

Управляемый эозинофильный синдром против рака. Научное открытие и практические результаты иммунотерапии

А.Л. Останин^{1,*}

Научно-производственная система «Плодородие и экология»

*Корреспонденция: fertility.ecology@gmail.com

Резюме

Разработчики Технологии «Иммуностимуляция с использованием Иммуномодулятора управляемого эозинофильного синдрома», научные эксперты и врачи в поисках универсального средства от рака на перекрестке научных направлений теломерных явлений, использования стволовых и иммунокомпетентных клеток, эозинофильной пероксидазы и механизмов ингибирования теломеразы, запуска механизмов апоптоза «бессмертной» онкоклетки, открыли механизмы естественной защиты от рака, разработали и проверили в рамках клинических испытаний режимы блокирования метастатических процессов, некроза опухоли, вывода пациентов в стадию устойчивой ремиссии и защиты их от возможных рецидивов онкопроцессов.

Ключевые слова: иммунотерапия – эозинофилы - теломераза – онкоклетки - ремиссия

В данной публикации автор сделал попытку ответить на вопрос:

- Можно ли использовать иммунокомпетентные клетки пациента для эффективного устранения онкологических процессов в организме?

1. Введение

Редко, кто отважится в наше время откровенно подвести итоговую черту под невероятными усилиями человечества в борьбе с онкологическими заболеваниями, как в научных медицинских исследованиях, так и в медицинской практике. Преклоняюсь перед учеными и врачами онкологами за их титанический труд в этой сложной сфере. И все же, какова реальность? Жесткое заключение доктора Маргарет Куомо в книге «Вся правда о раковых заболеваниях» заставляет задуматься. Если бы сочетание трех видов лечения – хирургического, лучевого и химиотерапии, - которое используется сейчас, давало лучшие результаты, можно было бы не заострять внимания на побочных эффектах лечения. Связанные с терапией ужасы, вместе с неявной перспективой излечения, вынуждают некоторых людей отказаться от нее. Откровения доктора Куомо настораживают. Тот факт, что за целое столетие использования одних и тех же базовых методик лечения мы не достигли значительного прогресса, скорее всего, свидетельствует о том, что наш подход к лечению ошибочен [1]. В чем же проблема? «Даже единственная раковая клетка может привести к смерти, - говорит Дж. Холланд, известный профессор в области онкологии из Клиники медицинских исследований Маунт Синай в г.Нью-Йорк. – Пока мы не дадим гарантию, что в организме не осталось раковых клеток, всегда будет существовать опасность рецидива опухоли».

Если смерть может наступить из-за одной клетки, благополучно пережившей наши жесткие попытки ее вырезать, сжечь и отравить, значит, дамоклов меч висит над головой каждого пациента [1].

Информационный поиск в современных научных достижениях показывает, что человечество ищет, и ищет интенсивно. Исторически сложилось, что исследования и разработки ведутся дифференцированно и узко специализировано в конкретных видах онкологических заболеваний. Безусловно, призрачная на данный момент, мечта найти универсальное средство и технологию против всех видов рака заманчива. Для этого

должен быть разработан новый подход, с одной стороны универсальный, с другой персонифицированный, учитывающий не только специфику конкретного вида рака, но и специфику отдельного пациента.

На наш взгляд этот новый подход должен впитать в себя то, что заложено во всех нас. Человек на планете Земля идет технократическим путем, т.е. пытается развивать все вокруг себя, а не самого себя. В самом человеке заложены гигантские потенциальные возможности, но вскрывать их гораздо сложнее, чем конструировать различные «костыли» для облегчения своей жизни. Почему, даже находясь в одинаковых условиях, одни люди заболевают раком, другие нет? Защита от рака есть в каждом. Наша задача вскрыть эти механизмы и поставить их на службу человечества. В процессе генных мутаций раковые клетки могут появиться в любом организме. И каждый организм в той или иной степени защищен иммунной системой. В силу определенных причин иммунная система может пропустить старт злокачественных новообразований. В тоже время только она способна исправить ситуацию. Иммунитет – ключ к решению задачи поиска универсального противоракового средства. Конкретная задача – помочь иммунитету сформировать необходимое и достаточное количество иммунокомпетентных клеток – эозинофилов для уничтожения бессмертных онкоклеток и научить иммунитет формировать достаточное количество защитников для противодействия рецидивам злокачественных новообразований путем создания Управляемого эозинофильного синдрома против рака.

Значимость этого явления заключается в формировании новой научной платформы на пересечении уже известных научных направлений в медицине для создания универсальной концепции иммунотерапии при широком спектре онкологических заболеваний. Данное открытие является плацдармом для дальнейших научных исследований, а также на данный момент уже имеет практическое применение в иммунотерапии при различных видах рака с высоким уровнем результативности.

2. Сущность открытия

2.1 Цель

Цель научных исследований – поиск универсального средства борьбы с различными видами рака, используя при этом естественные природные защитные механизмы на клеточном уровне.

Данная публикация ориентирует на клеточные процессы, которые идут каждый день в организме человека. Их понимание позволяет использовать потенцию стволовых клеток организма пациента для устранения тяжелых, смертельных заболеваний. Вскрытие этих процессов начнем с клеток крови – лейкоцитов, а точнее с эозинофилов.

2.2 Эозинофилы – враги или защитники?

Эозинофилы, или эозинофильные гранулоцитарные лейкоциты, были впервые описаны в конце XIX в. П. Эрлихом, однако период интенсивного изучения эозинофилов начался гораздо позднее — в 60-х годах прошлого века. Абсолютное содержание эозинофилов в периферической крови у человека колеблется в пределах 50—350 клеток/мм³, или 3—5 эозинофилов на 100 клеток лейкоцитарного ряда (до 5%). Задача эозинофилов - защита организма от внешних патогенных воздействий, а также от внутренних угроз – клеточных мутаций. Основные функциональные элементы эозинофила — гранулы ядовитых белков и мембранные рецепторы. Основные белки и ферменты – 1)основной кислый белок, являющийся токсином для гельминтов, простейших, некоторых бактерий и определенных клеток позвоночных; 2)эозинофильный катионный белок и эозинофильный нейротоксин, обладающие выраженной

бактерицидной активностью. Они токсичны для гельминтов; 3) эозинофильная пероксидаза, которая токсична для опухолевых клеток, бактерий, гельминтов и простейших. Комплекс токсичных белков, выделяемых при дегрануляции эозинофилов, определяет позитивную и негативную сторону влияния этих клеток на гомеостаз человека. Обширный перечень названий различных болезней связан со словом «эозинофильный...», при которых повышенный уровень этих клеток вызывает разрушение здоровых тканей организма. Коллектив ученых Научно-производственной системы «Плодородие и экология», разрабатывая биотехнологии для различных сфер деятельности (сельское хозяйство, строительство, нефтедобыча, экология, медицина) [2], исследуя влияние биологически активных веществ на костный мозг, поставили задачу безопасного использования токсичных белков эозинофильной пероксидазы против опухолевой активности при онкологии.

