

The present study of this research has focused on the effectiveness of new doped nanocrystallized hydroxyapatite. It also reveals its safety in application and increase of the bone tissue density as the result of experiments on small *laboratory* animals.

Key words: doped nanocrystallized hydroxyapatite, *laboratory* animals, research methods.

## **СВЕРХМАЛЫЕ ДОЗЫ ПОТЕНЦИРОВАННЫХ ЕСТЕСТВЕННЫХ АНТЕЛ – ИННОВАЦИОННЫЙ КЛАСС ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

*А.Н. Дмитриев*

*ГБОУ ВПО УГМУ Минздрава России, г. Екатеринбург, Россия*

Успехи фармакологии последних десятилетий, связанные с использованием высоких технологий (генная терапия, рекомбинантные технологии и др.), повысили результативность лечения ряда заболеваний, однако радикально не решили проблему эффективности и безопасности лекарственных средств. Последнее определяет актуальность поиска принципиально новых, оригинальных подходов и создания на этой основе новых препаратов. Одним из таких подходов, активно и всесторонне обсуждающихся в последние годы, является использование малых и сверхмалых доз (СМД) [1-4] и релиз-активных (от англ. release - высвобождение) форм препаратов [5-10].

История изучения фармакотерапевтических эффектов малых доз лекарственных средств насчитывает не одно десятилетие – от Н.П. Кравкова (1924) [11] до А.М. Кузина (1997) [12], однако результаты этих изысканий не оправдали ожиданий не только клиницистов, но и фармакологов. Причиной тому могли быть ограниченные исследовательские возможности прежних лет. В то же время, логические посылки и альтернативная «идеология» гомеопатии инициировали углубление данного направления научных исследований. Их итогом явилось изучение терапевтического действия сверхмалых доз (СМД) на

клеточном уровне [13], а позже – обоснование новой технологии производства и эффективности релиз-активных форм препаратов [5-7]. Неоценимым вкладом авторов в разрабатываемую проблему (как теоретическим, так и практическим) явилось обоснование и доказательство того, что фармакологической активностью обладают высокоразбавленные растворы лишь тех лекарственных средств, которые подверглись так называемой *технологии потенцирования*, сочетающей последовательное многократное разведение исходного раствора лекарственного средства с его внешней обработкой (механическим встряхиванием по Ганеману, ультразвуком, электромагнитным полем).

В целом феномен релиз-активности может быть представлен в следующем виде:



Предполагается, что биологические и физико-химические свойства в потенцированных растворах сохраняются за счет сложных термодинамических процессов, приводящих к специфическим структурным изменениям носителя [5, 6]. Крайне важно, что эффекты сверхмалых доз (СМД) потенцированного лекарственного средства качественно идентичны эффектам этого же средства в

терапевтических дозах [7], но в редуцированном [14, 2] и/или в модифицированном виде [8, 16-19, 9, 10].

Потенцирование механическим встряхиванием по Ганеману, ультразвуком или электромагнитным полем не только сохраняет в сверхразбавленных растворах биологическую активность, но и придаёт всем потенцированным препаратам особые групповые свойства, характеризующиеся «модифицирующим» феноменом СМД, в частности, модуляцией биологической активности лекарственного средства на самых различных уровнях: молекулярном, синаптическом, клеточном, системном [4, 20-23], в том числе посредством сенситизации соответствующих рецепторов органа-мишени и модификации лиганд-рецепторного взаимодействия.

Не меньшей заслугой разработчиков нового фармакотерапевтического направления явилось «прикладное осмысление» единства трёх искусственно разделенных регуляторных систем организма: иммунной, эндокринной и нервной, объединенных в организме в одно целое общими регуляторными факторами пептидной и иной природы, общими рецепторными молекулами, сигнальными путями и клеточными элементами [24-27] и сформулированной И.П. Ашмариним концепции участия аутоантител в регуляции физиологических функций организма в качестве молекул, регулирующих постоянство клеточного состава организма [28] – цит. по А.Е. Умрюхину [29].

Известно, что возрастание уровня аутоантител к собственным антигенам организма не всегда сопровождается развитием нарушений функций организма [30,28, 31-35] и «базовая» активность иммунной системы связана не столько с поиском и уничтожением чужеродных микробных факторов, сколько с устранением (или блокированием) потенциально вредных для гомеостаза факторов, в первую очередь, эндогенной (например, аутоиммунной) природы [36]. Продукция аутоантител различной специфичности регулируется по принципу отрицательной обратной связи содержанием соответствующих антигенов. В результате формируется индивидуальный набор антител, содержащихся в крови - своеобразный «образ» иммунитета, названный А.Б.

