

Международное общество микронутриентологов (США)
Центр микронутриентологии (Россия)

Доктор Уильям Дж. Хэннен

ТРАНСФЕР ФАКТОР-ПЛЮС

**ИДЕАЛЬНАЯ КОМБИНАЦИЯ
БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ
ДЛЯ ОПТИМАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА**

Перевод с английского Ю. Ю. Гичева
*Под редакцией проф Ю. П. Гичева
и доктора Э. Огановой*

У. Дж. Хэннен. Трансфер фактор-Плюс: Идеальная комбинация биологически активных веществ для оптимального иммунитета/Под ред. Ю. П. Гичева и Э. Огановой.-Новоси-бирск, 2001.- 73 с.

Книга доктора Уильяма Дж. Хэннена, несмотря на свой малый объем, содержит большое число литературных ссылок и современных сведений об относительно новом поколении биологически активных веществ, содержащихся в молозиве женского и коровьего молока и предназначенных для передачи новорожденному целого комплекса защитных факторов буквально с первых минут его появления на свет. На базе этих обширных данных, при участии автора был разработан один из первых продуктов для оптимизации иммунитета, детально описанию которого и посвящена настоящая брошюра. И хотя этот продукт является комплексным, в названии своем он сохранил ключевые слова - Трансфер фактор или фактор переноса в память о Н. Lawrence, который еще в 40-х гг. открыл и описал его главные свойства - перенос приобретенного иммунитета от одного организма другому.

Мы, уверены, что эта брошюра будет полезна и врачам различных специальностей, и пациентам, пользующимся данным продуктом, и широкой аудитории читателей, интересующихся вопросами и методами профилактики здоровья (ред.).

© У. Дж. Хэннен, 2001 г
© Центр микронутриентологии
(Россия), 2001 г
ФЛП Байбак М.В. Т. (057) 7555905,
8 050 4007693. г. Харьков

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	4
Глава 1. Иммунная система	5
1.1. Врожденный иммунитет	7
1.2. Приобретенный иммунитет	12
1.3. Взаимодействие систем врожденного и приобретенного иммунитета	14
1.4. Системы защиты инфекционных возбудителей и злокачественных клеток от иммунной атаки	15
Глава 2. Трансфер фактор	17
2.1. Что такое трансфер фактор?	17
2.2. Преимущества клинического использования трансфер фактора	20
2.3. Источники получения и безопасность трансфер фактора	25
Глава 3. Другие биологически активные пищевые добавки	27
3.1. Иммуноактивные компоненты молозива и цинк	28
3.2. Адьюванты углеводной природы	31
3.2.1. <i>Agaricus blazei</i>	31
3.2.2. Кордицепс китайский (<i>Cordyceps sinensis</i>)	32
3.2.3. Глюканы	35
3.2.4. Маннаны	36
3.2.5. Фитиновая кислота или инозитол- гексафосфат	38
3.3. Оливы и экстракт лисьев оливкового дерева	39
3.3.1. Гидрокситирозол, эленоевая кислота, олеуропеин	39
3.3.2. Фитостерины	40
Глава 4. Результаты последних исследований некоторых иммуноактивных пищевых добавок	42
Литература	44

ВВЕДЕНИЕ

В странах Центральной и Южной Африки, а также в некоторых районах Азии уже около 15 процентов всего населения заражены вирусом СПИД. В одной только Уганде к настоящему времени насчитывается 1,1 млн. ВИЧ-инфицированных. По всей Африке СПИД оставил без родителей более 10 млн. детей. Экономические и социальные последствия эпидемии СПИД могут привести к усугублению политической нестабильности на африканском континенте, а, возможно, и в целом мире. Приведенные цифры еще более настораживают, если вспомнить, что еще два-три десятилетия назад мы почти ничего не знали о вирусе, этого заболевания.

Однако проблема заключается не только в появлении новых смертельно опасных заболеваний, но и в том, что антибиотики, создание которых до сих пор считается одним из самых важных достижений в истории медицины, становятся все менее эффективными в связи с появлением новых штаммов инфекционных возбудителей, устойчивых к антибиотикам. Увеличение числа резистентных микроорганизмов уже стало глобальной проблемой.^{1,2,3} Далее пища, которую мы едим, становится уже небезопасной. Действительно, за последние двадцать лет было обнаружено более одного десятка инфекционных возбудителей, передаваемых с пищей. Более того, интенсивное авиационное сообщение делает для нас очень близкой любую эпидемию, пусть даже случившуюся в самом отдаленном уголке земного шара.⁴

Вспомним при этом, что наше здоровье и качество жизни напрямую зависят от состояния нашей иммунной системы, которая представляет собой сложный механизм защиты, состоящий из более чем одного триллиона клеток.⁵ В настоящее время существует большое число самых разнообразных факторов, которые способствуют ослаблению естественной защиты нашего организма. Изучая природу и свойства иммунной системы и используя новые достижения последних лет в изучении природных иммуноактивных веществ, мы можем повысить качество нашего здоровья и защитить себя от все более агрессивной окружающей среды.

Глава 1. ИММУННАЯ СИСТЕМА ^{6.7.8}

Наш организм защищается от негативных воздействий как с помощью инстинктов, так и посредством приобретенных навыков. Наши врожденные инстинкты, существующие независимо от обучения, являются первой линией защиты против внешних факторов. Подобно тому, как они защищают нас от физических воздействий, наша иммунная система также способна к «инстинктивным» защитным реакциям против микробной и вирусной агрессии. Такие иммунные реакции носят название неспецифического (врожденного) иммунного ответа. Степень неспецифического иммунного ответа зависит от силы и «тренированности» иммунной системы. «Тренированная» иммунная система способна к более сильному иммунному ответу по сравнению с ослабленной или еще не развитой иммунной системой. В том случае, если возможности неспецифического иммунитета позволяют справиться с возникшей угрозой, дополнительной активации иммунной системы не требуется.

Однако во многих случаях возможностей врожденного иммунитета оказывается недостаточно для того, чтобы справиться с разнообразными микробами и вирусами, с которыми нам ежедневно приходится сталкиваться. В этом случае нашей иммунной системе приходится приобретать новые навыки и создавать новые орудия для борьбы с инфекцией. Совокупность этих иммунных реакций называется адаптивным или специфическим (приобретенным) иммунным ответом.

Возможно, вам уже приходилось слышать о таких понятиях, как «Т-лимфоциты» или «антитела». Это основные компоненты, участвующие в реакциях специфического иммунитета. Когда наш организм сталкивается с инфекционным агентом, иммунная система должна сначала распознать его, а затем уничтожить. Этот процесс занимает от 10 до 14 дней. После того, как организм успешно справился с инфекцией, его иммунная система «запоминает» характерные приметы данного нарушителя и становится готовой к повторной атаке. Обычно мы далее не замечаем повторного инфицирования, поскольку наша иммунная система реагирует столь быстро и столь эффективно, что инфекционные возбудители даже не успевают размножиться. Адаптивный иммунный ответ обеспечивается системой приобретенного иммунитета. Этот вид иммунного ответа является замедленным, однако, как правило, очень эффективным.

Ниже в табл. 1 перечислены основные компоненты врожденного и приобретенного иммунитета. В табл. 2 приводятся основные характеристики обоих видов иммунного ответа.

Таблица 1

ОСНОВНЫЕ ЛИНИИ ИММУННОЙ ЗАЩИТЫ*Врожденный иммунитет*

Пассивный	Активный
Кожа	Воспалительные клетки
Слизь	НК-клетки (натуральные киллеры)
Желудочный сок	Фагоцитирующие клетки
Слезы	Естественные антитела
Интерфероны	Система комплемента

Приобретенный иммунитет

В-лимфоциты
Т-лимфоциты
Клетки иммунной памяти
Антитела

Таблица 2

ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВРОЖДЕННОГО И ПРИОБРЕТЕННОГО ИММУНИТЕТА

Врожденный иммунитет	Приобретенный иммунитет
Первичный контакт с микроорганизмом необязателен	Контакт с микроорганизмом является обязательным
Неспецифический	Специфический
Повторное воздействие не влияет на характер ответа	Иммунологическая память усиливает повторный иммунный ответ
Естественные антитела	Специально синтезированные антитела
Система комплемента	Цитотоксические Т-лимфоциты
НК-клетки (натуральные киллеры)	Клетки памяти
Фагоциты	Плазматические клетки

Подобно тому, как наши врожденные физические данные определяют скорость и степень нашего атлетического развития, так и возможности нашего врожденного иммунитета во многом определяют эффективность специфического иммунного ответа. Оба вида иммунитета в одинаковой мере определяют состояние нашего здоровья, и оба являются одинаково необходимыми для здорового существования. Изучая то, каким образом иммунная система использует врожденные и при-

обретенные иммунные реакции, мы можем лучше понять, какую важную роль в поддержании нашего здоровья играет иммунная система, и как с помощью специальных биологически активных пищевых добавок мы можем укрепить ее.

В следующем разделе данной брошюры мы остановимся на характеристике врожденных и приобретенных иммунных реакций. А также рассмотрим вопросы взаимодействия обоих видов иммунной защиты, как составных частей единой иммунной суперсистемы. Кроме того, мы рассмотрим различные биологически активные вещества, которые могут активизировать защитные функции иммунных клеток.

1.1. Врожденный иммунитет

Клетки, обеспечивающие реакции врожденного иммунитета (например, НК-клетки или натуральные киллеры), являются первой линией защиты против раковых клеток и возбудителей инфекционных заболеваний⁹ Система врожденного иммунитета, которая представляет собой совокупность различных клеточных рецепторов, ферментов и интерферонов обладающих противовирусными свойствами, характеризуется тем, что для развития неспецифических иммунных реакций ей не требуется предварительного (первичного) контакта с инфекционным агентом.¹⁰ Более того, интенсивность неспецифического иммунного ответа не меняется даже в том случае, если произойдет повторная встреча с одним и тем же возбудителем Система врожденного иммунитета настроена на распознавание и последующее реагирование на неспецифические компоненты микроорганизмов.^{11,12} Эти компоненты являются заранее определенными, причем набор этих характеристик не зависит от того, сколько раз иммунная система встречалась с данным возбудителем.

Существует удивительно тесное сходство между системами врожденного иммунитета у самых различных животных. Это свидетельствует о том, что эволюционно самая древняя система неспецифического иммунитета имеет жизненно важное значение.¹³ Было время, когда система врожденного иммунитета у позвоночных животных считалась архаичной и устаревшей, однако сегодня уже не подлежит сомнению, что от состояния врожденного иммунитета во многом зависит функционирование системы приобретенного иммунитета. Действительно, неспецифический иммунный ответ определяет эффективность специфического иммунного ответа.^{14,15,16,17,18} Теперь уже считается общепринятым, что система врожденного иммунитета инициирует и опти-

мизирует реакции специфического иммунитета, которые развиваются более медленно.¹⁹

Естественные антитела всегда присутствуют в организме, и для их образования не требуются внешние стимулы. Постоянное их присутствие необходимо потому, что эти антитела направлены против самых распространенных повреждающих агентов, наиболее часто встречающихся в нашем окружении. Естественные антитела не только являются продуктом эффективно функционирующей иммунной системы, но и сами способны активизировать реакции иммунного ответа. После того, как микробный или вирусный агент распознается организмом, начинается выработка специфических антител, являющихся уже одним из компонентов системы приобретенного иммунитета.

Система комплемента. Распознавание (или т.н. маркировка) инфицированных или злокачественных клеток путем присоединения к ним специфических антител часто сочетается с активацией комплемента. Система комплемента является частью системы неспецифического иммунитета²⁰ и обеспечивает первичную (неполную) защиту против инфекционных агентов.²¹ Система комплемента выполняет три основные функции:

1) *Опсонизация*. Этот термин подразумевает присоединение белков комплемента к поврежденной или инфицированной клетке, которая подлежит уничтожению и удалению из организма.

2) *Хемотаксис*. Химические сигналы, привлекающие иммунные клетки в инфекционный очаг.

3) *Мембранотропный повреждающий комплекс (МПК)*, который образуется специально для разрушения опсонизированных клеток. Несколько упрощая, можно сказать, что МПК – это совокупность белков комплемента, которые нарушают целостность липидной мембраны чужеродной клетки. В результате этого, внутрь клетки начинает интенсивно поступать жидкость до тех пор, пока клеточная мембрана не разорвется подобно раздутому воздушному шару. Некоторые виды бактерий и раковые клетки успевают разрушать МПК, если его образование происходит достаточно медленно. Поэтому, скорость образования МПК имеет принципиальное значение.²²

Важно напомнить о том, что клеточные мембраны животных образованы двумя слоями липидов и одномолекулярным белковым слоем. При этом клетку можно сравнить с мельчайшей каплей жидкости, заключенной внутри пузырька, стенки которого построены из двух слоев жировых молекул. Такое строение позволяет многим вирусам исполь-

зовать часть клеточной мембраны клетки-хозяина для создания дополнительной защитной оболочки. Это становится возможным, когда клетка погибает и вирусы выходят наружу. Используя фрагменты клеточной мембраны для создания внешней оболочки, вирусы тем самым защищают свой уязвимый генетический аппарат, представленный участками рибонуклеиновой кислоты (РНК) или дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК). Дополнительная липидная оболочка помогает также вирусам «замаскироваться» под нормальные, хотя и очень небольшие клетки, и тем самым избежать иммунной атаки. Вирусы, которые могут создавать дополнительную оболочку из липидной мембраны клетки-хозяина, относятся к группе т.н. оболочечных вирусов. Ниже приводится краткий перечень оболочечных и безоболочечных вирусов (табл. 3). Перечень оболочечных вирусов является своего рода квинтэссенцией возбудителей наиболее опасных вирусных инфекций на сегодняшний день.

Таблица 3

ОБОЛОЧЕЧНЫЕ И БЕЗОБОЛОЧЕЧНЫЕ ВИРУСЫ²³

Оболочечные

• Гепатит В	• Герпес	• Ветряная оспа
• Эпштейн-Барра	• Оспа	• Гепатит С
• ВИЧ	• Краснуха	• Желтая лихорадка
• Эбола	• Хантавирусы	• Грипп
• Парагрипп	• Эпидемический паротит	• Корь
• Бешенство		

Безоболочечные

- Вирус папилломы человека
- Гепатит А

Оболочечные вирусы в отличие от нормальных клеток не имеют возможности восстанавливать поврежденную липидную мембрану. Этой слабостью может воспользоваться система комплемента, поскольку малейшее повреждение внешней мембраны приведет к ее разрыву, и соответственно к потере инфекционных свойств вируса.²⁴ Понятно, что система комплемента, являющаяся частью системы врожденного иммунитета, играет важнейшую роль в борьбе с вирусными инфекциями. Однако МПК может быть эффективным в отношении лишь тех возбудителей, которые имеют внешнюю липидную мембрану. Грамположительные бактерии или дрожжи, которые имеют дополнительную клеточную стенку, являются неуязвимыми для комплемента.

Главной функцией иммунных клеток, таких как цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) и НК-клетки (натуральные киллеры), является уничтожение поврежденных или инфицированных клеток. ЦТЛ проходят первичную подготовку (обучение) в вилочковой железе (тимусе), которая является частью системы адаптивного иммунитета. Более подробно этот вопрос будет рассмотрен ниже.

НК-клетки, как уже подчеркивалось ранее, являются частью системы врожденного иммунитета. Они поражают любые клетки, которые не имеют характерных «опознавательных знаков», свидетельствующих о том, что эти клетки принадлежат организму.²⁵ Чужеродные клетки, также как и большинство раковых клеток не имеют подобных «опознавательных знаков». НК-клетки поражают чужеродные клеточные структуры, тогда как нормальные клетки, несущие на себе характерные «опознавательные знаки», никогда не подвергаются атаке со стороны НК-клеток.²⁶ Образно говоря, НК-клетки можно сравнить с батальоном Национальной гвардии, который не только защищает государство от внешней агрессии, но и стоит на страже внутреннего порядка, нейтрализуя «мятежников» внутри страны.

НК-клетки играют очень важную роль в организме, и поэтому при снижении их активности могут развиваться самые серьезные заболевания, такие как рак, приобретенный или врожденный иммунодефицит, тяжелые или смертельно опасные вирусные инфекции, аутоиммунные заболевания и даже поведенческие нарушения.²⁷ Кроме того, в специальных исследованиях было показано, что в организме человека НК-клетки играют важную роль в защите против ВИЧ-инфекции, герпеса, вирусных гепатитов В и С и других вирусных инфекций. С нарушением функции НК-клеток связывают также целый ряд генетических нарушений, хронических и инфекционных заболеваний. Постоянно высокая активность НК-клеток наблюдается у человека достаточно редко.²⁸

Организм ребенка, пожилого человека или организм, находящийся в состоянии стресса, является гораздо более уязвимым в отношении развития иммунологических нарушений. Повышение активности НК-клеток может существенно укрепить иммунитет в этих группах населения. Различия в индивидуальной устойчивости к возникновению онкологических заболеваний могут свидетельствовать о различиях в иммунологической активности организма. Достаточно сказать, что рак является ведущей причиной смертности среди детей (уступая лишь смертности от несчастных случаев). При этом смертность от онколо-

гических заболеваний является гораздо более высокой среди детей до 5 лет по сравнению с детьми от 5 до 15 лет. Лабораторные исследования свидетельствуют о том, что меньшая устойчивость детей к онкологическим заболеваниям может быть связана со сниженной активностью НК-клеток.²⁹

В период старения иммунная система человека также претерпевает ряд неблагоприятных изменений. Возрастные изменения особенно сказываются на распределении и функционировании Т-лимфоцитов, которые играют центральную роль в реакциях клеточного иммунитета. Эти изменения во многом объясняются снижением активности тимуса.³⁰ Активность НК-клеток также снижается с возрастом. У пожилых людей НК-клетки обладают гораздо меньшей способностью к размножению в ответ на внешний стимул и значительно меньшей поражающей (цитотоксической) активностью.³¹

Стресс также влияет на активность НК-клеток. Вполне возможно, что некоторые иммунологические нарушения связаны с хроническим стрессом.³² Например, доказано, что травматический стресс приводит к уменьшению активности НК-клеток,³³ тогда как неадекватные физиологические реакции, вызванные стрессорным воздействием, могут вызывать иммунологические нарушения.³⁴ Продолжительный стресс приводит к снижению активности НК-клеток и предрасполагает к более интенсивному росту опухолей.³⁵

Имеются сообщения о снижении количества НК-клеток у значительной части людей, страдающих синдромом хронической усталости с иммунной дисфункцией (СХУ).³⁶ Семейный СХУ сопровождается постоянно низкой активностью НК-клеток. Этот феномен может являться следствием генетического дефекта, в результате которого снижается активность иммунного ответа и возникает предрасположенность к СХУ.³⁷ У лиц с пониженной активностью НК-клеток наблюдается тенденция к более тяжелому течению СХУ.³⁸

Исследования функций НК-клеток продолжаются. В частности, интенсивно изучаются возможности терапевтического использования средств, модулирующих биологический ответ организма и посредством воздействия на активность НК-клеток у больных раком, СПИДом,³⁹ а также детей, пожилых людей и лиц, страдающих от стресса или СХУ. НК-клетки являются главными медиаторами неспецифической резистентности по отношению к простейшим одноклеточным паразитам.⁴⁰ В отсутствие функционально активных НК-клеток снижается функциональная активность других клеток, которые обеспечивают реакции не-

специфического иммунитета.⁴¹ С этой точки зрения, применение различных биологически активных пищевых добавок, усиливающих действие НК-клеток, может быть очень эффективным.

1.2. Приобретенный иммунитет

Приобретенный иммунитет возникает вследствие адаптации иммунной системы к чужеродным элементам, которые проникают в организм человека. Для того, чтобы адаптироваться к новой угрозе, иммунная система должна сначала распознать нарушителя, затем создать специальное оружие против него, и, наконец, сохранить в памяти информацию о данном нарушителе, чтобы своевременно отреагировать на повторное проникновение данного инфекционного агента. Оптимальное функционирование системы приобретенного иммунитета определяется четырьмя ключевыми моментами:

1) функционирование тимуса и созревание Т-лимфоцитов; 2) образование антител; 3) синтез цитокинов; 4) трансфер фактор.

