными элементами иммунной системы всех беспозвоночных, у которых, несмотря на отсутствие лимфоцитов, она безукоризненно работает. Именно этот факт позволяет надеяться, что, уделяя должное внимание функционированию макрофагов, можно найти ответы для решения поставленного вопроса.

В медицинской практике для активации макрофагов применяют широкий спектр фармако-

логических препаратов. Однако у многих из них первоначальный положительный эффект на последующих фазах лечения сопровождается побочными негативными проявлениями и требует жесткого контроля схемы и дозы введения. Так, макрофаги, активированные препаратами на основе пептидогликанов клеточных стенок бактерий, в дальнейшем активируют фибробласты, повышенная активность которых неблагоприятно влияет на процессы регенерации поврежденной ткани. Экстренно заполняя пораженную часть коллагеном, они тем самым препятствуют прохождению полноценного замещения погибших клеток здоровыми из этой же ткани, что приводит к рубцеванию или циррозу ткани. Макрофаги, активированные провоспалительными средствами, например пирогеналом, при несоответствующей дозировке могут вызывать хронические воспалительные процессы.

В отличие от многих применяемых в клинической практике лечебных средств препараты класса ЭРБИСОЛ® дают возможность осуществлять в комплексной терапии соматических заболеваний надлежащую стратегию программирования континуума макрофагов с необходимой трансформацией на каждом из последующих этапов процесса устранения патологических изменений. Ключевую роль в этом процессе играют активные «маркеры физиологического состояния клеток».

Препараты класса ЭРБИСОЛ® в своем составе содержат сигнальные фрагменты «маркеров физиологического состояния клеток» и способны целенаправленно активировать макрофагальное звено, осуществлять контролируемое программирование фенотипа макрофагов, обеспечить их трансформирование и антигенпрезентирующую способность, детерминированную патологическим процессом, с поэтапным подключением необходимых звеньев неспецифического и специфического иммунитета.

Благодаря этому препараты класса ЭРБИСОЛ® способны адекватно осуществлять восстановление поврежденных и уничтожение аномальных клеток и тканей, выполняя функции ревизора и реставратора организма, повышать его адаптационные возможности — защитные и приспособительные функции, а при нарушениях иммунологического состояния — способствуют его коррекции, гармонизируя состояние клеточного и гуморального иммунитета, а также ингибируют протекание аутоиммунных и аллергических процессов.

Список использованной литературы

1. Лямина С.В., Малышев И.Ю. Поляризация макрофагов в современной концепции формирования иммунного ответа // *Фундаментальные исследования* — 2014. — № 10 (часть 5). — С. 930-935.
2. Монастырская Е.А., Лямина С.В., Малышев И.Ю. // M1 и M2 фенотипы активированных макрофагов и их роль в иммунном ответе и патологии // *Патогенез*. — 2008. — Т. 6, № 4. — С. 31-39.

