

**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ТРАНСФЕР ФАКТОРОВ  
В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ***МАЛЬЦЕВ Д.В.*

Институт экспериментальной и клинической медицины НМУ имени А.А. Богомольца

**ОБЩИЕ ДАННЫЕ**

Термином «трансфер-фактор» обозначают несколько биологических агентов, обладающих иммуномодулирующими и иммунозаместительными свойствами. Терапевтические эффекты, достигаемые при применении трансфер факторов, являются результатом переноса иммунных компонентов от одного организма к другому. Такой перенос может соответствовать естественной пассивной иммунизации у птиц и млекопитающих либо быть искусственной пассивной иммунизацией, осуществляемой человеком в лечебных целях, но не имеющей аналогов в биологическом мире. По происхождению трансфер факторы могут быть трех видов: диализат лейкоцитов крови, экстракт белков яичного желтка и экстракт молозива. В первом случае речь идет о пассивной искусственной иммунизации, невозможной в естественных условиях, а во втором и третьем – аналоге естественной пассивной иммунизации у животных. По составу различают монопрепараты, полученные из одного биологического источника, и комбинированные агенты, например, сочетание экстрактов молозива и белков желтка куриных яиц в определенной пропорции. По специфичности разделяют два вида трансфер-факторов: общие и специфические. Если общие или неспецифические трансфер-факторы получают из биологических сред специально неподготовленных животных, то специфические, или гипериммунные, – после предварительной иммунизации организма донора тем или иным антигеном/микроорганизмом. Поэтому общие агенты имеют более широкие показания к клиническому применению, а специфические используются только для лечения какой-либо одной инфекции, к которой осуществлялась иммунизация донора.

Опыт применения трансфер факторов составляет более 50 лет, и начинается с предложения Лоуренса в 1955 году применять диализированный экстракт лейкоцитов крови для переноса противоопухолевого иммунитета от здорового организма к больному [47]. Позже были разработаны терапевтические агенты на основании экстрактов желтков куриных яиц и коровьего молозива. Молекулярный анализ трансфер фактора был осуществлен Kirkpatrick

в 1992 году, который показал наличие более 200 разнородных молекул в этом биологическом агенте. На сегодняшний день проведено много клинических исследований, посвященных изучению эффективности и безопасности применения трансфер факторов в клинической практике, немало из которых опубликованы в авторитетных электронных наукометрических рецензируемых базах данных PubMed и Embase. В результате проведенных испытаний показано, что трансфер факторы являются безопасными агентами и могут с успехом применяться для лечения и профилактики некоторых иммунодефицитных и инфекционных болезней, аллергических реакций, аутоиммунных синдромов и онкологических поражений, а также – для реабилитации здоровых лиц, подвергшихся воздействию ряда экстремальных факторов. Тем не менее, эти биологические агенты до сих пор не нашли своего заслуженного места в международных рекомендациях и протоколах по лечению болезней человека, кроме наследственного кожно-слизистого кандидоза. Учитывая большой терапевтический и профилактический потенциал трансфер-факторов, было принято решение о подготовке данного научного обзора, в котором проанализированы результаты соответствующих контролируемых клинических исследований из наукометрических баз данных PubMed и Embase, что отвечает требованиям доказательной медицины.

**Диализат суспензии лейкоцитов крови**

Это низкомолекулярный экстракт лейкоцитов, способный переносить из организмов доноров в организм реципиента антиген-специфический иммунитет, опосредуемый Т-лимфоцитами [90]. Этот эффект осуществляется фракцией пептидов с молекулярной массой около 5 kDa (так называемыми антиген-специфическими трансфер факторами, или SFT), тогда как в целом в состав трансфер фактора входят компоненты с молекулярными массами от 1 до 6 кД [7] или даже до 20 кД [75]. Речь идет как об немедленно реализующемся иммунозаместительном эффекте, опосредуемом цитокинами Th1-профиля и другими факторами иммунитета, содержащимися в препарате, так и развивающемся со временем

иммунизирующем эффекте этого биологического агента. По-видимому, иммунизирующий эффект осуществляется за счет наличия в препарате фрагментов антигенов – так называемых иммуногенных пептидов, полученных при процессинге антигена в антиген-презентирующих клетках донора. Вторым объяснением этого феномена является обнаружение в составе трансфер фактора функционально активных фрагментов антиген-распознающих рецепторов Т-лимфоцитов [92].

Продолжением иммунозаместительного воздействия является иммуномодулирующий эффект трансфер фактора. Считают, что за иммуномодулирующий эффект этого биологического агента ответственна аминокислотная последовательность LLYAQDL/VEDN [75]. Установлено, что трансфер фактор повышает сывороточную концентрацию интерлейкина 2 [71], гамма-интерферона, остеопонтина, hBD-2 и RANTES [7], что свидетельствует о потенциации клеточного иммунного ответа, опосредованного Т-хелперами 1 типа. Этот иммуномодулирующий эффект важен для усиления иммунорезистентности к внутриклеточным микроорганизмам – вирусам, некоторым видам грибов и бактерий, в том числе – микобактерий туберкулеза. Усиление клеточного цитотоксического иммунного ответа полезно и при неоплазиях. За счет реципрокного подавления иммунных реакций, опосредованной Т-хелперами 2 типа, трансфер фактор может приводить к ослаблению atopических аллергических реакций и некоторых Th2-индуцированных аутоиммунных процессов [34].

**Инфекционные болезни.** Согласно результатам клинических исследований, трансфер фактор более эффективен при инфекциях, вызванных внутриклеточными патогенами. Кроме того, этот биологический эффект более целесообразно назначать при оппортунистических инфекциях, чем при классических инфекционных заболеваниях. На данный момент трансфер-фактор продемонстрировал клиническую эффективность при часто рецидивирующем лабиальном и генитальном герпесе [23,68], кератите, вызванном вирусом простого герпеса 1 типа [51,67], персистирующей лимфаденопатии герпетической этиологии [71], опоясывающем герпесе [19], цитомегалии [59], инфекции, индуцированной вирусом герпеса 6 типа [2], папилломавирусной инфекции [9], туберкулезе, токсоплазмозе, кокцидиоидомикозе [35], кандидозе [78], лейшманиозе, лепре [11], осложненной кори [26], а также – фарингитах, синуситах и среднем отите, вызванных условно патогенными бактериями [7]. Имеются данные о пользе от применения трансфер фактора при ВИЧ-инфекции в комплексной терапии с анти-

ретровирусными препаратами. Есть указания, что трансфер фактор может способствовать снижению интенсивности боли при постгерпетической невралгии и обеспечивать профилактику осложнений при вакцинации против ветряной оспы [46].

Так, Estrada-Parra S. в двойном слепом плацебо контролируемом клиническом исследовании с участием 28 пациентов показали клинические и иммунологические преимущества при назначении трансфер фактора по сравнению с ацикловиром при опоясывающем герпесе у людей [24].

Acosta-Rios M.P. с соавт. в плацебо контролируемом клиническом исследовании с участием 48 пациентов продемонстрировали эффективность применения трансфер фактора в 89% случаев у пациентов с цервицитом или внутриэпителиальной цервикальной неоплазией 1 степени, вызванных папилломавирусами (рис. 1). Анализ гистологических образцов до и после лечения продемонстрировал уменьшение лейкоцитарной инфильтрации очагов поражения и признаки разрешения патологического процесса (рис. 2). Иммуногистохимический анализ показал повышение локального содержания трансформирующего фактора роста бета и снижение - IFN- $\gamma$ , PCNA и IL-32 (рис. 3) [3].

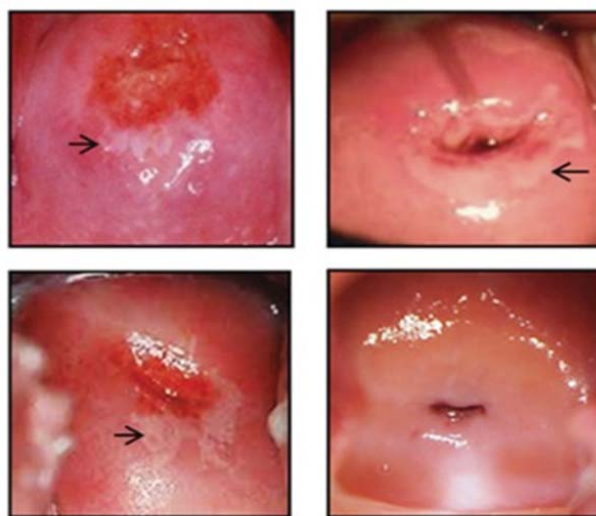


Рис. 1. Динамика кольпоскопической картины до (слева) и после (справа) лечения трансфер-фактором цервицита, вызванного папилломавирусной инфекцией (по Acosta-Rios M.P. с соавт.)

