

Л. Милани

# ОТ ИММУНОТЕРАПИИ К МИКРОИММУНОТЕРАПИИ ГЕНИАЛЬНОСТЬ И АКТУАЛЬНОСТЬ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ФОРМУЛ

## ВОЗМОЖНОСТИ И ПРЕДЕЛЫ ИММУНОТЕРАПИИ

Интерес исследователей и медиков к иммунотерапии (ИТ) рос в возрастающей прогрессии и начал особенно четко проявляться, начиная с 90-х годов прошлого века – периода, когда после затяжной стадии начальных экспериментов, наполненной кропотливыми трудами и бурными дискуссиями, в терапии стали применяться первые **моноклональные антитела** благодаря эволюции и совершенствованию техники производства моноклональных антител в больших количествах, разработанной Колером и Милштейном.

Стало сразу же очевидным, что **моноклональная терапия** в состоянии обеспечить неоспоримые клинические результаты, но в то же время, к сожалению, её применение на практике было весьма сильно ограничено труднопреодолимыми обстоятельствами:

**1) краткосрочностью достигаемого эффекта**, при необходимости продления терапии во времени; **2) весьма высокой стоимостью** таких препаратов, как для производства, так и для потребителя; **3) тяжелыми побочными эффектами** и последующим вынужденным прерыванием терапии.

Ещё недавно попытка одной лаборатории представить на первой стадии изучения моноклональное антитело anti CD28 в лечении лейкемии, ревматоидного артрита, рассеянного склероза имела драматические последствия (у пациентов отмечались – резкое снижение артериального давления и воспалительная реакция внутренних органов), что вызвало необходимость срочной госпитализации. Этот случай ещё раз показал потенциальную опасность всех активных веществ в **полных дозах** (в фармакологических концентрациях) для иммунной системы (ИС) и заставил ещё раз вспомнить о правилах добросовестной клинической практики (*Medicine Sciences, 5, Vol. 22, 2006; 557-8*).

Даже 2a рекомбинантные, 2a пегилированные, 2b рекомбинантные, 2b пегилированные и натуральные лейкоцитарные альфа-интерфероны, зарегистрированные в Италии, применяющиеся в лечении гепатитов и других заболеваний, вызывают **легкие побочные эффекты** (симптомы, схожие с воспалительными, в первые 4 недели проведения терапии, которые проходят сами по себе), **средней тяжести** (астения, головная боль, импотенция) и **тяжелые** (ещё более серьезные нервно-психиатрические расстройства, гипертиреоз).

Помимо реальной способности вызывать побочные реакции, в том числе и тяжелые, интерфероны показали ограниченное терапевтическое воздействие при раковых опухолях на почечные метастатические клетки (Hudes *et Al.*, 2007), при пересадке органов (Schena *et Al.*, 2001) и хронических гепатитах (Alberti, 2004).

При хронических воспалительных заболеваниях, таких как ревматоидный артрит, псориаз, псориазная артропатия, анкилозирующий спондилоартрит, юношеский хронический артрит, болезнь Крона, язвенный ректоколит, наблюдается дисбаланс между провоспалительными цитокинами и противовоспалительными цитокинами в пользу первых. Так называемые иммунотерапевтические средства блокируют действие провоспалительных цитокинов. Эти лекарственные препараты, выпускаемые по сложным и высокочувствительным технологиям инженерной генетики, представлены ингибиторами (блокаторами) TNF $\alpha$  и IL-1:

**1) Блокаторы TNF $\alpha$ :**

- а) *инфликсимаб* = антитело anti TNF $\alpha$ ; внутривенное введение в специализированных госпитальных структурах;
- б) *этанерцепт* = антагонист рецептора TNF $\alpha$ ; подкожное введение;
- в) *адалимумаб* = гуманизированное моноклональное антитело anti TNF $\alpha$ ; подкожное введение.

- Эти иммунные лекарственные препараты были объединены в новый класс препаратов, называемый DMARDs (*Disease Modifying Anti-Rheumatic Drugs* /антиревматические средства, изменяющие течение заболевания/).

## 2) Блокаторы IL-1:

- *анакинра* = антагонист рецептора IL-1 (рекомбинант IL-R<sub>2</sub>).

Зачастую на практике эти препараты применяются совместно с кортикостероидами и метотрексатом, что ведет к дальнейшему усилению токсической нагрузки, которую и без того ослабленный организм должен выдержать и устранить.

При применении блокаторов TNF $\alpha$ , кроме локальных побочных эффектов (ПЭ), таких как гиперемия, гематомы, болезненные ощущения, кровотечения, зуд и жжение в месте введения (Cohen *et Al.*, 2002; *in Milani*, 2007), очень часто отмечались системные ПЭ: а) немедленные: тошнота, рвота, крапивная лихорадка; б) отложенные: повышенный риск заражения инфекциями, бактериальными и микотическими микроорганизмами, реактивация туберкулеза (Gutierrez-Macias *et Al.*, 2007), развитие аутоиммунной реакции, повышенная частота неоплазии. Кроме того, данные препараты противопоказаны при беременности, кормлении грудью, при наличии инфекции в организме, за 1-2 недели до хирургической операции и в течение 1-2 недель после неё, в случае вакцинации живыми затухающими вирусами. Более того, больной при этом должен находиться под постоянным наблюдением и проходить контроль каждые 3 месяца (нейтропения). Обзор Шейнфилда (2004) тяжелых побочных эффектов от применения *инфликсимаба* и *этанерцепта* насчитывает 150 публикаций и включает возникновение лимфом, застойных кардиологических явлений, демиелинизирующих заболеваний, синдрома, подобного люпус, инвазивных инфекций, вызванных мицетами и другими патогенными микробами-оппортунистами. В заключении Автор делает вывод о том, что даже несмотря на то, что риск возникновения побочных эффектов относительно низок, это – всё равно риск, который (цитирую) «должен браться во внимание, причем оцениваться он должен совместно со специалистами различных направлений».

