

## Фактор переносу як модулятор клітинної імунної відповіді

Т. А. Любченко, О. Г. Голева, Л. С. Холодна

Київський Національний університет ім. Тараса Шевченка  
252017, Київ, вул. Володимирська, 64

*Огляд присвячено фактору переносу (Transfer Factor) — імуномодулятору природного походження, який впливає на клітинно-опосередкований імунітет. Цей компонент низькомолекулярного діалізованого екстракту лейкоцитів застосовується на сьогодні як стимулятор клітинно-опосередкованої ланки імунної відповіді при багатьох захворюваннях, що супроводжуються імунодефіцитами, спричиненими бактеріальними, вірусними, грибковими інфекціями та малігнізацією. У той же час питання про його хімічну структуру та механізми дії залишається не повністю з'ясованим. Проаналізовано сучасні дані з цієї проблеми.*

Вступ. Феномен можливості переносу антигенспецифічного клітинно-опосередкованого імунітету (зокрема, стану гіперчутливості сповільненого типу (ГСТ)) від імунного організму до неімунного вперше був продемонстрований Лоуренсом [1] у 1949 році. Було показано, що введення реципієнту, який мав негативні шкірні проби на туберкулін, лімфоцитів від донора з позитивними пробами призводить до появи у першого позитивних шкірних проб. Пізніше ним же було знайдено, що такого ж ефекту можна досягти, використовуючи лише низькомолекулярний (діалізований) компонент суспензії зруйнованих лейкоцитів [2]. Саме цю субстанцію і було названо фактором переносу (ФП). Крім того, було встановлено, що сенсibilізований таким чином реципієнт протягом 6 місяців зберігав здатність передавати специфічну гіперчутливість до даного антигена іншому інтактному реципієнту за допомогою ФП із своїх лейкоцитів.

Сьогодні ФП в західних країнах застосовується для лікування багатьох захворювань, викликаних пригніченням імунної системи, таких як імунодефіцити, хронічні інфекції, пухлини та ін.

Гіпотези про хімічну природу ФП та механізми дії. Лоуренс вважав, що діалізат містить лише одну речовину. Зараз відомо, що ФП, одержаний за його методом, вміщує близько 200 різних речовин з молекулярною масою (м. м.) від 1 до

20 кДа і лише одна з них є антигенспецифічним фактором переносу з м. м. приблизно 3,5—6 кДа [3]. Результати ензимного аналізу вказують на те, що ФП містить РНК у комплексі з невеликими пептидами [4]. Разом з цим Кіркпатрик притримується думки, що активне начало ФП має білкову природу і не містить РНК [5, 6], тоді як інші дослідники [7] все ж вважають, що ця речовина має олігорибонуклеопептидну природу. До складу пептидної частини ФП входять 8 амінокислот, що дає  $8^{18}$  комбінацій, які забезпечують антигенспецифічність препарату (у препаратах ФП було знайдено лише 18 з 20 відомих амінокислот) [3]. Автори роботи [8] вивчали фракції ФП, м. м. яких не перевищувала 3,5 кДа, оцінюючи активність аналізованих препаратів на основі продукції перитонеальними макрофагами супероксидного аніону  $O_2^-$ ; ензимні дослідження показали наявність у цих фракціях пептидів та/або нуклеотидів. У повідомленні [9] хроматографічно розділено активуючий та супресивний компоненти ФП.

Сіпка і співавт. при хроматографічному аналізі виділили три фракції зі складу ФП, серед яких лише одна мала активуючі властивості. Ці фракції оцінювали за допомогою хемілюмінесценції активованих зимозаном фагоцитів [10]. Були також спроби з'ясувати природу антигенспецифічності ФП, механізми взаємодії з антигеном. У модельній системі з ферритином та цитохромом С показано факт взаємодії ФП з антигеном [11]. Подібні

дослідження були проведені з використанням штучних антигенів [12].

Із близько 200 речовин, що входять до складу діалізованого скстракту лейкоцитів, значну кількість ідентифіковано. Серед них простагландини [13], гіпоксантин [14], нікотинамід [15] та ін. Одні компоненти мають імуноактивуючі властивості [16], інші — імуносупресорні (останні здатні інгібувати експресію ІЛ-2, синтез ДНК та РНК як у ядрі, так і в безклітинній системі тощо [17]; це дозволяє припустити, що ФП діє безпосередньо на рівні процесу полімеризації ДНК подібно до циклоспорину А). Імуноактивуючі компоненти ФП (як антигенспецифічного, так і ад'ювантного) підсилюють синтез ДНК у лімфоцитах [18].

На 10-му Міжнародному симпозіумі по ФП було запропоновано наступні основні положення щодо основних макрокомпонентів ФП та їх властивостей [19]: ФП складається з двох основних компонентів — індукуючого фактора та супресорного фактора. Інкубація неімуних лейкоцитів з індукуючим фактором призводить до набуття ними здатності до специфічної дозозалежної відповіді на даний антиген. Інкубація імуних лейкоцитів з супресорним фактором спричинює зворотний ефект.

**Властивості індукуючого фактора:** 1) зв'язується із специфічним антигеном, але не зі специфічними антитілами; 2) може бути відділений від антигена-імуноадсорбента за допомогою 8 М сечовини; 3) міститься у Т-хелперах і не міститься у Т-супресорах; 4) абсорбований Т-супресорами та макрофагами; 5) міститься у фракціях діалізату з м. м. від 3,5 до 1,2 кДа; 6) надає неімуним клітинам антигензв'язуючої здатності.