2.3 Известные и новые механизмы клеточной иммунотерапии. Новое качество на перекрестке научных изысканий

Открытие теломерных процессов (Нобелевская премия за 2009г. [3]) заставило ученых задуматься о бессмертных онкоклетках и появилась мотивация ингибирования теломеразы. Были проведены исследования связи рибонуклеопротеинового фермента теломеразы с раком у человека. Практически все основные типы рака были проверены на наличие активности теломеразы. В подавляющем большинстве случаев обнаружена ее активность [4]. При этом положение теломер (специальных нуклеопротеидных структур на концах хромосом человека) имеет важное значение для стабильности хромосом и срока жизни самой клетки. При каждом делении клетки концы хромосом сокращаются, в конечном счете, вызывая старение клетки и ее апоптоз, когда длина теломер становится критически короткой. Теломераза при раке активируется во время клеточного деления, сохраняя длину теломер, вызывая бессмертие клеток. Последние исследования в этой области показали, что ингибирование теломеразы устраняет эти процессы и может привести к появлению новой противоопухолевой стратегии, которая будет существенно отличаться от традиционных цитотоксических лекарственных терапий [5]. Было подтверждено, что сильное ингибирование теломеразы приводит к быстрому старению раковых клеток [6]. Большинство опухолевых клеток имеют высокую экспрессию теломеразы, в отличие от нормальных клеток, которые экспрессируют низкие или невыявленные уровни теломеразы. Сокращение теломер посредством ингибирования активности теломеразы приводит к остановке деления и апоптозу в опухолевых клетках, индуцированию противораковых агентов [7, 8, 9]. Выявлена роль эозинофилов в этих процессах - установлена сильная корреляция между эозинофилией и отсутствием активности теломеразы, токсичные белки эозинофилов ингибируют теломеразу [10].

Помимо влияния эозинофилов на ингибирование теломеразы вызывает интерес влияния самих эозинофилов, а точнее ядовитых белков эозинофилов при дегрануляции, на уничтожение онкоклеток. Выявлена связь концентраций эозинофилов и выживаемостью больных при операциях, а также лучшие состояния при оценке метастазирования. В отличие от эозинофилов лимфоциты сравнительно мало проникают вглубь опухоли, особенно при волокнистой строме [11]. Вызывают интерес фиксации эозинофильной пероксидазы (ЕРО) вокруг и внутри опухоли (рак молочной железы) при дегрануляции эозинофилов (Рис.1, 2), в отличие от снимков доброкачественных тканей без эозинофильной пероксидазы [12].

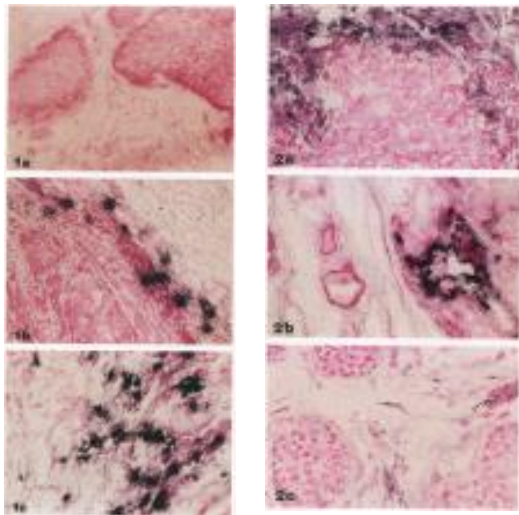


Рис. 1

Рис. 2

Рис. 1 Распределение ЕРО в строме рака груди с контролем моноклонального антитела. а: Без окрашивания. б: ЕРО депозиты рассматриваются как темно-синее окрашивание на границе между опухолью и нормальной прилегающей жировой тканью. с: Соединительные ткани стромы в раке молочной железы содержат обильные залежи ЭПО с фибриллярным или амебоидным рисунком. Оригинальные увеличения. X 250 (а и б) и X400 (с).

Рис. 2 Карцинома молочной железы инкубированная моноклональным антителом, специфичным для ЕРО. а: Обильные отложения ЕРО, окружающие скопление опухолевых клеток. б: Плотно окрашенная деятельность ЕРО присутствует в протоках, состоящих из опухолевых

клеток, но не была определена в соседней нормальной ткани. с: Гранулированная ЕРО была обнаружена в строме между опухолевыми клетками. Оригинальные увеличения, X250 (а, с) и X100 (б) [12]. Таким образом, зафиксированы механизмы хемотаксиса эозинофилов для проникновения их вглубь стромы онкоопухоли. Противоопухолевая активность эозинофилов связана с их способностью к фагоцитозу и цитотоксическому действию при многих видах рака. При раке молочной железы выявлена дегрануляция эозинофилов в ткани опухоли с накоплением ядовитых белков эозинофилов [12]. Воздействие эозинофильных гранулоцитов на клетки интестинальной карциномы желудка приводило к гибели последних, что проявлялось дегенеративными изменениями опухоли [13]. Исследования инфильтрации эозинофилами плоскоклеточной карциномы пищевода позволило заключить о включении эозинофилов в защиту против метастазирования [14].

В процессе многих исследований выявлена корреляция повышенного уровня эозинофилов и уровня IgE с противоопухолевым эффектом. IgE, участвуя в эозинофилзависимом прайминге опухолевых антигенов, способствует формированию долговременной иммунологической памяти [15].

В процессе клинических исследований при различных видах и стадиях рака нами были установлены дефицитные состояния эозинофилов и насущная потребность активирования работы стволовых клеток костного мозга по выработке необходимого и достаточного количества этих иммунокомпетентных клеток для уничтожения злокачественных опухолей. Была поставлена задача сдвига лейкоцитарной формулы влево с увеличением процентного состава эозинофилов в общей массе лейкоцитов. При этом удалось достичь увеличения абсолютного уровня эозинофилов в несколько раз при несущественных изменениях абсолютных значений других видов лейкоцитов. Повышенные значения эозинофилов были успешно апробированы на различных видах рака при устранении солидных новообразований.

