



О.И. Эпштейн

# Релиз-активность

## современный взгляд на гомеопатию и негомеопатию



Издательство Российской академии медицинских наук  
Москва • 2017





УДК 615.2

ББК 53.52

**Эпштейн Олег Ильич** — научный руководитель научно-производственной фирмы «Материя Медика Холдинг», профессор, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, лауреат премии Правительства РФ.

**Э73 Эпштейн, О.И.**

**Релиз-активность (современный взгляд на гомеопатию и негомеопатию).** М.: Издательство РАМН, 2017. 48 с.

ISBN 978-5-7901-0179-3

© Издательство РАМН, 2017



В предлагаемом читателю эссе приведены данные, которые позволяют с позиции современных знаний взглянуть на проблему «малых доз», продемонстрировать перспективы их использования, а также приподнять занавес таинственности, покрывающий гомеопатию.



Более 20 лет я и мои коллеги — научные сотрудники научно-производственной фирмы «Материя Медика» совместно с ведущими научно-исследовательскими центрами нашей страны посвятили комплексному углубленному, не имеющему аналогов изучению возможностей процесса многократного разведения исходного вещества [1–4], впервые примененного основоположником гомеопатии С. Ганеманом и названного им потенцированием. Проведено около 350 экспериментальных исследований с участием лабораторий из 17 стран, несколько десятков клинических исследований, в том числе международных. Полученные результаты позволили прийти к выводу, что технология потенцирования открывает перед современной наукой и техникой новые возможности.

Мы впервые установили, что внешне простая процедура последовательного многократного уменьшения концентрации веществ является сложной технологией, продукты которой приобретают уникальные позитивные свойства. Исторически продукты технологии потенцирования называют «малыми дозами», «гомеопатическими дозами», «потенцированными препаратами», «высокими разведениями». Как мы покажем ниже, эти термины не совсем





корректны, но мы будем пользоваться ими как устоявшимися словосочетаниями. Для потенцированных препаратов вместо дозировки указываются шкала разведения (С — сотенная, D — десятичная) и степень разведения; в разведениях выше C12 или D24, в соответствии с числом Авогадро, молекулы исходного вещества уже не должны содержаться.

В 1995–1998 гг. мы провели серию экспериментальных и клинических исследований, по окончании которых смогли сформировать современный научный подход к проблеме «малых доз». Для исследований был предложен парадоксальный алгоритм, приведший к парадоксальному результату. Животным одновременно вводили «обычную» — терапевтическую или токсическую дозу известного фармакологического препарата и «малую дозу» этого же препарата (см. таблицу).

**Примеры модификации фармакологических эффектов  
«малыми дозами» препаратов**

Метод исследования	Оцениваемый параметр	Эффект при введении с «малыми дозами» препаратов
<b>Диклофенак</b>		
Тест отдергивания хвоста	Латентное время болевой реакции	Увеличение латентного времени болевой реакции
Модель «уксусные корчи»	Количество корчей	Сокращение числа корчей
Тест Гаффнера	Выраженность болевой реакции	Уменьшение выраженности болевой реакции
Тест «открытое поле»	Пробег, стойки, норки, выходы в центр, умывания, дефекации, уринации	Снижение выраженности побочных эффектов диклофенака





Метод исследования	Оцениваемый параметр	Эффект при введении с «малыми дозами» препаратов
Интактные животные + токсическая доза диклофенака	Смертность, динамика массы тела, изменения в поведении	Укорочение времени реабилитации и уменьшение снижения массы тела [5]
<b>Галоперидол</b>		
Интактные животные + галоперидол	Скорость локомоции, мембранный потенциал командных нейронов оборонительного поведения	Снижение скорости локомоции и гиперполяризация командных нейронов оборонительного поведения [6]
<b>Пароксетин</b>		
Модели конфликтной ситуации по Vogel	Число наказуемых взятий воды	Увеличение числа наказуемых взятий воды как при курсовом, так и при однократном введении
Приподнятый крестообразный лабиринт	Время нахождения в светлом отсеке, общее число переходов	Увеличение времени нахождения в светлом отсеке и общего числа переходов как при курсовом, так и при однократном введении
<b>Феназепам</b>		
Тест «открытое поле»	Пробег, стойки, норки, выходы в центр, умыкания, дефекации, урикации	Увеличение двигательной активности крыс [7]
Тест «вращающийся стержень»	Число упавших со стержня животных	Уменьшение числа упавших со стержня животных [8]





Метод исследования	Оцениваемый параметр	Эффект при введении с «малыми дозами» препаратов
Судороги, вызванные коразолом	Латентный период наступления судорог, доля животных с тоническими судорогами и смертельным исходом	Увеличение латентного периода наступления судорог, уменьшение количества животных с тоническими судорогами и смертельным исходом [7]
<b>Морфин</b>		
Абстинентный синдром отмены морфина	Скорость реакции самостимуляции	Увеличение функциональной активности и положительной эмоциональной поддержки [9, 10]
Морфинная наркотизация	Порог ноцицептивной реакции	Активация антиноцицептивной реакции
Интактные животные + токсическая доза морфина	Определение летальных доз	Изменение летальных доз морфина
Интактные животные + морфин	Потребление кислорода	Снижение повышенного морфином потребления кислорода [11]
Абстинентный синдром отмены морфина	Поведение в тесте вынужденного плавания и реакция избегания освещенных мест	Нормализующий эффект в рамках первого теста и уменьшение предпочтения темноты [12]
Морфинная наркотизация	Реакция самостимуляции латерального гипоталамуса; поведенческие реакции, характеризующие	Повышение частоты самостимуляции латерального гипоталамуса, ослабление реакции



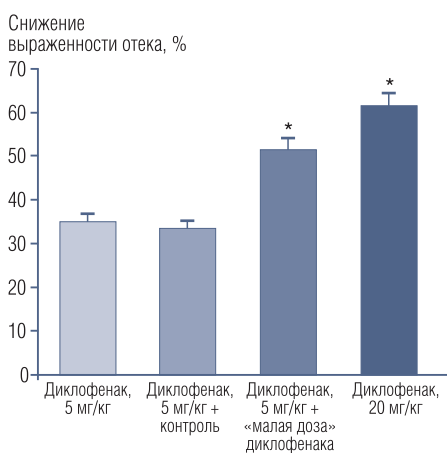


Метод исследования	Оцениваемый параметр	Эффект при введении с «малыми дозами» препаратов
Морфинная наркотизация	выраженность абстинентного синдрома	активного избегания, усиление реакции замирания на звуковой раздражитель, уменьшение времени развития реакции отдергивания хвоста [13]
Изолированные нейроны высших позвоночных	Поведение при применении световых стимулов	Уменьшение латентного периода реакции на световые стимулы [14]
	Электрические параметры изолированных нейронов	Изменение электрических параметров изолированных нейронов [15]
<b>Этанол</b>		
Алкоголизация	Концентрация этанола, активность алкогольдегидрогеназы, определение содержания биогенных моноаминов	Предупреждение активации этанолом симпатико-адреналовой системы и замедление элиминации этанола из крови [16]
<b>Преднизолон</b>		
Модель «уксусные корчи»	Количество корчей и время их наступления, количество экссудата	Уменьшение количества корчей [17]
Модель артрита, вызванного адьювантом Фрейнда	Масса отека, оценка гемограммы	Уменьшение прироста отека [17]



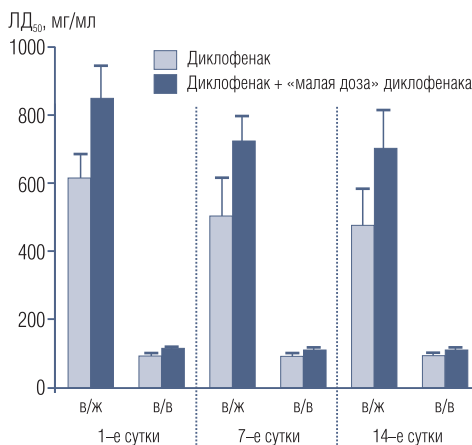


Было установлено, что «малая доза» *модифицирует* воздействие фармакологического препарата на организм, что обычно проявлялось усилением основного терапевтического действия препарата и одновременно уменьшением его токсичности<sup>1</sup>. В единичных случаях повышение активности сопровождалось незначительным усилением токсичности. На рис. 1–5 приведены наиболее яркие примеры модифицирующего действия «малых доз».



**Рис. 1.** Оценка способности «малой дозы» диклофенака влиять на противовоспалительную активность диклофенака [18].

Исследование проводили на модели каррагинин-индуцированного воспаления у крыс Вистар. Животные за 60 мин до индукции отека каррагинином получали внутривенно раствор диклофенака (5 и 20 мг/кг) или его комбинацию (5 мг/кг) с «малой дозой» диклофенака или контроль. Противовоспалительный эффект исследуемых препаратов оценивали через 2 ч после индукции отека в процентном отношении, исходя из данных массы лап до и после введения каррагинина. \* $p < 0,05$  по сравнению с крысами, получавшими диклофенак (5 мг/кг) + контроль.



**Рис. 2.** Оценка способности «малой дозы» диклофенака снижать токсичность диклофенака [5].

Исследование проводили на модели острой токсичности диклофенака на белых половозрелых крысах. Животные получали однократно внутривенно (в/в; 500–1000 мг/кг) или внутривенно (в/в; 70–130 мг/кг) диклофенак, растворенный или в дистиллированной воде, или в водном растворе «малой дозы» диклофенака. Способность «малой дозы» диклофенака снижать токсичность диклофенака оценивали через 14 сут после введения препаратов, рассчитывая показатель  $LD_{50}$  (средняя смертельная доза).

<sup>1</sup> В 1997–1998 гг. мы успешно провели клинические исследования препаратов на основе «малых доз» для дезинтоксикации, но отказались от разработки этого направления, а также от разработки препаратов, содержащих «большую» и «малую» дозы одновременно, ради создания препаратов на основе высоких разведений антител.

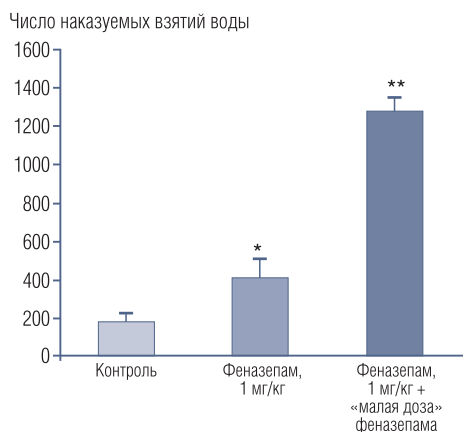






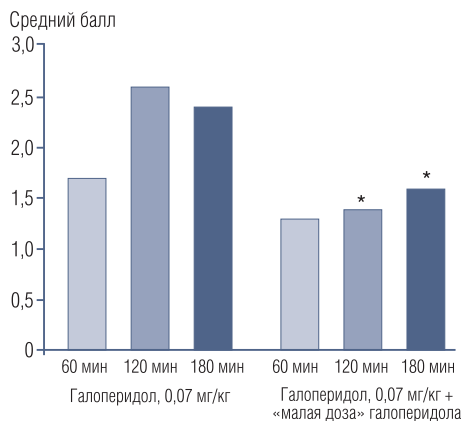
**Рис. 3.** Оценка способности «малой дозы» феназепама влиять на анксиолитическую активность феназепама [19].

Исследование проводили на модели конфликтной ситуации по Vogel на беспородных крысах. Животные за 20 мин до начала измерений получали дистиллированную воду (контроль), феназепам (1 мг/кг) или комбинацию феназепама (1 мг/кг) и «малой дозы» феназепама. Анксиолитическую активность оценивали по числу наказуемых взятий воды. \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$  по сравнению с контролем.



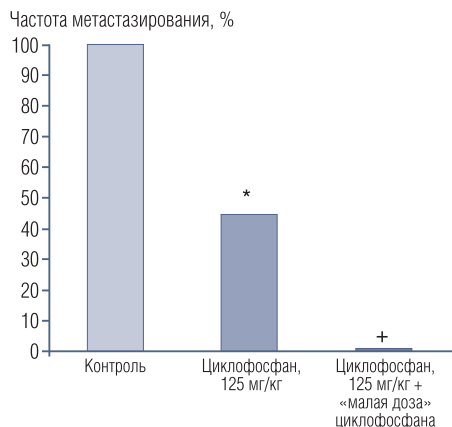
**Рис. 4.** Оценка способности «малой дозы» галоперидола влиять на тяжесть каталепсии, вызванной введением галоперидола [20].

Исследование проводили на модели каталепсии на беспородных крысах. Для моделирования состояния каталепсии внутрибрюшинно (за 60 мин до начала наблюдения) вводили раствор галоперидола в дозе 0,07 мг/кг. «Малые дозы» галоперидола вводили одновременно с галоперидолом. Тяжесть каталепсии оценивали по 6-балльной шкале по способности животного сохранять искусственно приданную позу на протяжении времени. \* $p < 0,05$  по сравнению с крысами, получавшими 0,07 мг/кг галоперидола.



**Рис. 5.** Оценка способности «малой дозы» циклофосфана влиять на противоопухолевую активность циклофосфана [21].

Исследование проводили на модели карциномы легких Льюис на мышах с перевиваемыми опухолями. Циклофосфан вводили однократно внутрибрюшинно в дозе 125 мг/кг через 10–13 сут после трансплантации опухолевых клеток. В опытных группах животные получали «малые дозы» циклофосфана внутрибрюшинно спустя 1 ч после инъекции циклофосфана и в течение 8–10 сут. В контрольных группах животные получали растворитель в соответствующем режиме. Эффективность влияния на частоту метастазирования опухоли (в процентах от общего числа животных в группе) оценивали на 19–23-е сутки. \* $p < 0,05$  по сравнению с контролем; \* $p < 0,05$  по сравнению с мышами, получавшими 125 мг/кг циклофосфана.