Роль тимуса. Систему обучения иммунных клеток можно сравнить с системой общего образования, в которой выделяют несколько ступеней: дошкольное обучение, начальное и среднее школьное образование, а также высшее образование. Если следовать этому сравнению, в тимусе иммунные клетки получают дошкольное и начальное школьное образование. Поскольку эти лимфоциты созревают в тимусе, они носят название Т-лимфоцитов. К Т-лимфоцитам относятся Т-хелперы, Т-супрессоры и цитотоксические Т-лимфоциты.

Каждый класс Т-лимфоцитов выполняет свою строго определенную функцию. Т-хелперы помогают другим клеткам иммунной системы выполнять свои важные функции. Т-супрессоры контролируют степень иммунного ответа и не допускают чрезмерной активации иммунной системы. Как Т-хелперы, так и Т-супрессоры выполняют свои функции опосредованно, влияя на функции других иммунных клеток.

Цитотоксические Т-лимфоциты (ЦТЛ) воздействуют непосредственно на чужеродные клетки. Во время созревания в тимусе ЦТЛ обучаются распознавать свои и чужие «опознавательные знаки».

Интенсивность процессов обучения иммунных клеток в тимусе является относительно низкой в детском возрасте и постепенно нарастает к моменту наступления полового созревания. После полового созревания тимус начинает уменьшаться в размерах и постепенно теряет свою иммунологическую активность на протяжении всей оставшейся жизни. Процесс утраты функций тимуса можно сравнить со снижени-

ем эффективности школьного образования. Уменьшение числа подготовленных Т-лимфоцитов в связи со старением тимуса считается одной из причин развития иммунодефицитных состояний у пожилых.⁴²

Кроме того, тимус продуцирует целый ряд гормоноподобных веществ (тимозин а-1, тимулин, тимопоэтин и т. д.), которые способствуют поддержанию специфической иммунной активности Т-лимфоцитов. С возрастом концентрация тимических факторов снижается, т.е. развивается так называемая «тимическая менопауза». В результате этого снижается эффективность Т-лимфоцитов, что проявляется более частым развитием заболеваний у пожилых.⁴³

Чтобы пояснить сказанное, заметим, что тимус осуществляет контроль над тем, чтобы иммунная система поражала только чужеродные клетки, не повреждая при этом нормальные клетки нашего организма. По мере снижения функциональной активности тимуса способность иммунной системы уничтожать чужеродные элементы постепенно снижается, тогда, как возможность аутоиммунных реакций против тканей собственного организма неуклонно нарастает. Этот феномен получил название возрастного парадокса.⁴⁴

Без достаточной подготовки в начальной и средней школе многие ученики будут слабо знать математику и свой родной язык, в результате чего они не смогут понимать более сложный материал на дальнейших ступенях обучения. Точно также недостаточно обученные в тимусе Т-лимфоциты будут не способны понять и правильно интерпретировать внешние сигналы, с которыми им придется столкнуться в дальнейшем.

В заключение добавим, что способность иммунной системы к полноценному обучению и усвоению стратегий охраны здоровья может также снижаться в связи с воздействием самых разнообразных стрессующих факторов – эмоционального стресса, инфекционных и онкологических процессов, травматического поражения, плохого питания и т. д.

Антитела – это белковые молекулы, которые синтезируются В-лимфоцитами и являются главной ударной силой иммунной системы. Антитела соединяются с антигенами, т.е. с чужими «опознавательными знаками», которые имеются на чужеродных клетках. Антитела имеют особую форму, соответствующую форме каждого из антигенов. Соединяясь с соответствующими антигенами, антитела обезвреживают чужеродные элементы. Антитела также имеют и другое название – иммуноглобулины. Наиболее важные классы антител – это иммуноглобулины

ны А (IgA), IgG, IgE, IgM. Каждый из классов иммуноглобулинов выполняет свою особую функцию в иммунной системе.

Макрофаги (дословно «большие пожиратели») – это большие иммунные клетки, которые захватывают и затем по частям уничтожают чужеродные, мертвые или поврежденные клетки. В том случае, если «поглощенная» клетка является инфицированной или злокачественной, макрофаги оставляют нетронутыми ряд ее чужеродных компонентов, которые затем используются в качестве антигенов для стимуляции образования специфичных антител. Таким образом, макрофаги выступают в качестве антиген-презентирующих клеток. Это означает, что макрофаги специально выделяют антигены из структуры чужеродной клетки в таком виде, в котором эти антигены могут быть легко распознаны Т-лимфоцитами. Уже после этого запускаются реакции специфического иммунного ответа, в результате которых избирательно уничтожаются чужеродные или раковые клетки. Дендритические клетки могут также презентировать антигены, особенно в случае злокачественной опухоли.⁴⁵

Клетки памяти (Т- и В-клетки) выполняют функцию хранения иммунологической информации, которую организм получает в течение всей жизни. Именно благодаря сохранению информации о первичном контакте с чужеродной клеткой, иммунный ответ при повторном ее проникновении обычно бывает настолько эффективным, что мы даже не замечаем факта повторного заражения.

Цитокины. Помимо выработки специальных клеток в иммунной системе синтезируется целый ряд сигнальных молекул, которые носят название цитокинов. Цитокины играют очень важную роль на всех этапах иммунного ответа. Одни цитокины выступают в качестве медиаторов реакций врожденного иммунитета, а другие контролируют реакции специфического иммунитета. В последнем случае цитокины регулируют активацию, рост и дифференцировку клеток. Например, образование иммунных клеток регулируется ко-лониестимулирующими факторами (КСФ), относящимися к классу цитокинов. К числу наиболее важных цитокинов относится и трансфер фактор (фактор переноса).

1.3. Взаимодействие систем врожденного и приобретенного иммунитета

Научные исследования последнего времени существенно расширили наше понимание того, каким образом системы врожденного и приобретенного иммунитета взаимодействуют друг с другом.⁴⁶ Теперь мы

знаем, что система врожденного иммунитета запускает более медленные, но более специфичные реакции в системе приобретенного иммунитета.⁴⁷ Система комплемента является своеобразным посредником во взаимодействии обеих систем и тем самым обеспечивает непрерывность иммунного ответа.⁴⁸ НК-клетки (натуральные киллеры) считаются частью системы врожденного иммунитета, однако, эти клетки продуцируют целый ряд цитокинов (сигнальных молекул), которые регулируют функцию Т-лимфоцитов, которые уже частью системы приобретенного иммунитета.⁴⁹

Подобно макрофагам, дендритические клетки захватывают, распознают и презентуют чужеродные антигены другим иммунным клеткам, после чего запускается синтез антител. При контакте с оболочечными вирусами, включая вирусы герпеса и ВИЧ, дендритические клетки могут также продуцировать цитокины. Эти цитокины играют важную роль в формировании иммунитета.⁵⁰ Так, при адекватной продукция антител и цитокинов вирусы простого герпеса 1-го типа не имеют возможности проникнуть в ткани центральной нервной системы, где они могут сохраняться в течении нескольких лет и даже десятилетий.⁵¹ В противном случае, проникнув и затаившись в тканях центральной нервной системы, вирусная инфекция может обостриться в любой момент, как только ослабнет иммунная защита организма. Это лишь некоторые примеры того, как система врожденного иммунитета может взаимодействовать с не специфическим иммунитетом.⁵²

1.4. Защита инфекционных возбудителей и злокачественных клеток от иммунной атаки

Большинство возбудителей инфекционных заболеваний, проникающих в организм человека, сразу же подвергаются иммунной атаке. Однако некоторые из них выработали несколько способов защиты от иммунной системы. Так, некоторые вирусы и бактерии научились «маскироваться», т.е. постоянно менять свои поверхностные антигены или блокировать процесс презентации антигена. В результате этого, инфицированная клетка уже не распознается иммунной системой как чужеродная.⁵³ Другие возбудители инфекций сами научились атаковать и поражать иммунные клетки, например, вирусы иммунодефицита человека (ВИЧ).

Еще одним методом защиты от иммунной системы является тактика «разбрасывания» антигенных маркеров. Антигенные маркеры – это своеобразные «рукоятки», за которые клетки иммунной системы мо-

гут «ухватить» инфицированные клетки. Когда возбудитель инфекции оставляет вокруг себя много ложных «рукояток», все «руки» иммунных клеток могут оказаться занятыми ими, так что будет уже нечем крепко «ухватить» настоящего нарушителя.

Другие инфекционные возбудители могут разрушать систему комплемента и таким образом оставаться незамеченными. Одним из «элегантных» механизмов подобного действия является выработка микробной клеткой специальных белков, которые по строению очень сходны с естественными белками, тормозящими активацию комплемента (молекулярная мимикрия).⁵⁴ Наконец, инфекционные возбудители могут нарушать образование цитокинов в организме и тем самым «приглушать чутье» иммунной системы.⁵⁵

Поведение раковых клеток в организме является еще одним ярким примером того, как клетки-нарушители могут уклоняться от иммунной атаки. Раковые клетки образуются из нормальных клеток нашего организма. Это существенно ослабляет эффективность иммунного надзора, поскольку раковые клетки в значительной мере сохраняют сходство с нормальными клетками.⁵⁶ Действительно, поначалу раковые клетки имеют весь набор нормальных антигенов, которые указывают на то, что данная клетка является частью организма. Однако на поверхности этих клеток появляются и чужеродные антигены, которые свидетельствуют, что данная клетка повреждена. Появление чужеродных антигенов является сигналом для цитотоксических Т-лимфоцитов (ЦТЛ), которые должны уничтожить данную клетку, прежде чем она начнет размножаться. Однако если иммунный ответ в силу тех или иных причин развивается медленно, раковые клетки успевают размножиться.

Однако раковые клетки могут претерпевать ряд дальнейших мутаций, в результате чего их потомство полностью теряет поверхностные антигены. Это очень принципиальный момент. Во-первых, раковые клетки без поверхностных антигенов более активно метастазируют. Во-вторых, ЦТЛ перестают замечать клетки, у которых отсутствуют эти антигены. В такой ситуации основную защитную роль выполняют НК-клетки, которые атакуют любые чужеродные клетки независимо от их антигенов. Кроме того, в сыворотке больных раком имеются как естественные, так и специфические антитела. К сожалению, эти антитела недостаточны, эффективно реагируют на раковые клетки и не могут эффективно препятствовать росту опухоли.⁵⁷

Однако даже слабая реакция антител может вызвать активацию системы комплемента. При этом антитела направляют действие системы

комплемента, в результате чего белки комплемента (С3b) прикрепляются избирательно к раковым клеткам, тогда как окружающие нормальные клетки остаются нетронутыми.

Активация мембранотропного поражающего комплекса (МПК) может быть блокирована специальными тормозящими/регулирующими белками, которые обычно присутствуют на поверхности клеток нашего организма. Подобные белки обнаруживаются и на поверхности раковых клеток. Таким образом, раковые клетки могут блокировать образование МПК, если этот процесс развивается медленно.⁵⁸ Кроме этого, раковые клетки обладают другими возможностями защиты от иммунной атаки. В частности, они могут инактивировать специфические иммунные клетки или блокировать активацию противоопухолевых механизмов.⁵⁹

Глава 2. ТРАНСФЕР ФАКТОР

2.1. Что такое трансфер фактор?

Если тимус можно сравнить с начальной и средней школой, где проходят подготовку иммунные клетки, то трансфер фактор необходим для получения ими высшего образования. Важность дополнительного и более сложного обучения иммунных клеток нельзя недооценивать. В связи с этим трансфер фактор, открытый в конце 1940-х Лоуренсом, привлекает к себе особое внимание в качестве возможного альтернативного средства для лечения многих хронических и инфекционных заболеваний.⁶⁰ Изучая иммунные реакции у больных туберкулезом, автор обнаружил, что иммунитет может передаваться от одного человека другому посредством небольших молекул, содержащихся в экстракте лейкоцитов. Эти «трансфер факторы», как назвал их Лоуренс, могут переносить иммунитет от подготовленной иммунной системы к иммунной системе, никогда ранее не встречавшейся с данным иммуногенным фактором.

Позднее ученые обнаружили, что трансфер факторы обладают универсальной эффективностью независимо от биологического вида донора и реципиента. Это свойство трансфер фактора объясняется одним из ключевых научных принципов, – чем более важными для жизнеобеспечения являются тот или иной материал или структура, тем более универсальны они для большинства живых систем. Трансфер факторы, действительно, являются важнейшими имму-ноактивными соединениями и обнаруживаются даже в самых примитивных иммунных системах.⁶¹

Одним из ключевых принципов функционирования иммунной системы является быстрота и специфичность иммунного ответа, который при этом не сопровождается избыточной активацией иммунной системы и повреждением собственных тканей организма. Существующие трансфер факторы подразделяются на три основные фракции, названные в соответствии с их основным действием на иммунную систему: индукторы, антиген-специфичные трансфер факторы и супрессоры.⁶² Индукторы обеспечивают общую готовность иммунной системы, антиген-специфичные трансфер факторы представляют собой набор определенных антигенов, с помощью которых иммунная система может заранее научиться распознавать многие микроорганизмы, и, наконец, супрессоры не позволяют иммунной системе сосредоточивать всю свою мощь на уже побежденной инфекции, игнорируя при этом другие угрозы. Кроме того, супрессоры регулируют интенсивность иммунного ответа и тем самым предотвращают аутоиммунные реакции.

Каждая фракция трансфер факторов (индукторы, антиген-специфичные трансфер факторы и супрессоры) способствует повышению адаптивных возможностей иммунной системы. Являясь продуктом компетентной (обученной) иммунной системы, трансфер фактор может научить еще неподготовленную иммунную систему более эффективно защищаться. Для этой цели, например, трансфер факторы передаются от самок млекопитающих их потомству. При этом иммунитет передается через молозиво (первичное материнское молоко). Материнский дар в виде трансфер фактора быстро укрепляет иммунитет новорожденного и имеет жизненно важное значение для поддержания его здоровья.

В современных условиях млекопитающие, и в частности коровы, очень часто сталкиваются с различными инфекционными агентами, и поэтому в их молозиве присутствует гораздо большее количество трансфер факторов, чем это требуется теленку. Несмотря на то, что первоначально считалось, что трансфер факторы могут быть эффективными только при инъекционном введении, сегодня многие полагают, что коровье молозиво является самым лучшим источником трансфер факторов. Следовательно, собирая избыток коровьего молозива и выделяя из него трансфер факторы, можно обеспечить население дополнительной иммунной защитой.

В отличие от антител, которые имеют большую молекулярную массу, молекулы трансфер факторов имеют достаточно малый размер.^{63,64}

Именно этим объясняется тот факт, что трансфер факторы не имеют аллергенных свойств.^{65,66} Если антитела реализуют свое действие, присоединяясь к чужеродным белкам (антигенам), то трансфер факторы действуют иначе. Они представляют собой сигнальные молекулы, которые «обучают» и «тренируют» незрелые иммунные клетки, подготавливая их к отражению угрозы. В этом отношении трансфер факторы можно сравнить с катализаторами, т.к. они значительно ускоряют достижение эффекта, оставаясь при этом интактными.⁶⁷

Первоначально препараты трансфер фактора назначались исключительно инъекционным путем,⁶⁸ однако, дальнейшие исследования показали, что трансфер фактор сохраняет свою эффективность и при пероральном применении.⁶⁹ Это полностью согласуется с данными о хорошем усвоении в желудочно-кишечном тракте пептидов аналогичной молекулярной массы.⁷⁰ Кроме того, как указывалось ранее, такие фракции трансфер фактора, как индукторы и супрессоры имеют одинаковое строение независимо от биологического вида. Антиген-специфичные трансфер факторы, конечно же, имеют разное строение в зависимости от конкретного антигена и обладают межвидовыми различиями, поскольку возбудители инфекций у разных биологических видов могут быть разными.

Может возникнуть вопрос, есть ли смысл использовать антиген-специфичные трансфер факторы, полученные от других биологических видов. Это, безусловно, имеет под собой основание, поскольку многие возбудители инфекционных заболеваний человека и животных имеют один или несколько одинаковых антигенов. Классическим примером перекрестной антигенности является антигенное сходство между возбудителями оспы человека и коровьей оспы. Как известно, эпидемии чрезвычайно заразной и смертельно опасной оспы человека (натуральной оспы) унесли многие сотни тысяч жизней по всей Европе и Северной Америке. Однако при этом эпидемии практически не затронули доярок и других людей, ухаживавших за коровами.

Как выяснилось позднее, доярки в процессе дойки коров очень часто заражались коровьей оспой. Инфекция от больных коров передавалась им через порезы и повреждения на коже рук. У доярок, заразившихся коровьей оспой, впоследствии развивалось нетяжелое заболевание, которое завершалось сравнительно быстрым выздоровлением. При этом было замечено, что люди, переболевшие коровьей оспой, приобретают стойкий иммунитет к оспе человека. В своем классическом эксперименте Эдвард Дженнер привил ребенку коровью оспу и доказал,

что привитый таким образом ребенок приобретает устойчивость к оспе человека. Этот пример характеризует сущность перекрестной антигенности, когда иммунная система приобретает способность распознавать оба вида инфекционных возбудителей, столкнувшись лишь с одним из них.

Вероятность существования перекрестной антигенности между возбудителями аналогичных заболеваний человека и коров очень высока. Поэтому, антиген-специфичные трансфер факторы, выделенные из молозива коров, могут обеспечить иммунитет против соответствующих заболеваний человека и значительно облегчить их течение.

2.2. Преимущества клинического использования трансфер фактора

Удивительные возможности трансфер факторов – сигнальных иммуноактивных молекул - способны произвести революцию в медицине. Потребность нашей иммунной системы в этом новом оружии вполне очевидна. «Трансфер фактор будет играть важную роль в современной медицине. Он должен занять свое место в лечении многих вирусных заболеваний от лихорадки Эбола до ВИЧ-инфекции. Он может помочь нам справиться как с новыми, постоянно возникающими инфекционными заболеваниями, так и со многими давно существующими инфекциями, такими как туберкулез».⁷¹ Вместе с тем, всегда находится достаточно много противников новых идей, независимо от того, какую пользу они могут принести. На последнем международном симпозиуме по клиническому использованию трансфер фактора доктор Вица так охарактеризовал суть этого противодействия: «Поскольку современная медицина не в силах справиться с эпидемией СПИД, можно надеяться, что концепция трансфер фактора, который с успехом используется для лечения и профилактики вирусных заболеваний, сможет за более короткий срок преодолеть отрицание и предрассудки».⁷²

Преимущества трансфер фактора были рассмотрены на 11-м Международном симпозиуме по клиническому использованию трансфер фактора.^{73,74,75} Во многих докладах этого симпозиума приводятся данные об успешном применении препаратов трансфер фактора в лечении вирусных, паразитических, грибковых, онкологических, неврологических и аутоиммунных заболеваний. Каждые три года Международное общество по трансфер фактору организует подобные симпозиумы для того, чтобы доложить, проанализировать и обсудить результаты исследования эффективности трансфер фактора.

Так, в одном из исследований авторы оценивали эффективность трансфер фактора у больных атопическим дерматитом (аллергическое заболевание кожи), который развивается вследствие иммунодефицита. Лечение препаратами трансфер фактора оказалось эффективным у 30 больных, у которых традиционное лечение не принесло результата. У больных, получавших трансфер фактор в течение 60 дней значительно уменьшилась выраженность таких симптомов, как покраснение, шелушение, зуд и отечность кожи.⁷⁶ Трансфер фактор восстанавливает баланс иммунных клеток, увеличивая число Т-супрессоров, которые регулируют степень иммунного ответа.⁷⁷ Напротив, фармакологический препарат циклоспорин А, который также используется для лечения атопического дерматита, подавляет активность всех звеньев иммунной системы, включая Т-хелперы. Снижение же функциональной активности Т-хелперов уменьшает сопротивляемость организма к инфекциям.