Физиологическая регуляционная медицина (ФРМ), научно-практическая концепция которой основывается на иммунологии и биохимии, дала в последнее время важные сведения об использовании одиночных и комплексных цитокинов - *in vitro* (Amadori *et Al.*, 2007), *intra vitam* (Bastide, 1987; Gariboldi *et Al.*, 2009), (Cummins *et Al.*, 1993; Arrighi, 2009; Colombo, 2009; Malzac, 2009; Nagy, 2009; Pantea *et Al.*, 2009).

В настоящее время интерес к ИТ возрос в связи с тем, что некоторые широко распространенные и совершенно необходимые терапевтические средства нередко вызывают резкое падение иммунной защиты [антиретровирусная терапия (Morch *et Al.*, 2004); терапия иммунной девиации (Genain *et Al.*, 1996); компенсаторная терапия *up regulation* /повышающая регуляцию/ (Gaupp *et Al.*, 2008)]. Даже при уменьшении дозировки преднизолона (неуместно определенной авторами как *low dose* /малая доза/) с 15 до 6 мг/день x 12 недель при лечении фибромиалгии не удалось избежать сильного иммунного подавления в 20% случаев, при этом не было достигнуто существенных улучшений симптомов (Mc Kenzie *et Al.*, 1998).

Из всего вышеизложенного можно сделать вывод о том, что условная область применения стимуляторов или супрессоров ИС (ИТ) очень ограничена, и даже в её пределах польза и вред, которые могут они принести, должны быть тщательно определены, взвешены и сообщены пациенту. Считаю, что есть в общей сложности 2 причины, по которым применение ИТ не принесло ожидаемых результатов и в настоящее время является весьма спорным вопросом:

1. Цитокины являются физиологически активными только в пределах определенной концентрации (наномоли, фемтомоли), поэтому дозировки, превышающие или гораздо большие её представляют собой **насилие** или **блокирование ИС**, вызывая дальнейшую разбалансировку ИС, которая и без того уже была расшатана патологией, для лечения которой и была назначена ИТ. Особый «информационный» характер цитокинов, таким образом, разрушается, потому что информация ИТ – это, в действительности, **переизбыток информации**, а значит – самая настоящая **дезинформация**.

Количество трансмембранных рецепторов для цитокинов не является фиксированным/заранее определенным: оно находится в тесной зависимости от **количества** связывающего агента (в данном случае – цитокинов). Избыток связывающего агента вызывает «разблокировку» множественных генов для принудительного неосинтеза белкового рецептора (*in Milani, 2007*). Принудительная разблокировка множественных генов (как активаторов, так и подавителей) ведет к ядерной дезинформации с включением дополнительных резервных механизмов, которые теряют свою корреляцию и способность к саморегуляции. Не следует забывать, что воспаление – это телеологическое явление, зашифрованное в последовательные этапы, предусмотренное биологическим планом (*in Wytts, 2009*), плод долгой и многоступенчатой эволюции отбора (Darwin, 1859). Жизненные феномены подчиняются Принципу Действия/Реакции (Southam and Ehrlich, 1943) в зависимости от дозы (закон Арндта и Шульца, 1924), что верно как для экзогенных молекул, так и для эндогенных физиологических молекул. Не следует забывать и о том, что ИС «сотрудничает» с нервной системой, для того чтобы человек наилучшим образом мог интегрироваться со средой, в которой он живет (телеономические системы преимущественно защитного характера). Истинное равновесие обеих систем и каждой в отдельности реализуется и происходит никак иначе, как только по Законам Природы: большие фармакологические дозы, когда они действуют – не имеют ничего общего с Законами Природы, они не биоэкологичны.

Поскольку цитокины – это протеины, они бы быстро разлагались и становились аминокислотами, если бы принимались перорально, поэтому в ИТ их прием не **может быть иным**, как только парентеральным (подкожно, внутримышечно, внутривенно).

В дозозависимой системе это приводит к необходимости больших дозировок, до тех пор, пока орган/аппарат/система, на которую необходимо воздействовать, не получит достаточной терапевтической концентрации лекарственного средства. Поскольку ИС убиквитарна, гиперинформирование цитокинами наносит вред всем органам. Результат – это констатация того, что иммунотерапия даёт многочисленные и тяжелые побочные эффекты, иногда гораздо более тяжёлые, чем вред, нанесенный патологией, которую собирались лечить.

