

**MINISTERUL FEDERATEI RUSE DE SANATATE SI DEZVOLTARE SOCIALA**

**Factorii de Transfer folositi in bolile somatice si in reabilitarea imunologica dupa  
infectiile inflamatorii**

Scrisoare metodologica – Moscova 2004

Aceasta comunicare prezinta rezultatele testelor clinice, care au fost concepute pentru a studia eficacitatea unui produs complex derivat din colostru si anume Transfer Factor™ (Classic, Trifactor, Riovida, Chewable) si Transfer Factor Plus™ in diferite conditii patologice si pentru a studia influenta mediatorilor celulari, care se gasesc in Factorii de Transfer ai diferitilor compusi ai sistemului imunitar. Autorii recomanda folosirea produselor care contin factori de transfer in practica medicala.

Aceasta scrisoare metodologica a fost dezbatuta si aprobata la Intalnirea Centrala a Comisiei Metodologice a Universitatii Medicale de Stat Altay (protocolul nr. 4 din 05.11.2003) si trimisa Ministerului Sanatatii si Dezvoltarii Sociale a Federatiei Ruse, pentru a fi prezentata si a fi luata in considerare.

**AUTORI:**

- Academician A.A. Vorobiev, Academia Rusa de Stiinte Medicale (RAMS), Cercetator laureat al Federatiei Ruse, Doctor in imunologie
- Profesorii Iu.v' Telnuikh (Doctor in Medicina) si E.O. Khalturina (DM), Academia Medicala Sechenov, Moscova, Profesor M.V. Kisielevsky (DM), Centrul Rus de Cercetari pentru Cancer Blokhin, RAMS
- Doctorii N.v' Karbuisheva (DM), Profesor v'M Granitov si Profesorii Asociati A.S. Chabarov, D.V. Kipriyanov, N.Iu. Raiu, Spitalul Minicipal Nr.5, Universitatea Medicala de Stat Altay, Bamaul
- Candidati in Stiinte Medicale L.V. Sultanov, E.Iu. Kozhevnikova, S.I.

- Belyich, Centrul Regional Altay pentru controlul si prevenirea SIDA
- Profesorii v'A. Dadali, A.v' Rak, E.S. Stolpnylk, Candidati ai Academiei Medicale de Stat G.A. Baslovich, L.B. Gaykovskaya, Sto Petersburg
- Doctorii E. Oganova (DM) si C.W. Mc. Causland, cercetatori chimisti ai 4Life Research SUA
- Profesor Asociat G.M. Letifov (DM), Universitatea Medicala din Statul Rostov

**REFERENTI:** Academician B.A. Tutelian, Directorul Institutului de Cercetari ale Nutritiei, RAMS si Profesor A.v' Karaulov (DM) Departamentul de Imunologie Clinica, Academia Medicala Sechenov, Moscova.

**CUPRINS:**

1. Prefata – pag.3
2. Concepte curente de dezvoltarea mecanismelor raspunsului imunologic si a restaurarii principiilor functiilor impare a celulelor imunologice - pag.5
3. Factorii de Transfer derivati din colostru – o noua generatie de agenti imunologici – pag.10
4. Folosirea Factorilor de Transfer in diferite boli – pag.15
  - Eficacitatea folosirii Factorilor de Transfer in hepatitele virale
  - Folosirea TF in infectiile de tip tricomonas
  - Eficacitatea folosirii TF in ostiomielita
  - Folosirea TF in reabilitarea imunologica in cazul virusului HIV
  - Folosirea TF in tratamentul complex al aparitiei conditiilor atopice (dezvoltarea conditiilor de hiperactivitate)
  - Efectele imunomodulatoare dupa folosirea TF in opisthirschiasis (infectie cauzata de bacteriile din pestele crud)
  - Rolul TF in imunoreabilitarea pacientilor bolnavi de cancer
  - Eficacitatea folosirii TF Plus in tratamentul complex al ulcerului duodenal
5. Metode de folosire a Factorilor de Transfer si dozele recomandate – pag.26

6. Concluzii - pag.29

7. Referinte (mentiuni autori - bibliografie)

## 1. PREFATA

Progresul civilizatiei, al stiintei si tehnicii precum si realizările in domeniul medical nu au fost de mare folos in reducerea aparitiei bolilor infectioase si non-infectioase in randul populatiei globului. Din contra, numarul bolilor oncologice, cardiovasculare, respiratorii si endocrine precum si neuropsihice este in continua crestere.

A aparut un nou grup de asa zise boli infectioase de urgenta, care cuprinde printre altele SIDA, diferite tipuri de hepatite si altele. Populatia globului experimenteaza in prezent o scadere a rezistentei la boli datorita unor factori sociali (proasta alimentatie), ecologici (poluarea mediului si a atmosferei datorita multor tehnologii actuale) si medicali (folosirea impropie a anumitor medicamente, a alcoolului, drogurilor si a stresului) care reprezinta poate principalul motiv al aparitiei situatiei actuale. Toti acesti factori sunt neputinciosi in fata sistemului imunitar si pot cauza deficiente imunologice.

Folosirea modulatorilor imuni reprezinta unul din principalele mijloace in mentinerea functionarii normale a sistemului imunitar si a refacerii acestuia in conditii deficiente imunologice. Modulatorii imuni, atat cei naturali cat si substantele sintetice, sunt capabile de stimularea sau cresterea presiunii asupra sistemului imunitar.

In practica medicala se folosesc o multitudine de modulatori dar eficacitatea lor si alte proprietati ca siguranta, simplitatea in folosire, precum si a factorilor economici, difera in mare masura (A.A. Vorobiev, RAMS Bulletin nr.4, 2002 ). Modulatorii imuni endogeni, naturali, care contin substante de baza ce iau parte in reglarea procesului imunologic, sunt cei mai potriviti pentru consumul uman. Fiind formati din peptide naturale obtinute din colostru bovin Transfer Factor™

este considerat a fi unul dintre acesti modulatori imuni. Functia principala a acestor peptide in organism este de a furniza protectie imunologica impotriva microbilor (bacterii, virusuri etc.), celulelor canceroase, si a altor substante antigene capabile sa distruga procesele vitale din organism.

Factorii de Transfer stimuleaza “coloana vertebrala” a sistemului imunitar (mai ales limfocitele ucigatoare), activeaza procesul de sintetizare a imunocitokina si regleaza functiile imunologice.

Factorii de Transfer sunt superiori altor, chiar bine cunoscuti modulatori imuni, pentru ca sunt extremi de eficienti in cresterea sistemului imunitar. Acopera un larg spectru de actiuni, sunt siguri, se folosesc pe cale bucala sub forma de capsule gelatinoase, nu au contraindicatii, nu produc reactii adverse, si au eficacitate atat asupra copiilor cat si a adultilor.

Factorii de transfer au fost folositi cu succes timp de multi ani pentru tratarea si prevenirea infectiilor virale, bacteriale, spontane, bolilor parazitare, tumorilor maligne, conditiilor autoimune, neuroastenice, dezechilibrilor endocrine si alergice, imunodeficientelor primare si secundare, si a bolilor urmate de dezechilibre in functiile imunologice.

Transfer Factor<sup>TM</sup> si Transfer Factor Plus<sup>TM</sup> au fost studiatii intens in clinicile din Rusia si institutiile de cercetare. Aceasta a ajutat la o generalizare a rezultatelor clinice si la prezentarea lor ca recomandari metodologice. Aceasta scrisoare metodologica are rolul de a familiariza doctorii, studentii in medicina, rezidentii clinici si absolventii finali cu informatiile curente, privitoare la mecanismele de raspuns ale sistemului imunitar la factorii exogeni de origine virala si bacteriala cu proprietatile produselor Transfer Factor<sup>TM</sup> si rezultatelor studiilor cu scopul evaluarii eficientei lor in diferite conditii patologice.

