

М.І. Дземан¹, Н.А. Дземан²,
О.М. Ніколаєнко¹

¹Науково-виробничий центр
ТОВ «ЕРБІС», ПП «Лабораторія
ЕРБІС», м. Київ

² Національний медичний
університет ім. О.О. Богомольця,
м. Київ

НОВІТНЯ ГРУПА ВІТЧИЗНЯНИХ ЕНДОГЕННИХ РЕГЕНЕРАТОРНИХ БІОЛОГІЧНИХ ІМУНОМОДУЛЮЮЧИХ СЕРЕДНИКІВ: ТЕОРІЯ, КЛІНІЧНА ПРАКТИКА ТА ПЕРСПЕКТИВИ

Резюме

На межі третього тисячоліття розроблена Іллею Іллічем Мечниковим теорія фагоцитозу отримала на його батьківщині своє практичне продовження в концепції «маркерів фізіологічного стану клітини». Засадничі ідеї цієї концепції стали основою успішної розробки українським ученим Ніколаєнком О.М. оригінального класу новітніх ендогенних регенераторних біологічних імуномодуючих середників. У 1994 році закінчився довгий шлях наукового пошуку, експериментальних та клінічних випробувань і перший представник класу ендогенних регенераторних біологічних імуномодуючих середників препарат ЕРБІСОЛ® отримав офіційне визнання як регенераторний, гепатопротекторний та імуномодуючий засіб. А у 2001 та 2005 роках до застосування в клінічній практиці були рекомендовані ще два препарати цього класу — ЕРБІСОЛ® Екстра та ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм відповідно. Їх ефективність у комплексній терапії широкого спектра захворювань забезпечується унікальним механізмом корекції стану клітин макрофагального континууму та активацією еволюційно сформованих механізмів пошуку та усунення патологічних змін в органах із формуванням повноцінної імунної відповіді організму. Українські препарати новітнього класу ендогенних регенераторних біологічних імуномодуючих середників сьогодні запатентовано у 20 країнах світу.

Ключові слова

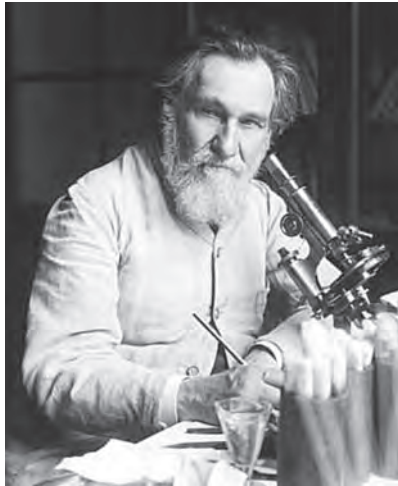
Новітні ендогенні регенераторні біологічні імуномодуючі середники класу «ЕРБІСОЛ®», теорія фагоцитозу І.І. Мечникова, концепція «маркерів фізіологічного стану клітин» Ніколаєнка О.М., «сигнальні молекули» мембранних глікопротеїнів, програмування клітин-сенсорів макрофагального континууму.

До розробки нових високоефективних лікарських препаратів постійно привернута пильна увага світової медичної спільноти. Попри широкий арсенал медпрепаратів, ця проблема залишається актуальною. Невпинний цивілізаційний поступ, високі темпи зміни довкілля зумовлюють появу все нових викликів. Уперше в процесі філогенезу ми зазнаємо цілого комплексу відомих, а то ще й невідомих впливів. Важливість питання відповідності цим викликам можливостей адаптації організму людини зростає. У генезі переважної більшості захворювань все більшу роль відіграють дезадаптивні й дезінтеграційні процеси. Вони реалізують свій патогенетичний вплив на організм людини шляхом зниження його резистентності і порушення репаративно-регенераторних процесів в органах та тканинах. Недосконала та неповноцінна реакція імунної системи є безпосередньою причиною ризику втрати контролю над сталістю клітинного й гуморального

гомеостазу організму. Чим далі, тим більше неспроможність навіть максимально можливого позитивного результату адаптації функціональних систем організму людини позиціонується як фундаментальний предиктор реалізації патогенетичних механізмів. Необхідна для еволюційного процесу постійна невідповідність між умовами зовнішнього середовища та можливостями адаптації організму людини набуває все небезпечнішого характеру. Зумовлена нею патологія влучно визначена як «хвороби цивілізації».

Інтерністи у своїй практичній клінічній діяльності давно відчують потребу лікарських препаратів, спроможних забезпечити відновлення репаративно-регенеративного потенціалу тканин у межах еволюційно сформованих механізмів. За цього принципово важливими є адекватність та узгодженість його відновлення з належною корекцією імунологічних процесів. Відтак пошук засобів з універсальними механізмами впливу на

© М.І. Дземан, Н.А. Дземан, О.М. Ніколаєнко



Мечников Ілля Ілліч – лауреат Нобелівської премії (1908) за внесок у розвиток теорії імунітету

організм людини набув особливої ваги й отримує все більшої популярності. Здійснені в Науково-виробничому центрі «ЕРБІС» (Україна, м. Київ) експериментальні й клінічні дослідження дозволили встановити механізми та динамічні морфофункціональні мікроструктури, які безпосередньо забезпечують належну досконалість взаємодії репаративно-регенеративних та імунологічних процесів організму. Отримані результати дали можливість успішно вирішити проблему отримання ефективного інструменту корекції «фізіологічного стану клітини». Біотехнологічна реалізація цієї ідеї здійснена на засадах спадкоємності відкритих нашим геніальним співвітчизником, нобелівським лауреатом 1908 року Іллею Іллічем Мечниковим фундаментальних закономірностей процесу фагоцитозу й клітинного імунітету та сформованої ним концепції порівняльної еволюційної ембріології.

Початок експериментальним дослідженням, які дали можливість створити новітній клас ендогенних регенераторних біологічних імуномодулюючих середників (ЕРБІС), поклало вивчення загадкового процесу регенерації печінки щурів після часткової гепатектомії. Виявилося, що на наступну добу орган регенерує до 80% вилученої маси. Ретельне вивчення впливу імунної системи на цей процес дозволило виявити появу після резекції антигенів, здатних активувати макрофаги (у печінці — купферівські клітини). Ними виявилися мембранні глікопротеїни гепатоцитів ураженої печінки. Отримання таких антигенпрезентуючих субстратів шляхом гідролізу компонентів морфоплазми та глікокаліксу клітин тваринної ембріональної тканини є «know how» українського вченого О.М. Ніколаєнка і запатентовано у багатьох країнах світу. Застосування в широку клінічну практику препаратів новітнього класу ендогенних регенераторних біологічних імуномодуляторів має вже більше ніж 20-річний досвід. Досягнуте у відновленні репаративно-реге-



Рис. 1. Українські препарати новітнього класу ендогенних регенераторних біологічних імуномодулюючих середників сьогодні запатентовано у 20 країнах світу

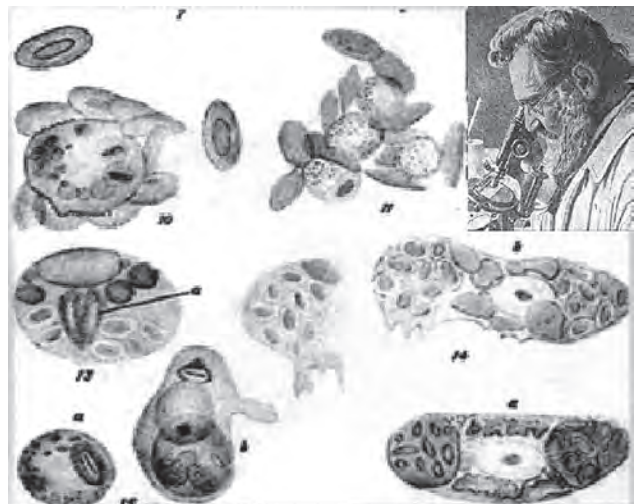


Рис. 2. Ілюстрація до статті І.І. Мечникова про фагоцитоз «Резорбція клітин», переклад публікації в «Annales de l'Institut Pasteur» 1899, т. XIII, стор. 737-769

неративного потенціалу тканин та органів у межах еволюційно сформованих механізмів слід розглядати як спільні здобутки через спадкоємність досягнень багатьох поколінь учених. Здійснення українськими вченими вагомого поступу у вирішенні цієї потреби на межі третього тисячоліття є глибоко символічним та знаковим. Тільки в наш час і українська наукова спільнота отримала можливість творити у власному, хоча ще такому недосконалому та незатишному, але ж у рідному національно-освітньому просторі.

