

**ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АВТОІМУННІ ЗАХВОРЮВАННЯ: ФОКУС НА ЕКСТРАКТИ БІОЛОГІЧНИХ ТКАНИН (КРІОЕКСТРАКТ ПЛАЦЕНТИ ТА КРІОЕКСТРАКТ СЕЛЕЗІНКИ)**

*ГЛАДКИХ Ф.В.*

ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва НАМН України»,  
Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна МОН України,  
Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України  
м. Харків, Україна

**Актуальність.** Найбільш ефективним способом зниження захворюваності, підвищення резистентності організму та покращення якості життя є зміцнення загального неспецифічного імунобіологічного статусу [1]. Значущий прогрес у розвитку біотехнологій, фармакології та медицини відкриває можливості для впливу на функціонування окремих ланок імунної системи [2]. Імунна система представляє складну динамічну структуру, яка включає гени, молекули, клітини та органи, які взаємодіють у складних мережах з метою ефективної протидії різноманітним загрозам для організму [3].

Препарати, здатні впливати на імунні процеси, називають імунотропними, до їх числа нале-

жать імуномодулятори – засоби, що впливають на імунну систему залежно від її початкового стану, підвищуючи знижені (імуностимулятори) або знижуючи підвищені (імуносупресори) показники імунного статусу [4, 5, 7]. Єдиної уніфікованої класифікації імуномодуляторів, визнаної у всьому світі, на сьогодні немає. У класифікації Vascones-Martinez A. та співав. [9] наведено поділ імуномодуляторів на стимулятори та супресори імунної відповіді, в той час як у класифікації, запропонованій Корсунською О.І. та Нефьодовим О.О. [5], в окрему групу імуномодуляторів виділено протиалергійні засоби. Інтегровану класифікацію імуномодуляторів наведено у табл. 1.

*Таблиця 1*

**Класифікація імуномодуляторів за типом дії [5, 9]**

Імуномодулятори		
Імуностимулятори	Імуносупресори	Протиалергічні
<ol style="list-style-type: none"> <li><b>Бактеріальні та грибові препарати</b> (бацила Кальмета-Герена, мураміддипептид та ін.)</li> <li><b>Рекомбінантні цитокіни</b> (ІЛ-1, -2, -12 та ін.)</li> <li><b>Моноклональні антитіла</b> (специфічні антитіла)</li> <li><b>Вакцини</b> (антигени)</li> <li><b>Синтетичні імуностимулятори</b> (левамізол, ізопринозин та ін.)</li> <li><b>Інші імуностимулятори</b></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>Глюкокортикостероїди</b> (преднізолон, дексаметазон та ін.)</li> <li><b>Цитостатики</b> (азатиоприн, циклофосфамід, лефлуномід та ін.)</li> <li><b>Антилімфоцитарні антитіла</b> (поліклональні антитіла)</li> <li><b>Моноклональні антитіла</b> (муромонаб, антицитокіни та ін.)</li> <li><b>Інші імуносупресори</b></li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li><b>Антигістамінні препарати</b> (приклад):                     <ul style="list-style-type: none"> <li><b>I покоління</b> (гідроксизин, дифенгідрамін та ін.)</li> <li><b>II покоління</b> (дезлоратадин, фексофенадин та ін.)</li> </ul> </li> <li><b>Стабілізатори мембран тканинних та циркулюючих базофілів</b> (кетотифен та ін.)</li> <li><b>Антагоністи лейкотрієнових рецепторів</b> (монтелукаст та ін.)</li> <li><b>Інші протиалергічні</b></li> </ol>

Імуностимулятори призначають для посилення імунної відповіді проти інфекційних захворювань, пухлин, первинного або вторинного імунодефіциту та ін. [8]. Імуносупресивні препарати використовуються для зниження імунної відповіді проти трансплантованих органів та для лікування аутоімунних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, пемфігус (пухирчатка) та ін. [9].

Імуномодулятори діють на різні рівні імунної системи. Тому були розроблені різні види ліків, які вибірково пригнічують або посилюють специфічні популяції та субпопуляції імуночутливих клітин, тобто лімфоцитів, макрофагів, нейтрофілів, природних клітин-кілерів (NK) та цитотоксичних Т-лімфоцитів (*cytotoxic T lymphocyte – CTL*). Імуномодулятори впливають на клітини, що виробляють розчинні медіатори, зокрема цитокіни [10].

При аутоімунних захворюваннях функціональна та структурна цілісність певних клітин, органів і тканин втрачається через хронічні імунні реакції проти клітин, органів і тканин організму. Аутоімунні захворювання недостатньо вивчені і велика група захворювань виникає внаслідок неправильної імунної реакції проти антигену організму. У більшості аутоімунних захворювань спостерігалось запалення внаслідок асоціації аутоантигенспецифічних Т-клітин та антигенпрезентуючих клітин (*antigen-presenting cell – APC*) [11]. Як правило, запалення та руйнування клітин, тканин або органів виникають через відсутність толерантності до власних антигенів та появу аутоантитіл на додаток до клітинної імунної відповіді [12]. Аутоімунні захворювання можна класифікувати на дві групи (органоспецифічні та системні) на основі їх поширення в конкретному органі або в усьому організмі [13]. При органоспецифічних аутоімунних захворюваннях імунну реакцію викликають автореактивні імунні клітини (В- і Т-клітини), які обмежені певними органами. Важливими органоспецифічними аутоімунними захворюваннями є розсіяний склероз, хвороба Крона, діабет І типу, аутоімунний тиреоїдит, аутоімунний міокардит та ін. [11].

**Мета роботи:** узагальнити сучасні відомості про імуномодулятори, їх класифікацію та місце у лікуванні аутоімунних захворювань, а також підсумувати відомості про біологічні властивості та технологію отримання кріоекстрактів плаценти та селезінки за даними відкритих джерел інформації.

**Матеріали і методи досліджень.** Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com>), Cochrane

Library (<https://www.cochranelibrary.com/>), eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>) та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), у яких висвітлювались відомості про імуномодулятори, їх класифікацію та місце у лікуванні аутоімунних захворювань. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: імуномодулятори, імуносупресори, імуностимулятори, кріоекстракт плаценти, кріоекстракт селезінки. На другому етапі вивчались резюме статей та виключались публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень. Критеріями включення публікацій до вибірки, яка підлягала контент-аналізу, були наступні: висвітлення сучасних відомостей щодо імуномодуляторів та відповідність досліджень ключовим засадам доказової медицини.

### Результати дослідження та їх обговорення.

#### 1. Імуномодулятори: сучасні підходи до класифікації та перспективи застосування у лікуванні хворих на аутоімунні захворювання

Аутоімунні захворювання є гетерогенною групою хронічних станів, обумовлених втратою імунологічної толерантності до власних антигенів, які можуть вражати практично будь-яку систему органів у людей будь-якого віку. Хронічний характер цих захворювань створює значний тягар для медичної допомоги, збільшує прямі та непрямі економічні витрати та знижує якість життя пацієнтів [14]. Патологічна активація Т-клітин є основною ознакою багатьох аутоімунних захворювань. Критична роль Т-клітинного розпізнавання аутоантигенів при аутоімунних захворюваннях, мабуть, найбільш чітко ілюструється високими ефектами локусів головного комплексу гістосумісності (*major histocompatibility complex – MHC*) класу II як алелів ризику для багатьох аутоімунних захворювань. Основною функцією МНС класу II є представлення антигену CD4+ Т-клітинам, що переконливо свідчить про те, що представлення відповідних антигенів CD4+ Т-клітинам є критично важливим фактором у розвитку аутоімунних захворювань, таких як ревматоїдний артрит, системний червоний вовчак, розсіяний склероз, діабет 1 типу та ін. [15].

Існує кілька молекулярних механізмів, які пояснюють зв'язок між пандемією коронавірусної хвороби 19 (COVID-19), яка почалася в грудні 2019 року, і аутоімунітетом. По-перше, молекулярна мімікрія може активувати перехресно

реактивні Т-клітини, оскільки вірусні антигени імітують антигени господаря. По-друге, коронавірусна інфекція може призвести до локального запалення легень та накопичення альвеолярних макрофагів, стимуляції нейтрофілів (*син. polymorphonuclear leukocytes – PMN*) до секреції мієлопероксидази та еластази, що супроводжується збільшенням моноцитарного хемотаксичного білка 1 типу (*monocyte chemoattractant protein 1 – MCP-1*) та інтерлейкіну (ІЛ)-8, що зрештою призводить до деструкції легень. По-третє, продукція запальних цитокінів активує В-клітини, що призводить до руйнування аутоімунітету автоантитілами. А  $\gamma$ -інтерферон активує автореактивні Т-клітини, «природні клітинні кілери» (*natural killer*) та стимулює цитотоксичні лімфоцити, викликаючи окисне пошкодження тканини [16].

В даний час основною метою досліджень аутоімунних хвороб є пошук більш ефективних підходів до лікування. Існуючі методи лікування можуть полегшити лише деякі аутоімунні симптоми, але не мають специфічності, і їх потрібно призначати на тривалий період [17].

Складність та гетерогенність аутоімунної відповіді виявилася складною для розробки цільових методів лікування, оскільки вони необхідні для достатнього очищення імунної системи від автореактивності, зберігаючи нормальну функціональну сторону імунної системи [18]. Різноманітність клітинної та безклітинної терапії (*cell-free therapy*) в даний час досліджується для лікування та профілактики аутоімунних захворювань. Існують клітинні методи лікування, такі як *ex vivo*: розширені поліклональні Т-регуляторні лімфоцити (*T-reg*) або Т-рег, трансдуковані автоантигенспецифічним Т-клітинним рецептором (*T-cell receptor – TCR*), химерним антигенним рецептором (*chimeric antigen receptor –*

*CAR*) або іншими химерними рецепторами, такими як пептид-МНС. Інший клітинний підхід використовує імунорегулюючі ефекти толерогенних дендритних клітин. Фекальна трансплантація специфічних бактерій, що сприяють Т-рег, також може бути корисною. Безклітинна терапія включає біологічні препарати, такі як терапія низькими дозами ІЛ-2, терапія агоністами фактору некрозу пухлин II типу (*tumor necrosis factor receptor 2 – TNFR2*) та антитіла до CD20 (ритуксимаб). Ліки, такі як рапаміцин, також можуть сприяти проліферації Т-рег. Нарешті, комбінація таких терапевтичних підходів може бути більш ефективною, ніж монотерапія [19].

Багато сучасних методів лікування аутоімунних захворювань є неспроможними в цьому відношенні, оскільки вони не є специфічними для аутоімунних захворювань, але системно послаблюють імунну відповідь. Сучасним стандартом лікування більшості аутоімунних захворювань є імуносупресивні препарати, такі як кортикостероїди, які мають власні побічні ефекти, включаючи ризик важких інфекцій і потенціювання раку. Біопрепарати, зазвичай антитіла, спрямовані на один компонент імунної системи, починають використовуватися для лікування певних груп пацієнтів з аутоімунними захворюваннями, що є багатообіцяючим кроком до більш безпечної терапії, однак їх ефективність ще досліджується [20, 21].