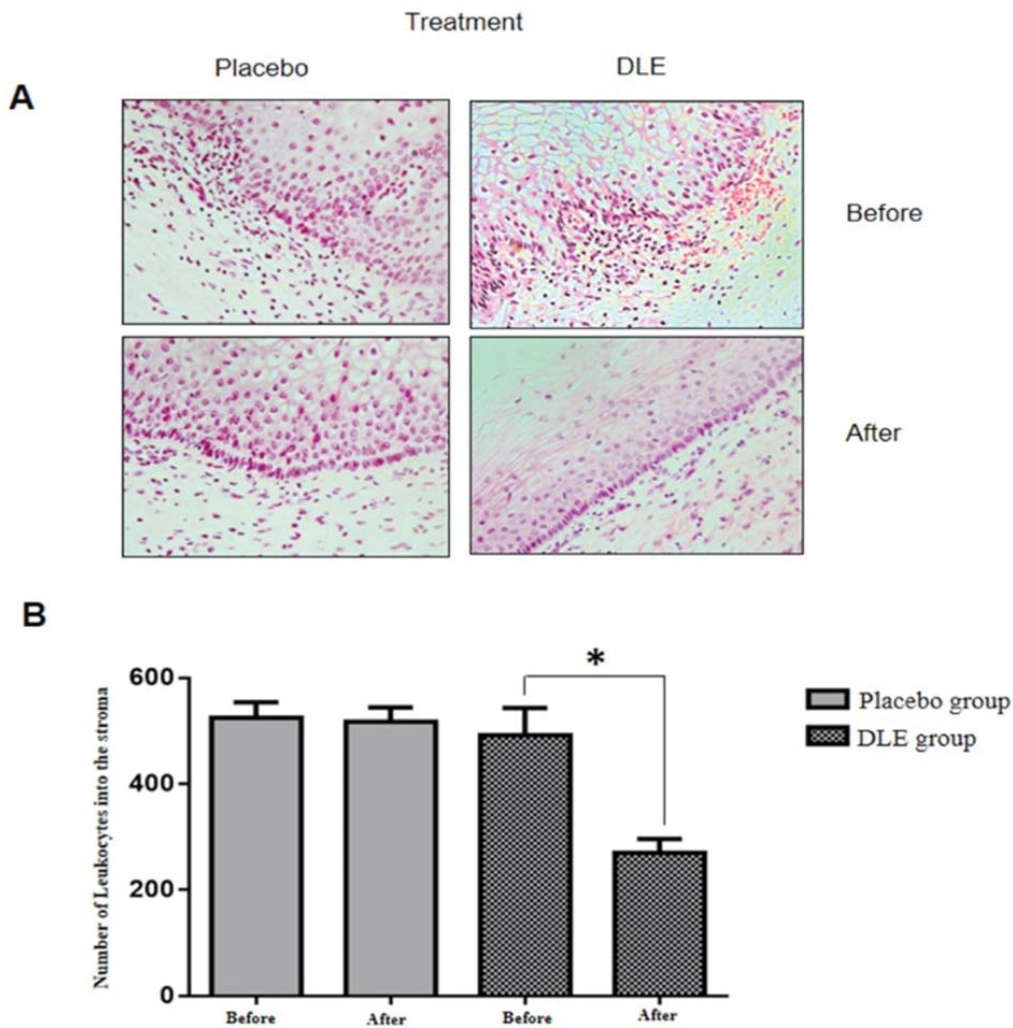


Рис. 2. Динамика лейкоцитарной инфильтрации слизистой оболочки шейки матки по данным гистологического анализа у пациентов с цервицитом, вызванным папилломавирусной инфекцией, во время терапии трансфер-фактором (по Acosta-Rios M.P. с соавт.)

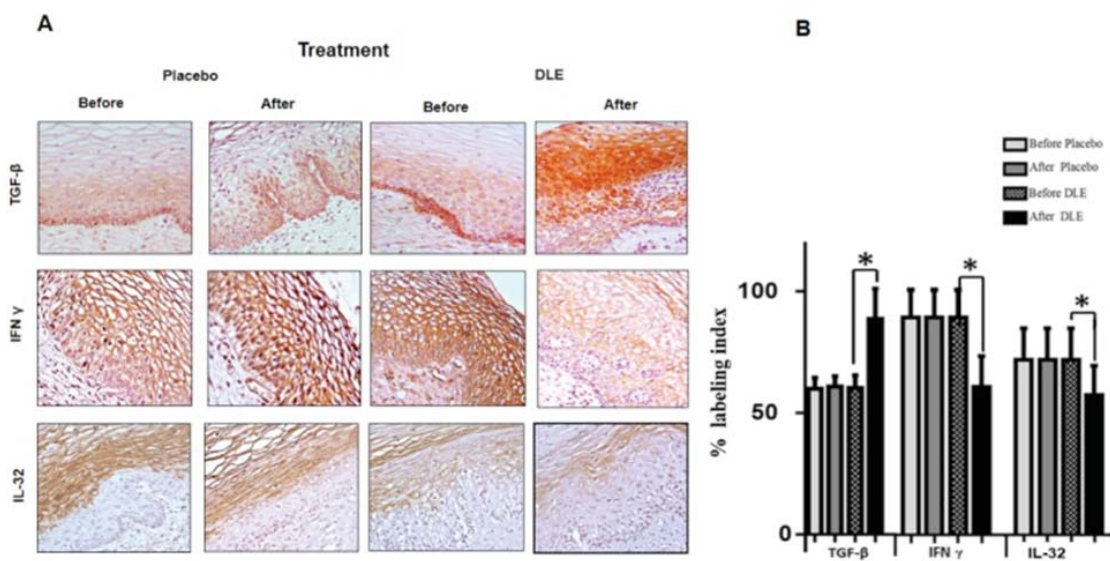


Рис. 3. Динамика локального содержания трансформирующего фактора роста бета, гамма-интерферона и интерлейкина 32 в слизистой оболочке шейки матки у пациенток с цервицитом, вызванным папилломавирусной инфекцией, во время терапии трансфер фактором (по Acosta-Rios M.P. с соавт.)

В другом клиническом исследовании Morfin-Macieł В.М. с соавт. продемонстрировали устранение папилломавирусных поражений гениталий под влиянием трансфер фактора у пациентов с рецидивирующим папилломатозом с достижением ремиссии болезни, как минимум, на 1 год уже после одного курса иммунотерапии [56].

Vandvik В. с соавт. описали клинический случай эффективного применения трансфер фактора при подостром коревом склерозирующем панэнцефалите, в то время как Lankford J. с соавт. показали, что трансфер фактор способен осуществлять профилактику осложнений при иммунизации живой вакциной против ветряной оспы [87].

Zhang J. продемонстрировал, что добавление трансфер фактора к стандартной терапии антибиотиками улучшает исходы при тяжелом пиелонефрите, и клинический эффект иммунотерапии ассоциирован с повышением количества Т-хелперов в крови [94].

Kaminkova J., Lange С.Ф. достигли полной ремиссии болезни у трети пациентов с рецидивирующим средним отитом бактериальной этиологии уже после первого курса иммунотерапии трансфер фактором [42].

Ashorn R. выявил клиническую эффективность иммунотерапии трансфер фактором при аспе *vulgaris* [4].

Иммунодефицитные заболевания. Трансфер-фактор успешно прошел клинические исследования при некоторых первичных и вторичных иммунодефицитах человека, преимущественно – с нарушениями в клеточном звене иммунитета [54]. Если говорить о первичных иммунодефицитах, то этот биологический агент продемонстрировал эффективность при синдроме Вискотта-Олдрича, наследственном кожно-слизистом кандидозе, избирательном дефиците естественных киллеров и *epidermodysplasia verruciformis*.

Так, Ram rez-Ram rez D. с соавт. продемонстрировали, что трансфер-фактор приводит к мобилизации стволовых CD34+ клеток из костного мозга, что обеспечивает восстановление клеточного иммунитета. Помимо этого, отмечается увеличение количества CD56+CD16+CD11c+ естественных киллеров в крови и повышение продукции ними гамма-интерферона, усиление опосредованной ними противоопухолевой цитотоксичности и способности стимулировать созревание Т-лимфоцитов слизистых оболочек. Также было установлено, что частично эти эффекты являются непрямыми и осуществляются за счет влияния на Toll-like рецепторы, а частично, по-видимому, – за счет прямого влияния на естественные киллеры цитокинов Th1-профиля, содержащихся в препаратах [72].

Wang J.F. с соавт. продемонстрировали способность трансфер фактора воспроизводить клеточный ответ донора, опосредованный цитотоксическими Т-лимфоцитами, в организме реципиента. Это подтверждалось появлением положительного результата кожной пробы на замедленную гиперчувствительность к антигену у ранее несенсибилизированного реципиента после введения ему трансфер-фактора, полученного из крови иммунизированного донора. Этот эффект переноса объяснили наличием бета-цепей антиген-распознающих рецепторов Т-лимфоцитов в препарате. Полученные результаты позволяют считать, что трансфер фактор может быть полезен при избирательном дефиците CD8+ Т-лимфоцитов [92].

Результаты более 20 контролируемых исследований показывают эффективность применения трансфер фактора при наследственном кожно-слизистом кандидозе у людей. Терапевтический эффект объясняют способностью этого биологического агента восстанавливать пораженное клеточное звено иммунитета, важное в контроле над кандидами. Ранее анергичные пациенты развивают положительные результаты реакции кожной замедленной гиперчувствительности с кандидозными диагностикумами, что указывает на восстановление ранее нарушенного специфического антикандидозного иммунного ответа под влиянием трансфер-фактора. В данном обзоре приводим ссылки на некоторые наиболее значимые клинические испытания при указанном первичном иммунодефиците [45, 78, 85, 86].

Результаты ряда контролируемых клинических исследований демонстрируют пользу от применения трансфер фактора при синдроме Вискотта-Олдрича, клинический фенотип которого включает триаду синдромов: тромбоцитопению/тромбоцитопатию, экзему, комбинированный иммунодефицит [49]. Установлено, что терапия трансфер фактором способствует сокращению количества инфекционных эпизодов при синдроме Вискотта-Олдрича благодаря восстановлению ранее нарушенного клеточного иммунитета. Также имеет место подавление проявлений экземы и уменьшение выраженности спленомегалии [83]. Такие пациенты восстанавливают способность развивать реакции замедленной кожной гиперчувствительности к антигенам, а их пораженные лейкоциты начинают вырабатывать достоверно большее количество миграции ингибирующего фактора при антигенной стимуляции, чем до момента иммунотерапии [49]. Тем не менее, Ballow M. с соавт. сообщают о развитии аутоиммунной гемолитической анемии во время лечения трансфер фактором пациента с синдромом Вискотта-Олдрича, что указывает на необходимость

углубленного анализа иммунного статуса при назначении этого иммунотерапевтического агента у пациентов с первичными иммунодефицитами [5].

Vasily D.B. описали несколько случаев успешного применения трансфер фактора при epidermodysplasia verruciformis [88].