Наприкінці ХХ сторіччя розроблена І.І. Мечниковим теорія фагоцитозу отримує на його батьківщині своє практичне продовження в концепції «маркерів фізіологічного стану клітини» [1-15]. Засадничі ідеї цієї концепції стають основою успішної розробки оригінальної групи новітніх препаратів ЕРБІС. У 1994 році закінчився довгий шлях наукового пошуку, експериментальних та клінічних випробувань і перший представник класу ендоген-

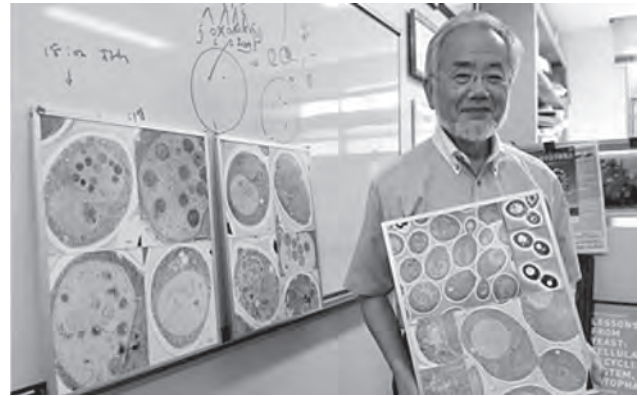


Рис. 3. Схема дослідів І.І. Мечникова

них регенераторних біологічних імуномодуючих середників препарат ЕРБІСОЛ® отримав офіційне визнання як регенераторний, гепатопротекторний та імуномодуючий засіб. А у 2001 та 2005 роках до застосування в клінічній практиці були рекомендовані ще два препарати цього класу — ЕРБІСОЛ® Екстра та ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАФарм відповідно. Теза професора О.М. Безредка «Горизонти, що відкриваються фагоцитозом, безмежні», пророчо проголошена ним у 1926 році в передмові до російського перекладу книги «Історія одної ідеї», присвяченої творчості І.І. Мечникова [16], отримала свій реальний вимір. Зрештою відмітимо, що за весь період часу від здійснених Іллею Іллічем у Месіні перших досліджень і виголошення ним в Одесі в серпні 1883 року [17, 18] і Києві в січні 1884-го [19] знаменитої доповіді «Про цілющі сили організму» аж по сьогоднішній день, до вчення про фагоцитоз постійно була прикута пильна увага дослідників. Світовою спільнотою високо поціновані й подальші досягнення в його розвитку. У 1974 році бельгійський цитолог і біохімік Christian de Duve отримав (разом з Albert Claude та George Emil Palade) Нобелівську премію з фізіології та медицини «за відкриття, що стосуються структурної й функціональної організації клітини». Особистий доробок Крістіана де Дюва — це відкриття лізосом — органел клітини, де безпосередньо здійснюється внутрішньоклітинне перетравлювання. А в 2016 році вже японський учений Yoshinori Ohsumi отримав Нобелівську премію з медицини і фізіології «за відкриття механізмів автофагії». Саме завдяки цьому процесу клітина здатна забезпечити себе будівельним матеріалом, поживними речовинами та



Крістіан Рене де Дюв



Осумі Йосінорі

енергією, необхідними для клітинної відповіді на голод та інші види стресу. Професор Йосінорі Осумі та його послідовники встановили механізми контролю надважливих фізіологічних функцій, пов'язаних із розпадом і переробленням клітинних компонентів. Це відкриття дало сучасну парадигму розуміння фундаментальної важливості автофагії — процесу, при якому внутрішні компоненти клітини доставляються всередину її лізосом (або вакуолей) і піддаються деградації. Завдяки автофагії клітина, зіткнувшись із бактеріями та вірусами, спроможна їх знищити.



Рис. 4. Фагоцитоз бактерії

Сьогодні із впевненістю можемо констатувати, що серед багатьох сформованих у процесі еволюції механізмів і морфофункціональних структур універсальними та надійними щодо забезпечення сталості самоідентифікуючої біологічної інформації організму виявились саме фагоцити [18, 20-24]. Вони феноменально спроможні відновлювати сталість біологічного гомеостазу організму, а за необхідності — поглинати та знищувати будь-які чужорідні частинки. Оскільки фагоцити наявні в кожному органі й тканині, то клітинний рівень і є універсальним щодо виявлення та ліквідації чужорідної біологічної інформації. Залежно від здатності поглинати чужорідні частинки загальноприйнято розрізняти професійні та непрофесійні фагоцити. Відмінною рисою професійних є наявність у них унікальних специфічних молекул (високочутливих

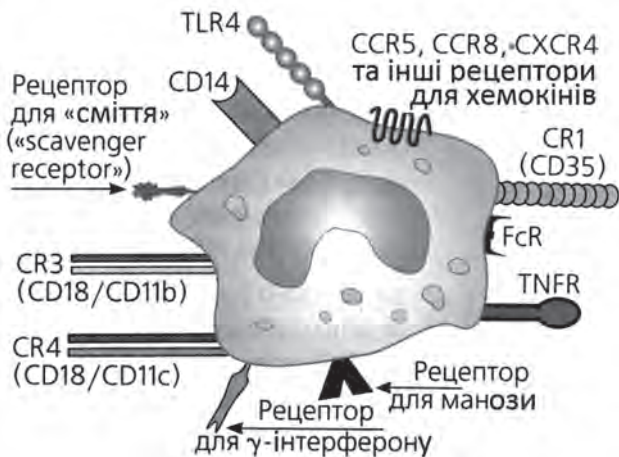


Рис. 5. Рецепторний апарат макрофага

рецепторів), які ефективно виявляють чужорідні об'єкти (наприклад, бактерії, віруси, аномальні клітини тощо). Категорія професійних фагоцитів об'єднує досить широкий спектр клітинних популяцій: моноцити, нейтрофіли, макрофаги, опасисті та дендритні клітини. Проте за певних обставин поглинати аномальні клітини й чужорідні мікроорганізми здатні й лімфоцити, натуральні кілери, епітеліальні, ендотеліальні, паренхіматозні клітини та фібробласти, які віднесені до категорії непрофесійних фагоцитів. Для них, на відміну від професійних, окрім різниці в будові рецепторного апарату, фагоцитоз є неосновною функцією.

Особливими та визначальними сенсорними клітинами організму, які багато в чому визначають повноцінність його реагування на дію пошкоджуючого чинника, є макрофаги (грец. *маκρός* — великий, і *φάγος* — пожирач) [25-28]. Таку назву представникам цього широкого пулу клітин дав сам автор фагоцитарної теорії І.І. Мечников [29, 30]. Їх функціональна активність є дуже багатогранною, й не випадково макрофагальний континуум становить до 10-15% загальної кількості клітин органів людини [31]. Макрофаги безпосередньо забезпечують здійснення репарації клітин та регенерації тканин. В організмі немає надійнішої системи контролю самоідентичності свого біологічного статусу, ніж макрофагальний континуум клітин-сенсорів. Його клітинний пул є основним трансдуктором біологічного сигналу. Відтак макрофаги є ще й важливими інформаційними колекторами. Якість й адекватність

Функції макрофагів

- Секреторна функція (продукують лізоцим, активні форми кисню, інтерферони, компоненти комплементу, пропердин, ІЛ-1, простагландини та різноманітні регуляторні білки).
- Фагоцитоз. Розрізняють два його різновиди: а) без участі антитіл та комплементу, б) з обов'язковою участю антитіл і комплементу.
- Цитотоксична функція — пошкодження клітин-мішеней.
- Участь у процесах резорбції тканин.
- Запуск проліферативних процесів.
- Участь у процесах гемокоагуляції та фибринолізу.
- Участь у регуляції вуглеводного та ліпідного обміну.
- Участь у механізмах реалізації специфічного імунітету шляхом презентації антигенної інформації Т- та В-лімфоцитам і продукування біологічно активних речовин.