Разработчики Иммуномодулятора управляемого эозинофильного синдрома (the controlled eosinophilic syndrome immunomodulator С.Е. S.I) поставили задачу использования эозинофилов в качестве микрофагов для решения кардинального уничтожения злокачественных новообразований по Технологии «Иммуностимуляция с использованием Иммуномодулятора управляемого эозинофильного синдрома» (далее Технология иммунотерапии). Для этого уровень иммунокомпетентных клеток в процессе иммунотерапии поднимают на порядок (в 10 раз и более). У некоторого числа ученых и специалистов могут возникнуть вопросы – не опасно ли это?

Эозинофильная пероксидаза и другие белки эозинофилов токсичны для опухолевых клеток, бактерий, гельминтов и простейших. Соединяясь с перекисью водорода, пероксидаза вызывает воздействие на тучные клетки и высвобождение

гистамина. Во время реакции ГНТ (гиперчувствительность немедленного типа) IgE- и IgG-антитела взаимодействуют на поверхности тучных клеток, вызывая дегрануляцию их и выход субстанций анафилаксии, гистамина, простагландина D, эозинофильного хемотаксического фактора анафилаксии. При этом возможны аллергические реакции. Субстанции анафилаксии подавляются эозинофилами с помощью целого набора ферментов. Фагоцитоз иммунных комплексов, содержащих IgE, и секреция ингибитора гистамина эозинофилами также уменьшают аллергическую реакцию. При использовании повышенных уровней эозинофилов в иммунотерапии описанные выше процессы и наши опасения были проверены. На начальной стадии иммунотерапии с применением препарата С.Е.С.И., когда уровень эозинофилов еще невысок, а уровень IgE превышает референтные значения, у небольшого количества пациентов 2,6% (не более 3 случаев на 100 пациентов) наблюдалась кратковременная аллергическая реакция кожных покровов, легко снимаемая перорально обычной водой. Последующее управляемое увеличение эозинофилов сопровождалось секрецией ингибитора гистамина, уменьшающего аллергическую реакцию.

2.4 Выводы

Выводы, которые сделали ученые Научно-производственной системы из выше приведенных ранее известных и опубликованных результатов исследований, включая собственные: поиск универсальных технологий и препаратов против рака следует вести на перекрестке научных исследований: 1) ингибирования теломеразы для устранения эффекта бессмертности онкоклеток и ускорения апоптоза этих клеток; 2) использования эозинофилов для ингибирования теломеразы; 3) использования хемотаксиса эозинофилов для проникновения их вглубь стромы онкоопухоли; 4) использования ядовитых белков эозинофилов для непосредственного уничтожения онкоклеток; 5) активации кроветворной функции в целом и сдвига лейкоцитарной формулы влево – максимизация выработки стволовыми клетками костного мозга эозинофилов за счет уменьшения процентного соотношения других лейкоцитов, в частности лимфоцитов и нейтрофилов, проникающая способность и эффективность которых для решения поставленной задачи уничтожении онкоклеток не существенна; 7) управления уровнем IgE в эозинофилзависимом прайминге опухолевых антигенов; 8) создания защитного барьера для здоровых клеток от возможных поражений ядовитыми белками эозинофилов, аллергических реакций организма и анафилаксии, используя ингибирующие возможности самих эозинофилов, включая ингибирование гистамина, одного из провокаторов онкопроцессов.

Подведем итоги. Что нужно сделать для уничтожения злокачественных новообразований, включая метастатические процессы. «Подрубить корни», основу онкопроцессов – сделать онкоклетки смертными и запустить их апоптоз путем ингибирования теломеразы, это раз. Прекратить метастатические процессы и ускорить распад опухоли, уничтожая при этом только онкоклетки, не трогая здоровые (сверх избирательная биохимиотерапия, используя хемотаксис эозинофилов), это два. Две задачи решаем одним действием – поднятием уровня эозинофилов. Для этого абсолютное значение эозинофилов поднимаем, сдвигая лейкоцитарную формулу влево, увеличивая процентный состав эозинофилов за счет уменьшения процентного состава других лейкоцитов, не влияющих на устранение онкоклеток, оставляя их абсолютное количество в рамках референтных значений. Увеличение эозинофилов сопровождаем соответственным увеличением IgE. Иммунотерапию осуществляем глубоко персонифицированной системной работой с пациентами, учитывая индивидуальную ответную реакцию организма. Особый контроль проводим над возможными аллергическими реакциями, которые в нашем случае легко устраняются.

3. Практические аспекты Технологии иммунотерапии

3.1 Материалы и методы

3.1.1 Основной материал

В качестве основного материала был использован иммуномодулятор С.Е.С.И. разработки и производства Научно-производственной системы «Плодородие и экология». Препарат применяется перорально по Технологии иммунотерапии. 2009г. препарат прошел федеральную экспертизу с получением санитарно-эпидемиологического заключения.

3.1.2 Исследования на животных

Эксперименты на животных по безопасному и эффективному применению препарата были проведены 1995 году, а также продолжаются с учетом требований принципа 3R (replacement, reduction, refinement — замещение, сокращение, усовершенствование), принятого в большинстве стран [16]. Для экспериментов используются не инфицированные животные, а заболевшие естественным путем в процессе жизнедеятельности. Для этого требуется много времени при поиске больного животного с нужным диагнозом – рак. С этической точки зрения такой подход наиболее гуманный, так как результатом исследований является не только научный результат (безопасные и эффективные дозировки препарата), но и выздоровевшие животные. Как правило, исследования проводятся на собаках средних и крупных пород типа чау-чау и туркменский волкодав (алабай).

3.1.3 Обсервационное исследование

Исследовательские данные собираются путём простого наблюдения событий в их естественном течении продолжительностью 20 лет на группах людей и при текущем лечении пациентов в Сети многопрофильных клиник «Доктор плюс», при этом расширяется область применения препарата и Технологии иммунотерапии на новые для исследователей и врачей-иммунологов виды онкологических заболеваний. Исследования и текущие лечебные процессы строятся с учетом Хельсинкской декларации 1975 года, с изменениями, внесенными в 2000 и 2008 году. При этом от всех пациентов требуется получение информированного согласия в виде подписанного Договора.