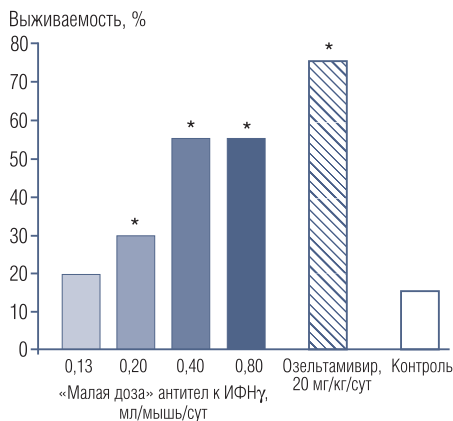




Полученные результаты позволили сделать несколько важных выводов:

1. По своим свойствам «малые дозы» не идентичны исходному веществу, а следовательно, являются отдельным, «самостным» материальным объектом и, возможно, со временем физики смогут определить их природу. Поскольку эффекты «высоких разведений» не могут быть обусловлены молекулами исходного вещества, мы предположили, что носителем свойств «малых доз» является обособленный (дискретный) супрамолекулярный материальный фактор. Об этом косвенно свидетельствует выявленная нами зависимость эффекта «потенцированных препаратов» от «дозы» (степени разведения, условий приготовления, объема разведений или количества таблеток, частоты назначения) (рис. 6, 7 и 18, А).

Более того, в «высоких разведениях» содержится ограниченное количество предполагаемых супрамолекулярных факторов. На примере диклофенака с использованием иммуноферментного анализа (ИФА) (рис. 8) мы показали, что «малая доза» диклофенака способна оказывать влияние на взаимодействие со своими антителами не всех молекул диклофенака в иммуноферментной реакции, а только их части.



**Рис. 6.** Дозозависимость противовирусного эффекта «малых доз» антител к интерферону- $\gamma$  [22]. Исследование проводили на модели летальной гриппозной инфекции на мышах линии BALB/c, зараженных 10 LD<sub>50</sub> вируса гриппа A/California/07/09 (H1N1). Мыши получали «малую дозу» антител к интерферону- $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ) или контроль внутривенно в разных объемах в течение 5 сут до и 21 сут после инфицирования, а также в свободном доступе с питьем. Животные контрольной группы получали озельтамивир (20 мг/кг в сутки) за 24 ч и 1 ч до инфицирования и в течение 5 сут после инфицирования. Гибель животных оценивали дважды в день в течение 3 нед после инфицирования. \* $p < 0,05$  по сравнению с контролем.

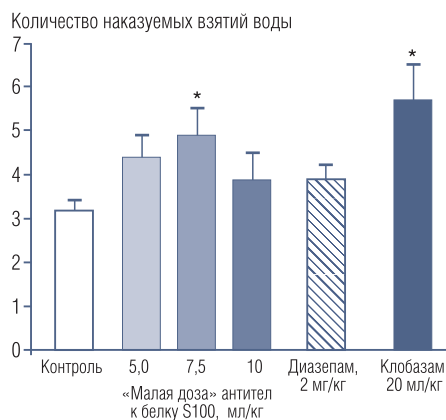




**2. Общим уникальным свойством «малых доз»** является способность воздействовать на исходное вещество, модифицируя его биологические и физико-химические характеристики (образно говоря, «малая доза» превращается в катализатор (модификатор) действия исходного вещества). Данное свойство носит крайне важный для использования в фармакологии сугубо специфический<sup>2</sup> характер; является техногенным и не зависит от наличия молекул в препарате. Приготовленные в процессе потенцирования

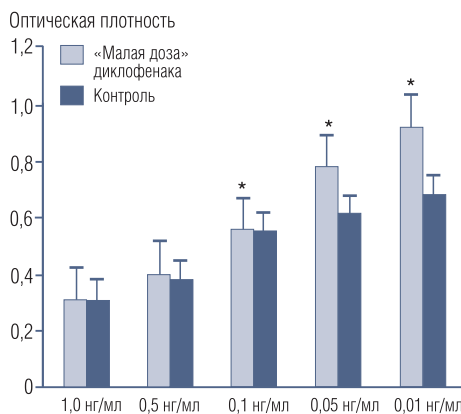
**Рис. 7.** Дозозависимость анксиолитического эффекта «малых доз» антител к белку S100 [23].

Исследование проводили на модели конфликтной ситуации по Vogel на крысах линии Rj:Вистар (Han). Животные в течение 4 сут получали внутривенно «малые дозы» антител к белку S100, контроль, диазепам (2 мг/кг) или подкожно клобазам (64 мг/кг). Последнее введение — на 5-е сутки за 1 ч до тестирования. Анксиолитическое действие препаратов оценивали по количеству наказуемых взятий воды из поилок. \* $p < 0,05$  по сравнению с контролем.



**Рис. 8.** Оценка способности «малых доз» диклофенака влиять на эффективность взаимодействия диклофенака с антителами [24].

Исследование проводили методом ИФА с использованием кроличьих поликлональных антител к диклофенаку. Перед проведением ИФА кроличьи поликлональные антитела к диклофенаку предварительно инкубировали с «малой дозой» диклофенака или контролем в соотношении 1:2 (v/v) в течение 1 ч. Затем проводили конкурентный ИФА: 100 мкл каждого из преинкубированных растворов антител с образцами и 100 мкл раствора диклофенака в различных концентрациях добавляли в лунки планшета, покрытые конъюгатом диклофенак-овальбумин (0,1 мг/мл), после чего следовали стандартному протоколу проведения ИФА. По изменению оптической плотности оценивали влияние «малых доз» диклофенака на количество образовавшихся комплексов «антитела к диклофенаку-диклофенак». \* $p < 0,01$  по сравнению с контролем.



<sup>2</sup> Специфичность проявляется в том, что действие любого «высокого разведения» направлено только на исходное вещество или его биологические мишени в организме, структурно схожие с исходным веществом.

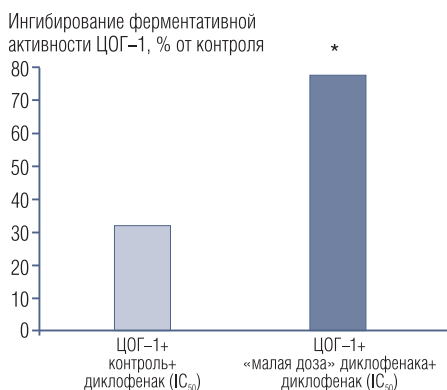




«высокие разведения», как содержащие детектируемые количества молекул исходного вещества, так и не содержащие их, обладают модифицирующим действием, что подчеркивает роль потенцирования в происхождении «модифицирующего» феномена.

Понятие «доза» подразумевает часть вещества, имеющую те же свойства, что и исходное вещество. «Малые дозы» обладают отличными от исходного вещества особыми свойствами, и, по сути, дозами не являются. Чтобы подчеркнуть техногенное происхождение активности «высоких разведений», мы предлагаем использовать термин **«релиз-активные препараты»** (Р-А-препараты), т.е. препараты с активностью, высвободившейся в результате процесса приготовления «высоких разведений» исходного вещества.

**3. Специфический характер модифицирующих свойств однозначно свидетельствует о том, что в присутствии основного препарата его Р-А-форма воздействует на те же мишени, сенситизирует их и подготавливает их к взаимодействию с основным препаратом. Например, Р-А-диклофенак значительно усиливает ингибирующее воздействие диклофенака в «обычных» дозах на его мишень — циклооксигеназу (рис. 9).**



**Рис. 9.** Оценка способности «малой дозы» диклофенака влиять на ингибирующую активность диклофенака в отношении циклооксигеназы-1.

Исследование проводили колориметрическим методом. Циклооксигеназу-1 (ЦОГ-1) преинкубировали с Р-А-диклофенаком или с контролем в течение 1 ч при комнатной температуре с последующей инкубацией с диклофенаком ( $IC_{50}$ ) в течение еще 5 мин. Затем добавляли колориметрический субстрат и арахидоновую кислоту, измеряли оптическую плотность при 590 нм. \* $p < 0,05$  по сравнению с группой «ЦОГ-1+контроль+диклофенак ( $IC_{50}$ )».





Поскольку с 1998 г. мы преимущественно изучаем Р-А-антитела, на их примере мы установили основные молекулярные механизмы «высоких разведений». Далее мы покажем, что «высокие разведения» способны вызывать тонкие конформационные изменения в молекулах-мишенях, что сопровождается изменением характера взаимодействия лигандов с мишенями и включает цепочку молекулярных событий, обуславливающих действие «малых доз».

Открытие основного — модифицирующего действия Р-А-разведений позволило с позиции современных знаний:

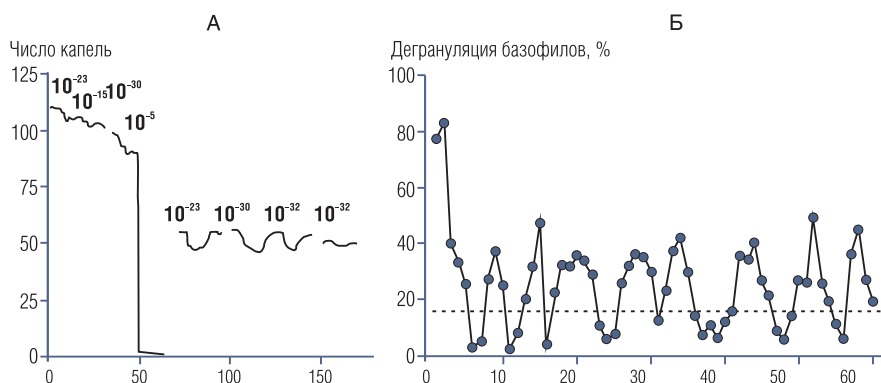
- оценить исторический опыт применения «малых доз» (биологические свойства; использование в гомеопатии);
- предложить новое — современное таргетное (направленное на биологические мишени) использование продуктов технологии потенцирования.

## Исторический опыт применения «малых доз»

Начиная с 1920-х годов фармакологи и биологи выявили большое количество биологических эффектов «малых доз» (рис. 10). В России наибольшую популярность получили работы одного из основоположников советской фармакологии академика Н.П. Кравкова [25], выдающегося физиолога академика И.П. Ашмарина [26, 27] и, прежде всего, профессора Е.Б. Бурлаковой [28], которой была установлена полимодальная зависимость эффектов потенцированных препаратов от степени разведения и показано, что «малые дозы» воспроизводят лишь часть биологического спектра «обычных» доз.

Действие «малых доз» оказалось плохо воспроизводимым. В свое время скандальную известность





**Рис. 10.** Некоторые примеры опыта применения «малых доз».

А: рисунок адаптирован из работы Н.П. Кравкова (1924) [25]. Б: рисунок адаптирован из работы E. Davenas и соавт. (1988) [29].

получила история с публикацией в журнале «Nature» результатов эксперимента Ж. Бенвениста [29], которому удалось «высокими разведениями» антител к IgE вызвать дегрануляцию базофилов, но при проверке эффект не был воспроизведен, в итоге журнал «Nature» опубликовал опровержение [30].

Наши результаты объясняют плохую воспроизводимость эффектов «малых доз»: в большинстве случаев исследователи изучали не основное, связанное с сенситизацией биологических мишеней действие «высоких разведений», а вторичные, ускользающие эффекты. Проблема воспроизводимости действия «малых доз» решается, если их исследование проводить «на фоне» обычной дозы, т.е. изучать модифицирующее влияние «высоких разведений» на биологическое действие исходного вещества.

Полученные нами результаты, понимание того, что потенцированные препараты содержат супрамолекулярные детерминанты — носители активности, с учетом современных знаний об индивидуальных реакциях позволяют также рассмотреть в новом ракурсе проблему гомеопатии. На сегодняшний день известны как клинические варианты индивидуальных реакций (крапивница, отек Квинке, анафилактический шок),



так и экспериментальные модели реакций гиперчувствительности замедленного и немедленного типа (IgE-опосредованных и клеточно-опосредованных соответственно). Эти реакции обладают одной общей особенностью — являются *неспецифическими* (единообразными). Например, отек Квинке может вызвать любое из известных лекарственных средств, сотни аллергенов вызывают ограниченное число аллергических реакций.

## Анализ опыта гомеопатии (главные выводы)

Предложивший гомеопатию С. Ганеман, по сути, является основоположником клинических испытаний лекарственных средств. Он впервые за всю историю медицины целенаправленно проводил исследование лекарственных препаратов в «высоких разведениях» на здоровых добровольцах и обнаружил, что в некоторых случаях они вызывают индивидуальные реакции, воспроизводящие в редуцированном виде картину интоксикации этим же препаратом в «большой» дозе.

Таким образом, в отличие от типовых индивидуальных реакций на лекарственные препараты в «обычных» дозах, имеющих цель заблокировать взаимодействие организма с молекулой-антигеном, на менее опасный для организма супрамолекулярный фактор — носитель релиз-активности организм отвечает *специфически*.

На основании проведенных клинических исследований С. Ганеман предложил два терапевтических приема, составляющих основу гомеопатии:

1. Симптомы, выявленные при испытании препарата на здоровых, использовать как симптомы-мишени при лечении больных (принцип подобия, от греческого *ὅμοιος* — «подобный»).





