



# Лекарственные препараты на основе релиз-активных антител

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Сыроешкин Антон Владимирович** – проф., зав. каф. фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН.  
E-mail: syroeshkin\_av@rudn.university

**Никифорова Марина Владимировна** – аспирант каф. фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН.  
E-mail: mashkina5@yandex.ru

**Колдина Елена Михайловна** – ассистент каф. фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН.  
E-mail: koldina\_am@rudn.university

**Горнак Анастасия Андреевна** – магистр каф. фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН.  
E-mail: aagornak@yandex.ru

**Тарабрина Ирина Викторовна** – инженер-исследователь каф. фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН.  
E-mail: i.v.tarabrina4991@ya.ru

**А.В.Сыроешкин<sup>✉</sup>, М.В.Никифорова, А.М.Колдина, А.А.Горнак, И.В.Тарабрина**  
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».  
117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6  
✉ syroeshkin\_av@rudn.university

Более 15 лет на фармацевтическом рынке представлена группа релиз-активных препаратов с доказанной эффективностью и безопасностью в лечении вирусных инфекций, кашля, стресса и тревоги, нарушений мозгового кровообращения, расстройств метаболизма и др. Результаты доклинических исследований позволили получить представление о некоторых аспектах действия антител в релиз-активной форме. Тем не менее точный механизм развития эффектов каждого препарата остается предметом изучения. Цель настоящего обзора – рассмотреть физико-химические основы механизма действия релиз-активных препаратов.

**Ключевые слова:** релиз-активность, терагерцовая спектроскопия, радиотепловое излучение, супрамолекулярные комплексы, гигантские кластеры воды, надмолекулярные структуры.

**Для цитирования:** Сыроешкин А.В., Никифорова М.В., Колдина А.М. и др. Лекарственные препараты на основе релиз-активных антител. Справочник поликлинического врача. 2018; 3: 25–30.

## Drugs based on release-active antibodies

**A.V.Syroeshkin<sup>✉</sup>, M.V.Nikiforova, A.M.Koldina, A.A.Gornak, I.V.Tarabrina**  
People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6  
✉ syroeshkin\_av@rudn.university

A number of the released-active drugs with proved safety and efficacy against viral infections, cough, stress and anxiety, brain circulation impairments, metabolic disorders, etc., exist in the pharmaceutical market for more than 15 years. Results of the preclinical studies have revealed some of the aspects of the released-active antibodies action. Nevertheless, the exact mechanism of each drug's action is still a subject of research. The aim of the present review is to investigate the physical-chemical principles of mechanism of action of the released-active drugs.

**Key words:** release-activity, terahertz spectroscopy, radiothermal radiation, supramolecular complexes, giant water clusters.

**For citation:** Syroeshkin A.V., Nikiforova M.V., Koldina A.M. et al. Drugs based on release-active antibodies. Handbook for Practitioners Doctors. 2018; 3: 25–30.

### Феномен релиз-активности

На фармацевтическом рынке представлена группа эффективных и безопасных препаратов на основе антител в релиз-активной форме (РА АТ) для лечения вирусных инфекций, тревожных состояний, нарушений мозгового кровообращения, расстройств метаболизма и др.

Феномен релиз-активности заключается в высвобождении (от англ. release) активности в процессе многократного уменьшения концентрации исходного вещества. Релиз-активность ассоциирована с растворителем и не зависит от содержания в разведении молекул исходного вещества. Препараты, изготовленные по такой технологии, называются релиз-активными препаратами и обладают специфической фармакологической активностью.

Анаферон – один из наиболее изученных релиз-активных препаратов – содержит аффинно очищенные РА АТ к интерферону-гамма (ИФН-γ). Анаферон обладает свойствами индукторов ИФН, оказывает иммуномодулирующее и противовирусное действия, что позволяет отнести его к соответствующим фармакологическим группам.