3.1.4 Процессы иммуностимуляции

Технология иммунотерапии использует природные, естественные механизмы борьбы с онкоклетками. В организме человека заложена естественная защита от рака. Человек так устроен, что клетки его организма постоянно размножаются и умирают в процессе апоптоза — программируемой клеточной смерти. В организме человека порядка 50—70 миллиардов клеток погибает ежедневно в результате апоптоза. При этом восполнение утраченных клеток обеспечивается за счёт пролиферации — увеличения клеточной популяции путём деления [17]. При таком гигантском производстве сложных объектов, как человеческие клетки, естественно возможны ситуации рождения «бракованных» клеток. Самые опасные из них — онкоклетки, возникшие в результате мутагенных процессов. Как ни печально, они есть у каждого человека. Имунитет человека находится в постоянной работе вычисления этих проблемных клеток. За это отвечает ген p53. У здорового человека этот ген активирует процессы выработки иммунокомпетентных клеток, которые уничтожают врага. Проблема возникает тогда,

когда этих клеток не хватает, а враг при этом интенсивно размножается. Если баланс выработки клеток киллеров меньше, чем интенсивность новообразований, тогда требуется вмешательство [18]. Задачи: 1) подтолкнуть иммунную систему для выработки стволовыми клетками костного мозга недостающей части иммунокомпетентных клеток – эозинофилов. Практические исследования показали, что кредитовое сальдо (результатирующий дефицит) этих клеток составляет, в зависимости от стадии рака, несколько миллиардов на литр крови пациента. 2) научить иммунную систему пациента самостоятельно, при необходимости, вырабатывать повышенные значения защитных клеток (противодействие рецидивам онкологии).

3.1.5 Этапы иммунотерапии. Результаты

На решение задачи устранения дефицита эозинофилов и нацелена Технология иммунотерапии, которая выполняется в три этапа:

1Этап. Активация кроветворной функции, поднятие лейкоцитарного фона и выработки максимально возможного количества эозинофилов.

2Этап. Удержание рабочего фона эозинофилов, индивидуального для каждого пациента, до полного устранения онкопроцессов, некроза опухолей и вывода из организма продуктов их распада.

3Этап. Поддерживающая терапия по индивидуальной программе реабилитации пациента с удержанием (выработкой организмом) количества эозинофилов на расчетном уровне, индивидуальном для каждого пациента (стадия ремиссии).

1Этап выхода на максимальный уровень эозинофилов длится, как правило, 1 месяц. Для относительно здорового человека (без онкологии) поднятие иммунитета занимает 1 курс препарата С.Е.С.І. в течении 10 дней с пролонгацией достижения максимума эозинофилов до 30 дней с момента начала иммунотерапии (Рис. 3) [19]. В нашей практике уровень эозинофилов в максимуме был поднят до 63% с абсолютным значением $5,796 \cdot 10^9/\text{л}$. При этом жизненный тонус пациента был выше обычного без аллергических реакций. Для онкобольных пациентов этот уровень поднять значительно сложнее. Он ниже при прохождении даже нескольких курсов препарата С.Е.С.І.

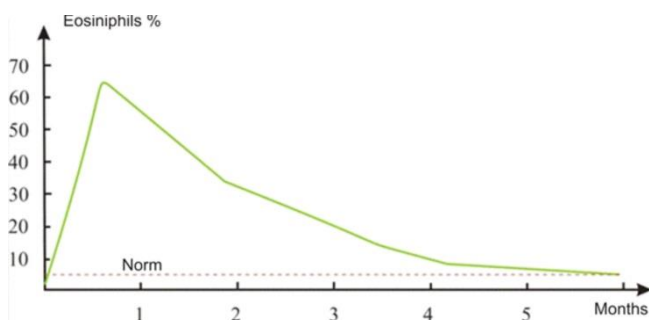


Рис. 3 Динамика по эозинофилам

Для различных онкодиагнозов длительность 1Этапа может варьировать. При 1 стадии рака молочной железы длительность 1Этапа составляет 28-30 дней. При этом уровень эозинофилов за один курс препарата поднимается с 2% до 56%, а в абсолютных значениях с 0,182 до 3,92 тыс/мкл (увеличение в 21,5 раз). При IV стадии рака молочной железы уровень эозинофилов был поднят с 1% до 21%, а в абсолютных значениях с 0,086 до 1,365 тыс/мкл (увеличение в 15,9 раза) за шесть курсов препарата, т.е. за два месяца. Рак мочевого пузыря и мочеточника требует 34 дней для выхода на максимум эозинофилов. На Рис. 4 [20] показана динамика роста эозинофилов в относительных (% лейкоцитарной формулы) и абсолютных значениях под воздействием иммунотерапии. Рак желудка является более сложным диагнозом для иммунотерапии, даже на ранних стадиях. Продолжительность 1Этапа для 1 стадии этого диагноза составляет 2 месяца, при этом

уровень эозинофилов был поднят с 4,2% до 21%, а в абсолютных значениях с 0,25 до 1,4 тыс./мкл (увеличение в 5,6 раза). Продолжительность 1Этапа и максимально возможный уровень эозинофилов индивидуальны для каждого пациента, определяется потенциальной возможностью выработки эозинофилов стволовыми клетками костного мозга (возраст пациента, продолжительность онкозаболевания без иммунотерапии и др.). На 1Этапе происходит ингибирование теломерных процессов. Онкоклетки теряют возможность бесконечно делиться без изменения хромосомных окончаний. Они снова становятся смертными и живут по законам апоптоза. Повышенные значения эозинофилов значительно превышают референтные значения. Тем самым производится обучение иммунной системы поведению в экстремальной ситуации, когда организму требуется экстренное воспроизводство эозинофилов, превышающее обычное в несколько раз. Эффект управления уровнем IgE в эозинофилзависимом прайминге – фиксирование установки (эффект имплицитной памяти) было проверено практически, когда иммунная система пациента при необходимости без воздействия препарата самостоятельно подняла уровень эозинофилов с 0,57 до 0,74 тыс./мкл, т.е. выше референтных значений.

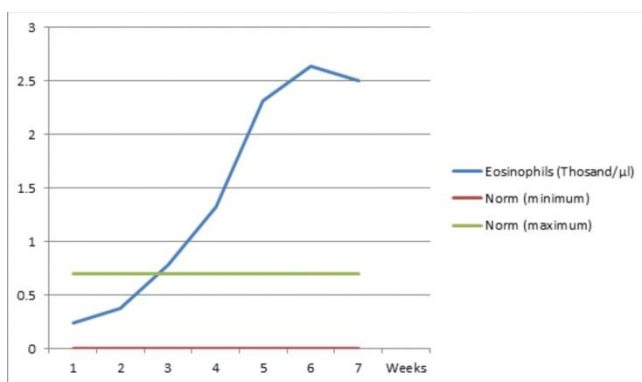


Рис. 4 Динамика эозинофилов 1Этапа

2Этап предназначен для устранения последствий онкопроцессов (метастазы, опухоли), а также восстановление работоспособности пораженных органов за счет активации регенерационных процессов под воздействием энзимов препарата С.Е.С.І. Продолжительность 2Этапа может быть несколько месяцев (Рис. 5, где уровень эозинофилов в тыс./мкл, референтные значения 0-0,7тыс./мкл). Это основной этап, при котором наработанная масса эозинофилов используется для уничтожения метастазов, онкологических клеток и стромы опухоли. Удержание уровня эозинофилов на требуемом уровне достигается повторением курсов препарата С.Е.С.І. до 10 раз.