**Властивості супресорного фактора:** 1) зв'язується із специфічними IgG, але не з антигеном; 2) може бути відділений за допомогою гліцин-HCl; 3) міститься у Т-супресорах і не міститься у Т-хелперах; 4) абсорбований Т-супресорами та макрофагами; 5) міститься у фракціях діалізату з м. м. від 5,5 до 1,2 кДа; 6) блокує індукторну/хелперну активність ФП у неімуних клітинах та гальмує відповідь імуних клітин на специфічний антиген *in vitro*; 7) пригнічує шкірні тести імунізованих тварин *in vivo*.

Показано активуючий вплив ФП (поряд з інтерфероном та кістковомозковими пептидами) на проліферацію стовбурових клітин кісткового мозку [20]. Аналогічну роботу проведено з вивчення впливу ФП на GM-прогенітори гемопоетичних клітин з використанням фракцій діалізату з м. м. до 5000 Да (такої активності не було у фракціях з м. м. до 500 Да та від 5000 до 10000 Да) [21].

**Імунобіологічні властивості ФП.** ФП здатний підсилювати антигенспецифічні імунні реакції. *In vivo* це показано за допомогою переносу клітинно-опосередкованої імунореактивності (зокрема, стану ГСТ) від імуного організму до неімуного [1, 2], *in vitro* продемонстровано у багатьох тестах: підсилення продукції пригнічуючого міграцію фактора макрофагів у реакції інгібіції міграції [22, 23]; розеткоутворення [23]; підвищення реактивності у змішаній культурі лімфоцитів [24]; активації Т-кілерів та нормальних кілерів [25]; підсилення антитілозалежної клітинної цитотоксичності [26]; блокування активності Т-супресорів [27]; підвищення продукції інтерферону та інтерлейкінів і пригнічення активності Т-супресорів (механізм останнього, можливо, пов'язаний з ІЛ-1) [28]; підсилення антитілоутворення [29]; стимуляції ендогенного колонієутворення (у мишей) [30]; стимуляції Т-В-кооперації та В-лімфоцитів, що виражається у різкому підвищенні накопичення антитілоутворюючих клітин (АУК) у реципієнтів, яким трансплантували В-лімфоцити від донорів, що одержували ФП [31]; підсилення ресинтезу рецепторів (CD11-сайт) трипсинізованими еритроцитами барана [32]; підсилення синтезу ДНК нормальними лімфоцитами [28]; відновлення хемотаксичної активності лейкоцитів [33] і підсилення функцій природних кілерів [25]; підсилення антигенспецифічної Т-клітинної цитотоксичності проти пухлинних антигенів у толерантних клітин [34] та ін. За деякими оцінками, ФП запускає механізми імунної реактивності через дуже короткий проміжок часу (до 2—3 год) [35]. Якщо вважати, що кінцевою мішенню для ФП є клон нечисленних інтактних Т-лімфоцитів, то виникає питання про механізми, за якими ФП може діяти на цей клон так, що клітини індукуються настільки швидко, як клітини пам'яті. Часу для диференціювання занадто мало, тому їх кількість не може значно зрости. Вторинна відповідь здатна також виникнути і в тому випадку, коли реципієнт має підпорогову ступінь сенсibiлізації до даного антигена внаслідок попереднього контакту природним шляхом.

**Застосування ФП.** На сьогодні ФП застосовується для лікування широкого спектру захворювань з супутніми (або викликаними) імунодефіцитами — загальними чи по відношенню до конкретного антигена. У переважній більшості випадків ФП-терапія не супроводжується ніякими побічними ефектами.

**В и б і р д о н о р а.** Це один з найголовніших критеріїв успішного застосування ФП. Донор повинен мати високий рівень загальної імунореактивності, а також імунної відповіді на даний антиген,

який повинен бути попередньо оцінений (*in vivo* методом шкірних проб або інших адекватних імунних реакцій, *in vitro* — як правило, за допомогою реакції інгібіції міграції лейкоцитів/макрофагів).

**Г р и б к о в і з а х в о р ю в а н н я.** У цій групі захворювань ФП сьогодні найширше застосовується для лікування хронічних кандидозів, збудником яких є *Candida albicans*. Кандидоз вважається класичним прикладом антигенспецифічного дефіциту клітинного імунітету, що піддається лікуванню за допомогою ФП, одержаного від донорів з високими показниками клітинно-опосередкованого імунітету проти цього грибка [36—38]. Встановлено активуючий вплив ФП на основні показники клітинного імунітету на фоні покращання клінічного стану пацієнтів. При кандидозі важливу роль відіграють циркулюючі інгібуючі фактори, такі як комплекси антиген — антитіло [39]. При заміні плазми таким пацієнтам у комбінації з ФП-терапією їх клінічний стан значно поліпшується [39].

Також є ефективним паралельне застосування ністатину, 5-фторцитозину та міконазолу [40] і навіть правильний підбір дієти [41]. ФП також застосовувався з позитивними результатами при лікуванні кокцидіомікозу [42].