### Активность ИФН

**Противовирусная активность ИФН осуществляется путем стимуляции выработки антивирусных белков в интактных**

**клетках и блокадой вирусного генетического материала, блокадой транскрипции и репликации вируса. ИФН активирует систему естественной цитотоксичности, которая приводит к лизису пораженных вирусом клеток. Под действием ИФН повышается активность Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов.**

### Что такое лекарственные препараты на основе РА АТ?

Лекарственное действие препаратов на основе РА АТ спровоцировало на рубеже XX–XXI вв. научную дискуссию, которая была обусловлена не столько включением линейки эффективных релиз-активных препаратов в Российский государственный реестр лекарственных средств, сколько применяемыми при производстве технологиями сверхвысоких разведений.

Исторически технологии приготовления сверхвысоких разведений применялись в гомеопатической терапии. Гомеопатические стратегии относятся к альтернативным способам лечения, вызывающим большое количество вопросов у научного сообщества. Тем не менее многие клиницисты знакомы с основами гомеопатии и регулярно используют в своей практике гомеопатические препараты.



В отличие от гомеопатических релиз-активных препаратов имеют классические стратегии применения из аллопатической фармакологии с клиническими рандомизированными исследованиями и экспериментально распознаваемыми клеточными и молекулярными эффектами/механизмами.

### Суть концепции использования релиз-активных препаратов

При разведениях в  $10^{20}$  раз и выше исходное вещество как материальный носитель присутствует в растворе в форме единичных молекул или вовсе отсутствует. Другими словами, концентрация активного вещества находится ниже предела обнаружения современных физико-химических методов.

Скепсис некоторых исследователей по отношению к релиз-активным препаратам вызывает не только невозможность достоверного обнаружения в них исходной субстанции, но и отсутствие данных в современной биохимии о том, как действие исходного вещества в столь низких концентрациях может быть объяснено в рамках взаимодействия лиганд-рецептор.

Напомним, что в биохимии и фармакологии лиганд – химическое соединение, которое взаимодействует с биомолекулой, что приводит к биохимическим, физиологическим или фармакологическим эффектам.

При взаимодействии антиген-антитело константа диссоциации комплекса должна быть не ниже  $10^{-12}$  М. Формальный расчет концентрации антител после их приема в виде сверхвысокого разведения с использованием однокамерной фармакокинетической модели показывает, что высокоаффинный комплекс антиген-антитело не может быть сформирован в организме при концентрации лиганда, сравнимой с  $1/N_A$  ( $N_A$  – число Авогадро).

### Аффинность антител

**Аффинность, сродство (от лат. affinis – родственный) – прочность связывания вещества с его биологической мишенью (рецептором, ферментом, транспортной системой и т.д.). Аффинность антител представляет собой прочность связывания активных центров молекулы антитела с детерминантами (реакционноспособными) группами антигена. Аффинность антител зависит от взаимной пространственной комплементарности активного центра антитела и антигенной детерминанты антигена: чем больше комплементарность между ними, тем выше аффинность. Антитела (иммуноглобулины – Ig) классов IgM и IgA обладают большей аффинностью, чем антитела IgG.**

**Взаимодействие антиген-антитело обратимо. Скорость диссоциации комплекса, т.е. прочность взаимодействия антиген-антитело, зависит от константы диссоциации, которая характеризует склонность вещества диссоциировать.**

Тем не менее в рандомизированных клинических исследованиях эффективность релиз-активных препаратов сопоставима или значимо превышает эффективность аллопатических препаратов [1–3].

Действие релиз-активных препаратов, содержащих высокие разведения антител, связано с механизмами, описанными в биохимической и биофизической литературе в терминах кластерной организации воды, воды связанной и свободной, роли физических воздействий на воду [4, 5].

Цель настоящего обзора – рассмотреть возможный механизм действия релиз-активных препаратов и обсудить роль вспомогательных веществ (в составе препаратов) в формировании супрамолекулярных комплексов на основании результатов 5-летних исследований, проведенных

на кафедре фармацевтической и токсикологической химии Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН в партнерстве с кафедрой биофизики физического факультета и факультетом фундаментальной медицины ФГБОУ ВПО «МГУ им. М.В.Ломоносова», а также с радиофизиками ФГБОУ ВО «МГТУ им. Н.Э.Баумана».