Класифікація імуномодуляторів за напрямком дії (див. табл. 1) відображає лише поділ препаратів за їх активністю, проте не враховує їх походження. Зважаючи, що більшість імуномодуляторів є не продуктами хімічного синтезу, а біотехнологічними засобами, доцільно навести одну з класифікацій зазначених засобів за походженням (табл. 2).

Таблиця 2

Класифікація імуномодуляторів за походженням (модифіковано за [5])

Імуномодулятори		
Ендогенного походження	Екзогенного походження	Синтетичні препарати
<p><b>1. Препарати органів/тканин савців:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– препарати тимусу</li> <li>– препарати плаценти</li> <li>– препарати селезінки</li> <li>– препарати молозива</li> </ul> <p><b>2. Препарати цитокінів:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– препарати інтерлейкінів</li> <li>– препарати інтерферонів</li> <li>– фактори росту</li> </ul>	<p><b>1. Препарати дріжджів</b></p> <p><b>2. Бактеріальні препарати:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>– пептидоглінкани бактерій</li> <li>– полісахариди бактерій</li> <li>– імунопробіотики та ін.</li> </ul> <p><b>3. Рослинні препарати</b> (<i>ехінацея та ін.</i>)</p>	<p><b>1. Синтетичні пептиди</b> (<i><math>\alpha</math>-глутаміл-триптофан, інозин пранобекс (гропріносин), левамизол та ін.</i>)</p> <p><b>2. Індуктори інтерфероногенезу</b></p>

**Ендогенні імуномодулятори** – це олігопептиди, що активують імунну систему за рахунок посилення проліферації та стимуляції функції імунних клітин [7].

Ендогенні імуномодулятори представлені в основному пептидами, виділеними зі спеціалізованих органів, епітеліальних тканин та крові тварин, зокрема свиней та великої рогатої худоби. Найбільшого поширення набули імуномодулятори на основі тимуса, селезінки, плаценти, лімфатичних вузлів та ін. [22].

Препарати тимуса є нативними гормональними поліпептидами з молекулярною масою до 5 кДа. Його дія спрямована на нормалізацію та посилення функціональної активності Т-системи імунітету та кровотворення, посилення клітинних імунних реакцій, системи згорання та антизгорання крові, нейроендокринної регуляції та репаративної регенерації тканин [22, 23, 24]. Імунорегулятори селезінки – це тимусзалежні, тимуснезалежні та макрофагальні фактори імунітету: неспецифічний сироватковий тетрапептид-туфцин, що міститься у Fd-фрагменті IgG, який активує функціональні властивості макрофагів та поліморфноядерних лейкоцитів; компоненти комплементу – C3 та C4-фрагменти (наприклад, C3b); фактор P та ін. [25]. Ці препарати значно підвищують вміст Т-лімфоцитів у периферичному кровообігу та їх функціональну активність, нормалізують вільнорадикальне перекисне окислення ліпідів, стимулюють репаративні та трофічні процеси. Також імуномодулюючі препарати тваринного походження представлені препаратами на основі пептидних фракцій, виділених із ембріональної тканини, подібні препарати стимулюють активність NK-клітин, активізують процеси регенерації крові, в тому числі препарати імуноглобулінів (гістаглобулінів, пентаглобінів та ін.) та антимікробних пептидів [26, 27].

Основною перешкодою для більш широкого використання біологічних препаратів у клінічній практиці є нетривалий строк їх зберігання у функціонально повноцінному стані [28]. Подовження строків зберігання та розширення сфери використання біологічних препаратів у клінічній практиці можливе завдяки сучасним кріобіологічним технологіям [28]. На сьогоднішній день тривале зберігання біологічних об'єктів проводиться при температурі від  $-20$  до  $-80^{\circ}\text{C}$  або ж в рідкому азоті ( $-196^{\circ}\text{C}$ ). Однак такі процеси, як кристалізація, рекристалізація, плавлення, що супроводжують охолодження до низьких температур та подальше відігрівання біологічних систем, можуть викликати в них структурно-функціональні зміни [29].

Розанова С.Л. та співав. [28] встановили, що зберігання плаценти при  $-196^{\circ}\text{C}$  (у рідкому азоті) протягом 6 місяців не призводило до значних змін антиоксидантної активності отриманих з неї екстрактів.

## **2. Екстракт плаценти: біологічна дія та кріогенні технології одержання**

**Кріоекстракт плаценти** (КЕП) вперше отримано науковцями Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України (далі – ІПКІК НАН України), які розробили та впровадили в практику унікальну методику його тривалого зберігання у низькотемпературному середовищі [30, 31, 32]. Екстракт плаценти являє собою комплекс низькомолекулярних пептидів, екстрагованих з плаценти, які включають різноманітні біологічно активні речовини, такі як імуноглобуліни, біоактивні пептиди та гормони, а також амінокислоти та мінерали [27].

Плацента є унікальним тимчасовим органом, який забезпечує спільне існування плоду, що розвивається, та материнського організму. Він функціонує для підтримки кровопостачання плоду, а також видалення метаболічних відходів та запобігання імунного відторгнення [33]. При цьому плацента відіграє важливу імуномодулюючу роль, щоб підготувати та підтримувати середовище, сприятливе для розвитку плоду. Невід'ємною частиною цієї ролі є дія стовбурових клітин (плацентарних мезенхімальних стовбурових клітин (МСК)) на імунну систему матері.

Зовнішній шар бластоцисти, який стає трофобластом та утворює зовнішній шар плаценти, практично не експресує зв'язаний з мембраною лейкоцитарних антигенів людини (*human leukocyte antigen* – HLA), а інші клітини плаценти експресують дуже низьку кількість класичних HLA типів A, B та C, що ускладнює розпізнавання цих клітин імунною системою [34, 35, 36]. Крім того, трофобласт експресує некласичний MHC, який властивий вагітності та включає HLA типів E, F та G [37].

Плацентарні МСК так саме експресують HLA типу G, який, як відомо, пригнічує функцію та проліферацію Т-клітин [38]. Плацентарні МСК запобігають проліферації та вивільненню цитокінів Т-хелперами 1 типу (Th1), водночас індуючи експресію та секрецію Т-хелперами 2 типу (Th2) цитокінів [39]. Крім того, зазначені МСК індують диференціювання Т-регуляторних лімфоцитів, поляризацію Th2, пов'язану з підвищенням рівня ІЛ-4 та ІЛ-10, та індукцію Th17, які виробляють високі концентрації ІЛ-6 та ІЛ-7. Це досягається шляхом прямого контакту плацентарних МСК з Т-клітинами та секреції розчинних цитокінів та протизапальних медіаторів

[40], які слугують для ослаблення активності Т-клітин. Такий самий протизапальний ефект спостерігався на інших типах клітин, включаючи В-клітини [41], макрофаги [42] та дендритні клітини [33, 43].

Розумно припустити, що клітини, виділені з плаценти, можуть мати унікальні імунomodуючі властивості, які потенційно можуть забезпечити терапевтичні переваги, особливо при запальних та аутоімунних захворюваннях. Для таких терапевтичних показань активно вивчаються адгезивні клітини, отримані з плаценти (*placenta-derived adherent cells – PDAC*), наприклад препарат «Senplacel-L» (PDA-001) для внутрішньовенного застосування, який зараз перебуває в стадії клінічних досліджень [44, 45]. Адгезивні клітини, отримані з плаценти, являють собою розширену культуру, недиференційовану мезенхімальну популяцію, отриману з тканини плаценти [44, 46].

Інші механізми захисту трофобласта від імунної агресії матері включають апоптоз-індукуючі ліганди FasL (*Fas ligand*) та TRAIL (*positive regulation of interleukin*), які впливають на імункомпетентні клітини [34, 47]. Під час вагітності відбувається збільшення кількості лімфоцитів Th2, які виділяють протизапальні інтерлейкіни ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-9, ІЛ-10 та ІЛ-13, і зменшення кількості лімфоцитів Th1, які виділяють прозапальний інтерферон- $\gamma$ . Це явище визначається дією прогестерону, а також здатністю клітин плаценти виділяти певний різновид цитокінів. Виявляється також зменшення кількості NK-клітин, але воно компенсується активацією неспецифічного імунітету [37]. У зв'язку з цим відмічено, що вагітність часто супроводжується ремісією ряду аутоімунних захворювань, таких як розсіяний склероз та ревматоїдний артрит [34, 37, 44].

У тканинах плаценти відмічається висока активність ряду ферментів: дихальні ферменти (моноамінооксидаза, система цитохромоксидаз), каталаза, нікотинамідаденіндинуклеотид-фосфат-діафоридаза, сукцинатдегідрогеназа, системи гістамін-гістаміназа, ацетилхолін-ацетилхолінестераза, фактори згортання крові та фібринолізу та ін. У плаценті відбувається синтез білків, що відносяться до класу ІЛ – ІЛ1, ІЛ6, ІЛ8, ІЛ2. Крім того, до складу препаратів плаценти входить ряд факторів росту: гепатоцитів (*hepatocyte growth factor – HGF*), інсуліноподібний (*insulin-like growth factor – IGF*), фібробластів (*fibroblast growth factor – FGF*), епідермальний (*epidermal growth factor – EGF*), нервів (*nerve growth factor – NGF*), колоніестимулюючий (*colony stimulating factor – CSF*) та ін. [30, 31, 32]. Фактор росту нервів (*nerve growth factor – NGF*) є глікопротеїном, який залучається до специфіч-

них рецепторів на поверхні нервових клітин, що активує різноманітні сигнальні шляхи. Це призводить до збільшення проліферації та міграції нервових клітин, а також збільшення синаптичних зв'язків між ними. Гепатоцитарний фактор росту (*hepatocyte growth factor – HGF*) відіграє важливу роль у регулюванні різних процесів в тканинах, включаючи проліферацію, міграцію та диференціацію клітин. HGF також може стимулювати регенерацію нервових тканин та зменшувати запалення. Інсуліноподібний фактор росту (*insulin like growth factor – IGF*) впливає на клітинний ріст та розмноження, збільшення продукції білків та стимулювання регенерації тканин. IGF може також допомагати відновленню нервових тканин та сприяти розвитку синапсів. Фібробластовий фактор росту (*fibroblast growth factor – FGF*) регулює різні процеси регенерації тканин, включаючи проліферацію, міграцію та диференціацію клітин. FGF також може знижувати запалення та покращувати загоєння ран. Епідермальний фактор росту (*epidermal growth factor – EGF*) має важливу роль у регулюванні процесів репарації тканин, зокрема відновлення епітелію та регенерацію нервових тканин [30, 31, 32].

Екстракти плаценти застосовуються для лікування широкого спектру патологічних станів [34]. Багаторічні дослідження показали, що екстракт плаценти впливає на органи-мішені, стимулюючи їх функціонування, та підвищує неспецифічну резистентність організму до несприятливих факторів зовнішнього середовища та стресових чинників, стимулює репаративні властивості клітин при пошкодженнях та захворюваннях різного ґенезу [30, 31].