**2.** Назначать гомеопатические препараты только больным с высокой индивидуальной чувствительностью к ним — в соответствии с фенотипическими маркерами, которые С. Ганеман выявлял у «респондентов» на тот или иной гомеопатический препарат в ходе клинической апробации на здоровых добровольцах. Таким образом, цель гомеопатического назначения — вызвать «малой дозой» индивидуальную реакцию у пациента.

Исследования биологической активности «малых доз», проведенные нашими предшественниками — биологами, и наши собственные исследования показывают, что «высокие разведения» всегда вызывают молекулярно-клеточные реакции.

Мы впервые выявили, что при направленном (таргетном) применении выраженность физиологического действия Р-А-препаратов достаточна для оказания терапевтического действия и создания на основе «малых доз» лекарственных препаратов.

В дофармакологическую эру С. Ганеман, не зная о биологических особенностях «высоких разведений», предложил по сути единственную для своего времени возможность применения «малых доз», усиливая физиологическое действие «малых доз» через иммунологические механизмы индивидуальной чувствительности и вызывая индивидуальные реакции.

В связи с этим С. Ганеману и его последователям удавалось достичь терапевтического действия только в тех случаях, когда у больных с высокой индивидуальной чувствительностью нормальная **физиологическая** реакция на гомеопатический препарат на молекулярном уровне трансформируется в **атипичный** системный, целостный (холистический) ответ на уровне всего организма, вызывая позитивную перестройку его регуляции. В гомеопатии действует принцип «все или ничего», встречающийся в иммунологии. Поэтому терапевтическая эффективность действия гомеопатических препаратов никогда







не сможет быть доказана в рамках современных стандартных клинических исследований на однородной популяции больных; гомеопатия априори не может быть частью доказательной медицины. Любое «высокое разведение» обладает «потенциальной энергией», которую врач-гомеопат должен суметь целенаправленно филигранно использовать. Эффективность гомеопатической терапии полностью зависит от профессионализма врача-гомеопата, которому необходимо овладеть колоссальным объемом знаний в виде описания действия нескольких тысяч гомеопатических препаратов. Даже опытным гомеопатам далеко не всегда на первом приеме удастся определить «подходящий» данному больному препарат, что значительно ограничивает возможности этого метода.

С учетом того, что биология и ее часть, медицина, принадлежат к естественным наукам, объектами их изучения являются закономерности живой Природы, т.е. повторяющиеся, воспроизводимые события, поддающиеся статистической обработке. Поскольку индивидуальная реакция не может быть воспроизведена на всей популяции, в данном аспекте гомеопатия является врачебным искусством, донучным эмпирическим методом лечения. В отличие от доказанных эффектов фармакологических препаратов любой гомеопатический препарат можно рассматривать как шанс на выздоровление — при условии, что врач-гомеопат сумеет вызвать у пациента позитивный индивидуальный ответ на назначенный препарат. Гомеопатическую терапию не следует противопоставлять современной медицине; гомеопатия может прекрасно дополнять общепринятую фармакотерапию, особенно при лечении хронических заболеваний.





## Современное применение препаратов на основе «малых доз»

Гомеопатия — явный терапевтический прорыв для своего времени, но, конечно, она не может решать задачи гарантированного лечения, которые общество сегодня ставит перед медициной. Однако современные знания о тонких механизмах биологической регуляции организма позволяют использовать технологию потенцирования для создания эффективных инновационных препаратов.

В ходе нашей исследовательской работы мы обнаружили ранее неизвестное специфическое модифицирующее действие «малых доз», что открывает возможности для их направленного (таргетного) — **фармакологического** применения; доказали, что на основе «малых доз» регуляторных молекул могут быть созданы эффективные и безопасные биологические препараты.

Фармакологическое и гомеопатическое применение «малых доз» базируется на принципиально разных биологических механизмах. В первом случае выявляют и используют физиологическое действие «высоких разведений», во втором — их атипичные гиперергические индивидуальные реакции.

Вследствие этого фармакологические препараты в «малых дозах» должны соответствовать общим требованиям, предъявляемым к современным лекарственным средствам, и, прежде всего, проходить клинические испытания в соответствии с правилами доказательной медицины. Гомеопатические препараты, напротив, должны подвергаться гомеопатическому прувингу — исследованию на здоровых добровольцах с целью выявления клинических симптомов индивидуальных реакций.

Для того чтобы различать фармакологическое и индивидуальное применение препаратов, произведенных методом потенцирования, мы предлагаем

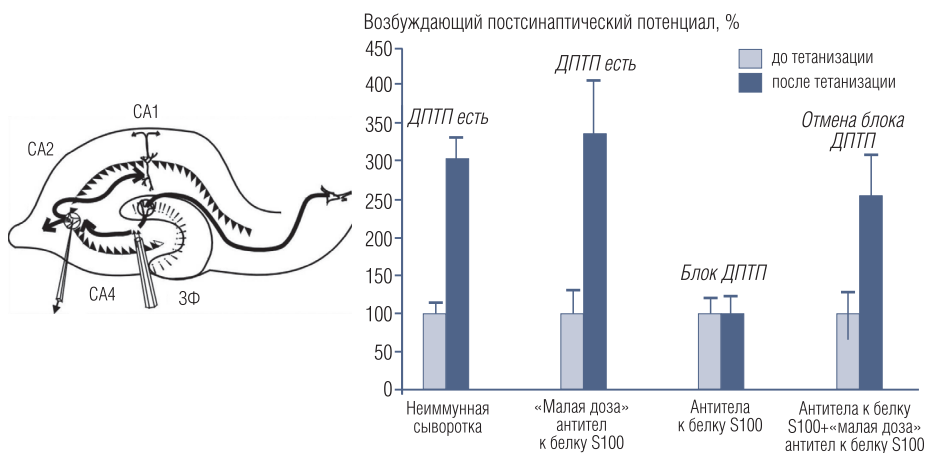




для первых использовать термин «*релиз-активные*» препараты, а для вторых — «*гомеопатические*».

Нами заложены базовые основы фармакологии Р-А-препаратов на примере антител [31]. Антитела были выбраны в качестве перспективных фармакологических агентов после того, как в 1998 г. под руководством академика М.Б. Штарка на известной нейробиологической модели длительной посттетанической потенциации неожиданно было установлено, что «малые дозы» антител не подавляют активность молекул-антигенов, а модифицируют ее, т.е. оказывают сопоставимое с антигеном действие [32, 33] (рис. 11).

Данное обстоятельство существенно расширяет терапевтический потенциал антител, которые в современной фармакологии используются преимущественно в онкологии с целью подавления активности тех или иных молекул, участвующих в канцерогенезе. В «высоких разведениях» антитела могут применяться при лечении широкого круга соматических заболеваний.



**Рис. 11.** Модифицирующая активность «малых доз» антител к белку S100 [32].

Исследование проводили на поперечных срезах гиппокампа половозрелых крыс. Срезы помещали в камеру с проточной средой Ямамото, азрируемой карбогеном, и инкубировали в течение 40 мин, затем регистрировали возбуждающие постсинаптические потенциалы (ВПСП). Для этого стимулирующий электрод помещали в область мшистых волокон, а регистрирующий стеклянный электрод — в область СА3 в зоне начальных сегментов апикальных дендритов. После выработки длительной посттетанической потенциации (ДПТП) к срезам добавляли тестируемые образцы и в течение 20 мин регистрировали ВПСП.

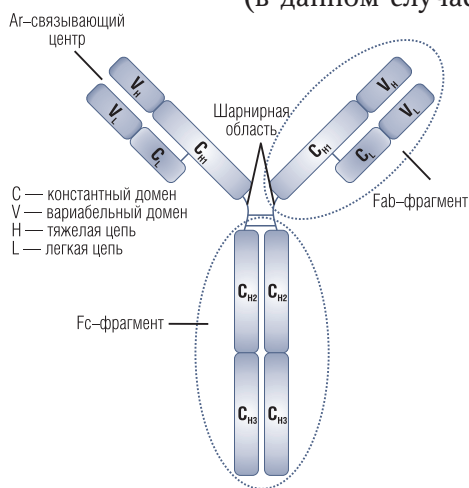




Антитело представляет собой иммуноглобулин со сложной биохимической структурой, секретируемый В-лимфоцитами, который присутствует в сыворотке крови и других биологических жидкостях и предназначен для связывания молекул-антигенов [34]. Связывание обеспечивается особым строением антител (рис. 12).

Вследствие уникальной структуры антител присущее всем «малым дозам» свойство целенаправленно воздействовать на исходное вещество (или его мишени в организме, структурно схожие с исходным веществом) заметно усилилось, когда мы начали использовать «малые дозы» антител.

Наиболее изученным в ходе экспериментальных исследований препаратом в «малых дозах» на данный момент является Анаферон, содержащий Р-А-антитела к интерферону- $\gamma$  (ИФН $\gamma$ ). На его примере с использованием спектроскопии ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) установлены **фундаментальные механизмы** действия «малых доз» — способность изменять **конформационные** характеристики мишеней (в данном случае ИФН $\gamma$ ), что приводит к «включе-



**Рис. 12.** Строение иммуноглобулина G.

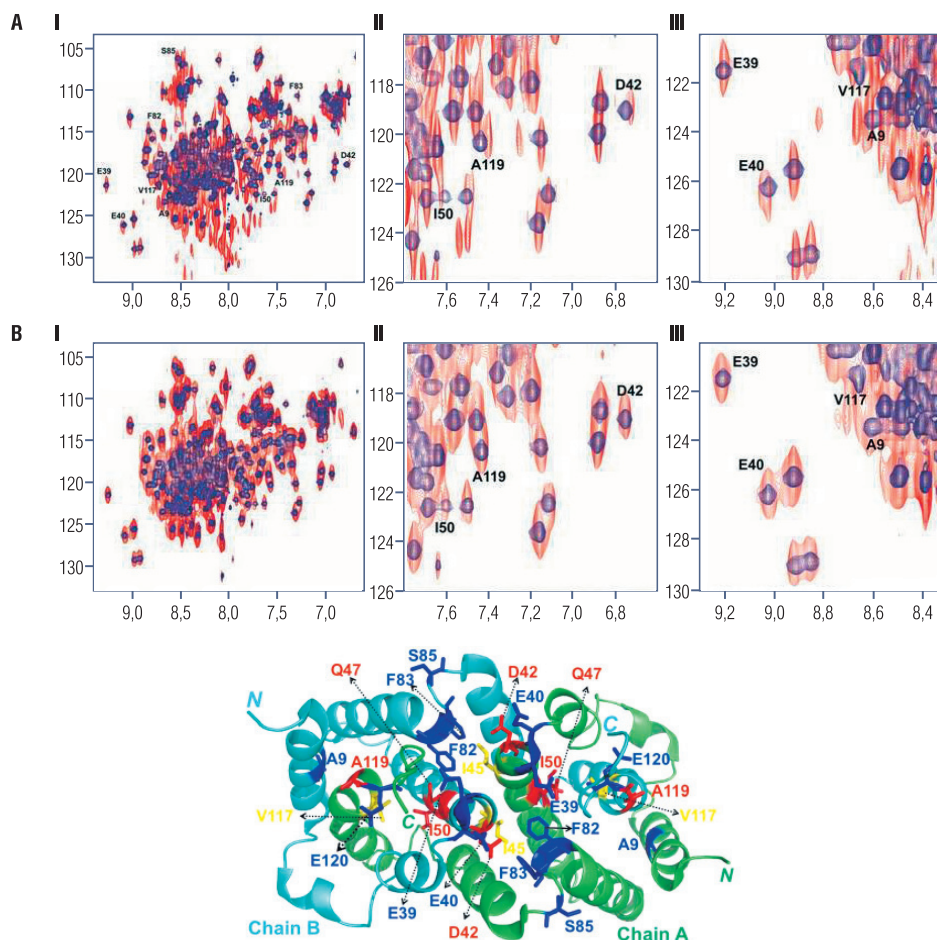
Иммуноглобулины содержат 2 вида парных полипептидных цепей: легкие (L, от англ. *light* — легкий), с низкой молекулярной массой, и тяжелые (H, от англ. *heavy* — тяжелый), с высокой молекулярной массой. Все 4 цепи соединены вместе дисульфидными связями. Каждая цепь представлена двумя внеклеточными иммуноглобулинподобными доменами (переменным на NH-конце и константным), стабилизированными при помощи S-S-связей, и цитоплазматическим стабильным COOH-концом. N-концевые области L- и H-цепей (V-область) образуют 2 антигенсвязывающих центра — (Fab)<sub>2</sub>-фрагмент. Fc-фрагмент молекулы взаимодействует со своим рецептором на мембране различных типов клеток (макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки) [34].





нию» физиологического ответа на введение в организм «малой дозы».

Как видно на рис. 13, препарат изменяет конформационное состояние молекулы ИФН $\gamma$ . Как мы продемон-



**Рис. 13.** Влияние Р-А-антител к ИФН- $\gamma$  на конформационное состояние молекулы ИФН $\gamma$  [3].

Исследование проводили методом спектроскопии ЯМР. Р-А-антитела к ИФН $\gamma$  или плацебо добавляли к  $^{15}\text{N}$ -меченному ИФН $\gamma$ . Спектры были получены с помощью стандартной последовательности импульсов HSQC в 2048 сканах в протонном измерении и 34 сканах в азотном измерении с задержкой в 1 секунду. Наблюдаемые основные резонансы устанавливались на основании ранее опубликованных данных ЯМР, полученных при аналогичных условиях для ИФН $\gamma$ . Наверху:  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$ -HSQC-спектры ИФН $\gamma$  в отсутствие (синий цвет) и в присутствии (красный цвет) Р-А-антител к ИФН $\gamma$  (А) или плацебо (В). По осям абсцисс —  $^1\text{H}$ -химический сдвиг (ppm), по осям ординат —  $^{15}\text{N}$ -химический сдвиг (ppm). Полноразмерные спектры (с 6.5 до 9.5 ppm) показаны на (I). Спектры двух участков, содержащих сильно пертурбированные сигналы, увеличены и показаны на (II) и (III).