### История открытия явления релиз-активности

Высокие разведения различных веществ изучаются очень давно. Около 400 г. до н.э. Гиппократ прописывал небольшие дозировки корня мандрагоры для лечения «мании», считая, что в больших дозах сам корень производит «манию». В XVI в. Парацельс утверждал, что малые дозы «того, что делает человека больным, излечивают его». В XVIII в. С.Ганеман провел ряд опытов с высокими разведениями различных веществ над здоровыми добровольцами и самим собой и пришел к убеждению, что малые дозы медикаментов действуют иначе, а иногда и значительно сильнее, чем большие. С.Ганеман предложил технологию многократного разведения исходного вещества вплоть до условных, мнимых концентраций, которая легла в основу гомеопатической терапии, т.е. лечебного применения высоких разведений препаратов при атипичных индивидуальных реакциях на них. С.Ганеман был первым, кто предложил проводить клинические исследования высоких разведений на здоровых добровольцах. В исследованиях он показал специфичность реакции на препарат у пациентов с высокой индивидуальной чувствительностью к нему, при том что все чувствительные к препарату больные обладали сходными фенотипическими чертами. На основании этих наблюдений С.Ганеман сформулировал основы гомеопатической терапии – использование индивидуальных реакций здоровых пациентов как симптомы-мишени для применения препарата у больных, а также назначение препаратов пациентам с высокой чувствительностью к ним. Стоит отметить, что принципы гомеопатической терапии расходятся с принципами современной доказательной медицины, в связи с чем в течение долгого времени после открытий С.Ганемана гомеопатия развивалась изолированно от аллопатической терапии.

Интерес ученых к высоким разведениям возродился вновь в 1980–1990-е годы, когда ряд исследователей обратили внимание на способность веществ (в частности, тяжелых металлов) в высоких разведениях ослаблять токсические эффекты этих веществ. С целью объяснить эффекты высоких разведений выдвигались различные гипотезы – от сохранения некоторого количества молекул в растворе до предположений о «памяти воды».

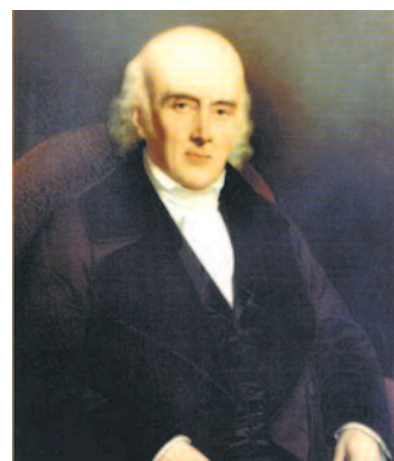
В это же время отечественными учеными – академиком И.П.Ашмариним (а еще ранее основоположником советской фармакологии Н.П.Кравковым) проводились исследования на различных биологических экспериментальных моделях *in vitro* и *ex vivo*, академиком А.И.Коноваловым проводились биофизические и физические работы. В результате изучения были установлены как биологические эффекты препаратов, так и измененное взаимное расположение молекул в изучаемых растворах. В 1988 г. Ж.Бенвенисте опубликовал статью о дегрануляции базофилов под действием высоких разведений антител к IgE, которая получила широкий общественный резонанс в связи с возможностью подтверждения результатов его опытов в другой лаборатории. Позднее отечественный ученый Е.Б.Бурлакова доказала возможность изменения чувствительности к определенному разведению вещества, что могло объяснить неудавшуюся попытку повторения исследований Ж.Бенвенисте. Е.Б.Бурлакова внесла вклад в процесс изучения эффектов высоких разведений, описала общие свойства высоких разведений и предположила, что



**Гиппократ (около 460 г. до н.э. – около 370 г. до н.э.)** – древнегреческий целитель, врач и философ. Вошел в историю как «отец медицины».



**Парацельс (лат. – Paracelsus), настоящее имя – Филипп Ауреол Теофраст Бомбаст фон Гогенгейм (1493–1541)** – знаменитый швейцарский алхимик, врач, философ, естествоиспытатель, натурфилософ эпохи Возрождения, один из основателей ятрохимии. Подверг критическому пересмотру идеи древней медицины. Способствовал внедрению химических препаратов в медицину.



**Христиан Фридрих Самуэль Ганеман (1755–1843)** – немецкий врач, основатель гомеопатии.

механизм их действия может быть связан с перестройкой под их влиянием активных центров ферментов.