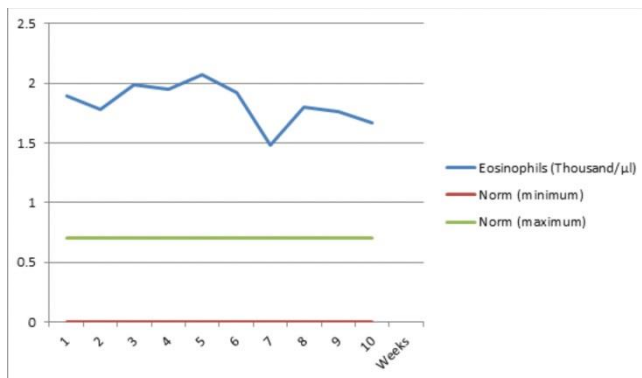


Рис. 5 Динамика эозинофилов 2Этапа

Необходимая продолжительность 2Этапа определяется индивидуально для каждого пациента, например при 4 стадии рака мочеочника и 1 стадии мочевого пузыря (один и тот же пациент) продолжительность определяется по: 1) динамике падения онкомаркера, показывающего спад онкологической активности, например по UBC (антиген рака мочевого пузыря) с 72,8 до 14,8 мкг/л (Рис. 6);

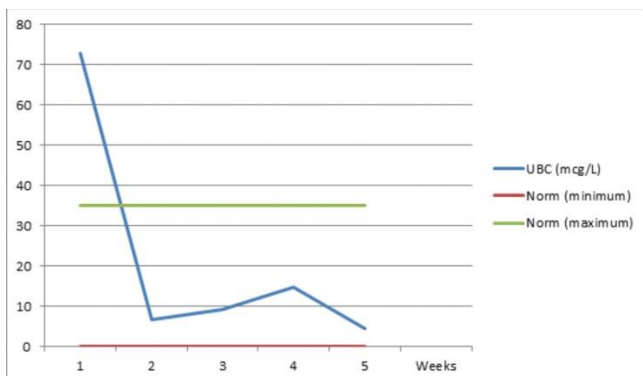


Рис. 6 Динамика UBC

2) наличию белка в моче при распаде опухоли мочеочника с 27 октября 2014г. до 23 января 2015г. (Рис. 7);

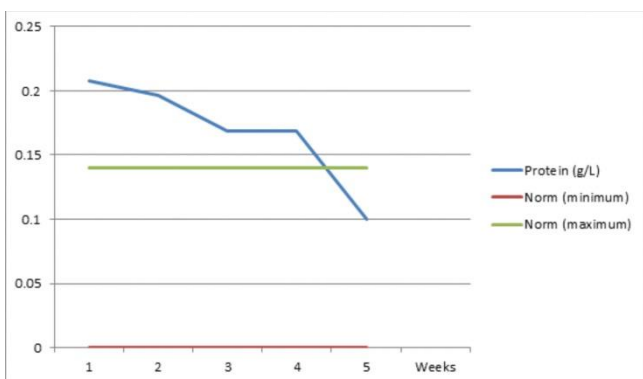


Рис. 7 Динамика белка в моче

3) визуальному наблюдению «мусора» в моче - беловатые волокна распада тканей опухоли мочеочника и темно-красные частички кровеносных сосудов стромы опухоли (Рис. 8);

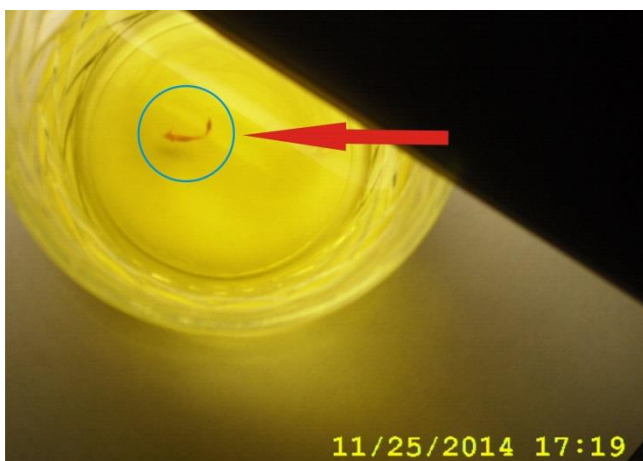


Рис. 8 Кусочек кровеносного сосуда стромы в моче

4) динамике ферритина и гомоцистеина (комплекс ноу-хау – передается вместе с Лицензией на право использования Технологии иммунотерапии. Эти механизмы универсальны для различных видов и стадий онкологии; 5) динамике УЗИ, МРТ и др. Для примера покажем динамику ультразвукового исследования мочевого пузыря при раке мочевого пузыря + раке мочеточника (IV стадия) (Рис. 9).

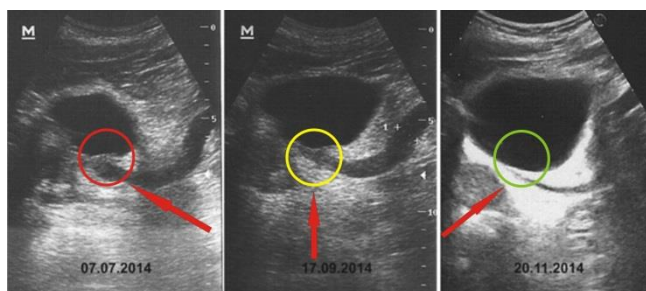


Рис. 9 Динамика УЗИ при IV стадии онкологии в процессе иммунотерапии

На 1 снимке Рис. 9 (07.07.2014) левый мочеточник расширен на всем протяжении с 3 до 11мм, а в устье его определяется новообразование размерами 14x9мм, практически полностью стенозирующее просвет. Диагноз Московского научно-исследовательского онкологического института им. П.А. Герцена – первичномножественный синхронный рак: 1. Рак мочевого пузыря I ст., T1N_xM0, состояние после трансуретральной резекции 8 внутривезикулярных введений доксорубина. 2. Рак левого мочеточника IV ст T4N_xM0. Тяжелая степень нарушения паренхиматозно-выделительной функции левой почки. Больному планировалось оперативное лечение в объеме нефруретерэктомии слева с резекцией мочевого пузыря, парааортальная лимфаденэктомия, однако пациент от лечения отказался в пользу иммунотерапии (Выписной эпикриз от 08.08.2014г). В процессе клеточной иммунотерапии пациента проводились контрольные исследования МРТ 10.07.2014 и 22.09.2014г, результаты которого – рост размеров образования и выраженности расширения левого мочеточника до 13мм. На 2 снимке Рис. 9 УЗИ от 17.09.2014г. динамика подтверждается. 3 снимок Рис. 9 УЗИ (конец 2Этапа иммунотерапии) – положительная динамика. Мочеточник уменьшился до нормальных значений (3мм). Мочеточниковый выброс интенсивный. Функция левой почки восстановлена. Пациент вернулся к полноценной производственной деятельности. В процессе иммунотерапии без хирургического вмешательства и химиотерапии достигнут некроз опухоли с выведением продуктов ее распада (Рис. 7, 8), восстановление работы пораженных органов – почки, мочеточника, мочевого пузыря.