Khan A. с соавт. установили пользу от применения трансфер фактора при синдроме Чеддиака-Хигаши [43]. Chng H.H. при помощи трансфер фактора устранили проявления криптоспоридиаза у 31-летнего пациента с первичной дисиммуноглобулинемией [13].

Тем не менее, Gelfand E.W. с соавт. описали лимфопрлиферацию и поликлональную гаммапатию после применения трансфер фактора при тяжелом комбинированном иммунодефиците [33].

Трансфер фактор прошел ряд контролируемых клинических исследований и при вторичных иммунодефицитах, в том числе – СПИДе

ВИЧ-этиологии, иммуносупрессии, вызванной цитостатиками, лучевой терапией и хирургическими операциями. Так, Garritano C.R.O. с соавт. в клиническом исследовании с участием 60 онкологических пациентов, получающих комбинированное лечение, включающее хирургическую операцию, цитостатическую химиотерапию и облучение, показали, что ежедневное сублингвальное применение трансфер-фактора в дозе 0,5 мг в сутки на протяжении 12 месяцев подряд привело к достоверному повышению общего количества лимфоцитов, CD3+ Т-лимфоцитов и CD4+ Т-хелперов в крови. Побочных реакций зарегистрировано не было (рис. 4) [32].

Имеются данные о способности трансфер фактора компенсировать вторичный иммунодефицит, связанный с обширными хирургическими вмешательствами у неонкологических пациентов, – так называемую посттравматическую иммуносупрессию [70, 91].

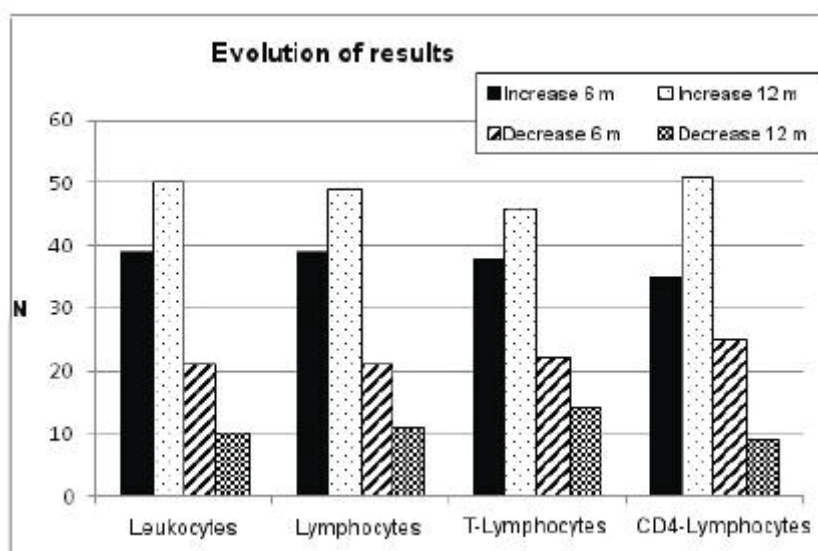


Рис. 4. Динамика количества лейкоцитов, лимфоцитов, Т-лимфоцитов и Т-хелперов у онкологических пациентов, прошедших курс иммунотерапии трансфер фактором (по Garritano C.R.O. с соавт.)

Аллергические и аутоиммунные синдромы. Девиация иммунного ответа в сторону иммунных реакций, опосредованных Т-хелперами 1 типа, является основой иммуномодулирующего действия трансфер-фактора при иммунозависимой патологии, связанной с активацией Т-хелперов 2 типа. При Th1-индуцированном аутоиммунитете, например, ревматоидном артрите, положительный эффект этого иммунобиологического агента связывают с активацией CD4+CD25+ регуляторных Т-лимфоцитов.

Espinosa Padilla S.E. с соавт. в недавнем плацебо контролируемом клиническом исследовании показали пользу от добавления трансфер-фактора к стандартной терапии глюко-

кортикостероидами у пациентов с умеренной персистирующей бронхиальной астмой. Помимо клинического улучшения, в результате проведения иммунотерапии удалось снизить дозу стероидов без ухудшения спирографических показателей функции внешнего дыхания [22]. Тем не менее, результаты более раннего плацебо контролируемого исследования не продемонстрировали пользы от добавления трансфер фактора к стандартной терапии при тяжелой бронхиальной астме, ассоциированной с клеточным иммунодефицитом [84].

В другом клиническом исследовании с участием 121 пациента исследуемой и 88 лиц контрольной группы Flores Sandoval G. с со-

авт. продемонстрували користь від призначення трансфер фактора при умереному і тяжкому атопічному дерматиті. Було досягнуто зменшення вираженості симптомів хвороби згідно індексу SCORAD, зниження сировоточної концентрації IgE і вираженості еозинофілії в крові [28]. Orozco T.T. з соавт. також показали зниження сировоточної концентрації IgE і вираженості еозинофілії у пацієнтів з умереному атопічним дерматитом внаслідок імунотерапії трансфер фактором [61]. В порівняльному клінічному дослідженні Sosa M. з соавт. трансфер фактор показав однакове з талидомідом властивість знижувати вираженість клінічних симптомів важкого атопічного дерматиту з найкращим профілем безпеки терапії, ніж у цитостатика [82]. В іншому порівняльному дослідженні Cordero Miranda M.A. з соавт. показали, що трансфер фактор забезпечує клініко-іммунологічний відповідь, порівняльний з таким у циклоспорині А в дозі 4 мг/кг/сутки, при важкому атопічному дерматиті у людей [14].

Jautov J. з соавт. в невеликому контролюєму клінічному дослідженні встановили, що імунотерапія трансфер фактором призводить до зменшення проявів аутоімунної алопеції, що супроводжується відновленням клітинного ланцюга імунітету і зниженням раніше підвищеної сировоточної концентрації IgM [40].

Franzoni E. з соавт. повідомили про декілька випадках успішного застосування трансфер фактора при резистентних формах хвороби Бехчета [30].

Vezendi S., Schr der I. в клінічному дослідженні з участю 59 пацієнтів встановили здатність трансфер фактора зменшувати проявлення легочного саркоїдозу у людей [89].

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

Неврологічні хвороби. Результати декількох клінічних досліджень вказують на користь від застосування трансфер фактора при деяких неврологічних захворюваннях з передположитально імунізалежним механізмом розвитку.

Так, Simko M. з соавт. повідомляють про досягнення суттєвого покращення з боку епілептичного синдрому з зниженням частоти приступів і досягненням позитивної динаміки ЕЕГ-картини при додаванні трансфер фактора до карбамазепіну і примідону у 8 з 10 пацієнтів [80]. Fudenberg H.H. заявив про покращення клінічного стану згідно шкали SSSA у 21 з 22 дітей з розладами спек-

тра аутизму після курсу імунотерапії трансфер фактором [31].

Тем не менше, Foschi F.G. з соавт. повідомили про загострення розсіяного склерозу при застосуванні трансфер фактора, що вказує на необхідність аналізу іммунологічних даних в часі зазначеної імунотерапії [29].

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

Онкологічний синдром. Ефективність трансфер фактора при онкологічних ураженнях зв'язують з активацією клітинного протипухлякового цитотоксичного імунного відповіді, також – з придушенням вірусних онкогенів в разі вірус-індуцираних неоплазій [58]. На даний момент опубліковані дані декількох невеликих контролюємих клінічних випробувань, які вказують на користь від додавання трансфер фактора до цитостатичних хіміопрепаратів і/або променевої терапії при деяких злоякісних новоутвореннях, включаючи гормон-нечутливий метастатичний рак простати [66], невеликоклітинний рак легких [65], EBV-індуцирані назофарингеальну карциному [69] і лімфому Беркитта [57]. Також показано, що імунотерапія трансфер фактором може покращувати переносимість протипухлякової хіміотерапії і зменшувати проявлення вторинного іммунодефіциту, індуцираного неоплазією, наприклад, компенсувати мієлосупресію у пацієнтів з гострими лейкозами [25].

### Імунний екстракт молозива

Трансфер фактор на основі імунного екстракта молозива також має відомі іммунозаміstitельні і іммуномодулюючі властивості, однак іммунологічні ефекти при застосуванні цих біологічних агентів відрізняються від таких у діалізованого екстракта лейкоцитів крові. Якщо в останньому випадку посилюється функція Т-хелперів 1 типу і відзначається пов'язана з цим потенціалізація клітинного імунітету, то при застосуванні імунного екстракта молозива активуються переважно Т-хелпери 2 типу, що призводить до підвищення синтезу іммуноглобулінів. Тому у трансфер факторів на основі екстракта молозива більш виражений протимікробний ефект до стимуляторів кишечних інфекцій, в досягненні контролю над якими критично важливо саме гумораль-

ный иммунитет. Также у таких биологических агентов сильнее проявляется иммунозаместительный эффект, так как в них содержится большое количество разнообразных гуморальных факторов иммунитета, секретирующихся из крови матери в молоко для дальнейшего трансфера в желудочно-кишечный тракт ребенка и компенсации физиологической незрелости местного мукозального иммунитета дигестивной системы младенца. Как показали Deubzer H.E. с соавт. молозиво, полученное от женщин, иммунизированных во время беременности антипневмококковыми вакцинами, блокирует прикрепление пневмококка к эпителию верхних дыхательных путей *in vitro* и *in vivo*, препятствуя формированию входных ворот инфекции [18]. Ojofeitimi E.O., Elegbe I.A. установили, что раннее начало кормления молозивом недоношенных новорожденных приводит к резкому снижению пролиферации условнопатогенных бактерий в их кишечнике и способствует формированию нормального биоценоза [60].

По происхождению различают биологические агенты на основе человеческого и коровьего молозива.

Кишечные инфекции. Результаты недавнего систематического обзора контролируемых клинических исследований, проведенного Menchetti L. с соавт., указывают на способность трансфер фактора на основе иммунного экстракта молозива снижать риск инфекций желудочно-кишечного тракта у ослабленных детей с незрелой иммунной системой [52].