Високу ефективність КЕП продемонстровано при лікуванні ран, незагойних виразок та опіків: значно підвищилася швидкість епітелізації, відзначено зменшення інфільтрату та зменшення больового синдрому [48, 49]. Екстракти прискорюють загоєння ран у тварин з моделлю діабету, що можна інтерпретувати як лікування діабетичної нейропатії та ангіопатії [50]. Експериментальні дослідження впливу екстрактів плаценти на поведінку та фізичний стан на моделі тварин показали зменшення симптомів втоми та підвищення стійкості до фізичного стресу [34].

Цитопротекторні та антиоксидантні властивості екстрактів зазвичай пов'язані з білковими компонентами; зокрема, вони корелюють з концентрацією  $\alpha$ -фетопротейну [34]. Дослідження на тваринних моделях показали, що профілактичне введення екстракту плаценти підвищує стійкість тварин до окислювального стресу [51]. Екстракти плаценти зменшують концентрацію вільних радикалів, запальних цитокінів ІЛ-1, -6 та

фактору некрозу пухлин, одночасно збільшуючи утворення колоній клітин-попередників *in vitro* та зменшуючи окисне та радіаційне пошкодження клітин [34, 52].

Кошурба І.В. та співав. [53]. представили узагальнення власних експериментальних досліджень, якими показано, що застосування КЕП проявляє виразну противиразкову активність як на класичних моделях виразкової хвороби (серотонінова, спиртово-преднізолонова, оцтовокисла, стресова), так і на моделях медикаментозного ульцерогенезу – при виразках шлунка, індукованих нестероїдними протизапальними засобами [54].

Шепітько К.В. [55, 56] встановив ефективність використання препаратів плаценти в умовах експериментального гострого асептичного перитоніту за даними патоморфологічних досліджень слизової оболонки кишківника.

Білаш С.М. [57] довів доцільність застосування КЕП у комплексній терапії гострого карагінено-зумовленого запалення шлунка.

Гуліда М.О. та співав. [58] продемонстрували клінічну ефективність КЕП за внутрішньосуглобового введення пацієнтам, хворим на ревматоїдний артрит.

Капустянська А.А. [59] встановила, що доповнення схеми лікування подагричного артриту КЕП у пацієнтів з ожирінням призводить до нормалізації ліпідного та пуринового обмінів у цих пацієнтів.

Грищенко М.Г. та співав. [60]. довели ефективність застосування КЕП для індукції ефективної супероувляції на моделі хронічного запалення яєчників у мишей. Застосування кріоконсервованих препаратів плаценти чинило лікувальну дію за антифосфоліпідного синдрому, а також вони успішно використовувались з метою імунізації вагітних [61, 62].

Репін М.В. та співав. [63] показали здатність КЕП чинити нефропротекторну дію шляхом нормалізації морфофункціонального стану нирок.

Ковальов Г.О. та співав. [64]. продемонстрували, що препарати плаценти проявляють виразний стимулюючий вплив на процеси репарації на моделі холодних ран, у тому числі шляхом зменшення мікробного обсіменіння.

Ліхницький О.О. [65] довели стимулюючий вплив кріоконсервованих препаратів плаценти на репаративний остеогенез після травматичного ушкодження.

Шепітько К.В. та співав. [66] продемонстрували ефективність кріоконсервованих препаратів плаценти у лікуванні хворих на стабільну стенокардію напруги.

Узагальнення значної кількості доклінічних та клінічних досліджень ефективності КЕП у ліку-

ванні широкого кола захворювань, у тому числі наведених вище, знайшли своє відображення у монографіях академіка НАН України Гольцева А.М. та співав. [30], та монографії Гладких Ф.В. [31].

**Технологія одержання КЕП.** Донорами плацент виступають здорові породіллі, обстежені аналогічно донорам крові. Плацента заготовлюється після операції кесарів розтин. Препарати підлягають обов'язковому обстеженню на пренатальні інфекції, сифіліс, синдром набутого імунodefіциту людини (СНІД), гепатити А, В, С, цитомегаловірусну інфекцію та ін.

Перед кріоконсервуванням плаценту відмивають від крові, фрагментують, відділяють амніотичну оболонку та опускають у флакони із 0,2 л 0,9 % розчину КСІ, 250 мг канаміцину та 4 мл димексиду. Фрагменти плацентарної тканини опускають в флакон із 0,5 л фізіологічного розчину (0,9 % розчину NaCl). Флакон збовтують впродовж 1-2 хв, зливають надосад та доливають новий фізіологічний розчин. Цю процедуру повторюють 5-6 разів. До диспергованої тканини додають 0,9 % розчину NaCl (1:2), витримують добу при температурі 4 °С та центрифугують протягом 15-20 хв. при 4000 об/хв.

Одержаний надосад фільтрують через міліпорові фільтри (діаметр 0,22 мкм), фасують в ампули прозорого скла по 1,8 мл та зберігають у рідкому азоті при –196°С [31, 67].

Використання низьких температур у процесі переробки біологічної сировини сприяє повнішому руйнуванню клітин та їх мембран, і, зрештою, виходу у розчин біологічно активних речовин. Згідно з сучасними кріобіологічними уявленнями, основними чинниками, що призводять до кріопошкодження клітин у процесі 'заморожування-відігріву', вважають формування і зростання внутрішньо- і позаклітинних кристалів льоду, підвищення концентрації речовин ззовні та всередині клітини, зміну іонної сили та рН розчину, а також дегідратацію клітин [69]. Використання низьких температур та різних режимів заморожування у процесі переробки біологічної сировини дозволяє досягти більшої екстрактивності біологічно активних компонентів, що сприятиме високій активності кінцевого продукту [69].

Згідно з рекомендаціями, запропонованими проф. Прокопюк О.С. та співав. [68], для отримання КЕП з ділянок материнської поверхні плаценти відокремлюють фрагменти масою 100 г, поміщають у флакон з середовищем 199 (співвідношення 1:1), заморожують до –80°С за допомогою програмного заморожувача ЗП-10 (ІПКіК НАН України) та витримують 30 хв. Зразки відігрівують до +25°С. За вказаної температури

додають 1/3 об'єму фізіологічного розчину та механічно диспергують у гомогенізаторі. Отриману масу плаценти витримують при +4°C протягом 20 годин, після чого центрифугують 30 хв. при 1075 g. Отриманий надосад фільтрують, розливають в кріопробірки об'ємом 1,8 мл та заморожують в рідкому азоті. Розморожування КЕП здійснюють при +40°C [70].

Розанова С. Л. та співав. [28] запропонували для отримання екстракту плаценти застосування ультразвуку. Дослідниками підібрано оптимальний режим обробки гомогенату плаценти (4 хв. при частоті 22 кГц), який забезпечував найбільш ефективно вивільнення антиоксидантних молекул та не призводив до їх денатурації. Щоб уникнути нагріву гомогенату, дію ультразвуком здійснювали двічі по 2 хв. з перервою 1 хв. Далі центрифугували при 1500g протягом 25 хв. Надосадову рідину надбирали та пропускали через мембранний фільтр 0,45 мкм («*Millipore Corp. Carrigtwohill*», Ірландія). Фільтрат, який є водно-сольовим екстрактом плаценти, розливали у пробірки. Автори методики довели, що використання ультразвуку дозволяє значно прискорити процес екстракції, збільшити вихід речовини, яка екстрагується, та знизити собівартість препаратів плаценти [28].

У роботах Репіна М.В. та співав. (2023 р.) [69], присвячених визначенню кількісного та якісного складу, біологічної активності кріоекстрактів плаценти залежно від умов їх одержання, запропоновано використання наступних режимів кріообробки:

- охолодження до -20°C зі швидкістю 1-2 град./хв. з подальшим відігрівом на водяній бані за температури +37°C;
- охолодження до -20°C зі швидкістю 1-2 град./хв.; відтавання; заморожування до -196°C зі швидкістю 200 град./хв. з наступним відігрівом на водяній бані за температури +37°C;
- охолодження до -20°C зі швидкістю 1-2 град./хв.; дворазове заморожування до -196°C зі швидкістю 200 град./хв.; відігрів на водяній бані за температури +37°C після кожного етапу охолодження.

Заслугує особливої уваги робота академіка НАН України, проф. Гольцева А.М. та співав. (2022 р.) [70] під назвою «Корекція цитокинового профілю при аутоімунних захворюваннях кріоконсервованими продуктами ембріофетоплацентарного комплексу», у якій висвітлюються перспективи застосування похідних кордової крові людини (зокрема, лейкоконцентрату кордової крові людини) та КЕП. Показано ефективність застосування безклітинного препарату «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» (Державне

підприємство «Міжвідомчий науковий центр кріобіології і кріомедицини НАН, АМН та МОЗ України») для нормалізації рівня протизапальних цитокінів (ІЛ-4, ІЛ-10) у пацієнтів з хронічними запальними захворюваннями органів малого тазу [60, 70].

### 3. Екстракт селезінки: біологічна дія та кріогенні технології одержання

Відомо, що препаратами біологічної терапії (у тому числі клітини та екстракти тканин людини та тварин) виступають матеріали аутологічного (трансплантація власних тканин), алогенного (трансплантація «людина-людина») та ксеногенного (трансплантація «тварина-людина») походження [71].

Вважається, що органопрепарати володіють топічністю впливу саме на функції відповідного органу чи тканини – ефект гомологічності, проте варто зазначити, що пептидам, які екстрагуються з тканин органів, не притаманна видоспецифічність [72, 73].

Серед тканин ксеногенного походження в якості потенційного джерела імуномодельючих похідних особливу увагу дослідників привертає селезінка, що обумовлено зосередженістю у ній 25% Т-клітин та 65% В-клітин від загального пулу лімфоцитів в організмі [74 75].

У відділі експериментальної кріомедицини ІПКІК НАН України зосереджено великий обсяг напрацювань з кріогенної технології одержання екстракту ксеноселезінки, його зберігання в умовах низьких температур та результатів доклінічних та клінічних досліджень його біологічних властивостей, які лягли в основу дисертаційних досліджень д.біол.н. Гальченко С.Є. (2007 р.) [73], к.мед.н. Бизова В.В. (2002 р.) [75], к.мед.н. Олефіренко О.О. (2008 р.) [76], к.біол.н. Беспалової І.Г. (2016 р.) [77] та ін.

Бизов В.В. у клінічних дослідженнях встановив, що ендобронхіальне введення екстракту кріоконсервованих фрагментів селезінки хворим із гнійними абсцесами легенів призводить до вірогідного поліпшення клінічного перебігу захворювання, зменшення кількості випадків переходу процесу у хронічну форму та потреби у великих оперативних втручаннях, а також скорочення середньої тривалості перебування хворих на ліжку на 7,2 дні. Ендобронхіальне введення зазначеного екстракту селезінки у хворих з абсцесами легенів забезпечує відновлення показників неспецифічного та специфічного імунітету, в першу чергу місцевих механізмів бронхолегеневого захисту шляхом активації тканинних (альвеолярних) макрофагів, сегментоядерних нейтрофілів і вільних нейтрофілів бронхоальвеолярного секрету, що спричиняє відновлення

функціональної активності фагоцитуючих клітин, збільшення секреції лізоциму, а також підвищення рівня секреторного IgA та  $\alpha$ -інтерферонів [78, 79].

