

6. Сандра, таблетки, «Вилар» (Москва, Россия).
7. Тонзилотрен, таблетки (DNU, Германия).
8. ЭДАС 125, капли, гранулы, ЭДАС (Москва, Россия).
9. ЭДАС 126, капли, ЭДАС (Москва, Россия).
10. Эуфорбиум композитум, капли в нос, спрей (HEEL, Германия).
11. Эхинацея композитум, ампулы (HEEL, Германия).

Б. Лечение сочетанных герпетических инфекций. (Возможно в комплексе с вышеуказанными препаратами.)

1. Акогrippин, гранулы, ООО «Алкой» (Москва, Россия).
2. Вибуркол, свечи (HEEL, Германия).
3. Гирель, таблетки, ампулы (HEEL, Германия).
4. Инфлюцид, таблетки, капли (DNU, Германия).
5. ЭДАС 103, 122, 123, капли (ЭДАС, Москва, Россия).
6. Циннабсин, таблетки (DNU, Германия).

В. Применение препаратов при затяжном и хроническом течении ГВИ. (Возможно в комплексе с вышеуказанными препаратами).

1. Лимфофит, капли, ООО «Доктор Н» (Москва, Россия).
2. Тонзилла композитум, ампулы (HEEL, Германия).
3. Энгистол, таблетки, ампулы (HEEL, Германия).

При различных вариантах течения ГВИ самым трудным является подбор препаратов в соответствии не только с активностью и длительностью вирусного процесса, но и обязательно с генотипическими и фенотипическими особенностями ребенка. Поэтому врач-педиатр, поднимая вопрос о применении гомеопатических препаратов, должен прежде всего решить, все ли возможности аллопатического лечения он использовал. В таких ситуациях всегда нужна консультация опытного гомеопата для правильного назначения комбинированной или только гомеопатической терапии.

34. Трансфер факторы и гомеостаз

Проведенные исследования по изучению структуры и функциональных особенностей трансфер факторов свидетельствуют о существенном участии этих олигопептидов в сохранении гомеостаза макроорганизма.

ТАБЛИЦА 24. *Общая характеристика ТФ* [88, 209]

Общая характеристика ТФ	Гидрофильные негативно заряженные α -глобулины относительно термостабильны
Молекулярная масса	5–8 кД
Структура	40–60 аминокислотных остатков, переменная (V) и константная (C) части; в C-фрагменте секвенирован общий для всех ТФ декапептид LLYAQDL/VEDN
Аффинность к гомологичному антигену	Прямое связывание с нативным антигеном
Взаимодействие с антителами и антигеном	Оказывают вспомогательный эффект при связывании комплекса «антиген+ТФ» с антителами
Взаимодействие с клетками	Адсорбция на Т-хелперах 1, гранулоцитах, моноцитах и макрофагах
Иммуноспецифическая активность	Активны в пиколярной концентрации

Как видно из таблицы, ТФ обладают способностью прямо связываться с нативным антигеном, оказывая в последующем вспомогательный эффект при связывании комплекса антиген + ТФ с антителом. Крайне важно для понимания механизма действия ТФ их свойство адсорбироваться на Т-хелперах 1 типа, а также на моноцитах/макрофагах и гранулоцитах, вызывая их последующую активацию.

В настоящее время существует несколько гипотез относительно механизма действия лейкоцитарных специфических трансфер факторов, которые дополняют друг друга.

Механизмы, с помощью которых действуют специфические трансфер факторы:

1. Являются фрагментами антиген-распознающих рецепторов (H. Fudenberg, 1993) [187];

2. Усиливают экспрессию рецептора ИЛ-2 (Gotlieb A.A., 1991) [189];

3. Повышают продукцию γ ИНФ (Ch.H. Kirkpatrick, 1993) [208];

4. Повышают уровень Ca^{+2} в клетке, активируя кальцинейрин (Fadeenko N.P. et al., 1999) [180];

5. Связываются с мембраной лимфоцитов, делая их пассивно АГ-специфическими (Ch.H. Kirkpatrick, 1993) [208];

6. Связываются с АГ, ассистируя при его распознавании (Ch.H. Kirkpatrick, 1992) [208, 209];

7. Являются цитокинами (или их фрагментами) Т-клеточного происхождения, участвуя в регуляции иммунного ответа (D.C. Dumonde, 1969) [173];

8. Повышают количество стволовых клеток в селезенке (V. Kofranek et al., 1989) [213].