Полетаевым «иммунокулус» [37, 38], благодаря которому иммунная система может осуществлять регуляторные функции в отношении клеточной пролиферации и других генетически детерминированных функций собственных клеток путем создания специфических аутоантител к биологически активным соединениям организма [37, 33]. К настоящему времени получены и охарактеризованы в эксперименте специфические антитела к ядерным и рецепторным антигенам эндокриноцитов и других клеток, способные направленно влиять на их рост и секрецию, изменяя экспрессию определенных генов, а также доказано их проникновение в ядра живых клеток-мишеней *in vivo* [39]. Предполагается, что биологически активные соединения и их ядерные и мембранные рецепторы (вместе с аутоантителами к ним) входят в единую систему идиотип-антиидиотипических взаимодействий, обеспечивающих прецизионно скоординированную реализацию генетических программ в разных клетках организма [39]. Более того, идиотип-антиидиотипический механизм может приводить к появлению аутоантиидиотипов – своеобразных «вторичных» антиантител, обладающих специфичностью, комплементарной участкам антиген связывающего центра первичных антител. Очевидно, что некоторые из аутоантиидиотипов будут в структурном, а иногда и в функциональном отношении воспроизводить антиген, вызвавший иммунный ответ. Если в роли причинного фактора выработки антитела выступает гормон, нейромедиатор, фермент или иное биологически активное соединение, то некоторые из аутоантиидиотипов будут представлять собой его иммунологический образ и окажутся в состоянии частично или полностью воспроизводить или блокировать биологические эффекты первичного антигена [38, 33, 40, 39].

В отличие от аутоантител к белковым или иным по природе мембранным и внутриклеточным компонентам клеток, регуляторная роль аутоантител к растворимым биологически активным соединениям изучена менее.

Предполагается, что антитела к эндогенным биологически активным соединениям могут не только связывать и снижать количество соответствующих биологически активных соединений, но и повышать их

количество и выраженность их влияний [41, 42]. Феномен усиления выраженности соответствующих регуляторных процессов может быть объяснен компенсаторным повышением синтеза и обмена соответствующих регуляторных факторов (при их изначальном снижении при действии аутоантител), а также сенситизацией соответствующих рецепторов органа-мишени и модификацией лиганд-рецепторного взаимодействия [17].

Таким образом, теоретическим обоснованием нового направления явились доказательства участия антител в многофакторной регуляции естественных функций [28], в транспорте эндогенных регуляторных пептидов к мембранным рецепторам и предохранении их от преждевременного протеолиза [43], в «стабилизирующем» действии естественных антител на ряд известных регулярных молекул [28, 44, 45], низко- и высокомолекулярных веществ, клеточных мембран и внутриядерных структур [46-49], а также предположение о возможности специфической модификации сверхмалыми дозами потенцированных антител функциональной активности тех аутоантител, к которым они были получены, т. е. о своеобразной «регуляции регулятора» [50].

Изложенные теоретические посылки были положены в основу создания нового класса фармакотерапевтических препаратов, ныне производимых ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» (Россия) – СМД релиз-активных антител к различным биологически активным субстанциям организма: *Тенотен*, *Тенотен детский* и *Пропротен 100* – к мозгоспецифическому белку S-100, *Эргоферон*, *Анаферон* и *Анаферон детский* – к  $\gamma$ -интерферону, *Импаза* – к NO синтазе, *Артрофоон* и *Колофорт* – к TNF $\alpha$ , *Афала* – к PCA, *Субетта* – к  $\beta$ -субъединице рецептора инсулина, *Прогистам* – к гистамину, *Поэтам* – к эритропоэтину, *Диетресса* – к CB1 каннабиноидным рецепторам.

Многочисленными рандомизированными клиническими сравнительными и плацебо-контролируемыми исследованиями показано, что релиз-активные формы препаратов обладают доказанной терапевтической эффективностью но и рядом привлекательных для современной медицины свойств:

Отсутствие токсичности, формирования толерантности, привыкания и пристрастия (даже к наркотическим средствам).

Высокая эффективность, сравнимая с фармакологическими «эталонными» препаратами (тамифлю, интерфероны, диазепам и др.).

Удобное пероральное применение.

Возможность включения в комбинированную терапию.

Хорошие фармакоэкономические показатели.