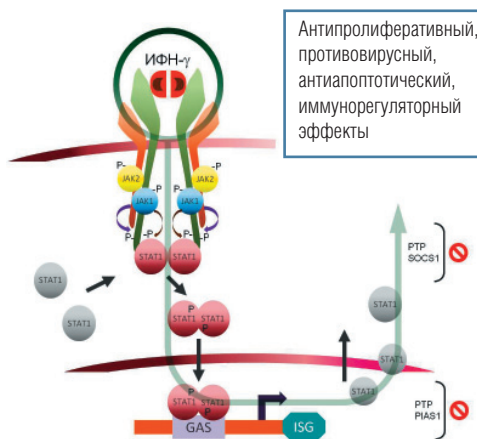
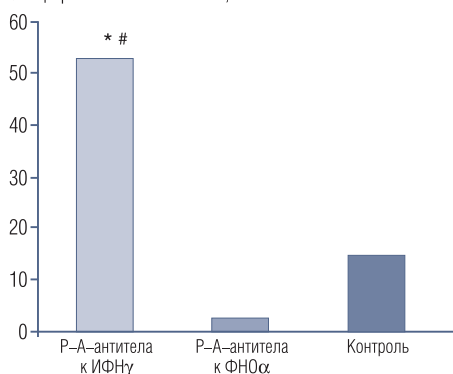
Внизу: картирование изменений химического сдвига, наблюдаемых в  $^{15}\text{N}$ - $^1\text{H}$ -HSQC-спектре  $^{15}\text{N}$ -меченного ИФН $\gamma$  после добавления Р-А-антител к ИФН $\gamma$ .





стрировали, эти изменения конформации молекулы-мишени (ИФН $\gamma$ ) лежат в основе всех последующих молекулярно-клеточных событий: увеличения количества молекул ИФН $\gamma$ , связавшихся с рецептором (рис. 14), и, как следствие, повышения экспрессии эндогенного ИФН $\gamma$  (рис. 15), т.е. приводят к активации сигнального пути ИФН $\gamma$  [35, 36].

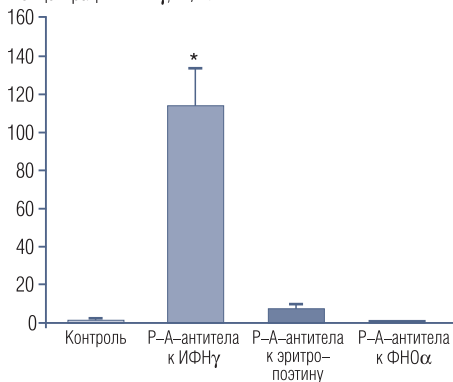
Специфическое связывание, %



**Рис. 14.** Влияние Р-А-антител к ИФН $\gamma$  на связывание молекулы ИФН $\gamma$  со своим рецептором [3].

Слева: исследование проводили с использованием клеток Jurkat моноцитов U-937 методом радиолигандного анализа. Для оценки общего связывания к клеткам добавляли тестируемые образцы, радиолиганд [ $^{125}$ I]-ИФН $\gamma$ ; инкубировали 150 мин; центрифугировали; отбирали супернатант, отмывая от взвеси клеток, и регистрировали радиоактивность в течение 1 мин с помощью счетчика  $\gamma$ -излучения. Показатели специфического связывания радиолиганда с рецептором ИФН $\gamma$  рассчитывали как разность между общим и неспецифическим связыванием (измеренным в присутствии избытка немеченного ИФН $\gamma$ ). \* $p < 0,05$  по сравнению с контролем; # $p < 0,05$  по сравнению с группой «Р-А-антитела к фактору некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ )». Справа: схематичное изображение сигнального пути ИФН $\gamma$  (адаптировано из [37]).

Концентрация ИФН $\gamma$ , пг/мл



**Рис. 15.** Влияние Р-А-антител к ИФН $\gamma$  на продукцию клетками ИФН $\gamma$  [38].

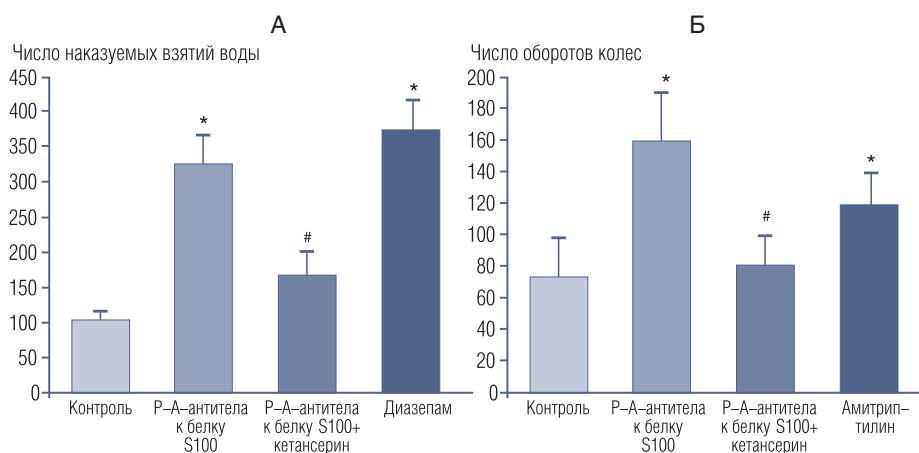
Исследование проводили на мышах линии CBA/Calac. Тестируемые образцы вводили перорально в течение 10 сут. На 4-е сутки после введения выделяли лимфоциты из взвеси селезеночных клеток мышей. Количество жизнеспособных лимфоцитов доводили до концентрации  $2 \times 10^6$  клеток/мл и инкубировали в полной культуральной среде в течение 1 сут. Концентрацию ИФН $\gamma$  в культуральных средах определяли с использованием ИФА. \* $p < 0,05$  по сравнению с контролем.





На основе «малых доз» можно создавать не только средства, предназначенные для лечения соматических заболеваний, но и препараты с психотропной активностью. После того, как в 1998 г. мы открыли необычные модифицирующие свойства «высоких разведений» антител с использованием антисыворотки к белку S100, антитела к этому белку в «малых дозах» были подвергнуты углубленному экспериментальному изучению, а на его основе был создан препарат Тенотен. В основе механизмов Тенотена лежит модификация физиологического действия нейроспецифического белка S100.

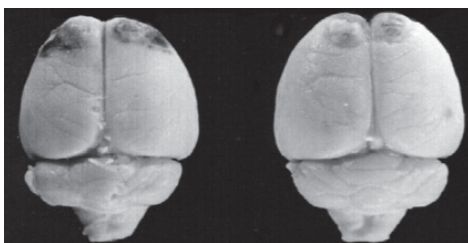
На рис. 16–18 в качестве примера приведены результаты исследования анксиолитической, антидепрессивной и нейропротективной активности Тенотена, а также механизмы его действия.



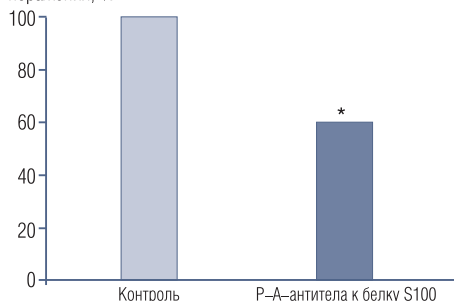
**Рис. 16.** Результаты исследования анксиолитической и антидепрессивной активности P-A-антител к белку S100 [39].

Исследование проводили на модели конфликтной ситуации по Vogel (А) и модели вынужденного плавания по Popena (Б) на беспородных белых крысах. Животные за 20 мин до тестирования получали внутривенно контроль; P-A-антитела к белку S100; внутривенно кетансерин (избирательный антагонист 5-HT<sub>2</sub>/5-HT<sub>10</sub> рецепторов, 1 мг/кг) и через 10 мин P-A-антитела к белку S100; препарат сравнения диазепам (2 мг/кг) или amitriptyline (15 мг/кг). Анксиолитический и антидепрессивный эффекты исследуемых препаратов оценивали по количеству наказуемых взятий воды (А) и по количеству оборотов колес (Б), которые животные делают в попытке выбраться из сосуда, заполненного водой, соответственно. \* $p < 0,05$  по сравнению с контролем, \* $p < 0,05$  по сравнению с группой, получавшей P-A-антитела к белку S100.

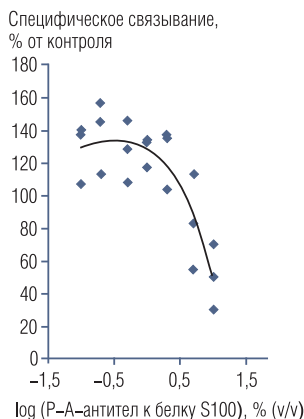




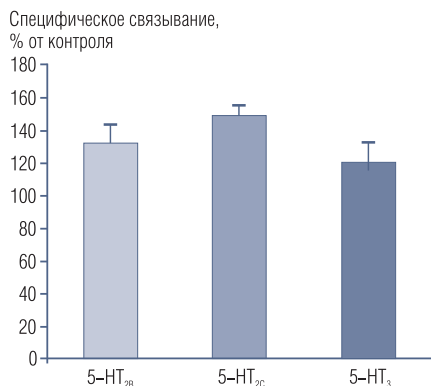
Площадь ишемического поражения, %



А



Б



**Рис. 18.** Результаты исследования вовлеченности сигма-1-рецептора (А) и серотониновых (Б) рецепторов в механизм действия P-A-антител к белку S100 [41].

Исследование влияния P-A-антител к белку S100 на связывание стандартных радиолигандов: [<sup>3</sup>H](+)-пентазоцин для сигма-1 рецептора (А), [<sup>3</sup>H]-ЛСД для 5-HT<sub>2B</sub> рецептора, [<sup>3</sup>H]-месулергин для 5-HT<sub>2C</sub>, [<sup>3</sup>H]-BRL43694 для 5-HT<sub>3</sub> (Б) *in vitro* проводили с использованием клеток Jurkat (сигма-1-рецептор) или CHO-K1 (рецепторы серотонинергической системы). Для оценки общего связывания гомогенаты мембран клеток вносили в лунку вместе с контролем или исследуемым препаратом; добавляли соответствующие радиолиганды; смесь инкубировали, пропускали через фильтры и промывали охлажденным буфером. Фильтры высушивали и измеряли радиоактивность на сцинтилляционном счетчике. Неспецифическое связывание измеряли аналогичным образом, но вместо препарата или контроля в лунку добавляли немеченый лиганд (галоперидол (10 мкМ) для сигма-1-рецептора; ритансерин (1 мкМ), 5-гидрокситриптамиин (100 мкМ) или MDL72222 (100 мкМ) для 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> и 5-HT<sub>3</sub> рецепторов соответственно). Показатели специфического связывания радиолиганда с соответствующим рецептором рассчитывали как разность между общим и неспецифическим связыванием. Результаты выражали в процентах от специфического связывания в контроле.







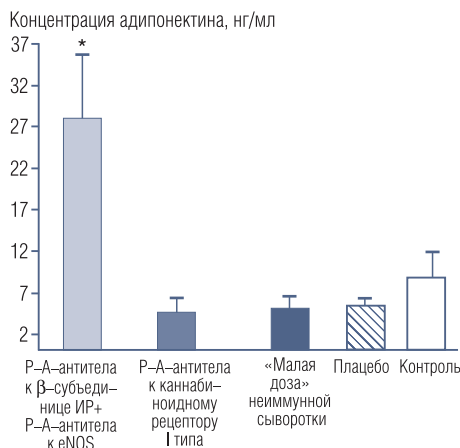
Экспериментальное изучение «малых доз», включая все необходимые токсикологические тесты и фундаментальное изучение молекулярных механизмов действия, явилось первым шагом к созданию на основе антител нового класса лекарственных препаратов, разработчики которого были отмечены Премией Правительства РФ за 2005 г.; в 2006 г. премией Правительства РФ за разработку препарата Тенотен была удостоена группа молодых ученых [42, 43].

Отличительной особенностью препаратов данного класса является то, что вместо той или иной регуляторной молекулы (эритропоэтин, ИФН $\gamma$ , инсулин и т.д.) в организм вводится модификатор взаимодействия этой молекулы с ее биологической мишенью в виде «высоких разведений» поликлональных антител к этой молекуле или к ее рецептору [44–48].

Поскольку для препаратов в «малых дозах» не существует биологических барьеров, а значит — и проблемы биодоступности, главным преимуществом Р-А-антител является способность специфически воздействовать на любую молекулу-мишень в организме. Например, препарат, содержащий «малые дозы» антител к  $\beta$ -субъединице рецептора инсулина,

**Рис. 19.** Специфичность действия Р-А-антител к  $\beta$ -субъединице рецептора инсулина [50].

Исследование проводили на зрелых адипоцитах человека. Клетки человека инкубировали в течение 3 сут в присутствии тестируемых образцов. Оценивали способность комбинированного препарата, содержащего Р-А-антитела к  $\beta$ -субъединице рецептора инсулина (IP) и Р-А-антитела к эндотелиальной NO-синтазе (eNOS), в отсутствие инсулина влиять на секрецию адипонектина. Уровень секреции адипонектина в питательной среде измеряли с использованием ИФА. \* $p < 0,001$  по сравнению с другими группами.