## 2. Цитокины:

1) действуют в качестве межклеточных посланников в очень развитой каскадной коммуникационной сети; 2) их физиологическая секреция является кратковременным и самоограниченным явлением; 3) вызывают синтез и активное выражение других цитокинов; 4) характеризуются: а) *плеиотрофизмом* = способностью влиять на несколько клеток-мишеней, оказывая различное действие; напр.: IL-4; б) *антагонизмом*; напр.: IFN $\gamma$  производит на макрофаг активирующее действие, противоположное IL-4; в) *резервированием*; напр.: IL-2, IL-4, IL-5 работают над пролиферацией лимфоцита В; г) *синергизмом*; напр. IFN $\gamma$  и TNF $\alpha$  (Abbas *et Al.*, 2002; *in Milani, 2007*). Цитокины, кроме того, выполняют *аутокринное* действие (на клетки, которые их синтезировали), *паракринное* действие (на другие типы/линии клеток) и *эндокринное* действие (дистанционно на клетки других органов/тканей). Необходимо подчеркнуть, что их неосинтез зависит **только** от необходимости ответа клеток-производителей, а значит, они вступают в действие **только** в случае необходимости, модулируясь с разворачиванием

эффекта (*модульная система аккомодации*), как уже было установлено **Шаминадом** (Chaminade) и **Порьоном** (Porion) для гормонов и нейротрансмиттеров.

Многие цитокины на сегодняшний день ещё не изучены; «достаточно» хорошо изучен механизм действия следующих цитокинов:

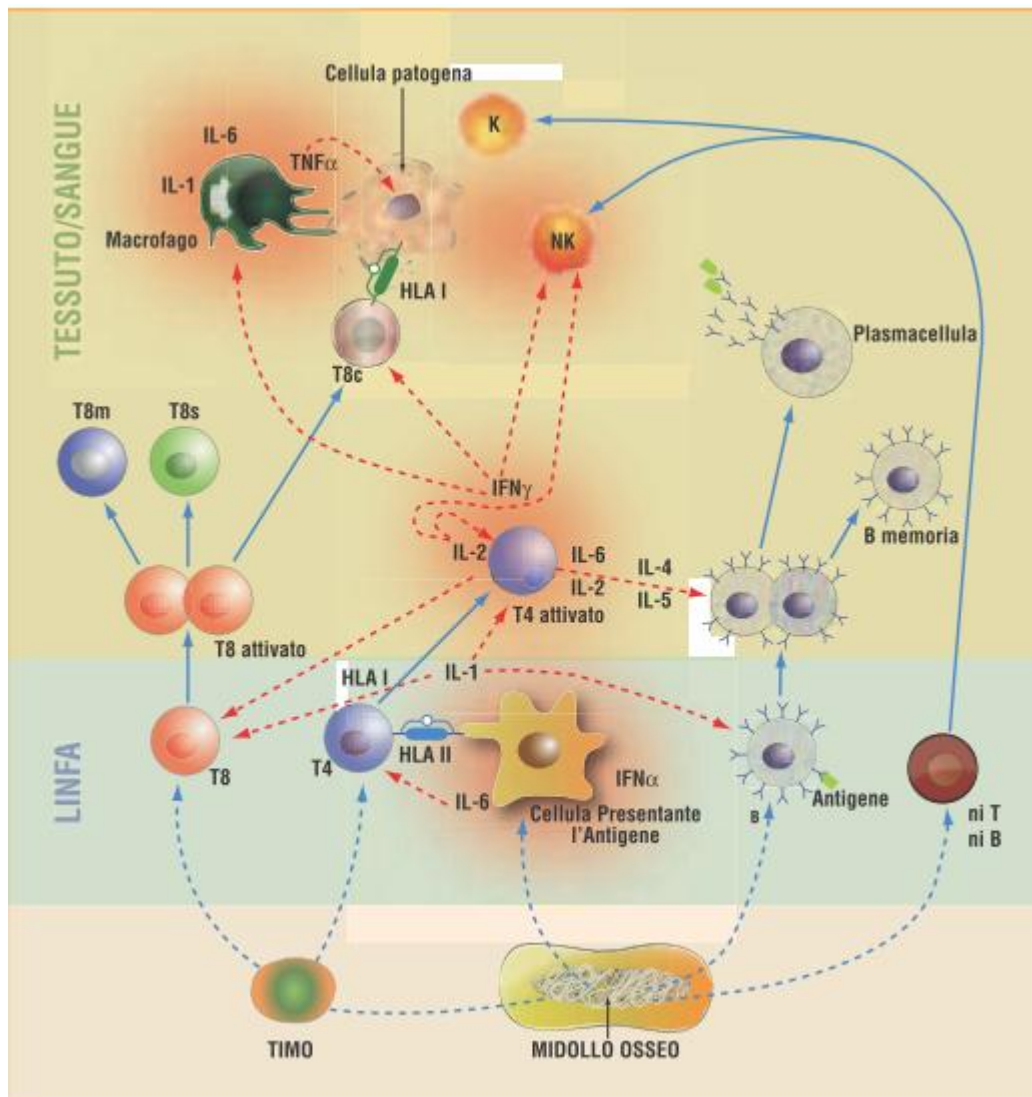
- интерлейкины (ILs), с 1-го по 29-й номер
- интерфероны (IFNs) ( $\alpha, \beta, \gamma$ )
- факторы роста (GFs) (CSF, TGF $\beta$ )
- факторы опухолевого некроза (TNFs) (TNF $\alpha$  и  $\beta$ ).