Возможность длительного применения для профилактических целей и лечения хронических заболеваний.

Возможность безопасного применения у пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Возможность безопасного применения в педиатрической практике.

Таким образом, краткий обзор литературы свидетельствует о том, что открытый в последние годы феномен релиз-активности является принципиально новым шагом на пути развития фармакологии, обеспечивающим широкие возможности по разработке и созданию целого ряда новых лекарств.

Использование СМД потенцированных (релиз-активных) естественных антител в терапевтической практике является не только новым, но и перспективным направлением. *Во-первых*, использование в качестве лекарственного средства СМД потенцированных антител к известным антигенам с хорошо изученной активностью в значительной мере облегчает процесс фармакологического скрининга. *Во-вторых*, исследования показали, что СМД потенцированных антител даже к наркотическим средствам не вызывают привыкания и пристрастия. *В-третьих*, СМД потенцированные антитела к эндогенным биологически активным веществам воспроизводят их активность в «позитивном», модифицированном виде, оказывая щадящее действие, что позволяет осуществлять тонкое и целостное регуляторное воздействие на те или иные патологические состояния.

**Литература.**

1. Штарк М.Б. Иммунонейрофизиология. - Л.: Медицина, 1978. – 175 с.
2. Бурлакова Е.Б., Конрадов А.А., Худяков И.Б. Воздействие химических агентов в сверхмалых дозах на биологические объекты. Изв. АН СССР. - 1990;2: 184-94.
3. Ашмарин И.П., Лелекова Т.В., Санжиева Л.Ц. Об эффективности ультрамалых доз и концентраций биологически активных соединений. Известия РАН – 1992;4:531-36.
4. Зилов В.Г., Судаков К.В., Эпштейн О.И. Элементы информационной биологии и медицины. М.: МГУЛ, 2000. – 248 с.
5. Черников Ф.Р., Сорокин В.Н. Исследование гомеопатических средств в сотенной шкале разведений, приготовленных по С. Ганеману. В: Гомеопатический ежегодник. М.: Валанг; 1998. – С. 93-104.
6. Зенин С.В. Структурированное состояние воды как основа управления поведением и безопасностью живых систем: Дисс. ... докт. биол. наук. - Москва, 1999. – 207 с.
7. Эпштейн О.И., Гайнутдинов Х.М., Штарк М.Б. Влияние гомеопатических доз антител к антигену S-100 на электрические характеристики нейрональных мембран. Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1999; 127(4):466-67.
8. Эпштейн О.И. Регуляторные возможности сверхмалых доз. Бюл. эксперим. биол. и мед. - 2002 (Приложение 4):8-14.
9. Эпштейн О.И. Релиз-активность – от феномена до создания новых лекарственных средств. Бюл. эксперим. биол. – 2012;154(7):62-7.
10. Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. Успехи физиологических наук – 2013;44(3):54-76.
11. Кравков Н.П. О пределах чувствительности живой протоплазмы. Успехи экспериментальной биологии – 1924;3-4:147-72.
12. Кузин А.М. Вторичные биогенные излучения лучи жизни. - Пушино, 1997. - 37 с.

13. Davenas E., Poitevin B., Benveniste J. Effect on mouse peritoneal macrophages of orally administered very high dilutions of silica. *European Journal of Pharmacology*. – 1987;135:313-19.
14. Бурлакова Е.Б., Архипова Г.В., Чернавская Л.И. Противоположный характер действия М-холинолитика амизила в малой и высокой дозах на состав и антиокислительную активность липидов синапсомембранных мембран. *Биол. мембраны*. – 1987;4(2):165.
15. Хариш Г., Диттман И. Особенности фундаментальных исследований в области гомеопатии. *Биологическая медицина*. – 1998;1:11-3.
16. Epstein O.I., Beregovoy N.A., Starostina M.V. et al. Membrane and synaptic effects of anti-S-100 are prevented by the same antibodies in low concentrations. *Front. Biosci.* – 2003;8:79-84.
17. Эпштейн О.И. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций: Дисс. ... докт. мед. наук. – Томск, 2003. – 352 с.
18. Эпштейн О.И., Штарк М.Б., Дыгай А.М. и др. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. - М.: Изд-во РАМН, 2005. – 226 с.
19. Эпштейн О.И. Перспективы применения феномена бипатии в нанотехнологиях. *Вестник Международной академии наук (русская секция)*.- 2009;1:17-20.
20. Штарк М.Б., Береговой Н.А., Старостина М.В. [и др.] Базовые механизмы терапии психических расстройств сверхмалыми дозами антител к мозгоспецифическому белку S-100 // Тез. докл. XIII съезда психиатров России. - М., 2000. – С. 374.
21. Штарк М.Б., Эпштейн О.И., Воробьева Т.М. Опыт применения препарата пропротен-100 для лечения алкогольного абстинентного синдрома. *Наркология*. – 2003;2:9-12.
22. Береговой Н.А., Сорокина Н.С., Старостина М.В. [и др.] Антитела к морфину модифицируют синаптическую пластичность в гиппокампе // Тез. докл. VIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство». М., 2001. – С. 445.