Говоря о том, что же представляют собой ТФ, что является их действующим началом, приведем высказывание Н. Fudenberg, G. Pizza (1993) [187], которое с нашей точки зрения полностью соответствует действительности и объясняет разносторонние механизмы действия ТФ: «Мириады пептидов, присутствующих в ТФ, соответствуют сумме иммунного опыта конкретного индивидуума. ТФ являются инструментами иммунной системы».

Многочисленные исследования доказали, что трансфер факторы, полученные от человека или животных, не обладают видовой специфичностью и обладают эффективностью при их перекрестном введении, даже от низшего вида животных к высшему. Считают, что трансфер факторы, представляя собой пептид с низкой молекулярной массой, являются теми консервативными структурами в рамках иммунной системы, которые отобрала в течение миллионов лет природа для реализации иммунных защитных реакций (J.M. Dwyer, 1996) [175].

Создание лечебно-профилактических препаратов на основе трансфер факторов пошло по двум направлениям:

1. Создание фармпрепаратов трансфер факторов, полученных из крови донора или из крови и селезенки животных и вводимых в организм реципиента, как правило, с помощью инъекций (т.н. лейкоцитарные антигенспецифические трансфер факторы).

К настоящему времени в разных странах трансфер факторы зарегистрированы под разными названиями в виде фармпрепаратов, полученных из крови доноров и животных: «Аффинолейкин» (Россия), «Leuko-Norm» (Германия), «Immodin» (Чехия), «RCTF-1» (Япония), «Transfer Factor» (Франция, Германия, Италия, Австралия, Китай, Швейцария), «Hebertrans» (Куба), «Imreg-1» и «ISS» (США), «Immunepotent CRP» и «Трансген» (Мексика). Все они используются при различных патологических процессах с нарушением клеточных механизмов иммунного воспаления (Авдеева Ж.И.) [1, 88].

2. Создание трансфер факторов как нутрицевтиков из молозива коров и желтка кур, вводимых в организм реципиента per os.

Молозиво теплокровных животных или желток птиц являются первым нутриентом, и природа не могла не заложить в эти продукты филогенетический и онтогенетический опыт борьбы с громадным разнообразием внешних и внутренних патогенов, способных нарушить гомеостаз организма. Поэтому в филогенезе иммунная система создавалась, в первую очередь, как система, сохраняющая гомеостаз, и во вторую — для борьбы с доминирующими патогенами внешней среды — микроорганизмами (Хаитов Р.М., 2000) [128]. Наиболее емкими структурами, способными воспринять резистивные свойства молозива или желтка, являются пептиды. Последние выступают в качестве лигандов рецепторов громадного количества клеток, реализующих механизмы как врожденного, так и адаптивного иммунитета (Цыбиков Н.Н., Кузник Б.И., 2012) [135].

В 1973 году J.A. Mohr [228] впервые сообщил об успешном переносе (индукции) клеточной гиперчувствительности от донора к реципиенту при употреблении молозива per os и предположил, что это может быть обусловлено ТФ.

Трансфер факторы не теряют свою активность при оральном применении и не разрушаются в желудочно-кишечном тракте. С. Li et al. в эксперименте на кроликах установили, что при введении per os антигенспецифического к вирусу гриппа трансфер фактора на-

блюдается повышение специфической гиперчувствительности замедленного типа в кожном тесте [223]. W.S. Jeter et al. установили, что трансфер фактор, введенный добровольцам per os, эффективно индуцировал у них замедленную гиперчувствительность к туберкулину и кокцидиоидину (Jeter W.S. et al. (1979) [202]. W. Jing-xia, C. Li-xin [203] в масштабных рандомизированных исследованиях показали высокую эффективность орального применения трансфер фактора у детей с острой респираторной инфекцией.

Механизм проникновения трансфер факторов в организм пока недостаточно ясен. Среди традиционных клеток эпителия тонкого кишечника есть так называемые М-клетки. М-клетки — типичные эпителиальные клетки, в которых выделяют два основных домена апикальной и базолатеральной мембраны. Характерным является то, что в базолатеральной части присутствует субдомен, который умножает клеточную поверхность и образует внутриэпителиальные карманы, в которых находятся практически все разновидности лимфоцитов. Апикальная мембрана М-клетки не содержит микроворсинок, что облегчает поступление трансфер фактора и его фрагментов в цитоплазму М-клетки и в дальнейшем во внутриэпителиальные карманы. Здесь происходит активация/супрессия лимфоцитов, в дальнейшем они мигрируют в другие лимфоидные образования организма и обеспечивают генерализованный иммунный ответ. Ожидается, что часть лимфоцитов подвергается хомингу и, возвращаясь во внутриэпителиальные карманы, усиливает местный иммунитет, в основном, через гиперпродукцию sIgA (Цыбиков Н.Н., Кузник Б.И., 2012)[135].