**Б а к т е р і а л ь н і з а х в о р ю в а н н я.** ФП є ефективним при лікуванні багатьох захворювань бактеріальної етіології: пневмонія (*Actinobacillus pleuropneumoniae*) [43], бруцельоз (*Brucella abortus*) [44] і навіть при септичному шоці [45]. Є дані з успішного застосування антигенспецифічного ФП для лікування мікобактеріальних захворювань, зокрема лепри (*Mycobacterium leprae*), що характеризується майже повною відсутністю клітинної імунної відповіді на антигени збудника, зменшенням кількості Т-лімфоцитів як у периферичній крові, так і в лімфовузлах [46, 47]. Також успішно використовувався неспецифічний ФП [48]; відмічено підсилення мітоген-залежного синтезу ДНК лімфоцитами на фоні покращання клінічного стану пацієнтів. Показано позитивний ефект застосування ФП при антибіотикорезистентному туберкульозі [49], антибіотикорезистентній пневмонії, викликаній *M. forturium* [50, 51] (цікаво, що ФП, одержаний від донорів з високими показниками клітинно-опосередкованого імунітету до *M. tuberculosis* (стандартний PPD), не вносив покращань до стану хворих на відміну від ФП донорів, що мали високі аналогічні показники до антигенів PPD — *M. forturium*). Активуючий вплив ФП на клітинно-опосередкований імунітет вивчався також при багатьох інших інфекціях, таких як стафілокок [52, 53], сальмонела [54], сепсис [55, 56] та ін.

**І н в а з і ї.** Інтенсивна ФП-терапія є ефективною при лейшманіозі [57], токсоплазмозі (у тваринній моделі) [58], лістеріозі [59, 60], криптоспоридіозі [61, 62], шистоматозі [63] та при ін. інвазіях. Лікування цих інфекцій за допомогою антигенспецифічного ФП відпрацьовано, в основному, на тваринній моделі. Також ФП, специфічний до інвазійних антигенів, застосовується для полегшення стану хворих на СНІД.

**В і р у с н і і н ф е к ц і ї.** ФП застосовується при дуже широкому спектрі вірусних інфекцій — сьогодні це одна з основних сфер його використання в клініці. Серед них: СНІД [64—66], вірус *Bullosa simplex* [67], вірус Епштейна-Барр на фоні онкологічного процесу [68—70] та при хронічному захворюванні [71], енцефаліт (на тваринній моделі) [72, 73], гепатит [74—78], герпес [79—81] та офтальмогерпес [82] і багато інших захворювань вірусної етіології.

**О н к о л о г і ч н і з а х в о р ю в а н н я.** Це також одна з основних сфер застосування ФП. ФП успішно використовується при лікуванні легневих онкозахворювань [83—85], остеосаркомі [86—89], меланомі [90—94], назофарингсальній карциномі [69, 95—97], лімфомі Буркітта, що індукується в умовах персистенції вірусу Епштейна-Барр (за допомогою ФП, специфічного до антигенів цього вірусу) [69, 96], хворобі Ходжкіна [98—101], аденокарциномі (у поєднанні з БЦЖ чи хіміопрепаратами) [102—104], злоякісних новоутвореннях сечового міхура [105—107], пухлинах простати [108—110], дитячій лейкемії [111], пухлинах молочної залози [112, 113], макроглобулінемії та генералізованій меланомі [114], епідермальній карциномі [115] та при багатьох інших типах пухлин. У всіх вищезазначених випадках терапевтичного застосування ФП (як специфічного, так і ад'ювантного) у пацієнтів спостерігали підвищення основних показників клітинно-опосередкованого імунітету на фоні покращання загального клінічного стану хворих.

Слід відмітити також використання ФП, одержаного від сенсibilізованих донорів (інші хворі чи люди з домашнього оточення хворого, а у випадку раку молочної залози і аденокарциноми — практично здорові жінки і чоловіки старші 45 та 55 років відповідно).

Таким чином, аналіз сучасних літературних даних свідчить про те, що компонент низькомолекулярного діалізованого екстракту лейкоцитів — фактор переносу на сьогодні застосовується як стимулятор клітинно-опосередкованої ланки імунної відповіді при багатьох захворюваннях, що супроводжуються імунодефіцитами, спричиненими

бактеріальними, вірусними, грибковими інфекціями та малігнізацією. У той же час залишається не повністю з'ясованим питання про його хімічну структуру та механізми дії.

Т. А. Любченко, Е. Г. Голева, Л. С. Холодная

Фактор переноса как модулятор клеточного иммунного ответа

Резюме

Обзор посвящен фактору переноса (Transfer Factor) — иммуномодулятору естественного происхождения, который влияет на клеточно-опосредованный иммунитет. Этот компонент низкомолекулярного диализованного экстракта лейкоцитов используется сегодня как стимулятор клеточно-опосредованного звена иммунного ответа при многих заболеваниях, сопровождающихся иммунодефицитами, вызванными бактериальными, вирусными, грибковыми инфекциями и малигнизацией. В то же время вопрос о его химической структуре и механизмах действия остается не полностью выясненным. Проанализированы современные данные по этой проблеме.