He F. с соавт. показали, что адьювантная иммунотерапии иммунным экстрактом коровьего молозива приводит к повышению концентрации специфических секреторных иммуноглобулинов класса А в слюне у пациентов, иммунизированных оральной вакциной против брюшного тифа [38].

Otto W. с соавт. в двойном слепом плацебо контролируемом клиническом исследовании с участием 90 взрослых здоровых добровольцев установили, что профилактическое применение гипериммунного экстракта коровьего молозива обеспечивает профилактику развития диареи при инфицировании энтеротоксигенными штаммами кишечной палочки [62]. В соответствии с этим, Huppertz H.I. с соавт. в двойном слепом плацебо контролируемом клиническом исследовании показали, что иммунный экстракт коровьего молозива приводит к уменьшению симптомов уже начавшейся диареи, вызванной энтеротоксигенными штаммами кишечной палочки [39].

Результаты нескольких контролируемых клинических исследований указывают на спо-

собность гипериммунных экстрактов коровьего молозива уменьшать симптомы диареи у детей, вызванной ротавирусом [21,55,76].

Результаты нескольких рандомизированных контролируемых клинических исследований указывают на способность иммунного экстракта молозива уменьшать проявления ВИЧ-ассоциированной диареи, способствуя нормализации стула, набору массы тела у истощенных пациентов и уменьшению выраженности ощущения слабости [27,41]. Vuakwaga H. с соавт. в плацебо контролируемом рандомизированном клиническом исследовании с участием 75 пациентов показали, что иммунный экстракт коровьего молозива приводит к повышению количества Т-хелперов в крови у пациентов со СПИДом, плохо реагирующих на высокоактивную антиретровирусную терапию [12].

Коррекция иммунного статуса и микробиоценоза у недоношенных детей. Sohn K. с соавт. в небольшом рандомизированном клиническом исследовании установили, что местное назначение экстракта молозива способствует колонизации слизистой оболочки ротовой полости нормальной микрофлорой с сохранением эффекта на 48 часов после введения у недоношенных младенцев с признаками дисбиоза [81].

Romano-Keeler J. с соавт. в рандомизированном контролируемом клиническом исследовании с участием 48 недоношенных новорожденных показали способность трансфер фактора сокращать срок госпитализации пациентов в стационаре и способствовать ускоренной их реабилитации [73]. Lee J. с соавт. в двойном слепом плацебо контролируемом рандомизированном клиническом исследовании продемонстрировали, что иммунный экстракт молозива уменьшает количество эпизодов сепсиса у недоношенных младенцев с малой массой тела. Также показано, что иммунотерапия привела к повышению концентрации секреторного иммуноглобулина класса А и лактоферрина в биологических средах, что указывало на усиление иммунорезистентности. Параллельно отмечалось снижение содержания трансформирующего фактора роста бета, интерлейкина 1бета и интерлейкина 6 в моче и слюне (рис. 5 и 6) [48].

Panahi Y. с соавт. в рандомизированном клиническом исследовании с участием 120 пациентов выявили, что пероральная иммунотерапия экстрактом коровьего молозива в дозе 40 мг/кг в сутки на протяжении 3 последовательных месяцев приводит к существенному набору массы тела у детей с неорганическим дефицитом массы тела (nonorganic failure to thrive) [63].

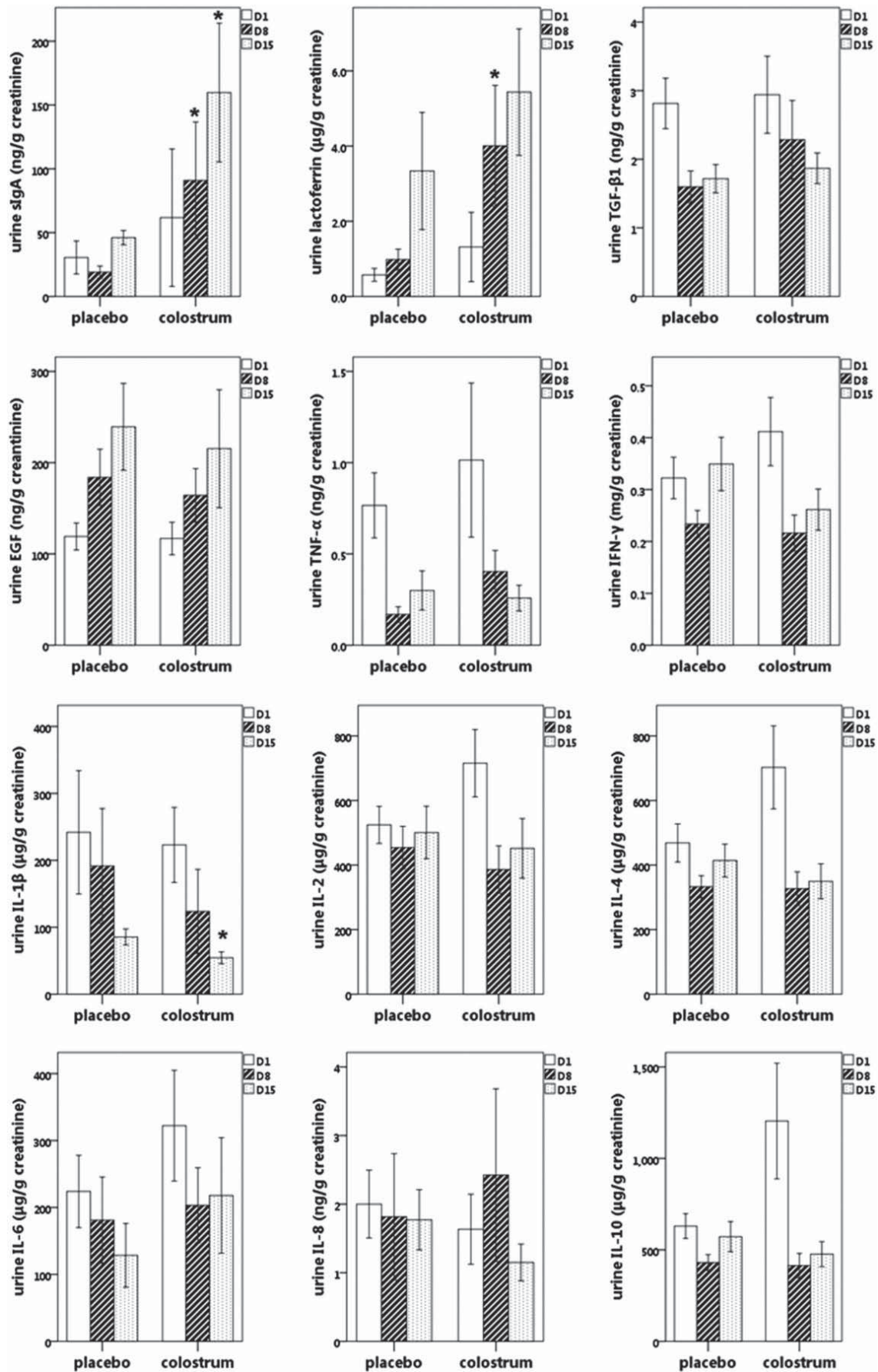


Рис. 5. Изменение концентрации секреторного иммуноглобулина А, TGF, ИЛ-1бета, ИЛ-6 в моче у недоношенных новорожденных при иммунотерапии трансфер фактором (по Lee J. с соавт.)