Гальченко С.Є. та співав. [80] показали, що використання суміші екстрактів печінки, селезінки та підшлункової залози свиней протягом 10 діб сприяє гальмуванню росту карциноми Герена в початковий період на 24,7%, якщо введення починали відразу після трансплантації пухлини.

Сандомирський Б.П. та співав. [81] розробили на основі екстракту селезінки свиней засіб для лікування ран. При введенні екстракту селезінки відмічався вищий темп загоєння опікової рани, що виражалось в прискоренні зміни фаз регенеративного процесу: скорочувалися терміни періоду клітинної інфільтрації і прискорювалось утворення грануляції. Спостерігалась рання ерадикація ран від мікроорганізмів [73].

При токсичному гепатиті екстракт селезінки сприяв достовірному (в порівнянні з контролем) зменшенню активності аланін-амінотрансферази на 5 добу [73].

Хворостов С.Д. та співав. [82] продемонстрували ефективність тканинних екстрактів, у тому числі селезінки, на відновні процеси в печінці при експериментальному цирозі. Аналогічні дані продемонстровано Олефіренко О.О. та співав. [83].

### **Технологія одержання кріоекстракту селезінки (екстракту кріоконсервованих фрагментів селезінки).**

Гальченко С.Є. та співав. [84] розроблено методику одержання водно-сольового екстракту із кріоконсервованих фрагментів селезінки свиней – кріоекстракту селезінки (КЕС).

Згідно запропонованої методики, селезінку поросят подрібнюють на фрагменти масою 2-5 мг та тричі відмивають фізіологічним розчином (рН 7,4) у співвідношенні 1:10. До фрагментів селезінки додають в співвідношенні 1:1 розчин кріопротектора (гліцерин, ПЕО-400 або ПЕО-1500) у концентрації 10 або 20%, далі їх заморожують зі швидкістю охолодження 1°C/хв. до -70°C з наступним зануренням у рідкий азот (-196°C).

Матеріал відігрівають на водяній бані з температурою 37-40°C та відмивають від кріопротектора. Від гліцерину та ПЕО-400 фрагменти відмивають сахарозними середовищами з такою ж молярною концентрацією, як і кінцева концентрація кріопротектора, а від ПЕО-1500 – фізіологічним розчином.

Для одержання екстрактів фрагменти селезінки інкубують в фізіологічному розчині 30,

60 або 90 хв. за температури 22-24°C. Для видалення термолабільних протеїнів супернатант прогрівають на водяній бані протягом 15 хв. та очищують, пропускаючи через фільтрувальний папір [84, 85, 86, 87].

Бизов В.В. та співав. [79] встановили, що концентрація низькомолекулярних біологічно активних речовин (БАР) в екстракті селезінки, виготовленому за наведеним вище способом, перевищує концентрацію низькомолекулярних БАР в екстракті, одержаному з нативних фрагментів селезінки.

Виділення поліпептидних екстрактів з різних органів тварин стало важливим етапом у вивченні біологічної активності пептидів [88]. Пептиди виконують різноманітні біологічні функції: регулюють функції ендокринної, нервової та імунної систем. Діяльність пептидів характеризується їх широким спектром біологічних властивостей, включаючи регуляцію диференціації клітин, апоптозу та проліферації.

Короткі пептиди, що складаються з 2-7 амінокислотних залишків, можуть проникати в ядра і ядерця клітин і взаємодіяти з нуклеосою, білками-гістонами, а також з одно- і дволанцюговою ДНК. Взаємодії ДНК-пептид, включаючи розпізнавання послідовностей у промоторах генів, важливі для реакцій синтезу, спрямованих на шаблон, реплікації, транскрипції та репарації. Пептиди можуть регулювати статус метилювання ДНК, яке є епігенетичним механізмом для активації або репресії генів як у нормальному стані, так і у випадках патології та старіння. У цьому контексті можна припустити, що короткі пептиди еволюційно були одними з перших сигнальних молекул, які регулювали реакції шаблонно-спрямованого синтезу [88].

Таким чином, вивчення механізмів фізіологічної активності пептидів становить великий інтерес для дослідників, які працюють у сфері молекулярної біології, фармакології та медицини [88, 89].

**Перспективи подальших досліджень.** Результати проведеного патентно-інформаційного пошуку вказують на перспективність дослідження ефективності застосування кріоекстракту плаценти та кріоекстракту селезінки у лікуванні автоімунних захворювань.

### **Висновки:**

В даний час основною метою досліджень автоімунних хвороб є пошук більш ефективних рішень для їх лікування. Існуючі методи лікування можуть полегшити деякі автоімунні симптоми, але не мають специфічності, і їх потрібно призначати на тривалий період. Сучасним стандартом лікування більшості автоімунних захворю-



вань є імуносупресивні препарати, такі як кортикостероїди. Ці широкі імунодепресанти мають значні побічні ефекти, включаючи ризик важких інфекцій і потенціювання раку. Біопрепарати, зазвичай антитіла, спрямовані на один компонент імунної системи, починають використовуватися для лікування певних груп пацієнтів з аутоімунними захворюваннями. Це багатообіцяючий крок до більш безпечної терапії, однак ефективність біологічних препаратів ще оцінюється.

Ендогенні імуномодулятори – це олігопептиди, що активують імунну систему за рахунок посилення проліферації та стимуляції функції імунних клітин. Основною перешкодою для більш широкого використання біологічних препаратів у клінічній практиці є нетривалий строк їх зберігання у функціонально повноцінному стані. Використання низьких температур у процесі переробки біологічної сировини сприяє повнішому руйнуванню клітин та їх мембран, і, зрештою, виходу у розчин біологічно активних речовин.

Екстракт плаценти являє собою комплекс низькомолекулярних пептидів, екстрагованих з плаценти, які включають різноманітні біологічно активні речовини, такі як імуноглобуліни, біоактивні пептиди та гормони, а також амінокислоти та мінерали.

Серед тканин ксеногенного походження у якості потенційного джерела імуномодельючих похідних особливу увагу дослідників привертає селезінка, що обумовлено зосередженістю у ній 25% Т-клітин та 65% В-клітин від загального пулу лімфоцитів в організмі.

#### **Прикінцеві твердження**

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами.** Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи відділу експериментальної кріомедицини Інституту проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України «Особливості перебігу деструктивно-запальних та репаративних процесів під впливом низьких температур та кріоекстрактів органів ссавців», номер державної реєстрації 0121U113328, шифр 2.2.6.147, термін виконання: 2022-2026 рр., керівник – в.о. завідувача відділу експериментальної кріомедицини Інституту, кандидат медичних наук, старший дослідник М.О. Чиж.

**Перспективи подальших досліджень.** Результати проведеного патентно-інформаційного пошуку вказують на перспективність дослідження ефективності застосування кріоекстракту плаценти та кріоекстракту селезінки у лікуванні аутоімунних захворювань.

**Конфлікт інтересів.** Автор рукопису свідомо засвідчує відсутність фактичного або потен-

ційного конфлікту інтересів щодо результатів цієї роботи з фармацевтичними компаніями, виробниками біомедичних пристроїв, іншими організаціями, чиї продукти, послуги, фінансова підтримка можуть бути пов'язані з предметом наданих матеріалів або які спонсорували проведені дослідження.

**Інформація про фінансування.** Робота не отримувала фінансування видатками Державного бюджету України.

#### **Внесок авторів:**

**Гладких Ф.В.** – ідея роботи, розробка концепції дослідження, формулювання мети роботи, проведення патентно-інформаційного пошуку, аналіз та узагальнення даних, написання тексту рукопису, формулювання висновків.

**Relationship with academic programs, plans and themes.** The article is a fragment of the planned research project of Experimental Cryomedicine Department of Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine «Peculiarities of the course of destructive inflammatory and reparative processes affected by low temperatures and cryoextracts of organs of mammals», state registration number 0121U113328, code: 2.2.6.147, period: 2022-2026, led by Acting Head of Experimental Cryomedicine Department, Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher M.O. Chyzh.

**Prospects for further research.** The results of the conducted patent information search indicate the prospects of researching the effectiveness of the use of cryoextract of the placenta and cryoextract of the spleen in the treatment of autoimmune diseases.

**Conflict of interest.** The author of the manuscript consciously certify the absence of actual or potential conflicts of interest regarding the results of this work with pharmaceutical companies, manufacturers of biomedical devices, other organizations whose products, services, financial support may be related to the subject of the provided materials or who sponsored the conducted research.

**Funding information.** The work was not financed by the State Budget of Ukraine.

#### **Contribution of the authors:**

**Hladkykh F.V.** – idea of the work, development of the research concept, formulation of the purpose of the work, conducting a patent information search, analysis and summarization of data, writing the text of the manuscript, formulation of conclusions.

ЛІТЕРАТУРА:

1. *Ambrogini E, Que X, Wang S, Yamaguchi F, Weinstein RS, Tsimikas S, Manolagas SC, Witztum JL, Jilka RL.* Oxidation-specific epitopes restrain bone formation. *Nat Commun.* 2018 Jun 6;9(1):2193. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-04047-5>. PMID: 29875355; PMCID: PMC5990540.
2. *Strzelec M, Detka J, Mieszczak P, Sobocińska MK, Majka M.* Immunomodulation—a general review of the current state-of-the-art and new therapeutic strategies for targeting the immune system. *Front Immunol.* 2023 Mar 9;14:1127704. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1127704>. PMID: 36969193; PMCID: PMC10033545.
3. *Subramanian N, Torabi-Parizi P, Gottschalk RA, Germain RN, Dutta B.* Network representations of immune system complexity. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med.* 2015 Jan-Feb;7(1):13-38. <https://doi.org/10.1002/wsbm.1288>. Epub 2015 Jan 27. PMID: 25625853; PMCID: PMC4339634.
4. Біловол ОМ, Князькова ІІ. Сучасні імуномодулятори для клінічного застосування. Внутрішня медицина. 2008;2(8):6–15. [Bilovol OM, Knyazkova II. Modern immunomodulators for clinical use. *Internal Medicine.* 2008;2(8):6–15.]
5. Корсунська ОІ. Нефьодов ОО. Імунотропні препарати у роботі лікаря загальної практики (фармакотерапевтичний довідник) Днепропетровськ: «Літограф», 2015. 203 с. [Korsunskaya OI, Nefyodov OO. Immunotropic drugs in the work of a general practitioner (pharmacotherapeutic guide) Dnipropetrovsk: «Litograf», 2015. 203 p.]
6. Біловол ОМ, Кравчун ПГ, Бабаджан ВД, та ін. Клінічна імунологія та алергологія. Харків: «Гриф», 2011. 550 с. [Bilovol OM, Kravchun PG, Babazhan VD, etc. *Clinical immunology and allergology.* Kharkiv: «Grif», 2011. 550 p.]
7. Бизунок НА, Рашкевич ОС, Волинець БА, Крючок ВГ. Иммунотропные (иммуномодулирующие) лекарственные средства, «БГМУ», 2021. 56 с. [Bizonok NA, Rashkevich OS, Volynets BA, Kryuchok VG. Immunotropic (immunomodulatory) drugs, «BSMU», 2021. 56 p.]
8. *Asherson RA, Gunter K, Daya D, Shoenfeld Y.* Multiple autoimmune diseases in a young woman: tuberculosis and splenectomy as possible triggering factors? Another example of the “mosaic” of autoimmunity. *J Rheumatol.* 2008 Jun;35(6):1224-6. PMID: 18528954.
9. *Bascones-Martinez A, Mattila R, Gomez-Font R, Meurman JH.* Immunomodulatory drugs: oral and systemic adverse effects. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2014 Jan 1;19(1):e24-31. <https://doi.org/10.4317/medoral.19087>. PMID: 23986016; PMCID: PMC3909428.
10. *Lee SJ, Chinen J, Kavanaugh A.* Immunomodulator therapy: monoclonal antibodies, fusion proteins, cytokines, and immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Feb;125(2 Suppl 2):S314-23. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.08.018>. Epub 2009 Dec 29. PMID: 20036416.
11. *Ashraf H, Solla P, Sechi LA.* Current Advancement of Immunomodulatory Drugs as Potential Pharmacotherapies for Autoimmunity Based Neurological Diseases. *Pharmaceuticals (Basel).* 2022 Aug 29;15(9):1077. <https://doi.org/10.3390/ph15091077>. PMID: 36145298; PMCID: PMC9504155.
12. *Serra P, Santamaria P.* Nanoparticle-based approaches to immune tolerance for the treatment of autoimmune diseases. *Eur J Immunol.* 2018 May;48(5):751-756. <https://doi.org/10.1002/eji.201747059>. Epub 2018 Feb 26. PMID: 29427438.
13. *Agmon-Levin N, Theodor E, Segal RM, Shoenfeld Y.* Vitamin D in systemic and organ-specific autoimmune diseases. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2013 Oct;45(2):256-66. <https://doi.org/10.1007/s12016-012-8342-y>. PMID: 23238772.
14. *Cárdenas-Roldán J, Rojas-Villarraga A, Anaya JM.* How do autoimmune diseases cluster in families? A systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2013 Mar 18;11:73. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-11-73>. PMID: 23497011; PMCID: PMC3655934.
15. *Marks KE, Rao DA.* T peripheral helper cells in autoimmune diseases. *Immunol Rev.* 2022 May;307(1):191-202. <https://doi.org/10.1111/imr.13069>. Epub 2022 Feb 1. PMID: 35103314; PMCID: PMC9009135.
16. *Zhou SY, Zhang C, Shu WJ, Chong LY, He J, Xu Z, Pan HF.* Emerging Roles of Coronavirus in Autoimmune Diseases. *Arch Med Res.* 2021 Oct;52(7):665-672. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2021.03.012>. Epub 2021 Apr 8. PMID: 33875273; PMCID: PMC8031002.
17. *Ghobadinezhad F, Ebrahimi N, Mozaffari F, Moradi N, Beiranvand S, Pournazari M, Rezaei-Tazangi F, Khorram R, Afshinpour M, Robino RA, Aref AR, Ferreira LMR.* The emerging role of regulatory cell-based therapy in autoimmune disease. *Front Immunol.* 2022 Dec 14;13:1075813. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1075813>. PMID: 36591309; PMCID: PMC9795194.

18. Serra P, Santamaria P. Antigen-specific therapeutic approaches for autoimmunity. *Nat Biotechnol.* 2019 Mar;37(3):238-251. <https://doi.org/10.1038/s41587-019-0015-4>. Epub 2019 Feb 25. PMID: 30804535.
19. Eggenhuizen PJ, Ng BH, Ooi JD. Treg Enhancing Therapies to Treat Autoimmune Diseases. *Int J Mol Sci.* 2020 Sep 23;21(19):7015. <https://doi.org/10.3390/ijms21197015>. PMID: 32977677; PMCID: PMC7582931.
20. Navarra SV, Guzman RM, Gallacher AE, Hall S, Levy RA, Jimenez RE, Li EK, Thomas M, Kim HY, León MG, Tanasescu C, Nasonov E, Lan JL, Pineda L, Zhong ZJ, Freimuth W, Petri MA; BLISS-52 Study Group. Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2011 Feb 26;377(9767):721-31. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61354-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61354-2). Epub 2011 Feb 4. PMID: 21296403.
21. Gottenberg JE, Guillevin L, Lambotte O, Combe B, Allanore Y, Cantagrel A, Larroche C, Soubrier M, Bouillet L, Dougados M, Fain O, Farge D, Kyndt X, Lortholary O, Masson C, Moura B, Remy P, Thomas T, Wendling D, Anaya JM, Sibilia J, Mariette X; Club Rhumatismes et Inflammation (CRI). Tolerance and short term efficacy of rituximab in 43 patients with systemic autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis.* 2005 Jun;64(6):913-20. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.029694>. Epub 2004 Nov 18. PMID: 15550531; PMCID: PMC1755517.
22. Fedulova LV, Basov AA, Vasilevskaya ER, Dzhimak SS. Gender Difference Response of Male and Female Immunodeficiency Rats Treated with Tissue-specific Biomolecules. *Curr Pharm Biotechnol.* 2019;20(3):245-253. <https://doi.org/10.2174/1389201020666190222184814>. PMID: 30806311; PMCID: PMC6696827.
23. Raposo B, Merky P, Lundqvist C, Yamada H, Urbonaviciute V, Niaudet C, Viljanen J, Kihlberg J, Kyewski B, Ekwall O, Holmdahl R, Bäcklund J. T cells specific for post-translational modifications escape intrathymic tolerance induction. *Nat Commun.* 2018 Jan 24;9(1):353. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-02763-y>. PMID: 29367624; PMCID: PMC5783942.
24. Tipton AJ, Sullivan JC. Sex differences in T cells in hypertension. *Clin Ther.* 2014 Dec 1;36(12):1882-1900. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2014.07.011>. Epub 2014 Aug 16. PMID: 25134971; PMCID: PMC4267900.
25. Lori A, Perrotta M, Lembo G, Carnevale D. The Spleen: A Hub Connecting Nervous and Immune Systems in Cardiovascular and Metabolic Diseases. *Int J Mol Sci.* 2017 Jun 7;18(6):1216. <https://doi.org/10.3390/ijms18061216>. PMID: 28590409; PMCID: PMC5486039.
26. Baradaran M, Jalali A, Naderi Soorki M, Galehdari H. A Novel Defensin-Like Peptide Associated with Two Other New Cationic Antimicrobial Peptides in Transcriptome of the Iranian Scorpion Venom. *Iran Biomed J.* 2017 May;21(3):190-6. <https://doi.org/10.18869/acadpub.ijb.21.3.190>. Epub 2017 Mar 1. PMID: 27794585; PMCID: PMC5392222.
27. Wu T, He J, Yan S, Li J, Chen K, Zhang D, Cheng M, Xiang Z, Fang Y. Human placental extract suppresses mast cell activation and induces mast cell apoptosis. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2023 Nov 27;19(1):98. <https://doi.org/10.1186/s13223-023-00850-y>. PMID: 38012745; PMCID: PMC10683163.
28. Rozanova SL, Naumenko YI, Nardid EO. Influence of low temperature storage and ultrasonic treatment of placenta on its extracts antioxidant properties. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine,* 2015;25(3):255–265. <https://doi.org/10.15407/cryo25.03.255>
29. Zinchenko AV, Bobrova EN, Govorova YS, Rozanova ED, Karpenko VG. Effect of Low temperature storage of human placenta on phase transitions in fractions of placental extracts and in mixtures of the fractions with cells. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine,* 2015;25(2):122–130. <https://doi.org/10.15407/cryo25.02.122>
30. Гольцев АН, ред. Плацента: криоконсервация, клиническое применение. Харьков; 2013. 268 с. [Goltsev AM, ed. Placenta: cryopreservation, clinical application. Kharkiv; 2013. 268 p.]
31. Гладких ФВ. Нестероїдні протизапальні засоби: терапевтичні та небажані ефекти, шляхи їх оптимізації. Вінниця: Твори; 2022. 216 с. <https://doi.org/10.46879/2022.1> [Hladkykh FV. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: therapeutic and undesirable effects, ways of their optimization. Vinnytsia: Tvory; 2022. 216 p. <https://doi.org/10.46879/2022.1>]
32. Кошурба І.В., Гладких Ф.В., Чиж М.О. Кріоекстракт плаценти – перший український біотехнологічний противиразкових засіб (огляд літератури та власних досліджень). *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я.* 2023; 1 (10): 32–40. <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2023-1-4> [Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO. Placenta cryoextract is the first