Подход «*одна причина – одно заболевание – один лекарственный препарат*» подвергся значительному пересмотру благодаря новому подходу - Динамической Комплексности, который в настоящее время лучше определяет заболевание как таковое и особенно – то, в котором проявляется определяющая роль ИС в генезисе и/или развитии патологической картины. Воздействие только на одну отдельную переменную, хотя бы и теоретически правильно избранную, не обращает внимание на всю **коммуникационную сеть в целом**, чья цель – баланс и комбинация действия нескольких *актеров*, а конечный результат достигается синергическим взаимодействием клеток. Иммунные клетки действуют по-разному и в разное патогенетическое время, но зато вместе направлены на нейтрализацию «чужих» или модификацию «своих». Вводить в терапию **один** единственный цитокин или блокировать рецептор **одного** отдельного цитокина, и особенно – в нефизиологических концентрациях, как в ИТ, это значит вводить *одну многофакторную переменную, неконтролируемую* и во многих аспектах плохо управляемую. Многие побочные эффекты, даже самые тяжелые, от применения блокаторов цитокинов не были учтены, потому что даже не предполагались теоретически.

- Таблицы 1, 2, 3 иллюстрируют схематически некоторые функции иммунной системы согласно последним данным и главные аспекты врожденного и приобретенного иммунитета.

**Табл. 1**

**Упрощенное схематическое изображение некоторых функций иммунной системы**



Linfa = лимфа

Tessuto/sangue = ткань/кровь

Cellula patogena = патогенная клетка

Macrofago = макрофаг

Plasmacellula = плазмочелтка

attivato = активированный

memoria = память

Cellula Presentante l'Antigene = антиген-представляющая клетка

Midollo osseo = костный мозг

Табл. 2  
**ВРОЖДЕННЫЙ ИЛИ ЕСТЕСТВЕННЫЙ ИММУНИТЕТ**  
**- ПЕРВАЯ ЛИНИЯ ЗАЩИТЫ -**

*напр., врожденная иммунная реакция на проникновение бактерий из внешней раны (деструктивное действие)*

- 1 МАКРОФАГ → ФАГОЦИТОЗ →  $IL-12$  → активация NK
  - ↓
  - 2 МАКРОФАГ → секреция  $TNF\alpha$  и  $IL-1$  → привлечение других макрофагов через стенки близлежащих капилляров → **ФАГОЦИТОЗ**
  - ↓
  - 3 МАКРОФАГ → секреция  $IL-6$  и  $IFN\alpha$  и  $\beta$  → активация **ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫХ КЛЕТОК** близлежащих капилляров
  - ↓
- Если бактериальная пролиферация сильная**

- 4 Прибытие *на место* НЕЙТРОФИЛОВ и МОНОЦИТОВ (благодаря диапедезу) →  
↓ **ФАГОЦИТОЗ**
- 5 МАКРОФАГИ очищают область от остатков клеток → **RESTITUTIO AD INTEGRUM**  
**/ВОЗВРАЩЕНИЕ К ЦЕЛОСТНОСТИ/**

Врожденный иммунитет реагирует только на вещества бактериального происхождения; кроме того, он дает информацию приобретенному иммунитету к его мобилизации. Макрофаги распознают только бактериальные ЛПС (липополисахариды) через терминал маннозы бактериальных гликопротеинов. К врожденному иммунитету принадлежат внутриэпителиальные лимфоциты Т и лимфоциты В1. В ходе эволюции некоторые бактерии, принадлежащие к типу *Listeria* и *Clamudia*, модифицировались и теперь не дают себя распознать макрофагам благодаря секреции отдельных протеинов и прячутся в цитоплазме (внутриклеточные бактерии).

Табл. 3  
**ПРИОБРЕТЕННЫЙ ИММУНИТЕТ**  
**- ВТОРАЯ ЛИНИЯ ЗАЩИТЫ -**

*напр., приобретенная иммунная реакция на проникновение бактерий из внешней раны*  
*(информационное действие)*

- 1 МАКРОФАГ *удаляет* один или несколько бактериальных антигенов
- 2 Переход антигена в дендритную клетку (антиген-представляющая клетка – АПК). АПК, очень большая и сформированная *ad hoc /специально для данного случая/*, способна «загрузить» множество антигенов одновременно.
- 3 АПК сначала инкорпорирует антиген (фагоцитоз или пиноцитоз); в дальнейшем антиген содержится на её оболочке, спаренный с клетками HLA. Антиген является *non self /«чужим»/*, молекула HLA – *self /«своей»/*.
- 4 Миграция АПК в ближайшем лимфатическом капилляре → лимфатический узел и содержание антигена в ЛИМФОЦИТЕ Т4
- 5 Клонирование цитотоксичных лимфоцитов В и Т8; миграция из узла в место редупликации бактерий. Лимфоцит В выделяет антитела (около 2000 молекул в секунду); цитотоксичный лимфоцит Т8 работает «тело к телу» в прямом контакте.
- 6 Уничтожение бактерий
- 7 МАКРОФАГИ действуют как в пункте 5 таблицы 2 «ВРОЖДЕННЫЙ ИММУНИТЕТ»

Иммуноглобулины состоят из модульных взаимозаменяемых сегментов, которые позволяют приспособиться к новой форме антигена, ещё не предусмотренной в иммунном перечне (не имеющейся в памяти). Цепные механизмы, отобранные на протяжении многих миллионов лет эволюции, обычно функционируют без сбоев. Как во всех комплексных механизмах, в которых участвует несколько «актеров» в установленной последовательности, каскад событий может меняться из-за следующих основных причин:

- 1) Дефицит ИС [продолжительный патогенный стресс, не до конца вылеченные предыдущие болезни, загрязнение окружающей среды, органическое загрязнение, загрязнение тканей (экзо-эндогенные токсины) и т.д.]
- 2) Особая вирулентность инфекционных агентов (вирусов, прионов, бактерий, микоплазм) и паразитов
- 3) Несвоевременная аномальная реакция отдельных линий иммунных клеток
- 4) Неоптимальное распознавание «своих» (HLA) → аутоиммунные заболевания.