Трансфер фактор может быть эффективным при лечении невритов и воспалительных заболеваний глаз. Так, после восьми недель лечения препаратами трансфер фактора излечение наступило у всех больных с опоясывающим лишаем (воспаление нервных волокон, которое в 2% случаев осложняет течение герпеса).⁷⁸

В другом исследовании больные с хроническими воспалительными заболеваниями глаз получали в течение 3-7 лет небольшие дозы трансфер фактора. На протяжении последующих 10 лет у 35 из 50 больных, прошедших курс лечения, не было зарегистрировано ни одного случая обострения. Остальные пациенты иногда отмечали дискомфорт в области глаз, что было скорее всего связано с процессом заживления и продолжалось не более 5 дней.⁷⁹

Доктора Пицца и Вица используют трансфер фактор в клинической практике вот уже более 25 лет. Начиная с 1974 года, более 1600 больных прошли лечение препаратами трансфер фактора с хорошими и отличными результатами (439 больных вирусными заболеваниями, 643 больных раком, 287 больных с грибковыми поражениями, 74 больных синдромом хронической усталости, 51 больной СПИД и 153 больных с различными аутоиммунными заболеваниями). Трансфер фактор назначался этим больным либо внутримышечно, либо через рот. Около трети этих больных наблюдались в течение более чем 20 лет, причем за все это время ни разу не было отмечено проявлений острой или хронической токсичности препаратов трансфер фактора, что лишний раз подтверждает их эффективность и безопасность.

У онкологических больных, которые в дополнение к основной схеме лечения получали трансфер фактор, значительно повышалась эффективность и переносимость лучевой терапии и химиотерапии, а число осложнений было значительно меньшим.⁸⁰

Исследования клинической эффективности трансфер фактора у детей младшего и среднего возраста представляют особый интерес, поскольку очень часто иммунная система у детей оказывается недостаточно зрелой. В этих случаях инфекция может приобретать хронический характер. Трансфер фактор зарекомендовал себя эффективным средством при лечении ряда тяжелых заболеваний у детей. В качестве примера приведем клинический случай. Пятилетнему мальчику с тяжелым инфекционным воспалением мозга было назначено лечение препаратами трансфер фактора в высоких дозах. В результате лечения у больного нормализовалась температура тела и регрессировали неврологические симптомы. Однако долгосрочного иммуномодулирующего эффекта у этого больного достичь пока не удалось, что очевидно связано с наличием у него генетического дефекта.⁸¹

Еще в одном случае трансфер фактор оказался эффективным у шестилетнего мальчика с сальмонеллезом, устойчивым к лечению антибиотиками. К началу лечения от этого же заболевания скончался его старший брат. Трансфер фактор общего действия оказался недостаточно эффективным. Поэтому, из крови дяди больного мальчика, который жил с его семьей в одном доме, был выделен более специфичный трансфер фактор. В результате лечения мальчик полностью выздоровел, причем на протяжении последующих 10 лет у него ни разу не было обострений.⁸²

Применяя высокие дозы трансфер фактора при лечении двухлетней девочки с очень высоким уровнем эозинофилов в крови (клетки, участвующие в аллергических реакциях), удалось резко уменьшить показатель числа этих клеток с 48,633 до 1,309, а также снизить уровень IgE с 2900 до 452 МЕ.⁸³

В другом случае пятилетняя девочка с хронической инфекцией мочевыводящих путей, вызванной E.coli и устойчивой к лечению фармакологическими препаратами, в течение длительного периода времени получала трансфер фактор. После шестой дозы препарата у нее в моче перестали выделяться патогенные микроорганизмы, восстановился естественный процесс роста организма, и на протяжении одного года у ребенка не было обострений.⁸⁴ В целом, у 43 из 45 детей младшего возраста, страдавших от тяжелых инфекционных заболеваний, устойчивых

к традиционной терапии, с помощью препаратов трансфер фактора удалось достичь клинической ремиссии. У двух других детей было также отмечено клиническое улучшение, несмотря на генетически обусловленный дефицит IgA и IgG.⁸⁵

Поскольку клинический эффект трансфер фактора развивается очень быстро, были предприняты попытки использовать этот препарат в неотложной терапии. Важность поиска новых подходов в неотложной терапии подчеркивается тем обстоятельством, что, согласно статистике, 80% больных, поступающих в палаты интенсивной терапии, погибают в течение первых 3 дней после поступления. В этих условиях практически не остается времени для лабораторного обследования больных. В одном из исследований 60 специально отобранных больных сахарным диабетом и сопутствующим иммунодефицитом получали препараты трансфер фактора три раза в день в течение трех дней. Препараты назначались внутримышечно, внутривенно либо через рот по усмотрению лечащего врача. После лечения препаратами трансфер фактора эффективность традиционной терапии значительно повысилась, тогда как сроки госпитализации, наоборот, сократились. Кроме того, достоверно увеличилась выживаемость больных.⁸⁶

Препараты трансфер фактора применялись также для лечения больных инфекционно-зависимой и аллергической бронхиальной астмой. В результате лечения уменьшилось общее число эозинофилов, тогда как количество других иммунных клеток и концентрация цитокинов в крови практически не изменились.⁸⁷ При этом в клиническом течении заболевания были отмечены следующие изменения (табл. 4):

Таблица 4

Сравнительный анализ основных признаков клинического улучшения в плацебо-контролируемом исследовании

Симптомы	Число больных с улучшением	
	Плацебо	Трансфер фактор
Кашель	25%	60%
Одышка	30%	80%
Вязкая мокрота	30%	80%

У 38 больных псориазом лечение препаратами трансфер фактора, полученного из свиной крови, привело к уменьшению выраженности кожных симптомов и нормализации иммунных показателей. При этом у 8 пациентов наблюдалось полное выздоровление, еще у 11 человек

было отмечено значительное улучшение, а у остальных 19 больных степень клинического улучшения была средней.⁸⁸

Однако не следует думать, что трансфер фактор может применяться только у молодых больных. Как известно, у пожилых резко сокращается количество Т-лимфоцитов, и поэтому пожилые нуждаются в дополнительной активации иммунной системы. Развитие старческих изменений сопровождается нарушением функционирования иммунной системы. В предварительном исследовании изучалась эффективность жидкого экстракта трансфер фактора, полученного из свиной крови и назначаемого через рот, у 27 больных, страдающих от старческих изменений. По прошествии 3 месяцев лечения иммунологические показатели у этих пациентов значительно улучшились.⁸⁹

Трансфер фактор может оказаться очень полезным в лечении больных вирусным гепатитом В. В одном из клинических исследований была изучена эффективность трансфер фактора, полученного из внутренних органов свиней, при лечении 25 больных вирусным гепатитом В. После 3 месяцев лечения более чем у половины пациентов нормализовались функциональные показатели печени, а у 84% больных нормализовалось число Т-лимфоцитов. Соотношение Т-хелперов и Т-супрессоров возросло у 61% больных, а тесты на выявление ДНК вируса гепатита В оказались отрицательными у 89% обследованных.⁹⁰

Подводя общий итог, можно с уверенностью сказать, что широкий спектр клинических эффектов трансфер фактора, позволяет рекомендовать больным всех возрастов – от самых маленьких детей до пожилых пациентов, находящихся в палатах интенсивной терапии. При этом неоднократно была доказана и эффективность препаратов трансфер фактора, назначаемых через рот. Несмотря на то, что в большинстве приведенных выше примеров препараты трансфер фактора, полученные из животного материала, зарекомендовали себя как эффективное средство для лечения болезненных состояний у человека, главным преимуществом трансфер фактора является его выраженная профилактическая активность. Использование трансфер фактора для профилактики заболеваний и поддержания здоровья является главным его преимуществом. При этом доказана полная безопасность этих препаратов при длительном их применении.

Мы верим также, что большие финансовые затраты на оказание медицинской помощи могут быть значительно сокращены за счет широкого использования препаратов трансфер фактора в профилактических целях.

2.3. Источники получения и безопасность трансфер фактора

Кровь. Первые препараты трансфер фактора были выделены в 1949 году Лоуренсом из крови. Для приготовления

препаратов трансфер фактора используется донорская кровь или кровь из специальных банков крови, срок хранения которой уже истек. Однако использование крови человека в качестве источника трансфер фактора имеет те же негативные стороны, что и переливание донорской крови, а именно высокий риск заражения ВИЧ-инфекцией или вирусными гепатитами. Кроме того, донорская кровь и кровь из банков крови не может удовлетворить масштабы промышленного производства препаратов трансфер фактора. В качестве альтернативного источника получения трансфер фактора могут использоваться животные материалы, такие как кровь, селезенка и лимфатические узлы.⁹¹ Существует также метод получения трансфер фактора из лейкоцитов крови.

Молозиво. В практическом отношении более важным и более широко используемым источником трансфер фактора является молозиво (первичное материнское молоко). Молозиво - это самые первые порции материнского молока, выделяемые сразу после рождения ребенка. Молозиво является богатым источником трансфер фактора.⁹² Для промышленного получения трансфер фактора чаще всего используется молозиво, получаемое от дойных домашних животных. Как уже говорилось ранее, существуют две фракции неспецифических трансфер факторов (индукторы и супрессоры) и одна фракция антиген-специфических трансфер факторов. Неспецифические фракции трансфер фактора имеют одинаковое строение независимо от биологического вида. Антиген-специфические трансфер факторы разных видов животных могут различаться, что зависит от того, с какими видами инфекционных возбудителей им чаще всего приходится сталкиваться. Однако в силу антигенного сходства некоторых возбудителей антиген-специфические трансфер факторы одних биологических видов могут быть эффективными и у других видов (табл. 5).

Таблица 5

Возможная перекрестная антигенная реактивность при основных заболеваниях человека и коров

Возбудители и инфекционные заболевания человека	Распространенность	Возбудители и инфекционные заболевания коров
БАКТЕРИИ		
Диарея путешественников	очень часто	Токсигенная <i>E.coli</i>
(<i>E.coli</i>)	очень часто	<i>Campylobacter jejuni</i>

Кровавый понос/гемолитическая уремия	возрастает	<i>E. coli</i> 0157: H7 веротоксичная
Сальмонеллез/Брюшной тиф <i>Salmonella typhosa</i>	часто	<i>Salmonella thyphimurium, dublin</i>
Диарея от некачественной пищи или воды	очень часто	<i>Campylobacter jejuni</i>
Клостридиальная инфекция	часто	Clostridia (несколько видов)
Микобактерии <i>Mycobacterium johnei</i> , болезнь Крона	часто	Различные виды микробактерий
Стафилококковые инфекции	часто	<i>Staph. aureus</i>
Стрептококковые инфекции	часто	Стрептококки
Эндокардит	часто	бета-стрептококки
Суперинфекция	возрастает	<i>S. pyogenes</i>
<i>S. ruogenes</i>	возрастает	
Энтерококки	часто	Энтерококки
<i>Helicobacter pylori</i>	часто	Хеликобактерная инфекция коров и свиней
ВИРУСЫ		
Грипп	часто	Вирус гриппа
Респираторно-синтициальный вирус (РСВ)	часто	РСВ коров
Папилломавирус человека	часто	Папилломавирус коров
Вирусная диарея	часто	Вирусная диарея коров
Ротавирус		Ротавирус Коронавирус
Цитомегаловирус человека (ЦМВ)	часто	Инфекционный ринотрахеит и ЦМВ коров
Герпес	часто	Ринотрахеит коров
ВИЧ (Ретровирус)	часто	Вирус иммунодефицита коров
Риновирусы (простудные заболевания) ДРОЖЖИ, ГРИБЫ И ПРОСТЕЙШИЕ	очень часто	Риновирус коров
Кандидоз	часто	Кандидоз
Криптоспоридиоз	очень часто	Диарея телят, <i>C. parvum</i>
Гиардиаз	часто	Диарея телят, <i>G lamblia</i>
ДРУГИЕ <i>Mycoplasma pneumonia</i>	часто	Микоплазменная пневмония коров

Безопасность. Исследования безопасности трансфер фактора имеют долгую историю, однако, за все это время не было зарегистрировано побочных эффектов при его применении. Причем это касается

даже тех случаев, когда препараты трансфер фактора назначались в крайне высоких дозах и в течение очень длительного времени.^{93,94,95,96,97,98}

Важно подчеркнуть, что исследования подтвердили одинаковую эффективность инъекционных и пероральных препаратов трансфер фактора.^{99,100} Об этом свидетельствует и тот факт, что трансфер факторы у животных и человека обнаруживаются как в крови, так и в молозиве. Как известно, дети и пожилые наиболее уязвимы к инфекциям, поэтому высокое содержание трансфер факторов в молозиве является случайным и свидетельствует об их безопасности для детского организма. При этом прием препаратов трансфер фактора через рот является наиболее удобным и приемлемым для любых возрастных групп.¹⁰¹

В заключение заметим, что с 1949 года, когда впервые было сообщено об открытии трансфер фактора, в свет вышло более 3000 научных публикаций на эту тему. Исследования препаратов трансфер фактора у людей показали, что он является простым и безопасным средством для лечения и профилактики многих болезненных состояний.

Глава 3. ДРУГИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫЕ ПИЩЕВЫЕ ДОБАВКИ

Уже в доисторические времена человек научился использовать различные добавки к пище для укрепления своего здоровья. Большинство этих пищевых добавок добывалось из растений, обладавших особыми лекарственными свойствами. Среди самых древних исторических документов, посвященных описанию лекарственных пищевых добавок, можно отметить «Китайский кодекс», относящийся ко времени правления китайской династии Шань (1766-1122 гг. до н. э.), и систему древнеиндийской медицины - Аюрведа, относящейся к 7-му веку до н. э. В Северной Америке от Техаса до Саскачевана издавна используется растение эхинацея. К настоящему времени уже выделилась самостоятельная научная дисциплина – этнофармакология, которая изучает свойства лекарственных растений, используемых в народной медицине мира.

Интересно знать, что многие из самых древних и освященных растительных рецептур укрепляют иммунную систему. Наряду с растительными препаратами одним из самых древних иммуноактивных веществ можно считать молозиво, с помощью которого млекопитающие укрепляют незрелую иммунную систему своего потомства.

Если природа инфекционного процесса или клеточных повреждений оказывается очень сложной, недостаточно подготовленные иммунные

клетки могут не успеть быстро распознать повреждающий фактор, в результате чего в нашем организме развивается заболевание. В этом случае может потребоваться внешняя помощь. Обычно для этой цели мы привыкли использовать такие лекарства, как антибиотики. Однако большинство фармакологических препаратов просто подменяет собой нашу иммунную систему, не способствуя ее укреплению. Более того, многие лекарства являются очень токсичными, причем не только по отношению к микробным или раковым клеткам, но и к нормальным клеткам нашего организма.^{102, 103} Биологически активные пищевые добавки, наоборот, укрепляют нашу иммунную систему изнутри, не подменяя, но дополнительно развивая при этом ее естественные функции. Кроме того, подобный подход сокращает риск развития токсических реакций.

3.1. Иммуноактивные компоненты молозива и цинк

Трансфер фактор. Самые первые порции материнского молока у человека и других млекопитающих содержат большое количество естественных трансфер факторов, состав которых отражает «иммунологический опыт» матери.¹⁰⁴ У новорожденных, питающихся молозивом в первые дни своей жизни, быстро созревает иммунная система. Это естественный и очень быстрый способ передачи ребенку информации об инфекционных возбудителях, которые, возможно, будут присутствовать в его окружении.¹⁰⁵ Наоборот, дети, которые с самого рождения находятся на искусственном вскармливании, оказываются гораздо более уязвимыми к инфекционным, аллергическим и онкологическим заболеваниям.^{106, 107, 108}

В современных условиях на молочных фермах коровы постоянно испытывают воздействие большого числа инфекционных агентов. Поэтому, молозиво современных коров содержит гораздо больше различных трансфер факторов, чем это необходимо потомству. Поскольку трансфер фактор обладает универсальной иммунологической активностью независимо от биологического вида донора и реципиента, сбор избытка коровьего молозива и выделение из него трансфер факторов может быть одним из промышленно важных способов получения этих препаратов для человека.

Первоначально препараты трансфер фактора назначались исключительно инъекционным путем,¹⁰⁹ однако, дальнейшие исследования показали, что трансфер фактор сохраняет свою эффективность при пероральном применении.¹¹⁰ Это полностью согласуется с данными о хорошем усвоении в желудочно-кишечном тракте пептидов с аналогичной

молекулярной массой.¹¹¹ Более того, сама природа подсказывает нам, что препараты трансфер фактора, полученные из молозива, должны применяться перорально.

Трансфер фактор, полученный на основе молозива, *общепризнан как безопасный продукт*. По показателям безопасности он мало отличается от обычного молока. Несмотря на наличие у значительной части населения непереносимости молока вследствие лактазной недостаточности, далее те из людей, у кого имеется клинически выраженная недостаточность лактазы, могут безболезненно переносить от 2 до 6 граммов лактозы,¹¹² которая ферментируется микрофлорой кишечника.¹¹³ В отличие от антител, имеющих большую молекулярную массу, молекулы трансфер факторов имеют достаточно малый размер.^{114, 115} Именно этим объясняется тот факт, что трансфер фактор не вызывает аллергических реакций.^{116, 117} Как известно, основной причиной развития у человека аллергии к коровьему молоку являются иммуноглобулины (антитела), содержащиеся в молозиве.^{118, 119}

Пищевые добавки, содержащие антитела. Антитела могут естественным образом усваиваться из желудочно-кишечного тракта, что наблюдается, например, при кормлении новорожденных молозивом. Научные исследования показывают, что антитела молозива могут проникать в кровь новорожденного, не будучи разрушенными в желудочно-кишечном тракте. Однако это возможно лишь в течение первых суток жизни новорожденного, пока его пищеварительная система окончательно не созрела и не приобрела ферментативную активность.¹²⁰

Беспрепятственное усвоение антител становится возможным, благодаря тому, что, во-первых, мать и ее ребенок принадлежат к одному и тому же биологическому виду, и во-вторых, пищеварительная система новорожденного первое время остается незрелой и проницаемой для многих веществ.

Во взрослом организме антитела, поступающие с пищей, могут разрушаться от воздействия желудочного сока и пищеварительных ферментов кишечника. Антитела могут быть усвоены только в том случае, если удастся нейтрализовать действие этих пищеварительных факторов.¹²¹ Антитела, содержащиеся в молозиве, также плохо усваиваются (за исключением организма новорожденного), хотя пероральное назначение антител является очень эффективным методом лечения инфекционной диареи.¹²² В этом случае усвоения антител просто не требуется, поскольку инфекционный агент находится непосредственно в желудочно-кишечном тракте.

Возможности терапевтического использования антител в инъекционной форме изучаются с 1930-х годов.¹²³ При этом было обнаружено, что антитела, полученные от животных, очень быстро отторгаются иммунной системой человека, что очень часто сопровождается развитием тяжелых побочных реакций или т.н. «сывороточной болезни».¹²⁴ Именно по этой причине использование антител, полученных от животных, было признано нежелательным. Более того, реализация положительных свойств антител зависит не только от их правильного связывания с инфекционным агентом, но и от взаимодействия с другими иммунными клетками. Между тем, антитела, полученные от других биологических видов, не всегда могут эффективно взаимодействовать с иммунными клетками человека.

Лактоферрин. Лактоферрин – это один из белков молозива, который обладает способностью связывать атомы железа.¹²⁵ Именно благодаря этому, лактоферрин проявляет бактериостатические свойства, поскольку «отнимает» атомы железа, необходимые для жизнедеятельности некоторых бактерий.¹²⁶ В молозиве человека лактоферрин обнаруживается в очень высоких концентрациях, тогда как в коровьем молозиве его содержание очень невелико. Поэтому, коровье молозиво не может считаться важным источником лактоферрина.

Цинк. Цинк необходим для обеспечения процессов роста, а также для функционирования иммунной системы. Взаимосвязь между содержанием цинка и иммунологической активностью является достаточно доказанной.¹²⁷ Лица с недостаточностью цинка гораздо в большей степени подвержены различным инфекционным заболеваниям.¹²⁸ От содержания цинка во многом зависит активность неспецифических иммунных реакций, а также созревание и эффективное функционирование лимфоцитов и моноцитов.¹²⁹

С возрастом содержание цинка в нашем организме прогрессивно уменьшается. Как показывают научные исследования, возрастная инволюция (уменьшение) тимуса и периферические иммунологические нарушения не являются предопределенными и необратимыми, но во многом зависят от нарушения обмена цинка.¹³⁰ Интересно, что мелатонин способствует восстановлению положительного баланса цинка. Этот факт еще раз подтверждает наличие тесной взаимозависимости между различными системами организма, например, между нейроэндокринной, пищеварительной и иммунной системами.¹³¹ Всего лишь 10-15 мг цинка требуется ежедневно для того, чтобы повысить активность клеточного иммунитета у пожилых.¹³² Ежедневное назначение 5

миллиграммов цинка детям, имевшим низкий вес при рождении, не только нормализует процессы роста, но и улучшает показатели иммунитета, что проявляется снижением общей заболеваемости детей.¹³³

Тимулин проявляет свою биологическую активность только в присутствии достаточных количеств цинка.¹³⁴ В ряде исследований было показано, что эффективность вакцинации резко возрастает, если одновременно с вакциной назначается комбинация тимулина, тимопоэтина и сульфата цинка.¹³⁵ У больных СПИД общий уровень тимулина в организме практически не изменяется, однако количество активного тимулина сокращается почти до нуля.¹³⁶ При дополнительном назначении таким больным цинка удается достичь практически полного восстановления активности тимулина.