Academician Anatoly A. Vorobiev, Academia Rusa de Stiinte Medicale, Laureat al distinctiei pentru stiinta dat de Federatia Rusa, Doctor in imunologie

## **2. Concepte curente de dezvoltarea mecanismelor raspunsului imunologic si a restaurarii principiilor functiilor impare a celulelor imunologice**

Ultimile decenii ale secolului 20 si inceputul secolului 21 se caracterizeaza printr-o rata crescuta a bolilor infectioase impreuna cu proliferarea micro-organismelor patogene si printr-o agresivitate crescuta si oportunistă a florei microbiene.

Semnificatia prevenirii bolilor infectioase a devenit presanta datorita atat bolilor necunoscute de tip SIDA cat si a absentei tratamentelor profilactice eficiente pentru unele infectii bine cunoscute ca bolile respiratorii acute, infectiile intestinale acute, etc. .

Rata ridicata a infectiilor virale si bacteriale este cauzata nu numai de rezistenta dezvoltata de micro-organismele dar si de dezechilibrele mecanismelor de protectie cauzate de numerosi factori de risc externi si interni si de imunodeficienta congenitala si capitata.

In ciuda progreselor notabile obtinute in acest domeniu profilactic specific si a terapiei antibacteriale a bolilor infectioase, problema este inca presanta datorita rezistentei obtinute de micro-organismele patogene la metodele moderne de tratament. Situatiia pare a fi o lupta fara sfarsit intre micro-organismele patogene si om in lupta pentru supravietuire. In aceasta situatie singura alternativa la vaccinare si terapie antibacteriana ar putea fi folosirea imunomodulatorilor care imbunatatesc imunitatea specifica si non-specifica impotriva infectiilor si functiei de reglare a sistemului imunitar. Imunomodulatorii se pot dovedi valorosi prin intarirea imuno-profilaxiei specifice in timpul stimularilor de urgenta cand mecanismele de aparare ale corpului trebuie sa faca fata unei infectii virulente in confruntarea cu

un mecanism patologic necunoscut, in cazuri de crestere a riscului de infectare sau in cazul esecului unor tratamente conventionale.

Recunoasterea si imunologia antigena joaca un rol important in definirea caracterului relatiilor dintre un agent strain si gazda si formarii unei imunitati specifice adecvate. Distrugerea micro-organismelor urmata de digestia intra-celulara este faza initiala a unei reactii imune. Macrofagele si neutrofilele "polymorphonuclear" sunt principalele celule fagocite. O cascada de reactii enzimatice promoveaza activarea imunitatii umorale unind factori non-specifici (componenti complementari), astfel crescand permeabilitatea capilara si a leucocitelor polimorfe (polymorphonuclear leukocytes chemotaxis) ducand la ingestia micro-organismelor de catre fagocite. Apoi sunt angajate in proces mecanisme bacteriale cu oxigen dependent si independent intracelular. Valul de leucocite (polymorphonuclear) si cresterea permeabilitatii vasculare conduc la o reactie acuta antimicrobiana inflamatorie.

Anumite imunoglobuline specifice distrug micro-organismele care fie ca esueaza in gasirea unui drum alternativ de activare complementara fie ca previn activarea celulelor fagocite. Imunoglobulina formeaza cu un antigen un compus si activeaza complementar intr-o maniera clasica ducand la cresterea fagocitelor.

Imunoglobulina este formata din celule plasmatiche, limfocitele-B fiind precursorii ei. Fiecare limfocita-B este programata sa sintetizeze anumite imunoglobuline specifice formate din 19A, 19M, 19G, 19E sau 19D.

O alta populatie de limfocite, numita limfocitele-T, controleaza alte tipuri de agenti de boala incluzand infectiile intracelulare. Ca si limfocitele-B, fiecare limfocita-T este inzestrata cu un receptor specific, care are rolul de a recunoaste un antigen. Celulele ulterioare-TO se diferentiaza in subpopulatii care formeaza ajutorii-T (Th) care participa la formarea limfocitelor-T citotoxice si a suprimatorilor-T (Ts) care monitorizeaza puterea raspunsului imunitar si a raspunsului celulelor naturale distrugatoare (NK-natural killer).

Dezvoltarea sistemului bi-stagial a raspunsului imun specific, care a fost confirmat atat experimental cat si clinic este o ilustrare clara influentei imunologice crescute a unui antigen(49). Potrivit acestui concept este activitatea directa a mediatorilor celulari (citokine) care stau la baza activarii macrofagelor, fagocitelor microbiene (virusii) si prezentarii antigenilor imunologici pentru limfocitele-T asigurand diferentierea. Se presupune ca in timpul primului stadiu de raspuns imunitar, macrofagele se activeaza atat prin propia lor citokina (IL-1) cat si prin citokinele (factor de activare macrofag IL-2 & 4, INF-a, INF-g) produse de limfocitele ThO. Acest complex de citokine se intelege ca induce activitatea celei de a 2-ua clase de antigeni a Complexului Major de Histocompatibilitate (MHC), care sunt membranele celulelor de antigen (49,52,56). Macrofagele si alte celule de antigen se induc catre limfocitele-TO pentru a alege faza de raspuns celular specific a sistemului imunitar.

S-ar trebui subliniat ca atat producerea cat si activarea a mediatorilor reactivi celulari (cytokines) in conditii fiziologice au loc simultan cu functionarea cytokinelor ca un sistem armonios de unificare. Un impact al oricarui component al sistemului imunitar afecteaza inevitabil functionarea altor componente ale sale(50). Aceasta formeaza baza teoriei moderne a reglarii retelei sistemului imunitar(24.50), care pretinde ca fiecare element al reglarii cytokinei imunitare, functional, este intrudit cu multe alte elemente.

Astfel, intreg sistemul cytokinic este o retea care intreprinde in mod constant o interactiune printre componentii sai diferiti si astfel are loc un dezechilibru in functionarea sistemului cytokinic care sta la baza manifestarilor patologice ale multor boli(41). Atat raspunsul tipului de imunitate cat si cat si procesul proliferarii si diferentierii celulare din sistemul imunitar depind de echilibrul mediator celular.

Anterior, R.M. Khaitov si B.V. Pinegin (49) au prezentat o schema care descrie stadiul dezvoltarii unui raspuns imun specific la un antigen imunogenic crescut de origine virala sau bacteriala. Potrivit schemei antigenii infectiosi mai intai activeaza mecanismele rezistentei preimune, nespecifica care include :

- Factori ai rezistenței naturale care sunt mai activi în primele 4 ore
- Factori ai unui răspuns indus timpuriu care durează 96 ore

În lumina noilor descoperiri interacțiunea și rolul populațiilor și subpopulațiilor de limfocite și citokine, mecanismele de interacțiune ale tuturor factorilor componenți de origine nespecifică macrofaga-monocitică, și importanța activității antigenilor de clasă 1 și 2 a MHC pentru dezvoltarea unei faze specifice a unui răspuns imunitar se află la toate stagiile de dezvoltare ale acestui răspuns imunitar.

Efectul antigenilor cu răspuns imunogenic scăzut diferă substanțial de acela al antigenilor cu răspuns imunogenic ridicat. Cei responsabili de răspunsuri scăzute nu sunt capabili de a reacționa cu celulele de antigen prezente, de a produce o activare de răspuns macrofag a sistemului imunitar cu producerea primei faze citokinice, sau de a crește numărul de antigeni clasă 2 a MHC (1,2). În bolile cronice inflamatorii-infecțioase cauzate de o flora oportunistă, faza macrofaga-monocitică nu se activează și prezentarea compusilor (antigen plus clasă 2 MHC determinat) către limfocitele Th0 urmata de dezvoltarea fazei specifice a răspunsului imunitar, nu are loc.