**МИКРОИММУНОТЕРАПИЯ**

## МИКРОИММУНОТЕРАПИЯ

### МИКРОИММУНОТЕРАПИЯ

### ИММУННАЯ СИСТЕМА

1) ЦИТОКИНЫ	→	КООРДИНАЦИОННОЕ ДЕЙСТВИЕ
2) МИКРОДОЗЫ	→	МЕСТНОЕ СФОКУСИРОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ
3) МОДУЛЯЦИЯ РАСТВОРОВ	→	ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ
4) СТРАТЕГИЯ МНОЖЕСТВЕННЫХ ЦЕЛЕЙ	→	МНОГОУРОВНЕВОЕ ДЕЙСТВИЕ
5) ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ	→	БИОМИМЕЗ
6) SNA <sup>®</sup> /системная сетевая архитектура/	→	ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ
7) АДСОРБЦИЯ ЧЕРЕЗ ЛИМФАТИЧЕСКУЮ СИСТЕМУ	→	УБИКВИТАРНОСТЬ

**Микроиммуноterapia (МИТ)** – это термин, которым определяется эффективный, не осложненный побочными эффектами, безопасный для больного и врача вид терапии как монотерапия или в составе комплексного лечения совместно с другими средствами традиционной и нетрадиционной медицины. МИТ реализуется через эффекты **стимулирования, модуляции и торможения** (не блокировки!) иммунного ответа цитокинами и нуклеиновыми кислотами, разведенными и активированными гомеопатическим методом. МИТ была основана и разработана в 80-90-х годах прошлого века двумя бельгийскими иммунологами д-рами **Маурис Джинер (Maurice Jeaner) и Бернард Маришал (Bernard Marichal)**. МИТ предопределяет необходимость **изменения подходов** к ИС пациента и **поддержки** её функций, обращаясь к этиологии заболевания, в основе которого лежит нарушение равновесия «*giper – gipo*» иммунных функций.

Помимо цитокинов формулы МИТ содержат другой класс веществ высококонцентрированных растворов: это **специфические нуклеиновые кислоты (SNA<sup>®</sup> = Specific Nucleic Acids)**. SNA<sup>®</sup> (международный патент, Labo'Life, 2002) – это гомологичные олигонуклеотиды в специфической генетической последовательности: они тормозят размножение/рост этиологического агента, облегчая восстановление функционального равновесия клеток. Для каждой формулы МИТ предусмотрены свои SNA<sup>®</sup>. SNA<sup>®</sup> используют два вида стратегии:

1) «свои»

2) «чужие».

1) SNA<sup>®</sup>-«свои» - это олигонуклеотиды определённых фрагментов генов человека, вовлеченные в какую-либо иммунную функцию. Их эффект направлен на коррекцию состояний гипер- или гипореактивности иммунной системы (напр., HLA).

2) SNA<sup>®</sup>-«чужие» - это олигонуклеотиды определённых фрагментов генов микроорганизмов (напр., вирусов). Их действие направлено на торможение синтеза жизненно важных протеинов при репликации вирусов и других микроорганизмов.

В отличие от подхода «избранного антагониста», используемого в традиционной ИТ, МИТ выдвигает на первый план многоуровневое действие по строго определенному и логичному плану:

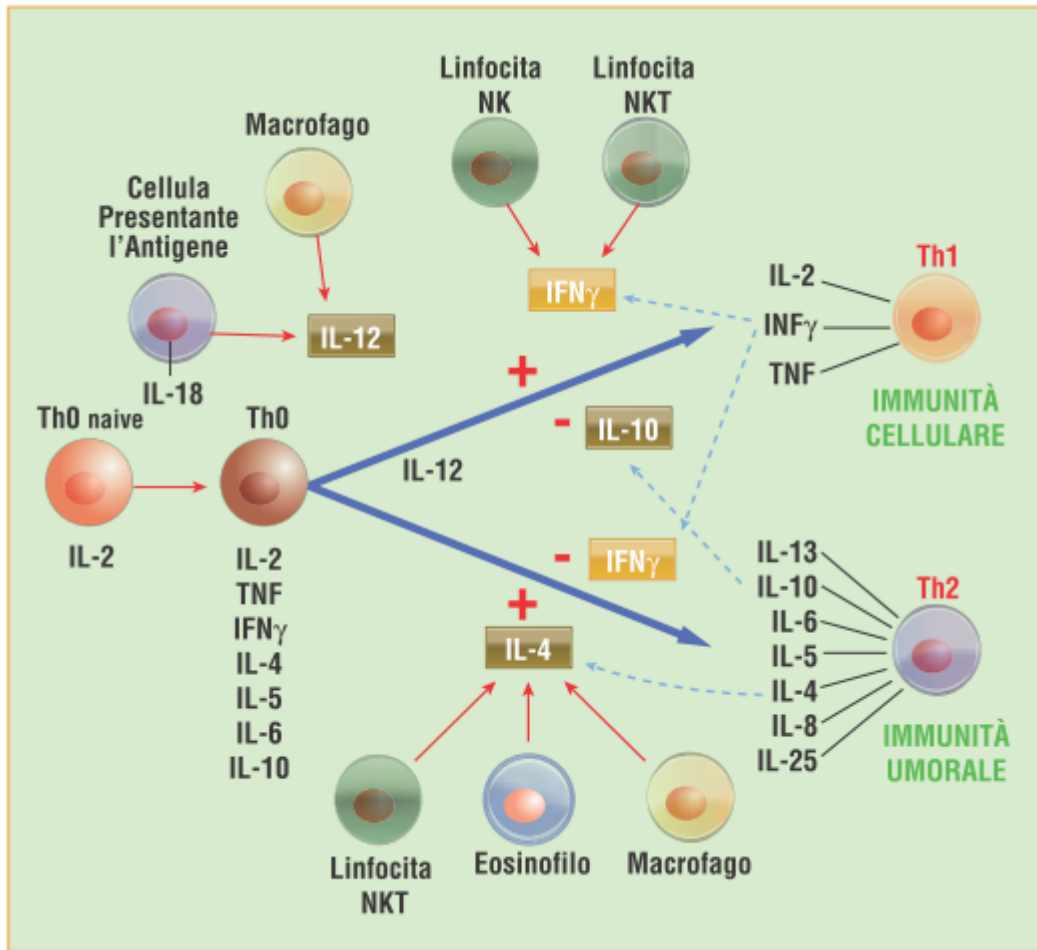
1) Модуляция равновесия Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> (табл. 5, 6)