В процессе иммунотерапии нами были сохранены у десятков пациенток молочные железы, как в репродуктивном возрасте, так и в постклимактерическом периоде. Несколько пациентов с раком желудка вышли на уровень устойчивой ремиссии без резекции желудка с полным восстановлением функций желудочно-кишечного тракта.

3Этап иммунотерапии предназначен для формирования устойчивой ремиссии без рецидивов онкологии – аналогия химиотерапии. В отличие от химиотерапии иммунотерапия работает адресно. Имунокомпетентные клетки – эозинофилы получают сигналы по системе хемотаксиса и осуществляют окончательную «зачистку» от последствий онкологии. При этом уровень интоксикации организма определяется только количеством уничтоженных онкоклеток, здоровые клетки не страдают. Длительность 3Этапа – 1 год. Для каждого пациента с учетом его диагноза разрабатывается индивидуальная программа реабилитации – защита от рецидивов онкологии. Для пациента определяются его индивидуальные референтные значения эозинофилов, индивидуальные рекомендации по контролю и удержанию на определенном уровне рН мочи. Как правило, пациенты к 3Этапу имеют личный прибор – высокоточный рНметр и владеют навыками управления кислотностью мочи (пищевые, двигательные и

термические условия). В течение всех трех Этапов иммунотерапии в Сети многопрофильных клиник «Доктор плюс» пациенты лечатся на коммерческой основе с персонализированной системой обслуживания, создания и поддержания мотиваций у пациентов вначале просто к жизни и борьбе за нее, а в последующем к активному и здоровому образу жизни.

3.2 «Побочные» эффекты иммунотерапии

Как таковых отрицательных существенных побочных эффектов иммунотерапии нами не зафиксировано. В процессе иммунотерапии наблюдалось 100% уничтожение лямблий (гиардияз) в группе пациентов, уничтожение вируса папилломы человека (кератопапиллома кожи правой заушной области пациента), снижение герпесной активности. Повышенный иммунитет пациентов, приобретенный в процессе иммунотерапии, позволил пациентам и врачам, находящимся в непосредственном контакте с больными при эпидемии гриппа, противодействовать ей и не болеть. Пациент - мальчик 6 лет после курса иммунотерапии получил хорошую иммунную защиту противодействия ветрянке при непосредственном контакте с другим заболевшим ребенком, т.е. мальчик с обученным иммунитетом не заболел ветрянкой.

3.3 Статистические наблюдения

За двадцать лет применения иммунотерапии подтверждена 100% реакция организма пациентов в части дополнительной выработки иммунокомпетентных клеток эозинофилов, превышающих референтные значения в несколько раз. Результативность повышения уровня эозинофилов в части устранения метастазов и самих опухолей с разрушением стромы также не имеет отрицательных результатов. Основная задача врачей-иммунологов успеть вовремя приступить к терапии до полного уничтожения организма пациента раковыми клетками.

Оценка статистической значимости влияния препарата на изменение уровня эозинофилов в крови пациентов, используя парный критерий Стьюдента. Оценку производим по двум группам данных с нормальным распределением их изменений для 15 пациентов (размер выборки) до и после приема препарата (Таб. 1, Рис. 10). В выборке пациенты в возрасте от 8 до 68 лет, из них 70% - онкологические больные, 30% - пациенты, желающие поднять иммунитет (синдром хронической усталости и другие).

Таблица 1

Уровень эозинофилов пациентов до и после приема препарата

№ пациента	Эозинофилы (тыс/мкл)		Разность значений d
	До приема препарата	После приема препарата	
1	0,2	4,99	4,79
2	0,14	0,86	0,72
3	0,08	0,33	0,25
4	0,1	1,43	1,33
5	0,25	1,4	1,15
6	0,48	0,91	0,43
7	0,36	0,73	0,37
8	0,24	2,64	2,4
9	0,34	1,47	1,13
10	0,15	3,17	3,02

11	0,15	0,81	0,66
12	0,13	1,87	1,74
13	0,18	4,92	4,74
14	0,09	1,36	1,27
15	0,1	5,8	5,7

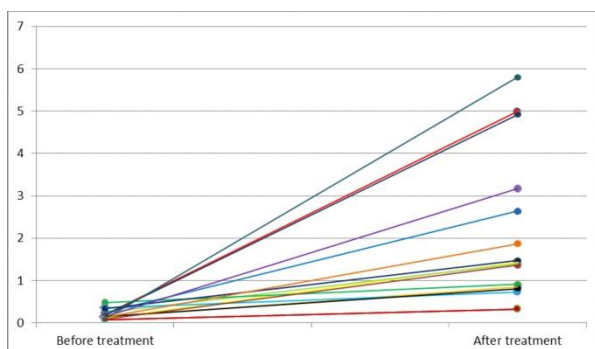


Рис. 10 Уровень эозинофилов пациентов до и после приема препарата

Среднее арифметическое разностей уровня эозинофилов по Таблице 1.

$$\bar{d} = \frac{\sum d}{n} = 29,7 : 15 = 1,98 \quad (1)$$

Среднее квадратическое отклонение разностей от среднего – выборочное стандартное отклонение изменения уровня эозинофилов

$$s_d = \sqrt{\frac{\sum (d - \bar{d})^2}{n-1}} = 1,78 \quad (2)$$

Стандартная ошибка

$$S_{\bar{d}} = \frac{s_d}{\sqrt{n}} = 0,46 \quad (3)$$

Парный t-критерий Стьюдента

$$t = \frac{\bar{d}}{S_{\bar{d}}} = 1,98 : 0,46 = 4,3 \quad (4)$$

Число степеней свободы

$$v = n - 1 = 15 - 1 = 14 \quad (5)$$

При $v = 14$ критическое значение $t = 4,140$ для уровня значимости $p < 0,001$. Полученное значение t больше критического, делаем вывод о наличии статистически значимых различий уровня эозинофилов до и после приема препарата.