Formarea unei imunități stabile și adecvate drept rezultat al vaccinării copiilor depinde nu numai de proprietățile imunogene ale antigenilor dar și de puterea decisivă a răspunsului imunitar. Un răspuns imun scăzut sau atopic nu montează organismul pentru o puternică rezistență la infecții.

Activarea și producerea preferențială a anumitor citokine se poate dovedi a fi un adevărat marker a unei condiții patologice date. Astfel copiii care suferă de boli inflamatorii ale tractului respirator superior cu exacerbări frecvente care abia de răspund la terapiile tradiționale, suportă o creștere a producției de citokine pro-inflamatorii(47). Funcționarea pe termen lung a imunității în condiții de infecții recurente cronice probabil conduce la un dezechilibru citokinetic, la o schimbare a scalei calitative și cantitative acompaniata de un stimul constant, astfel suportându-se procesul inflamator. În această situație terapia cu imunomodulatoare



poate contribui la reinnoirea raspunsului si initial la producerea cytokinelor proinflamatorii care activeaza un altfel de proces impotriva infectiei. O abordare bine-cunoscuta la tratamentul infectiilor persistente se bazeaza pe acest principiu. Se urmareste provocarea lor urmata de un tratament complex efectiv. Exista date convingatoare experimentale si clinice cu scopul unei anume stimulari cu imuno-modulatori folositi pentru a activa monocitele si macrofagele sistemului imunitar (15,3). Printre acesti imunomodulatori se afla sodiu nucleinat, myelopidul, likopidul, polyoxidona, echinacea si altele (14,17, si 23).

Tratamentul principal pentru activarea imunoterapeuta nespecifica este folosirea produselor (amixin, cicloferon, neovir) de tip interferon (IFN), a macrofagelor, a stimulatorilor de tipul limfocitelor B si T (produsele timus, pirogenal, prodigiosan, etc.), a interferonului natural si recombinant cu antivirale si efecte imunomodulatoare precum si a interleukinelor si a altor cytokine. Terapia cu interferon produce efecte secundare si induce procese autoimune. Astfel, chiar si acesti agenti populari ca interferonul nu pot fi priviti ca niste panacee si eficacitatea lor in anumite infectii virale nu depaseste 30-50%.

Cytokinele sunt cele care regleaza functia celulelor prezente antigene, astfel scurtand evident perioada de productie a anticorpilor specifici si de crestere a prezentarii antigenilor catre celulele imunocomponente.

Inflamatiile cronice sunt o conditie de echilibru instabil dintre procesele clinice usor inflamatorii prelungite si raspunsul celulelor imunocomponente. Perturbarea acestui echilibru poate fi indusa de o infectie suplimentara sau de agenti imuno-blocatori, care blocheaza functiile efective ale sistemului imunitar. Fiecare exacerbare a unui proces inflamator cronic activeaza sistemul imunitar si reface echilibrul la un alt nivel inferior de aparare. Terapia de corectare a imunitatii ar trebui sa aiba loc in timpul vindecarii acestor boli cronice infectioaso-inflamatorii. Ar putea fi un al treilea nivel de reglementare:

Prima perioada: imunostimulare intensiva (20-30 zile)

A doua perioada: terapia de intretinere

### A treia perioada: imunoreabilitarea

Masurarile imunoreabilitarii reprezinta o problema centrala a biologiei umane curente. La acest nivel de regim imunomodulatorii naturali cum ar fi agentii fotochimici, genele adoptive, factorii de transfer, resursele de restabilire a sanatatii si alte mijloace ar trebui sa fie folosite pe o scala mai larga.

### **3. Factorii de Transfer derivati din colostru – o noua generatie de agenti Imunologici**

Descoperirea factorilor de transfer de catre H.S. Lawrence in 1949 a marcat inceputul unei noi ere in dezvoltarea imunologiei (32, 33, 54). El a stabilit ca imunitatea poate fi transferata de la o persoana la alta prin introducerea unui extract de leucocit continand niste molecule numite factori de transfer. Proprietatile minunate ale acestor molecule cu semnal imunoactiv numite factori de transfer sunt capabile de o adevarata revolutionare a medicinei.

Conform celor spuse de Kirkpatrick et. al, (46) factorii de transfer sunt peptide formate din 44 de aminoacizi. Spre deosebire de anticorpi, care au o masa moleculara mare, moleculele factorilor de transfer reprezinta o mica parte din masa anticorpilor si moleculele cantaresc mai putin de 10.000 daltoni (o masa egala cu 1/12 din masa atomului de carbon 12). Conform unor autori limitele sunt cuprinse intre 3500 si 5000 daltoni.

Mai tarziu s-a descoperit ca factorii de transfer nu sunt specifici intre specii dar au o eficacitate conforma cu specia biologica a donatorului. De aceea, sursa poate proveni de la diferite mamifere, de exemplu pot transfera imunitatea oamenilor chiar daca provin de la diferite specii de mamifere. Potrivit datelor existente factorii de transfer exercita o multitudine de influente asupra sistemului imunitar, regland functiile suprimatorilor-T(T-suppressors), distrugatorilor-T(T-killers) si macrofagilor.

Transfer Factor™ (TF) (produs de 4Life Research, USA) este un produs hipoalergenic, fara caseina (proteina din lapte), lactoglobuline si alte proteine mari, dar care contine fractii de cytokine intacte identice cu cytokinele leukocyte. Academicianul A.A. Vorobiev de la Academia Rusa de Stiinte Medicale, subliniaza ca spre deosebire de alti imunomodulatori Transfer Factor™ are un spectru larg de activitate, este sigur, se administreaza oral, nu are contraindicatii sau efecte secundare, si isi dovedeste eficacitatea atat la adulti cat si la copii.

Fiind imunocorectori cu capacitate de adaptare factorii de transfer induc, modereaza si/sau normalizeaza raspunsul imunitar. In functie de felul dereglarii fie stimuleaza imunitatea scazuta, fie o normalizeaza sau creste reactiile imune de protectie, astfel prevenind izbucnirea proceselor patologice. Aceste efecte apar datorita faptului ca Transfer Factor™ are trei fractii principale fiecare denumindu-se dupa efectul ei principal asupra sistemului imunitar: inductor, antigen specific si factori de transfer suprimatori. Inductorii asigura promptitudinea generala a sistemului imunitar cu scopul apararii impotriva invadatorilor externi. Factorii de transfer cu antigen specific reprezinta o categorie de anumiti antigeni si cytokine care ajuta sistemul imunitar sa recunoasca multe microorganisme si antigeni in formare. Suprimatorii ajuta sistemul imunitar sa nu-si concentreze intreaga atentie si putere asupra unor infectii deja "rezolvate" si in acelasi timp sa ignore alte amenintari. Suprimatorii de asemenea regleaza intensitatea raspunsul imunitar, astfel prevenind reactii autoimune. Cytokinele care fac parte din Transfer Factor™, regleaza functionarea celulelor suprimatorilor, ajuta la mentinerea unei reactii imune corespunzatoare si gradul de activare procesuala, de exemplu, reactiile corpului pot deveni anticipabile si controlabile.

Antigenii din componenta Transfer Factor™ s-au dovedit a scurta perioada de dinainte de producerea anticorpilor prin cresterea procesului de prezentare a antigenilor celulelor imunocomponente.

Ca o regula, persistenta unei infectii cronice apare ca urmare a unor functii inadecvate digestive si fagocite a macrofagelor; astfel se prelungeste perioada de prezentare a antigenilor straini limfocitelor-T si asigurarea producerii de anticorpi.

Varietatea mecanismelor si actiunilor TF, originea lor naturala si lipsa contraindicatiilor au largit sfera aplicatiilor lor. Componentii specifici de antigen ai TF influenteaza activitatea macrofagelor si limfocitelor-T citotoxice, astfel ajutand sistemul imunitar sa recunoasca anumite microorganisme si antigeni. Si, deoarece etapele recunoasterii antigenilor si prezentarii celulelor producatoare de anticorpi sunt devansate (sarite,depasite), apare de asemenea o crestere a productiei de anticorpi specifici prin aducerea in reactie a sintezei de anticorpi care sa detina un fel de "matrita" a unui factor specific antigen.