2) Стимулирование или торможение синтеза иммунных комплексов

3) Модуляция неосинтеза цитокинов

Эти три эффекта обеспечивают не только симптоматическое, но и этиологическое лечение.

Табл. 5



Cellula presentante l'Antigene = антиген-представляющая клетка

Macrofago = макрофаг

Linfocita NK = NK-лимфоцит

Linfocita NKT = NKT-лимфоцит

Eosinofilo = Эозинофил

Immunita' cellulare = клеточный иммунитет

Immunita' umorale = гуморальный иммунитет

Дифференциация лимфоцита  $Th_0$  в двух противоположных рядах, лимфоцит  $Th_1$  – лимфоцит  $Th_2$ .

Обычно, в компенсированном состоянии иммунной системы, две чаши весов  $Th_1$  -  $Th_2$  уравновешены.

Характерными болезнями, возникающими из-за нарушения равновесия в сторону чаши  $Th_2$  (IL-4, IL-5), являются атопия и респираторные аллергии [с последующим поднятием чаши  $Th_1$  (IL-12, IFN $\gamma$ )].

- Как блестяще продемонстрировал Гарибольди *et Al.* (2009), после введения цитокинов IL-12 4CH вместе с IFN $\gamma$  4CH крысам с атопией достигается ремиссия астматических проявлений благодаря значительному увеличению двух циркулирующих цитокинов и столь же значительному подавлению IL-4 и IL-5, поддерживающих аллергические проявления. Характерными болезнями, возникающими из-за нарушения равновесия в сторону чаши  $Th_1$ , являются некоторые аутоиммунные заболевания, такие как псориаз и болезнь Крона (с последующим поднятием чаши  $Th_2$ ).

Табл. 6

В 1989 г. Моссман и Коффман ввели концепцию двух отдельных типов лимфоцита T helper (Th).


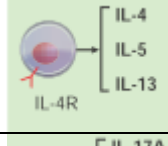
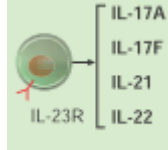
- Разделение на  $Th_1$  и  $Th_2$  основано на типе цитокинов, которые продуцируют лимфоциты T при их стимуляции.  $Th_1$  продуцируют IFN $\gamma$ , индуцируют реакции

Фенотип Th	Продукты клеток	Клетка-мишень	Инфекционные агенты
------------	-----------------	---------------	---------------------

отсроченной гиперсенсibilизации, активируют макрофаги и являются необходимыми для защиты против внеклеточных патогенных агентов. Th<sub>2</sub> продуцируют в основном IL-4, индуцируют IgE-опосредованные реакции, привлекают эозинофилы в места воспаления и активируются для противостояния заражению паразитами.

Эти различия позволяют отнести лейкоциты Т к тому или иному функциональному фенотипу, основанному на продуцируемых ими цитокинами [Th-эффекты (*sensu* Moissec et Al., 2009)]. Таблица (переведенная) взята из публикации процитированного автора.

- Недавно, помимо Th<sub>1</sub> и Th<sub>2</sub>, был выявлен третий фенотип – Th<sub>17</sub>. Лимфоциты Th<sub>17</sub> выделяют IL-17A, IL-17F, IL-21 и IL-22. Эти цитокины имеют мишенью нейтрофилы и необходимы при борьбе организма с внеклеточными бактериями и грибами.

Th1		МАКРОФАГ ДЕНДРИТНАЯ КЛЕТКА (АПК = Антиген-представляющая клетка)	- ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ БАКТЕРИИ - ВИРУСЫ - МИЦЕТЫ
Th2		ЭОЗИНОФИЛ БАЗОФИЛ	- ПАЗИТЫ
Th17		НЕЙТРОФИЛ	- ВНЕКЛЕТОЧНЫЕ БАКТЕРИИ - МИЦЕТЫ

Формулы МИТ были разработаны согласно принципу «действие – эффект» в зависимости от доз. Данный принцип реализуется через использование **низких, средних, высоких разведений** цитокинов и SNA:

- **низкие разведения** → **стимулирование** физиологического действия молекул;
- **средние разведения** → **модуляция** физиологического действия молекул;
- **высокие разведения** → **торможение** («мягкое» подавление) физиологического действия молекул.