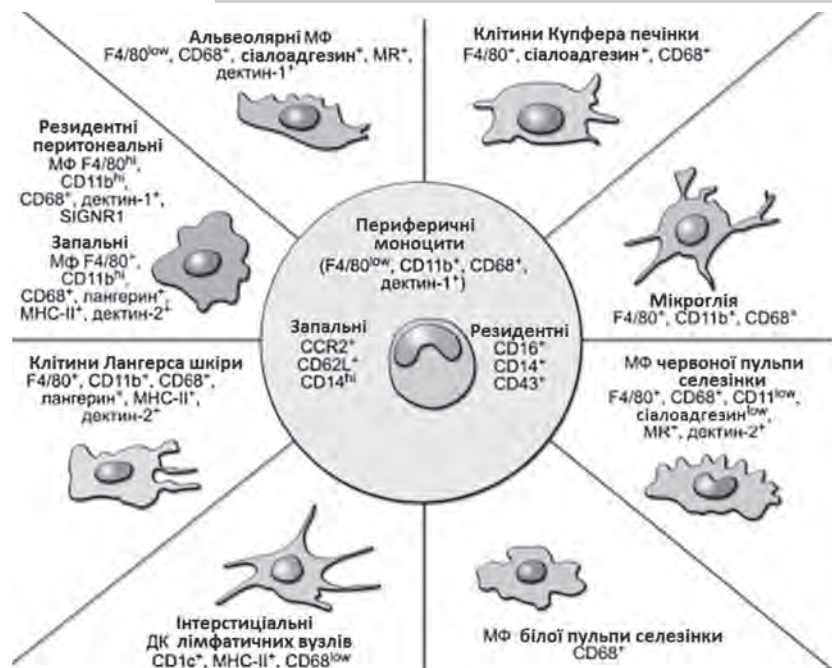


Рис. 6. Різновиди макрофагів

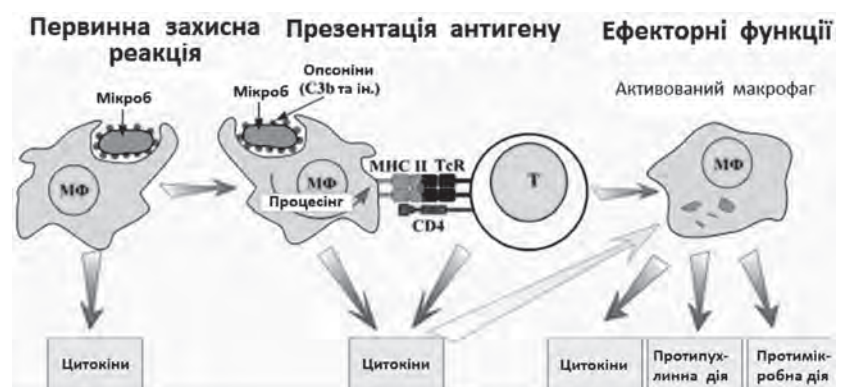


Рис. 7. Активація макрофагів за дії бактеріального чинника

трансдукції ними біологічного сигналу суттєво визначає перебіг захворювань. Порушення функцій макрофагів призводить до розвитку хронічних запалень, автоімунних захворювань, сприяє розвитку й прогресуванню онкологічних захворювань.

За відсутності патологічного процесу макрофаги знаходяться в тканинах у неактивному стані й мають низький рівень споживання кисню та синтезу білка, помірно продукують цитокіни. За цього загальною властивістю широкого пулу клітин-сенсорів макрофагального континууму є їх здатність швидко реагувати на дію стимулів шляхом зміни характеру експресії генів [32]. Відтак, залежно від ступеня зрілості, локалізації та активації антигенами або лімфоцитами, макрофагам властиво набувати певної структурної та функціональної гетерогенності. При цьому відбувається їх диференціація на певні різновиди та значно збільшується вироблення ними цитокінів, хемокінів й інших медіаторів запалення [33]. Процес активації клітин-сенсорів макрофагального континууму зазвичай запускається при запаленні та ушкодженні тканини. Сьогодні встановлено, що для успішного видалення патогену макрофагальні клітини-сенсори різновиду M1 ініціюють адаптивну імунну відповідь за клітинним (Th1) типом, а M2 — за гуморальним (Th2) типом [28, 34]. Надалі Th1-клітини продукують Th1-цитокіни, Th2-клітини — Th2-цитокіни [35]. У свою чергу, Th1-цитокіни (перш за все IFN- γ), діючи на макрофаги, ще більше поляризують їх у бік M1-фенотипу, а Th2-цитокіни (перш за все IL-4 і IL-13) — у бік M2-фенотипу [36, 37]. І таким чином відбувається друга хвиля альтернативного програмування фенотипу макрофагів.

У літературі інформація щодо внутрішньоклітинних механізмів, які визначають поляризацію макрофагів за M1- і M2-фенотипами, досить обмежена. Але відомо, що одним із внутрішньоклітинних ферментів, які беруть участь у поляризації макрофагів, є SH2 — містить інозитол-5-фосфатазу

(SHIP) [38]. На тлі відсутності SHIP спостерігається зрушення в бік M2-фенотипу, що вказує на його важливу роль у процесі програмування макрофагів. АМФК (АМФ-активована протеїнкіназа) також змінює внутрішньоклітинний сигналінг у макрофагах у бік поляризації до протизапального M2-фенотипу [39]. Доведено те, що в класичній поляризації макрофагів за M1-фенотипом значну роль відіграє універсальний чинник транскрипції, який контролює експресію генів імунної відповіді, апоптозу та клітинного циклу (NF κ B) [39].

Згідно із сучасними даними, активні макрофаги є дуже різноманітною популяцією клітин із багато-профільним функціональним фенотипом [40, 41, 42, 43]. Їх розподіл на категорії M1 та M2 є досить зручним, але все ж він значною мірою є умовним і обмежено визначає тільки два крайніх полюси макрофагального континууму. За першого варіанта адаптивної імунної відповіді антигени внутрішньоклітинних мікроорганізмів, M1-фенотип макрофагів та їх прозапальні цитокіни TNF- α , IL-12 і IFN- γ ініціюють трансформацію Th0-клітин у Th1-клітини. Th1-клітинна імунна відповідь спрямована на знешкодження вірусів, бактерій і знищення ракових клітин [26], головним чином за рахунок продукції IFN- γ , який активує бактерицидні та фагоцитуючі властивості макрофагів [36]. А за другого, Th2-гуморального типу — антигени позаклітинних паразитів, M2-фенотип макрофагів та їх протизапальні цитокіни IL-10 і IL-4 потенціюють розвиток Th0-клітин в Th2 [44]. Th2-гуморальна імунна відповідь спрямована на знешкодження позаклітинних бактерій, паразитів і токсинів за рахунок вивільнення значної кількості IL-4, який сприяє активації В-клітин і посиленню продукції антитіл [45]. M2-клітини регулюють активність запальної реакції, сприяють ангіогенезу, репарації клітин та регенерації тканин, пошкоджених при запаленні [36, 37].

Отже, ефекторні клітини фенотипу M1, будучи інтегрованими в імунну відповідь Т-хелперів 1-го типу, сприяють продукції надмірної кількості прозапальних цитокінів, здатних руйнувати мікроби й клітини новоутворень. Макрофаги фенотипу M2, асоційовані з імунною відповіддю Т-хелперів 2-го типу, навпаки, обмежують запальну реакцію. Проте сьогодні вже зрозуміло, що за різних патологічних станів функціональний фенотип макрофагів, які виявляються у вогнищі патології, не завжди вкладається в рамки наведених класифікацій. Ініційовані макрофагами механізми саногенезу характеризуються великою різноманітністю і є надскладними. При цьому, якщо класичний M1-фенотип активованих макрофагів добре описаний у літературі [26, 33, 36, 37, 46, 47], то дані щодо їх M2-фенотипу все ж обмежені та ще й є досить суперечливими [25, 27, 48-50]. Водночас відомий на сьогодні поділ альтернативно активованих M2-макрофагів на 3 групи (M2a, M2b і M2c [28, 33]) вже

Т-хелпери (Th), виділяючи цитокіни, ініціюють проліферацію та диференціювання як Т-, так і В-лімфоцитів. Залежно від цитокінового профілю серед них розрізняють:

- *Th1 (Т-хелпери першого типу), виділяють ІЛ-2 та γ -інтерферон і забезпечують реакції Т-клітинного імунітету проти внутрішньоклітинних бактерій, противірусний, протипухлинний, трансплантаційний імунітет;*
- *Th2 (Т-хелпери другого типу), секретують ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-13 і стимулюють синтез антитіл, сприяють розвитку гуморальної імунної відповіді проти позаклітинних бактерій, їх токсинів, а також утворення ІgЕ-антитіл.*

є дуже важливим. Дані про існування макрофагів із фенотипами таких різновидів дозволяють конкретизувати цілий ряд аспектів формування імунної відповіді (табл. 1).

Таблиця 1. Різновиди M2-фенотипу макрофагів [28, 33]

Різновид Ознаки	M2a	M2b	M2c
Стимули для поляризації	IL-4, IL-13	Імунні комплекси + ЛПС або IL-1 β	IL-10, TGF- β , глюкокортикоїди
Функції	Активация Th2-реакцій, залучення еозинофілів, ріст сполучної тканини	Пригнічення та регуляція запальних й імунних реакцій, активация Th2-реакцій	Ремоделювання, синтез міжклітинного матриксу

Появу макрофагів M2a-фенотипу ініціюють IL-4 та IL-13. Ця генерація макрофагів бере участь в активації реакцій Th2-типу. Зокрема, було доведено те, що M2a-фенотип відіграє важливу роль у саногенезі при гельмінтозах. Клітини цього фенотипу регулюють Th1- і Th2-адаптивні імунні відповіді в бік Th2 (переважно за рахунок пригнічення Th1-реакцій), беруть участь у загоєнні ран і рості сполучної тканини. Вони також сприяють залученню еозинофілів в осередки уражень. M2b-фенотип був описаний при дії імунних комплексів у поєднанні з IL-1 β або ЛПС. Установлено й те, що макрофаги M2b-фенотипу беруть участь у регуляції і пригніченні запальних та імунних реакцій і сприяють активації Th2-реакцій. Поява фенотипу M2c описана на тлі дії IL-10, TGF- β або/і глюкокортикоїдів. Макрофаги цього різновиду активують синтез міжклітинного матриксу й беруть участь у ремоделюванні тканин. Отже, макрофаги M2a- і M2b-фенотипів зазвичай виявляють протизапальну активність. А от макрофагам M2c-фенотипу властива схожість із M1-макрофагами, за винятком того, що замість прозапальних цитокінів вони експресують IL-10. Зрештою, у тканинах одночасно реалізують свій потенціал реакції різних функціональних фенотипів макрофагів із багатопрофільним спектром медіаторів і маркерів. Відтак важливим є їх інтегративний вектор.