Un aspect foarte important ale efectelor factorilor de transfer este activarea ne-specifica a reactiilor macrofage care contribuie la completarea reactiei fagocitoze, recunoasterea oricarui antigen de catre macrofage, si prezentarea lor celulelor imunocomponente. Un proces similar este realizat regulat de macrofagele localizate in zonele Peyer din intestine. Astfel se regleaza un nivel stabil de anticorpi defensivi naturali si rata producerii anticorpilor specifici impotriva anumitor micro-organisme patogene care intra in corp prin tractul gastro-intestinal.

**Natura a impartit cele mai prompte si eficiente mijloace de protectie infantila prin transmiterea factorilor de transfer de la mama la copil. In timpul primelor ore si zile ale vietii intra in corpul noului nascut prin intermediul colostrului informatii gata procesate despre anticorpii imunoglobulini si mediul incojurator care furnizeaza protectie nu numai ca un prim ajutor la intalnirea cu infectiile patogene, dar de asemenea invata macrofagele intestinale si limfocitele din zonele Peyer sa recunoasca cu rapiditate antigenii straini si sa puna in functie mecanismele imune de protectie.**

Interesul stiintific asupra factorilor de transfer este accentuat de faptul ca de cand au fost descoperiti au fost cheltuiti peste 40 milioane \$ pentru cercetare, au fost publicate peste 3000 de pagini stiintifice si s-au tinut 11 conferinte internationale. In ciuda acestora, studiul aspectelor structurale si mecanismele efectelor factorilor de transfer inca mai pun probleme oamenilor de stiinta care se ocupa cu acest domeniu(46).

Factorii de aparare imunitara participa intr-un anumit grad la dezvoltarea aproapei fiecarei conditii patologice. Tratamentele eficiente a multor infectii, bolilor alergice si autoimune depind de folosirea in timp a medicamentelor imunocorectoare. Felul cum un anumit sistem imunitar raspunde la factorii distrugatori si la mediul in care apare si se dezvolta un proces patologic este de o importanta deosebita. Ar trebui subliniat faptul ca de la descoperirea factorilor de transfer cu mai mult de 50 de ani in urma, ei au devenit unul din mijloacele cele mai eficiente de intarire a rezistentei corpului fata de diferiti factori distrugatori. Efectele lor imunocorectoare demonstrate in multe infectii si boli somatice au fost studiate si prezentate de oameni de stiinta din diferite tari.

**Spectrul larg al efectelor clinice ale factorilor de transfer, care au fost prezentate la cel de al 11-lea Simpozion International (dedicat factorilor de transfer), au incurajat doctorii sa le recomande pacientilor de diferite varste de la copii mici la oameni in varsta care au fost tratati intensiv in diferite unitati medicale. A fost de asemenea prezentata eficacitatea folosirii pe cale orala a preparatelor cu factori de transfer.**

Datorita eficacitatii mari de care dispun, TF pot fi folositi in combinatie cu alti imunomodulatori si adaptogeni. Folosirea TF in combinatie cu astfel de adaptogeni cum ar fi tactivinul, thymogenul, imunalul mielopidul si altele vor ajuta la directionarea efectului lor imunomodulator alaturi de producerea de citokine si anticorpi.

Datele stiintifice comparative obtinute prin investigatiile din laboratoare confirma efectul de stimulare asupra celulelor NK (celule naturale care omoara prin ele inele) de catre factorii de transfer TF si TF Plus. S-a stabilit ca TF este mult mai activ decat alti multi imunomodulatori deoarece TF creste activitatea NK cu pana la 103% iar TF Plus cu pana la 248% (32,46).

Studii in vitro facute de M.V. Kisielevsky si E.O.

Khalturina de la Centrul Rus de Cercetari al Cancerului a demnostrat ca TF si TF Plus stimuleaza activitatea antitumorală si citotoxica a celulelor mononucleare din sange de la donatorii sanatosi. Cel mai mare efect a fost inregistrat cand timp de 48 de ore s-au urmarit in incubator activitatea celulelor monocelulare, cu produse in diferite concentratii. Inregistrarea s-a facut pe o scala de la .01 la 0.0001 mg/ml. Aceste produse, care contin amestecuri de factori de transfer proveniti din 2 surse, colostrul bovin si galbenusul de ou au avut efectul cel mai mare intr-o proportie de 70:30 si 50:50 (bovine:ou). Incubarea acestor produse impreuna cu celulele mononucleare duc la o crestere medie a citotoxicitatii celulelor mononucleare de la un minim de 18% la 80-99% cu anumite mostre de depasire a efectelor stimulative citotoxice a interleukin-2.

Produsele Transfer Factor™ a 4Life Research au o concentratie proprie de factori de transfer (Transfer Factor XFM) obtinut din colostru bovin cu ajutorul unui proces exclusiv patentat. Forma farmaceutica de prezentare: capsule gelatinoase care contin praf de Transfer Factor (colostru bovin concentrat) si maltodextrin.

TF Plus este un produs special al 4Life Research care contine:

- Transfer Factor XF sub forma de pudra (colostru bovin concentrat)
- Monomethoinine de zinc 20% (3.3 mg zinc)
- Amestec propriu de Cordyvant
- Inositol hexaphosphate
- Extract din boabe de soia (phytosterol)
- Cordyceps sinensis sub forma de pudra
- Extract de "aluatul brutarului- drojdie de bere" (D-b-glucan)
- Coaja de lamaie sub forma de pudra
- Agaricus blazei extract din aceasta ciuperca
- Aloe gel sub forma de pudra (frunza de aloe vera)
- Extract de ovaz, Avena sativa (b-glucan)
- Extract din frunza de maslin sub forma de pudra (olea europaea)
- Extract din ciuperca Maitake sub forma de pudra (grifolea frondosa)

- Extract din ciuperca Shiitake sub forma de pudra (lentinus elodes)

#### **4. Folosirea factorilor de transfer in diferite boli**

Data fiind diversitatea imunomodulatorilor existenti capabili de a produce fie stimularea fie procesul de blocare (oprire) a sistemului imunitar, am ales sa investigam din punct de vedere stiintific folosirea produselor care contin factori de transfer in conditii patologice care necesita activitatea imunocorectoare.

Intre 2000 si 2003 in diferite clinici din Rusia s-au desfasurat studii care sa demonstreze eficacitatea imunologica si clinica a Transfer Factor™ si Transfer Factor Plus in tratarea pacientilor cu HIV, infectati cu virusul hepatic B si C, herpes, chlamydiosis urogenital, infectii bacteriale grave (osteomielita), atacuri (invazii) helmintice (opisthorchiasis), precum si a tumorilor maligne (cancer gastric), dermatite (psoriasis, dermatita atopica) si ulcerul duodenal.

Rezultatul studiilor clinice, aratate in lucrarea de fata, au ajutat la evaluarea eficacitatii si a sigurantei, duratei tratamentului, a dozarii produselor Transfer Factor™ si la prospectarea folosirii lor nu numai in situatiile (bolile) mentionate mai sus, dar si in tratamentul complex la diferitelor conditii patologice.