Содержание тимулина в плазме больных раком шейки матки также сокращается в силу снижения биодоступности цинка. Поэтому, дополнительное назначение цинка может способствовать восстановлению нарушенной иммунологической активности у больных с этим онкологическим заболеванием.¹³⁷ Последние исследования биологической роли цинка свидетельствуют о том, что его недостаток «во многом определяет развитие многих заболеваний».¹³⁸

3.2. Адьюванты углеводной природы

3.2.1. *Agaricus blazei*

Многие авторы считают, что *Agaricus blazei* является королем грибов, проявляющих лечебное воздействие. *Agaricus blazei* содержит различные белково-полисахаридные структуры, обладающие противоопухолевым действием.^{139, 140, 141} Накопленные в течение тысячелетий данные о благоприятном воздействии на состояние здоровья *Agaricus blazei* и подкрепленные современными научными методами исследования, подтвердили пользу лечебного использования *Agaricus blazei*.

Fujimiya и его коллеги провели исследование эффективности использования экстракта *Agaricus blazei* при опухолях. Опухоль начинала уменьшаться в размерах, когда в нее вводили экстракт *Agaricus blazei*. Наиболее интересен тот факт, что другие опухоли, имеющиеся в организме, начинали также уменьшаться в размерах. Такой эффект однозначно указывает на активацию иммунной системы.^{142 143} При этом существующие в организме натуральные киллеры распознавали и активно атаковали раковые клетки как в опухоли, в которую вводили экстракт, так и в других отдаленных опухолях организма.¹⁴⁴

Оказалось, что цитотоксическая активность *Agaricus blazei* избирательна по отношению к раковым клеткам. Другие исследователи подтвердили результаты Fujimiya in vitro. Суммарные результаты проведенных исследований ясно указывают на то, что противораковый эффект *Agaricus blazei* проявляется через усиление защитной функции иммунной системы организма¹⁴⁵. Mizuno и др. наглядно продемонстрировали, что после внутреннего применения экстракта *Agaricus blazei* существенно увеличивается как количество Т-хелперов (CD4+), так и цитотоксических Т-клеток, что позволило сделать заключение о том, что экстракт *Agaricus blazei* может быть использован для защиты человека от рака за счет стимуляции иммунного ответа организма.

Экстракт *Agaricus blazei* является классическим примером биологически активной пищевой добавки. Сочетанное использование пищевых добавок и общепринятых медикаментов часто снижает токсические побочные эффекты последних. Такая комбинированная терапия получила название интегративной медицины. Известно, что 5-фторурацил, обычное противораковое средство, угнетает иммунную систему¹⁴⁶. Усиление противоракового эффекта 5-фторурацила было достигнуто за счет включения в терапевтическую программу экстракта полисахаридов *Agaricus blazei*. Такое усиление терапевтического эффекта достигается, вероятно, за счет способности экстракта восстанавливать угнетенный иммунный ответ организма.¹⁴⁷ То есть, экстракт *Agaricus blazei* является примером эффективности комбинации фармакологической науки и традиционного опыта.

3.2.2. Кордицепс китайский (*Cordyceps sinensis*)

Кордицепс китайский (*Cordyceps sinensis*) – это гриб, который очень высоко ценится в Китае за свои тонизирующие и лечебные свойства. В китайской медицине этот гриб используется в течение нескольких столетий. Лечебные свойства кордицепса были подтверждены несколькими клиническими исследованиями более, чем двух тысяч человек, включая метод «слепого» контроля (плацебо).

Совсем недавно вышел в свет подробный обзор англоязычной и китайской научной литературы, посвященный изучению физиологических эффектов кордицепса.^{148 149} В Древнем Китае кордицепс использовался для быстрого восстановления сил.¹⁵⁰ Эти свойства кордицепса были подтверждены в экспериментах на мышах, которые получали экстракт этого гриба. При этом запасы энергии в клетках животных значительно увеличивались без каких-либо отрицательных побочных эффектов.¹⁵¹

Кроме того, препараты кордицепса повышают устойчивость тканей печени и почек к повреждениям. Причем эти препараты практически не токсичны, что свидетельствует о безопасности длительного применения кордицепса. Единственным побочным эффектом, который наблюдается при длительном применении кордицепса, является увеличение количества спермы и веса яичек.¹⁵² Хотя этот эффект вряд ли можно считать неблагоприятным, особенно в случаях расстройства половой функции (*ред.*)

Воздействие на иммунную систему. При воздействии экстрактов кордицепса лейкоциты человека увеличивают выработку различных цитокинов, т.е. сигнальных молекул, которые контролируют иммунный ответ.¹⁵³ Кроме того, экстракт кордицепса китайского значительно увеличивает синтез гамма-интерферона, фактора некроза опухоли (ФНО-альфа) и интерлейкина -1 в культуре лейкозных клеток.¹⁵⁴ Экстракты кордицепса повышают образование интерлейкина-2 и увеличивают степень его воздействия на иммунные клетки.¹⁵⁵ Все перечисленные цитокины способствуют повышению противовирусной и/или противоопухолевой активности иммунной системы, а также общей иммунной реактивности организма.

Препараты кордицепса также значительно увеличивают количество Т-хелперов и соотношение между Т-хелперами и Т-супрессорами.¹⁵⁶ Спиртовой экстракт кордицепса стимулирует активность НК-клеток у человека.¹⁵⁷ Препараты кордицепса увеличивают активность НК-клеток у больных лейкозом, что может помочь в лечении таких пациентов.¹⁵⁸ Важность стимулирующего влияния кордицепса на НК-клетки невозможно переоценить (см. раздел, посвященный описанию функции НК-клеток).

Противоопухолевая активность.¹⁵⁹ Как уже обсуждалось выше, раковые клетки используют массу способов, чтобы выйти из под иммунного надзора. Так, опухолевые клетки могут избавляться от поверхностных антигенов и препятствовать миграции макрофагов и захвату ими злокачественных клеток.¹⁶⁰ Последний способ наиболее характерен для клеток лимфомы.¹⁶¹

Противоопухолевая активность кордицепса китайского реализуется не столько за счет прямого токсического воздействия на опухолевые клетки, сколько за счет иммуномодулирующего действия.¹⁶² При воздействии экстрактов кордицепса в опухолевых клетках увеличивается число поверхностных антигенов, что делает злокачественные клетки более «различимыми» для иммунной системы.¹⁶³ Кроме того, перораль-

ное назначение препаратов кордицепса приводит к значительному увеличению фагоцитарной активности макрофагов у экспериментальных животных с лимфомами. В результате этого не только уменьшаются размеры опухоли, но и увеличивается показатель выживаемости животных.¹⁶⁴

Противоопухолевая активность кордицепса была исследована и на других экспериментальных опухолях. При этом экстракт кордицепса увеличивал средний показатель выживаемости мышей с асцитической карциномой Эрлиха или фибросаркомой Мет А более чем на 300 процентов.¹⁶⁵ В комбинации с мононуклеарными клетками крови экстракт кордицепса замедлял размножение лейкемических клеток человека на 78-83 процента.

Как правило, опухолевые клетки являются незрелыми. По мере созревания, опухолевые клетки могут приобретать свойства нормальных клеток, а их злокачественные свойства становятся все менее выраженными. В этом контексте интересно заметить, что в одном из исследований воздействия экстракта кордицепса на лейкемические клетки человека было отмечено, что 50 процентов опухолевых клеток превратились в зрелые моноциты и макрофаги.¹⁶⁶ Кроме того, препараты кордицепса замедляли процесс образования колоний опухолевых клеток меланомы В 16, а также способствовали сохранению активности НК-клеток, несмотря на одновременно проводившееся лечение иммуносупрессирующим препаратом циклофосфамидом.¹⁶⁷ Это дает основания надеяться, что препараты кордицепса могут быть эффективными в лечении онкологических больных. Кроме того, экстракт кордицепса предотвращал негативное действие другого иммунодепрессанта, преднизолона ацетата, на активность Т-хелперов. Эти результаты являются еще одним доказательством того, что препараты кордицепса могут с полным основанием применяться у больных с иммунодефицитом или на фоне иммуносупрессивной терапии.¹⁶⁸

Обладая иммуномодулирующим действием, препараты кордицепса препятствуют также патологической активации иммунной системы. На модели экспериментальной трансплантации несовместимых кожных трансплантантов было показано, что высокие дозы экстракта кордицепса (4г/кг/день) значительно замедляют реакцию отторжения трансплантата.¹⁶⁹

Имеются предположения о том, что препараты кордицепса могут использоваться в лечении системной красной волчанки у человека.¹⁷⁰ При этом иммуносупрессивные компоненты кордицепса не проявляют цитотоксического действия в отношении мононуклеарных клеток у человека.¹⁷¹

Антибактериальное и противовирусное действие. Антибактериальное действие пероральных препаратов кордицепса было исследовано у больных с сальмонеллезом. При этом был отмечен выраженный защитный эффект, который, возможно, связан с увеличением продукции антител.¹⁷² В другом исследовании было показано, что препараты кордицепса способствуют улучшению функционального состояния печени и положительно влияют на иммунные показатели у больных с хроническим вирусным гепатитом В.¹⁷³

Снижение лекарственной токсичности. Ятрогенные заболевания – это патологические состояния, развивающиеся в результате медикаментозного лечения или других терапевтических мероприятий. Одним из наиболее частых проявлений лекарственной токсичности является поражение печени и почек. В связи с этим важно отметить, что экстракт кордицепса способствует уменьшению токсического воздействия на почки таких препаратов, как гентамицин,^{174 175} канамицин¹⁷⁶ и циклоспорин А.^{177 178} Защитное действие препаратов кордицепса проявляется даже у пожилых больных.¹⁷⁹

Было установлено, что препараты кордицепса усиливают регенерацию поврежденных клеток почечных канальцев.¹⁸⁰ Именно это является одним из механизмов защитного действия кордицепса при токсическом поражении почек. Кроме того, экстракты кордицепса способствуют снижению уровня азота мочевины в крови, который повышается при токсическом поражении почек. В результате этого может повышаться уровень глутамина, который необходим для жизнедеятельности иммунных клеток.¹⁸¹

Таким образом, препараты кордицепса китайского облай дают в одних случаях иммуностимулирующим, в других – иммуносупрессивным действием, т.е. являются типичными иммуномодуляторами (*ред.*). При этом была установлена отчетливая положительная корреляция между результатами, полученными в экспериментах на животных (мышь и крысах) и в клинических исследованиях препаратов кордицепса у людей. Причем экстракты кордицепса являются практически полностью безопасными даже при длительном использовании в высоких дозах.

3.2.3. Глюканы

При формировании защитных реакций, иммунная система реагирует на определенные молекулярные структуры, которые обнаруживаются в клеточных стенках микроорганизмов.^{182 183} Среди подобных молекулярных структур одной из самых главных является поли-1,3-бета-

глюкоза или бета-глюкан. К настоящему времени опубликованы уже сотни статей и научных трудов, посвященных различным аспектам биологической активности бета-глюканов.^{184, 185}

Для того, чтобы клетки-киллеры смогли реализовать свой поражающий потенциал, они должны получить специальный двойной сигнал. Во-первых, это один из белков комплемента iC3b. НК-клетки прикрепляются только к тем раковым клеткам, которые оказываются «помеченными» этим белком. Во-вторых, это специальная сигнальная молекула, которая должна находиться на поверхности «помеченной» раковой клетки. Если присутствуют оба сигнала, НК-клетки активируются и разрушают опухолечную клетку. В том случае, если вторая сигнальная молекула отсутствует, или если раковая клетка успела синтезировать «блокирующий» белок, то такая клетка может избежать атаки и остаться невредимой.

Первое сообщение о том, что бета-глюканы активизируют процесс разрушения опухолевых клеток, появилось в 1963 году.¹⁸⁶ По всей видимости, бета-глюканы выполняют роль второй сигнальной молекулы, необходимой для полной активации НК-клеток. Как только НК-клетки распознают раковую клетку с помощью сигнальных белков комплемента и получают второй «подтверждающий» сигнал, они начинают уничтожать злокачественную клетку.^{187, 188, 189, 190, 191} По видимому, именно этот механизм объясняет те редкие случаи, когда после перенесенной инфекции существовавшая до этого злокачественная опухоль заметно регрессирует.¹⁹²

Назначение животным бета-глюкана перед их экспериментальным заражением такими видами бактерий, как *EscherichiacolivL Staphylococcus aureus*, позволяло избежать смертельных исходов.^{193, 194} У людей назначение бета-глюкана перед тяжелыми хирургическими операциями позволяло сократить число тяжелых послеоперационных инфекционных осложнений и смертельных исходов на 39 процентов.¹⁹⁵

Бета-глюкан может назначаться внутримышечно и внутривенно, однако, он полностью сохраняет свою биологическую активность при поступлении с пищей.¹⁹⁶ К естественным источникам бета-глюкана относятся дрожжи, грибы,¹⁹⁷ включая грибы шиитаке^{198,199,200,201} и D-фракция грибов майтаке,^{202,203,204,205,206,207} а также некоторые высшие растения.²⁰⁸

3.2.4. Маннаны

Ацеманнаны являются главной углеводной фракцией сока, получаемого из листьев алоэ (*Aloe vera*).^{209,210,211} Большинство иммунологических эффектов сока алоэ как раз и связывают с действием ацеманнанов.

Сок алоэ уже в течение нескольких столетий используется для лечения кожных заболеваний. Совсем недавно было показано, что ацеманнан способствует ограничению радиационного поражения кожи, если лечение начинается сразу после облучения и продолжается в течение двух недель.²¹² Как известно, радиация очень негативно воздействует на иммунные клетки. В этой связи важно подчеркнуть, что при подкожном назначении ацеманнана в крови увеличивается число иммунных клеток. При этом наибольший эффект был отмечен при лечении животных, получивших дозу облучения, близкую к летальной.²¹³ Поэтому ацеманнан является эффективным дополнением к хирургическому лечению и лучевой терапии фибросаркомы у животных.²¹⁴ По всей видимости, положительный эффект ацеманнана связан с увеличением числа иммунных клеток у облученных животных.

Ацеманнан эффективно воздействует, по меньшей мере, на два вида иммунных клеток. Так, в одном из исследований было показано, что ацеманнан увеличивал число цито-токсических Т-лимфоцитов и их цитотоксическую активность почти на 50 процентов.²¹⁵ Макрофаги, которые на 10 минут были помещены в среду, содержащую ацеманнан, увеличивали свою цитотоксическую активность в отношении грибов *Candida albicans* почти в 10 раз. После 60 минут воздействия ацеманнаном цитотоксическая активность макрофагов увеличилась еще в 3 раза, что сопровождалось практически полным уничтожением всех грибковых клеток.^{216, 217} И это при том, что сам ацеманнан не обладает цитотоксичностью по отношению к инфекционным возбудителям даже в высоких дозах.²¹⁸ То есть ацеманнан действует опосредованно через активацию защитных иммунных механизмов. Противоопухолевая активность ацеманнана также реализуется через активацию макрофагов и стимуляцию выработки цитокинов.^{219,220,221}

Лечение ацеманнаном уменьшает патологическое действие вирусов на Т-лимфоциты и способствует восстановлению активности последних.²²² Ацеманнан зарекомендовал себя как эффективное средство экспериментального лечения кошек, инфицированных вирусом кошачьего иммунодефицита.²²³ Он является одним из очень немногих растительных компонентов, которые использовались для лечения больных СПИД.²²⁴ Однако, положительный эффект ацеманнана наблюдался лишь в случаях далеко зашедшей ВИЧ-инфекции.²²⁵

Ацеманнан обладает и рядом других свойств. Так, было показано, что он тормозит прикрепление бактерий *Pseudomonas aeruginosa* к клеткам легких.²²⁶ При использовании ацеманнана в качестве адьюван-

та вакцин наблюдается усиление иммунного ответа.²²⁷ В результате применения ацеманнана первичный иммунный ответ на антиген паразитирующего круглого червя *Dirofilaria immitis* усиливался более чем в 10 раз по сравнению с контрольными показателями.²²⁸

В одном из исследований терапевтическая комбинация мелатонина и экстракта алоэ препятствовала дальнейшему развитию карциномы головного мозга (хотя, при этом не наблюдалось обратного развития опухоли)²²⁹ Подобные же результаты были получены при хроническом пероральном и остром внутривенном введении ацеманнана экспериментальным животным.^{230,231,232} Более того, ацеманнан снижает активность репликации (размножения) вируса ВИЧ-1 и вируса простого герпеса 1-го типа.²³³

Безопасность высоких доз ацеманнана была неоднократно доказана в экспериментах на людях.

3.2.5. Фитиновая кислота или инозитол-гексафосфат

Инозитол-гексафосфат (ИФ-6) или фитиновая кислота, а также инозитол-5-фосфат (ИФ-5) и инозит являются важными регуляторами жизненно важных клеточных функций.²³⁴ ИФ-6, который в естественном виде встречается в зерновых и бобовых, во многом обуславливает противораковую активность некоторых пищевых продуктов, содержащих большое количество пищевой клетчатки.²³⁵ Противоопухолевая активность ИФ-6 было неоднократно продемонстрирована *in vivo* и *in vitro*^{236, 237} на моделях рака печени,^{238, 239} молочной железы,²⁴⁰ простаты,²⁴¹ толстого кишечника.^{242, 243, 244} При этом терапевтический эффект ИФ-6 в отношении рака молочной железы у человека не зависит от состояния эстрогеновых рецепторов клеток молочной железы.²⁴⁵

В 1992 году комбинация ИФ-6 и инозита была запатентована в США в качестве лечебного препарата.²⁴⁶ Однако, ИФ-6 обладает собственной профилактической и лечебной активностью независимо от присутствия инозита.²⁴⁷ Например, было показано, что ИФ-6 тормозит развитие рака молочной железы как в сочетании с инозитом, так и без него.^{248, 249}

ИФ-6 быстро усваивается и метаболизируется злокачественными клетками человека *in vitro*.²⁵⁰ При этом ИФ-6 увеличивает экспрессию генов, подавляющих развитие опухоли,²⁵¹ а также блокирует активность белков, стимулирующих опухолевый рост.²⁵² Эти механизмы отчасти объясняют противораковые свойства ИФ-6, а именно торможение опухолевого роста и уменьшение размеров уже существующих опухолей.^{253, 254}

3.3. Оливы и экстракт листьев оливкового дерева

3.3.1. Олеуропеин, гидрокситирозол и эленовая кислота

Изучение свойств экстракта листьев оливкового дерева – олеуропеина – позволило подтвердить связь между т. н. средиземноморской диетой и предупреждением развития ише-мической болезни сердца (ИБС) и рака.^{255, 256} Несомненно, многие положительные эффекты средиземноморской диеты могут быть результатом воздействия олеуропеина и продуктов его гидролиза (гидрокситирозола и эленовой кислоты).