23. Воробьева Т.М., Берченко О.Г., Гейко В.В. [и др.] Потенцированные антитела к морфину: влияние на поведенческие реакции у крыс с морфинной зависимостью. Бюл. exper. биол. – 2002;4 (Приложение):38–9.
24. Судаков К.В. Иммунные механизмы системной деятельности организма: факты и гипотезы. Иммунология. – 2003;24(6):372–81.
25. Судаков К.В. Иммунные звенья системной организации поведения. Успехи физиологических наук. – 2011;42(3):81–96.
26. Хаитов Р.М., Лесков В.П. Иммуитет и стресс. Росс. физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 2001;87(8):1060–72.
27. Иммунофизиология / В.А. Черешнев, Б.Г. Юшков, В.Г. Климин, Е.В. Лебедева. – Екатеринбург: УрО РАН, 2002. – 259 с.
28. Ашмарин И.П., Фрейдлин И.С. Гипотеза об антителах как новейших регуляторах физиологических функций, созданных эволюцией. Журн. эвол. биох. и физиол. – 1989;XV(2):176–81.
29. Умрюхин А.Е. Антитела в механизмах вегетативных и поведенческих функций организма. Фундаментальные исследования. –2013;3:425 – 30.
30. Ашмарин И.П. Аутоантитела – регуляторы биохимических и физиологических процессов в здоровом организме. Место в филогенезе и среди других эндогенных регуляторов. Журн. эвол. биохим. и физиол. – 1997;33(10):228–33.
31. Пальцев М.А., Полетаев А.Б., Сучков С.В. Аутоиммунитет и аутоиммунный синдром: границы нормы и патологии. Вестник РАМН. – 2010;8:1–3.
32. Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема Иммуноэндокринная регуляция гомеостаза. – М.: Медицина, 2002. – 168 с.
32. Полетаев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). – М.: Миклош, 2010. – 220 с.
33. Судаков К.В. Иммунные механизмы системной деятельности организма: факты и гипотезы. Иммунология. – 2003;24(6):372–81.

- 34.Судаков К.В. Иммуные звенья системной организации поведения. Успехи физиологических наук. –2011;42(3):81-96.
- 35.Пальцев М.А., Полетаев А.Б., Сучков С.В. Аутоиммунитет и аутоиммунный синдром: границы нормы и патологии. Вестник РАМН. – 2010;8:1-3.
- 36.Полетаев А.Б., Морозов С.Г., Ковалев И.Е. Регуляторная метасистема. Иммуноэндокринная регуляция гомеостаза. – М.: Медицина, 2002. – 168 с.
- 37.Полетаев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология. – М.: МИА, 2008. – 208 с.
- 38.Zaichik A.Sh., Churilov L.P., Utekhin V.J., Zaichik A.S. Autoimmuneregulation of genetically determined cell functions in health and disease. Pathophysiology.– 2008;15(3):191-207.
- 39.Чурилов Л.П. Аутоиммунная регуляция клеточных функций, антигеном человека и аутоиммуника: смена парадигмы. Медицина XXI век. – 2008;13(4):10-20.
- 40.Цвиркун Д.В. Влияние аутоантител к тиреоидным гормонам на зависимые от тиреоидного статуса физиологические функции у крыс: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 26 с.
- 41.Knight J.G. Autoantibodies against brain septal region antigens specific to unmedicated schizophrenia? Biol. Psychiat. –1990;28(6):464–67.
- 42.Copping S., Byfield P.G. The role of thyroid hormone autoantibodies in serum transport. Acta Endocrinol. – 1989;4:551-59.
- 43.Эпштейн О.И. Возможные механизмы действия потенцированных лекарственных средств и некоторые вопросы функционирования биосистем. Бюл. СО РАМН. – 1999;1(91):132-49.
- 44.Эпштейн О.И., Амосова Е.Н., Зуева Е.П. и др. Модифицирующие эффекты сверхмалых доз. Возможности применения в онкологии. // Тез. докл. I симпозиума «Перспективы использования сверхмалых доз лекарственных препаратов в онкологии». М., 2000. – С. 38-43.