Например, при использовании цитокинов Th<sub>2</sub> в низких разведениях одновременно с цитокинами Th<sub>1</sub> в высоких разведениях результатом будет двойное усиление пути Th<sub>2</sub>. В монументальной работе с 307 327 мужчинами и 181 474 женщинами от 18 до 21 лет, подвергавшихся обследованию на военно-медицинской комиссии, Тирош *et Al.* (2006) показывают, что диабет I типа, васкулит, атеросклероз, пурпурная тромбоцитопения, болезнь Крона (аутоиммунные заболевания) гораздо более часты у мужчин, не страдающих астмой/атопией, также как и другие аутоиммунные заболевания более часто встречаются у женщин, не страдающих астмой/атопией. Объясняется большая заболеваемость аутоиммунными заболеваниями у обоих полов, когда отсутствует астма/атопия, очень просто, если учесть **две чаши иммунных весов Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub>**. Астма, аллергический ринит, атопический дерматит – это клинические выражения, вызванные *down-regulation* /понижающей регуляцией/ чаши весов Th<sub>2</sub>, тогда как аутоиммунные патологии возникают при *down-regulation* /понижающей регуляции/ чаши весов Th<sub>1</sub>. Другими словами, если индивид страдает аллергическим ринитом, у него гораздо меньше шансов в течение жизни заболеть псориазом или болезнью Крона, чем у индивида без атопии, и наоборот.

В этиологической терапии представлены три возможности проведения лечения (**а, б, в**), при соблюдении предварительных условий (**1**):

(1) Поскольку цитокины Th<sub>1</sub>-Th<sub>2</sub> физиологически активны в наномолях (10<sup>-4</sup>) – фентомолях (10<sup>-12</sup>), любая формула, включающая их в превентивных/лечебных целях, не может содержать их иначе, как только в наномолях/фентомолях (10<sup>-4</sup> = D4 = 2CH - 10<sup>-12</sup> = D12 = 6CH) или очень близких к этому концентрациях (D8 = 4CH). Биологически активными являются только цитокины, которые получены в разведениях с динамизацией и потенцированием (ПКА = Последовательная Кинетическая Активация) (Gariboldi *et Al.*, 2009).

Сублингвальный прием позволяет избежать дезактивации в желудке протеина на аминокислоты: цитокины – это комплексные протеины, состоящие из сотен аминокислот «кирпичиков» (рис.1), поэтому до адсорбции в цепи, они бы утратили свою трехмерность и, следовательно, была бы потеряна их распознаваемая морфология; они бы не были уже лигандом.

**а) Прием высоких разведений цитокинов группы Th<sub>2</sub>** (торможение синтеза Th<sub>2</sub> цитокинов аллергии).

**б) Прием низких разведений цитокинов группы Th<sub>1</sub>** (активация синтеза провоспалительных Th<sub>1</sub> цитокинов и торможение синтеза Th<sub>2</sub> цитокинов аллергии).

**в) Прием средних разведений цитокинов обеих групп Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub>** (регуляция синтеза Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> цитокинов для баланса обеих групп).

Модулирующий эффект приводит к **уравновешиванию и поддержанию равновесия в дальнейшем**: именно это происходит в индивидууме без аллергии, у которого 2 чаши его иммунных весов находятся в равновесии, в постоянном небольшом колебании Th<sub>1</sub>/Th<sub>2</sub> в гомеостазе.

Теперь, если проанализировать формулу **2LALERG** (табл. 7), можно убедиться в том, что в ней не только соблюдены предварительные условия, но и присутствуют **все 3 терапевтические возможности (а, б, в)**.

**Табл. 7  
ФОРМУЛА 2LALERG LABO'LIFE**

**Низкие разведения** → Стимулирование физиологического действия молекулы

- Трансформирующий ростовой фактор бета (TGF-β)

**Средние разведения** → Модуляция физиологического действия молекулы

- Интерлейкин 12 (IL-12)

**Высокие разведения** → Подавление физиологического действия молекулы

- Интерлейкин 1 (IL-1)
- Интерлейкин 4 (IL-4)
- Интерлейкин 10 (IL-10)
- Фактор некроза опухолей альфа (TNF-α)
- Специфическая нуклеиновая кислота SNA<sup>®</sup> - HLA II
- Интерлейкин 5 (IL-5)
- Интерлейкин 6 (IL-6)
- Интерлейкин 13 (IL-13)
- гистамин

**Использование в препарате провоспалительных цитокинов Th<sub>1</sub> в низких разведениях и противовоспалительных цитокинов Th<sub>2</sub> в высоких разведениях (Leavy, 2008) + модулирующий эффект цитокинов в средних разведениях (Nicoletti, 2007) + подавление синтеза специфической нуклеиновой кислоты HLA II, гарантируют полный терапевтический эффект формулы 2LALERG при респираторных и не респираторных аллергиях.**