#### **Eficacitatea folosirii Transfer Factor™ in **hepatile virale****

Mecanismele imune de destabilizare joaca un rol dominant in patogeneza hepatitelor de tip viral B si C precum si in timpul si la sfarsitul bolilor (42,43). In ciuda experientei considerabile in tratamentul hepatitelor virale, inclusiv cele cronice, o serie de probleme legate de un regim optim inca mai sunt puse in discutie aspectele privitoare dozelor si tratamentului cu interferon ca fiind singura posibilitate existenta. Faptul ca tratamentul cu interferon al unui pacient cu o forma cronica de hepatita C costa intre 10.000 \$ si 15.000 \$ duce la necesitatea rezolvarii rapide a acestei probleme. In plus, aceasta terapie antivirala are o lista intreaga cu alti indicatori, iar interferonul nu este suportat de toti pacientii si

corpul gazdei poate produce anticorpi care actioneaza impotriva interferonului recombinat. Date fiind aceste motive, cautarea pentru diferiti agenti cu efect terapeutic dovedit pentru bolnavii de hepatita B si C se justifica in totalitate.

Primele rezultate obtinute de la pacientii adulti care au fost tratati cu TF in acelasi timp cu terapia conventionala atesta o eficacitate ridicata a folosirii cytokinelor celulare in acest tip de patologie (9).

Odata cu normalizarea valorilor biochimice si scaderea incarcaturii virale (la 62% din cazuri), toti pacientii au inregistrat o imbunatatire a starii generale, au devenit mai eficienti si nu au mai avut stari excesive de oboseala, si nu a mai existat nici un discomfort in hipocondrul drept. Au fost facute de aceiasi autori studii ulterioare pe pacientii cu forme acute si cronice de hepatita B si C si urmariti 6 luni de la terminarea tratamentului(19,21). 50 de pacienti cu hepatita virala cronica B si C si 15 pacienti cu hepatita virala acuta B au primit cate 3 capsule de TF timp de 14 zile. Rezultatele obtinute au fost comparate cu acelea obtinute de la pacientii care au primit un tratament conventional cu interferon.

24 de pacienti cu hepatita acuta B si 34 de pacienti cu hepatita cronica C (CVHC) au primit TF Plus, 3 capsule pe zi timp de 14 zile. Grupul de control, a fost format din 15 pacienti cu CVHC, care au primit referon cate 3,000,000 IU (in IFN antiviral), intramuscular de 3 ori pe saptamana. Pacientilor care au ramas li s-a administrat terapia de baza care avea drept scop imbunatatirea secretiei biliare (holosas sau hophitol) si functia hepatica (riboxin/os). S-au inregistrat efecte imunocorectoare identice in grupul pacientilor care au primit cate 3 capsule de TF Plus timp de 2 saptamani si in grupul pacientilor care au primit terapia cu IFN timp de 3 luni. In grupul pacientilor carora li s-a administrat TF Plus au aparut mai devreme simptome dinamice de tip pozitiv. TF Plus a fost bine tolerat si nu au fost efecte secundare ca febra, dureri de articulatii si astenii, toate intalnite in timpul terapiei cu interferon. Merita subliniat faptul ca incidenta scaderii viremiei in cadrul grupurilor care au primit tratamentul cu referon si respective TF Plus a fost identica, de



ex. 65%. In acelasi timp nivelul producerii de g-interferoni a fost semnificativ mai ridicat la pacientii care au primit tratamentul cu TF Plus.

Eficacitatea folosirii TF si TF Plus in tratamentul hepatitelor virale B si C poate constitui un mare ajutor in considerarea folosirii produselor TF ca un tratament alternativ fata de interferonii recombinanti sau ca un tratament complementar la tratamentele conventionale pentru hepatitele virale.

Datele obtinute indica faptul ca studii ulterioare ale eficacitatii produselor TF ar trebui directionate catre pacientii ramasi pentru a dezvolta schemele cele mai eficiente sau tratamente complexe, eficacitatea farmaceutica, cursul dozarilor si costul tratamentului.

### **Folosira Transfer Factor™ in infectiile chlamydial (trachomatis)**

In ultimii ani infectiile cu *chlamydial* au devenit o problema serioasa de ingrijire a sanatatii. Majoritatea rapoartelor facute de autori interni precum si din strainatate sunt dedicate infectiilor urogenitale cu *chlamydial* (40,52). Folosirea antibioticelor moderne duc la aparitia unor efecte colaterale ca dysbacteriosis, leziuni toxice ale ficatului si imunodeficiente secundare. Atunci cand are loc masurarea dezvoltarii terapeutice, trebuie avut in vedere ciclul dezvoltarii bacteriei de tip *chlamydial*, posibilitatea formarii celulelor L (fara perete celular) si perseverenta lor in corp care nu numai ca necesita o alegere corecta a antibioticelor, dar si cautarea pentru agentii imunocorectori eficienti (6). Folosirea TF si TF Plus in tratarea infectiilor urogenitale cu *chlamydial* pentru pacientii adulti este de mare interes (22,26).

24 de pacienti de gen masculin cu infectii urogenitale cu *chlamydial* au primit un tratament antibacterial timp de o luna corespunzator schemelor traditionale (10 zile fiecare cu claritromicina –clarythromycin, doxiciclina-doxicyclin, si ofloxacin). Al doilea grup format din 26 de pacienti a primit pentru fiecare timp de 10 zile cate o capsula(pastila) de claritromicina si TF Plus cate 3 capsule zilnic. Al treilea grup format din 23 de pacienti a primit pentru fiecare claritromicina si TF potrivit

aceleasi scheme. Examinarea secretiei uretrale si prostatice folosind metoda DNA, reactia polimerica in lant (PCR) la 2 luni de la terminarea tratamentului a avut rezultatul de eradicare a 100% a *chlamydiae* in toate cele trei grupe.

72% dintre pacienti care primesc un tratament antibacterial traditional se plang de discomfort in zona epigastrica si o treime (32%) se plang de greata. Au fost de asemenea cazuri de vomitaturi (12%) si indigestie (12%). Infectiile intestinale dysbacteriosis cu predominarea infectiilor gen ciuperca si infectiile genitale tip candidosis s-au inregistrat in 88% din cazuri. Au rezultat de la terapia antibacteriana efecte hepatotoxice cum ar fi sindromul jaundice (8%), marirea ficatului (17%) si cresterea activitatii enzimelor hepatice (54%). Toate aceste manifestari au necesitat terapii aditionale precum folosirea enzimelor si a altor bioagenti, agentilor aditionali pentru imbunatatirea functiei hepatice si folosirea spray-ului sau pudrei anti-fungus astfel prelungindu-se durata tratamentului si cresterea costurilor.

Prima faza a raspunsului imuno-defensiv specific se stie ca porneste cu activarea intregului complex de citokine (interleukine, interferoni, molecule adezive de pe suprafata celulelor), de exemplu activarea fazei monocytomacrofaga (48,49). Nivelul de concentratie al IL-1b, IL-2 si IFN-g a fost definit inainte si dupa terminarea tratamentului la 45 de pacienti cu chlamydiosis urogenital. Dezechilibrul citokinelor studiate apare in rezultatele obtinute. Statistic este o diferenta semnificativa intre concentratia proinflamatorului principal IL-1b si valoarea lui normala.

IL-2 este un interleukin clasic, care nu numai ca participa la inducerea imunitatii celulare, dar de asemenea isi face functia sa principala, in mod explicit, de distrugerea celulelor care au suferit schimbari din cauza exogenilor. De asemenea activeaza celulele-T, celulele-NK (distrugatori naturali) precum si toate entitatile celulare (macrofagele, neutrofilele si altele) care sunt capabile de distrugerea celulelor bolnave si a microbilor. In studiile noastre s-au gasit concentratii ridicate ale IL-2 in primele zile ale dezvoltarii procesului inflamatoriu. Concentratiile IL-2 au fost semnificativ diferite fata de concentratia normala; in timp ce in acelasi timp

concentratia lui INF-g la pacientii cu chlamydiosis urogenital a scos in evidenta din punct de vedere statistic o scadere semnificativa in comparatie cu cea a grupului de control.