Как известно, в развитии атеросклероза немаловажную роль играет изменение процессов окисления липопротеинов низкой плотности (ЛНП). Естественные антиоксиданты, содержащиеся в большом количестве в средиземноморской диете предупреждают развитие атеросклероза. Олеуропеин^{257, 258, 259} и гидрокситирозол^{260, 261} не только ингибируют процессы окисления ЛНП, но также воздействуют на уровень общего и свободного холестерина в крови, существенно снижая их концентрацию.²⁶²

Оливковое дерево, *Olea europaea*, является потенциальным источником многообещающих антимикробных агентов для лечения кишечных инфекций, а также инфекций дыхательных путей у людей.²⁶³ Исследования патогенетической взаимосвязи между микробной инфекцией и заболеваниями сердца²⁶⁴ открывают новые горизонты для использования защитных свойств оливок и компонентов из экстракта листьев оливкового дерева для профилактики ИБС.^{265, 266, 267, 268} В дополнение к сказанному, олеуропеин существенно замедляет рост спор *Bacillus cereus*²⁶⁹ и рост *Staphylococcus aureus*.²⁷⁰

Кроме того, олеуропеин стимулирует ответную реакцию организма, связанную с повышением активности макрофагов, по отношению к эндотоксинам организма.²⁷¹

Многочисленные исследования различных авторов продемонстрировали антимикробную активность эленовой кислоты.^{272, 273} Так, эленоат кальция способен снижать активность вируса гриппа.²⁷⁴ Более чем за 10 лет до открытия вируса иммунодефицита человека, было установлено, что эленоат кальция ингибирует обратную транскриптазу вирусов (фермент, участвующий в развитии вирусного заболевания).²⁷⁵ Установлено, что при наличии смешанных вирусов эленоат кальция является столь же эффективным средством, как и противовирусный медикамент вирозол.²⁷⁶ Безопасность его внутреннего применения была продемонстрирована на моделях, как

острой, так и хронической токсичности на кроликах, крысах, мышах и собаках²⁷⁷

Третий механизм благотворного действия маслин и экстракта листьев оливкового дерева связан с их способностью ингибировать липооксигеназу и уменьшать избыточное образование простагландинов.²⁷⁸ При этом гидрокситирозол является мощным ингибитором липооксигеназы,^{279, 280, 281} а ингибирование липооксигеназы может играть существенную роль в уменьшении повреждающего воздействия воспалительных процессов на внутреннюю оболочку артерий.

Гидрокситирозол является также, мощным, ингибитором процессов перекисного окисления липидов и свободно-радикальной дегенерации в толстом кишечнике, что является важным механизмом профилактики развития рака толстого кишечника и прямой кишки. Кроме того он защищает ДНК от повреждений вследствие развития ряда, хронических заболеваний.^{282, 283}

Следует добавить, что гидрокситирозол может активно всасываться в тонком кишечнике,^{284, 285} причем ни олеуропеин, ни гидрокситирозол не обладают токсичностью по отношению к лейкоцитам.²⁸⁶

3.3.2. Фитостерины

Фитостерины являются важными компонентами здоровой диеты.²⁸⁷ Бета-ситостерин является преобладающей фракцией фитостеринов в вышеуказанных растениях. Подобно витамину С, бета-ситостерин не синтезируется в человеческом организме. В природе бета-ситостерин находится в клетчатке растений, что затрудняет его всасывание. Бобовые, давно известные своими целебными свойствами, являются одним из лучших источников фитостеринов.²⁸⁸ Одна-ко, западная рафинированная диета содержит всего 20-25% бета-ситостерина, содержащегося в восточной диете.²⁸⁹

Было показано, что фитостерины оказывают модулирующее действие на иммунную систему, тормозят развитие рака толстого кишечника, нормализуют уровень холестерина.^{290 291 292} В качестве иммуномодулятора бета-ситостерин нормализует функцию Т-клеток, регулируя чрезмерный иммунный ответ и выработку антител.²⁹³ Пролиферация Т-клеток, увеличение секреции интерлейкина-2 и гамма-интерферона, увеличение активности НК-клеток также связаны с биологической активностью фитостеринов.²⁹⁴

Эпидемиологические и экспериментальные исследования показали, что диетические фитостерины могут оказывать защитное действие при

раке толстого кишечника, груди и простаты.²⁹⁵ Ранние работы продемонстрировали, что фитостерины, включая бета-ситостерин, оказывают защитное действие при экспериментальной модели рака толстого кишечника, вызванной химическими стимуляторами.²⁹⁶

Rao and Janezic предполагают, что взаимодействие фитостеринов с микрофлорой кишечника защищает толстый кишечник от токсических метаболитов холестерина.²⁹⁷ Профилактическое действие диеты, богатой овощами и фруктами, в отношении развития рака желудка и пищевода объясняется в том числе высоким содержанием в ней фитостеринов.^{298, 299} Другие исследования подтвердили, что фитостерины, поступающие с пищей, задерживают рост и метастазирование злокачественных клеток при раке груди.^{300, 301} В исследованиях Awad с соавт. были раскрыты механизмы тормозящего действия фитостеринов на рост опухолевых клеток при раке простаты³⁰²

Бета-ситостерин, содержащийся во многих лечебных травах, обладает также антимикробным и противогрибковым действием.^{303, 304, 305, 306} Добавление ситостерина к диете больных легочным туберкулезом улучшает состояние иммунной системы пациентов и качество их жизни.³⁰⁷

Фитостерины, включая бета-ситостерин обладают также выраженным противовоспалительным действием.^{308, 309} Так, было установлено, что бета-ситостерин близок по эффективности к индометацину по своей противовоспалительной активности.^{310, 311}

В ряде исследований была подтверждена эффективность применения фитостеринов при доброкачественной гиперплазии предстательной железы (ДГП).^{312 313 314} Эти данные соответствуют результатам проведенных в Японии на протяжении трех месяцев исследований по оценке эффективности применения малых доз фитостеринов (до 180 мг в сутки). В итоге было установлено существенное улучшение клинической симптоматики согласно Международной Системе Оценки Симптомов Простаты (IPSS).³¹⁵ Эффективность фитостеринов подтверждена также в работе Lowe и Ку.³¹⁶ При этом положительный эффект бета-ситостерина при лечении ДГП сохранялся в течение 18 месяцев.³¹⁷

Диетические фитостерины с 1950 г. с успехом применяются в качестве гипохолестеринемического средства у взрослых и детей.^{318, 319, 320, 321} Они снижают всасывание холестерина в кишечнике^{322, 323} и, как следствие, уровень холестерина ЛНП.³²⁴ Бета-ситостерин оказывает положительный эффект при ожирении³²⁵ и семейной гиперхолестеринемии.³²⁶

Глава 4. РЕЗУЛЬТАТЫ СРАНИТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ НЕКОТОРЫХ ИММУНОАКТИВНЫХ ПИЩЕВЫХ ДОБАВОК

В феврале 1999 года в «Журнале американской нутри-цевтической ассоциации» были опубликованы сводные результаты тестирования 196 из более чем 400 биологически активных пищевых добавок, прошедших клинические испытания.³²⁷ Эти препараты были исследованы на предмет их безопасности и клинической эффективности в соответствии со стандартными фармакологическими методами.

При этом было показано, что 44 препарата значительно увеличивают активность НК-клеток (табл. 6). Важно подчеркнуть, что увеличение активности НК-клеток достигалось при использовании физиологически не высоких доз исследуемых препаратов. Самый эффективный препарат из числа исследованных биологически активных пищевых добавок (не считая трансфер фактор) повышал активность НК-клеток на 48,6%.³²⁸

Таблица 6.

Усиление активности НК-клеток при воздействии некоторых биологически активных компонентов пищи.³²⁹

Пищевые добавки	% увеличения активности НК-клеток
Моринда (<i>Morinda citrifolia</i>)	15%
Концентрат алоэ	15%
Формула для эндокринной системы	16%
Комбинация фитонутриентов с чесноком	21%
Коровье молозиво	23%
Препараты <i>Cordyceps sinensis</i>	28%
Грибы Shiitake	42%
Эхинацея	43%
Растительные полисахариды	48%
ИФ-6	49%
Трансфер фактор	103%
Комбинация трансфер фактора с другими иммуноактивными веществами	248%

Препараты трансфер фактора, полученного из коровьего молозива,³³⁰ были исследованы отдельно. При этом было отмечено рекордное увеличение активности НК-клеток на 103% по сравнению с исходными показателями.

При одновременном использовании трансфер фактора с бета-глюканами различного происхождения, ацеманнаном и ИФ-6 активность НК-клеток увеличивалась уже на 248% по сравнению с исходной. Следовательно, комбинация трансфер фактора, полученного из молозива и биологически активных полисахаридов маннанов и фитиновой кислоты является наиболее активной из всех исследованных к настоящему времени иммунологически активных препаратов.

Причем, еще раз следует подчеркнуть, что исследования данных биологически активных пищевых добавок не выявили сколько-нибудь значимой токсичности далее в тех случаях, когда они применялись в очень высоких концентрациях.

В то же время, большинство из них обладает иммуномодулирующим действием в отличие от препаратов, проявляющих либо исключительно иммуностимулирующее действие, либо только эффект иммуносупрессии. Препараты, обладающие преимущественно иммуностимулирующим действием, могут привести к избыточной активации иммунной системы и ее истощению. Наоборот, иммуносупрессоры могут ослабить иммунитет человека. Что касается трансфер фактора и препаратов, объединяющих трансфер фактор с рассмотренными в книге иммуноактивными веществами, то они действуют именно как иммуномодуляторы.

Основываясь на этих фактах и представлениях, и данных обзора научно-литературных сведений, и был разработан комплексный продукт Трансфер фактор-Плюс, который мы представляем Вашему вниманию.

ЛИТЕРАТУРА

- 1 Tenover FC, McGowan JE. «Reasons for the emergence of antibiotic re-sistance.» *Am JMed Set* 1996; 311(1): 9-16.
- 2 Levy SB. «Antibiotic resistance: an ecological imbalance.» *Ciba Found Symp.* 1997; 207(1-9): 1-9 discussion 9-14.
- 3 Medline Search 1994-1999.
- 4 Tauxe RV. «Emerging Foodborne Diseases: An Evolving Public Health Challenge.» *The National Conference on Emerging Foodborne Pathogens: Implications and Control*, March 24-26m 1997, Alexandria, Virginia, USA *Emerging Infectious Diseases.* 1997; 3(4).
- 5 Alam R «A brief review of the immune system.» *Prim Care.* 1998; Dec. 25(4): 727-38.
- 6 Bock K, Sabin N. *The Road to Immunity.* Pocket Books, New York, 1997, Chp.3.
- 7 Sharon J. *Basic Immunology.* Baltimore: Williams and Wilkins, , 1998.
- 8 Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology.* Fourth Ed. Mosby, London, 1996.
- 9 Woods JA, Davis JM, Smith JA, Nieman DC. «Exercise and cellular innate immune function.» *MedSci Sports Exerc.* 1999; 31(1): 57-66.
- 10 Beilharz MW, McDonald W, Watson MW, Heng J, McGeachie J, Lawson CM. «Low-dose oral type I interferons reduce early virus replication of murine cytomegalovirus in vivo.» *J Interferon Cytokine Res.* 1997; 17(10): 625-30.
- 11 Medzhitov R, Janeway CA. «Innate immune recognition and control of adaptive immune responses.» *Jr Semin Immunol*, 1998; 10(5): 351-3.
- 12 Feizi T. «Carbohydrate recognition systems in innate immunity.» *AdvExpMedBiol*, 1998; 435: 51-4.
- 13 Medzhitov R, Janeway CA. «An ancient system of host defense.» *Jr CurrOpin Immunol*, 1998; 10(1): 12-5.
- 14 Vilmos P, Kurucz E. «Insect immunity: evolutionary roots of the mammalian innate immune system.» *Immunol Lett*, 1998; 62(2): 59-66.
- 15 Janeway CA. «The road less traveled by: the role of innate immunity in the adaptive immune response. Presidential Address to The American Association of Immunologists. Jr. *J Immunol*, 1998; 161(2): 53 4.
- 16 Fearon DT. «Seeking wisdom in innate immunity.» *Nature.* 1997; 388:6640.
- 17 Colaco C. «Acquired wisdom in innate immunity.» *Immunol Today.* 1998; Jan 19(1): 50.
- 18 Matzinger P. «An innate sense of danger.» *Semin Immunol*, 1998; 10:5:399-4 15.

- 19 Hess C, Steiger JU, Schifferli JA. «Complement and its role in immune response.» *Schweiz Med Wochenschr.* 1998; 128(11): 393-9.
- 20 Kimball JW. *Introduction to Immunology.* Macmillan Publishing co., Inc.; New York 1983: 275.
- 21 Hess C, Steiger JU, Schifferli JA. «Complement and its role in immune response.» *Schweiz Med Wochenschr.* 1998; 128(11): 393-9.
- 22 Lachmann PJ, Davies A. «Complement and immunity to viruses.» *Immunological Reviews.* 1997; 159: 69-77.
- 23 Talaro KP, Talaro A. *Foundations in Microbiology, 3rd Ed.,* McGraw-Hill, 1999.
- 24 Lachmann PJ, Davies A. «Complement and immunity to viruses.» *Immunological Reviews.* 1997; 159: 69-77.
- 25 Talaro KP, Talaro A. «Human Natural Killer cells.» *Arch Immunol TherExp (Warsz).* 1998; 46(4): 213-29.
- 26 Toyama Sorimachi N, Koyasu S. «Regulatory mechanisms of NK cell functions» *Nippon Rinsho.* 1999; 57(2): 304-9.
- 27 Whiteside TL, Herberman RB. «Human Natural Killer cells in health and disease.» *Biology and therapeutic potential. Clin Immunother.* 1994; 1(1): 56-66.
- 28 See DM, Khemka P, Sahl L, Bui T, Tilles JG. «The role of Natural Killer cells in viral infections.» *ScandJ Immunol.* 1997; 46(3): 217-24.
- 29 Page CC, Ben Elياهو S. «A role for NK cells in greater susceptibility of young rats to metastatic formation.» *Dev Comp Immunol.* 1999; 23(1): 87-96.
- 30 Shinkai S, Konishi M, Shephard RJ. «Aging and immune response to exercise.» *Can J Physiol Pharmacol.* 1998; 76(5): 562-7.
- 31 Solana R, Alonso MC. «Natural Killer cells in healthy aging.» *PetaJ Exp Gerontol.* 1999; 34(3): 435-43.
- 32 De Gucht V, Fischler B, Demanet C «Immune dysfunction associated with chronic professional stress in nurses.» *Psychiatry Res.* 1999; 85(1): 105-11.
- 33 Hauser CJ, Joshi P, Jones Q, Zhou X, Livingston DH, Lavery RE. «Suppression of Natural Killer cell activity in patients with fracture/soft tissue injury.» *ArchSurg.* 1997; 132(12): 1326-30.
- 34 Solomon GE, Segerstrom SC, Grohr P, Kemeny M, Fahey J. «Shaking up immunity: psychological and immunologic changes after a natural disaster» (see comments] *Psychosom Med.* 1997; 59(2): 114-27.
- 35 Ben Elياهو S, Page CC, Yirmiya R, Shakhar C «Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing Natural Killer cell activity.» *InU Cancer.* 1999; 80(6): 880-8.

- 36 Whiteside TL, Friberg D. «Natural Killer cells and Natural Killer cell activity in chronic fatigue syndrome.» *Am J Med.* 1998; 105:3A, 27S-34S.
- 37 Levine PH, Whiteside TL, Friberg D, Bryant J, Colclough C, Herberman RB. «Dysfunction of Natural Killer activity in a family with chronic fatigue syndrome.» *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 88(1): 96-104.
- 38 Ojo Amaize EA, Conley EJ, Peter JB. «Decreased Natural Killer cell activity is associated with severity of chronic fatigue immune dysfunction syndrome.» *Clin Infect Dis.* 1994; 18 Suppl 1: S157-9.
- 39 Whiteside TL, Herberman RB. «Role of human Natural Killer cells in health and disease.» *ClinDiagnLabImmunol* 1994; 1(2): 125-33.
- 40 Scharton Kersten TM, Sher A. «Role of Natural Killer cells in innate resistance to protozoan infections.» *Curr Opin Immunol.* 1997; 9(1): 44-51.
- 41 Albright JW, Albright JF. «Impaired Natural Killer cell function as a consequence of aging.» *Exp Gerontol*, 1998;33(1-2): 13-25.
- 42 Montecino-Rodriguez E, Dorshkind K. «Thymocyte development in vitro: implications for studies of ageing and thymic involution.» *Mech Ageing Dev.* 1997; 93(1-3): 47-57.
- 43 Hadden JW, Malec PH, Coto J, Hadden EM. «Thymic involution in aging. Prospects for correction.» *Ann NYAcadSci.* 1992; 673(23): 1-9.
- 44 Rose NR. «Thymus function, ageing and autoimmunity.» *Immunol Lett.* 1994; 40(3): 225-30.
- 45 Weir DM, Stewart J. *Immunology*, 8th Ed. Churchill Livingstone, New York, 1997: 261.
- 46 Carroll MC, Prodeus AP. «Linkages of innate and adaptive immunity.» *Curr Opin Immunol.* 1998; 10(1): 36-40
- 47 Hess C, Steiger JU, Schifferli JA. «Complement and its role in immune response.» *Schweiz Med Wochenschr.* 1998; 128(11): 393-9.
- 48 Sakamoto M, Fujisawa Y, Nishioka K. «Physiologic role of the complement system in host defense, disease, and malnutrition.» *Nutrition.* 1998; 14(4): 391-8.
- 49 Kos FJ «Regulation of adaptive immunity by Natural Killer cells.» *Immunol Res*, 1998; 17(3): 303-12.
- 50 Milone MC, Fitzgerald Bocarsly P. «The mannose receptor mediates induction of IFN- α in peripheral blood dendritic cells by enveloped RNA and DNA viruses.» *J Immunol*, 1998; 161(5): 2391-9.
- 51 Halford WP, Veress LA, Cebhardt BM, Carr DJ. «Innate and acquired immunity to herpes simplex virus type 1.» *Virology*, 1997; 236(2): 328-37.

- 52 Medzhitov R, Janeway CA. «Innate immune recognition and control of adaptive immune responses.» *Jr Semin Immunol*, 1998; 10(5): 351-3.
- 53 Brodsky FM, Lem L, Solache A, Bennett EM. «Human pathogen sub version of antigen presentation.» *Immunol Rev*. 1999; 168: 199-215.
- 54 Wurzner R. «Evasion of pathogens by avoiding recognition or eradication by complement, in part via molecular mimicry.» *Mol Immunol*. 1999; 36(4-5): 249-60.
- 55 Scow HF «Pathogen interactions with cytokines and host defense: an overview.» *Vet Immunol Immunopathol* 1998; May, 63(1-2): 139-48.
- 56 Canss R, Limmer A, Sacher T, Arnold B, Hemmerhing CJ. «Autoaggression and tumor rejection: it takes more than self-specific T-cell activation.» *Immunol Rev*. 1999; 169: 263-72.
- 57 Vetvicka V, Thornton BP, Wieman TJ, Ross CD . «Targeting of Natural Killer cells to mammary carcinoma via naturally occurring tumor cell-bound iC3b and beta-glucan-primed CR3 (CD11b/CD118).» *J Immunol*, 1997; 159(2): 599-605. See ref 1-4.
- 58 Vetvicka V, Thornton BP, Wieman TJ, Ross CD . «Targeting of Natural Killer cells to mammary carcinoma via naturally occurring tumor cell- bound iC3b and beta-glucan-primed CR3 (CD11b/CD118).» *J Immunol*. 1997; 159(2): 599-605. See ref 6-8.
- 59 Velders MP, Schreiber H, Kast WM. «Active immunization against cancer cells: impediments and advances.» *Semin Oncol*. 1998; 25(6): 697-706.
- 60 Lawrence HS. «The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin in man.» *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 71: 516.
- 61 Lawrence HS, Borkowsky W. «A new basis for the immunoregulatory activities of transfer factor – an arcane dialect in the language of cells.» *Cell Immunol*. 1983; 82: 102-16.
- 62 Lawrence HS, Borkowsky W. «Transfer Factor current status and future prospects.» *Biotherapy* 1996, 9(1-3), i-S.
- 63 Kirkpatrick CH. «Structural Nature and Functions of Transfer-Factors.» *Annals of The New York Academy of Sciences* 1993, 685, 362-368.
- 64 Kirkpatrick CH. «Peptide Sequences That Are Common to Transfer Factors.» *Xlth International Congress on Transfer Factor*, 1-4 MAR 1999, Monterrey, Mexico.
- 65 Pizza C, Visa D, Boucheix CI, Corrado E. «Effect of in vitro produced transfer factor on the immune response of cancer patients.» *FurJ Can cer*. 1977; 13:917-23.