Т. А. Lyubchenko, E. G. Goleva, L. S. Kholodna

Transfer factor as modulator of cellular immune response

Summary

This review is devoted to Transfer Factor — natural immunomodulator that influences on cell-mediated immunity. This component of low-molecular dialyzable leukocyte extract today is used as a stimulator of cell-mediated immune response in many diseases accompanied by immunodeficiencies caused by bacterial, viral, fungal infections and malignancy. At the same time the problem of its chemical structure and mechanisms of action is still not clear. Modern data on this field are analysed.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Lawrence H. S. The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin in man // Proc. Soc. Exp. Biol. Med.—1949.—71.—P. 516—521.
2. Lawrence H. S. The transfer in humans of delayed skin sensitivity to streptococcal M substance and to tuberculin with disrupted leucocytes // Clin. Invest.—1955.—34.—P. 219—223.
3. Fudenberg H. H., Fudenberg H. I. Transfer factor: past, present and future // Ann. Rev. Pharm. Tox.—1989.—29.—P. 475—516.
4. Wilson G. B., Paddock G. V., Fudenberg H. H. Bovine «Transfer Factor»: an oligoribonucleotide which initiates antigen-specific lymphocyte responsiveness // Thymus.—1982.—4.—P. 335—340.
5. Kirkpatrick C. H. Purification and composition of transfer factors // Mol. Immunol.—1992.—N 2, 29.—P.167—182.
6. Rozzo S. J., Boymel J., Kirkpatrick C. H. Composition and purification of transfer factors // Recent advances of transfer factor and dialyzable leukocyte extracts / Eds T. Fujisawa et al.—Tokyo: Mazuren Co. Ltd., 1992.—P. 11—22
7. Recent advances in transfer factor and dialyzable leukocyte extracts / Eds T. Fujisawa et al.—Tokyo: Mazuren Co., Ltd., 1992.—267 p.
8. Karhumaki E., Marnela K. M., Krohn K. Chromatographic and enzymatic effects on transfer factor-like activity from human leukocytes and porcine spleen dialysate // Int. J. Biochem.—1988.—20, N 10.—P. 1067—1072.
9. Rosso-di-San-Secondo V. E., Lugaro G., Sirchia G. Dialyzable leukocyte extract: partial purification of low-molecular-weight factors suppressing and enhancing lymphocyte transformation // J. Exp. Pathol.—1987.—N 3(4).—P. 425—427.
10. Sipka S., Schroeder I., Braznsnikova N. A. Effect of different fractions of dialyzable leukocyte extract — transfer factor — on the chemiluminescence of human phagocytes // Allergol. Immunopathol.—1987.—15, N 3.—P. 143—144.
11. Kirkpatrick C. H., Rozzo S. J., Mascali J. J. Murine transfer factor. III. Specific interactions between transfer factor and antigen // J. Immunol.—1985.—135.—P. 4027—4033.
12. Kirkpatrick C. H., Rozzo S. J., Mascali J. J., Merryman C. F. Murine transfer factor. II. Transfer of delayed hypersensitivity to synthetic antigens // Ibid.—134, N 3.—P. 1723—1727.
13. Wilson G. B., Johnson H. T., Jr., Halushka P. V. et al. Contribution of prostaglandins to the biological activity of dialyzable leukocyte extracts containing transfer factor activity // Immune regulators and transfer factor / Eds A. Khan, C. H. Kirkpatrick, N. O. Hill.—New York: Acad. press, 1979.—P. 137—150.
14. Wilson G. B., Welch T. M., Knapp D. P. et al. Characterisation of Tx, an active subfraction of human dialyzable transfer factor. I. Identification of the major component of TF, a precursor of Tx, as hypoxanthine // Clin. Immunol. and Immunopathol.—1977.—8.—P. 551—560.
15. Burger D. R., Vandebark A. A., Daves D. et al. Nicotinamide suppression of lymphocyte transformation with a component identified in human transfer factor // J. Immunol.—1976.—117.—P. 17—25.
16. Fudenberg H. H. Dialyzable transfer factor in the treatment of osteosarcoma: an analytical review // Ann. N.-Y. Acad. Sci.—1976.—277.—P. 245—258.
17. Rosso V. E. M., Secondo D. S., Pontecucci P. et al. Purification of an immunosuppressive factor from dialyzable leukocyte extracts // Recent advances of transfer factor and dialyzable leukocyte extracts / Eds T. Fujisawa et al.—Tokyo: Mazuren Co. Ltd., 1992.—P.73—79.
18. Cohen L., Holzman R. S., Valentine F. T., Lawrence H. S. Requirement of precommitted cells as targets for the augmentation of lymphocyte proliferation by leukocyte dialysates // J. Exp. Med.—1976.—143.—P. 791—803.
19. Lawrence H. S., Borkowsky W. Transfer Factor: current status and future prospects // Xth Int. Symp. on Transfer Factor (22nd—24th June 1995): Abstr.—Bologna, 1995.—P. 3.
20. Fen Z. Z. The effects of some biochemical products on proliferation of bone marrow cells in mice // Ibid.—P. 8.
21. Barnett K., Vacck A., Cech K., Pekarek J. The effect of fractions of DLE-TF on GM-progenitors of haemopoetic cells in vitro // Ibid.—P. 9.
22. Gottlieb A. A., Farmer J. Z., Matzura C. T. et al. Modulation of human T-cell production of migration inhibitory lymphokines by cytokines derived from human leukocyte dialysates // J. Immunol.—1984.—132, N 1.—P. 256—264.
23. Nekam K., Kalmar I., Gergely P. et al. In vitro effect of Transfer Factor on active rosettes and leukocyte migration on patients with cancer // Clin. Exp. Immunol.—1977.—27.—P. 416—424.
24. Dupont B., Ballow M., Nansen J. A. et al. Effect of Transfer Factor therapy on mixed lymphocyte culture reactivity // Proc. Nat. Acad. Sci. USA.—1977.—74.—P. 867—873.
25. Lang I., Nekam K., Gergely P. et al. Effect of in vivo and in vitro treatment with dialyzable leukocyte extract containing Transfer Factor activity on human natural killer cells activity // Clin. Immunol. and Immunopathol.—1982.—25.—P. 139—144.
26. Nekam K., Lang I., Torok K. et al. Effects of therapy of dialyzable leukocyte extracts containing Transfer Factor ac-