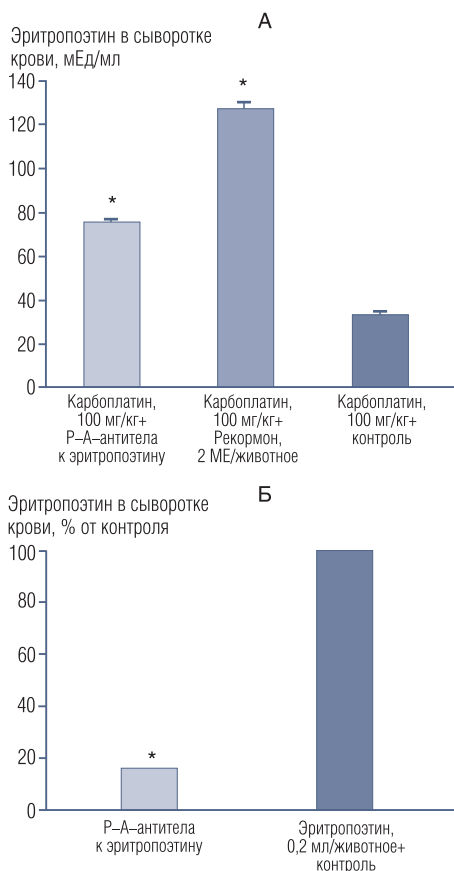




специфически воздействует на свою мишень — внутриклеточный домен рецептора инсулина [49], что приводит к активации сопряженного с инсулиновым рецептором сигнального пути, вызывая повышение продукции адипонектина [50] (рис. 19).

Также важным достоинством препаратов на основе «малых доз» является их нормализующее, адаптивное действие. Например, препарат, содержащий Р-А-антитела к эритропоэтину, нормализует уровень эритропоэтина как в случае его повышения, так и в случае снижения относительно нормы (рис. 20).

Препараты в «малых дозах» практически не имеют токсичности, мы не наблюдали случаев пристрастия и привыкания к ним.



**Рис. 20.** Нормализующее действие Р-А-антител к эритропоэтину [51, 52].

А: исследование проводили на модели миелосупрессии у мышей линии CBA/CaLac. Патологию вызывали однократным внутривенным введением 100 мг/кг карбоплатина. За 5 сут до введения карбоплатина и в течение 10 сут после животные получали внутривенно Р-А-антитела к эритропоэтину или контроль. Содержание эритропоэтина в сыворотке крови определяли с помощью ИФА. \* $p < 0,05$  по сравнению с мышами, получавшими карбоплатин (100 мг/кг) + контроль.

Б: исследование проводили на модели иммобилизационного стресса у мышей линии CBA/CaLac. Животные в течение 10 сут после 10-часовой иммобилизации получали внутривенно Р-А-антитела к эритропоэтину или контроль. Содержание эритропоэтина в сыворотке крови определяли с помощью ИФА. \* $p < 0,05$  по сравнению с мышами, получавшими эритропоэтин (0,2 мл/животное) + контроль.





Следующим шагом к созданию нового класса лекарственных препаратов явилось проведение рандомизированных клинических исследований (РКИ) в соответствии с принципами доказательной медицины. Возможность таргетного воздействия на ключевые патологические процессы при конкретной нозологии была использована для разработки инновационных средств для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций, ожирения и сахарного диабета 1-го и 2-го типа, тревожных расстройств, синдрома раздраженного кишечника, ВИЧ-инфекции и др.

Только за последние несколько лет с разрешения Минздрава Российской Федерации и регуляторов других стран проведено более 30 РКИ с участием около 7 тысяч пациентов, из которых около 3 тысяч — дети, начиная с возраста 1 месяц [53–59]. Пострегистрационный опыт применения препаратов включает значительно большее число участников независимых (инициативных) исследований [60–75].

В РКИ принимали и принимают участие ведущие медицинские и научно-исследовательские центры России, стран СНГ, а также некоторых стран дальнего зарубежья.

В ходе РКИ, проведенных в соответствии с правилами Надлежащей клинической практики, было прежде всего показано, что, в отличие от казуальной гомеопатии, эффективность современных фармакологических препаратов на основе «малых доз» может быть установлена в ходе классических клинических испытаний, и они могут соответствовать канонам доказательной медицины.

В качестве примера клинической эффективности Р-А-препаратов на основе поликлональных антител приводим краткое резюме клинических исследований комплексного трехкомпонентного препарата





Эргоферон для лечения гриппа и острых респираторных вирусных инфекций.

В связи с тем, что одним из компонентов препарата являются Р-А-антитела к CD4-рецептору лимфоцитов, это позволило оказывать влияние на клеточное звено иммунитета. За последние несколько лет в клинических исследованиях препарата Эргоферон уже приняли участие 2028 пациентов. К настоящему времени завершен анализ трех многоцентровых РКИ с участием 1067 пациентов, в том числе 306 детей, в ходе которых методом двойного слепого плацебо-контроля доказана эффективность Эргоферона в лечении острых респираторных вирусных инфекций [57–59]. В многоцентровом сравнительном РКИ с применением дизайна «Non-inferiority» показана сопоставимость терапевтической эффективности Эргоферона и осельтамивира/Тамифлю® у взрослых пациентов с сезонным гриппом А и В. Результаты данного РКИ размещены на сайте ClinicalTrials.gov и опубликованы в научном рецензируемом журнале Международного общества по инфекционным заболеваниям – «International Journal of Infectious Diseases» [76].

Таким образом, экспериментально и клинически мы доказали, что фармакологическое действие «малых доз» воспроизводимо и сопоставимо по эффективности с действием «обычных» лекарственных средств тех же фармакотерапевтических групп; при этом они не вызывают серьезных нежелательных реакций.

Полученные результаты и, прежде всего, данные по клинической апробации были представлены в ходе научных консультаций в ведущих мировых медицинских агентствах — FDA (США), ЕМА (Европа) и MHRA (Великобритания). В результате анализа и обсуждения мы везде получили заключение, что





препараты на основе Р-А-антител не являются гомеопатическими, а относятся к биологическим препаратам. В качестве примера приводим выдержку из документа Ref: 1029/Anaferon от 28 сентября 2015 г. по результатам научных консультаций с экспертами MHRA (Великобритания):

«Анаферон не должен регистрироваться в соответствии с государственными требованиями Великобритании к гомеопатическим препаратам, поскольку в настоящее время препарат находится вне рамок британских гомеопатических традиций по указанным показаниям. Анаферон считается биологическим препаратом и подлежит полной процедуре регистрации лекарственного средства. Поскольку это противовирусный лекарственный препарат, то Централизованная процедура — единственный способ регистрации препарата Анаферон».

В России на сегодняшний день указанные препараты также не относятся к гомеопатическим. Мы проводим большую работу по международной унификации требований к инновационным препаратам, созданным нашей фирмой, и утверждению для них единой терминологии.

Наконец, мы сделали следующий очень важный шаг к созданию нового класса лекарственных средств — разработали принципы детекции релиз-активности.

Много лет назад мы установили, что основное модифицирующее действие «малых доз» воспроизводится вне организма. Например, с помощью «высоких разведений» мы изменяли скорость химических реакций (рис. 21) и физико-химические свойства исходных веществ.

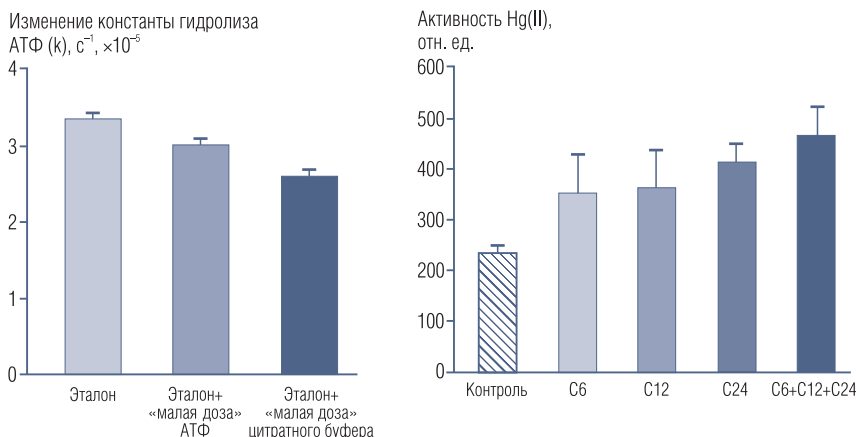
Возможность изучать модифицирующее действие «малых доз» вне организма позволяет разрабатывать аналитические методики их определения и, кроме того, в будущем, возможно, позволит физикам,





с которыми мы активно сотрудничаем, приблизиться к пониманию физической природы релиз-активности.

За последние десятилетия накоплены данные многих исследований с применением различных физико-химических методов (например, кондуктометрия [78, 79], рН-метрии [78, 79], вискозиметрия [79], калориметрия [78], люминесцентная спектроскопия [80], спектрофотометрия в УФ- и видимой областях [81–83], флюоресцентная микроскопия [81], атомно-силовая микроскопия [81], ИК-спектроскопия [81], КР-спектроскопия [84, 85], ЯМР-релаксометрия [86–89], детекция электромагнитного сигнала [90], исследование кристаллогенезиса [91], метод кристаллизации капель [92], ЯМР-спектроскопия [93, 94], анализ диэлектрических свойств [95, 96], атомно-эмиссионная спектрометрия и масс-спектрометрия [97]), показывающие, что «высокие разведения»



**Рис. 21.** Модифицирующая активность «малых доз» веществ, оцененная по скорости протекания химических реакций.

А: исследование проводили на Фурье-спектрометре в условиях термостатирования с регистрацией спектров ЯМР <sup>31</sup>P. Эталон представлял собой раствор из динатриевой соли аденозинтрифосфата (АТФ) (0,02 моль/л), моногидрата лимонной кислоты (0,08 моль/л), гидроксида натрия, дейтерированной воды (10% об.) и дистиллированной воды. Для получения экспериментальных образцов в данную смесь добавляли «малые дозы» АТФ (10% об.) или «малые дозы» цитратного буфера (10% об.).

Б: исследование проводили с использованием метода переменного-токовой инверсионной вольтамперометрии для фиксации низких концентраций солей Hg (II). К образцам «малой дозы» Hg(NO<sub>3</sub>)<sub>2</sub> в разведениях C6, C12, C24, C6+C12+C24 добавляли 1 мл 1 М раствора LiCl и 1 мл бидистиллированной воды. В качестве контроля использовали 1 М раствор LiCl. После перемешивания накапливали ртуть на стеклоглассном рабочем электроде в течение 99 с. Данные представлены в виде величины площади под графиками сигналов, вычисленных из вольтамперометрической кривой [77].



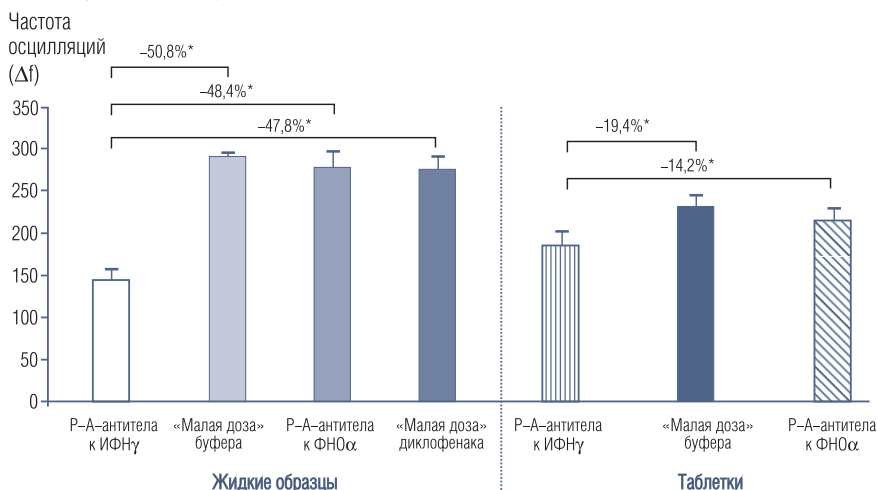
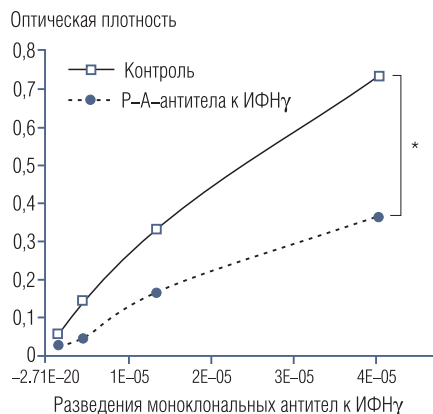


различных веществ, в том числе антител, обладают структурированностью [98, 99].

Мы также апробировали многие из упомянутых методик и в итоге пришли к выводу, что наше открытие наилучшим образом подходит и для детекции «малых доз» в готовых лекарственных формах:

**Рис. 22.** Определение модифицирующей активности Р-А-антител к ИФН $\gamma$  методом ИФА [100].

Исследование проводили с использованием растворов моноклональных антител к ИФН $\gamma$  в концентрациях 7–200 нг/мл. Растворы моноклональных антител к ИФН $\gamma$  инкубировали с Р-А-антителами к ИФН $\gamma$  или контролем в соотношении 1:4 (v/v) в течение 45 мин. Затем преинкубированные растворы добавляли в лунки планшета с адсорбированным ИФН $\gamma$  в концентрации 0,7 мкг/мл. Далее проводили ИФА по стандартному протоколу с измерением оптической плотности при длине волны 490 нм. \* $p < 0,0001$  по сравнению с контролем.