У збереженні самоідентифікації біологічної інформації організму принципово є належна взаємодія репаративно-регенераторних та імунних процесів у форматі подвійного контролю: макрофаги певних фенотипів формують відповідні варіанти адаптивних імунних відповідей, а Th1- і Th2-реакції, у свою чергу, продукують цитокіни, які суттєво впливають на подальший вектор диференціювання макрофагальних клітин-сенсорів. При цьому інтегративний формат спрямування адаптивної імунної реакції детермінований саме тканинним мікрооточенням [51-55]. Окрім патоген-асоційованих молекулярних патернів (pathogen-associated molecular patterns — PAMP) [51, 52] на

функціональний стан макрофагів суттєво впливає ще й широкий спектр наявних імуноглобулінів. Наприклад, мембранний білок PD-1 із суперсімейства імуноглобулінів. Він є рецептором, який у нормі експресується на T- і B-лімфоцитах, моноцитах, натуральних кілерах і має дві ліганди — PD-L1 та PD-L2 [54, 55]. Його роль у забезпеченні тканинної толерантності є дуже важливою [56].

У нормі PD-L1 експресується на T- і B-лімфоцитах, дендритних клітинах, макрофагах, ендотеліальних клітинах судин й острівцевих клітинах підшлункової залози, тоді як експресія PD-L2 є характерною лише для макрофагів і дендритних клітин. Відомим є й те, що PD-1 і PD-L2 здатні інгібувати проліферацію T-клітин, викликати їх апоптоз чи енергію, пригнічувати продукцію цитокінів і хемокінів. Вважають, що PD-L2 контролює активацію T-клітин у лімфоїдних органах, тоді як PD-1 пригнічує функцію периферичних T-клітин (рис. 8). Експресію PD-1 також часто виявляють на лімфоцитах, що інфільтрують пухлину. І загалом взаємодія між рецептором PD-1 та його лігандами PD-L1/2 є одним із визначальних чинників пригнічення імунної реакції на пухлинний процес. Тому блокування PD-1 / PD-L1/2 взаємодії вважається перспективною стратегією щодо активації імунної системи та покращення результатів лікування пацієнтів з онкологічною патологією (скажімо, з B-клітинними лімфомами). Тож вихідний рівень активності імуноглобулінів у тканинному мікрооточенні багато в чому може визначати потенціал макрофагального континууму [58].

Враховуючи викладене вище та багатфункціональну спрямованість спектра цитокінів, що реалізують ці процеси, беззаперечною є абсолютна безальтернативність значення сформованої тривалим еволюційним процесом гармонії саморегуляції в організмі взаємодії імунологічних та репаративно-регенераторних процесів. Проте загальновідомо, що особливо чутливою до дії дезадаптивних чинників є саме імунна система. Прояви недосконалості її функціонування можуть бути дуже різноманітними. Тож у сучасній клінічній практиці корек-

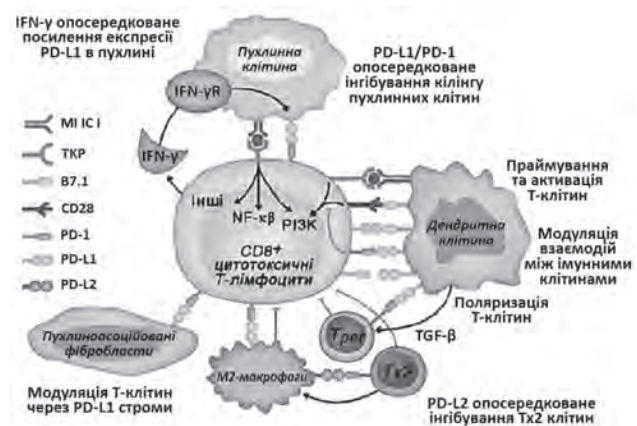


Рис. 8. Роль молекули PD-1 та її лігандів у пригніченні протипухлинного імунітету [56, 57]

Вроджений імунітет (цитокини)

Цитокини – це продукти імунокомпетентних клітин, які самі є їхніми мішенями. Цитокини – «мова клітин».

За функціями вони поділяються на:

- Фактори росту та регенерації – **ІЛ-2, 3, 4, 7, 18, 17 ІЛ-5, 6, 9, G-CSF, M-CSF, GM-CSF, EPO, TGFβ**
- Прозапальні – **ІЛ-1, 6, 8, 12, ІФН α , ІФН γ , ТНФ α , МІФ**
- Протизапальні – **ІЛ-4, 10, 13 і TGFβ, ІФН δ**
- Мобілізаційні та метаболічні – **хемокіни, ІЛ-1, 8, 6**
- Протівірусні, цитотоксичні – **інтерферони, ТНФ α , 6, ІЛ-1, 12**
- Регулюючі імунний процес та ангиогенез – **ІЛ-1, 2, 4, 12, 10, 13**

Прояви недосконалості імунологічної реакції

- Високий рівень прозапальних цитокінів, що здатний викликати пошкодження ендотелію, зростання адгезії лейкоцитів до ендотелію.
- Блокування макрофагів.
- Активація протеаз, арахідонових метаболітів.
- Активація внутрішньосудинного згортання.
- Гарячка, тахіпное, тахікардія, вентиляційно-перфузійні порушення, лактат-ацидоз.

ції імунологічних порушень надається виключно важливого значення. У цьому відношенні моделювання тканинного мікрооточення макрофагального континууму сьогодні викликає неабиякий інтерес [25, 28, 31, 40, 58]. Воно є особливо перспективним щодо підтримки на належному рівні механізмів контролю самоідентичності біологічної інформації та підвищення ефективності комплексної терапії більшості захворювань. Тут важливим є формат реалізації корекції сукупності всіх імуно-метаболічних процесів у межах еволюційно сформованих механізмів адаптації. Водночас потрібно розуміти й те, що домінуючі сьогодні в патогенезі переважної більшості захворювань дезінтеграційні та дезадаптивні процеси реалізують свій патогенетичний вплив, насамперед безпосередньо порушуючи еволюційно сформовані механізми гармонічної взаємодії імунологічних і репаративно-регенераторних процесів.

У з'ясуванні чинників впливу тканинного мікрооточення на макрофагальний континуум важливий поступ здійснено українським ученим-біохіміком О.М. Ніколаєнком. У ході проведення фундаментальних досліджень із вивчення процесів репарації та регенерації він відкрив «нові» антигени, що визначають імуногенність клітин більшості видів гістологічних тканин [1-3]. За своєю структурою це мембранні глікопротеїнові комплекси, які розташовані на поверхні клітин. Ці антигени наявні на всіх клітинах (окрім еритроцитів, які, як відомо, не відновлюються й гинуть при будь-якому пошкодженні). Вивчивши специфіку таких «нових»

антигенів, які визначають імуногенність клітин О.М. Ніколаєнко виділив в їх структурі «сигнальні фрагменти», а мембранні глікопротеїнові комплекси влучно назвав «маркерами фізіологічного стану клітин» [4, 7]. За відсутності патологічного процесу й при нормальному функціональному стані органів і тканин «маркери фізіологічного стану клітин» синтезуються повноцінно. Відповідно вони ідентифікуються імунною системою виключно як досконалі й такі, що відповідають біологічній сталості організму. Однак при патології повноцінність їх синтезу порушується й вони набувають того чи іншого ступеня імуногенності. При цьому білкова частина «маркерів фізіологічного стану клітин» є імунологічно консервативною й універсальною для більшості досліджених тканин багатьох видів тварин, навіть еволюційно далеких один від одного. Вона синтезується всередині клітини на рибосомах і вбудовується в мембрану. А от їх вуглеводно-пептидній частині, тобто «сигнальному фрагменту», властивий широкий діапазон структурної гетерогенності. Глибина його модифікації, з одного боку, безпосередньо залежить від вираженості патологічного процесу, а з іншого — визначає ступінь імуногенності клітини. Ці «маркери фізіологічного стану клітин» є короткоживучими молекулами. Вони через 20-40 хвилин постійно оновлюються та фактично миттєво сигналізують про зміну імуногенності гістологічної тканини, чим суттєво допомагають імунній системі виявляти патологічні процеси. При цьому вуглеводневі ланцюги добудовуються на позаклітинній термінальній ділянці білкової частини (рис. 9). Як відомо, вуглеводневі частини глікопротеїнових комплексів синтезуються за допомогою глікозилтрансфераз — ферментів, що знаходяться в міжклітинному матриксі. Швидкість синтезу вуглеводних ланцюгів є досить високою, оскільки забезпечується широким спектром глікозилтрансфераз, кожна з яких є специфічною до певного моносахариду. При цьому важливою є інтегративна сукупність параметрів навколишнього середовища цих ферментів у міжклітинному матриксі. У нормі ці параметри є оптимальними, а всі глікозилтрансферази працюють із високою швидкістю. При патологічних процесах параметри міжклітинного середовища змінюються й швидкість функціонування трансфераз сповільнюється, а деякі не встигають вбудувати свій моносахарид. Відповідно синтез вуглеводного ланцюга суттєво сповільнюється, а то й обривається. Що вираженішими є патологічні зміни, тим сильніше зрушення параметрів міжклітинного середовища, і, відповідно, більше глікозилтрансфераз, нездатних вбудовувати необхідні моносахариди в структуру мембранного комплексу. Виразені обриви вуглеводних ланцюгів призводять до конформації молекул глікопротеїнових комплексів. Чим вираженіша конформація «сигнальних молекул», тим більшим є ступінь їх



Рис. 9. Схематичне зображення «маркера фізіологічного стану клітин» [5]

імуногенності. Загалом величина всіх цих змін пропорційна ступеню важкості захворювання. Так, наприклад, у злоякісної пухлини кислотність міжклітинного середовища може доходити до рН 4,0, що призводить до повної інактивації переважної більшості глікозилтрансфераз. Мембранні глікопротеїнові комплекси в такому випадку є абсолютно «голими» і практично представлені однією білковою частиною, що призводить до високої імуногенності таких молекул.