66 Roda F, Viza D, Pizza C, Mastroberto L, Phillips J, De Vinci C, Barbara L. «Transfer factor for the treatment of HbsAg-positive chronic active hepatitis.» *Proc Soc Exp Med.* 1985; 178: 468-75.

67 Fudenberg HH, Pizza C «Transfer factor 1 993: New frontiers.» *Progress in Drug Res.* 1994; 42: 309-400.

68 Lawrence HS. «The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin in man.» *Proc Soc Lip Biol Med* 1949; 71: 516.

69 Kirkpatrick CH. «Activities and characteristics of Transfer Factors.» *Biotherapy* 1996; 9(1-3): 13-6.

70 Roberts PR, Burney JD, Black KW, Zaloga CP. «Effect of chain length on absorption of biologically active peptides from the gastrointestinal tract.» *Digestion* 1999; 60: 332-7.

71 Pizza C, Viza D. «Transfer Factor in the Era of AIDS.» *Biotherapy* 1996; 9(1-3): ix-x.

72 Viza D. «Aids and Transfer Factor: Myths, Certainties and Realities.» *Biotherapy.* 1996; 9(1-3): 17-26.

73 Fudenberg HH, Pizza C «Transfer factor 1993: New frontiers.» *Progress in Drug Res.* 1994; 42: 309-400.

74 Pizza C, De Vinci C, Fudenberg HH. «Transfer factor in Malignancy.» *Progress in Drug Res.* 1994; 42: 401-421.

75 «Transfer Factor in the Era of AIDS: The Proceedings of the Xth International Symposium on Transfer Factor, 22-24 June 1995, Bologna, Italy.» *Biotherapy.* 1996;9(1-3): 1-185.

76 Navarro-Cruz D, Serrano-Miranda E, Orea-S M, Estrada-Parra S, Teran-Ortiz L, Comez-Vera J, Flores-Sandoval C. «Transfer Factor as a Good Therapeutic Agent in Moderate and Severe Atopic Dermatitis.» *Xlth International Congress on Transfer Factor.* 1-4 MAR 1999, Monterrey, Mexico.

77 Cordero-Miranda MA, Serrano-Miranda E, Flores-Sandoval C, Comez-Veta J, Orea-S M, Correa-Meza B, Ramirez R, Badillo-Flores A, Estrada-Parra S. «Treatment of Atopic Dermatitis with Transfer Factor and Cyclosporin A.» *Xlth international Congress on Transfer Factor,* 1-4 MAR 1999, Monterrey, Mexico.

78 Ondarza R, Chavez R, Serrano E, Correa B, Ramirez R, Estrada-C I, Estrada-Parra S. «Successful Treatment of Neuritis Posherpetca (Caused by Herpes Zoster) with Specific Transfer Factor.» *Xlth International Congress on Transfer Factor,* 1-4 MAR 1999, Monterrey, Mexico.

79 Hana I, Stara J, Boguszakova J, Pekarek J, Ivaskova F. «Transfer Factor (Immodin Sevac) Treatment of Recurrent Anterior

Uveitis B a Retrospective Evaluation after Ten Years.» Xlth International Congress on Transfer Factor, 1-4 MAR 1999, Monterrey, Mexico.

80 Pizza C, De Vinci C, Palareti A, Viza D. «Twenty-five Years of Clinical Experience with Transfer Factor.» Xlth International Congress on Transfer Factor, 1-4 MAR 1999, Monterrey, Mexico.

81 Ayala-de la Cruz MC, Rodriguez-Padilla C, Tamez-Cuerra R. «The Transfer Factor in the Management of a Case of Encephalitis Caused by Coccidioides Immitis.» Xlth International Congress on Transfer Factor, 1-4 MAR 1999, Monterrey, Mexico.

82 Berron R, Almendarez C, Rosiles C. «Suppurative Adenopathy by Salmonella B Treated with Transfer Factor. Case Report.» Xlth International Congress on Transfer Factor, 1-4 MAR 1999, Monterrey, Mexico.

83 Ayala-de la Cruz MC, Rodriguez-Padilla C, Tamez-Cuerra R. «Management of Hypereosinophilia with the Transfer Factor.» Xlth International Congress on Transfer Factor, 1-4 MAR 1999, Monterrey, Mexico.

84 Ayala-de la Cruz MC, Rodriguez-Padilla C, Tamez-Cuerra R. «The Use of Transfer Factor in a Case of Refractive Urinary Tract Infection.» Xlth International Congress on Transfer Factor, 1-4 MAR 1999, Monterrey, Mexico.

85 Ayala-de la Cruz MC, Rodriguez-Padilla C, Tamez-Cuerra R. «Efficacy of the Transfer Factor in the Severely Infected Pediatric Patient.» Xlth International Congress on Transfer Factor, 1-4 MAR 1999, Monterrey, Mexico.

86 Sergio CC. «Experience with Transfer Factor with 60 Patients in ICU.» Xlth International Congress on Transfer Factor, 1-4 MAR 1999, Monterrey, Mexico.

87 Enciso JA, Miranda ES, Comez-Martinez IC, Portuguese-Diaz A, Badillo A, Orea-S M, Comez-Vera J, Flores-Sandoval C, Estrada-Parra S. «Cytokine and Lymphocyte Levels in Extrinsic Asthma Patients Treated with Transfer Factor.» Xlth International Congress on Transfer Factor, 1-4 MAR 1999, Monterrey, Mexico.

88 Wang yuying, Liu Zhenxiang, Shen Li. «TF, Psoriasis and Cytokines.» Xlth International Congress on Transfer Factor, 1-4 MAR 1999, Monterrey, Mexico.

89 Wang Huifang, Zhou Cuanghua, Yu Zhiying, Xu Yonggang, Jiang Jia Kun. «Observation of 26 Senile Cases Treated with P-TFOL.» Xlth International Congress on Transfer Factor, 1-4 MAR 1999, Monterrey, Mexico.

90 Wu hog Xing, Jiang jia Kun. «Clinical Study of P-TFOL Liquid Treating Hepatitis.» Xlth International Congress on Transfer Factor, 1-4 MAR 1999, Monterrey, Mexico.

91 Wang yuying, Liu Zhenxiang, Shen Li. «TF, Psoriasis and Cytokines.» Xlth International Congress on Transfer Factor, 1-4 MAR 1999, Monterrey, Mexico.

92 Personal communication from Drs. Greg Wilson and Gary Paddock.

93 Pizza C, Visa D, Boucheix CI, Corrado E. «Effect of in vitro produced transfer factor on the immune response of cancer pateients.» *Eur J Cancer*. 1977; 13: 917-23.

94 Roda F, Viza D, Pizza C, Mastroberto L, Phillips J, De Vinci C, Barbara L. «Transfer factor for the treatment of HbsAg-positive chronic active hepatitis.» *Proc Soc Exp Med*. 1985; 178: 468-75.

95 Fudenberg HH, Pizza C. «Transfer factor 1 993: New frontiers.» *Progressin Drug Res*. 1994; 42: 309-400.

96 Pizza C, De Vinci C, Palareti A, Viza D. «Twenty-five Years of Clinical Experience with Transfer Factor.» Xlth International Congress on Transfer Factor, 1-4 MAR 1999, Monterrey, Mexico.

97 Pizza C, De Vinci C, Fornarola V, Palareti A, Baricordi O, Viza D. «In vitro studies during long-term oral administration of specific Transfer Factor.» *Biotherapy* 1996; 9(1-3): 175-85.

98 Jones JF, et al. «Oral bovine Transfer Factor (OTF) use in the hyper-IgE syndrome.» *Immunobiology of Transfer Factor*. Academic Press: New York. 1983, pp 26 1-70.

99 Kirkpatrick CH. «Activities and characteristics of Transfer Factors.» *Biotherapy* 1996; 9(1-3): 13-6.

100 Kirkpatrick C H, Hamad AR, Morton LC. «Murine Transfer Factors: dose-response relationships and routes of administration.» *Cell Immunol* 1995; 164(2): 203-6.

101 Wu S, Zhong X. «Observation of the effect of PSTF oral Uquor on the positive tuberculin test reaction.» *Chung Kuo I Hsueh Ko Hsueh Yuan «HsuehPao* 1992; 14(4): 314-6.

102 Kramer ED, Packer RJ, Ginsberg J, Goldman S, Thompson S, Bayer LA, Shen V, Harris R, Khan S, Finlay JL. «Acute neurologic dysfunction associated with high-dose chemotherapy and autologous bone marrow rescue for primary malignant brain tumors.» *Pediatr Neurosurg*, 1997; 27(5): 230-7.

103 Zernikow B, Michel F, Fleischhack C, Bode U. «Accidental iatrogenic intoxications by cytotoxic drugs: error analysis and practical preventive strategies.» *Drug Saf*, 1999; 21(1): 57-74.

- 104 Wilson GB, Paddock CV. «Process for obtaining transfer factor from colostrum transfer factor so obtained and use thereof.» US Patent Number 4816563; Mar. 28, 1989.
- 105 Fudenberg HH. «Transfer Factor: Past, Present and Future.» *Ann Rev Pharm Tox* 1989; 475-516.
- 106 Hanson LA. «Breastfeeding Stimulates the Infant Immune System.» *Science and Medicine*. 1997; 2-11.
- 107 Riodan JM. «The cost of not breastfeeding: a commentary.» *J Hum Lact*. 1997; 13(2): 93-7.
- 108 Davis MK. «Review of the evidence for an association between infant feeding and childhood cancer.» *IntJ Cancer Sup pi*, 1998; 11: 29-33.
- 109 Lawrence HS. «The cellular transfer of cutaneous hypersensitivity to tuberculin in man.» *Proc Soc Exp Biol Med* 1949; 71: 516.
- 110 Kirkpatrick CH. «Activities and characteristics of Transfer Factors.» *Biotherapy* 1996; 9(1-3): 13-6.
- 111 Roberts PR, Burney JD, Black KW, Zaloga CP. «Effect of chain length on absorption of biologically active peptides from the gastrointestinal tract.» *Digestion* 1999; 60: 332-7.
- 112 Hertzler SR, et al. *J Am Diet Assoc* 1996; 96: 243-6.
- 113 Suarez FL, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 589-97.
- 114 Kirkpatrick CH. «Structural Nature and Functions of Transfer-Factors». *Annals of The New York Academy of Sciences* 1993; 685: 362-368.
- 115 Kirkpatrick CH. «Peptide Sequences That Are Common to Transfer Factors». *Xlth International Congress on Transfer Factor*, 1-4 MAR 1999, Monterrey, Mexico.
- 116 Pizza C, Visa D, Boucheix CI, Corrado E. «Effect of in vitro produced transfer factor on the immune response of cancer patients.» *Fur J Cancer*. 1977; 13: 917-23.
- 117 Roda F, Viza D, Pizza C, Mastroberto L, Phillips J, De Vinci C, Barbara L. «Transfer factor for the treatment of HbsAg-positive chronic active hepatitis.» *Proc Soc Exp Med*. 1985; 178: 468-75.
- 118 Bernhisel-Broadhent J, Yolken RH, Sampson HA. «Allergenicity of orally administered immunoglobulin preparations in food-allergic children.» *Pediatrics* 1991; 87(2): 208-14.
- 119 Bernard H, et al. *Int Arch Allergy Immunol*, 1998; 115: 235-44. Docena CH, et al. *Allergy* 1996; 51: 412-6. Wai JM. *Adv Exp Med Biol* 1995; 371B: 879-81. Dean T. *EurJ Clin Nutr* 1995; 49 (Suppl 1): S19-25.

120 Klobasa F, Habe F, Werhahn F. «The absorption of colostral immuno-globulins in newborn piglets. II. Effect of water or glucose solutions on the permeability of the newborn intestine» *Ben Munch TierarzU Wochenschr* 1991; 104: 37-41.

121 Petschow BW, Talhott RD. «Reduction in virus-neutralizing activity of a bovine colostrum immunoglobulin concentrate by gastric acid and digestive enzymes.» *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 1994; 19:228-35.

122 Rump JA, Arndt R, Arnold A, Bendick C, Dichtelmuller H, Franke M, Helm EB, hager H, Kampmann B, Kolb P, et al. «Treatment of diarrhoea in human immunodeficiency virus-infected patients with immunoglobulins from bovine colostrum.» *Clin Investig* 1992; 70: 588-94.

123 Casadevall A, Scharff MD. «Return to the past: the case for antibodybased therapies in infectious diseases.» *Clinical Infectious Diseases* 1995; 21: 150-61.

124 Wawrzynczak EJ. *Antibody Therapy.* Oxford, UK: BIOS Scientific Publishers Limited, 1995, p 9-10.

125 Lonnerdal B, Iyer S. «Lactoferrin: Molecular Structure and Biological Function.» *Annual Reviews in Nutrition* 1995; 15: 93-110.

126 Lonnerdal B, Iyer S. «Lactoferrin: Molecular Structure and Biological Function.» *Annual Reviews in Nutrition* 1995; 15:93-110.

127 Wellinghausen N, Kirchner H, Rink L. «The immunobiology of zinc.» *ImmunolToday* 1997; 18(11): 519-21.

128 Shankar AH, Prasad AS. «Zinc and immune function: the biological basis of altered resistance to infection.» *Am J Clin Nutr* 1998; 68:447S-463 S.

129 Wellinghausen N; Rink L. «The significance of zinc for leukocyte biology.» *JLeukocBwl*, 1998; 64(5): 571-7.

130 Mocchegiani F, Santarelli L, Muzzioli M, Fabris N. «Reversibility of the thymic involution and of age-related peripheral immune dysfunctions by zinc supplementation in old mice.» *IntJ Immunopharmacol.* 1995; 17(9): 703-18.

131 Mocchegiani F, Bulian D, Santarelli L, Tibaldi A, Muzzioli M, Lesnikov V, Pierpaoli W, Fabris N. «The zinc pool is involved in the immunoreconstituting effect of melatonin in pinealectomized mice.» *J Pharma-colExpThen.* 1996; 277:1200-8.

132 Fortes C, Forastiere F, Agabiti N, Fano V, Pacifici R, Virgili F, Piras C, Guidi L, Bartoloni C, Tricerri A, Zuccaro P, Ebrahim S, Perucci CA. «The effect of zinc and vitamin A supplementation on immune response in an older population.» *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 19-26.

133 Lira PI, Ashworth A, Morris SS. «Effect of zinc supplementation on the morbidity, immune function, and growth of low-birth-weight, full-term infants in northeast Brazil.» *AmJ Clin Nutr* 1998; 68: 418S-424S.

134 Coto JA, Hadden EM, Sauro M, Zorn N, Hadden JW. «Interleukin Γ regulates secretion of zinc-thymulin by human thymic epithelial cells and its action on T-lymphocyte proliferation and nuclear protein kinase C.» *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992; 89(16): 7752-6.

135 Barbour EK, Hamadeh SK, Chanem DA, Haddad JJ, Safieh-Carabedian B. «Humoral and cell-mediated immunopotential in vaccinated chicken layers by thymic hormones and zinc.» *Vaccine*. 1998; 16(17): 1650-5.

136 Fabris N, Mocchegiani E, Calli M, Irato L, Lazzarin A, Moroni M. «AIDS, zinc deficiency, and thymic hormone failure.» *JAMA*. 1988 Feb 12; 259(6): 839-40.

137 Mocchegiani F, Ciavattini A, Santarelli L, Tibaldi A, Muzzioli M, Bonazzi P, Ciacconi R, Fabris N, Carzetti CC. «Role of zinc and alpha2 macroglobulin on thymic endocrine activity and on peripheral immune efficiency (Natural Killer activity and interleukin 2) in cervical carcinoma.» *BrJ Cancer* 1999; 79: 244-50.

138 Sprietsma JE. «Zinc-controlled Th1/Th2 switch significantly determines development of diseases.» *Med-Hypotheses*. 1997 Jul; 49(1): 1-14.

139 Kawagishi, H., R. Inagaki, et al. «Fractionation and antitumor activity of the water-insoluble residue of *Agaricus blazei* fruiting bodies.» *CarbohydrRes* 1989, 186(2): 267-73.

140 Mizuno, M, Minato K, et al. «Anti-tumor polysaccharide from the mycelium of liquid-cultured *Agaricus blazei* mill.» *Biochem Mol Biol Int* 1999, 47(4): 707-14.

141 Fujimiya, Y, Suzuki Y, et al. «Selective tumoricidal effect of soluble proteoglycan extracted from the basidiomycete, *Agaricus blazei* Murill, mediated via natural killer cell activation and apoptosis» *Cancer Immunol Immunother* 1998; 46(3): 147-59.

142 Ebina, T, Fujimiya Y «Antitumor effect of a peptide-glucan preparation extracted from *Agaricus blazei* in a double-grafted tumor system in mice.» *Biotherapy* 1998; 11(4): 259-65.

143 Fujimiya, Y, Suzuki Y, et al. «Tumor-specific cytotoxic and immunopotentiating effects of relatively low molecular weight products derived from the basidiomycete, *Agaricus blazei* Murill.» *Anticancer Res* 1999; 19(1A): 113-8.

144 Fujimiya, Y, Suzuki Y, et al. «Selective tumoricidal effect of soluble proteoglycan extracted from the basidiomycete, *Agaricus blazei* Murill, mediated via natural killer cell activation and apoptosis.» *Cancer Immunol Immunother* 1998; 46(3): 147-59.

145 Ito H, Shimura K, et al. «Antitumor effects of a new polysaccharide-protein complex (ATOM) prepared from *Agaricus blazei* (Iwade strain 101) «Himematsutake» and its mechanisms in tumor-bearing mice.» *Anticancer Res* 1997; 17(1A): 277-84.

146 Graybill JR, Bocanegra R, Najvar LK, Loebenberg D, Luther MF. «Granulocyte colony stimulating factor and azole antifungal therapy in murine aspergillosis: role of immune suppression.» *Antimicrob Agents Chemother*. 1998, 42 (10): 2467-73.

147 Itoh H, Ito H, et al. «Inhibitory action of a (1->6)-beta-D-glucan-protein complex (F III-2-b) isolated from *Agaricus blazei* Murill («himematsutake») on Meth A fibrosarcoma-bearing mice and its antitumor mechanism.» *Jpn J Pharmacol* 1994; 66(2): 265-71.

148 Zhu JS, Halpern CM, Jones K. «The scientific rediscovery of an ancient Chinese herbal medicine: *Cordyceps sinensis*: part I.» *J Altern Complement Med*, 1998; 4(3): 289-303.

149 Zhu JS, Halpern CM Jones K. «The scientific rediscovery of a precious ancient Chinese herbal regimen: *Cordyceps sinensis*: part II.» *J Altern Complement Med*. 1998; 4(4): 429-457.

150 Yamaguchi N, Yoshida J, Ren U, Chen H, Miyazawa Y, Fujii Y, Huang YX, Takamura S, Suzuki S, Koshimura S, et al. «Augmentation of various immune reactivities of tumor-bearing hosts with an extract of *Cordyceps sinensis*.» *Biotherapy*. 1990; 2(3): 199-205.

151 Manahe N, Sugimoto M, Azuma Y, Taketomo N, Yamashita A, Tsuboi H, Tsunoo A, Kinjo N, Nian Lai H, Miyamoto H. «Effects of the mycelial extract of cultured *Cordyceps sinensis* on in vivo hepatic energy metabolism in the mouse.» *Jpn J Pharmacol*. 1996; Jan, 70(1); 85-8.

152 Zhu JS, Halpern CM Jones K. «The scientific rediscovery of a precious ancient Chinese herbal regimen: *Cordyceps sinensis*: part II.» *J Altern Complement Med*. 1998; 4(4): 429-457.

153 Liu P, Zhu I, Huang Y, Liu C. «Influence of *Cordyceps sinensis* (Berk.) Sacc. and rat serum containing same medicine on IL-1, IEN and TNF produced by rat Kupffer cells» *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih*. 1996; 21(6): 367-9, 384.

154 Chen YJ, Shiao MS, Lee SS, Wang SY. «Effect of *Cordyceps sinensis* on the proliferation and differentiation of human leukemic U937 cells.» *Life Sci*, 1997; 60(25): 2349-59.