**Рис. 23.** Определение модифицирующей активности Р-А-антител к ИФН $\gamma$  методом пьезокварцевых иммуносенсоров [101].

Исследование проводили методом пьезокварцевых иммуносенсоров с использованием образцов в жидкой лекарственной форме, а также предварительно растворенных таблеток. Тестируемые образцы смешивали с раствором ИФН $\gamma$  в соотношении 4:1 (v/v) и инкубировали в течение 60 мин. Затем анализируемые пробы в потоке раствора-носителя в проточно-инжекционном режиме пропускали над поверхностью пьезокварцевых иммуносенсоров с иммобилизованными на их поверхности антителами к ИФН $\gamma$  (2,4 нг/мл). Регистрировали аналитический сигнал сенсора (изменение частоты осцилляций пьезокварцевого резонатора), пропорциональный массе образованного поверхностного иммунного комплекса. Активность Р-А-антител к ИФН $\gamma$  оценивали через величину изменения аналитического сигнала по сравнению с остальными протестированными образцами — контроль («малая доза» буфера) и контролями специфичности. \* $p < 0,05$  по сравнению с указанными группами.





определение должно основываться на их базисном свойстве — модифицирующей активности (рис. 22, 23).

Например, с применением ИФА можно изучать влияние препарата Анаферон на изменение связывания ИФН $\gamma$  с антителами, что позволяет определять модифицирующую активность препарата (рис. 22) [100].

Из изложенного следует, что нам удалось решить многие вопросы внедрения препаратов на основе «высоких разведений» в современную медицину, что сопровождалось и сопровождается многими сложностями.

Технические сложности обусловлены, прежде всего, тем, что на сегодняшний день физики не сумели объяснить природу «малых доз», они являются объектами-невидимками. Мы измеряем релиз-активность, но не знаем ее носителя. Однако перспективы применения модифицирующих свойств «высоких разведений» в науке и технике настолько велики, что этот пока не решенный вопрос не должен останавливать исследователей.

Нашу работу постоянно сопровождают и идеологические сложности. Исторически **общие** — модифицирующие свойства «высоких разведений» были открыты в 1996 г. [102] — в год 200-летия опубликования С. Ганеманом принципов гомеопатии. Таким образом, общие свойства «малых доз» стали известны через 200 лет после открытия **частного** свойства «малых доз» — способности вызывать индивидуальные специфические гиперергические реакции, лежащей в основе гомеопатической терапии.

В течение всего периода своего существования гомеопатия вызывает критическое отношение к себе, так как для любого здравомыслящего человека отсутствие молекул в гомеопатических препаратах и недо-





казанность гомеопатии в клинических исследованиях являются весомыми аргументами против реальности ее существования. Надо признаться, что и автор этих строк, имея классическое медицинское образование, также в свое время относился к гомеопатии с недоверием — до того момента, пока лично не столкнулся со случаями клинической эффективности гомеопатической терапии. Проведенные нами исследования, если и не решают всех вопросов «малых доз», то позволяют определить место гомеопатии в современной системе биологических знаний.

Наибольшей заслугой основателя гомеопатии С. Ганемана является не столько сама гомеопатическая терапия, сколько предложенная им внешне простая и до сих пор неоцененная технология градуального уменьшения концентрации веществ. Способность продуктов данной технологии прицельно воздействовать на исходное вещество и модифицировать его свойства, обязательно со временем будет востребована и в медицине, и в химии, и в технике.

Мы постоянно продолжаем искать для технологии потенцирования разные направления применения. В данное время нами подготовлены к проведению клинической апробации крайне перспективный препарат для преодоления резистентности к антибиотикам; препараты, обладающие высокой эффективностью при лечении таких тяжелых заболеваний, как последствия инсульта, ДЦП, аутизм и другие нервно-психические расстройства; биологические препараты для ветеринарии.

В своей работе мы периодически сталкиваемся с тем, что нигилизм к гомеопатии распространяется и на Р-А-препараты. Например, нам через Высокий суд Лондона пришлось получать патенты на наши препараты в Великобритании, так как Патентное ведомство этой страны традиционно негативно настроено к гомеопатии и поэтому критично отнеслось к





предоставленным нами сведениям о Р-А-препаратах, ошибочно посчитав их гомеопатическими.

«Малые дозы» как любое необъяснимое явление часто вызывает психологическую защиту в виде отторжения. Поэтому мы особо ценим каждый случай мудрого, широкого подхода к «непознанному».

Данное эссе я позволю себе завершить выдержкой из личного письма, которое в 1998 г. я получил от известного физика, лауреата Нобелевской премии, основателя комиссии по лженауке РАН В.Л. Гинзбурга. Виталий Лазаревич высказал мнение о моей первой публикации, посвященной экспериментам с «малыми дозами», выпущенной в виде брошюры. В письме приведены несколько серьезных критических замечаний, которые я полностью учел в своей дальнейшей работе, и заканчивается оно следующими словами:

*«В заключение хочу поделиться с Вами некоторыми замечаниями, касающимися гомеопатии. Я не понимал (и сейчас не до конца понимаю), как могут существовать две медицины: аллопатия и гомеопатия. Ведь нет же двух математик или физик. В медицине же имеются аллопаты, гомеопаты и народные целители (я не говорю о шарлатанах). Все дело, очевидно, в сложности человеческого организма и его болезней и, одновременно, недостаточной развитости медицины. Но, думаю, недалеко то время, когда медицина впитает в себя все положительное, что есть в гомеопатии».*

Смею надеяться, что внедрение в современную доказательную медицину технологии потенцирования полностью соответствует этим словам.





## Список литературы

1. Фармакология сверхмалых доз. Сборник трудов. Под ред. акад. РАМН М.Б. Штарка и О.И. Эпштейна (*Приложение к журналу «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» за 2003 год*). М.: Издательство РАМН, 2003. 224 с.
2. Экспериментально-клиническая фармакология сверхмалых доз анти-тел к эндогенным регуляторам функций. Сборник трудов под редакцией акад. РАМН, проф., докт. биол. наук М.Б. Штарка, проф., докт. биол. наук С.А. Сергеевой (*Приложение к журналу № 8 «Бюллетень экспериментальной биологии и медицины» за 2009 год*). М.: Издательство РАМН, 2009. 204 с.
3. Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. *Успехи физиологических наук*. 2013. Т. 44, № 3. С. 54–76.
4. Эпштейн О.И. Сверхмалые дозы (история одного исследования). М.: Издательство РАМН, 2008. 336 с.
5. Петров В.И., Хейфец И.А., Бугаева Л.И., Лебедева С.А., Эпштейн О.И. Изучение феномена бипатии на примере острой токсичности диклофенака. *XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»*. М., 2011. С. 470.
6. Эпштейн О.И., Сергеева С.А., Дугина Ю.Л., Андрианов В.В., Гайнутдинова Т.Х., Исмаилова А.И., Муранова Л.Н., Гайнутдинов Х.Л. Эффекты предварительного введения препаратов галоперидола на поведенческие реакции и мембранный потенциал командных нейронов виноградной улитки. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2009. Т. 148, № 11. С. 507–510.
7. Эпштейн О.И., Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Белопольская М.В., Хейфец И.А., Дугина Ю.Л., Сергеева С.А. Исследование бипатического эффекта феназепама. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2007. Т. 144, № 10. С. 417–419.
8. Эпштейн О.И., Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Белопольская М.В., Хейфец И.А., Дугина Ю.Л., Сергеева С.А. Изучение эффектов феназепама при бипатическом введении. *XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»*. М., 2008. С. 735.
9. Эпштейн О.И., Воробьева Т.М., Гейко В.В., Берченко О.Г. Сверхмалые дозы психоактивных соединений и антител к ним: влияние на реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса у морфинизированных крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2003. Прил. 1. С. 45–47.
10. Воробьева Т.М., Берченко О.Г., Гейко В.В., Колядко С.П., Бевзюк Д.А., Пан И.Р., Эпштейн О.И. Потенцированные антитела к морфину: влияние





- на поведенческие реакции у крыс с морфинной зависимостью. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2002. Прил. 4. С. 38–39.
11. Павлов И.Ф., Эпштейн О.И. Сверхмалые дозы морфина и антител к опиатным  $\mu$ -рецепторам: влияние на потребление кислорода. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2003. Прил. 1. С. 51–53.
  12. Павлов И.Ф., Эпштейн О.И., Штарк М.Б. Потенцированные антитела к морфину и  $\mu$ -рецепторам: поведенческие эффекты при синдроме отмены. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2002. Прил. 4. С. 33–35.
  13. Воробьева Т.М., Берченко О.Г., Гейко В.В., Колядко С.П., Бевзюк Д.А., Пан И.Р., Эпштейн О.И. Потенцированные антитела к морфину: влияние на поведенческие реакции у крыс с морфинной зависимостью. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2002. Прил. 4. С. 38–39.
  14. Павлов И.Ф., Эпштейн О.И. Поведенческие эффекты потенцированных форм морфина. *Бюллетень Сибирского отделения РАМН*. 1999. № 1. С. 92–94.
  15. Запара Т.А., Симонова О.Г., Эпштейн О.И. Влияние потенцированного морфина на электрические параметры изолированных нейронов. *Бюллетень Сибирского отделения РАМН*. 1999. № 1. С. 91–92.
  16. Титкова А.М., Эпштейн О.И. Влияние препаратов потенцированного этанола на содержание биогенных моноаминов и метаболизм этанола в тканях крыс в условиях алкоголизации. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2002. Прил. 4. С. 40–42.
  17. Эпштейн О.И., Жавберт Е.С., Дугина Ю.Л., Пронина А.В., Зуева Е.П., Амосова Е.Н., Крылова С.Г., Разина Т.Г. Экспериментальное исследование феномена бипатии на примере преднизолона. *Вестник ВолгГМУ*. 2013. № 1. С. 34–36.
  18. Sakat S.S., Mani K., Demidchenko Y.O., Gorbunov E.A., Tarasov S.A., Mathur A., Epstein O.I. Release-active dilutions of diclofenac enhance anti-inflammatory effect of diclofenac in carrageenan-induced rat paw edema model. *Inflammation*. 2014. Vol. 37, N 1. P. 1–9.
  19. Эпштейн О.И., Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Белопольская М.В., Хейфец И.А., Дугина Ю.Л., Сергеева С.А. Исследование бипатического эффекта феназепама. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2007. Т. 144, № 10. С. 417–419.
  20. Воронина Т.А., Белопольская М.В., Хейфец И.А., Дугина Ю.Л., Сергеева С.А., Эпштейн О.И. Исследование бипатического эффекта галоперидола. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2008. Т. 145, № 5. С. 558–560.





21. Амосова Е.Н., Зуева Е.П., Разина Т.Г., Крылова С.Г., Шилова Н.В., Эпштейн О.И. Потенцированный циклофосфан: экспериментальное исследование действия на развитие опухолевого процесса и эффективность цитостатической терапии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2003. Прил. 1. С. 16–19.
22. Don E.S., Emelyanova A.G., Yakovleva N.N., Petrova N.V., Nikiforova M.V., Gorbunov E.A., Tarasov S.A., Morozov S.G., Epstein O.I. Dose-dependent antiviral activity of released-active form of antibodies to interferon-gamma against Influenza A/California/07/09(H1N1) in murine model. *Journal of Medical Virology*. 2016. Vol. 89, N 5. P. 759–766.
23. Castagne V., Lemaire M., Kheyfets I., Dugina J.L., Sergeeva S.A., Epstein O.I. Antibodies to S100 proteins have anxiolytic-like activity at ultra-low doses in the adult rat. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2008. Vol. 60, N 3. P. 309–316.
24. Pschenitz M., Gavrilova E.S., Tarasov S.A., Knopp D., Niessner R., Epstein O.I. Application of a heterogenous immunoassay for the quality control testing of release-active forms of diclofenac. *International Immunopharmacology*. 2014. Vol. 21, N 1. P. 225–230.
25. Кравков Н.П. О пределах чувствительности живой протоплазмы. *Успехи экспериментальной биологии*. 1924. Т. 3, № 3–4.
26. Ашмарин И.П., Каразеева Е.П., Лелеков Т.В. Эффективность ультрамалых доз эндогенных биорегуляторов и иммуноактивных соединений. *Микробиология*. 2005. № 3. С. 109–116.
27. Ашмарин И.П., Каразеева Е.П., Лелекова Т.В. К вопросу о развитии проблемы эффективности сверхмалых доз биологически активных соединений. *Российский химический журнал*. 1999. Т. 43, № 5. С. 21–27.
28. Бурлакова Е.Б., Конрадов А.А., Мальцева Е.Л. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов. *Химическая физика*. 2003. Т. 22, № 2. С. 21–40.
29. Davenas E., Beauvais F., Amara J., Oberbaum M., Robinzon B., Miadonna A., Tedeschi A., Pomeranz B., Fortner P., Belon P. Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE. *Nature*. 1988. Vol. 333, N 6176. P. 816–818.
30. Maddox J., Randi J., Stewart W.W. “High-dilution” experiments a delusion. *Nature*. 1988. Vol. 334, N 6180. P. 287–291.
31. Эпштейн О.И. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций: дис. ... докт. мед. наук. Томск, 2003. 352 с.
32. Эпштейн О.И., Береговой Н.А., Сорокина Н.С., Старостина М.В., Штарк М.Б. Влияние различных разведений потенцированных антител к