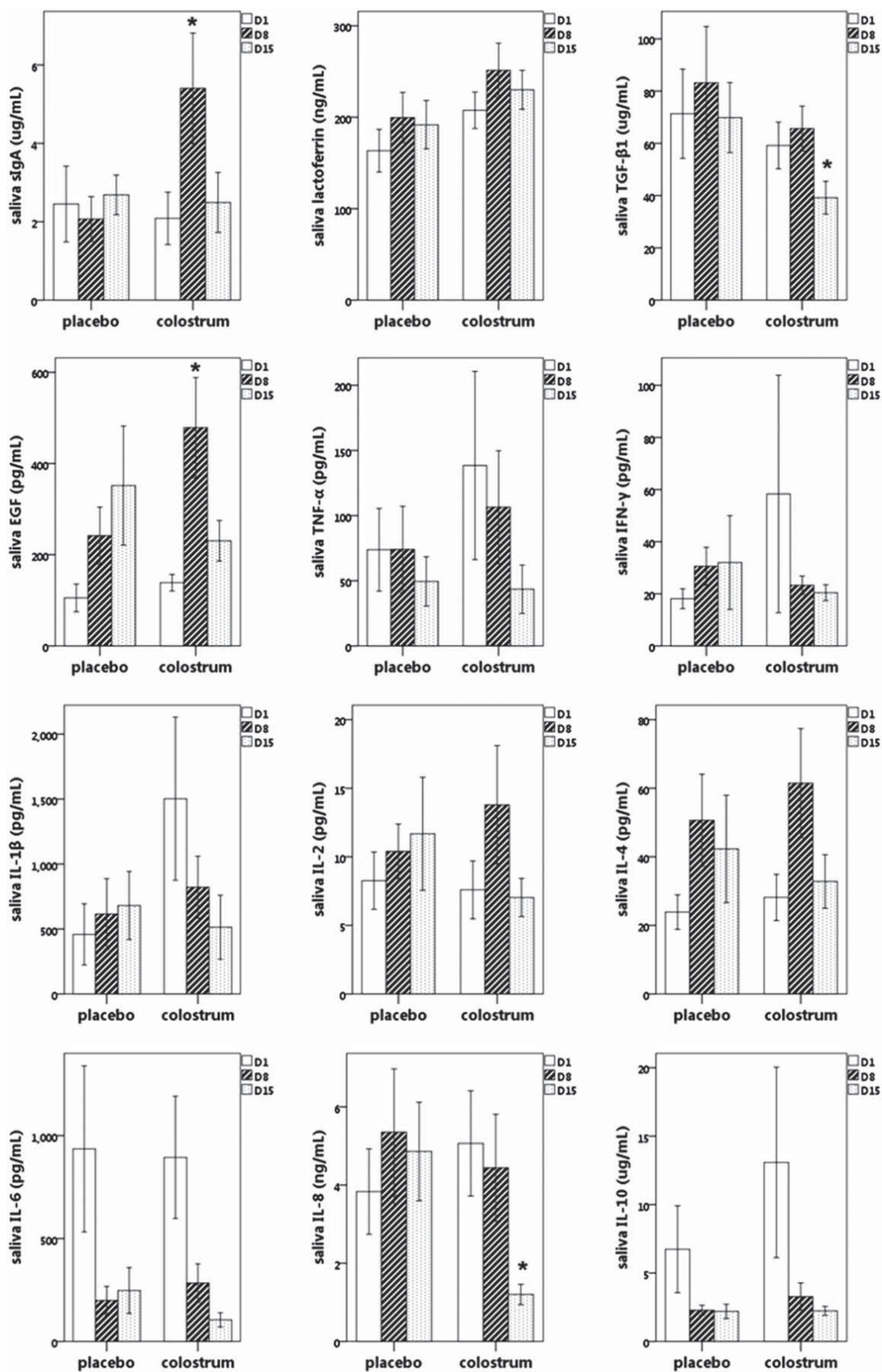


Рис. 6. Изменение концентрации секреторного иммуноглобулина А, TGF, ИЛ-1бета, ИЛ-6 в слюне у недоношенных новорожденных при иммунотерапии трансфер фактором (по Lee J. с соавт.)

Инфекции верхних дыхательных путей. Результаты рандомизированного контролируемого клинического исследования Bardellini E. с соавт. с участием 64 пациентов указывают на пользу от добавления трансфер фактора к стандартной терапии при мукозите слизистой оболочки ротовой полости у детей, получающих цитостатическую химиотерапию [6].

Saad K. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании продемонстрировали, что 4-недельный курс иммунотерапии трансфер фактором сокращает количество рецидивов и сроки госпитализации у детей с рецидивирующими инфекциями верхних дыхательных путей и желудочно-кишечного тракта [74]. В соответствии с этим, Brinkworth G.D., Buckley J.D. в двойном слепом плацебо контролируемом рандомизированном клиническом исследовании с участием 174 пациентов продемонстрировали уменьшение количества эпизодов инфекций верхних дыхательных путей без изменения их длительности у взрослых мужчин вследствие применения иммунного экстракта коровьего молозива в дозе 60 г в сутки на протяжении 8 последовательных недель [10].

Patro lu T., Kondolot M. в двойном слепом плацебо контролируемом клиническом исследовании с участием 31 пациента выявили, что пероральная иммунотерапия при помощи иммунного экстракта молозива приводит к резкому снижению частоты и тяжести инфекций верхних дыхательных путей у пациентов с избирательным дефицитом IgA без изменения содержания секреторного IgA в слюне [64]. Тем не менее, Crooks C.V. с соавт. добились увеличения на 79% концентрации секреторного иммуноглобулина А в слюне у бегунов на длительные дистанции за счет применения

перорально иммунного экстракта коровьего молозива, что способствовало сокращению количества эпизодов инфекций верхних дыхательных путей в период интенсивных тренировок и состязаний [15]. В соответствии с этим, Меге А. с соавт. в двойном слепом плацебо контролируемом рандомизированном клиническом исследовании установили, что долгосрочная иммунотерапия иммунным экстрактом молозива в дозе 20 мг в сутки обеспечила повышение концентрации секреторного иммуноглобулина А и трансформирующего фактора роста бета в слюне, причем этот эффект был осуществлен за счет стимуляции синтеза собственных молекул, а не посредством иммунозаместительного воздействия трансфер фактора [53].

Адаптация к неблагоприятным факторам и спортивным нагрузкам. Halasa M с соавт. и Marchbank T. с соавт. независимо друг от друга в двойных слепых плацебо контролируемых рандомизированных клинических исследованиях показали, что пероральная иммунотерапия экстрактом коровьего молозива предотвращает развитие синдрома повышенной проницаемости стенки кишечника у атлетов во время тяжелых нагрузок в тренировочном цикле (рис. 7) [50]. В соответствии с этим, В Іке Е. с соавт. в пилотном плацебо контролируемом клиническом исследовании с участием 40 пациентов установили, что периоперативная иммунотерапия иммунным экстрактом молозива способствует уменьшению эндотоксемии, сохранению эндотоксин-связывающей способности крови и предотвращает развитие синдрома повышенной проницаемости кишечной стенки у лиц, которым проводятся абдоминальные хирургические операции [8].

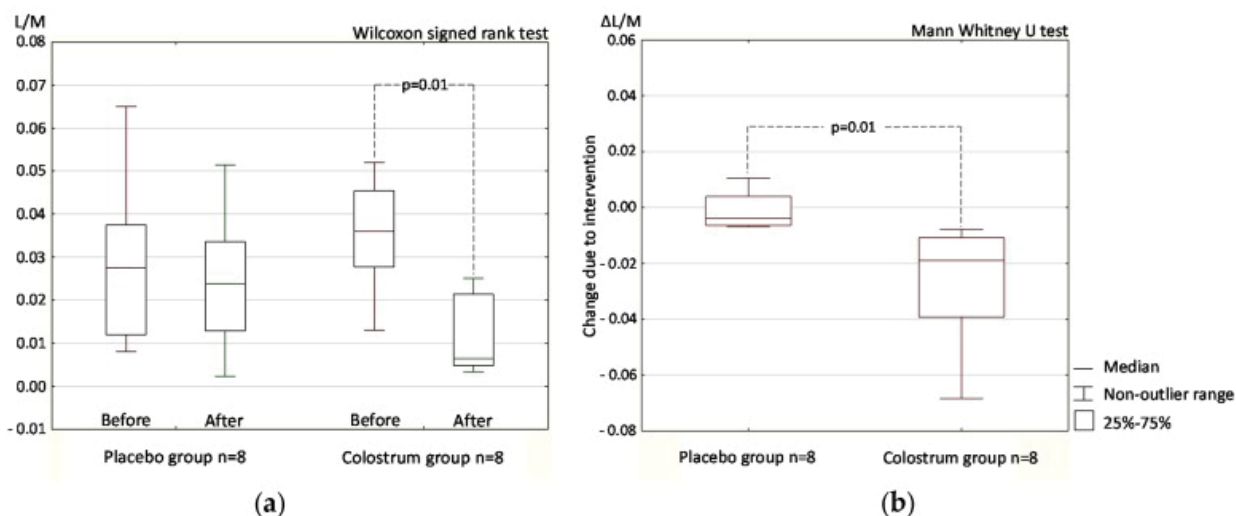


Рис. 7. Снижение проницаемости кишечной стенки у атлетов во время интенсивных тренировок под влиянием трансфер фактора, продемонстрированное по изменению индекса лактулоза/маннитол (по Halasa M с соавт.)

Duff W.R. с соавт. в двойном слепом плацебо контролируемом рандомизированном клиническом исследовании установили, что добавление иммунного экстракта молозива в дозе 60 г/сутки к пищевому рациону способствует нарастанию мышечной массы и силы, а также улучшению когнитивных функций у лиц пожилого возраста, которые проходят интенсивные физические тренировки [20].

Shing C.M. с соавт. в небольшом рандомизированном контролируемом клиническом исследовании выявили, что добавление к пищевому рациону иммунного экстракта молозива обеспечивает сохранение нормального уровня тестостерона и поддержание оптимальной функции парасимпатической вегетативной нервной системы у спортсменов во время цикла интенсивных тренировок [79].

Иммунозависимые осложнения. Guaragna M.A. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании показали, что применение иммунного экстракта молозива перорально в дозе 300 мг 4 раза в сутки способствует нормализации уровня глюкозы и уменьшению суточной дозы инсулина у пациентов с резистентным сахарным диабетом 2 типа. Клинический эффект иммунотерапевтического агента связали с возрастанием сывороточной концентрации трансформирующего фактора роста бета [36].

Khan Z. с соавт. в небольшом клиническом исследовании продемонстрировали пользу от добавления иммунного экстракта молозива к стандартной терапии сульфасалазином у пациентов с дистальным колитом легкой или средней тяжести [44].

### Специфические трансфер-факторы

Как указывалось выше, специфические, или гипериммунные трансфер-факторы получают из биологических сред предварительно иммунизированных организмом к необходимому антигену. Хотя такие биологические агенты имеют более узкие показания к клиническому применению, они могут обеспечивать более выраженные терапевтические эффекты при определенной нозологии по сравнению с неспецифическими аналогами. Теоретически возможно получить трансфер-фактор любой специфичности, но на практике это реализовано только по отношению к некоторым патогенам.