3. Грачев А.Н. Гетерогенность и функциональная пластичность макрофагов второго типа активации: автореф. дис. д.б.н: 14.00.14 — Онкология. — М., 2008. — 40 с.
4. Душкин М.И. Макрофаг многоликий и вездесущий // Наука из первых рук. — 2012. — Т. 47, № 5 (47). — С. 26-33.
5. Malgorzata Kloc. Macrophages: Origin, Functions and Biointervention // Springer. — 2017 — С. 320.
6. Сарбаева Н.Н., Пономарева Ю.В., Милякова М.Н. // Макрофаги: разнообразие фенотипов и функций, взаимодействие с чужеродными материалами // Тены и клетки. — 2016. — Т. XI, № 1. — С. 9-17.
7. Николаенко А.Н. Концептуальные подходы в разработке высокоэффективных лекарственных препаратов нового поколения класса «ЭРБИСОЛ» // Фармакологічний вісник. — 1998. — № 6. — С. 68-74.
8. Николаенко А.Н. Анализ антигенов плазматических мембран гепатоцитов регенерирующей печени крыс // Укр. биохим. ж. — 1992. — Т. 64, № 1. — С. 29-35.
9. Николаенко А.Н. Основные направления в создании и внедрении нового лекарственного препарата Эрбисол // Новый украинский медицинский препарат Эрбисол. — К., 1994. — С. 4-9.
10. Бабаева А.Г. Регенерация и система иммуногенеза. — М.: Медицина, 1985. — С. 255.
11. Маянский Д.Н. Клетка Кулфера и система мононуклеарных фагоцитов. — Новосибирск: Наука, 1981. — С. 153.
12. Резник Н. Макрофаг — столп регенерации // Троицкий вариант. — 2013. — № 13 (132). — С. 11.
13. Лазарев К.Л., Сатаева Т.П. Перспективы применения иммуномодуляторов эмбрионального происхождения в качестве ингибиторов феномена эпителиально-мезенхимальной трансформации // Крымский ж. экспериментальной и клинической медицины. — 2012. — № 1-2. — С. 83-85.
14. Николаенко А.Н. Выявление иммуноглобулина G — маркера нормального роста в крови крыс // Укр. биохим. ж. — 1984. — Т. 56, № 2. — С. 128-133.
15. Николаенко А.Н. Физико-химические свойства IgG, характерного для нормального роста // Укр. биохим. ж. — 1984. — Т. 56, № 5. — С. 493-498.
16. Иванов А.П., Короткоурочко В.П. Особенности конформации IgG, характерного для злокачественного роста // В кн: Молек. генетика и биофизика. — К.: Вища школа, 1980. — Вып. 5. — С. 92-97.
17. Базыка Д.А., Гладкий А.В., Корнилина Е.М., Николаенко А.Н. 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 // Вісник фармакології та фармації. — 2009. — № 1. — С. 39-47.
18. Дранник Г.Н., Курченко А.И., Фесенкова В.И. и др. Изучение влияния препаратов класса ЭРБИСОЛ® на продукцию цитокинов мононуклеарами периферической крови здоровых доноров и онкологических больных // Вісник фармакології та фармації. — 2006. — № 7.
19. Дранник Г.Н., Сви́дро Е.В., Курченко А.И. и др. Влияние Эрбисола® Ультрафарм при рецидивирующей герпетической инфекции на продукцию ИЛ-4, ИЛ-10 и экспрессию активационных молекул // Імунологія та алергологія. — 2006. — № 2. — С. 12-15.
20. Николаенко А.Н. Биологически активное средство, способ его производства и препараты на его основе. Патенты Украины № 2163, 2164; Европатенты № 0673652, № 0673653, Патенты США № 08/397287, № 08/397288, России № 2041715, 2041717, Белоруссии № 2039, № 2040, Польши № 173321, № 173302, Болгарии № 61679, № 61680.
21. Николаенко А.Н., Базыка Д.А., Дранник Г.Н. и др. Влияние препаратов класса Эрбисол на продукцию цитокинов и экспрессию поверхностных маркеров клеток крови у здоровых доноров и онкологических пациентов // Евразийский онкологический журнал. — 2016. — Т. 4, № 1. — С. 79-89.
22. Свинцицкий А.С., Дзедман М.И., Козак Н.П. и др. Клинико-иммунологические аспекты применения препарата Эрбисол® в комплексной терапии больных гепатитом // Фармакологічний вісник. — 1999. — № 5 — С. 46-53.
23. Шипулин В.Н., Николаенко А.Н., Фомина А.А., Рейнгард Б.К. Оценка эффективности нового отечественного препарата Эрбисол у больных хроническим гепатитом // Врачебное дело. — 1995. — № 1-2. — С. 55-61.
24. Вовк А.Д., Татьянко Н.В. Опыт лечения Эрбисолом® больных вирусным гепатитом В // Фармакологічний вісник. — 1999. — № 5. — С. 54-57.