Nu a existat nici o diferenta semnificativa ale efectelor TF si TF Plus fie in dinamica manifestarilor clinice fie in schimburile imunologice. Acesta este totusi un alt fapt de confirmare ca la aceste produse cytokinele sunt principalele active si ca alte componente potenteaza efectul lor.

S-ar putea ca urologii sa prefere TF Plus, ceea ce ar fi de inteles atata timp cat contine zinc, care produce efecte benefice asupra functiei sexuale. Zincul ajuta la prevenirea formarii proceselor prostatice hipertrofice astfel indeplinind un rol de prevenire a dezvoltarii benigne.

Ar trebui subliniat ca, combinarea interferonului cu antibioticele la pacientii cu chlamydiosis (41) si la copiii cu pyelonephritis a leikinferonului cu antibiotice, ii protejeaza de efectele adverse ale medicamentelor antivirale si minimalizeaza dezvoltarea dysbacteriosis-ului intestinal.

Folosirea combinata a interferonilor, cytokinelor si terapiei antibacteriale aduce un efect terapeutic cu dozari mai mici pentru fiecare dintre ele. Efectul potential al cytokinelor permite atat scaderea semnificativa a dozarii efective a antibioticelor cat si minimalizarea efectelor lor negative. S-ar pute dovedi a fi o strategie folositoare in utilizarea orala a cytokinelor pentru a ajuta pacientii care sufera de infectii intestinale si dysbiosis intestinal cauzate de infectiile persistente intracelulare. TF amplifica efectul eubioticsurilor, produselor enzimatic si a produselor naturale din plante.

### **Eficacitatea folosirii TF in **ostiomielifita****

Studii ale eficacitatii folosirii TF la pacientii cu ostiomielifita desfasurate la Academia Medicala a Statului St. Petersburg (12,13,38,39) au scos la iveala o diversitate a efectelor mecanismlor acestuia.

Ostiomielita cronică este o infecție severă prelungită. Radicalii liberi și reacțiile de oxidare a lipidelor joacă un rol major în mecanismele patogene ale bolii și la apariția de deficiențe imunitare ale pacienților(36,37).

Au fost incluși în studiu 33 de pacienți cu vârste între 25 și 64 de ani, cu diferite forme de ostiomielita. Pacienții au fost împărțiți în două grupe. Protocolul a constat în îndepărtarea chirurgicală a infecției purulente, la o săptămână după începerea folosirii TF și a unei terapii cu un larg spectru de antibiotice (gentamicin, ampicilin și altele) post operatoriu.

Pacienților din grupul principal (20) li s-au administrat câte 6 capsule pe zi de TF (2-2-2) , împreună cu o terapie antibiologică standard. Celorlalți 13, sistematizați după vârstă și sex, care au format grupul de control, li s-a administrat tratamentul standard.

S-a arătat că pe lângă efectul imunomodulator, TF a influențat mecanismele de rezistență biochimică nespecifică, inclusiv oxidarea radicalilor liberi, creșterea stabilității membranelor celulare și activitatea de apărare antioxidantă. Natura schimbărilor valorilor biochimice a arătat că pe lângă faptul de a fi imunotrop, TF poate de asemenea să producă efecte adaptogene.

Au avut loc schimbări importante ale imunității umorale, caracterizate prin creșterea producerii de Ig-A, stimularea imunității fagocite precum și a dinamicii anumitor populații de celule-T și fără o creștere importantă a circulației nivelului complex imunitar (CIC). Pacienții au suferit îmbunătățiri clinice a situației lor și perioada de reabilitare post operatorie a fost redusă.

Datorită stabilizării la nivelul membranei și a efectelor antioxidante TF poate fi folosit din plin la începutul unui proces micro-bioinflamator (înainte de dezvoltarea reacțiilor imune) când procesele adiționale sunt semnificative.

Folosirea TF la pacienții cu ostiomielita hematogenică a impus următoarea metodă a folosirii sale atât în faza activă cât și slabei dereglări imune din timpul

reabilitarii: 2 capsule de trei ori pe zi timp de 2 saptamani anterior operatiei impreuna cu terapia de baza si pentru inca 2 luni dupa interventia chirurgicala. Apoi TF se inlocuieste timp de 2 luni cu suplimente pe baza de vitamine si minerale. Ulterior dupa verificarea starii imunitatii pacientului si in cazuri de imunodeficiente, ar trebui sa se dea TF timp de 2 luni cate 3 capsule pe zi si ar trebui repetat tratamentul mentionat mai sus.

In caz de imunodeficienta in alte forme de ostiomielite non-hematogenica, ar trebui sa se ia TF timp de 2 saptamani cate 3 capsule pe zi inainte de operatie si urmatoarele 2 luni dupa efectuarea acesteia. Dupa o pauza a terapiei de 4-5 luni, in caz ca imunodeficienta a reaparut ar trebui administrat TF pentru inca 2 luni.

Daca apare o re izbunire a ostiomielitei, dupa perioada de intrerupere a acesteia, ar trebui sa se administreze TF timp de o saptamana cate 6 capsule pe zi (2-2-2) inainte de interventia chirurgicala si pentru inca o luna dupa efectuarea acesteia.

### **Folosirea TF in terapia de imunoreabilitare a infectiei cu HIV**

Sindromul de imunodeficienta obtinuta (AIDS) este una dintre cele mai serioase probleme cu care se confrunta medicina moderna. Pentru pacientii infectati cu HIV terapia imuno-modulatoare (de exemplu restabilirea functiei imune normale) urmareste sa schimbe mecanismele imune si agentii patogeni.

Rezultatele studiilor (10,11) au aratat ca tratamentul cu TF Plus a imbunatatit starea imunitatii pacientilor cu HIV. De asemenea produsul s-a dovedit a fi folositor si in alte aspecte ale terapiei de exemplu nivelul complexelor imune circulatorii (CIC) a scazut la o valoare normala in 50% din cazuri la pacientii care au primit TF Plus.

Deoarece marker-ul CD4 T-helper(ajutator, care ajuta) este un receptor HIV, iar HIV este apropiat de limfocitele-T si alte celule imunocomponente, acesta infecteaza mai ales celulele-T in timp ce evita celulele citotoxice. O crestere semnificativa a lui T-helper(celulele-T)(CD4+), la pacientii care primesc TF Plus reprezinta un

aspect important in tentativa de umplere a golului din tratamentul unui astfel de pacient, adica, extinderea la maximum a vietii prin calitatile sale.

In terapia cu HIV pacientii au primit TF Plus 3 capsule pe zi timp de 2 saptamani. Se prescrie in continuare tratamentul cu TF Plus in functie de rezultatele obtinute vis-à-vis de starea imunitatii pacientului.

### **Folosirea TF in tratamentul complex al **conditiilor atopice(reactii hipersensibile)****

Bolile alergice reprezinta o mare provocare pentru medicina moderna. Statistici de pe tot cuprinsul globului arata ca aceasta patologie se extinde cu viteza rachetei (pana la 20% din polulatia globului). In zilele noastre, o persoana din cinci de pe planeta Pamant sufera de o forma sau alta de patologie atopica. Potrivit prognozarilor Organizatiei Mondiale a Sanatatii (OMS) conditiile atopice vor detine primul loc in secolul 21 in ceea ce priveste mortalitatea generala. In acelasi timp agentii traditionali antihistaminici care exista nu sunt destul de eficienti; efectele lor sunt limitate la un blocaj partial al receptorului histaminic si adeseori sunt urmate de reactii adverse. Mecanismele patogene ale dezvoltarii alergice se stie ca au legatura cu dezechilibrul diferential al limfocitelor-T, cu scaderea activitatii celulelor-T (blocoare) si a producerii excesive a IgE. Legatura finala a acestui lant o reprezinta activarea si degranularea celulei "mast"(care produce histamina, serotonin, heparin). Este necesar sa se gaseasca mijloacele de a influenta diferitele legaturi ale acestor reactii atopice. Din punctul nostru de vedere cytokinele celulare care regleaza activitatea celulelor suprimatoare (blocatorii) se potrivesc cel mai bine cu acest scop.