- Ukrainian biotechnological anti-ulcer agent (review of the literature and own research). *Modern medicine, pharmacy and psychological health*. 2023; 1 (10): 32–40. <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2023-1-4>
33. *Gwam C, Ohanele C, Hamby J, Chughtai N, Mufti Z, Ma X*. Human placental extract: a potential therapeutic in treating osteoarthritis. *Ann Transl Med*. 2023 Jun 30;11(9):322. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.10.20>. Epub 2019 Oct 16. PMID: 37404996; PMCID: PMC10316113.
  34. *Pogozhykh O, Prokopyuk V, Figueiredo C, Pogozhykh D*. Placenta and Placental Derivatives in Regenerative Therapies: Experimental Studies, History, and Prospects. *Stem Cells Int*. 2018 Jan 18;2018:4837930. <https://doi.org/10.1155/2018/4837930>. PMID: 29535770; PMCID: PMC5822788.
  35. *Chen SJ, Liu YL, Sytwu HK*. Immunologic regulation in pregnancy: from mechanism to therapeutic strategy for immunomodulation. *Clin Dev Immunol*. 2012;2012:258391. <https://doi.org/10.1155/2012/258391>. Epub 2011 Nov 3. PMID: 22110530; PMCID: PMC3216345.
  36. *Kanellopoulos-Langevin C, Caucheteux SM, Verbeke P, Ojcius DM*. Tolerance of the fetus by the maternal immune system: role of inflammatory mediators at the feto-maternal interface. *Reprod Biol Endocrinol*. 2003 Dec 2;1:121. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-1-121>. PMID: 14651750; PMCID: PMC305337.
  37. *Veenstra van Nieuwenhoven AL, Heineman MJ, Faas MM*. The immunology of successful pregnancy. *Hum Reprod Update*. 2003 Jul-Aug;9(4):347-57. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmg026>. PMID: 12926528.
  38. *Kim MJ, Shin KS, Jeon JH, Lee DR, Shim SH, Kim JK, Cha DH, Yoon TK, Kim GJ*. Human chorionic-plate-derived mesenchymal stem cells and Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells: a comparative analysis of their potential as placenta-derived stem cells. *Cell Tissue Res*. 2011 Oct;346(1):53-64. <https://doi.org/10.1007/s00441-011-1249-8>. Epub 2011 Oct 11. PMID: 21987220.
  39. *Yang ZX, Han ZB, Ji YR, Wang YW, Liang L, Chi Y, Yang SG, Li LN, Luo WF, Li JP, Chen DD, Du WJ, Cao XC, Zhuo GS, Wang T, Han ZC*. CD106 identifies a subpopulation of mesenchymal stem cells with unique immunomodulatory properties. *PLoS One*. 2013;8(3):e59354. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059354>. Epub 2013 Mar 12. PMID: 23555021; PMCID: PMC3595282.
  40. *Abumaree MH, Abomaray FM, Alshabibi MA, AlAskar AS, Kalionis B*. Immunomodulatory properties of human placental mesenchymal stem/stromal cells. *Placenta*. 2017 Nov;59:87-95. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2017.04.003>. Epub 2017 Apr 7. PMID: 28411943.
  41. *Muñoz-Fernández R, Prados A, Leno-Durán E, Blázquez A, García-Fernández JR, Ortiz-Ferrón G, Olivares EG*. Human decidual stromal cells secrete C-X-C motif chemokine 13, express B cell-activating factor and rescue B lymphocytes from apoptosis: distinctive characteristics of follicular dendritic cells. *Hum Reprod*. 2012 Sep;27(9):2775-84. <https://doi.org/10.1093/humrep/des198>. Epub 2012 Jun 20. PMID: 22718279.
  42. *Abumaree MH, Al Jumah MA, Kalionis B, Jawdat D, AlKhaldi A, Abomaray FM, Fatani AS, Chamley LW, Knawy BA*. Human placental mesenchymal stem cells (pMSCs) play a role as immune suppressive cells by shifting macrophage differentiation from inflammatory M1 to anti-inflammatory M2 macrophages. *Stem Cell Rev Rep*. 2013 Oct;9(5):620-41. <https://doi.org/10.1007/s12015-013-9455-2>. PMID: 23812784.
  43. *Magatti M, De Munari S, Vertua E, Nassauto C, Albertini A, Wengler GS, Parolini O*. Amniotic mesenchymal tissue cells inhibit dendritic cell differentiation of peripheral blood and amnion resident monocytes. *Cell Transplant*. 2009;18(8):899-914. <https://doi.org/10.3727/096368909X471314>. Epub 2009 Apr 29. PMID: 19523334.
  44. *Liu W, Morschauser A, Zhang X, Lu X, Gleason J, He S, Chen HJ, Jankovic V, Ye Q, Labazzo K, Herzberg U, Albert VR, Abbot SE, Liang B, Hariri R*. Human placenta-derived adherent cells induce tolerogenic immune responses. *Clin Transl Immunology*. 2014 May 2;3(5):e14. <https://doi.org/10.1038/cti.2014.5>. PMID: 25505962; PMCID: PMC4232071.
  45. *Mayer L, Pandak WM, Melmed GY, Hanauer SB, Johnson K, Payne D, Faleck H, Hariri RJ, Fischkoff SA*. Safety and tolerability of human placenta-derived cells (PDA001) in treatment-resistant crohn's disease: a phase 1 study. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Mar-Apr;19(4):754-60. <https://doi.org/10.1097/MIB.0b013e31827f27df>. PMID: 23429460; PMCID: PMC4272923.
  46. *Shehadah A, Chen J, Pal A, He S, Zeitlin A, Cui X, Zacharek A, Cui Y, Roberts C, Lu M, Hariri R, Chopp M*. Human placenta-derived adherent cell treatment of experimental stroke promotes functional recovery after stroke in

- young adult and older rats. PLoS One. 2014 Jan 21;9(1):e86621. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086621>. PMID: 24466174; PMCID: PMC3897748.
47. Whitley GS, Cartwright JE. Trophoblast-mediated spiral artery remodelling: a role for apoptosis. *J Anat.* 2009 Jul;215(1):21-6. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2008.01039.x>. Epub 2009 Feb 9. PMID: 19215319; PMCID: PMC2714635.
  48. Chandanwale A, Langade D, Mohod V, Sinha S, Ramteke A, Bakhshi GD, Motwani M. Comparative evaluation of human placental extract for its healing potential in surgical wounds after orthopaedic surgery: an open, randomised, comparative study. *J Indian Med Assoc.* 2008 Jun;106(6):405-8. PMID: 18839655.
  49. Shukla VK, Rasheed MA, Kumar M, Gupta SK, Pandey SS. A trial to determine the role of placental extract in the treatment of chronic non-healing wounds. *J Wound Care.* 2004 May;13(5):177-9. <https://doi.org/10.12968/jowc.2004.13.5.26668>. PMID: 15160570.
  50. Park JY, Lee J, Jeong M, Min S, Kim SY, Lee H, Lim Y, Park HJ. Effect of Hominis Placenta on cutaneous wound healing in normal and diabetic mice. *Nutr Res Pract.* 2014 Aug;8(4):404-9. <https://doi.org/10.4162/nrp.2014.8.4.404>. Epub 2014 May 15. PMID: 25110560; PMCID: PMC4122712.
  51. Park SY, Phark S, Lee M, Lim JY, Sul D. Anti-oxidative and anti-inflammatory activities of placental extracts in benzo[a]pyrene-exposed rats. *Placenta.* 2010 Oct;31(10):873-9. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2010.07.010>. Epub 2010 Aug 13. PMID: 20708262.
  52. Kawakatsu M, Urata Y, Goto S, Ono Y, Li TS. Placental extract protects bone marrow-derived stem/progenitor cells against radiation injury through anti-inflammatory activity. *J Radiat Res.* 2013 Mar 1;54(2):268-76. <https://doi.org/10.1093/jrr/rrs105>. Epub 2012 Nov 14. PMID: 23154884; PMCID: PMC3589942.
  53. Кошурба ІВ, Гладких ФВ, Чиж МО. Сучасні підходи до лікування виразкової хвороби шлунка та перспективи використання засобів біологічної терапії. Сучасні медичні технології. 2023; 2 (57): 58–66. [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(57\).2023.10](https://doi.org/10.34287/MMT.2(57).2023.10) [Koshurba IV, Hladkykh FV, Chyzh MO. Modern approaches to the treatment of peptic ulcer disease and prospects for the use of biological therapy. *Modern Medical Technology.* 2023; 2 (57): 58–66. [https://doi.org/10.34287/MMT.2\(57\).2023.10](https://doi.org/10.34287/MMT.2(57).2023.10)]
  54. Гладких ФВ. Противиразкова активність кріоекстракту плаценти при експериментальному індометацин-індукованому улцерогенезі. Львівський медичний часопис. 2021;27(3–4):67–82. <https://doi.org/10.25040/aml2021.3-4.067> [Hladkykh FV. Antiulcer activity of placenta cryoextract in experimental indomethacin-induced ulcerogenesis. *Lviv Medical Journal.* 2021;27(3–4):67–82. <https://doi.org/10.25040/aml2021.3-4.067>]
  55. Шепітько КВ. Дослідження ступеня зв'язування лектинів у слизовій оболонці дванадцятипалої кишки при введенні кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення очеревини у щурів. Клінічна анатомія та оперативна хірургія. 2015;14(1):57–61. [Shepitko KV. Study of the degree of binding of lectins in the mucous membrane of the duodenum after the introduction of cryopreserved placenta against the background of acute aseptic inflammation of the peritoneum in rats. *Clinical anatomy and operative surgery.* 2015;14(1):57–61.]
  56. Шепітько КВ. Характеристика гемомікроциркуляторного русла слизової оболонки дванадцятипалої кишки при трансплантації кріоконсервованої плаценти на тлі гострого асептичного запалення очеревини у щурів. Світ медицини та біології. 2015;2(49):151–5. [Shepitko KV. Characteristics of the hemomicrocirculatory channel of the mucous membrane of the duodenum during transplantation of cryopreserved placenta against the background of acute aseptic inflammation of the peritoneum in rats. *The world of medicine and biology.* 2015;2(49):151–5.]
  57. Білаш СМ. Особливості лектиноспецифічності структурних компонентів кардіальної частини шлунку після введення кріоконсервованої плаценти на тлі гострого експериментального запалення. Світ біології та медицини. 2014;2(44):97–100. [Bilash SM. Peculiarities of lectin specificity of structural components of the cardiac part of the stomach after the introduction of cryopreserved placenta against the background of acute experimental inflammation. *World of Biology and Medicine.* 2014;2(44):97–100.]
  58. Гулида МО, Мирошниченко ЕВ, Березка НІ, Гарячий ЕВ. Применение экстракта плаценты в комплексном лечении больных ревматоидным артритом. Экспериментальная і клінічна медицина. 2014;1(62):168–71. [Gulida MO, Myroshnychenko EB, Berezka NI, Garyachy EB. Use of placenta extract in complex treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Experimental and clinical medicine.* 2014;1(62):168–71.]