- tivity on antibody-dependent cytotoxic activity in human // *Ibid.*—1979.—13.—P. 407—413.
27. Kirkpatrick C. H., Burger D. R., Lawrence H. S. Immunobiology of Transfer Factor.—New York: Acad. press, 1983.—283 p.
  28. Dortling P., Schroeder I. Effect of dialyzable leukocyte extract at its different fractions on the production of H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> and IL-1 by macrophages // *Leukocyte dialyzates and Transfer Factor* // Eds V. Mayer, J. Borvak.—Bratislava: Inst. Virol. Slovak. Acad. Sci., 1987.—P. 141—145.
  29. Черевцев А. Н. Влияние низкомолекулярного лейкоцитарного диализата на иммунный ответ мышей на ЭБ // *Иммунология.*—1983.—№ 5.—С. 53—55.
  30. Квижинадзе Л. Р. Влияние низкомолекулярного лейкоцитарного диализата на эндогенное колониеобразование у мышей // *Бюлл. эксперим. биологии и медицины.*—1982.—94, № 11.—С. 63—65.
  31. Черевцев А. Н., Квижинадзе Л. Р., Соловьев В. В., Ганина В. Я. Влияние низкомолекулярного экстракта на иммунокомпетентные клетки и их кооперацию при развитии иммунного ответа мышей на ЭБ // *Иммунология.*—1986.—№ 4.—С. 34—36.
  32. Nekam K., Fudenberg H. H., Mandi B. et al. Resynthesis of trypsinized sheep red blood cell receptors on human lymphocytes: comparison of the effect of immunopotentiators of biological and synthetic origin *in vitro* // *Immunopharmacology.*—1987.—3.—P. 31—39.
  33. Gallin J. I., Kirkpatrick C. H. Chemotactic activity in dialyzable transfer factor // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—1974.—71.—P. 498—510.
  34. Byers V. S., Levin A. S., Hackett A. J., Fudenberg H. H. Tumor-specific cell-mediated immunity in household contacts of cancer patients // *J. Clin. Invest.*—1975.—55.—P. 500—506.
  35. Джирш Д. Иммунологическая инженерия.—М., 1982.—298 с.
  36. Kirkpatrick C. H., Greenberg L. E. Treatment of chronic mucocutaneous candidiasis with Transfer Factor // *Immune regulators and Transfer Factor* / Eds A. Khan, C. H. Kirkpatrick, N. O. Hill.—New York: Acad. press, 1979.—P. 97—105.
  37. Littman B. H., Rocklin R. E., Parkman R., David J. R. Transfer Factor treatment of mucocutaneous candidiasis: Requirement for donor reactivity to *Candida* antigen // *Clin. Immunol. and Immunopathol.*—1978.—9.—P. 97—103.
  38. Tsang K. Y., Fudenberg H. H. Transfer Factor and other T cell derived factor (non-LKs) // *Springer Seminars in Immunopathol.*—1986.—8.—P. 4—12.
  39. Lee W. M., Holley H. P., Stewart J., Galbraith G. M. P. Refractory esophageal candidiasis associated with plasma inhibitor T-lymphocyte function: Response to plasma exchange // *Amer. J. Med. Sci.*—1986.—292.—P. 47—54.
  40. Rytter M., Schonborn C., Lohrlich I., Haustein U. F. Chronic mucocutaneous candida mycosis (CMCC) caused by a T-cell defect // *Z. gesamte Inn. Med.*—1986.—41, N 7.—P. 214—216.
  41. Veselska A., Svejda J., Richter J. Mucosal candidiasis // *Cas. Lek. Cesk.*—1987.—130, N 18—19.—P. 561—562.
  42. Catanzero A., Spitzer L. E. Clinical and immunological results of TF therapy in coccidiomycosis // *Transfer Factor: Basic properties and clinical applications* // Eds M. S. Asher, A. A. Gottlieb, C. H. Kirkpatrick.—New York: Acad. press, 1976.—P. 477—494.
  43. Snirc J., Mikula I., Pistl J. The induction of specific protection against *Actinobacillus pleuropneumoniae* infection by specific DLE // *Acta microbiol. hung.*—1993.—40, N 4.—P. 325—333.
  44. Radosevich J. K., Scott G. H., Olson G. B. Delayed-type hypersensitivity responses induced by bovine colostrum components // *Amer. J. Vet. Res.*—1985.—46, N 4.—P. 875—878.
  45. Josten C., Muhr G., Sistermann R. First experience with immunomodulation in septic shock // *Progr. Clin. Biol. Res.*—1989.—308.—P. 989—994.
  46. Bullock W. E., Fields J. P., Bandvius M. V. An evaluation of transfer factor as immunotherapy with lepromatous leprosy // *New Eng. J. Med.*—1972.—1.—P. 287.
  47. Hastings R. C., Morales M. J. Preliminary results in the safety and efficacy of transfer factor in leprosy // *Transfer Factor: basic properties and clinical applications* / Eds M. S. Asher, A. A. Gottlieb, C. H. Kirkpatrick.—New York: Acad. press, 1976.—P. 465—476.
  48. Lesser P. G., Margarido L. Cell mediated immunity in patients with Virchowian Hanseniasis befor and after treatment with transfer factor // *Hansenol Int. J.*—1980.—5, N 1.—P. 3—27.
  49. Pekarek J., Chech K., Barnet K. The clinican use of specific transfer factors // *Recent advances in Transfer Factor and dialyzable leukocyte extracts* / Eds T. Fujisawa et al.—Tokyo: Mazuren Co., Ltd., 1992.—P. 256—263.
  50. Metcalf J. F., John J. F., Jr., Wilson G. B. et al. Mycobacterium forturium pulmonary injection associated with an antigen-selective defect in cellular immunity // *Amer. J. Med.*—1981.—71.—P. 485.
  51. Wilson G. B., Metcalf J. F., Jr., Fydenberg H. H. Mycobacterium forturium pulmonary infection with «transfer factor» (TF): New methodology for evaluating TF potency and predicting clinical response // *Clin. Immunol. and Immunopathol.*—1982.—23.—P. 478—482.
  52. Buchwald S., Perepechkina N. P., Salov V. F., Mats A. N. The local specific immune response to *Staphylococcus aureus* protein A in human tonsillar lymphoid tissue // *Zh. Mikrobiol. Epidemiol. Immunobiol.*—1985.—N 5.—P. 78—83.
  53. Human specific Transfer Factor of cell-mediated immunity to *Staphylococcus* antigen substances // *Xth Int. Symp. on Transfer Factor (22nd—24th June 1995): Abstrs.*—Bologna, 1995.—P. 14.
  54. The suppression of the T-effector and transfer factor by the *Salmonella* lypopolysaccharide // *Ibid.*—P. 15.
  55. Lokaj J. The dialysate of leukocyte homogenate in the treatment of sepsis // *Bratisl. Lek. Listy.*—1988.—89, N 8.—P. 586—590.
  56. Percopo V., Taddeo F., Cobellis L., Tesauro B. Immunostimulation in sepsis // *Ann. Ital. Chir.*—1994.—65, N 1.—P. 45—48.
  57. Sharma M. K., Aharaki F., Ala F. Preliminary results of Transfer Factor therapy of persistent cutaneous leishmania infection // *Clin. Immunol. and Immunopathol.*—1979.—12.—P. 183—187.
  58. Dundas S. A., Clark A. The effect of transfer factor on lymph node morphology in murine toxoplasmosis // *Brit. J. Exp. Pathol.*—1986.—67, N 2.—P. 181—190.
  59. Karhumaki E., Ashorn R., Krohn K. Effect of human leukocyte and other tissue dialysates on *Listeria* resistance and phagocytosis in mice // *Acta pathol. et microbiol. Scand. B.* 1985.—93, N 3.—P. 111—116.
  60. Mishra S. S., Jaiswal T. N. Transfer of delayed hypersensitivity by dialysable lymphocyte extract from *Listeria* monocytogenes sensitized rabbits // *Indian Vet. J.*—1992.—69, N 1.—P. 1—4.
  61. De Gorgolas H. M. M., Verdejo M. C., Fernandez G. M. L. Therapeutic approaches to cryptosporidiosis. A review of the literature // *Rev. Clin. Res. Esp.*—1993.—193, N 6.—P. 322—328.