После двух десятилетий исследований наиболее перспективным объяснением многих эффектов экстремально высоких разведений можно назвать теорию релиз-активности, созданную членом-корреспондентом РАН О.И.Эпштейном [6]. Модифицирующее действие высоких разведений было открыто в сериях экспериментов на животных, инъекционных терапевтических и токсических дозах фармакологического препарата совместно с его же высоким разведением. Было показано, что высокое разведение модифицирует действие исходного фармакологического средства – усиливает его фармакологические эффекты и снижает токсичность [7–18].

На основании проведенных работ были созданы релиз-активные препараты. При их изготовлении применяют многократное последовательное разведение. Эффективность релиз-активных препаратов доказана с использованием стандартных подходов конвенциональной медицины [19].

#### **Релиз-активные препараты: доказательная база**

Большую часть релиз-активных препаратов на сегодняшний день составляют препараты антител, способные модифицировать активность молекулы-мишени. Все релиз-активные препараты обладают общими отличительными свойствами: специфичностью, таргетностью действия, дозозависимостью их эффектов, высоким профилем безопасности, способностью проникать через биологические барьеры и влиять на конформацию молекул-мишеней. Последнее свойство из перечисленных является основой действия данных препаратов, что было экспериментально установлено с использованием спектроскопии ядерного магнитного резонанса. Исследователи доказали, что в присутствии Анаферона (РА АТ к ИФН-γ) изменяется конформация его мишени – молекулы ИФН-γ в тех участках, которые отвечают за взаимодействие ИФН-γ с его рецептором. В результате изменение конформации способствует увеличению количества ИФН-γ, связавшегося со своим рецептором, и активации сигнального пути ИФН-γ [6].

Для каждого зарегистрированного релиз-активного препарата и для новых препаратов, находящихся на этапе разработки, проводятся многочисленные исследования их безопасности и эффективности в доклинических и клинических исследованиях. Каждое проведенное исследование соответствует отечественным и зарубежным стандартам и требованиям доказательной медицины.

На вопрос о механизме действия любого вещества с точки зрения биологии можно ответить по-разному, имея в виду иерархическую организацию живого. Можно различать молекулярный (физико-химические особенности на уровне ферментов и рецепторов), молекулярно-биологический механизм (субклеточный уровень – последствия активации мембранных рецепторов и промоторов генов, особенности передачи сигнала внутри клетки, реакции оргanelл и т.п.), клеточный уровень, механизм физиологической реакции организма на прием релиз-активных препаратов и, наконец, исследования на популяции при клинических и постклинических исследованиях.

Авторы настоящей статьи в 2017 г. были участниками расширенного заседания отделения медицинских наук РАН, где к полусотне членов РАН присоединились десятки университетских профессоров, выразив в своих научных докладах полную поддержку эффективности релиз-активных препаратов в разных областях клинического применения – от гастроэнтерологии до психиатрии [20].

Результаты клинических рандомизированных исследований позволяют с биологической точки зрения утверждать, что пациенты достоверно ощущают воздействие релиз-активных препаратов [1–3, 21, 22].

Таким образом, физиологические и популяционные эффекты релиз-активных препаратов описаны.

#### **Физико-химическое обоснование механизмов передачи релиз-активности**

Механизмы формирования релиз-активности во время приготовления растворов сверхвысоких разведений антител, сохранение релиз-активности при насыщении вспомогательного вещества раствором РА АТ для получения их твердой лекарственной формы и передачи ре-





лиз-активности при растворении твердой лекарственной формы РА АТ в ротовой полости в настоящее время неизвестны.

### Сверхвысокие разведения

Фармацевтическая наука уделяет много внимания технологии приготовления разведений (методике многократного последовательного снижения концентрации) лекарственного вещества на пути от stock solution к разведению  $S_x$  (где  $S$  обозначает, что проводилось разведение в 100 раз,  $x$  – количество таких последовательных разведений). Считается, что эффективность препарата, приготовленного с применением технологии разведения, зависит от конкретной технологии (потенцирования). После разведения  $S_x$  лекарственных веществ в аэрозольной камере создаются турбулентные потоки аэрозольного разведения лекарственного вещества вместе с аэрозольными частицами лактозы. По завершении проведения насыщения частицы лактозы высушиваются и подвергаются гранулированию или таблетированию.