Першими на зміну імуногенності клітин реагують фагоцити. Швидкість їх реакції визначається спектром наявних рецепторів. Послідовність і часова черговість їх така. Професійні (макрофаги) реагують вже через 10-15 хвилин. Непрофесійні — натуральні й Т-кілери (CD3-/16+56+/ і CD3+/16+56+/) через 6-8 годин і 2-3 доби відповідно. Реально ця послідовність є чітко детермінованою. І спочатку клітини макрофагального континууму запускають процеси автофагії, репарації та регенерації ураже-

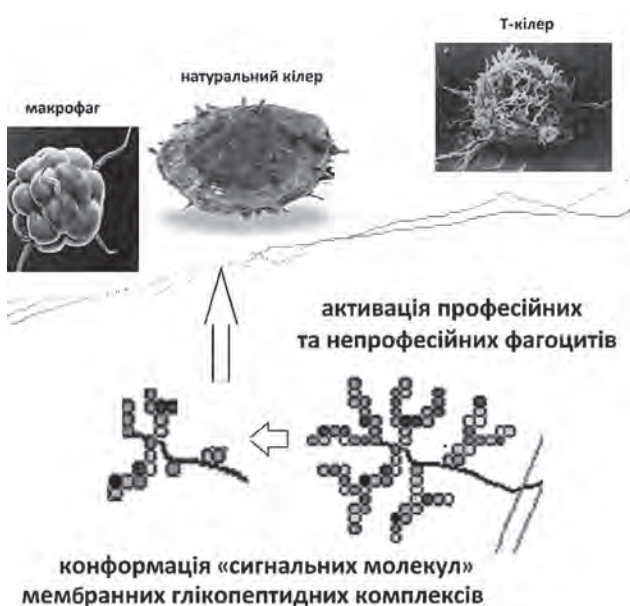


Рис. 10. Адаптивна реакція на зміну імуногенності клітин

ної тканини (рис. 10). Якщо незворотно пошкоджені клітини не піддаються відновленню протягом 6 годин, то макрофаги їх фагоцитують та через систему медіаторів активують на їх знищення натуральні кілери. Якщо порушення є настільки вираженими і чисельними, що й вони неспроможні їх подолати, то починає формуватись специфічна адаптивна імунна відповідь (див. рис. 11) і до ліквідації залучаються вже Т-кілери.

Отже, на перших етапах вищеперераховані імунокомпетентні клітини вродженого та набутого імунітету, що активовані «маркерами фізіологічного стану клітин», одночасно ініціюють і контролюють репарацію пошкоджених клітин та регенерацію тканини органів. Макрофаги, здійснюючи антигенпрезентуючу функцію, безпосередньо запускають весь каскад імунометаболічних процесів. Надалі детерміновано відбувається активація більшості імунокомпетентних клітин, які відповідальні за здійснення того чи іншого різновиду специфічного імунітету.

Таким чином, окрім активації неспецифічного імунітету «маркери фізіологічного стану клітин», сприяють формуванню повноцінної специфічної адаптивної імунної відповіді. При цьому, згідно з аналізом експресії специфічних антигенів лейкоцитів, переважно активуються Т-хелпери й Т-кілери клітинного імунітету [14]. У разі автоімунних та алергічних процесів, активізуються й Т-супресори, що супроводжується пригніченням В-лімфоцитів гуморального імунітету [5]. У пацієнтів із дефіцитом гуморального імунітету активуються Т-хелпери і В-лімфоцити [5]. Так «маркерами фізіологічного стану клітин» у межах еволюційно сформованих механізмів саногенезу коригується стан імунної системи [4, 6].

Таким чином, усе наведене вище переконливо свідчить про те, що макрофагальний континуум клітин-сенсорів заслуговує найсерйознішої уваги і є дуже привабливим щодо перспективи ефектив-

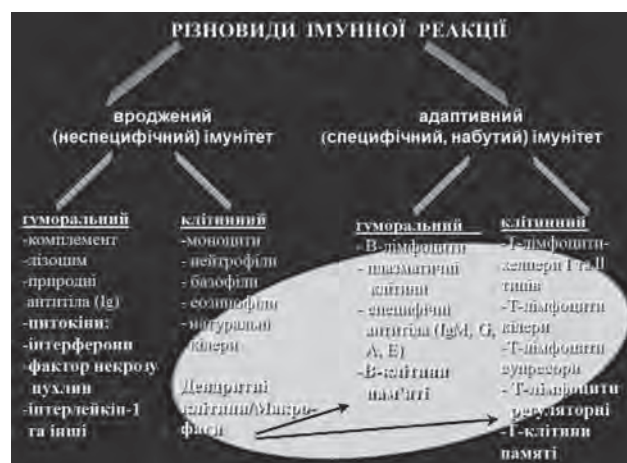


Рис. 11. Взаємодія професійних та непрофесійних фагоцитів за формування адаптивної імунної реакції при дії препаратів класу «ЕРБІСОЛ®»

ної терапевтичної корекції порушень, які виникають при найрізноманітніших захворюваннях. При цьому фундаментальним є розуміння закономірностей функціонування організму як системи, що здатна до самоорганізації. Тобто у цьому випадку принциповим є неухильне дотримання принципу здійснення саме виключно коригуючого впливу на контролюючі системи й механізми визначення й підтримання біологічної сталості організму, репарації клітин і регенерації тканин. Їх безпосередня ізольована активація та імуностимуляція є зовсім не доцільними. Експериментальні дослідження та клінічна практика свідчать про те, що злагодженість взаємодії тонких механізмів збереження біологічної сталості для репаративно-регенераторного відновлення уражених тканин може бути належно забезпечена тільки за функціонування організму в межах загальноадаптивних реакцій на високих рівнях реактивності з належним саногенетичним потенціалом [59-63]. Цікавим є й те, що за таких реакцій (див. табл. 2) моноцити (а саме вони є макрофагальним континуумом крові) знаходяться в межах від 4 до 7% від загальної кількості лейкоцитів.

Розроблена О.М. Ніколаєнко біотехнологія отримання «маркерів фізіологічного стану клітин» із тваринних тканин в яких проходять процеси не властиві для нормального стану та виділення «сигнальних фрагментів» із імуногенними властивостями - далі «сигнальних молекул» [7] зробила перспективу адекватної корекції порушень репаративно-регенераторного процесу, які виникають при найрізноманітніших захворюваннях, реальністю клінічної медицини. Слід наголосити ще й на тому, що наявні в розроблених препаратах класу «ЕРБІСОЛ®» «сигнальні молекули» мають низьку молекулярну масу (менше ніж 10,0 кДа). Тож вони не здатні самостійно спричиняти специфічну імунну реакцію, а проявляють виражену дію тільки як природний ад'ювант. Тобто вони здатні проявляти свій коригуючий вплив тільки за наявності специфічного подразника (антиген, інфекція, вакцина тощо). Тільки таким чином вони реалізують свій

саногенетичний потенціал і сприяють ефективному становленню специфічного імунітету й належному формуванню імунологічної пам'яті. За відсутності патології чи пов'язаного з нею антигену вже на 2-3-ю добу після введення препарату «тестування» біологічної самоідентичності організму без будь-яких негативних проявів припиняється. Ініційована «сигнальними молекулами маркерів фізіологічного стану клітин» активність імунокомпетентних клітин нормалізується. Таким чином, препарати класу «ЕРБІСОЛ®» спроможні реалізувати свій саногенетичний потенціал тільки за наявності патологічних порушень на рівні клітин, тканин та органів, а в здоровому організмі «сигнальні молекули маркерів фізіологічного стану клітин» є практично бездіяльними. Для здорового організму вони гарантовано безпечні й не здатні спричиняти побічних ефектів чи лікарських отруєнь при передозуванні або тривалому застосуванні. Відтак їх перспектива як профілактичних засобів є далекосяжною.

Важливим є й те, що на сьогодні новітній клас ендогенних регенераторних імуномодуючих середників представлений вже трьома препаратами — ЕРБІСОЛ® Екстра, ЕРБІСОЛ® та ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм. Це дозволяє інтерністам здійснювати в клінічній практиці диференціальний адаптивно-коригуючий вплив на взаємодію імунологічних і репаративно-регенераторних процесів.