59. Капустянська АА. Застосування препарату «Кріоцелл-кріоекстракт плаценти» в комплексному лікуванні загострення подагричного артриту з метаболічним артритом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2010;10(30):54–8. [Kapushtianska AA. Application of the drug "Cryocell-cryoextract of the placenta" in the complex treatment of exacerbation of gouty arthritis with metabolic arthritis. Actual problems of modern medicine: Bulletin of the Ukrainian Medical Stomatological Academy. 2010;10(30):54–8.]
60. Грищенко НГ, Грищенко ВИ, Смольянинова ЕИ, Чернищенко ЛГ, Волкова НА. Влияние криоэкстракта плаценты на индукцию суперовуляции у лабораторных мышей с хроническим воспалением яичников. Проблемы криобиологии. 2010;20(3):327–37. [Hryshchenko NG, Hryshchenko VI, Smolyaninova EI, Chernyshenko LG, Volkova NA. Effect of placenta cryoextract on induction of superovulation in laboratory mice with chronic ovarian inflammation. Problems of cryobiology. 2010;20(3):327–37.]
61. Луценко НС, Прокопюк ОС, Бондаренко ІА, Гераскина ЛР, Евтарева ІА. Применение криоконсервированной плацентарной ткани при изоиммунизации беременных женщин. Проблемы криобиологии. 2008;18(3):316–8. [Lutsenko NS, Prokopyuk OS, Bondarenko IA, Geraskina LR, Evtareva IA. Use of cryopreserved placental tissue in isoimmunization of pregnant women. Problems of cryobiology. 2008;18(3):316–8.]
62. Прокопюк ВЮ, Трифонов ВЮ, Прокопюк ОС, Черемський АК, Зуб ЛІ. Клінічна ефективність прегравідарної підготовки жінок з антифосфоліпідним синдромом. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2011; (2):78–81. [Prokopyuk VYU, Trifonov VYU, Prokopyuk OS, Cheremskiy AK, Zub LI. Clinical effectiveness of pregravid preparation of women with antiphospholipid syndrome. Pediatrics, obstetrics and gynecology. 2011; (2):78–81.]
63. Репін МВ, Марченко ЛМ, Говоруха ТП, Васькович АМ, Строка ВІ, Кондаков ІІ, Брусенцов ОФ. Вплив попереднього введення кріоекстрактів плаценти різного походження на морфофункціональний стан нирок щурів при моделюванні гострої ниркової недостатності. Експериментальна і клінічна медицина. 2017;2(75):37–43. [Repin MV, Marchenko LM, Govorukha TP, Vaskovich AM, Stroka VI, Kondakov II, Brusentsov OF. The effect of prior administration of placenta cryoextracts of different origins on the morphofunctional state of the kidneys of rats in the simulation of acute renal failure. Experimental and clinical medicine. 2017; 2(75):37–43.]
64. Ковалев ГА, Высеканцев ИП, Ищенко ИО, Абрафикова ЛГ, Олефиренко АА, Сандомирский БП. Влияние криоконсервированной сыворотки кордовой крови и экстракта плаценты на заживление холодных ран. Проблемы криобиологии и криомедицины. 2015;25(1):57–66. [Kovalev GA, Vysekantsev IP, Ishchenko IO, Abrafikova LG, Olefirenko AA, Sandomirsky BP. Effect of cryopreserved cord blood serum and placenta extract on the healing of cold wounds. Problems of cryobiology and cryomedicine. 2015; 25(1):57–66.]
65. Лихицкий АА. Влияние криоконсервированной плацентарной ткани на остеогенез в эксперименте при переломе нижней челюсти. Клінічна стоматологія. 2016;1(14):37–41. [Lykhitsky AA. Effect of cryopreserved placental tissue on osteogenesis in an experiment with a mandibular fracture. Clinical dentistry. 2016; 1(14):37–41.]
66. Шепитько КВ, Шепитько ВИ, Юрченко ТН, Строна ВІ. Влияние криоконсервированной плацентарной ткани на течение стабильной стенокардии. Вестник неотложной и восстановительной медицины. 2012;13(1):146–9. [Shepitko KV, Shepitko VI, Yurchenko TN, Strona VI. Influence of cryopreserved placental tissue on the course of stable angina pectoris. Bulletin of emergency and restorative medicine. 2012;13(1):146–9.]
67. Грищенко ВІ, Морозова ТФ, Воротілін ОМ, Моїсеєв ВО, Гольцнв АМ, Грищенко ОВ, Прокопюк ОС, Оїпіна ОВ, Ходькл ОТ. Приготування та зберігання кріоконсервованої суспензії плаценти для клінічного використання (методичні рекомендації). Харків. 1997. 19 с. [Hryshchenko VI, Morozova TF, Vorotilin OM, Moiseev VO, Goltsnv AM, Hryshchenko OV, Prokopyuk OS, Oipina OV, Khodkl OT. Preparation and storage of cryopreserved placenta suspension for clinical use (methodological recommendations). Kharkiv. 1997. 19 p.]
68. Прокопюк ОС, Чижевский ВВ, Прокопюк ВЮ, Волина ВВ. Верификация биобезопасности криоконсервированных плацентарных объектов. В: Грищенко ВИ, Юрченко ТН, ред. Плацента: криоконсервирование, структура, свойства и перспективы клинического применения. Харьков, 2011. С. 207–44. [Prokopyuk OS, Chyzhevsky VV, Prokopyuk VYU, Volyn VV. Biosafety verification of cryopreserved placental objects. In: Hryshchenko VI, Yurchenko TN, ed. Placenta:

- cryopreservation, structure, properties and prospects of clinical application. Kharkiv, 2011. P. 207–44.]
69. *Repin M, Chizh Y, Marchenko L, Govorukha T, Narozhnyy S.* Composition and biological activity of fetoplacental tissues-derived cryoextracts being differently obtained. *Probl Cryobiol Cryomed.* 2023;33(1):3–13. <https://doi.org/10.15407/cryo33.01.003>
  70. *Goltsev A, Lutsenko O, Yampolska K, Gaevska Y, Bondarovykh M, Ostankova L, Sokil L, Stepaniuk L, Grisha I.* Correction of cytokine profile in autoimmune diseases with embryofetoplacental complex cryopreserved products. *Problems of Cryobiology and Cryomedicine,* 2022;32(2):121–133. <https://doi.org/10.15407/cryo32.02.121>
  71. *Sávio-Silva C, Beyerstedt S, Soinski-Sousa PE, Casaro EB, Balby-Rocha MTA, Simplicio-Filho A, Alves-Silva J, Rangel ÉB.* Mesenchymal Stem Cell Therapy for Diabetic Kidney Disease: A Review of the Studies Using Syngeneic, Autologous, Allogeneic, and Xenogeneic Cells. *Stem Cells Int.* 2020 Nov 20;2020:8833725. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/8833725>. PMID: 33505469; PMCID: PMC7812547.
  72. *Бызов ВВ, Сандомирский БП.* Возможности использования ксеноселезенки в клинической практике. *Международный медицинский журнал.* 2004;10(1):107–110. [Byzov VV, Sandomirsky BP. Possibilities of using xenospleen in clinical practice. *International medical journal.* 2004;10(1):107–110.]
  73. *Гальченко СЕ.* Кріоконсервування фрагментів органів ссавців і біологічна дія одержаних з них водно-солевих екстрактів: д.б.н.: спец. 03.00.19 – Кріобіологія: захищена 2007-05-22. Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України. 0507U000372. [Halchenko SE. Cryopreservation of fragments of mammalian organs and the biological action of water-salt extracts obtained from them: d.b.n.: спец. 03.00.19 – Cryobiology: protected 2007-05-22. Institute of Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine. 0507U000372.]
  74. *Lewis SM, Williams A, Eisenbarth SC.* Structure and function of the immune system in the spleen. *Sci Immunol.* 2019 Mar 1;4(33):eaau6085. doi: <https://doi.org/10.1126/sciimmunol.aau6085>. PMID: 30824527; PMCID: PMC6495537.
  75. *Бизов ВВ.* Одержання екстракту з кріоконсервованих фрагментів ксеноселезенки та його застосування при абсцесах легенів: к.мед.н.: спец. 14.01.35 – Кріомедицина: захищена 2002-06-18. Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України. 0402U002111. [Byzov VV. Obtaining an extract from cryopreserved fragments of the xenospleen and its use in lung abscesses: Doctor of Medicine: special. 01/14/35 – Cryomedicine: Protected 06-18-2002. Institute of Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine. 0402U002111.]
  76. *Олефіренко ОО.* Вплив кріодеструкції, екстрактів печінки і селезенки на відновні процеси в печинці при експериментальному цирозі.: к.мед.н.: спец. 14.01.35 – Кріомедицина: захищена 2008-09-16. Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України. 0408U004142. [Olefirenko LLC. The effect of cryodestruction, liver and spleen extracts on regenerative processes in the liver in experimental cirrhosis.: Ph.D., Ph.D.: Special. 14.01.35 – Cryomedicine: protected 2008-09-16. Institute of Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine. 0408U004142.]
  77. *Беспалова ІГ.* Пептидний склад та біологічна дія екстрактів кріоконсервованих фрагментів селезенки свиней та шкіри поросят: к.б.н.: спец. 03.00.19 – Кріобіологія: захищена 2016-10-25. Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України. 0416U004539. [Bespalova IG. Peptide composition and biological action of extracts of cryopreserved pig spleen fragments and piglet skin: Ph.D.: спец. 03.00.19 – Cryobiology: protected 2016-10-25. Institute of Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine. 0416U004539.]
  78. *Бизов ВВ.* Лечение гнойно-деструктивных заболеваний лёгких. *Український терапевтичний журнал.* 2001;3(2):55–57. [Byzov VV. Treatment of purulent-destructive lung diseases. *Ukrainian therapeutic magazine.* 2001;3(2):55–57.]
  79. *Бизов ВВ.* Применение криоконсервированных фрагментов ксеноселезенки в лечении больных с гнойными процессами лёгких и плевры. *Проблемы кріобіології.* 2000;1:81–85. [Byzov VV. The use of cryopreserved xenospleen fragments in the treatment of patients with purulent processes in the lungs and pleura. *Problems of cryobiology.* 2000;1:81–85.]
  80. *Гальченко СЕ, Узленкова НЕ, Слета ІВ, Сандомирский БП.* Влияние экстрактов криоконсервированных фрагментов ксено-

- органов на рост опухолі Герена. Експерим. і клініч. медицина. 2005;1:17–20. [Galchenko SE, Uzlenkova NE, Sleta IV, Sandomirsky BP. Effect of extracts of cryopreserved fragments of xenoorgans on the growth of Geren's tumor. Experiment and the clinic medicine. 2005;1:17–20.]
81. Сандомирський БП, Гальченко СЄ, Гальченко КС, Грищенко ВІ. Синчикова ОП, Шевченко ЛЄ. Пат. 54055 Україна, МПК7 А61К35/28. Засіб для лікування ран "Кріосплін": ІПКіК НАН України.– № 2002043527; Заявл. 26.04.2002; Опубл. 17.02.2003; Бюл. № 2. [Sandomirsky BP, Galchenko SE, Galchenko KS, Hryshchenko VI, Synchikova OP, Shevchenko LE. Stalemate. 54055 Ukraine, IPK7 A61K35/28. Means for the treatment of wounds "Kriosplein": IPKіK NAS of Ukraine. - No. 2002043527; Application 26.04.2002; Publ. 17.02.2003; Bul. No. 2.]
  82. Хворостов СД, Бичков СО, Олефіренко ОО, Слета ІВ, Сандомирський БП. Вплив кріодеструкції та тканинних екстрактів на відновні процеси в печінці при експериментальному цирозі. Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». 2009;36:143–147. [Hvorostov SD, Bychkov SO, Olefirenko OO, Sleta IV, Sandomirsky BP. The effect of cryodestruction and tissue extracts on regenerative processes in the liver in experimental cirrhosis. Scientific Bulletin of Uzhgorod University, "Medicine" series. 2009;36:143–147.]
  83. Олефіренко ОО, Слета ІВ, Гальченко СЄ. Лікування експериментального цирозу печінки екстрактами кріоконсервованих фрагментів печінки та селезінки. Медицина трансп. України. 2009;2:20–25. [Olefirenko OO, Sleta IV, Galchenko SE. Treatment of experimental liver cirrhosis with extracts of cryopreserved liver and spleen fragments. Medicine transp. of Ukraine. 2009;2:20–25.]
  84. Гальченко СЄ, Шкодовська НЮ, Сандомирський БП, Грищенко ВІ. Патент № 64381 А Україна, МПК7 А61К35/12. Спосіб отримання екстрактів ксеногенних органів. № заявки 2003054649. Заявлено 22.05.2003; Опубл. 16.02.2004. Бюл. № 2. [Galchenko SE, Shkodovska NY, Sandomirskyi BP, Hryshchenko VI. Patent No. 64381 A Ukraine, MPK7 A61K35/12. The method of obtaining extracts of xenogenic organs. Application No. 2003054649. Submitted on May 22, 2003; Publ. 16.02.2004. Bul. No. 2.]
  85. Galchenko SE. Extracts of cryopreserved fragments of xenoorgans: procurement and biological effect. Problems of Cryobiology and Cryomedicine. 2005;15(3):403–406. <https://cryo.org.ua/journal/index.php/probl-cryobiol-cryomed/article/view/1142>
  86. Bespalova IG, Rogoza LA, Galchenko SY, Sandomirsky BP. Extracts of cryopreserved fragments of pig spleen and piglet skin affect the healing of cold wounds in rats. Problems of Cryobiology and Cryomedicine. 2015;25(2):151–161. <https://doi.org/10.15407/cryo25.02.151>
  87. Сандомирський БП, Гальченко СЄ, Бизов ВВ. та ін. Заготівля, кріоконсервування та клінічне застосування фрагментів селезінки свиней та екстракту з них: Методичні рекомендації. МОЗ України; Центр трансплантації органів, тканин та клітин; Харків, 2001. 9 с. [Sandomirsky BP, Galchenko SE, Bizov VV. etc. Preparation, cryopreservation and clinical use of pig spleen fragments and their extract: Methodological recommendations. Ministry of Health of Ukraine; Center for transplantation of organs, tissues and cells; Kharkiv, 2001. 9 p.]
  88. Khavinson VK, Popovich IG, Linkova NS, Mironova ES, Iliina AR. Peptide Regulation of Gene Expression: A Systematic Review. Molecules. 2021 Nov 22;26(22):7053. doi: <https://doi.org/10.3390/molecules26227053>. PMID: 34834147; PMCID: PMC8619776.
  89. Lee AC, Harris JL, Khanna KK, Hong JH. A Comprehensive Review on Current Advances in Peptide Drug Development and Design. Int J Mol Sci. 2019 May 14;20(10):2383. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20102383>. PMID: 31091705; PMCID: PMC6566176.