- 155 Cheng Q. «Effect of cordyceps sinensis on cellular immunity in rats with chronic renal insufficiency.» *Chung Hual Hsueh Tsa Chih (Taipei)*, 1992; 72(1): 27-9; 63.
- 156 Chen CZ, Chen CL, Sun T, Hsieh CC, Henshall JM. «Effects of Cordyceps sinensis on murine T lymphocyte subsets.» *Chin Med J (Engl)*. 1991; 104(1): 4-8.
- 157 Xu RH, Peng XE, Chen CZ, Chen CL. «Effects of cordyceps sinensis on Natural Killer activity and colony formation of B16 melanoma.» *Chin Med J (Engl)*. 1992; 105(2): 97-101.
- 158 Liu C, Lu S, Ji MR. «Effects of Cordyceps sinensis (CS) on in vitro Natural Killer cells.» *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih*. 1992; 12(5): 267-9, 259.
- 159 Zhou DH, Lin UZ. «Effect of Jinshuibao capsule on the immunological function of 36 patients with advanced cancer.» *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih*, 1995, 15:8,476-8.
- 160 Chiu JH; Jo CH; Wu LH; Lui WY; Wu CW; Shiao MS; Hong CY. «Cordyceps sinensis increases the expression of major histocompatibility complex class II antigens on human hepatoma cell line HA22T/VCH cells.» *Am J Chin Med*, 1998; 26(2): 159-70.
- 161 Yamaguchi N, Yoshida J, Ren U, Chen H, Miyazawa Y, Fujii Y, Huang YX, Takamura S, Suzuki S, Koshimura S, et al. «Augmentation of various immune reactivities of tumor-bearing hosts with an extract of Cordyceps sinensis.» *Biotherapy*, 1990; 2(3): 199-205.
- 162 Yoshida J, Takamura S, Yamaguchi N, Ren U, Chen H, Koshimura S, Suzuki S. «Antitumor activity of an extract of Cordyceps sinensis (Berk.) Sacc. against murine tumor cell lines.» *Jpn J Exp Med*, 1989; 59(4): 157-61.
- 163 Chiu JH; Jo CH; Wu LH; Lui WY; Wu CW; Shiao MS; Hong CY. «Cordyceps sinensis increases the expression of major histocompatibility complex class II antigens on human hepatoma cell line HA22T/VCH cells.» *Am J Chin Med*, 1998; 26(2): 159-70.
- 164 Yamaguchi N, Yoshida J, Ren U, Chen H, Miyazawa Y, Fujii Y, Huang YX, Takamura S, Suzuki S, Koshimura S, et al. «Augmentation of various immune reactivities of tumor-bearing hosts with an extract of Cordyceps sinensis.» *Biotherapy*, 1990; 2(3): 199-205.
- 165 Yoshida J, Takamura S, Yamaguchi N, Ren U, Chen H, Koshimura S, Suzuki S. «Antitumor activity of an extract of Cordyceps sinensis (Berk.) Sacc. against murine tumor cell lines.» *Jpn J Exp Med*, 1989; 59(4): 157-61.

- 166 Chen YJ, Shiao MS, Lee SS, Wang SY. «Effect of Cordyceps sinensis on the proliferation and differentiation of human leukemic U937 cells.» *Life Sci*, 1997; 60(25): 2349-59.
- 167 Xu RH, Peng XE, Chen CZ, Chen CL. «Effects of cordyceps sinensis on Natural Killer activity and colony formation of B16 melanoma.» *Chin Med J(Engl)*. 1992; 105(2): 97-101.
- 168 Chen CZ, Chen CL, Sun T, Hsieh CC, Henshall JM. «Effects of Cordyceps sinensis on murine T lymphocyte subsets.» *Chin Med J (Engl)*. 1991; 104(1): 4-8.
- 169 Zhu XY, Yu HY. «Immunosuppressive effect of cultured Cordyceps sinensis on cellular immune response.» *Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih*, 1990; 10(8): 485-7,454.
- 170 Chen JR, Yen JH, Lin CC, Tsai WJ, Uiu WJ, Tsai JJ, Uin SF, Liu HW. «The effects of Chinese herbs on improving survival and inhibiting anti-DNA antibody production in lupus mice.» *Am J Chin Med*, 1993; 21(3-4): 257-62.
- 171 Kuo YC, Tsai WJ, Shiao MS, Chen CE, Lin CY. «Cordyceps sinensis as an immunomodulatory agent.» *Am J Chin Med*. 1999; 24(2): 111-25.
- 172 Yamaguchi N, Yoshida J, Ren U, Chen H, Miyazawa Y, Fujii Y, Huang YX, Takamura S, Suzuki S, Koshimura S, et al. «Augmentation of various immune reactivities of tumor-bearing hosts with an extract of Cordyceps sinensis.» *Biotherapy*, 1990; 2(3): 199-205.
- 173 Zhou U, Yang W, Xu Y, Zhu Q, Ma Z, Zhu T, Ce X, Gao J. «Short-term curative effect of cultured Cordyceps sinensis (Berk.) Sacc. Mycelia in chronic hepatitis B.» *Chung Kuo Chung Yao Tsa Chih*. 1990; 15(1): 53-5, 65.
- 174 Li US, Zheng F, Liu ZH. «Experimental study on effect of Cordyceps sinensis in ameliorating aminoglycoside induced nephrotoxicity.» *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih*. 1996; Dec. 16(12): 733-7.
- 175 Tian J, Chen XM, Li US. «Effects of Cordyceps sinensis, rhubarb and serum renotropin on tubular epithelial cell growth.» *Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih*. 1991; 11(9): 547-9, 518.
- 176 Zhen F, Tian J, Li US. «Mechanisms and therapeutic effect of Cordyceps sinensis (CS) on aminoglycoside induced acute renal failure (ARE) in rats.» *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih*. 1992; 12(5): 288-91, 262.
- 177 Zhao X, Li L. «Cordyceps sinensis in protection of the kidney from cyclosporine A nephrotoxicity.» *Chung Hua I Hsueh Tsa Chih*. 1993; 73(7): 410-2, 447.

- 178 Xu F, Huang JB, Jiang U, Xu J, Mi J. «Amelioration of cyclosporin nephrotoxicity by *Cordyceps sinensis* in kidney-transplanted recipients.» [letter] *Nephrol Dial Transplant*. 1995; 10(1): 142-3.
- 179 Bao ZD, Wu ZC, Zheng F. «Amelioration of aminoglycoside nephrotoxicity by *Cordyceps sinensis* in old patients.» *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih*. 1994; 14(5): 271-3, 259.
- 180 Bohn JA, BeMiller JN. «(1 β -3)-b-D-Glucan as biological response modifiers: a review of structure functional activity relationships.» *Carbohydrate Polymers* 1995; 28: 3-14.
- 181 Li US, Zheng F, Liu ZH. «Experimental study on effect of *Cordyceps sinensis* in ameliorating aminoglycoside induced nephrotoxicity.» *Chung Kuo Chung Hsi I Chieh Ho Tsa Chih*. 1996; Dec. 16(12): 733-7.
- 182 Medzhitov R, Janeway CA. «Innate immune recognition and control of adaptive immune responses.» *JrSemin Immunol*, 1998; 10(5): 351-3.
- 183 Feizi T. «Carbohydrate recognition systems in innate immunity.» *Adv ExpMedBiol*, 1998; 435: 51-4.
- 184 Bohn JA, BeMiller JN. «(1 β -3)-b-D-Glucan as biological response modifiers: a review of structure functional activity relationships.» *Carbohydrate Polymers* 1995; 28: 3-14.
- 185 Goldman RC. «Biological Response Modification by b-D-Glucans.» *Ann Reports Med Chem*. 1995; 30: 129-138.
- 186 Diller IC, Mankowski ZT, Fisher ME. «The effects of yeast polysaccharides on mouse tumors.» *Cancer Res*. 1963, 23:201.
- 187 Ross CD, Vetvicka V, Yan J, Xia Y, Vetvickova J. «Therapeutic intervention with complement and beta-glucan in cancer.» *Immunopharmacology*. 1999, 42(1-3): 61-74.
- 188 an J, Vetvicka V, Xia Y, Coxon A, Carroll MC, Mayadas TN, Ross CD. «Beta-glucan, a «specific» biologic response modifier that uses antibodies to target tumors for cytotoxic recognition by leukocyte complement receptor type 3 (CD11b/CD18).» *Jimmunol* 1999; 163(6): 3045-52.
- 189 Vetvicka V, Hanikyrova M, Vetvickova J, Ross CD. «Regulation of CR3 (CD11b/CD18)-dependent Natural Killer (NK) cell cytotoxicity by tumour target cell MHC class I molecules.» *Clin Exp Immunol*. 1999; 115(2): 229-35.
- 190 Xia Y, Vetvicka V, Yan J, Hanikyrova M, Mayadas T, Ross CD. «The beta-glucan-binding Lectin site of mouse CR3 (CD11b/CD 18) and its function in generating a primed state of the receptor that mediates cytotoxic activation in response to iC3b-opsonized target cells.» *J Immunol*. 1999; 162(4): 228, 1-90.

- 191 Xia Y, Ros's CD. «Generation of recombinant fragments of CD11b expressing the functional beta-glucan-binding lectin site of CR3 (CD11b/CD18).» *J Immunol.* 1999; 162(12): 7285-93.
- 192 Bowles AP Jr., Perkins F. «Long-term remission of malignant brain tumors after intracranial infection: a report of four cases.» *Neurosurgery.* 1999; Mar. 44(3): 636-42 discussion 642-3.
- 193 Hoffman OA, Olson EJ, Limper AH. «Fungal beta-glucans modulate macrophage release of tumor necrosis factor-alpha in response to bacterial lipopolysaccharide.» *Immunol Lett,* 1993; 37(1): 19-25.
- 194 «Anti-infective effect of poly-beta 1-6-glucotriosyl-beta 1-3-glucopyranose glucan in vivo.» Onderdonk AB, Cisneros RU, Hinkson P, Ostroff C. *Infect Immun,* 1992; 60(4): 1642-7.
- 195 Dellinger EP Babineau TJ, Bleiher P, Kaiser AB, Seibert GB, Postier RC, Vogel SB, Norman J, Kaufman D, Calandiuk S, Condon RE. «Effect of PGC-glucan on the rate of serious postoperative infection or death observed after high-risk gastrointestinal operations.» *Betafectin Gastrointestinal Study Group. ArchSurg.* 1999; 134(9) 977-83.
- 196 Suzuki I; Tanaka H; Kinoshita A; Oikawa S; Osawa M; Yadomae T. «Effect of orally administered beta-glucan on macrophage function in mice. *J Immunopharmacol* 1990; 12(6): 675-84.
- 197 Wasser SP; Weis AL. «Therapeutic effects of substances occurring in higher Basidiomycetes mushrooms: a modern perspective.» *Crit Rev Immunol,* 1999; 19(1): 65-96.
- 198 Chang R. «Functional properties of edible mushrooms.» *Nutr Rev.* 1996; 54(11 Pt2): S91-3.
- 199 Nanha H; Kuroda H. «Antitumor mechanisms of orally administered shiitake fruit bodies.» *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1987; 35(6): 2459-64.
- 200 Nanba H, Mon K, Toyomasu T, Kuroda H. «The action of shiitake (*Lentinus edodes*) fruit bodies orally administered to mice.» *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1987; 35(6): 2453-8.
- 201 Jong SC, Birmingham JM. «Medicinal and therapeutic value of the shiitake mushroom.» *Adv Appl Microbiol,* 1993; 39: 153-84.
- 202 Chang R. «Functional properties of edible mushrooms.» *Nutr Rev.* 1996; 54(11 Pt2): S91-3.
- 203 Hishida I; Nanba H; Kuroda H. «Antitumor activity exhibited by orally administered extract from fruit body of *Grifola frondosa* (maitake).» *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1988; 36(5): 1819-27.

- 204 Nanba H, Hamaguchi A, Kuroda H. «The chemical structure of an antitumor polysaccharide in fruit bodies of *Crifola frondosa* (maitake).» *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1987;35(3): 1162-8.
- 205 Adachi K; Nanba H; Kuroda H. «Potentiation of host-mediated antitumor activity in mice by beta-glucan obtained from *Crifola frondosa* (maitake).» *Chem Pharm Bull (Tokyo)*, 1987, 35(1), 262-70.
- 206 Nanba H. «Activity of maitake D -fraction to inhibit carcinogenesis and metastasis.» *Ann N Y Acad Sci*, 1995, 768: 243-5.
- 207 Nanha H; Kubo K. «Effect of Maitake D-fraction on cancer prevention.» *Ann N Y Acad Sci*, 1997; 833: 204-7.
- 208 Estrada A; Yun C-H; Van Kessel A; Li B; Hauta S; Uaarveld B. «Im- munoregulatory Activities of Oat b-Clucan In vitro and In vivo.» *Micro-bial Immunol* 1997; 41(12): 991-998.
- 209 Fogleman RW, Shellenberger TF, Balmer ME, Carpenter RH, McAnalley BH. «Subchronic oral administration of acemannan in the rat and dog.» *VetHumToxicol*. 1992, 34(2): 144-7.
- 210 Zhang U, Tizard JR. «Activation of a mouse macrophage cell line by acemannan: the major carbohydrate fraction from *Aloe vera* gel.» *Immunopharmacology*. 1996; 35(2): 119-28.
- 211 Stuart RW, Lefkowitz DL, Lincoln JA, Howard K, Celderman MP, Lefkowitz SS. «Upregulation of phagocytosis and candidicidal activity of macrophages exposed to the immunostimulant acemannan.» *J Immunopharmacol*. 1997; 19(2): 75-82.
- 212 Roberts DB, Travis EU. «Acemannan-containing wound dressing gel reduces radiation-induced skin reactions in C3H mice.» *J Radiat Oncol BiolPhys*. 1995, 32(4): 1047-52.
- 213 Egger SF, Brown CS, Kelsey US, Yates KM, Rosenberg U, Talmadge JE. «Hematopoietic augmentation by a beta-(1,4)-linked mannan. *Cancer Immunol Immunother*. 1996,43(4), 195-205.
- 214 King GK, Yates KM, Greenlee PC, Pierce KR, Ford CR, McAnalley BH, Tizard JR. «The effect of Acemannan Immunostimulant in combination with surgery and radiation therapy on spontaneous canine and feline fibrosarcomas.» *JAmAnimHospAssoc*. 1995, 31(5): 439-47.
- 215 Womble D, Helderman JH. «The impact of acemannan on the generation and function of cytotoxic T-lymphocytes.» *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 1992, 14(1-2): 63-77.
- 216 Zhang U, Tizard JR. «Activation of a mouse macrophage cell line by acemannan: the major carbohydrate fraction from *Aloe vera* gel.» *Immunopharmacology*. 1996; 35(2): 119-28.

217 Stuart RW, Lefkowitz DL, Lincoln JA, Howard K, Celderman MP, Lefkowitz SS. «Upregulation of phagocytosis and candidicidal activity of macrophages exposed to the immunostimulant acemannan.» *Int J Immunopharmacol* 1997; 19(2): 75-82.

218 Womble D, Helderman JH. «The impact of acemannan on the generation and function of cytotoxic T-lymphocytes.» *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1992, 14(1-2): 63-77.

219 Harris C, Pierce K, King C, Yates KM, Hall J, Tizard I. «Efficacy of acemannan in treatment of canine and feline spontaneous neoplasms.» *MolBiother*. 1991, 3(4). 207-13.

220 Yates KM, Rosenberg U, Harris CK, Bronstad DC, King CK, Biehle CA, Walker B, Ford CR, Hall JE, Tizard JR. «Pilot study of the effect of acemannan in cats infected with feline immunodeficiency virus.» *VetImmunol-Immunopathol* 1992, 35(1-2), 177-89.

221 Ramamoorthy U, Kemp MC, Tizard JR. «Acemannan, a beta-(1,4)-acetylated mannan, induces nitric oxide production in macrophage cell line RAW 264.7.» *Mol Pharmacol* 1996; 50(4): 878-84.

222 Shartna JM, Karaca K, Pertile T. «Virus-induced immunosuppression in chickens.» *Poult Set* 1994, 73(7): 1082-6.

223 Yates KM, Rosenberg U, Harris CK, Bronstad DC, King CK, Biehle CA, Walker B, Ford CR, Hall JE, Tizard JR. «Pilot study of the effect of acemannan in cats infected with feline immunodeficiency virus.» *Vet-Immunol-Immunopathol* 1992, 35(1-2): 177-89.

224 Vlietinck AJ, De-Bruyne T, Apers S, Pieters LA. «Plant-derived leading compounds for chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection.» *PlantaMed*. 1998, 64(2), 97-109.

225 Montaner JS, Gill J, Singer J, Rahoud I, Arseneau R, McLean BD, Schechter MT, Ruedy J. «Double-blind placebo-controlled pilot trial of acemannan in advanced human immunodeficiency virus disease.» *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1996, 12(2): 153-7.

226 Azghani AO, Williams I, Holiday DB, Johnson AR. «A beta-linked mannan inhibits adherence of *Pseudomonas aeruginosa* to human lung epithelial cells.» *Glycobiology*. 1995; 5(1): 39-44.

227 Chinnah AD, Baig MA, Tizard IR, Kemp MC. «Antigen dependent adjuvant activity of a polydispersed beta-(1,4)-linked acetylated mannan (acemannan).» *Vaccine*. 1992, 10(8): 551-7.

228 Usinger WR. «A comparison of antibody responses to veterinary vaccine antigens potentiated by different adjuvants.» *Vaccine*. 1997, 15(17-18), 1902-7.

- 229 Lissoni P; Ciani U; Zerbini S; Trabattoni P; Rovelli E. «Biotherapy with the pineal immunomodulating hormone melatonin versus melatonin plus aloe vera in untreatable advanced solid neoplasms.» *Nat Immun.* 1998, 16:1: 27-33.
- 230 Fogleman RW, Shellenberger TF, Balmer ME, Carpenter RH, McAnalley BH. «Subchronic oral administration of acemannan in the rat and dog.» *VetHumToxicol* 1992, 34(2): 144-7.
- 231 Montaner JS, Gill J, Singer J, Rahoud I, Arseneau R, McLean BD, Schechter MT, Ruedy J. «Double-blind placebo-controlled pilot trial of acemannan in advanced human immunodeficiency virus disease.» *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996, 12(2): 153-7.
- 232 Fogleman RW, Chapdelaine JM, Carpenter RH, McAnalley BH. «Toxicologic evaluation of injectable acemannan in the mouse, rat and dog.» *VetHumToxicol* 1992, 34(3), 20 1-5.
- 233 Kahlon JB, Kemp MC, Yawei N, Carpenter RH, Shannon WM, McAnalley BH. «In vitro evaluation of the synergistic antiviral effects of acemannan in combination with azidothymidine and acyclovir.» *Mol Biother.* 1991, 3(4), 214-23.
- 234 Shamsuddin AM; Vucenik I; Cole KE. «JP6: a novel anti-cancer agent.» *Life Sci*, 1997, 61:4, 343-54.
- 235 Vucenik I; Yang CY; Shamsuddin AM. «Comparison of pure inositol hexaphosphate and high-bran diet in the prevention of DMBA-induced rat mammary carcinogenesis.» *Nutr Cancer*, 1997, 28:1, 7-13.
- 236 Shamsuddin AM; Vucenik I; Cole KE. «IP6: a novel anti-cancer agent.» *Life Sci*, 1997, 61:4, 343-54.
- 237 Shamsuddin AM. «Inositol phosphates have novel anticancer function.» *I Nutr*, 1995, 125:3 Suppl, 725S-732S.
- 238 Vucenik I, Tantivejkul K, Zhang ZS, Cole KE, Saied I, Shamsuddin AM. «IP6 in treatment of liver cancer. I. IP6 inhibits growth and reverses transformed phenotype in HepC2 human liver cancer cell line.» *Anticancer Res*, 1998; 18:6A: 4083-90.
- 239 Vucenik I; Zhang ZS; Shamsuddin AM. «IP6 in treatment of liver cancer. II. Intra-tumoral injection of IP6 regresses pre-existing human liver cancer xenotransplanted in nude mice.» *Anticancer Res*, 1998, 18:6A, 409 1-6.
- 240 Vucenik I; Sakamoto K; Bansal M; Shamsuddin AM. «Inhibition of rat mammary carcinogenesis by inositol hexaphosphate (phytic acid). A pilot study.» *Cancer Lett*, 1993; Dec, 75(2): 95-102.
- 241 Shamsuddin AM; Yang GY. «Inositol hexaphosphate inhibits growth and induces differentiation of PC-3 human prostate cancer cells.» *Carcinogenesis*, 1995; 16(8): 1975-9.