Так, Zhou J. с соавт. в контролируемом исследовании показали преимущества в иммунизирующем эффекте специфического трансфер фактора к золотистому стафилококку по результатам кожных проб на замедленную гиперчувствительность и тестов на иммунную защиту (immune protection tests) по сравнению с неспецифическим трансфер-фактором [95]. Ху У. с соавт. разработали и успешно апробирова-

ли специфический трансфер фактор к вирусу гепатита В из экстракта желтка куриных яиц. Введение такого биологического агента в неиммунный к гепатиту В организм приводило к развитию положительной реакции кожной замедленной гиперчувствительности с соответствующим диагностикумом [93]. De Vinci C. с соавт. в контролируемом клиническом исследовании с участием 29 пациентов показали пользу от применения специфических трансфер факторов к кандиде и вирусу герпеса 1 типа при рецидивирующем небактериальном цистите у женщин [17]. Nkrumah F. с соавт. сообщили о регрессе персистирующей цитомегаловирусной лимфоденопатии после назначения специфического трансфер фактора к цитомегаловирусу [59].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Под собирательным термином трансфер фактор сегодня понимают группу гетерогенных по происхождению и составу высокоактивных иммунотерапевтических агентов, полученных из биологических сред организмов, при посредстве которых можно перенести иммунный ответ к определенным антигенам от донора реципиенту. Все известные ныне трансфер факторы обладают иммунозаместительными и иммуномодулирующими свойствами. Иммунозаместительные эффекты связаны с наличием в этих препаратах иммунных факторов или их функционально активных фрагментов из биологической среды донора. Иммуномодулирующее воздействие трансфер факторов обусловлено их способностью влиять на активность иммунокомпетентных клеток организма реципиента. Разные трансфер факторы могут осуществлять неодинаковое иммуномодулирующее воздействие. Так, агенты на основе диализированного экстракта лейкоцитов крови повышают функциональную активность Т-хелперов 1 типа, что приводит к поляризации иммунного ответа в сторону клеточной реакции. В то же время, трансфер факторы на основе иммунного экстракта молозива активируют преимущественно Т-хелперы 2 типа и обуславливают связанное с этим усиление гуморальных иммунных реакций. Также стало известно влияние обоих агентов на естественные киллеры [1]. Благодаря реализации иммунозаместительных и иммуномодулирующих эффектов, трансфер факторы способны компенсировать некоторые иммунодефициты, осуществлять противoinфекционное, противовоспалительное, антиаллергическое и противоопухолевое воздействия, а также – выступать в качестве адъювантов при вакцинации и адаптогенов при воздействии на организм экстремальных неблагоприятных факторов. Поэтому эти биологические агенты могут быть с успехом применены для лечения ряда иммунодефицит-

ных заболеваний, инфекционных болезней, особенно – вызванных оппортунистическими микроорганизмами, некоторых аллергических, аутоиммунных и иммуновоспалительных синдромов, онкологических поражений. Трансфер факторы, особенно – агенты на основе иммунного экстракта молозива, способны усиливать адаптационные возможности организма во время тяжелых нагрузок, например, интенсивных тренировок у спортсменов. По-видимому, эти продукты помогают созреванию иммунной системы у недоношенных и ослабленных детей, особенно – местного мукозального иммунитета верхних дыхательных путей и дигестивного тракта, что сопряжено с повышением иммунорезистентности организма. Трансфер факторы имеют благоприятный профиль переносимости, причем агенты на основе иммунного экстракта молозива более безопасны, чем производные диализированного экстракта лейкоцитов крови.

Необходимы дальнейшие исследования в области клинических эффектов трансфер факторов, а на данный момент целесообразно широкое применение этих биологических агентов при различной иммунозависимой патологии человека согласно текущей доказательной базе.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мальцев Д.В. Эффективность трансфер фактора при лечении дефицита NK- и/или NKT-клеток, ассоциированного с генетическим дефицитом фолатного цикла //
2. Ablashi D.V., Levine P.H., De Vinci C. et al. Use of anti HHV-6 transfer factor for the treatment of two patients with chronic fatigue syndrome (CFS). Two case reports // *Biotherapy*. – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 81–86.
3. Acosta-Rios M.P., Sauer-Ram rez E., Castro-Mu oz L.J. et al. Effect of Dialyzable Leukocyte Extract on chronic cervicitis in patients with HPV infection // *J. Med. Life*. – 2017. – Vol. 10(4). – P. 237-243.
4. Ashorn R., Uotila A., Kuokkanen K. et al. Cellular immunity in acne vulgaris during transfer factor treatment // *Ann. Clin. Res.* – 1985. – Vol. 17(4). – P. 152-5.
5. Ballow M., Dupont B., Good R.A. Autoimmune hemolytic anemia in Wiskott-Aldrich syndrome during treatment with transfer factor // *J. Pediatr.* – 1973. – Vol. 83(5). – P. 772-80.
6. Bardellini E., Amadori F., Majorana A. Oral hygiene grade and quality of life in children with chemotherapy-related oral mucositis: a randomized study on the impact of a fluoride toothpaste with salivary enzymes, essential oils, proteins and colostrum extract versus a fluoride toothpaste without menthol // *Int. J. Dent. Hyg.* – 2016. – Vol. 14(4). – P. 314-319.
7. Berrón-Pérez R., Chávez-Sánchez R., Estrada-García I. et al. Indications, usage, and dosage of the transfer factor // *Rev. Alerg. Mex.* – 2007. – Vol. 54(4). – P. 134-139.
8. Bölke E., Jehle P.M. Hausmann F. et al. Preoperative oral application of immunoglobulin-enriched colostrum milk and mediator response during abdominal surgery // *Shock*. – 2002. – Vol. 17(1). – P. 9-12.
9. Borkowsky W., Martin D., Lawrence H.S. Juvenile laryngeal papillomatosis with pulmonary spread. Regression following transfer factor therapy // *Am. J. Dis. Child.* – 1984. – Vol. 138(7). – P. 667-9.
10. Brinkworth G.D., Buckley J.D. Concentrated bovine colostrum protein supplementation reduces the incidence of self-reported symptoms of upper respiratory tract infection in adult males // *Eur. J. Nutr.* – 2003. – Vol. 42(4). – P. 228-32.
11. Bullock W.E., Fields J.P., Brandriss M.W. An evaluation of transfer factor as immunotherapy for patients with lepromatous leprosy // *N. Engl. J. Med.* – 1972. – Vol. 287(21) – P. 1053-9.
12. Byakwaga H., Kelly M., Purcell D.F. et al. Intensification of antiretroviral therapy with raltegravir or addition of hyperimmune bovine colostrum in HIV-infected patients with suboptimal CD4+ T-cell response: a randomized controlled trial // *J. Infect. Dis.* – 2011. – Vol. 204(10). – P. 532-40.
13. Chng H.H., Shaw D., Klesius P., Saxon A. Inability of oral bovine transfer factor to eradicate cryptosporidial infection in a patient with congenital dysgammaglobulinemia // *Clin. Immunol. Immunopathol.* – 1989. – Vol. 50(3). – P. 402-6.
14. Cordero Miranda M.A., Flores Sandoval G., Orea Solano M. Safety and efficacy of treatment for severe atopic dermatitis with cyclosporin A and transfer factor // *Rev. Alerg. Mex.* – 1999 – Vol. 46(2). – P. 49-57.
15. Crooks C.V., Wall C.R., Cross M.L. et al. Rutherford-Markwick K.J. The effect of bovine colostrum supplementation on salivary IgA in distance runners // *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* – 2006. – Vol. 16(1). – P. 47-64.
16. De Vinci C., Levine P.H., Pizza G. et al. Lessons from a pilot study of transfer factor in chronic fatigue syndrome // *Biotherapy*. – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 87–90.
17. De Vinci C., Pizza G., Cuzzocrea D. et al. Use of transfer factor for the treatment of recur-

- rent non-bacterial female cystitis (NBRC): a preliminary report // *Biotherapy*. – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 133-8.
18. *Deubzer H.E., Obaro S.K., Newman V.O. et al.* Colostrum obtained from women vaccinated with pneumococcal vaccine during pregnancy inhibits epithelial adhesion of *Streptococcus pneumoniae* // *J. Infect. Dis.* – 2004. – Vol. 90(10). – P. 1758-61.
  19. *Drew W.L., Blume M.R., Miner R. et al.* Letter: Herpes zoster: transfer factor therapy // *Ann. Intern. Med.* – 1973. – Vol. 79(5). – P. 747-8.
  20. *Duff W.R., Chilibeck P.D., Rooke J.J. et al.* The effect of bovine colostrum supplementation in older adults during resistance training // *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.* – 2014. – Vol. 24(3). – P. 276-85.
  21. *Ebina T., Sato A., Umezu K. et al.* Prevention of rotavirus infection by cow colostrum antibody against human rotaviruses // *Lancet*. – 1983. – Vol. 2(8357). – P. 1029-30.
  22. *Espinosa Padilla S.E., Orozco S., Plaza A. et al.* Effect of transfer factor on treatment with glucocorticoids in a group of pediatric patients with persistent moderate allergic asthma // *Rev. Alerg. Mex.* – 2009. – Vol. 56(3). – P. 67-71.
  23. *Estrada-Parra S., Chávez-Sánchez R., Ondarza-Aguilera R. et al.* Immunotherapy with transfer factor of recurrent herpes simplex type I // *Arch. Med. Res.* – 1995. – Spec No. – S. 87-92.
  24. *Estrada-Parra S., Nagaya A., Serrano. et al.* Comparative study of transfer factor and acyclovir in the treatment of herpes zoster // *Int. J. Immunopharmacol.* – 1998. – Vol. 20 (10). – P. 521-35.
  25. *Fernández O., Díaz N., Morales E. et al.* Effect of transfer factor on myelosuppression and related morbidity induced by chemotherapy in acute leukaemias // *Br. J. Haematol.* – 1993. – Vol. 84(3). – P. 423-7.
  26. *Ferrer-Argote V.E., Romero-Cabello R., Hernández-Mendoza L. et al.* Successful treatment of severe complicated measles with non-specific transfer factor // *In Vivo*. – 1994. – Vol. 8(4). – P. 555-7.
  27. *Florén C.H., Chinenye S., Elfstrand L. et al.* ColoPlus a new product based on bovine colostrum, alleviates HIV-associated diarrhea // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2006. – Vol. 41(6). – P. 682-6.
  28. *Flores Sandoval G., Gómez Vera J., Orea Solano M. et al.* Transfer factor as specific immunomodulator in the treatment of moderate-severe atopic dermatitis // *Rev. Alerg. Mex.* – 2005. – Vol. 52(6). – P. 215-20.
  29. *Foschi F.G., Marsigli L., Bernardi M. et al.* Acute multifocal cerebral white matter lesions during transfer factor therapy // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. – 2000. – Vol. 68(1). – P. 114-5.
  30. *Franzoni E., Masi M., Conte R. et al.* Behçet syndrome: report of two early-onset cases treated with transfer factor // *Ital. J. Neurol. Sci.* – 1984. – Vol. 5(1). – P. 93-6.
  31. *Fudenberg H.H.* Dialysable lymphocyte extract (DLyE) in infantile onset autism: a pilot study // *Biotherapy*. – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 143-7.
  32. *Garritano C.R.O., Nubil F.D., Couto R.M. et al.* Use of transfer factor in immunosuppressed surgical patients // *Rev. Col. Bras. Cir.* – 2017. – Vol. 44(5). – P. 452-456.
  33. *Gelfand E.W., Baumal R., Huber J. et al.* Polyclonal gammopathy and lymphoproliferation after transfer factor in severe combined immunodeficiency disease // *N. Engl. J. Med.* – 1973. – Vol. 289(26). – P. 1385-9.
  34. *Gómez Vera J., Chávez Sánchez R. et al.* Transfer factor and allergy // *Rev. Alerg. Mex.* – 2010. – Vol. 57(6). – P. 208-14.
  35. *Graybill J.R., Silva J.Jr., Alford R.H., Thor D.E.* Immunologic and clinical improvement of progressive coccidioidomycosis following administration of transfer factor // *Cell. Immunol.* – 1973. – Vol. 8(1). – P.120-35.
  36. *Guaragna M.A., Albanesi M., Stefani S. et al.* The effectiveness of oral goat colostrum in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus: our preliminary experience // *Clin. Ter.* – 2013. – Vol. 164(2). – P. 111-4.
  37. *Hana I., Vrabel J., Pekarek J., Cech K.* The influence of age on transfer factor treatment of cellular immunodeficiency, chronic fatigue syndrome and/or chronic viral infections // *Biotherapy*. – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 91-95.
  38. *He F., Tuomola E., Arvilommi H., Salminen S.* Modulation of human humoral immune response through orally administered bovine colostrum. // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2001. – Vol. 31(2). – P. 93-6.
  39. *Huppertz H.I., Rutkowski S., Busch D.H. et al.* Bovine colostrum ameliorates diarrhea in infection with diarrheagenic *Escherichia coli*, shiga toxin-producing *E. coli*, and *E. coli* expressing intimin and hemolysin // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 1999. – Vol. 29(4). – P. 452-6.
  40. *Jautová J., Jarcusková D., Dubivská M., Ficová M.* Immunostimulation therapy in patients with alopecia areata // *Bratis. Lek. Listy*. – 1995. – Vol. 96(3). – P. 160-4.