Возможно, что часть молекул трансфер факторов, будучи полипептидом (около 44 аминокислотных остатков), расщепляется на более мелкие функционально активные пептиды (пептидолиз). Часть образовавшихся пептидов (2–3 аминокислотных остатка) проникает через межэпителиальные щели, другая часть связывается с рецепторами лимфоидных и эпителиальных клеток кишечника, захватывается отростками дендритных клеток.

Американской компанией «4Life Research» с 1998 года созданы и зарегистрированы в виде биологически активных пищевых добавок ТФ, получившие название Трансфер Фактор классический,

Трансфер Фактор Плюс и Трансфер Фактор Эдвенд. По данным разработчика они:

- представляют собой концентрат природных пептидов, получаемых из молозива коров или желтка яиц;
- молекулярная масса — 1000–10 000 дальтон;
- длина — около 44 аминокислот;
- вырабатываются клетками иммунной системы и относятся к цитокинам.

Начиная с 2000 года и по настоящее время в различных клиниках России, Украины и Казахстана проводятся исследования, показавшие высокую клинико-иммунологическую эффективность трансфер факторов фирмы «4Life Research» (США) при лечении больных различными заболеваниями.

В.А. Дадали и соавт. (2002) [33] изучали эффективность применения трансфер факторов у больных остеомиелитом в до- и послеоперационном периоде. По данным авторов трансфер фактор, являясь иммуномодулятором, одновременно оказывал разностороннее влияние на биохимические механизмы неспецифической резистентности, включая систему свободнорадикального окисления, повышал устойчивость клеточных мембран, активность антиоксидантной защиты. Авторы считают, что трансфер фактор обладает более широким спектром действия на организм, чем только иммуностропным, и может рассматриваться как адаптоген. Полученные данные позволяют говорить о возможности использования трансфер факторов с целью профилактики и иммунореабилитации в группах риска и у больных с хронической бактериальной и персистирующей вирусной инфекцией.

Отмечено, что Трансфер Фактор Плюс вызывает существенное улучшение иммунного статуса у ВИЧ-инфицированных больных (Гранитов В. М. и соавт., 2003) [29]. Во многих российских и зарубежных исследованиях отмечена высокая эффективность трансфер факторов при лечении гепатитов В и С. [61, 176, 256]. В диссертации Есенгельдиевой А.М. (2010) показано, что при туберкулезе с первичной множественной лекарственной устойчивостью применение Трансфер фактора плюс сопровождается повышением эффективности лечения по клинической симптоматике, лабораторным

данным, рентгенологическим и микробиологическим показателям. Прием препарата предупреждает развитие дисбактериоза кишечника, появление гепато- и нефротропных побочных эффектов [46].

Действие трансфер-факторов многообразно, и отмечался положительный эффект при самой различной патологии. Так, показано, что Трансфер Фактор Плюс оказывает протективный эффект при химиотерапии рака и усиливает функцию естественных киллерных клеток (М.В. Киселевский, Е.О. Халтурина, 2003) [53].

Доказана эффективность применения Трансфер фактора Плюс при урогенитальном хламидиозе. Д.В. Киприянов (2003) наблюдал две группы больных с урогенитальным хламидиозом. Одна из них получала 3 антибиотика, другая — один антибиотик в комплексе с Трансфер фактором Плюс. Частота возникновения побочных эффектов во второй группе была намного меньше при более высокой эффективности [63].

Снижение свободнорадикального окисления липидов и повышение стабильности цитомембран оказывает протекторное действие на эпителиальный покров слизистых, увеличивая тем самым конкурентную адгезию на них физиологической микрофлоры и усиливая местный иммунитет. Обнадеживающие результаты получены при использовании ТФ у больных псориазом и атопическим дерматитом (Головина Е.В., 2003) [30]. После назначения ТФ в комплексе с традиционной терапией уже через 7–10 дней значительно уменьшался зуд, шелушение и резко сокращалось количество высыпаний на коже; при продолжении приема препарата до 20 дней у всех пациентов наступила ремиссия.

Арьяевой М.М. и Цыбиковым Н.Н. (2011) [5] показано, что Трансфер фактор оказывает влияние на физиологический уровень антител к различным антигенам, что обуславливает терапевтический эффект Трансфер фактора Эдвенсд при сахарном диабете II типа.