25. Дзедман М.И. Препараты класса ЭРБИСОЛ® в терапии вирусных инфекций / М.И. Дзедман, А.Н. Николаенко, Н.А. Дзедман // Современная фармация. — 2012. — № 12. — С. 36-43.
26. Сусак Я.М., Слишко И.И., Петрова Г.В., Лобанов С.Н. Эффективность препарата Эрбисол® в комплексном лечении больных циррозом печени // Укр. ж. екстремальной медицины ім. Г.О. Можая. — 2010. — № 7.
27. Борисенко А.В., Данченко А.Н. Возможности і перспективи застосування препарату Ербісол в терапевтичній стоматології // Новый украинский медицинский препарат Эрбисол. — К., 1994. — С. 22-23.
28. Боднар П.М., Лопушенко Н.І., Ніфонтowa Л.В. Препарат Ербісол у терапії інсулінзалежного цукрового діабету // Фармакологічний вісник. — 1999. — № 2. — С. 23-27.
29. Козосова Л.С., Николаенко А.Н., Коваленко Н.Н. Клинико-иммунологическая эффективность Эрбисола в лечении больных с бронхиальной астмой // Укр. пульмонологический журнал. — 1996. — № 4. — С. 10-17.
30. Дзюблик А.Я., Козосова Л.С., Капитан Г.Б., Демченко Е.Р. Влияние эрбисола на состояние системного и местного иммунитета у больных хроническим обструктивным бронхитом // Провизор. — 1999. — № 2. — С. 44-46.
31. Шалимов С.А., Гладкий А.В., Литвиненко А.А. Метод комплексного лечения больных со злокачественными новообразованиями с применением Эрбисола // Информационное письмо 97-99 «О нововведениях в системе здравоохранения». — Вып. 2 по проблеме «Онкология», Решение ПК МЗ и АМН Украины «Онкология», Протокол № 1 от 05.07.99.
32. Гладкий А.В., Николаенко А.Н., Литвиненко А.А., Базыка Д.А. Эрбисол — препарат сопровождения при регионарной химиотерапии злокачественных опухолей печени // Фармакологічний вісник. — 1999. — № 1. — С. 23-26.
33. Шалимов С.А., Гладкий А.В., Литвиненко А.А. и др. Отдаленные результаты применения Эрбисола® в комплексном лечении злокачественных опухолей // Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л. Шупика. — К., 2002. — С. 768-781.
34. Карпенко Л.Н., Тутов Ю.А., Мельник У.И. Влияние Экстра Эрбисола® на дисфункцию миокарда и дисперсию интервала Q-T у больных с ишемической болезнью сердца // Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л. Шупика. — 2006. — Вып. 15, кн. 1.
35. Карпенко Л.Н., Николаенко А.Н., Каминский А.А., Ломако В.В. Эффективность комплексного воздействия Экстра Эрбисола® на функциональные показатели деятельности головного мозга у лиц пожилого возраста // Мир информационных технологий. — 2010. — № 3-4. — С. 58-60.
36. Карпенко Л.Н., Каминский А.А., Ломако В.В., Мельник У.И. Новый фармакотерапевтический подход к лечению и профилактике ишемического инсульта // Клінічна хірургія. — 2006. — № 8. — С. 37-39.
37. Уніч П.П., Вінчук С.М., Ніколаєнко О.М. Экстра Ербісол® у комплексній терапії хворих на розсіяний склероз // Журнал практичного лікаря. — 2003. — С. 38-46.
38. Максимак Г.И., Чижикевич Ю.В., Смирнов Г.Ю. и др. Клинические аспекты использования препаратов класса «Эрбисол®» в комплексной терапии солидных опухолей // Онкология. — 2010. — Т. 12, № 3. — С. 287-291.
39. Николаенко А.Н., Черемшенко Н.Л., Диденко Г.В. и др. Противоопухолевая активность препаратов класса «Эрбисол®» *in vitro* и *in vivo* // Онкология. — 2011. — Т. 13, № 4. — С. 44-50.
40. Максимак Г.И., Жильчук В.Е., Жильчук А.В. та ін. Ефективність застосування інфузій 5-фторурацилу в поєднанні із препаратами класу «ербісол» і інтерфероном-альфа у лікуванні хворих на дисемінований рак прямої кишки // Вісник наукових досліджень. — 2010. — № 3. — С. 75-77.
41. Максимак Г.И., Жильчук В.Е., Жильчук А.В. и др. Эффективность препарата ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм в комплексном лечении пациентов с метастатическими поражениями печени // Евразийский онкологический журнал. — 2016. — Т. 4, № 3. — С. 696-709.
42. Главацкий О.Я., Данчук С.В., Ахмад Хассан та ін. ЕРБИСОЛ® УЛЬТРАфарм при лікуванні хворих із продовженим ростом гліальних пухлин мозку // Фармакологія та лікарська токсикологія. — 2010. — № 3 (16). — С. 5-70.

Надійшла до редакції 23.05.2018