- мозгоспецифическому белку S-100 на динамику посттетанической потенциации в переживающих срезах гиппокампа. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 1999. Т. 127, № 3. С. 317–320.
33. Epstein O.I., Beregovoy N.A., Sorokina N.S., Starostina M.V., Shtark M.B., Gainutdinov Kh. L., Gainutdinova T.Kh., Muhamedshina D.I. Membrane and synaptic effects of anti-S-100 are prevented by the same antibodies in low concentrations. *Frontiers in Biosciences*. 2003. Vol. 8. P. 79–84.
34. Хаитов Р.М. Иммунология: структура и функции иммунной системы: учебное пособие. М., 2013. 280 с.
35. Platanias L.C. Mechanisms of type-I- and type-II-interferon-mediated signaling. *Nature Reviews Immunology*. 2005. Vol. 5, N 5. P. 375–386.
36. Hardy K.J., Sawada T. Human gamma interferon strongly upregulates its own gene expression in peripheral blood lymphocytes. *Journal of Experimental Medicine*. 1989. Vol. 170, N 3. P. 1021–1026.
37. The interferons: characterization and application / Ed. A. Meager. Weinheim: WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2006.
38. Эпштейн О.И., Шерстобоев Е.Ю., Мартюшев-Поклад А.В., Дугина Ю.Л., Сергеева С.А., Дыгай А.М. Дозозависимость эффектов и специфичность действия сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2004. Т. 137, № 5. С. 527–529.
39. Хейфец И.А., Дугина Ю.Л., Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Мартюшев-Поклад А.В., Сергеева С.А., Эпштейн О.И. Участие серотонинергической системы в механизме действия антител к белку S-100 в сверхмалых дозах. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2007. Т. 143, № 5. С. 535–537.
40. Романова Г.А., Воронина Т.А., Дугина Ю.Л., Мартюшев-Поклад А.В., Сергеева С.А., Эпштейн О.И., Барсков И.В. Нейропротекторная активность пропротена на модели локального фототромбоза префронтальной коры головного мозга крыс. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2005. Т. 139, № 4. С. 395–399.
41. Gorbunov E.A., Ertuzun I.A., Kachaeva E.V., Tarasov S.A., Epstein O.I. In vitro screening of major neurotransmitter systems possibly involved in the mechanism of action of antibodies to S100 protein in released-active form. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2015. Vol. 11. P. 2837–3846.
42. Постановление Правительства Российской Федерации от 20 февраля 2006 г. № 96 «О присуждении премий Правительства Российской Федерации 2005 года в области науки и техники». *Российская газета*. 2006. 1 марта.





43. Постановление Правительства Российской Федерации от 22 февраля 2007 г. № 121 «О присуждении премий Правительства Российской Федерации 2006 года в области науки и техники». *Российская газета*. 2007. 28 февр.
44. Dugina J.L., Petrov V.I., Babayeva A.R., Martyushev-Poklad A.V., Tcherevkova E.V., Epstein O.I., Sergeeva S.A. A randomized, open-label, comparative, 6-month trial of oral ultra-low doses of antibodies to tumor necrosis factor- $\alpha$  and diclofenac in rheumatoid arthritis. *International Journal of Tissue Reactions*. 2005. Vol. 27, N 1. P. 15–21.
45. Chu X., Agmo A. Sexual incentive motivation in old male rats: The effects of sildenafil and a compound (Impaza) stimulating endothelial NO synthase. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2008. Vol. 89, N 2. P. 209–217.
46. Tarasov S.A., Zarubaev V.V., Gorbunov E.A., Sergeeva S.A., Epstein O.I. Activity of ultra-low doses of antibodies to gamma-interferon against lethal influenza A (H1N1) 2009 virus infection in mice. *Antiviral Research*. 2012. Vol. 93, N 2. P. 219–224.
47. Skarnovich M.A., Emelyanova A.G., Petrova N.V., Myslivets M.A., Borshcheva A.A., Gorbunov E.A., Mazurkov O.Yu., Skarnovich M.O., Bormotov N.I., Serova O.A., Tarasov S.A., Shishkina L.N., Epstein O.I. Activity of Ergoferon against lethal influenza A(H3N2) virus infection in mice. *Antiviral Therapy*. 2016. doi: 10.3851/IMP3115 [принято к печати].
48. Bailbe D., Philippe E., Gorbunov E., Tarasov S., Epstein O., Portha B. The novel oral drug subetta exerts an antidiabetic effect in the diabetic goto-kakizaki rat: comparison with rosiglitazone. *Journal of Diabetes Research*. 2013. Vol. 2013. Article ID 763125. doi: 10.1155/2013/763125
49. Gorbunov E.A., Nicoll J., Kachaeva E.V., Tarasov S.A., Epstein O.I. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor  $\beta$ -subunit alone and in the presence of insulin. *Nutrition & Diabetes*. 2015. Vol. 5. e169.
50. Nicoll J., Gorbunov E.A., Tarasov S.A., Epstein O.I. Subetta treatment increases adiponectin secretion by mature human adipocytes *in vitro*. *International Journal of Endocrinology*. 2013. Vol. 2013. Article ID 925874. doi: 10.1155/2013/925874
51. Эпштейн О.И., Дыгай А.М., Жданов В.В., Сергеева С.А., Зюзьков Г.Н., Удут Е.В., Хричкова Т.Ю., Симанина Е.В., Гурьянцева Л.А., Ставрова Л.А., Гольдберг Е.Д. Сравнительный анализ результатов стимуляции эритропоэза при почечной анемии препаратом сверхмалых доз антител к эритропоэтину и рекормоном. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2007. Т. 143, № 6. С. 641–644.
52. Дугина Ю.Л., Жданов В.В., Симанина Е.В., Гурьянцева Л.А., Удут Е.В., Хричкова Т.Ю., Сергеева С.А., Эпштейн О.И. Экспериментальное исследование поэтама — нового препарата для лечения анемий. *Третья международная*







- конференция «Клинические исследования лекарственных средств». М., 2003. С. 131–133.
53. Авалуева Е.Б., Адашева Т.В., Бабаева А.Р., Бурдина Е.Г., Киреева Н.В., Ленская Л.Г., Осадчук М.А., Пахомова И.Г., Попова Л.И., Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Шварц Ю.Г., Мысливец А.А., Андрианова Е.Н. Эффективность и безопасность применения Колофорта при синдроме раздраженного кишечника: итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Гастроэнтерология (приложение Consilium Medicum)*. 2014. № 1. С. 36–43.
54. Акопов А.Л., Александрова Е.Б., Илькович М.М., Петров Д.В., Трофимов В.И. Ренгалин — новый эффективный и безопасный препарат в лечении кашля. Результаты многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования у больных с острыми респираторными инфекциями. *Антибиотики и химиотерапия*. 2015. Т. 60, № 1–2. С. 19–26.
55. Воробьева О.В., Камчатнов П.Е., Рачин А.П. Эффективность и безопасность нового нейротропного лекарственного препарата Диваза в комплексной терапии хронической ишемии головного мозга. *Эффективная фармако-терапия*. 2014. № 31. С. 42–48.
56. Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Галустьян А.Н., Пак Т.Е., Бальцерovich Н.Б., Жиглинская О.В., Камаев А.В., Лазарева С.Г., Лалэко С.Л., Мельникова И.М., Михайлова Е.В., Перминова О.А., Сабитов А.У., Спиваковский Ю.М. Ренгалин — новый препарат для лечения кашля у детей. Промежуточные итоги многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования. *Антибиотики и химиотерапия*. 2014. Т. 59, № 5–6. С. 16–24.
57. Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Галустьян А.Н., Пак Т.Е., Бальцерovich Н.Б., Жиглинская О.В., Камаев А.В., Лазарева С.Г., Лалэко С.Л., Мельникова И.М., Перминова О.А., Сабитов А.У. Жидкая лекарственная форма эргоферона — эффективное и безопасное средство лечения острых респираторных инфекций у детей. Промежуточные итоги многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования. *Антибиотики и химиотерапия*. 2014. Т. 59, № 5–6. С. 6–14.
58. Дмитриев А.Н. Релиз-активные лекарственные препараты — новое направление в лечении острых респираторных вирусных инфекций (обзор литературы). *Практическая медицина*. 2014. Т. 83, № 7. С. 14–20.
59. Усенко Д.В. Эргоферон: результаты клинических исследований при ОРВИ у детей. *Практика педиатра*. 2015. № 4. С. 66–70.
60. Афанасьева О.И., Эсауленко Е.В. Эффективность препаратов Эргоферон, Анаферон и Анаферон детский в лечении и профилактике гриппа и других острых респираторных вирусных инфекций. *Consilium Medicum*. 2016. Спецвыпуск. С. 2–4.







61. Вавилова В.П., Вавилов А.М., Черкаева А.Х. Новые аргументы в пользу применения релиз-активного противовирусного препарата для подготовки детей к вакцинации. *Детские инфекции*. 2015. № 4. С. 19–25.
62. Веревищников В.К., Борзунов В.М., Шемякина Е.К. Оптимизация этиопатогенетической терапии гриппа и ОРВИ у взрослых при применении эргоферона. *Антибиотики и химиотерапия*. 2011. Т. 56, № 9–10. С. 23–26.
63. Григорьев М.Э. Афала в лечении пациентов с аденомой предстательной железы: эффективность и безопасность. *Урология*. 2012. № 6. С. 52–57.
64. Долинина Л.Ю. Преимущества применения Эргоферона и Анаферона в профилактике и лечении ОРВИ и гриппа. *Архивъ внутренней медицины*. 2015. Т. 21, № 1. С. 38–39.
65. Дьяконова Е.Н., Шалимов В.Ф. Эффективность тенотена детского при моторных и речевых нарушениях у детей, перенесших перинатальное поражение центральной нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2016. № 4, Вып. 2. С. 17–30.
66. Заваденко Н.Н., Симашкова Н.В., Вакула И.Н., Суворинова Н.Ю., Балакирева Е.Е., Лобачева М.В. Современные возможности фармакотерапии тревожных расстройств у детей и подростков. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2015. № 11. С. 33–39.
67. Ковалишин И.М., Шестаев А.Ю., Протощак В.В., Цыган В.Н. Патофизиологическое обоснование применения релизактивных антител к простатспецифическому антигену у больных, страдающих доброкачественной гиперплазией предстательной железы. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2015. Т. 52, № 4. С. 211–221.
68. Козлова И.В., Мялина Ю.Н., Бандиева О.Е., Тихонова Т.А., Осадчук М.А. Клинико-лабораторные критерии в оценке эффективности терапии пациентов с синдромом раздраженного кишечника. *Лечащий врач*. 2016. № 4. С. 125–129.
69. Кондюрина Е.Г. Анаферон детский. Феномен современной российской фармации. *Практика педиатра*. 2015. № 1. С. 56–63.
70. Крамарьов С.О., Закордонцев Л.В. Досвід застосування препарату «Ергоферон» у дітей з гострими респіраторними вірусними інфекціями. *Современная педиатрия*. 2014. Т. 8, № 64. С. 1–4.
71. Маев И.В., Самсонов А.А., Яшина А.В., Казюлин А.Н., Шестаков В.А. Новые возможности в лечении синдрома раздраженного кишечника: эффективный подход и коррекция качества жизни. *Фарматека*. 2016. № 15. С. 23–29.





72. Мудрова О.А., Щеколова Н.Б., Борицов Ф.А. Эффективность препарата диваза в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2016. № 3. С. 48–53.
73. Неймарк А.И., Исаенко В.И., Яковец Я.В., Симашкевич А.В. Лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы препаратом Афала, назначаемым в гибком режиме. *Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология*. 2012. № 5. С. 32–36.
74. Неймарк А.И., Неймарк Б.А., Тищенко Г.Е. Вариант коррекции стресс-индуцированной эректильной дисфункции у пациентов с артериальной гипертензией. *Экспериментальная и клиническая урология*. 2012. № 4. С. 58–62.
75. Николаева И.В. Эргоферон в терапии острых респираторных вирусных инфекций у детей. *Детские инфекции*. 2014. № 3. С. 45–50.
76. Rafalsky V., Averyanov A., Bart B., Minina E., Putilovskiy M., Andrianova E., Epstein O. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016. Vol. 51. P. 47–55.
77. Петров С.И., Эпштейн О.И. Потенцированные растворы: влияние на сигнал ртути (II) в инверсионной вольтамперометрии. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2003. Прил. 1. С. 6–9.
78. Elia V., Elia L., Marchettini N., Napoli E., Niccoli M., Tiezzi E. Physico-chemical properties of aqueous extremely diluted solutions in relation to ageing. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*. 2008. Vol. 93, N 3. P. 1003–1011.
79. Коновалов А.И. Образование наноразмерных молекулярных ансамблей в высокоразбавленных водных растворах. *Вестник РАН*. 2013. Т. 83, № 12. С. 1076–1082.
80. Лобышев В.И., Томкевич М.С., Петрушанко И.Ю. Экспериментальное исследование потенцированных водных растворов. *Биофизика*. 2005. Т. 50, № 3. С. 464–469.
81. Elia V., Ausanio G., Gentile F., Germano R., Napoli E., Niccoli M. Experimental evidence of stable water nanostructures in extremely dilute solutions, at standard pressure and temperature. *Homeopathy*. 2014. Vol. 103, № 1. P. 44–50.
82. Klein S.D., Wolf U. Comparison of homeopathic globules prepared from high and ultra-high dilutions of various starting materials by ultraviolet light spectroscopy. *Complementary Therapies in Medicine*. 2016. Vol. 24. P. 111–117.
83. Wolf U., Wolf M., Heusser P., Thurneysen A., Baumgartner S. Homeopathic preparations of quartz, sulfur and copper sulfate assessed by UV-spectroscopy. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2011. Article ID 692798. doi:10.1093/ecam/nep036.