В основі препаратів класу «ЕРБІСОЛ®» лежить небілковий комплекс природних органічних сполук негормональної природи, виділених з ембріональних клітин тваринної тканини. У своєму складі вони містять низькомолекулярні специфічні «сигнальні» молекули, виділені з «маркерів фізіологічного стану клітин», які активізують природні, еволюційно сформовані механізми пошуку та усунення патологічних змін в органах і тканинах. Вони сприяють формуванню повноцінної імунної відповіді організму. 1 мл препаратів класу «ЕРБІСОЛ®» містить комплекс природних небілкових низькомолекулярних органічних сполук негормонального походження, отриманих із тваринної ембріональної тканини, олігопептиди та глікопептиди (загалом 0,07-1,0 мг), нуклеотиди, амінокислоти. Допоміжні речовини: розчин 0,9% натрію хлориду ізотонічного. Такий підхід дозволив зробити сигнальні ділянки «маркерів фізіологічного стану клітин» основою лікарських препаратів класу «ЕРБІСОЛ®» [6]. Фармакологічна активність препаратів новітнього класу «ЕРБІСОЛ®» визначається гармонічною активацією клітин макрофагального континууму, натуральних і Т-кілерів, які запускають еволюційно сформовані контролюючі системи організму, що безпосередньо відповідають за пошук та усунення патологічних змін.

Таблиця 2. Градація лейкограми загальноадаптивних реакцій організму [64]

Потенціал ЗАРО	Патогенетичний потенціал	Саногенетичний потенціал		
		Тренування	Спокійна активація	Підвищена активація
Лейкограма				
Лейкоцити	більше ніж 8×10^9 /л або менше ніж 4×10^9 /л	$4 \cdot 8 \times 10^9$ /л	$4 \cdot 8 \times 10^9$ /л	$4 \cdot 8 \times 10^9$ /л
Лімфоцити	менше ніж 21% або більше ніж 45%	21-27%	28-33%	34-40% (45%)
Сегментоядерні	більше ніж 68% або менше ніж 50%	61-67%	55-60%	55-50%
Паличкоядерні	5% і більше	1-4%	1-4%	1-4%
Базофільні	більше ніж 1%	не більше ніж 1%	не більше ніж 1%	не більше ніж 1%
Еозинофільні	0 та більше ніж 6%	1-6%	1-6%	1-6%
Моноцити	менше ніж 4% або більше ніж 7%	4-7%	4-7%	4-7%

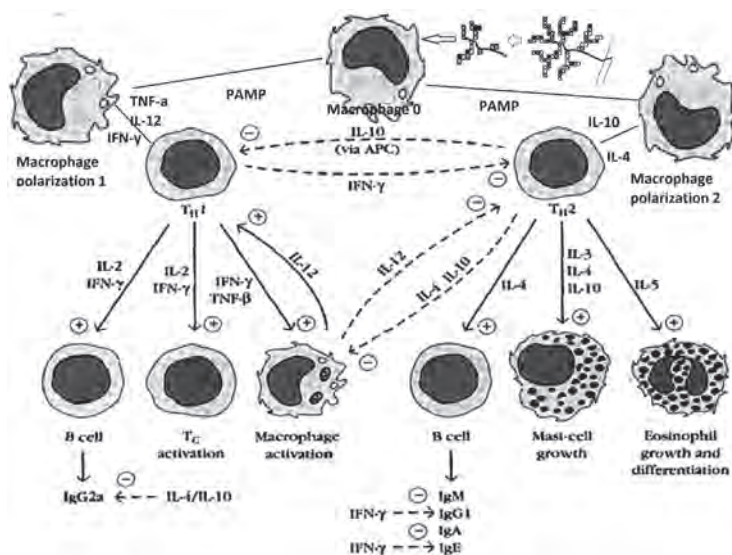


Рис. 12. Алгоритм становлення адаптивного специфічного імунітету при дії препаратів класу «ЕРБІСОЛ®» за наявності в тканинному мікрооточенні патоген-асоційованих молекулярних патернів (PAMP)

Примітка: --- гальмівна дія, — активуюча дія.

Експериментальними дослідженнями доведено, що ендogenous регенераторні біологічні імуномодулюючі середники не мають токсичного впливу при ентеральному, парентеральному та дермальному введенні протягом шести місяців, і, відповідно до критеріїв, ЛД₅₀ відноситься до IV класу безпечних препаратів (більше ніж 20000 мг/кг) [4, 5]. Вони також не мають кумулятивних властивостей, алергізуючого, канцерогенного і тератогенного ефектів [4, 5].

Розроблені на батьківщині автора фагоцитарної теорії, нобелівського лауреата Іллі Ілліча Мечникова препарати новітнього класу «ЕРБІСОЛ®» завдяки оригінальному механізму дії дають унікальну можливість гармонічно ініціювати реалізацію основних функцій фагоцитів у дійсності клінічної практики. Цей унікальний ефект досягається завдяки повноцінності забезпечення антигенпрезентуючої спроможності фагоцитів та цілеспрямованого коригування детермінованого патологічним процесом диференціювання макрофагів. За цього успішно реалізоване в дії препаратів ЕРБІСОЛ®, ЕРБІСОЛ® Екстра та ЕРБІСОЛ® УЛЬТРАфарм поєднання різних співвідношень потенціалу ініціації імуномодулюючого ефекту та контрольованої активації процесів репарації та регенерації суттєво розширює терапевтичні можливості. Важливим є те, що їх застосування в клінічній практиці дає можливість уникнути поліпрагмазії. У практичних лікарів новітній клас ендogenous регенераторних біологічних середників в сьогодення вже отримав репутацію ревізора та ефективного реставратора пошкоджених органів і тканин організму. Широта спектра захворювань, у комплексній терапії яких вони вже застосовують-

ся в широкий клінічний практиці, вражає. Вона визначена унікальним механізмом корекції стану клітин-сенсорів макрофагального континууму та активацією еволюційно сформованих механізмів пошуку та усунення патологічних змін в органах із формуванням повноцінної імунної відповіді організму [65]. Висока ефективність застосування препаратів класу «ЕРБІСОЛ®» у комплексній терапії широкого спектра захворювань переконливо продемонстрована в численних дослідженнях [66-72].

Відтак перспективність подальшої розробки новітньої групи вітчизняних препаратів класу «ЕРБІСОЛ®» не викликає жодних сумнівів, а їх застосування для цільового програмування макрофагів у комплексній терапії найширшого кола захворювань є настійною проблемою сучасної клінічної медицини. Особливий інтерес становить застосування перепрограмування макрофагів у клінічній практиці клітинної терапії. Сьогодні вже зрозуміло,

що при її здійсненні вирішити належним чином проблему відтворення ураженої тканини не вдається насамперед через неможливість належним чином реалізувати потенціал стовбурових клітин. За цього відмітимо, що зрештою стовбурові клітини практично завжди наявні в організмі. Зазвичай різноманітні патологічні стани, вікові зміни зумовлюють суттєве зниження їх кількості в організмі, але, як правило, вони не зникають й постійно наявні в усіх органах. Таким чином, перспектива перепрограмування макрофагального континууму клітин щодо створення сприятливих передумов для цільового макромасштабування програми ембріогенезу і відтворення будь-якої із 250 специалізованих тканин дорослого організму людини є дуже привабливою.