242 Shamsuddin AM; Flsayed AM; Ullah A. «Suppression of large intestinal cancer in F344 rats by inositol hexaphosphate.» *Carcinogenesis*, 1988 Apr, 9(4): 577-80.

243 Yang CY; Shamsuddin AM. «IP6-induced growth inhibition and differentiation of HT-29 human colon cancer cells: involvement of intracellular inositol phosphates.» *Anticancer Res*. 1995, 15:6B: 2479-87.

244 Sakamoto K; Venkatraman C; Shamsuddin. «Growth inhibition and differentiation of HT-29 cells in vitro by inositol hexaphosphate (phytic acid).» *Carcinogenesis*, 1993, 14(9): 1815-9.

245 Shamsuddin AM; Yang GY; Vucenik I. «Novel anti-cancer functions of IP6: growth inhibition and differentiation of human mammary cancer cell lines in vitro.» *Anticancer Res*, 1996, 16:6A, 3287-92.

246 Shamsuddin AM. «Reduction of cell proliferation and enhancement of NK-cell activity.» United States Patent 5,082,833; Jan 21, 1992.

247 Shamsuddin AM. «Inositol phosphates have novel anticancer function.» *J Nutr*, 1995, 125:3 Suppl, 725S-732S.

248 Vucenik I; Sakamoto K; Bansal M; Shamsuddin AM. «Inhibition of rat mammary carcinogenesis by inositol hexaphosphate (phytic acid). A pilot study.» *Cancer Lett*, 1993; Dec, 75(2): 95-102.

249 Vucenik I; Yang CY; Shamsuddin AM. «Inositol hexaphosphate and inositol inhibit DMBA-induced rat mammary cancer. *Carcinogenesis*, 1995, 16:5, 1055-8.

250 Vucenik I; Shamsuddin AM. «[3H]inositol hexaphosphate (phytic acid) is rapidly absorbed and metabolized by murine and human malignant cells in vitro.» *J Nutr*, 1994, 124:6, 86 1-8.

251 Saied IT; Shamsuddin AM. «Up-regulation of the tumor suppressor gene p53 and WAF1 gene expression by IP6 in HT-29 human colon carcinoma cell line.» *Anticancer Res*, 1998, 18:3A, 1479-84.

252 Huang C; Ma WY; Hecht SS; Dong Z. «Inositol hexaphosphate inhibits cell transformation and activator protein 1 activation by targeting phosphatidylinositol-3' kinase.» *Cancer Res*, 1997, 57(14): 28 73-8.

253 Vucenik I, Tantivejkul K, Zhang ZS, Cole KE, Saied I, Shamsuddin AM. «IP6 in treatment of liver cancer. I. IP6 inhibits growth and reverses transformed phenotype in HepC2 human liver cancer cell line.» *Anticancer Res*, 1998; 18:6A: 4083-90.

254 Vucenik I; Zhang ZS; Shamsuddin AM. «IP6 in treatment of liver cancer. II. Intra-tumoral injection of IP6 regresses pre-existing human liver cancer xenotransplanted in nude mice.» *Anticancer Res*, 1998, 18:6A, 409 1-6.

255 Visioli F, Galli C «Oleuropein protects low density lipoprotein from oxidation.» *Life Sci* 1994; 55(24): 1965-71.

256 Visioli F, Bellomo G, Galli C. «Oleuropein (ester of elenolic acid and 3,4-dihydroxy-phenylethanol (hydroxytyrosol)) Free radical-scavenging properties of olive oil polyphenols.» *Biochem Biophys Res Commun*. 1998, 247(1):60-4.

257 Caruso D, Berra B, et al. «Effect of virgin olive oil phenolic compounds on in vitro oxidation of human low density lipoproteins.» *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1999; 9(3): 102-7.

258 Owen RW, Mier W, Giacosa A, Hull WE, Spiegelhalter B, Bartsch H. «Phenolic compounds and squalene in olive oils: the concentration and antioxidant potential of total phenols, simple phenols, secoiridoids, lignans and squalene.» *Food Chem Toxicol* 2000, 38(8): 647-59.

259 Manna C Delia Ragione F, Cucciolla V, Borriello A, D'Angelo S, Gal-letti P, Zappia V. «Biological effects of hydroxytyrosol, a polyphenol from olive oil endowed with antioxidant activity.» *Adv Exp Med Biol* 1999, 472(-HD-): 115-30.

260 Salami M, Galli C, De Angelis L, Visioli F. «Formation of F2-isoprostanes in oxidized low density lipoprotein: inhibitory effect of hydroxytyrosol.» *Pharmacol Res* 1995 , 31(5):275-9.

261 Wiseman SA, Mathot JN, de Fouw NJ, Tijburg LB. «Dietary non-tocopherol antioxidants present in extra virgin olive oil increase the resistance of low density lipoproteins to oxidation in rabbits.» *Atherosclerosis* 1996 , 120(1-2): 15-23.

262 Coni E, Di Benedetto R, et al. «Protective effect of oleuropein, an olive oil biophenol, on low density lipoprotein oxidizability in rabbits.» *Lipids* 1999; 35(1): 45-54.

263 Bisignano G, Tomaino A, et al. «On the in-vitro antimicrobial activity of oleuropein and hydroxytyrosol» *J Pharm Pharmacol* 1999; 51(8): 971-4.

264 Kiechl S, Egger G, Mayr M, Wiedermann CJ, Bonora E, Oberhollenzer F, Muggeo M, Xu Q, Wick G, Poewe W, Willeit J. «Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from a large population study.» *Circulation* 2001; Feb. 27; 103(8): 1064-70.

265 Fleming HP, Walter WM Jr., et al. «Antimicrobial properties of oleuropein and products of its hydrolysis from green olives.» *Appl Microbiol* 1973; 26(5): 777-82.

266 Juven B, Henis Y, et al. «Studies on the mechanism of the antimicrobial action of oleuropein. *J Appl Bacteriol* 1972; 35(4): 559-67. Petkov V, Manolov P. «Pharmacological analysis of the iridoid oleuropein.» *Arzneimittelforschung* 1972; 22(9): 1476-86.

267 Petkov V, Manolov P. «Pharmacological analysis of the iridoid oleuropein.» *Arzneimittelforschung* 1972; 22(9): 1476-86.

268 Walter W, Fleming Jr HP, et al. «Preparation of antimicrobial compounds by hydrolysis of oleuropein from green olives.» *Appl Microbiol* 1973; 26(5): 773-6.

269 Tassou CC, Nychas GJ, et al. «Effect of phenolic compounds and oleuropein on the germination of *Bacillus cereus* T spores.» *Biotechnol Appl Biochem* 1991; 31 (2): 231-7.

270 Tranter H S, Tassou SC, et al. «The effect of the olive phenolic compound, oleuropein, on growth and enterotoxin B production by *Staphylococcus aureus*.» *J Appl Bacteriol* 1993; 74(3): 253-9.

271 Visioli F, Bellosta S, et al. «Oleuropein, the bitter principle of olives, enhances nitric oxide production by mouse macrophages.» *Life Sci* 1998; 62(6): 541-6.

272 Elliott GA, Buthala DA, DeYoung EN. «Preliminary safety studies with calcium elenolate, an antiviral agent.» *Antimicrob Agents Chemother* 1969; 9(-HD-): 173-6.

273 Renis HE. «In vitro antiviral activity of calcium elenolate.» *Antimicrob Agents Chemother* 1969, 9(-HD-): 167-72.

274 Soret MG. «Antiviral activity of calcium elenolate on parainfluenza infection of hamsters.» *Antimicrob Agents Chemother* 1969; 9(-HD-):160-6.

275 Hirschman SZ. «Inactivation of DNA polymerases of murine leukaemia viruses by calcium elenolate.» *Nat New Biol* 1972; 238(87):277-9.

276 Renis HE. «Influenza virus infection of hamsters. A model for evaluating antiviral drugs» *Arch Virol* 1977, 54(1-2):85-93.

277 Renis HE. «In vitro antiviral activity of calcium elenolate.» *Antimicrob Agents Chemother* 1969; 9(-HD-); 167-72.

278 de la Puerta R, Ruiz Gutierrez V, Hoult JR. «Inhibition of leukocyte 5-lipoxygenase by phenolics from virgin olive oil.» *Biochem Pharmacol* 1999; 57(4):445-9.

279 de la Puerta R, Ruiz Gutierrez V, Hoult JR. «Inhibition of leukocyte 5-lipoxygenase by phenolics from virgin olive oil.» *Biochem Pharmacol* 1999, 57(4):445-9.

280 «Inhibition of leukocyte leukotriene B4 production by an olive oil-derived phenol identified by mass-spectrometry.» Petroni A, Blasevich M, Papini N, Salami M, Sala A, Galli C *Thromb Res* 1997, 87(3):315-22.

281 Kohyama N, Nagata T, et al. «Inhibition of arachidonate lipoxygenase activities by 2-(3,4-dihydroxyphenyl) ethanol, a phenolic compound from olives.» *Biosci Biotechnol Biochem* 1997; 61(2): 347-50.

- 282 Owen RW, Giacosa A, Hull WE, Haubner R, Spiegelhalter B, Bartsch H. «The antioxidant/anticancer potential of phenolic compounds isolated from olive oil.» *Ear J Cancer* 2000; 36(10): 1235-47.
- 283 «Inhibition of peroxynitrite dependent DNA base modification and tyrosine nitration by the extra virgin olive oil-derived antioxidant hydroxytyrosol.» Deiana M, Aruoma OI, Bianchi ML, Spencer JP, Kaur H, Halliwell B, Aeschbach R, Banni S, Dessi MA, Corongiu FP. *Free Radic BiolMed* 1999, 26(5-6):762-9.
- 284 Manna C, Galletti P, Maisto G, Cucciolla V, D'Angelo S, Zappia V. «Transport mechanism and metabolism of olive oil hydroxytyrosol in Caco-2 cells.» *FEBS Lett* 2000; 470(3):341-4.
- 285 Visioli F, Galli C, Bornet F, Mattei A, Patelli R, Galli G, Caruso D. «Olive oil phenolics are dose-dependently absorbed in humans.» *FEBS Lett* 2000; 468(2-3): 159-60.
- 286 de la Puerta R, Ruiz Gutierrez V, Hoult JR. «Inhibition of leukocyte 5-lipoxygenase by phenolics from virgin olive oil.» *Biochem Pharmacol* 1999; 57(4):445-9.
- 287 Steinmetz KA, Potter JD. «Vegetables, fruit, and cancer prevention: a review.» *JAmDietAssoc* 1996, 96(10): 1027-39.
- 288 Weihrauch JL, Gardner JM «Sterol content of foods of plant origin.» *JAmDietAssoc* 1978; 73: 39-47.
- 289 Messina M, Barnes S. «The role of soy products in reducing risk of cancer.» *J Natl Cancer Inst* 1991; 83(8):541-6.
- 290 Bouic PJ, Lamprecht JH. «Plant sterols and sterolins: a review of their immune-modulating properties.» *Altern-Med-Rev.* 1999; 4(3): 170-7.
- 291 «Phytosterols.» *Crit Rev Food Sci Nutr* 1999, 39(3): 275-283.
- 292 Ling WH, Jones PJ. «Dietary phytosterols: a review of metabolism, benefits and side effects» *Life Sci* 1995; 57(3): 195-206.
- 293 Monograph: «Plant sterols and sterolins.» *Altern Med Rev* 2001; 6(2):203-6.
- 294 Bouic PJ, Etsebeth S, Liebenberg RW, Albrecht CF, Pegel K, Van Jaarsveld PP. «Beta-Sitosterol and beta-sitosterol glucoside stimulate human peripheral blood lymphocyte proliferation: implications for their use as an immunomodulatory vitamin combination» *Int J Immunopharmacol* 1996;18(12):693-700.
- 295 Awad AB, Fink CS. «Phytosterols as anticancer dietary components: evidence and mechanism of action.» *JNutr.* 2000; 130 (9), 2127-30.

296 Raicht RF, Cohen BI, Fazzini EP, Sarwal AN, Takahashi M. «Protective effect of plant sterols against chemically induced colon tumors in rats.» *Cancer Res* 1980; 40(2):403-5.

297 Rao AV, Janezic SA. «The role of dietary phytosterols in colon carcino- genesis.» *Nutr Cancer*. 1992; 18(1):43-52.

298 De Stefani E, Boffetta P, Ronco AL, Brennan P, Deneo-Pellegrini H, Carzoglio JC, Mendilaharsu M. «Plant sterols and risk of stomach cancer: a case-control study in Uruguay.» *Nutr Cancer* 2000;37(2): 140-4.

299 De Stefani E, Brennan P, Boffetta P, Ronco AL, Mendilaharsu M, Deneo-Pellegrini H. «Vegetables, fruits, related dietary antioxidants, and risk of squamous cell carcinoma of the esophagus: a case-control study in Uruguay.» *Nutr Cancer* 2000;38(1):23-9.

300 Awad AB, Downie A, Fink CS, Kim U. «Dietary phytosterol inhibits the growth and metastasis of MDA-MB-231 human breast cancer cells grown in SCID mice.» *Anticancer Res* 2000; 20(2A):821-4.

301 Awad AB, Downie AC, Fink CS. «Inhibition of growth and stimulation of apoptosis by beta-sitosterol treatment of MDA-MB-231 human breast cancer cells in culture.» *IntJmolMed* 2000; 5(5):541-5.

302 Awad AB, Gan Y, Fink CS. «Mechanistic studies are helping to explain the protective effects of beta-sitosterol, a plant sterol, on growth, protein phosphatase 2A, and phospholipase D in LNCaP cells.» *Nutr Cancer*. 2000; 36(1): 74-8.

303 Padmaja V, Thankamany V, Hisham A. «Antibacterial, antifungal and anthelmintic activities of root barks of *Uvaria hookeri* and *Uvaria narum*.» *JEthnopharmacol* 1993; 40(3):181-6.

304 Kiprono PC, Kaberia F, Keriko JM, Karanja JN. «The in vitro anti fungal and anti-bacterial activities of beta-sitosterol from *Senecio ly-ratus* (Asteraceae).» *ZNaturforsch [C]*; 2000; 55 (5-6): 485-8.

305 Kiprono PC, Kaberia F, Keriko JM, Karanja JN. «The in vitro anti-fungal and anti-bacterial activities of beta-sitosterol from *Senecio lyratus* (Asteraceae).» *Z Naturforsch [C]* 2000; 55(5-6):485-8.

306 Ebrahimzadeh H, Niknam W, Maassoumi AA. «The sterols of *As tragalus* species from Iran: GLC separation and quantification.» *BiochemSystEcol*2001; 29(4):393-404.

307 Donald PR, Lamprecht JH, Freestone M, Albrecht CF, Bouic PJ, Kotze D, van Jaarsveld PP. «A randomised placebo-controlled trial of the efficacy of beta-sitosterol and its glucoside as adjuvants in the treatment of pulmonary tuberculosis.» *Int J Tuberc Lung Dis* 1997;1(6):518-22.
COMMENT IN: *Int J Tuberc Lung Dis*. 1998 Jun;2(6):522-3.

- 308 Park E, Kahng J, Lee SH, Shin K. «An anti-inflammatory principle from cactus.» *Fiioterapia* 2001;72(3):288-90.
- 309 Navarro A, De las Heras B, Villar A. «Anti-inflammatory and immunomodulating properties of a sterol fraction from *Sideritis foetens* Clem.» *Biol Pharm Bull* 2001; 24(5):470-3.
- 310 de la Puerta R, Martinez-Dominguez E, Ruiz-Gutierrez V. «Effect of minor components of virgin olive oil on topical anti-inflammatory as says.» *ZNaturforsch [C]* 2000; 55(9-10):814-9.
- 311 Bouic PJ, Clark A, Lamprecht J, Freestone M, Pool EJ, Liebenberg RW, Kotze D, van-Jaarsveld PP. «The effects of B-sitosterol (BSS) and B-sitosterol glucoside (BSSG) mixture on selected immune parameters of marathon runners: inhibition of post marathon immune suppression and inflammation.» *Int-J-Sports-Med.* 1999; 20(4): 258-62.
- 312 Berges RR, Windeler J, Trampisch HJ, Senge T. «Randomised, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol in patients with benign prostatic hyperplasia. Beta-sitosterol Study Group.» *Lancet* 1995; 345(8964): 1529-32.
- 313 Wilt TJ, MacDonald R, et al. «Beta-sitosterol for the treatment of benign prostatic hyperplasia: a systematic review.» *BJU Int* 1999, 83(9): 976-83
- 314 Klippel KF, Hiltl DM, et al. «A multicentric, placebo-controlled, double-blind clinical trial of beta-sitosterol (phytosterol) for the treatment of benign prostatic hyperplasia. German BPH-Phyto Study group.» *Br J Urol* 1997, 80(3): 427-32.
- 315 Kobayashi Y, Sugaya Y, et al. «Clinical effects of beta-sitosterol (phytosterol) on benign prostatic hyperplasia: preliminary study.» *HinyokikaKyo* 1998, 44(12): 865-8.
- 316 «Phytotherapy in treatment of benign prostatic hyperplasia: a critical review.» Lowe FC, Ku JC. *Urology* 1996; 48(1): 12-20.
- 317 Berges RR, Kassen A, Senge T. «Treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia with beta-sitosterol: an 18-month follow-up.» *BJU Int.* 2000; May 85(7):842-6.
- 318 Pollak OJ, Kritchevsky D. «Monographs in Atherosclerosis.» New York:Basel (1981).
- 319 Gylling H, Puska P, et al. «Serum sterols during stanol ester feeding in a mildly hypercholesterolemic population.» *J Lipid Res* 1999; 40(4):593-600.
- 320 Weizel A, Richter WO. «Drug therapy of severe hypercholesterolemia.» *EurJMedRes* 1997; 2(6):265-9.

321 «Treatment of severe familial hypercholesterolemia in childhood with sitosterol and sitostanol.» Becker M, Staab D, Von Bergmann K. *J Pediatr* 1993; 122(2):292-6.

322 Datsenko ZM, Volkov GL, et al. «Lipid composition and activity of certain enzymes in membranes of intestinal epithelium microvilli in rats with experimental hypercholesterolemia.].» *Ukr Biokhim Zh* 1981; 53(4): 74-9.

323 Nguyen LB, Shefer S, Salen G, Tint GS, Ruiz F, Bullock J. «Mechanisms for cholesterol homeostasis in rat jejunal mucosa: effects of cholesterol, sitosterol, and lovastatin.» *J Lipid Res* 2001; 42(2): 195-200.

324 Sirtori CR, Manzoni C, Lovati MR. «Mechanisms of lipid-lowering agents.» *Cardiology* 1991; 78(3):226-35.

325 Awad AB, Begdache LA, Fink CS. «Effect of sterols and fatty acids on growth and triglyceride accumulation in 3T3-L1 cells.» *J Nutr Biochem*. 2000; 11(3): 153-158.

326 Becker M, Staab D, Von Bergmann K. «Treatment of severe familial hypercholesterolemia in childhood with sitosterol and sitostanol.» *J Pediatr* 1993, 122(2): 292-6.

327 See D, Curnee K, UeClair M. «An In Vitro Screening Study of 196 Natural Products for Toxicity and Efficacy.» *J Am Nutraceutical Assoc*. 1999, 2(1), 25-4 1.

328 Private communication from Darryl M. See, MD.

329 See DM, Roshan R. Enhancement of Natural Killer (NK) cell Activity by Natural Products. Institute of Longevity Medicine. In press.

330 Transfer FactorTN – is a trademark of 4Uife Research, Inc.; Sandy, UT. У. Дж. Хэннен. Трансфер фактор-Плюс: Идеальная комбинация биологически активных веществ для оптимального иммунитета, пер. с англ. Ю. Ю. Гичева /Под ред. Ю. П. Гичева и Э. Огановой. – Новосибирск, 2001.- 73 с.