Factorii de transfer folositi ca o substanta biologica activa va ajuta la modularea (eg. limitele tractului gastro-intestinal) reactiilor imune generale si locale ale alergiilor dietice precum si a reactiilor atopice ale pielii in bolile caracterizate prin reactii atopice, iar dupa un tratament de 20 de zile s-a constatat o scadere in intensitate a alergiilor.

Au fost obtinute rezultate promitatoare prin folosirea TF in dermatologie (29,30), adica, la pacientii cu psoriasis si dermatitele atopice unde reactiile alergice si autoimune joaca un rol important in patogeneza acestor boli(8). Dupa 7-10 zile de administrare a TF impreuna cu medicamentatia traditionala, pacientii au avut o scadere a intensitatii mancarimilor si a eruptiilor pe piele.

### **Efectele imunomodulatoare ale folosirii TF in opisthorchiasis(infectie tract biliar)**

Folosirea a TF Plus 6 capsule pe zi (2-2-2) timp de o saptamana(7 zile), la pacientii cu opisthorchiasis a dus la aparitia unor efecte imunologice si clinice (20). Spre deosebire de grupul de control unde pacientii au primit numai tratament pentru distrugerea viermilor intestinali, pacientii tratati cu TF Plus au demonstrat o vindecare completa si la toti pacientii a aparut o disparitie a inflamarii vaselor de sange si a durerilor articulare care au aparut in timpul primelor 6 luni de la terminarea tratamentului.

Sistemul imunitar al pacientilor care au primit TF Plus difera semnificativ de cel al celor din grupul de control. La 2 saptamani dupa tratament a avut loc o crestere a nivelului de IgG si o formare mai activa ale complexelor imune circulatorii (CIC) la pacientii care au luat TF Plus. De asemenea, la pacientii care au luat TF Plus concentratia lor de IFN-g , care joaca un rol extrem de important in dezvoltarea unui raspuns imunitar specific, a avut loc o crestere, cuantificata drept dublu fata de valorile de la inceputul tratamentului si fata de cei a-i grupului de control (27,34,44). Singur, tratamentul traditional pentru distrugerea viermilor intestinali, nu a adus schimbari tangibile in indicii componentelor umorale ale sistemului imunitar studiat, astfel reflectand o anumita caracteristica iresponsabila a procesului.

Rezultatele acestui studiu au aratat in mod convingator eficacitatea clinica si imunologica a TF Plus in tratamentul complex al pacientilor cu opisthorchiasis. Produsul a contribuit in mod semnificativ la recuperarea clinica a pacientilor pe parcursul unei perioade de 6 luni.

TF Plus folosit pentru imunoreabilitare, dupa tratamentul “biltricide”(care distruge paraziti umani), are o valoare practica in procesul formarii imunitatii defensive. De asemenea asigura eliminarea rapida a antigenilor “Op. felineus”, impiedica dezvoltarea proceselor imunopatologice si realizeaza o recuperare mai usoara si completa.

### **Rolul TF in imunoreabilitarea pacientilor cu cancer**

Cancerul gastric este o boala oncologica caracterizata prin dezvoltarea imuno-deficientelor stabile persistente, care reprezinta de asemenea o consecinta a “obiceiurilor ciudate” asociate cu tratamentul chirurgical al bolii.

Numeroasele studii ale conditiei imune a pacientilor cu cancer gastric au aratat ca dezvoltarea adversitatii imunodeficientei secundare afecteaza atat eficacitatea si promptitudinea raspunsului imunitar cat si scurteaza durata perioadelor de regresie. Acesti factori necesita o abordare complexa a imunoterapiei cancerului gastric dupa o reducere maxima a celulelor imbolnavite(25).

Grupul principal (de tratament) format din 25 de pacienti cu cancer gastric aflati la al doilea sau al treilea stadiu clinic care au participat la studii clinice cu TF Plus. Studiile au avut loc la sediul Institutului de Cercetari ale Cancerului RAMS. Grupul de control a fost format tot din 25 de pacienti de aceeasi varsta , sex si aceeasi clasificare a bolii. Tuturor pacientilor cu cancer gastric din ambele grupe li s-a aplicat tratamentul chirurgical si in timpul perioadei post-operatorii tratamentul standard de procedura imunoterapeutica. Pentru a stimula imunitatea nespecifica, pacientii din grupul principal (de tratament) au primit timp de 30 de zile TF Plus cate 3 capsule pe zi (1-1-1), impreuna cu tratamentul standard. Ar trebui subliniat faptul ca initial cei mai multi dintre pacienti sufereau de diferite nivele de imunodeficienta care a fost dovedita chirurgical.

La sfarsitul perioadei de tratament studiul a continuat cu administrarea TF Plus si a demonstrat ca, continuarea tratamentului a fost benefica pentru statutul imun, citokinic si interferonic, precum si pentru imbunatatirea clinica a pacientilor. A



avut loc o crestere a continutului de CD3+, CD4+ si CD8+ in cadrul populatiilor de limfocite din sange si a numarului de celule distrugatoare-NK (distrugatori naturali) in mostrele de sange luate, amandoua aratand activarea imunitatii celulare. In ceea ce priveste imunitatea umorala, si au fost inregistrate schimbari pozitive in ceea ce priveste producerea la nivele normale ale TNF-a si IL-1 b.

Alte schimbari pozitive caracterizate prin scaderea severa in sindromul de intoxicatie, au imbunatatit starea generala, au crescut pofta de mancare si a disparut starea de slabiciune si oboseala iar pe durata tratamentului au fost studiate alte aspecte ale bolii. Perioada post-operatorie nu a avut evenimente deosebite. Nu au avut loc reaparitii ale bolii in timpul cursului complex al imunoterapiei care a fost fortificat de TF Plus.

TF Plus este bine tolerat de pacienti si este eficient ca o parte a unei imunoterapii complexe pentru bolile oncologice si poate fi folosit cu success in practicile clinice.

### **Eficacitatea lui TF Plus in tratamentul complex al ulcerului duodenal**

Au fost obtinute rezultate convingatoare prin folosirea TF Plus in tratamentele multiple ale *helicobacter pilori* (Hp), asociat cu ulcerul duodenal, de catre V. Telnykh de la Academia Medicala Sechenov din Moscova.

La studiile clinice au luat parte 35 de pacienti cu ulcer duodenal asociat cu Hp. Au fost impartiti in doua grupe. Celor din grupul de control (15 pacienti) li s-au administrat omez, amoxicilina si claritromicina potrivit cu tratamentul traditional cu scopul distrugerii Hp. Cei din grupul principal (20 pacienti) au primit TF Plus timp de 10 zile, cate 6 capsule pe zi (2-2-2), apoi pentru urmatoarele 20 de zile cate 3 capsule pe zi (1-1-1), impreuna cu terapia de eradicare (distrugere).

Rezultatele de laborator care au masurat imunitatea celulara si umorala, au aratat existenta unui dezechilibru imun pronuntat la pacientii cu ulcer duodenal asociat cu boala Hp unde aceasta a persistat mai mult de 10 ani si unde au existat conditii patologice ale sistemului hepato-biliar. Mostrele de sange de la acesti indivizi au

aratat ca a aparut o scadere atat procentuala cat si a numarului absolut de celule NK (distrugatori naturali) cu scaderea activitatii, o scadera a T-helpers(ajutatori), si o crestere a numarului de distrugatori-T(care interzic) care duc la scaderea indexului imunoregulator. Alti autori au obtinut date asemanatoare (4,5,53,55). Terapia de 10 zile de distrugere(eradicare) cu omez, amoxicilina si claritromicina a agravat dezechilibrul imunitar care a dus la dezvoltarea unei imunodeficiente secundare datorita activitatii antibiotice si a agravarii dysbiosis-ului sau intestinal.