62. Louie E., Borkowsky W., Klesius P. H. et al. Treatment of cryptosporidiosis with oral bovine transfer factor // Clin. Immunol. and Immunopathol.—1987.—44, N 3.—P. 329—334.
63. Zhang S. H., Wang Z. Q., Wang X. Z. et al. Experimental observations on the efficacy of specific transfer factor and immuno-ribonucleic acid against schistosoma infection // Chi-Sheng-Chung-Hsueh-Yu-Chi-Sheng-Chung-Ping-Tsa-Chih.—1986.—4, N 1.—P. 39—41.
64. Carey J. T., Lederman M. M., Toossi Z. et al. Augmentation of skin test reactivity and lymphocyte blastogenesis in patients with AIDS treated with transfer factor // JAMA.—1987.—257, N 5.—P. 651—655.
65. Carey J. T., Lederman M. M. Treatment of AIDS with transfer factor [letter] // Ibid.—258, N 24.—P. 3515—3516.
66. Viza D., Lefesvre A., Patrasco M. et al. A preliminary report on three AIDS patients treated with anti-HIV specific transfer factor // J. Exp. Pathol.—1987.—3, N 4.—P. 653—659.
67. Goring H. D., Ott D., Schwalm I., Ziemer A. Cellular immune defect and transfer factor therapy in epidermolysis bullosa simplex of the Weber-Cockayne type // Dermatol. Monatschr.—1988.—174, N 1.—P. 10—13.
68. Neequaye J., Viza D., Pizze G. et al. Specific transfer factor with activity against Epstein-Barr virus reduces late relapse in endemic Burkitt's lymphoma // Anticancer Res.—1990.—10, N 5A.—P. 1183—1188.
69. Nkrumah F. K., Pizze G., Neequaye J. et al. Transfer factor in prevention of Burkitt's lymphoma relapses // Lymphokine Res.—1985.—4, N 3.—P. 237—241.
70. Shizawa Y., Shishido S., Kawabata Y. An autopsied case of chronic active Epstein-Barr virus (EBV) infection with various symptom // Kansenshogaku-Zasshi.—1991.—65, N 4.—P. 481—487.
71. Pogodina V. V., Levina L. S., Perepechkina N. P., Mats A. N. The effect of preparations of specific and nonspecific transfer-factor on the course of experimental tick-borne encephalitis // Vopr. Virusol.—1989.—N 6.—P. 89—94.
72. Song C., Li B., Wu W. Specific inducer factor purified from splenocytic dialyzates of goat immunized with Japanese encephalitis virus [letter] // Acta virol.—1993.—37, N 1.—P. 109—110.
73. Iseki M., Aoyama T., Koizumi Y. et al. Effects of transfer factor on chronic hepatitis B in childhood // Kansenshogaku-Zasshi.—63, N 12.—P. 1329—1332.
74. Janout V., Nemecek V., Mazel J., Sedlacek V. An outbreak of viral hepatitis B associated with transfer factor administration // J. Hyg. Epidemiol. Microbiol. Immunol.—1990.—34, N 1.—P. 31—36.
75. Mazzella G., Ronchi M., Villanova N. et al. Treatment of chronic B virus hepatitis with specific transfer factor // J. Exp. Pathol.—1987.—3, N 4.—P. 421—423.
76. Rodu E., Viza D., Pizze G. Transfer factor for the treatment of HBsAg-positive chronic active hepatitis // Proc. Soc. Exp. Biol. Med.—1985.—178, N 3.—P. 468—475.
77. Stancek D., Hujnicka V., Blaskovicova H. et al. Transient increase of HBsAg levels following human IFN alpha treatment signals the patient's response in chronic active hepatitis B // Acta virol.—1990.—34, N 5.—P. 457—466.
78. Sumiyama K., Kobayashi M., Miyashiro E., Koike M. Combination therapy with transfer factor and high dose stronger neo-minophagen C in chronic hepatitis B in children (HBsAg positive) // Acta paediat. Jpn.—1991.—33, N 3.—P. 327—334.
79. Pizze G., Meduri R., De Vinci C. et al. Transfer factor prevents relapses in herpes keratitis patients: A pilot study // Biotherapy.—1995.—8.—P. 63—68.