45.Sakata S., Matsuda M., Ogawa T. et al. Prevalence of thyroid hormone autoantibodies in healthy subjects. Clin. Endocrinol. – 1994;3:365-70.

46.Nishimura S., Nishiya K., Hisakawa N. Positivity for antinuclear antibody in patients with advanced rheumatoid arthritis. Acta. Med. Okayama. – 1996;50:261-65.

47.Kim J.G., Sabbagh F., Santanam N. et al. Generation of a polyclonal antibody against lipid peroxidase modified proteins. Free Radic. Biol. Med. – 1997;(2):251-59.

48.Elies R., Fu L.X., Eftekhari P. et al. Immunochemical and functional characterization of an agonist like antibody against the M2 acetylcholine receptor. Eur. J. Biochem. – 1998;3:659-66.

49.Эпштейн О.И. Сверхмалые дозы (история одного исследования). М.: Издательство РАМН, 2008. – 336 с.

50.Веревищев В.К., Борзунов В.М., Шемякина Е.К. Оценка эффективности и переносимости иммуностропной терапии острых респираторных заболеваний у больных с отягощенным кардиологическим анамнезом. Инфекционные болезни. – 2008;6(3):20-2.

51.Тарасов С. А., Качанова М. В., Горбунов Е. А. [и др.] Анаферон - эффективное средство для лечения и профилактики широкого спектра инфекционных заболеваний. Вестник Международной Академии Наук (Русская Секция). – 2010;1:23-7.

52.Алиханов Б.А. Опыт длительного применения сверхмалых доз антител к фактору некроза опухоли- $\alpha$  при остеоартрозе: эффективность и переносимость. Клиницист. - 2007;(4):62-7.

53.Алиханов Б.А., Павленко А.Ю. Артрофоон (сверхмалые дозы антител к ФНО- $\alpha$ ) при остеоартрозе: эффективность и переносимость. Бюл. эксп. биол. – 2009;148(8) (Приложение):109-12.

54.Васильев Ю.В., Светлова Л.Н. Роль сверхмалых доз антител к простатспецифическому антигену в лечении хронического везикулита. Лечащий врач. – 2008;7:1-2.

55.Савельева К.В., Качанова М.В., Павлов В.Н. [и др.] Клиническое исследование эффективности и безопасности Афалы у пациентов с

доброкачественной гиперплазией предстательной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009;8 (Приложение):54-6.

56. Горпинченко И.И., Мирошников Я.О. Препарат Импаза в терапии эректильной дисфункции: 6-месячный катамнез. Здоровье мужчины.- 2003;3:1-3.

57. Шварков С.Б., Ширшова Е.В., Кузьмина В.Ю. Сверхмалые дозы антител к белку S100 в терапии вегетативных расстройств и тревоги у больных с органическими и функциональными заболеваниями ЦНС. Лечащий врач. – 2008;8:83-5.

58. Александрова Н.В., Гофман А.Г., Крылов Е.Н. [и др.] Использование потенцированных препаратов при купировании алкогольного абстинентного синдрома и опийного абстинентного синдрома. Бюл. exper. биол. – 2003;1 (Приложение):82-5.

## **MIDGET DOSES OF ENHANCED NATURAL ANTIBODIES - THE INNOVATIVE CLASS OF THE PHARMACOLOGICAL DRUGS (THE LITERATURE REVIEW)**

*Dmitriev A.N.*

Resume. In the literature review theoretical parcels and technological features of creation release-active of forms of preparations (enhanced antibodies to biologicly active substances of an organism) - a new class of the pharmacological means offered by developers for treatment of multifactorial diseases, and also based on results more than 50 clinical researches properties attractive to modern medicine made nowadays Open Company "Materia of the Physician Holding» (Russia) of preparations are presented.

Keywords: release-activity, a substantiation, technology, preparations, propties.

## **НОВЫЙ ПОДХОД К ЛЕЧЕНИЮ ПОСТИШЕМИЧЕСКОЙ ОСТРОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

*Зайцева Е.Н.*

*Самарский государственный медицинский университет*

**Введение.** Одним из самых грозных и смертельно опасных заболеваний