41. Kaducu F.O., Okia S.A., Upenyitho G. et al. Effect of bovine colostrum-based food supplement in the treatment of HIV-associated diarrhea in Northern Uganda: a randomized controlled trial // *Indian J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol.30(6). – P. 270-6.
42. Kaminkova J., Lange C.F. Transfer factor and repeated otitis media // *Cell. Immunol.* – 1984. – Vol. 89(1). – P. 259-64.
43. Khan A., Hill J.M., Loeb E., MacLellan A., Hill N.O. Management of Chédiak-Higashi syndrome with transfer factor // *Am J. Dis. Child.* – 1973. – Vol. 126(6). – P. 797-9.
44. Khan Z., Macdonald C., Wicks A.C. et al. Use of the 'nutriceutical', bovine colostrum, for the treatment of distal colitis: results from an initial study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* – 2002. – Vol. 16(11). – P. 1917-22.
45. Kirkpatrick C.H., Rich R.R., Smith T.K. Effect of transfer factor on lymphocyte function in anergic patients // *J. Clin. Invest.* – 1972. – Vol. 51(11). – P. 2948-58.
46. Lankford J., Humphrey G.B., Grooms A.M. et al. Role of transfer factor in treating complications of smallpox vaccination // *J. Okla. State Med. Assoc.* – 1973. – Vol. 66(1). – P. 7-8.
47. Lawrence H.S. Transfer factor and cellular immune deficiency disease // *N. Engl. J. Med.* – 1970. – Vol. 283(8) – P. 411-9.
48. Lee J., Kim H.S., Jung Y.H. Oropharyngeal colostrum administration in extremely premature infants: an RCT // *Pediatrics.* – 2015. – Vol.135(2). – P. 357-66.
49. Levin A.S., Spitler L.E., Stites D.P., Fudenberg H.H. Wiskott-Aldrich syndrome, a genetically determined cellular immunologic deficiency: clinical and laboratory responses to therapy with transfer factor// *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 1970. – Vol. 67(2). – P. 821-8.
50. Marchbank T., Davison G., Oakes J.R. et al. The nutriceutical bovine colostrum truncates the increase in gut permeability caused by heavy exercise in athletes // *Am J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.* – 2011. – Vol. 300(3). – G. 477-84.
51. Meduri R., Campos E., Scorolli L. et al. Efficacy of transfer factor in treating patients with recurrent ocular herpes infections // *Biotherapy.* – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 61-6.
52. Menchetti L., Traina G., Tomasello G. et al. Potential benefits of colostrum in gastrointestinal diseases // *Front Biosci (Schol Ed).* – 2016. – Vol. 1(8). – P. 331-51.
53. Mero A., Kähkönen J., Nykänen T. et al. IGF-I, IgA, and IgG responses to bovine colostrum supplementation during training // *J. Appl. Physiol.* – 2002. – Vol. 93(2). – P. 732-9.
54. Misarová Z., Kynclová S., Nováková J. et al. Transfer factor in the treatment of children with disorders of cellular immunity // *Cesk. Pediatr.* – 1985. – Vol. 40(6). – P. 346-9.
55. Mitra A.K., Mahalanabis D., Ashraf H. Hyperimmune cow colostrum reduces diarrhoea due to rotavirus: a double-blind, controlled clinical trial // *Acta Paediatr.* – 1995. – Vol. 84(9). – P. 996-1001.
56. Morfin-Maciel B.M., Sotelo-Ortiz J.M. Transfer factor effectiveness patients with persistent genital human papillomavirus infection // *Rev. Alerg. Mex.* – 2012. – Vol. 59(3). – P. 97-106.
57. Neequaye J., Viza D., Pizza G. Specific transfer factor with activity against Epstein-Barr virus reduces late relapse in endemic Burkitt's lymphoma // *Anticancer Res.* – 1990. – Vol.10(5A). – P. 1183-7.
58. Neidhart J.A., LoBuglio A.F. Transfer factor: Potential for therapy of malignant diseases // *Arch. Otolaryngol.* – 1975. – Vol. 101(11). – P. 664-6.
59. Nkrumah F., Pizza G., Viza D., et al. Regression of progressive lymphadenopathy in a young child with acute cytomegalovirus (CMV) infection following the administration of transfer factor with specific anti-CMV activity // *Lymphokine Res.* – 1985. – Vol. 4(3). – P. 237-41.
60. Ojofeitimi E.O. Elegbe I.A. The effect of early initiation of colostrum feeding on proliferation of intestinal bacteria in neonates // *Clin. Pediatr. (Phila).* – 1982. – Vol. 21(1). – P. 39-42.
61. Orozco T.T., Solano M.O., Sandoval G.F. Inflammatory mediators in patients with atopic dermatitis after treatment with transfer factor // *Rev. Alerg. Mex.* – 2004. – Vol. 51(4). – P. 151-4.
62. Otto W., Najnigier B., Stelmasiak T., Robins-Browne R.M. Randomized control trials using a tablet formulation of hyperimmune bovine colostrum to prevent diarrhea caused by enterotoxigenic *Escherichia coli* in volunteers // *Scand. J. Gastroenterol.* – 2011. – Vol. 46(7-8). – P. 862-8.
63. Panahi Y., Falahi G., Falahpour M. et al. Bovine colostrum in the management of non-organic failure to thrive: a randomized clinical trial // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2010. – Vol. 50(5). – P. 551-4.
64. Patiroğlu T., Kondolot M. The effect of bovine colostrum on viral upper respiratory tract infections in children with immunoglobulin A deficiency // *Clin. Respir. J.* – 2013. – Vol. 7(1). – P. 21-6.