Список використаної літератури

1. Николаенко А.Н. Выявление иммуноглобулина G характерного для нормального роста в крови крыс / А.Н. Николаенко // Укр. биохим. журнал. — 1984. — Т. 56, № 2. — С. 128-133.
2. Николаенко А.Н. Физико-химические свойства IgG характерного для нормального роста / А.Н. Николаенко // Укр. биохим. журнал. — 1984. — Т. 56, № 5. — С. 493-498.
3. Николаенко А.Н. Анализ антигенов плазматических мембран гепатоцитов регенерирующей печени крыс / А.Н. Николаенко // Укр. биохим. журнал. — 1992. — Т. 64, № 1. — С. 29-35.
4. Николаенко А.Н. Основные направления в создании и внедрении нового лекарственного препарата Эрбисол / А.Н. Николаенко // Новый украинский препарат Эрбисол: программа и тезисы докладов. — К., 1994. — С. 4-9.
5. Николаенко А.Н. Концептуальные подходы в разработке высокоэффективных лекарственных препаратов нового поколения класса «Эрбисол» / А.Н. Николаенко // Фармакологічний вісник. — 1998. — № 6. — С. 69-74.
6. Николаенко А.Н. Новый высокоэффективный лекарственный препарат — ЭРБИСОЛ® / А.Н. Николаенко // Российский конгресс «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО». — М., 1998. — С. 390.
7. Николаенко А.Н. Патент Украины № 2163, 2164; Международные заявки РСТ/UA 93/00003, РСТ/UA93/00004, Европатенты № 0673652, № 0673653, Патенты США № 08/397287, № 08/397288, России № 2041715, 2041717, Белоруссии № 2039, № 2040, Польши № 173321, № 173302, Болгарии № 61679, № 61680.
8. Дранік Г.М. Дослідження впливу препаратів Ербісолу® на функціональну активність Т-хелперів II типу за продукцією Іл-4 та Іл-10 in vitro / Г.М. Дранік, В.Й. Фесенкова, В.Е. Дряньська, В.С. Папакіна, О.М. Ніколаєнко, О.В. Назар // Лікарська справа. — 2003. — № 3-4. — С. 113-117.
9. Фесенкова В.Й. Дослідження in vitro впливу препаратів Ербісол на продукцію інтерлекіну-2 та гамма-інтерферону Т-хелперами I типу здорових донорів / В.Й. Фесенкова, Г.М. Дранік, В.Е. Дряньська, В.С. Папакіна, С.М. Ващенко // Лабораторна діагностика. — 2003. — № 2. — С. 37-40.
10. Дранник Г.Н. Влияние Эрбисола® Ультрафарм при рецидивирующей герпетической инфекции на продукцию ИЛ-4, ИЛ-10 и экспрессию активационных молекул / Г.Н. Дранник, Е.В. Сви́дро, А.И. Курченко, Л.Н. Вагалик, В.И. Фесенкова // Иммунология та алергологія. — 2006. — № 1. — С. 45-47.
11. Дранник Г.Н. Изучение влияния препаратов класса Эрбисол® на продукцию цитокинов мононуклеарами периферической крови здоровых доноров и онкологических больных / Г.Н. Дранник, А.И. Курченко, В.И. Фесенкова, И.С. Дягель, Е.М. Корнилина, А.Н. Николаенко, А.В. Гладкий // Вісник фармакології та фармації. — 2006. — № 7. — С. 29-32.
12. Дранник Г.Н. Влияние препарата ЭРБИСОЛ® УЛЬТРАФАРМ на продукцию цитокинов у больных рецидивирующей герпетической инфекцией / Г.Н. Дранник, А.И. Курченко, В.И. Фесенкова, А.Н. Николаенко // Сучасні інфекції. — 2007. — № 4. — С. 94-98.
13. 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 / Д.А. Базыка, А.В. Гладкий, Е.М. Корнилина, А.Н. Николаенко // Вісник фармакології та фармації. — 2009. — № 1. — С. 39-47.
14. 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.
15. Кащенко И.Н. Влияние препарата Эрбисол® Ультрафарм на продукцию ФНО-α, ИЛ-12 и ИФН-γ у женщин с рецидивирующей герпетической инфекцией / И.Н. Кащенко, Г.Н. Дранник, Е.В. Сви́дро, А.И. Курченко // Иммунология та алергологія. — 2013. — № 3. — С. 93-96.
16. Безредка А. История одной идеи. Творчество Мечникова / А. Безредка, пер. А.Л. Ясной с франц. (Besreidkia A., Histoire d'une idee, Paris, 1921). — Харьков: изд. «Научн. мысль», 1926. — 102 с.
17. Мечников И.И. Доповідь «О целебных силах организма». Прот. VII съезда естествоиспытателей и врачей, Одесса, 1883, с. 21-22.
18. Мечников И.И. Сорок лет искания рационального мировоззрения / И.И. Мечников. — М.: Госиздат, 1925. — 124 с.
19. Мечников И.И. Доповідь «О предохранительной роли фагоцитов». Прот. заседания «Общества Киевских врачей» // Рус. мед. — 1884. — № 6. — С. 45-46.
20. Маянский Д.Н. Клетки Купфера и система мононуклеарных фагоцитов / Д.Н. Маянский. — Н.: «Наука», 1981. — 153 с.
21. Ройт А. Основы иммунологии: Пер. с англ. / А. Ройт — М.: Мир, 1991. — 328 с.
22. Плейфэр Дж. Наглядная иммунология: Пер. с англ. [Текст] / Дж. Плейфэр. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1998. — 96 с.
23. Тотолян А.А. Клетки иммунной системы / А.А. Тотолян, И.С. Фрейдлин. — СПб.: Наука, 2000. — 231 с.
24. Дранник Г.Н. Введение в клиническую иммунологию (Илье Ильичу Мечникову — посвящается): пособие для студентов, интернов, иммунологов-аллергологов / Г.Н. Дранник, А.Г. Дранник. — К.: Юстон, 2015. — 200 с.
25. Cassol E. M1 and M2a Polarization of Human Monocyte-Derived Macrophages Inhibits HIV-1 Replication by Distinct Mechanisms / E. Cassol, L. Cassetta, Ch. Rizzi et al. // The Journal of Immunology. — 2009. — Vol. 182. — № 10. — P. 6237-6246.
26. Caillou B. Tumor-associated macrophages (TAMs) form an interconnected cellular supportive network in anaplastic thyroid carcinoma / B. Caillou, M. Talbot, U. Weyemi, et al. // PLoS ONE. — 2011. — Vol. 6 (7). — e22567.
27. Vereyken E.J.F. Classically and alternatively activated bone marrow derived macrophages differ in cytoskeletal functions and migration towards specific CNS cell types / E.J.F. Vereyken, P.D.A.M. Heijnen, W. Baron, et al. // Journal of Neuroinflammation. — 2011. — Vol. 8. — P. 58.
28. Лямина С.В. Поляризация макрофагов в современной концепции формирования иммунного ответа / С.В. Лямина, И.Ю. Малышев // Фундаментальные исследования. — 2014. — № 10 (часть 5) — С. 930-935
29. Jean-Marc Cavaillon. The historical milestones in the understanding of leukocyte biology initiated by Elie Metchnikoff // Journal of Leukocyte Biology. — 2011. — Vol. 90, № 3. — P. 413-424.
30. Arthur M. Silverstein. Ilya Metchnikoff, the phagocytic theory, and how things often work in science // Journal of Leukocyte Biology. — 2011. — Vol. 90, № 3. — P. 409-410.
31. Hume D.A., Ross I.L., Himes S.R., Sasmono R.T., Wells C.A., and Ravasi T. The mononuclear phagocyte system revisited // J. Leukoc. Biol. — 2002. — № 72. — P. 621-627.
32. Lang R., Patel D., Morris J.J., Rutschman R.L., Murray P.J. Shaping gene expression in activated and resting primary macrophages by IL-10 // J. Immunol. — 2002. — № 169. — P. 2253-2263.
33. Martinez F.O., Sica A., Mantovani A., Locati M. Macrophage activation and polarization // Front. Biosci. — 2008. — № 1 (13). — P. 453-461.
34. Татарко С.В. Содержание маркерных цитокинов Th1- и Th2-лимфоцитов в периферической крови при остром и хроническом воспалении / С.В. Татарко // Світ медицини та біології. — 2014. — № 4 (46). — С. 153-156.
35. Oosterhout, A.J.M. Th1/Th2 paradigm: not seeing the forest for the trees? / A.J.M. Oosterhout, A.C. Motta // Eur. Respir. J. — 2005. — Vol. 25. — P. 591-593.
36. Mantovani A. The chemokine system in diverse forms of macrophage activation and polarization / A. Mantovani, A. Sica, S. Sozzani, et al. // Trends Immunol. — 2004. — Vol. 25. — P. 677-686.
37. Mantovani A. Macrophage diversity and polarization: in vivo veritas // Blood. — 2006. — Vol. 108 (2). — P. 408-409.
38. Sly L.M., Ho V., Antignano F., Ruschmann J., Hami Iton M., Lam V., Rauh M.J., Krystal G. The role of SHIP in macrophages // Front Biosci. — 2007. — № 1(12). — P. 2836-2848.
39. Saccani A., Schiopio T., Porta C., Biswas S.K., Nebuloni M., Vago L., Bottazzi B., Colombo M.P., Mantovani A., and Sica A. p50 Nuclear Factor-KB Overexpression in Tumor-Associated Macrophages Inhibits M1 Inflammatory Responses and Antitumor Resistance // Cancer Res. — 2006. — № 66 (23). — P. 11432-11440.
40. Goldmann O., von Kockritz-Blickwede M., Holtje C., Chhatwal G.S., Jeffers R., and Medina E. Transcriptome Analysis of Murine Macrophages in Response to Infection with Streptococcus pyogenes Reveals an Unusual Activation Program // Infect and Immun. — 2007. — P. 4148-4157.
41. Zeyda M., Farmer D., Todoric J., Aszmann O., Speiser M., Györi G., Zlabinger G., Stulnig T.M. Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production // Int. J. Obes. (Lond). — 2007. — № 31 (9). — P. 1420-1428.
42. Umemura N., Saio M., Suwa T., Kitoh Y., Bai J., Nonaka K., Ouyang G.F., Okada M., Balazs M., Adany R., Shibata T., Takami T. Tumor-infiltrating myeloid-derived suppressor cells are pleiotropic-inflamed monocytes/macrophages that bear M1- and M2-type characteristics // J. Leukoc. Biol. — 2008. — № 83 (5). — P. 1136-1144.
43. Chan G., Bivins-Smith E.R., Smith M.S., Smith P.M., Yurochko A.D. Transcriptome analysis reveals human cytomegalovirus reprograms monocyte differentiation toward an M1 macrophage // J. Immunol. — 2008. — № 181(1). — P. 698-711.