Современная концепция релиз-активности формулирует положения об участии в передаче биологически активного сигнала супрамолекулярных структур и позволяет объяснить положительные результаты исследований релиз-активных препаратов [6].

Основные особенности проявления биологической активности веществ при сверхвысоких разведениях следующие:

- Свойство А. Важны объем аликвоты и кратность разведения (при аликвотах менее 1 мкл и кратности сотенных разведений свыше 10 тыс. биологическая активность не проявляется). Также важна и дисперсность порошкообразных веществ при субмикронном помоле. Можно при отсутствии контроля за гранулометрическим составом потерять лекарственную активность.
- Свойство В. Критично присутствие воды. Полностью высушенная лактоза при тритурациях (от лат. trituriatio – растирание) не позволяет получить биологически активный препарат. Важно использовать водно-спиртовые растворы, поскольку в обезвоженном спирте биологическая активность не проявляется.
- Свойство С. Не все вещества демонстрируют биологическую активность при сверхвысоких разведениях.
- Свойство D. В череде сотенных разведений вещества биологическая активность проявляется только в определенном интервале разведений или на нескольких интервалах, чередуясь с разведениями без биологической активности. Таким образом, проявляется эффект немонотонного, полимодального проявления биологической активности на интервале последовательных разведений, когда исходное вещество фактически отсутствует.

Большинство гипотез, пытающихся объяснить механизм действия препаратов на основе высоких разведений веществ, строится на основе доказанного формирования стабильных кластеров воды из множества молекул  $H_2O$ , представляющих собой топологические цепочки и кольца [23]. По данным компьютерного моделирования кластеры способны взаимодействовать друг с другом за счет экспонированных на наружных поверхностях водородных связей [24] и изменять исходный структурный «рисунок» воды с формированием нового. Профессор биологического факультета МГУ В.Л.Воейков предполагает, что содержащиеся в воде биологически активные субстанции в процессе потенцирования накладывают свой специфичный «отпечаток» на колебательно-волновые процессы, обеспечивая специфичность действия сверхвысокого разведения лекарственного вещества на биологическую модель [25]. Профессор физического факультета МГУ

В.И.Лобышев полагает, что механизм действия препаратов при сверхвысоких разведениях можно объяснить способностью молекул воды образовывать фрактальные, параметрические структуры, состоящие из тысяч молекул, комплементарных к различным биологическим структурам в результате потенцирования [26]. При описании физико-химических свойств водного раствора используют термин «память воды», тем не менее биофизики отмечают [27], что долговременной памяти воды в условиях открытой для внешних воздействий системы не существует из-за молекулярной и турбулентной диффузии. Однако в исследованиях удается показать многосуточное сохранение истории пробоподготовки на свойствах водных растворов при последовательных разведениях вплоть до разведений в  $100^{40}$  раз [28]. На основании данных экспериментальных исследований на кафедре фармацевтической и токсикологической химии РУДН разработан метод определения подлинности и контроля качества водных растворов релиз-активных препаратов [28]. Методика контроля качества водных растворов гомеопатических препаратов на основе лазерных методов запатентована компанией «Эдас» [29]. Стоит отметить, что это не единственные примеры химико-аналитического контроля качества лекарственных веществ при сверхвысоких разведениях в водном растворе.

### Механизм формирования релиз-активности во время приготовления растворов сверхвысоких разведений антител: физико-химическое обоснование свойства А

Вода, даже высокой степени очистки, – неоднородная многокомпонентная субстанция, содержащая соединения, определяющие ее свойства: изотопные формы молекулы воды (в том числе дейтерийсодержащие) [30], ионы гидроксидов ( $OH^-$ ) и гидроксония ( $H_3O^+$ ), растворенные газы и активные формы кислорода.