84. Luu C. Study of homeopathic dilutions with Raman-Laser spectroscopy: Attempt to interpret the mechanism of their activity. Lyon: Laboratoires Boiron, 1976.
85. Weingärtner O. Homeopathic potencies: wish and reality in the search for the therapeutically active component. Berlin: Springer, 1992.
86. Demangeat J.L. Gas nanobubbles and aqueous nanostructures: the crucial role of dynamization. *Homeopathy*. 2015. Vol. 104, N 2. P. 101–115.
87. Lasne Y., Duplan J., Fenet B., Guerin A. Contribution to the scientific approach to the homeopathic discipline. *De Natura Rerum*. 1989. N 3. P. 38–43.
88. Demangeat J.L., Gries P., Poitevin B. Modification of 4 MHz NMR water proton relaxation times in very high diluted aqueous solutions. *Signals and Images: Selected Papers from the 7th and 8th GIRI Meeting, held in Montpellier, France, November 20–21 1993, and Jerusalem, Israel, December 10–11 1994* / Ed. M.Bastide. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1997. P. 95–110.
89. Sukul A., Sarkar P., Sinhababu S.P., Sukul N.C. Altered solution structure of alcoholic medium of potentized *Nux vomica* underlies its antialcoholic effect. *British Homoeopathic Journal*. 2000. Vol. 89, N 2. P. 73–77.
90. Montagnier L., Aissa J., Ferris S., Montagnier J.L., Lavallée C. Electromagnetic signals are produced by aqueous nanostructures derived from bacterial DNA sequences. *Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences*. 2009. Vol. 1, N 2. P. 1–90.
91. Zhdanova O.B., Viacheslavovich S.I., Martusevich A.K., Artese F. Crystallogenesi of bioliquid in the homoeopathy. *International Journal of High Dilution Research*. 2012. Vol. 11, N 40. P. 118–119.
92. Kokornaczyk M.O., Borghini F., Dinelli G., Marotti I., Trebbi G., Betti L. Droplet evaporation patterns of wheat seed leakages differ following treatments with arsenic at ultra-high dilution level. *International Journal of High Dilution Research*. 2012. Vol. 11, N 40. P. 115–116.
93. Smith R., Boericke G.W. Modern instrumentation for the evaluation of homeopathic drug structure. *Journal of the American Institute of Homeopathy*. 1966. Vol. 59, N 9. P. 263–280.
94. Sacks A.D. Nuclear magnetic resonance spectroscopy of homoeopathic Remedies. *Journal Holland Medicine*. 1985. N 5. P. 172–177.
95. Gay A. Presence of a physical factor in the homeopathic dilutions. Éditions des laboratoires P. H. R. Lyon, 1951.
96. Hartmann E., Farenkopf R. About a new way of recording high potencies with physical measuring. *Allgemeine homöopathische Zeitung*. 1952. N 7–8. P. 127.





97. Chikramane P.S., Kalita D., Suresh A.K., Kane S.G., Bellare J.R. Why extreme dilutions reach non-zero asymptotes: a nanoparticulate hypothesis based on froth flotation. *Langmuir*. 2012. Vol. 28, N 45. P. 15 864–15 875.
98. Сыроешкин А.В., Плетенева Т.В., Морозова М.А., Успенская Е.В., Титорович О.В., Лесников Е.В., Добровольский В.И. О возможности применения лазерного метода для контроля качества высоких разведений жидких лекарственных средств. *Ведомости НЦЭСМП*. 2016. № 3. С. 31–36.
99. Рыжкина И.С., Муртазина Л.И., Киселева Ю.В., Коновалов А.И. Самоорганизация и физико-химические свойства водных растворов антител к интерферону-гамма в сверхвысоком разведении. *Доклады Академии наук*. 2015. Т. 462, № 2. С. 185–189.
100. Gavrilova E.S., Bobrovnik S.A., Sherriff G., Myslivets A.A., Tarasov S.A., Epstein O.I. Novel approach to activity evaluation for release-active forms of anti-interferon-gamma antibodies based on enzyme-linked immunoassay. *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 5. e97017.
101. Don E., Farafonova O., Pokhil S., Barykina D., Nikiforova M., Shulga D., Borshcheva A., Tarasov S., Ermolaeva T., Epstein O. Use of piezoelectric immunosensors for detection of interferon-gamma interaction with specific antibodies in the presence of released-active forms of antibodies to interferon-gamma. *Sensors*. 2016. Vol. 16, N 1. P. E96.
102. Эпштейн О.И. Концептуальная модель эволюции системной адаптации. Рукопись депонирована в Российском авторском обществе. М., 1996. № 1686. 9 с.



## Основные публикации в зарубежных научных рецензируемых журналах

- Epstein O.I., Beregovoy N.A., Sorokina N.S., Starostina M.V., Shtark M.B., Gainutdinov Kh.L., Gainutdinova T.Kh., Muhamedshina D.I. Membrane and synaptic effects of anti-S-100 are prevented by the same antibodies in low concentrations. *Frontiers in Biosciences*. 2003. Vol. 8. P. 79–84.
- Dugina J.L., Petrov V.I., Babayeva A.R., Martyushev-Poklad A.V., Tcherevkova E.V., Epstein O.I., Sergeeva S.A. A randomized, open-label, comparative, 6-month trial of oral ultra-low doses of antibodies to tumor necrosis factor- $\alpha$  and diclofenac in rheumatoid arthritis. *International Journal of Tissue Reactions*. 2005. Vol. 27, N 1. P. 15–21.
- Castagne V., Lemaire M., Kheifets I., Dugina J.L., Sergeeva S.A., Epstein O.I. Antibodies to S100 proteins have anxiolytic-like activity at ultra-low doses in the adult rat. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2008. Vol. 60, N 3. P. 309–316.
- Chu X., Agmo A. Sexual incentive motivation in old male rats: The effects of sildenafil and a compound (Impaza) stimulating endothelial NO synthase. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. 2008. Vol. 89. P. 209–217.
- Chu X., Zhavbert E.S., Dugina J.L., Kheifets I.A., Sergeeva S.A., Epstein O.I., Agmo A. Sildenafil and a compound stimulating endothelial NO synthase modify sexual incentive motivation and copulatory behavior in male Wistar and Fisher 344 rats. *Journal of Sexual Medicine*. 2008. Vol. 5. P. 2085–2099.
- Andrianov V.V., Epstein O.I., Gainutdinova T.Kh., Shtark M.B., Timoshenko A.Kh., Gainutdinov Kh.L. Antibodies to calcium-binding S100B protein block the conditioning of long-term sensitization in the terrestrial snail. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*. 2009. Vol. 94. P. 37–42.
- Lisachev P.D., Shtark M.B., Sokolova O.O., Pustyl'nyak V.O., Salakhutdinova M.Yu., Epstein O.I. A comparison of the dynamics of S100B, S100A1, and S100A6 mRNA expression in hippocampal CA1 area of rats during long-term potentiation and after low-frequency stimulation. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. 2010. Vol. 2010. Article ID 720958. doi:10.1155/2010/720958.
- Sizova L.V. Treatment of early arthritis using arthrofoon (ultra-low doses of antibodies to tumor necrosis factor- $\alpha$ ). *Indian Journal of Pharmacology*. 2011. Vol. 43, N 6. P. 724–725.
- Tarasov S.A., Zarubaev V.V., Gorbunov E.A., Sergeeva S.A., Epstein O.I. Activity of ultra-low doses of antibodies to gamma-interferon against lethal influenza A (H1N1) 2009 virus infection in mice. *Antiviral Research*. 2012. Vol. 93. P. 219–224.





- Nicoll J., Gorbunov E.A., Tarasov S.A., Epstein O.I. Subetta treatment increases adiponectin secretion by mature human adipocytes in vitro. *International Journal of Endocrinology*. 2013. Vol. 2013. Article ID 925874. doi: 10.1155/2013/925874.
- Bailbe D., Philippe E., Gorbunov E., Tarasov S., Epstein O., Portha B. The novel oral drug Subetta exerts an antidiabetic effect in the diabetic Goto-Kakizaki rat: comparison with Rosiglitazone. *Journal of Diabetes Research*. 2013. Vol. 2013. Article ID 763125. doi: 10.1155/2013/763125.
- Sakat S.S., Mani K., Demidchenko Y.O., Gorbunov E.A., Tarasov S.A., Mathur A., Epstein O.I. Release-active dilutions of Diclofenac enhance anti-inflammatory effect of Diclofenac in carrageenan-induced rat paw edema model. *Inflammation*. 2014. Vol. 37, N 1. P. 1–9.
- Gavrilova E.S., Bobrovnik S.A., Sherriff G., Myslivets A.A., Tarasov S.A., Epstein O.I. Novel approach to activity evaluation for release-active forms of anti-interferon-gamma antibodies based on enzyme-linked immunoassay. *PLoS One*. 2014. Vol. 9, N 5. e97017.
- Pschenitz M., Gavrilova E.S., Tarasov S.A., Knopp D., Niessner R., Epstein O.I. Application of a heterogenous immunoassay for the quality control testing of release-active forms of diclofenac. *International Immunopharmacology*. 2014. Vol. 21, N 1. P. 225–230.
- Gorbunov E.A., Nicoll J., Kachaeva E.V., Tarasov S.A., Epstein O.I. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor  $\beta$ -subunit alone and in the presence of insulin. *Nutrition & Diabetes*. 2015. Vol. 5. e169.
- Gorbunov E.A., Ertuzun I.A., Kachaeva E.V., Tarasov S.A., Epstein O.I. In vitro screening of major neurotransmitter systems possibly involved in the mechanism of action of antibodies to S100 protein in released-active form. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2015. Vol. 11. P. 2837–3846.
- Don E., Farafonova O., Pokhil S., Barykina D., Nikiforova M., Shulga D., Borshcheva A., Tarasov S., Ermolaeva T., Epstein O. Use of piezoelectric immunosensors for detection of interferon-gamma interaction with specific antibodies in the presence of released-active forms of antibodies to interferon-gamma. *Sensors*. 2016. Vol. 16, N 1. P. 96.
- Tarasov S.A., Kachanova M.V., Gorbunov E.A., Zabolotneva J.A., Ertuzun I.A., Belopolskaya M.V., Borodavkina M.V., Dugina J.L., Epstein O.I. Anaferon, released-active form of antibodies to interferon-gamma, as an effective medicine for treatment and prophylaxis of a wide spectrum of infections. *Clinical Research and Trials*. 2016. Vol. 2, N 5. P. 229–232.
- Don E.S., Emelyanova A.G., Yakovleva N.N., Petrova N.V., Nikiforova M.V., Gorbunov E.A., Tarasov S.A., Morozov S.G., Epstein O.I. Dose-dependent antiviral activity of released-active form of antibodies to interferon-gamma against





influenza A/California/07/09(H1N1) in murine model. *Journal of Medical Virology*. 2016. Vol. 89, N 5. P. 759–766.

Don E.S., Emelyanova A.G., Yakovleva N.N., Petrova N.V., Nikiforova M.V., Gorbunov E.A., Tarasov S.A., Morozov S.G., Epstein O.I. The phenomenon of released-activity. Reply on comment on Don E.S. et al.: Dose-dependent antiviral activity of released-active form of antibodies to interferon-gamma against influenza A/California/07/09(H1N1) in Murine Model. *Journal of Medical Virology*. 2016. doi: 10.1002/jmv.24759 [принято к печати].

Rafalsky V., Averyanov A., Bart B., Minina E., Putilovskiy M., Andrianova E., Epstein O. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter, open-label, randomized trial. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016. Vol. 51. P. 47–55.

Skarnovich M.A., Emelyanova A.G., Petrova N.V., Myslivets M.A., Borshcheva A.A., Gorbunov E.A., Mazurkov O.Yu., Skarnovich M.O., Bormotov N.I., Serovalva O.A., Tarasov S.A., Shishkina L.N., Epstein O.I. Activity of Ergoferon against lethal influenza A(H3N2) virus infection in mice. *Antiviral Therapy*. 2016. doi: 10.3851/IMP3115 [принято к печати].

Petrova N.V., Emelyanova A.G., Gorbunov E.A., Edwards M.R., Walton R.P., Bartlett N.W., Aniscenko J., Gogsadze L., Bakhsoliani E., Khaitov M.R., Johnston S.L., Tarasov S.A., Epstein O.I. Efficacy of novel antibody-based drugs against rhinovirus infection: *in vitro* and *in vivo* results. *Antiviral Research*. 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.03.017> [принято к печати].



Научное издание

**Эпштейн Олег Ильич**

**Релиз–активность  
(современный взгляд на гомеопатию  
и негомеопатию)**

Редактор О.В.Устинкова

**Издательство РАМН**

119021 Москва, а/я 81  
Тел.: +7(499) 390-27-20  
[www.iramn.ru](http://www.iramn.ru) • [info@iramn.ru](mailto:info@iramn.ru)

Сдано в набор 23.03.17. Подписано в печать 31.03.17.  
Формат 70×100/16. Уч.-изд. л. 3. Тираж 20 000 экз.  
Заказ № 02-17.

Отпечатано в ЗАО «Издательство ИКАР»  
121069 г. Москва, а/я 8