80. Viza D., Vich J.M., Phillips J., Rosenfeld F. Orally administered specific transfer factor for the treatment of herpes infections // Lymphokine Res.—1985.—4, N 1.—P. 27—30.
81. Viza D., Vich J. M., Phillips J., Davies D. A. J. Use of specific transfer factor for the prevention or the treatment of herpes infections in mice and in man // J. Exp. Pathol.—1987.—3, N 4.—P. 407—420.
82. Fudenberg H. H. Ophthalmologic herpes zoster: Complete remission in six hours with dialyzable transfer factor // J. Clin. Lab. Immunol.—1985.—18.—P. 49—51.
83. Bisutti L., Blotta A., Mastroianni M. et al. Transfer factor adjuvant therapy in nonsmall-cell lung carcinoma (NSCLC) after surgery radiotherapy // J. Exp. Pathol.—1987.—3, N 4.—P. 565—568.
84. Fujisawa T., Yamaguchi Y., Kimura H. et al. Randomized controlled trial of transfer factor immunochemotherapy as an adjunct to surgical treatment for primary adenocarcinoma of the lung // Jap. J. Surg.—1984.—14, N 6.—P. 452—458.
85. Whyte R. I., Shork M. A., Sloan H. et al. Transfer Factor in bronchogenic carcinoma: a long-term follow-up // Ann. Thorac. Surg.—1992.—53, N 3.—P. 391—396.
86. Fazio M., Negri L., Mastroianni V. et al. Osteosarcoma-specific transfer factor: preliminary clinical results // J. Exp. Pathol.—1987.—3, N 4.—P. 250—254.
87. Fudenberg H. H., Tsang K. Y. Theories and models in cellular transformation / Eds Santi et al.—New York; London: Acad. press. 1985.—P. 23—34.
88. Gilchrist G. S., Ivins J. C., Ritts R. E. et al. Adjuvant therapy for nonmetastatic osteogenic sarcoma: an evaluation of transfer factor versus combination chemotherapy // Cancer Treat. Rep.—1978.—62, N 2.—P. 289.
89. Ivins J. C., Ritts R. E., Pritchard G. S. et al. Transfer factor (TF) in treatment of osteosarcoma: a randomized double-blind study // Ann. NY Acad. Sci.—1976.—P. 558.
90. Blume M. R., Rosenbaum F. H., Cochen R. J. et al. Dialysable leukocyte extracts (specific and adjuvant) against disseminated melanoma // Cancer.—1981.—47, N 5.—P. 11—16.
91. Bukowski R. M., Deodhar S., Hewlett J. S., Greenstreet R. Randomized controlled trial of transfer factor in Stage II malignant melanoma // Ibid.—1983.—51, N 2.—P. 269—272.
92. Gonzalez R. L., Wong P., Spittler L. E. Malignant melanoma: Dialyzable leukocyte extract — possible solution? // Ibid.—1980.—45, N 1.—P. 57—61.
93. Schwarz M. A., Gutterman J. U., Burgess M. A. et al. Dialyzable leukocyte extracts in malignant melanoma: a double-blind study // Ibid.—1980.—45.—P. 250—256.
94. Miller L. L., Spittler L. E., Allen R. E., Minor D. R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of transfer factor as adjuvant therapy for malignant melanoma // Ibid.—1988.—61, N 8.—P. 1543—1549.
95. Goldenberg G. J., Brandes L. J. Transfer factor in treatment of nasopharyngeal carcinoma // Cancer Res.—1976.—36.—P. 720—724.
96. Levine P. H., Pizze J., Cannon G. et al. Transfer factor as an immunostimulator in nasopharyngeal carcinoma // Cancer Campaign. Nasopharyngeal Carcinoma / Eds Grundmann et al.—Stuttgart; New York: Springer, 1988.—Vol. 5.—P. 137—168.
97. Goldenberg G. J., Brandes L. J., Lau W. H. et al. Cooperative trial of immunotherapy for nasopharyngeal carcinoma with transfer factor from donors with Epstein-Barr virus antibody activity // Cancer Treat. Rep.—1985.—69, N 7—8.—P. 761—767.
98. Hancock B. W., Bruce L., Sokal R. J., Clark A. Transfer factor in Hodgkin's disease: A randomized clinical and im-