При гнойных риносинуситах местное использование Трансфер фактора сопровождается повышением фагоцитарной активности нейтрофилов назального секрета и abortивным течением заболевания по сравнению со стандартной терапией (Егорова Е.В. и соавт., 2011) [43].

Г.Н. Дранник и соавт. (2008) [40] изучали *in vitro* влияние Трансфер Фактор Эдвенсд на продукцию ИЛ-12, -15 и -18 моно-

нуклеарными клетками периферической крови больных с частыми рецидивами герпесвирусной инфекции.

Авторы обнаружили, что Трансфер Фактор Эдвенсд обладает способностью усиливать продукцию ИЛ-12, -15, -18; считают, что это объясняет его активирующее влияние на ЕК-клетки и Т-лимфоциты, описанное в многочисленных публикациях.

Кривошева Е.М. и Арьяева М.М. (2010) [216] показали, что у человека уменьшается время фиксации информации в долговременной памяти и значительно уменьшается утомляемость внимания, а у животных значительно ускоряются реакции избегания и улучшается память.

В настоящее время Трансфер факторы рекомендуется применять:

1. При хронических стрессовых ситуациях.
2. При переутомлении, повышенных физических нагрузках.
3. В программах anti-age (профилактика старения).
4. Для профилактики иммунодефицитных состояний.
5. При дисрегуляции иммунных процессов.

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования позволили суммировать иммуно-биологические эффекты Трансфер факторов:

Биологическое действие трансфер фактора:

- модулирует функции хелперных, киллерных и регуляторных Т-лимфоцитов;
- вызывает неспецифическую активацию макрофагов;
- оказывает активизирующее влияние на ЕК-клетки (естественные киллеры);
- способствует завершению фагоцитозу;
- способствует распознаванию антигенов макрофагами;
- ускоряет презентацию антигенов иммунокомпетентными клетками;
- сокращает время выработки антител;
- усиливает местный иммунитет за счет снижения свободнорадикального окисления липидов и повышения стабильности цитомембран;
- способен регулировать физиологический уровень аутоантител к различным антигенам, чем объясняется значительное улучшение

микроциркуляции при сахарном диабете и различных ишемических состояниях;

— может оказывать влияние на кору и подкорковые образования, что проявляется улучшением памяти, ускорением реакций и уменьшением утомляемости внимания;

— способствует восстановлению нормального баланса между уровнем провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и таким образом нормализует нервно-эндокринные взаимоотношения.

С учетом приведенных выше данных, а также принимая во внимание, что Трансфер факторы для перорального применения происходят из натурального пищевого продукта, они с полным основанием могут быть отнесены к разряду нутрицевтиков, а еще более конкретно, к иммуоцевтикам, представляющим собой множественную совокупность функционально активных пептидов, происходящих прежде всего из цитокинов и оказывающих интегрально-регуляторное воздействие на клетки организма, в том числе на клетки иммунной системы. Сегодня известно, что адаптогенно-гомеостатический потенциал цитокинов обусловлен их способностью объединять в функционально единую сеть иммунную, нервную и эндокринную системы, а также эпителиальные и эндотелиальные покровы организма.

История создания и сравнение двух разновидностей трансфер факторов — фармпрепаратов и биологически активных пищевых добавок — нутрицевтиков показывает преемственность, перспективность и безопасность ТФ-нутрицевтиков в программах иммуно-реабилитации и иммунопрофилактики.

Использование трансфер факторов открывает новые возможности в профилактике и лечении заболеваний, в патогенезе которых ведущее место занимают иммуно-опосредованные реакции, такие как пищевая аллергия, атопические кожные реакции и др.

Следует отметить, что за более, чем полувекое изучение трансфер факторов они прочно завоевали позиции в медицине как одно из эффективных средств повышения резистентности организма к различным повреждающим факторам. Их иммунокорректирующий эффект был хорошо изучен и продемонстрирован при многих инфекционных и соматических болезнях учеными разных стран. Широкий

спектр клинических эффектов трансфер факторов, позволяет рекомендовать их использование больным всех возрастов — от самых маленьких детей до пожилых пациентов, находящихся в палатах интенсивной терапии. При этом была неоднократно доказана эффективность препаратов трансфер факторов, назначаемых перорально.

Можно полагать, что трансфер факторы повышают эффективность других иммуномодулирующих и адаптогенных препаратов. Применение трансфер факторов в комплексном лечении с другими иммуномодуляторами позволит целенаправленно влиять на иммунную систему, повышая специфичность, продолжительность и уровень иммунного ответа.