4. Обсуждение полученных результатов

4.1 Качество жизни. В процессе иммунотерапии пациенты были избавлены от метастазов и солидных опухолей, не подвергаясь хирургическому вмешательству с соответствующими физическими и эмоциональными страданиями. Освоена иммунотерапия при раке молочной железы, раке желудка, раке мочевого пузыря, раке щитовидной железы. Трансплантация костного мозга была заменена активацией работы собственного костного мозга пациентов. Потребность в закреплении результата в виде химиотерапии также отпадает. Вместо угнетенного химиотерапией иммунитета пациенты в процессе иммунотерапии получают поднятие жизненного тонуса и дополнительную иммунную защиту от внешней патогенной угрозы вирусного и паразитарного характера.

4.2 Порог выживаемости. В процессе совершенствования Технологии иммунотерапии порог выживаемости пациентов увеличивается. При I стадии рака молочной железы пациенты живут уже более 15 лет. При IV крайне запущенной стадии (лежачий больной) порог выживаемости удавалось поднимать с 3х до 8-12 месяцев на начальных этапах

применения Технологии иммунотерапии. Отработанные режимы Технологии иммунотерапии на данный момент позволили поднять порог выживаемости на бессрочный уровень. При этом пациенты ведут образ жизни здорового человека – некоторые бегают на лыжах ежедневно зимой по 5км в 68лет, некоторые вернулись к производственной деятельности.

4.3 Обезболивание. На IV стадии рака (очень поздняя постановка диагноза при прогрессирующей онкологии) это фактор качества жизни, а вернее ухода из жизни. Обезболивающие средства часто не в состоянии решить задачу. Они частично притупляют боль. Наркотические средства в данной ситуации на время переключают пациента в состояние необычной реальности, при котором нарушаются связи истинного состояния организма и его восприятия пациентом. Результат, к сожалению, один и тот же – возврат к боли, которую невозможно терпеть и чем дальше, тем сложнее. Что нам может дать Технология иммунотерапии в такой ситуации? При прогрессирующей онкологии интенсивный рост клеток оказывает растущее воздействие на нервные окончания, вызывая усиливающуюся боль. Остановить или сдержать это возможно сокращением частоты деления клеток. Технология иммунотерапии позволяет поднять уровень иммунокомпетентных клеток, разрушающих онкоклетки и строму опухоли. В этом вопросе важен баланс сил – какой процесс более интенсивно протекает онкоактивности или активности стволовых клеток для создания противодействующей силы эозинофилов. Если удастся выйти на состояние паритета сил, то боли пациента остаются, но не усиливаются. В 96% случаев даже на IV стадии рака удастся добиться перевеса сил стволовых клеток, при этом воздействие опухоли сокращается, боль прекращается, необходимость в обезболивающих средствах отпадает. Пациенты приобретают новое качество жизни, а вернее возвращаются к старому здоровому состоянию, которое раньше не ценили, как это делают сейчас.

4.4 Лечение неоперабельных больных. На данный момент иммунотерапия при онкологии скорее экзотика, чем устоявшаяся система борьбы с раком. Практически часть пациентов в силу ряда причин оказываются без помощи, чаще всего, когда метастазы поразили обширные объемы организма и уже поздно делать операцию по удалению опухоли. Эти пациенты получают шанс и он, к их счастью, срабатывает при условии возможности преодоления ситуации паритета сил – онкоактивность и иммунная потенция стволовых клеток.

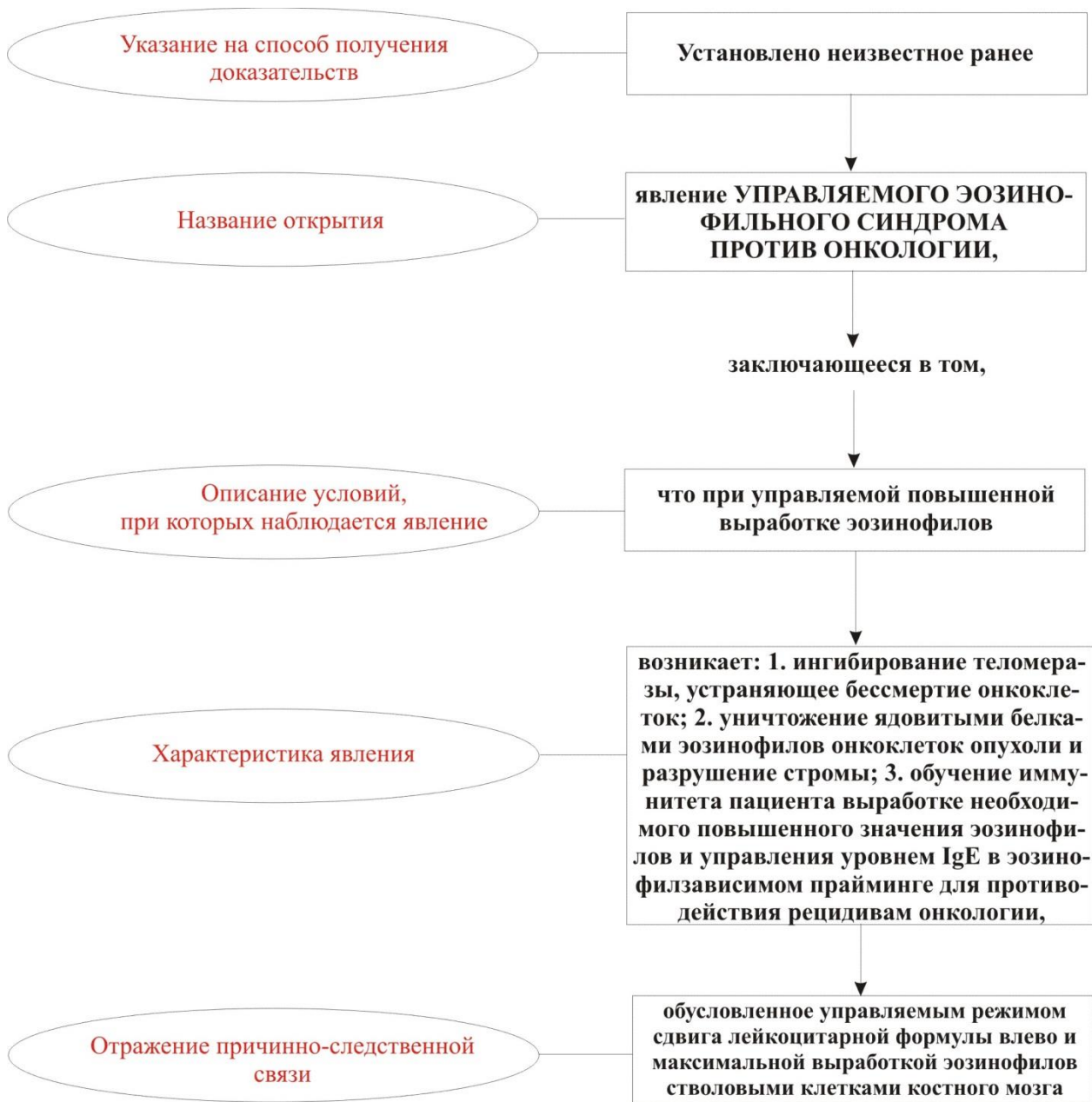
4.5 Профилактика онкологии. Технология иммунотерапии предоставляет действенный механизм защиты от возможного возникновения прогрессирующей онкологии. Эозинофилзависимый прайминг позволяет включить организм человека на повышенную выработку эозинофилов в случае опасности. Иммунная память после профилактического курса позволяет включить этот механизм в случае онкоактивности, в нужное время выставить требуемую защиту в виде достаточного количества защитников организма – эозинофилов.