44. Sieling P.A. Immunosuppressive roles for IL-10 and IL-4 in human infection. In vitro modulation of T cell responses in leprosy / P.A. Sieling, J.S. Abrams, M. Yamamura, et al. // *J. Immunol.* — 1993. — Vol. 150 (12). — P. 5501-5510.
45. Janeway C.A. Immunobiology. The immune system in health and disease / C.A. Janeway, P. Travers, M. Walport, M. Shlomchik // Garland Science Publishing. — 2005. — 320 p.
46. Fritz J. M1 and M2 Macrophage activation. Azithromycin alters macrophage phenotype / J. Fritz, B.S. Murphy, V. Sundareshan et al. // *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* — 2008. — Vol. 61 (3). — P. 554-560.
47. Napolitano M. Phospholipase A2 mediates apolipoprotein-independent uptake of chylomicron remnant-like particles by human macrophages / M. Napolitano, H.S. Kruth, E. Bravo // *International Journal of Vascular Medicine.* — 2012. — Vol. 2012 — P. 501954.
48. Hoffman S.M. Helicobacter infection alters the phenotype and inflammatory response of mouse intestinal muscle macrophages / A thesis submitted in partial fulfillment of the requirements for the degree Master of Science // Kansas state university. — Kansas, USA, 2008. — 95 p.
49. Mills, C.D. M-1/M2 macrophages and the Th1/Th2 paradigm / C.D. Mills, K. Kincaid, J.M. Alt, et al. // *The Journal of Immunology.* — 2000. — Vol. 164 (12). — P. 6166-73.
50. Kreider T. Alternatively activated macrophages in helminth infections / T. Kreider, R.M. Anthony, Jr. J.F. Urban, W.C. Gause // *Curr. Opin. Immunol.* — 2007. — Vol. 19 (4). — P. 448-453.
51. Осипчук Д.В. Активация Толл-подобных рецепторов у повноцінній імунній відповіді / Д.В. Осипчук, Б.В. Донської, В.П. Чернишов // *Перинатологія та педіатрія.* — 2014. — № 1 (57). — С. 68-73.
52. Абатуров А.Е. Молекулярные механизмы неспецифической защиты респираторного тракта: распознавание патоген-ассоциированных молекулярных структур / А.Е. Абатуров // *Здоровье ребенка.* — 2006. — № 2 (2). — С. 87-92.
53. Лямина С.В. Особенности фагоцитарной и миграционной активности альвеолярных макрофагов M1 и M2 фенотипов [Текст] / С.В. Лямина, Т.Ю. Веденикин, С.В. Круглов, Ш.Л. Шимшелашвили, О.П. Буданова, И.Ю. Малышев // *Фундаментальные исследования.* — 2011. — № 11. — С. 536-539.
54. Scott D.W., Gascoyne R.D. The tumour microenvironment in B cell lymphomas // *Nature Reviews Cancer.* — 2014. — 14 (8). — P. 517-534.
55. Francisco L.M., Sage P.T., Sharpe A.H. The PD-1 pathway intolerance and autoimmunity // *Immunol. Rev.* — 2010. — 236. — P. 219-242.
56. Ghiotto M., Gauthier L., Serriani N. et al. PD-L1 and PD-L2 differ in their molecular mechanisms of interaction with PD-1 // *Int. Immunol.* — 2010. — 22 (8). — P. 651-660.
57. Крячок І.А. Блокування PD-1/PD-L1/2 шляхів — перспективна стратегія лікування пацієнтів із В-клітинними лімфомами (огляд літератури) / І.А. Крячок, О.І. Новосад, Н.М. Храновська, Н.М. Свергуз, К.С. Філоненко, Я.А. Степанішина, І.Б. Титоренко, Т.В. Каднікова, Т.В. Скрипечко // *Клиническая онкология.* — 2015. — № 1 (17). — С. 44-46.
58. Сахаров В.Н. Роль различных фенотипов макрофагов в развитии заболеваний человека / В.Н. Сахаров, П.Ф. Литвицкий // *Вестник Российской Академии Медицинских Наук.* — 2015. — № 1. — С. 26-31.
59. Гаркави Л.Х. Адаптационные реакции и резистентность организма / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, М.А. Уколова. — Ростов на Дону: Изд-во Ростовск. Ун-та, 1990. — 224 с.
60. Гаркави Л.Х. Антистрессорные реакции и активационная терапия. Реакция активации как путь к здоровью через процессы самоорганизации / Л.Х. Гаркави, Е.Б. Квакина, Т.С. Кузьменко. — М.: «Имедис», 1998. — 656 с.
61. Дзедман М.І. Загальноадаптивні реакції — критерій резистентності та реактивності організму в практиці лікаря-інтерніста / М.І. Дзедман // *Сучасні інфекції.* — 2003. — № 2. — С. 103-105.
62. Гаркави Л.Х. Активационная терапия / Л.Х. Гаркави // *Ростов н/Д: Изд-во Рост. Ун-та, 2006.* — 256 с.
63. Дзедман М.І. Загальноадаптивні реакції організму в клініці внутрішніх захворювань: доцільність та можливості їх корекції / М.І. Дзедман // *Науковий вісник Національного Медичного університету ім. О.О. Богомольця.* — 2008. — № 3. — С. 106-117.
64. Удосконалення методики визначення та корекції загальноадаптивних реакцій організму: методичні рекомендації / ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України» та Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця. — К., 2015. — 32 с.
65. Матеріали досліджень препаратів класу Ербіс [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.erbisol.com.ua/publications.php?id=5&idlink=0&lang=rus&idleft=0> (див. підрозділ «Від автора» та «Імунологія»).
66. Матеріали досліджень препаратів класу Ербіс [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.erbisol.com.ua/publications.php?id=5&idlink=0&lang=rus&idleft=0> (див. підрозділ «Терапія», «Кардіологія», «Пульмонологія» та «Гастроентерологія»).
67. Матеріали досліджень препаратів класу Ербіс [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.erbisol.com.ua/publications.php?id=5&idlink=0&lang=rus&idleft=0> (див. підрозділ «Хірургія»).
68. Матеріали досліджень препаратів класу Ербіс [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.erbisol.com.ua/publications.php?id=5&idlink=0&lang=rus&idleft=0> (див. підрозділ «Ендокринологія»).
69. Матеріали досліджень препаратів класу Ербіс [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.erbisol.com.ua/publications.php?id=5&idlink=0&lang=rus&idleft=0> (див. підрозділ «Імунореабілітація»).
70. Матеріали досліджень препаратів класу Ербіс [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.erbisol.com.ua/publications.php?id=5&idlink=0&lang=rus&idleft=0> (див. підрозділ «Інфекційні хвороби»).
71. Матеріали досліджень препаратів класу Ербіс [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.erbisol.com.ua/publications.php?id=5&idlink=0&lang=rus&idleft=0> (див. підрозділ «Офтальмологія»).
72. Матеріали досліджень препаратів класу Ербіс [Електронний ресурс] / Режим доступу: <http://www.erbisol.com.ua/publications.php?id=5&idlink=0&lang=rus&idleft=0> (див. підрозділ «Онкологія»).

Надійшла до редакції 02.03.2017

A NOVEL GROUP OF DOMESTIC ENDOGENOUS REGENERATIVE BIOLOGICAL IMMUNOMODULATORY MEDIATORS: THEORY, CLINICAL PRACTICE AND PROSPECTS

M.I. Dzeman, N.A. Dzeman, O.M. Nikolaienko

Summary. At the boundary of the third millennium, theory of phagocytosis developed by Illia Illich Mechnikov reached its practical continuation in his motherland in the concept of «markers of cell physiological condition». The underlying ideas of this concept have become the basis of successful development of an original class of novel endogenous regenerative biological immunomodulatory mediators by Ukrainian scientist Oleksandr Mykolaiovych Nikolaienko. In 1994, the long way of scientific search, experimental and clinical trials was completed, and the first member of the class of endogenous regenerative biological immunomodulatory mediators, medicinal product ERBISOL® was officially recognized as regenerator, hepatoprotective, and immunomodulatory agent. In 2001 and 2005, two more products of this class, ERBISOL® Extra and ERBISOL® ULTRApharm, were recommended for use in clinical practice, respectively. Their efficacy in complex therapy of broad range of diseases is assured due to the unique correction mechanism of the condition of macrophage continuum cells and activation of evolutionally formed mechanisms of search and elimination of pathological changes in organs with formation of full-fledged immune response of the body. Ukrainian preparations of the novel class of endogenous regenerative biological immunomodulatory mediators are currently patented in 20 countries of the world.

Keywords: novel endogenous regenerative biological immunomodulatory mediators of ERBISOL® class, I.I. Mechnikov's theory of phagocytosis, O.M. Nikolaienko's concept of «markers of cell physiological condition», «signal molecules» of membrane glycoproteins, programming of macrophage continuum sensory cells, complex therapy of broad range of diseases.