Combinarea terapiei de distrugere a Hp cu imunomodulatorul natural TF Plus a adus o imbunatatire importanta din punct de vedere statistic atat a imunitatii celulare cat si umorale fapt ce a dus la normalizarea indexului imunoregulator si imbunatatirea conditiei pacientilor cu ulcer duodenal. In mod specific, eficacitatea terapiei de distrugere(eradicare) a crescut cu 21.7%, durerile si sindromul dyspeptic, in mod special, au disparut cu 4-4.5 zile mai devreme si ulcerul mucos s-a cicatrizat cu 8 zile mai devreme la grupul caruia i s-a administrat TF Plus prin comparatie cu grupul de control. Distrugerea Hp a fost in proportie de 73.3% in grupul de control si de 95% in grupul care a primit TF Plus.

Datele clinice obtinute si datele de la alti autori au aratat eficacitatea folosirii TF si TF Plus in diverse patologii somatice si infectioase.

## **5. Metode de folosire a Factorilor de Transfer si dozele recomandate**

Dezvoltarea sistematizarii efeciente si rationale a folosirii TF in diferite conditii patologice a fost demonstrate. Atat datele din carti cat si rezultatele studiilor clinice prezentate in aceasta lucrare justifica recomandarea tratamentelor pe baza de TF(aici intra toate celelalte produse 4life) si TF Plus in terapia initiala si anti-revenire a bolilor somatice si infectioase (tabelul 1).

Schema conventionala de folosire a TF este:

- Pentru prevenirea bolilor sezoniere (primavera, toamna) legate de slabirea sistemului imunitar, 30 de zile cu 3 capsule pe zi (1-1-1)
- In infectiile acute la inceputul bolii – cel putin 7 zile cu 6 capsule pe zi(2-2-2)

<b>Boala</b>	<b>Produsul</b>	<b>Dozarea</b>	<b>Durata tratament</b>
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>
HIV	TF Plus	3/zi (1-1-1)	Cate 14 zile dupa care se repeata imunograma
Hepatita virala acuta B (lenesa sau prelungita)	TF	3/zi (1-1-1)	Cate 14 zile pe masura ce se avanseaza in studiu
Hepatitele virale cronice B si C	TF sau TF Plus	3/zi (1-1-1)	Cate 14 zile in primele 3 luni. Se repeta cura de 14 zile, 3/zi, se fac analize biochimice, investigatii cu ultrasunete ale ficatului o data la 2-3 luni.
Primul tip de imunodeficienta si osteomielitica hematogenica	TF & terapia antibacteriana de baza	6/zi (2-2-2)	Cu 14 zile inainte de operatie si 2 luni dupa operatie

In caz de imunodeficienta care persista la 2 luni de la terminarea tratamentului	TF	3/zi (1-1-1)	Doua luni
Agravarea cronica a osteomielitei	TF & tratamentul de baza	6/zi (2-2-2)	O saptamana inainte de operatie si o luna dupa operatie
Opisthorchiasis (infectie tract biliar)	TF sau TF Plus dupa tratamentul antihelmintic si biltricid	1-2 capsule de 3 ori pe zi (1-1-1 sau 2-2-2)	In cure de cate 7 zile in caz de manifestari persistente ale proceselor imuno-patologice (arthralgia,vasculitis)
Chlamydiosis trachomatis urogenital acut	TF & antibiotic	3/zi (1-1-1)	10 zile
Chlamydiosis urogenital cronic (disconfort si manifestari clinice care au durat mai mult de 2 luni)	TF sau TF Plus & antibiotic	6/zi (2-2-2) / 3/zi (1-1-1)	10 zile si 2 luni dupa terminarea tratamentului de baza (terapia anti-bacteriala cu scopul de a preveni complicatiile)
Implicarea organelor interne reproductive (complicatii ale chlamydiosis urogenital)	TF Plus tratament complex cu diferite feluri	6/zi (2-2-2) / 3/zi (1-1-1)	10 zile in timpul agravarii procesului 10 zile ca o masura de prevenire,

	de medicamente precum si tratamente psihice si de refacere		frecventa folosirii TF depinde de marimea si severitatea procesului, precum si de prezenta unei imunodeficiente secundare si ca o masura de prevenire de 2-4 ori pe an
Psoriasis, dermatita atopica	TF	3/zi (1-1-1)	14-21 de zile; in cure repetate si in timpul anotimpurilor nefavorabile ale anului
Cancerul gastric dupa operatie	TF Plus	2/zi (1-1)	Minimum 30 de zile cu perioade de repetare la 2 luni
Ulcerul duodenal: _ in timpul eradicarii _ dupa eradicare _ tratamentul anti- revenire	TF Plus	_ 6/zi (2-2-2) _ 3/zi (1-1-1) _ 3/zi (1-1-1)	De la 7 zile la 30  O luna la inceputul primaverii si sfarsitul toamnei

## 6. CONCLUZII

Imunoreabilitatea in multe boli somatice si infectioase devine una din cele mai importante componente in terapiile de success. Adaptabilitatea si persistenta intracelulara frecventa a agentilor infectiosi, precum si absenta unei reactii imune

active din partea individului care are asemenea boli, presupune necesitatea abordării unui astfel de tratament. În plus, marea parte a populației suferă de imuno-deficiente secundare cauzate de efectele nefavorabile ale factorilor sociali, ecologici precum și a altor factori.

Infecțiile mixte dețin un rol aparte printre așa numitele infecții “noi”. Datotită condițiilor fie cu infecții simultane fie succesive ale diferiților agenți, manifestările clinice ale unei boli suferă schimbări semnificative. Apariția frecventă a lor se explică prin diferite condiții imunopatologice.

Confruntându-se cu o creștere severă a reacțiilor atopice, care afectează cursul multor boli, împiedicarea administrării unui tratament eficient, și a proceselor autoimune, care duc la condiții patologice progresive, medicii nu numai că trebuie să știe principiile de bază ale imunologiei dar ar trebui să caute activ noi abordări imunomodulatoare pentru tratarea unor asemenea condiții.

În prezent, principalele feluri de imunoterapie activă nespecifică o reprezintă folosirea inductorilor interferoni, stimulatoarelor activității macrofage, limfocitele B și T, interferonii naturali și recombinanți cu efecte antivirale și imunomodulatoare, precum și a regulatorilor endogeni a reacțiilor imune cum ar fi interleukinele și alte citokine. Folosirea imunomodulatorilor nespecifici endogeni naturali deschide noi posibilități pentru imunoreabilitatea în diferite boli somatice și infecțioase. În general, administrarea prin injecție a citokinelor duce la efecte pronunțate proinflamatorii și la intensificarea reacțiilor deja super-inflamatorii. **Din punctul nostru de vedere folosirea Transfer Factor™, o nouă generație unică de imunomodulatori obținuți din colostru bovin, se dovedește a fi foarte promitătoare în ciuda problemelor aparute.**

**Datele experimentale și rezultatele studiilor desfășurate în diferite clinici ale acestei țări au demonstrat efectele imunomodulatoare ale administrării orale ale TF în diferite boli somatice, parazitare și infecțioase. Potrivit rezultatelor acestor studii, TF practic produce același efect imunomodulator ca și al celor mai mulți inter-feroni, citokine și a altor imunomodulatoare. În plus, folosirea pe**

**cale orală a TF minimizează reacțiile adverse, aduce economii farmaceutice substanțiale și ajută la scurtarea tratamentelor terapiei imunoreabilitării.**

TF și TF Plus au produs efecte imunocorectoare și sunt folosite pentru eficacitatea lor profilactică și terapeutică în diferite forme de patologii somatice și infecțioase, care sunt însoțite de boli ce induc dereglări ale sistemului imunitar.

## **7. REFERINTE – Vezi originalul**