65. *Pilotti V., Mastrorilli M., Pizza G. et al.* Transfer factor as an adjuvant to non-small cell lung cancer (NSCLC) therapy // *Biotherapy*. – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 117-21.
66. *Pizza G., De Vinci C., Cuzzocrea D. et al.* A preliminary report on the use of transfer factor for treating stage D3 hormone-unresponsive metastatic prostate cancer // *Biotherapy*. – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 123-32.
67. *Pizza G., Meduri R., De Vinci C. et al.* Transfer factor prevents relapses in herpes keratitis patients: a pilot study // *Biotherapy*. – 1994. – Vol. 8(1). – P. 63-8.
68. *Pizza G., Viza D., De Vinci C. et al.* Orally administered HSV-specific transfer factor (TF) prevents genital or labial herpes relapses // *Biotherapy*. – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 67-72.
69. *Prasad U., bin Jalaludin M.A., Rajadurai P. et al.* Transfer factor with anti-EBV activity as an adjuvant therapy for nasopharyngeal carcinoma: a pilot study // *Biotherapy*. – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 109-15.
70. *Průcha M., Limberk B.* Secondary post-traumatic immunodeficiency syndrome in patients in the anesthesiology-resuscitation department. Possibilities of immunomodulation therapy // *Cesk. Epidemiol Mikrobiol. Imunol.* – 1992. – Vol. 42(3). – P. 116-20.
71. *Raise E., Guerra L., Viza D. et al.* Preliminary results in HIV-1-infected patients treated with transfer factor (TF) and zidovudine (ZDV) // *Biotherapy*. – 1996. – Vol. 9(1-3). – P. 49-54.
72. *Ramírez-Ramírez D., Vadillo E., Arriaga-Pizano L.A.* Early Differentiation of Human CD11c+NK Cells with  $\gamma\delta$  T Cell Activation Properties Is Promoted by Dialyzable Leukocyte Extracts // *J. Immunol. Res.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 4097642.
73. *Romano-Keeler J., Azcarate-Peril M.A., Weitkamp J.H. et al.* Oral colostrum priming shortens hospitalization without changing the immunomicrobial milieu // *J. Perinatol.* – 2017. – Vol. 37(1). – P. 36-41.
74. *Saad K., Abo-Elela M.G., El-Baseer K.A. et al.* Effects of bovine colostrum on recurrent respiratory tract infections and diarrhea in children // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95(37). – E 4560.
75. *Sánchez-González D.J., Sosa-Luna C.A., Vásquez-Moctezuma I. et al.* Transfer factors in medical therapy // *Med. Clin. (Barc)*. – 2011. – Vol. 137(6). – P. 273-7.
76. *Sarker S.A., Casswall T.H., Mahalanabis D. et al.* Successful treatment of rotavirus diarrhea in children with immunoglobulin from immunized bovine colostrum // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1998. – Vol. 17(12). – P. 1149-54.
77. *Schulkind M.L., Heim L.R., South M.A. et al.* A case report of the successful treatment of recurrent aphthous stomatitis with some preparations of orally administered transfer factor // *Cell. Immunol.* – 1984. – Vol. 84(2). – P. 415-21.
78. *Schulking M.L., Adler W.H., Altemeier W.A.* Transfer factor in the treatment of a case of chronic mucocutaneous candidiasis // *Cell. Immunol.* – 1972. – Vol. 3(4) – P. 606-15.
79. *Shing C.M., Peake J.M., Suzuki K. et al.* A pilot study: bovine colostrum supplementation and hormonal and autonomic responses to competitive cycling // *J. Sports Med. Phys. Fitness*. – 2013. – Vol. 53(5). – P. 490-501.
80. *Simko M., Mokrán V., Nyulassy S.* Immunomodulatory therapy of epilepsy with transfer factor // *Bratisl Lek Listy*. – 1997. – Vol. 98(4). – P. 234-7.
81. *Sohn K., Kalanetra K.M., Mills D.A., Underwood M.A.* Buccal administration of human colostrum: impact on the oral microbiota of premature infants // *J. Perinatol.* – 2016. – Vol. 36(2). – P. 106-11.
82. *Sosa M., Flores G., Estrada S.* Comparative treatment between thalidomide and transfer factor in severe atopic dermatitis // *Rev. Alerg. Mex.* – 2001. – Vol. 48(2). – P. 56-64.
83. *Spitler L.E., Levin A.S., Stites D.P.* The Wiskott-Aldrich syndrome. Results of transfer factor therapy // *J. Clin. Invest.* – 1972. – Vol. 51(12) – P. 3216-24.
84. *Valdés Sánchez A.F., Martín Rodríguez O.L., Lastra Alfonso G.* Treatment of extrinsic bronchial asthma with transfer factor // *Rev. Alerg. Mex.* – 1993. – Vol. 40(5). – P. 124-31.
85. *Valdimarsson H., Wood C.B., Hobbs J.R., Holt R.J.* Immunological features in a case of chronic granulomatous candidiasis and its treatment with transfer factor // *Clin. Exp. Immunol.* – 1972. – Vol. 11(2). – P.151-63.
86. *Valdimarsson H., Wood C.B., Hobbs J.R., Holt R.J.* Immunological studies in chronic granulomatous candidiasis and the effect of treatment with dialysable transfer factor // *Arch. Dis. Child.* – 1972. – Vol. 47(254). – P. 670.
87. *Vandvik B., Froland S.S., Hoyeraal H.M. et al.* Immunological features in a case of subacute sclerosing panencephalitis treated with transfer factor // *Scand. J. Immunol.* – 1973. – Vol. 2(4). – P. 367-74.
88. *Vasily D.B., Miller O.F., Fudenberg H.H. et al.* Epidermodysplasia verruciformis: response to therapy with dialyzable leukocyte extract (transfer factor) derived from household contacts // *J. Clin. Lab. Immunol.* – 1984. – Vol. 14(1). – P. 49-57.

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

## РЕЗЮМЕ

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ТРАНСФЕР ФАКТОРОВ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

*Мальцев Д.В.*

Институт экспериментальной и клинической медицины  
НМУ имени А.А. Богомольца

Под собирательным термином трансфер фактор сегодня понимают группу гетерогенных по происхождению и составу высокоактивных иммунотерапевтических агентов, полученных из биологических сред организмов, при посредстве которых можно перенести иммунный ответ к определенным антигенам от донора реципиенту. По происхождению трансфер факторы могут быть трех видов: диализат лейкоцитов крови, экстракт белков яичного желтка и иммунный экстракт молозива. По составу различают монопрепараты, полученные из одного биологического источника, и комбинированные агенты, например, сочетание экстрактов молозива и белков желтка куриных яиц в определенной пропорции. По специфичности разделяют два вида трансфер-факторов: общие, или неспецифические и специфические, или гипериммунные. В результате проведенных испыта-

ний показано, что трансфер факторы являются безопасными агентами и могут с успехом применяться для лечения и профилактики некоторых иммунодефицитных и инфекционных болезней, аллергических реакций, аутоиммунных синдромов и онкологических поражений, а также – для реабилитации здоровых лиц, подвергшихся воздействию ряда экстремальных факторов. Учитывая большой терапевтический и профилактический потенциал трансфер-факторов, было принято решение о подготовке данного научного обзора, в котором проанализированы результаты соответствующих контролируемых клинических исследований из наукометрических баз данных PubMed и Embase, что отвечает требованиям доказательной медицины.

**Ключевые слова:** трансфер фактор, диализуемый экстракт лейкоцитов крови, иммунный экстракт молозива, иммунотерапия.

## РЕЗЮМЕ

### ПОКАЗАНИЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ ТРАНСФЕР ФАКТОРІВ В КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

*Мальцев Д.В.*

Інститут експериментальної і клінічної медицини  
НМУ імені О.О. Богомольця

Під збірним терміном трансфер фактор сьогодні розуміють групу гетерогенних за походженням і складом високоактивних імунотерапевтичних агентів, отриманих з біологічних середовищ організмів, за допомогою яких можна перенести імунну відповідь до певних антигенів від донора реципієнту. За походженням трансфер фактори можуть бути трьох видів: діалізат лейкоцитів крові, екстракт білків яєчного жовтка та імунний екстракт молозива. За складом розрізняють монопрепарати, отримані з одного біологічного джерела, і комбіновані агенти, наприклад, поєднання екстрактів молозива і білків жовтка курячих яєць в певній пропорції. За специфічності поділяють два види трансфер-факторів: загальні, або неспецифічні і специфічні, або гіперімунні. В результаті проведених клінічних випробувань показано, що трансфер фактори є безпечними агентами і можуть з успіхом застосовуватися для лікування і профілактики деяких імунодефіцитних та інфекційних хвороб, алергічних реакцій, аутоімунних синдромів і онкологічних уражень, а також – для реабілітації здорових осіб, які зазнали впливу ряду екстремальних чинників. З огляду на великий терапевтичний і профілактичний потенціал трансфер-факторів, було прийнято рішення про підготовку даного наукового огляду, в якому проаналізовано результати відповідних контрольованих клінічних досліджень з наукометричних баз даних PubMed і Embase, що відповідає вимогам доказової медицини.

**Ключові слова:** трансфер фактор, діалізований екстракт лейкоцитів крові, імунний екстракт молозива, імунотерапія.



### SUMMARY

#### INDICATIONS FOR USE OF TRANSFER FACTORS IN CLINICAL PRACTICE

*Maltsev D.V.*

Institute of Experimental and Clinical Medicine at the O'Bogomolets NMU

The collective term transfer factor today is understood as a group of highly active immunotherapeutic agents derived from biological media that are heterogeneous in origin and composition, through which one can transfer the immune response to specific antigens from the donor to the recipient.

According to the origin, transfer factors can be of three types: dialysate of blood leukocytes, protein extract of egg yolk and immune extract of colostrum. The composition distinguishes monopreparations obtained from a single biological source, and combined agents, for example, a combination of extracts of colostrum and yolk proteins of chicken eggs in a certain proportion. According to specificity, two types of transfer factors are common: general, or non-specific, and specific, or hyperimmune.

Transfer factors have immunosubstitutional and immunomodulatory properties. The dialyzed extract of blood leukocytes activates predominantly T-helper cells type 1, contributing to the realization of cellular immune responses, while the immune extract of colostrum affects T-helper cells type 2, suspending humoral immunity. Both transfer factors activate natural killers.

As a result of the clinical trials, it was shown that transfer factors are safe agents and can be successfully

used for the treatment and prevention of certain immunodeficiency and infectious diseases, allergic reactions, autoimmune syndromes and cancer lesions, as well as for the rehabilitation of healthy individuals exposed to a number of extreme factors.

Transfer factors, especially agents based on the immune extract of colostrum, are able to enhance the adaptive capabilities of the body during heavy loads, for example, intensive training in athletes. Apparently, these products help the maturation of the immune system in premature and weak children, especially the local mucosal immunity of the upper respiratory tract and digestive tract, which is associated with an increase in the immunoresistance of the organism. Transfer factors have a favorable tolerability profile, and agents based on an immune extract of colostrum are safer than dialyzed derivatives of blood leukocytes.

Further research is needed in the field of clinical effects of transfer factors, and at the moment it is advisable that these biological agents be widely used in various human immunological pathologies according to the current evidence base.

Given the large therapeutic and prophylactic potential of transfer factors, it was decided to prepare this scientific review, which analyzes the results of relevant controlled clinical studies from the scientometric databases PubMed and Embase, which meets the requirements of evidence-based medicine.

**Key words:** transfer factor, dialyzed extract of blood leukocytes, immune extract of colostrum, immunotherapy.