5. Заключение

Разработанная и проверенная годами Технология иммунотерапии создает практическую платформу для универсальных механизмов противодействия широкому спектру раковых заболеваний. Творческий коллектив разработчиков Технологии иммунотерапии, специалистов иммунологов продолжают исследования в части расширения сфер применения Технологии иммунотерапии на новых, не апробированных онкодиагнозах, осваиваются новые системы диагностики, включая расширяющийся спектр специализированных онкомаркеров. Научно-производственная система открыта

для совместных научных исследований, как в фундаментальных научных направлениях, например, генного секвенирования до и после иммунотерапии, так и в практических совместных иммунотерапевтических процедурах, включая международные взаимодействия.

6. Структура формулы открытия



7. Литература

1. Cuomo M. A WORLD WITHOUT CANCER: The Making of a New Cure and the Real Promise of Prevention. 2012. RODALE INC., Emmaus, PA.
2. The Technology Platform (TP). <http://fertility-ecology.com/oldversion/en.html>
3. The Official Web Site of the Nobel Prize. http://nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2009/

4. Shay JW, Bacchetti S (April 1997). "A survey of telomerase activity in human cancer". *Eur. J. Cancer* 33 (5): 787–91. doi:10.1016/S0959-8049(97)00062-2. PMID 9282118
5. Stewart SA, Hahn WC. Prospects for anti-neoplastic therapies based on telomere biology. *Curr Cancer Drug Targets*. 2002 Mar;2(1):1-17. PMID: 12188917
6. Kelland LR. Overcoming the immortality of tumour cells by telomere and telomerase based cancer therapeutics-current status and future prospects. *Eur J Cancer*. 2005 May; 41(7):971-9. PMID: 15862745
7. Rankin AM, Faller DV, Spanjaard RA. Telomerase inhibitors and 'T-oligo' as cancer therapeutics: contrasting molecular mechanisms of cytotoxicity. *Anticancer Drugs*. 2008 Apr;19(4):329-38. doi: 10.1097/CAD.0b013e3282f5d4c2. PMID: 18454340
8. Akiyama M, Hideshima T, Munshi NC, Anderson KC. Telomerase inhibitors as anticancer therapy. *Curr Med Chem Anticancer Agents*. 2002 Sep;2(5):567-75. PMID: 12678724
9. Burchett KM, Yan Y, Ouellette MM. Telomerase inhibitor Imetelstat (GRN163L) limits the lifespan of human pancreatic cancer cells. *PLoS One*. 2014 Jan 7;9(1):e85155. doi: 10.1371/journal.pone.0085155. eCollection 2014. PMID: 24409321
10. Norrback KF, Enblad G, Erlanson M, Sundström C, Roos G. Telomerase activity in Hodgkin's disease. *Blood*. 1998 Jul 15;92(2):567-73. PMID: 9657757
11. Pretlow TP, Boohaker EA, Pitts AM, Macfadyen AJ, Bradley EL Jr, Pretlow TG 2nd. Heterogeneity and Subcompartmentalization in the Distribution of Eosinophils in Human Colonic Carcinomas. *Am J Pathol*. 1984 Aug;116(2):207-13. PMID: 6465284
12. Samoszuk M. K., Nguyen V., Gluzman I., Pham J. H. Occult deposition of eosinophil peroxidase in a subset of human breast carcinomas. *Am J Pathol*. 1996 Mar; 148(3): 701–706.
13. Caruso R.A., Bersiga A., Rigoli L. et al. Eosinophil-tumor cell interaction in advanced gastric carcinoma: an electron microscopic approach. *Anticancer Res*. 2004; 22(6): 3833-3836.
14. Ohashi Y. Significance of tumor associated tissue eosinophilia and other inflammatory cell infiltrate in early esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res*. 2000; 20(8): 3025-3030.
15. Reali E, Greiner JW, Corti A, Gould HJ, Bottazzoli F, Paganelli G, Schlom J, Siccardi AG. IgEs targeted on tumor cells: therapeutic activity and potential in the design of tumor vaccines. *Cancer Res*. 2001 Jul 15;61(14):5517-22. PMID: 11454701
16. Flecknell P (2002). «Replacement, reduction and refinement». *ALTEX* 19 (2): 73–8. PMID 12098013.
17. Chen G.G., Lai P.B. Apoptosis in carcinogenesis and chemotherapy. *Apoptosis in cancer*. — Springer, 2009.
18. Ostanin A.L. Immunostimulation. Three problems - one solution. SPS “Fertility & Ecology”. 2013. <http://fertility-ecology.com/immunostimulation-three-problems-one-solution/>
19. Ostanin A.L. Technology “Immunostimulation with the usage of the immunomodulator C.E.S.I.”. Intellectual propriety registration certificate № 376 of 21.02.2013. Izhevsk. 2013.
20. Dynamics Research. Invitro. Moscow. 2015г. <https://lk.invitro.ru/lk2/lkp/results/dynamics>

6. Благодарность

Автор выражает благодарность за содействие в научных исследованиях:

- Главному санитарному врачу Удмуртской Республики, д.м.н., профессору Забродину Н.А.;
- д.м.н., профессору of European Research Institute for the Biology of Ageing Березикову Е.;
- д.м.н., профессору, проректору Ижевской государственной медицинской академии Кирьянову Н.А.;
- начальнику Лаборатории медицинских исследований Останиной О.В.;
- главному врачу сети многопрофильных клиник «Доктор плюс» Тыцкой Э.И.