- munological study // *Eur. J. Cancer Clin. Oncol.*—1986.—24, N 5.—P. 929—933.
99. *Heinonen E., Grohn P., Tarkkanen J.* Transfer factor in Hodgkin's disease: preliminary follow-up results // *Immunology.*—1985.—11.—P. 73—79.
100. *Lukacs K., Koval M., Berenyi E. et al.* Early stages of Hodgkin's disease and Transfer factor // *Haematologia Budapest.*—1985.—18.—P. 105—110.
101. *Mydill J.* Transfer factor as an immunomodulator in Hodgkin's disease // *Check. Pediatr.*—1991.—46, N 5.—P. 105—109.
102. *Corrado F., DeVinci C., Corrado G., Piza G.* Immunotherapy of renal cell carcinoma // *Clinical and experimental developments* / Eds F. M. G. Debruyne et al.—Berlin: Springer, 1991.—P. 105—126.
103. *Montie J. E., Bukowski R. M., James R. E. et al.* A critical review of immunotherapy of disseminated renal adenocarcinoma // *J. Surg. Oncol.*—1982.—21, N 1.—P. 5—8.
104. *Rosenberg A. S., Lotze M., Muul L. M. et al.* Transfer factor in disseminated adenocarcinoma // *NEJM.*—1987.—P. 1223—1230.
105. *Pizza G., De Vinci C.* Preliminary results in treatment of bladder cancer using Transfer factor // *J. Exp. Pathol.*—1987.—3.—P. 335—341.
106. *Corrado C., Piza G. et al.* Transfer factor against the Bladder cancer // *Ibid.*—P. 347—353.
107. *Tarkkanen J., Grohn P., Heinonen E.* Transfer factor (Dialyzable leukocyte extract) as an immunomodulator in urinary tract tumors // *Cancer Immunol. Immunother.*—1989.—10.—P. 251—255.
108. *Corrado F., Piza G., DeVinci C.* Immunotherapy with transfer factor in hormone-resistant metastasized carcinoma of the prostate // *Arch. Esp. Urol.*—1989.—42, N 2, suppl.—P. 191—196.
109. *Shaw M. W., Ablin R. J., Guinan P. D. et al.* Effect of transfer factor on tumor-associated immunity and tumor growth of the Dunning R-3327G rat prostate adenocarcinoma // *Amer. J. Reprod. Immunol. and Microbiol.*—1985.—8, N 3.—P. 80—83.
110. *Vasily D. B., Miller O. F., Fudenberg H. H. et al.* Transfer factor in adenocarcinoma: Preliminary results of placebo-controlled double-blind study. New frontiers in treatment of adenocarcinoma // *J. Clin. Lab. Immunol.*—14, N 1.—P. 49—54.
111. *DeBruyere M., Cornu G., Heremans-Bracke T. et al.* Dialyzable leukocyte extracts in treatment of childhood leukemia // *Br. J. Haematol.*—44, N 2.—P. 243—247.
112. *Oettgen H. F., Old L. J., Farrow J. et al.* Transfer factor in mastitis: a preliminary results // *J. Clin. Invest.*—1971.—50.—P. 71—74.
113. *Smith G. V., Morse P. A., Deraps G. D. et al.* Treatment of disseminant mastitis using specific and nonspecific Transfer factors // *Surgery.*—1973.—74.—P. 59—63.
114. *Silverman M. A., Meltz S., Sorokon C., Glade P. R.* Transfer Factor: basic properties and clinical applications / Eds M. S. Asher, A. A. Gottlieb, C. H. Kirkpatrick.—New York: Acad. press, 1976.—P. 23—41
115. *Vetto R. M., Burger D. R., Nolte J. E., Vandebark A. A.* Transfer Factor: basic properties and clinical applications // *Ibid.*—P. 118—130.

УДК 616-097.612.017-11/12  
Надійшла до редакції 09.01.97