**Табл. 8  
МИКРОИММУНОТЕРАПИЯ  
- НЕКОТОРЫЕ ФОРМУЛЫ LABO'LIFE –**

Наименование	Показания - библиография
2LHERP	Герпетические инфекции простой герпес I и II типа (Jeaner <i>et Al.</i> , 2000)
2LPAP1	ВПЧ-инфекция (Rasio <i>and Vecchione</i> , 2002)
2LC1 2LC2	Онкология (Santi <i>et Al.</i> , 1999; Santi <i>et Al.</i> , 2002; Santi <i>and Mor</i> , 2003)

Из более чем 150 цитокинов, открытых с начала 70-х годов прошлого века, только немногие из них находят свое практическое применение в традиционной иммунотерапии

и, в любом случае, применяются совместно с химиотерапевтическими препаратами, рибавирином, метотрексатом, кортизонами и пр., в то время как в микро-иммунотерапию включены многие цитокины, имеющие конкретное назначение для различных отдельных патологических картин. Сублингвальный прием приводит к немедленному их контакту с иммунокомпетентными клетками слизистой ротовой полости и с имеющейся там же многочисленной лимфоэпителиальной тканью, таким образом, в ротовой полости адсорбция цитокинов – **прямая и непосредственная**.

Капсулы, каждая из которых содержит около 200 гранул, пронумерованы от 1 до 10 и имеют различный цвет, отмечающий последовательность их приема (рис.2).

**Рис. 2**



Пациент, таким образом, получает информацию в определенной последовательности, которая модулирует его иммунную систему постепенно, в упорядоченном физиологическом порядке. Иммунное равновесие балансируется постепенно, по мере того как «каскад цитокинов» последовательно выдает информацию.

Во время проведения терапии не рекомендовано принимать *высокие аллопатические дозы медикаментов*, кортикостероиды, циклоспорин или азатиоприн.

► 10 основных отличий МИТ от ИТ приведены в таб. 9 (Автор, 2009).

**Табл. 9**  
**10 основных отличий микроиммунотерапии от традиционной иммунотерапии**  
(Автор, 2009)

		Традиционная иммунотерапия - ИТ -	Микроиммунотерапия - МИТ -
1	ТЕРАПИЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ	<b>ДА, ТОЛЬКО</b>	<b>ДА</b> , но НЕ ТОЛЬКО Напр., гериатрические заболевания, дегенеративные заболевания ЦНС
2	ИСПОЛЬЗОВАНИЕ В ТЕРАПИИ ОДНОГО ЦИТОКИНА ИЛИ МОНОКЛОННЫХ ПРОТОВОРЕЦЕПТОРНЫХ АНТИТЕЛ	<b>ДА</b>	<b>НЕТ</b> Комплекс цитокинов + DNA/RNA (SNA <sup>®</sup> )
3	ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ДОЗИРОВКА FULL DOSE	<b>ДА</b>	<b>НЕТ</b> <i>Низкие, средние, высокие</i> гомеопатические разведения
4	СПОСОБ ПРИЕМА	в/в, в/м, п/к	сублингвальный
5	СОВМЕЩЕНИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ	<b>ДА</b> Преимущественно – с иммуносупрессорами	<b>ДА</b> Преимущественно – с препаратами ФРМ /физиологической

			регуляционной медицины/ <b>ДА</b> , но НЕ ТОЛЬКО Также и профилактика
6	ТЕРАПИЯ	<b>ДА</b> , ТОЛЬКО	
7	ТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ	<b>НЕТ</b>	<b>ДА</b>
8	ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ	<b>ДА</b> в том числе - тяжелые и очень тяжелые	<b>НЕТ</b>
9	ПРАКТИЧНОСТЬ ПРОВЕДЕНИЯ ТЕРАПИИ	<b>НИЗКАЯ</b>	<b>ВЫСОКАЯ</b>
10	СТОИМОСТЬ ДЛЯ БОЛЬНОГО/СТОИМОСТЬ ПРОИЗВОДСТВА	<b>ВЫСОКАЯ</b>	<b>НИЗКАЯ</b>

## **ВЫВОДЫ**

**Микро-иммуноterapia не угнетает иммунную систему**, не блокирует её, не принуждает, не нарушает её функций, а информирует её рационально, физио-логически.

Микро-иммуноterapia поддерживают современные знания иммунологии, экспериментальные данные и клиническая практика последних 25-30 лет. Благодаря прогрессу экспериментальной и клинической иммунологии стало очевидным, что всё более широкой становится группа заболеваний, которые вызываются в конечном счете именно нарушениями иммунной системы (вирусные, бактериальные, микотические, хронические, неврологические, аутоиммунные, неопластические заболевания, ВИЧ и т.д.).

Рациональное и последовательное использование групп цитокинов + специфических нуклеиновых кислот (SNA<sup>®</sup>), обоих – в физио-логических концентрациях, сублингвально, «имитирует» в терапевтических циклах по 10 капсул «каскадные» реакции, свойственные иммунной системе, делая, тем самым, Микро-иммуноterapia частью Физиологической Регуляционной Медицины, дополняя её и создавая гениальную, инновационную и совершенно безопасную терапевтическую концепцию.

Специальные лабораторные исследования, направленные на оценку иммунной ситуации *гипер-гипо* пациента, позволяют врачу принять оптимальное решение по лечению, расширяя возможности лечебных действий, в том числе и по отношению к таким сложноизлечимым заболеваниям, как тиреоидиты, ВПЧ-инфекции, вирусы гепатита В и С, преждевременное старение, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, хроническая церебральная ишемия, мультиинфарктная энцефалопатия и неоплазии.