## РЕЗЮМЕ

### ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ІМУНОМОДУЛЯТОРІВ У ЛІКУВАННІ ХВОРИХ НА АВТОІМУННІ ЗАХВОРЮВАННЯ: ФОКУС НА ЕКСТРАКТИ БІОЛОГІЧНИХ ТКАНИН (КРІОЕКСТРАКТ ПЛАЦЕНТИ ТА КРІОЕКСТРАКТ СЕЛЕЗІНКИ)

ГЛАДКИХ Ф.В.

ДУ «Інститут медичної радіології та онкології  
ім. С.П. Григор'єва НАМН України»,  
Харківський національний університет  
ім. В.Н. Каразіна МОН України,  
Інститут проблем кріобіології і кріомедицини НАН України  
м. Харків, Україна

**Актуальність.** Імуномодулятори – це засоби, що діють на імунну систему залежно від її вихідного стану, підвищуючи знижені (імуностимулятори) або знижуючи підвищені (імуносупресори) показники імунного статусу. При автоімунних захворюваннях функціональна та структурна цілісність певних клітин, органів і тканин втрачається через хронічні імунні реакції проти клітин, органів і тканин організму. При органоспецифічних авто-



імуних захворюваннях імунну реакцію викликають автореактивні імунні клітини (В- і Т-лімфоцити), які обмежені певними органами. Важливими органоспецифічними аутоімунними захворюваннями є розсіяний склероз, хвороба Крона, діабет I типу, аутоімунний тиреоїдит, аутоімунний міокардит та ін.

**Мета роботи:** узагальнити сучасні відомості про імуномодулятори, їх класифікацію та місце у лікуванні аутоімунних захворювань а також підсумувати відомості про біологічні властивості та технологію отримання кріоекстрактів плаценти та селезінки за даними відкритих джерел інформації.

**Матеріали і методи.** Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection та Google Scholar, в яких висвітлювались відомості про імуномодулятори, їх класифікацію та місце у лікуванні аутоімунних захворювань. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: імуномодулятори, імуносупресори, імуностимулятори, кріоекстракт плаценти, кріоекстракт селезінки. На другому етапі вивчались резюме статей та виключались публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень.

**Результати та їх обговорення.** В даний час основною метою досліджень аутоімунних хвороб є пошук більш ефективних підходів до їх лікування. Існуючі методи терапії можуть полегшити лише деякі аутоімунні симптоми, але не мають специфічності, і їх потрібно призначати на тривалій період. Сучасним стандартом лікування більшості аутоімунних захворювань є імуносупресивні препарати, такі як кортикостероїди. Імунодепресантам притаманні побічні ефекти, включаючи ризик важких інфекцій та потенціювання раку. Біопрепарати, зазвичай антитіла, спрямовані на конкретний компонент імунної системи, лише починають використовуватися для лікування певних груп пацієнтів з аутоімунними захворюваннями. Це багатообіцяючий крок до більш безпечної терапії, однак ефективність біологічних препаратів ще вивчається. Ендогенні імуномодулятори – це олігопептиди, що активують імунну систему за рахунок посилення проліферації та стимуляції функції імунних клітин. Основною перешкодою для більш широкого використання біологічних препаратів у клінічній практиці є нетривалий строк їх зберігання у функціонально повноцінному стані. Використання низьких температур у процесі переробки біологічної сировини сприяє повнішому руйнуванню клітин та їх мембран і, зрештою, виходу у розчин біологічно активних речовин. Екстракт плаценти являє собою комплекс низькомолекулярних пептидів, екстрагованих з плаценти, які включають різноманітні біологічно активні речовини, такі як імуноглобуліни, біоактивні пептиди та гормони, а також амінокислоти та мінерали. Серед тканин ксеногенного походження у якості потенційного джерела імуно-

моделюючих похідних особливу увагу дослідників привертає селезінка, що обумовлено зосередженістю у ній 25% Т-клітин та 65% В-клітин від загального пулу лімфоцитів в організмі.

**Висновки.** Виділення поліпептидних екстрактів з різних органів стало важливим етапом у вивченні біологічної дії пептидів, а дослідження механізмів їх фізіологічної активності становить великий інтерес для науковців, які працюють у галузі молекулярної біології, фармакології та медицини. Результати проведеного аналізу вказують на перспективність дослідження ефективності застосування кріоекстракту плаценти та кріоекстракту селезінки у лікуванні аутоімунних захворювань.

**Ключові слова:** аутоімунні захворювання, імуномодулятори, імуностимулятори, імунодепресанти, кріоекстракт плаценти, кріоекстракт селезінки.

## SUMMARY

### PROSPECTS FOR THE USE OF IMMUNOMODULATORS IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH AUTOIMMUNE DISEASES: FOCUS ON EXTRACTS OF BIOLOGICAL TISSUES (CRYOEXTRACT OF THE PLACENTA AND CRYOEXTRACT OF THE SPLEEN)

HLADKYKH F.V.

SI "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the NAMS of Ukraine",

V.N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the NAS of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

**Relevance.** Immunomodulators are agents that affect the immune system depending on its initial state, increasing the decreased (immunostimulators) or decreasing the increased (immunosuppressors) indicators of the immune status. In autoimmune diseases, the functional and structural integrity of certain cells, organs and tissues is lost due to chronic immune reactions against the body's cells, organs and tissues. In organ-specific autoimmune diseases, the immune reaction is caused by autoreactive immune cells (B- and T-cells), which are limited to certain organs. Important organ-specific autoimmune diseases are multiple sclerosis, Crohn's disease, type I diabetes, autoimmune thyroiditis, autoimmune myocarditis, etc.

**The purpose of the study:** summarize modern information about immunomodulators, their classification and place in the treatment of autoimmune diseases, as well as summarize information about the biological properties and technology of obtaining cryoextracts of the placenta and spleen according to open sources of information.

**Materials and methods.** Publications were selected based on PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection and Google Scholar databases, which covered information about immunomodulators, their classification and place in the treatment of autoimmune diseases. At the first stage, literature sources were searched using key

words: immunomodulators, immunosuppressors, immunostimulators, placenta cryoextract, spleen cryoextract. At the second stage, summaries of articles were studied and publications that did not meet the research criteria were excluded. At the third stage, the full texts of the selected articles were studied for compliance with the criteria for inclusion in the literature list and research relevance.

**The results and discussion.** Currently, the main goal of research into autoimmune diseases is to find more effective solutions for their treatment. Existing treatments can alleviate some autoimmune symptoms, but lack specificity and must be administered over a long period of time. The current standard of care for most autoimmune diseases is immunosuppressive drugs such as corticosteroids. Immunosuppressant drugs have significant side effects, including the risk of serious infections and the potentiation of cancer. Biologics, usually antibodies that target a single component of the immune system, are beginning to be used to treat certain groups of patients with autoimmune diseases. This is a promising step toward safer therapy, but the effectiveness of biologics is still being evaluated. Endogenous immunomodulators are oligopeptides that activate the immune system by increasing the proliferation and stimulating the function of immune cells. The main obstacle to the wider use of biological drugs in clinical practice is the short period of their storage in a functionally complete

state. The use of low temperatures in the process of processing biological raw materials contributes to a more complete destruction of cells and their membranes and, ultimately, the release of biologically active substances into the solution. Placenta extract is a complex of low-molecular-weight peptides extracted from the placenta, which include various biologically active substances, such as immunoglobulins, bioactive peptides and hormones, as well as amino acids and minerals. Among tissues of xenogenic origin, as a potential source of immunomodulating derivatives, the spleen attracts the special attention of researchers, which is due to the concentration in it of 25% of T cells and 65% of B cells from the total pool of lymphocytes in the body.

**Conclusions.** Isolation of polypeptide extracts from various organs has become an important stage in the study of the biological activity of peptides, and the study of the mechanisms of their physiological activity is of great interest to scientists working in the field of molecular biology, pharmacology, and medicine. The results of the conducted analysis indicate the perspective of the study of the effectiveness of the use of cryoextract of the placenta and cryoextract of the spleen in the treatment of autoimmune diseases.

**Key words:** autoimmune diseases, immunomodulators, immunostimulators, immunosuppressants, placenta cryoextract, spleen cryoextract.

### АВТОРСЬКА ДОВІДКА

#### • Гладких Федір Володимирович

Доктор філософії в галузі охорони здоров'я за спеціальністю «Медицина», докторант кафедри інфекційних хвороб та клінічної імунології, Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України

Адреса: Майдан Свободи, буд. 6, м. Харків, 61022, Україна; старший науковий співробітник відділу променевої патології та паліативної медицини, Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»

Адреса: вул. Пушкінська, буд. 82, м. Харків, 61024, Україна; молодший науковий співробітник відділу експериментальної кріомедицини, Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України

Адреса: вул. Переяславська, буд. 23, м. Харків, 61016, Україна  
Тел.: +38 (099) 782-78-72

E-mail: fedir.hladykh@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>

Scopus: [www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57226085532](https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57226085532)

Web of Science: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/1507258>

#### • Hladykh Fedir

Doctor of Philosophy (PhD) in Medicine, Doctoral student (Doctor of Sciences) of the Department of Infectious Diseases and Clinical Immunology, V. N. Karazin Kharkiv National University of the Ministry of Education and Science of Ukraine

Address: 6 Svobody Square, Kharkiv, 61022, Ukraine; Senior Research fellow Department of Radiation Pathology and Palliative Medicine, State Organization "Grigoriev Institute for medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine" Address: 82, Pushkinska Str., Kharkiv, 61024, Ukraine;

Junior Research fellow of the Department of Experimental Cryomedicine, Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine

Address: 23, Pereyaslavka Str., Kharkiv, 61015, Ukraine

Tel.: +38 (099) 782-78-72

E-mail: fedir.hladykh@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>,

Scopus: [www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57226085532](https://www.scopus.com/authid/detail.uri?authorId=57226085532)

Web of Science: <https://www.webofscience.com/wos/author/record/1507258>

Стаття надійшла до редакції 05.09.2023 р.