#### Изотопные модификации воды

Изотопный состав воды – процент содержания молекул с различной изотопной массой в воде. Изотопы – разновидности атомов одного и того же химического элемента, имеющие одинаковые заряд ядра и строение электронных оболочек, различающиеся по массе ядер. Разница масс обусловлена тем, что ядра изотопов содержат одинаковое число протонов  $p$  и различное число нейтронов  $n$ . Молекула воды состоит из 2 атомов водорода и одного атома кислорода. Водород имеет 3 природных изотопа: протий (H) –  $^1H$ , дейтерий (D) –  $^2H$  и тритий (T) –  $^3H$ .

В зависимости от типа изотопов водорода, входящих в молекулу, выделяют следующие виды воды:

- легкая (основная составляющая привычной людям воды) –  $H_2O$ ;
- тяжелая (дейтериевая) –  $DHO$  и  $D_2O$ ;
- сверхтяжелая (тритиевая) –  $THO$ ,  $TDO$  и  $T_2O$ .

У кислорода 3 стабильных изотопа:  $^{16}O$ ,  $^{17}O$  и  $^{18}O$ . Таким образом, по изотопному составу существует 18 различных молекул воды. Молекула  $^1H_2^{16}O$  является самой легкой из совокупности всех изотопологов воды. Именно воду  $^1H_2^{16}O$  следует считать классической, или легкой. В действительности любая вода содержит все разновидности молекул.

Оказалось, что в первую очередь дейтерий и ионы гидроксония (гидроксоний –  $H_3O^+$  – комплексный ион, соединение протона с молекулой воды) ответственны за формирование субмиллиметровых плотностных неоднородно-



стей. Эти долгоживущие плотностные неоднородности – рН-зависимые дейтерийстабилизированные гигантские гетерофазные кластеры – имеют размерный спектр и концентрацию, зависящие не только от химического состава, но и от истории пробоподготовки [31].

Влияние истории пробоподготовки на растворы полимеров, включая ферменты, физико-химикам и биохимикам хорошо известны [32]. Проявление истории пробоподготовки возможно, если система медленно релаксирует к состоянию идеального раствора. Вода способна к медленным реакциям как на молекулярном (медленной является диссоциация молекулы воды), так и на супрамолекулярном уровне (вода формирует надмолекулярные хиральные кинетически стабилизированные структуры) [5, 33]. Упомянутые медленные процессы позволяют гигантским кластерам воды сохранять свою модификацию в течение длительного времени (месяцы, годы). **В этом нет нарушения законов физической химии: субмикронное фильтрование или кипячение-охлаждение – лучший способ ликвидировать запоминание истории пробоподготовки. Таким образом, данный способ приводит к исчезновению структур, обуславливающих действие релиз-активных препаратов.**

В воде и водных растворах формируются гигантские динамические кластеры (субмиллиметровые плотностные неоднородности) – из более мелких кластеров по определенной схеме с сохранением соотношения крупных и мелких кластеров, что открывает возможность передачи информации при экстремальных разведениях растворенного вещества. Несмотря на то что при разведениях антител в  $10^{24}$  раз вещество аналитически отсутствует, наличие индуцируемой антителами уникальной композиции гигантских кластеров подтверждается динамикой их светорассеяния. Воспроизведение этой композиции возможно при распаде и повторной сборке гигантского кластера с накоплением дейтерия, амфифильных соединений и наночастиц на временных межфазных границах. При дальнейшем разведении такой механизм повторяется, обеспечивая сохранение основных размерных групп в субмиллиметровом диапазоне, с особенностями динамики сборки/распада [28]. Таким образом, **сохранение информации возможно при своеобразном «размножении» субмиллиметровых плотностных неоднородностей.**

#### Физико-химия сохранения релиз-активности в порошкообразной лактозе, насыщенной РА АТ (свойства В и А)

Технология нанесения водно-спиртового разведения РА АТ в установке псевдооживленного (кипящего) слоя является основной при производстве твердых лекарственных форм релиз-активных препаратов. В камере псевдооживленного слоя создаются турбулентные потоки аэрозольированного раствора РА АТ и частиц лактозы, в результате чего частицы лактозы покрываются РА АТ и высушиваются при бережном режиме сушки (температура порошка не повышается более  $35^{\circ}\text{C}$ ).

Критически важно, что получаемый подсушенный порошок лактозы при растворении вновь формирует релиз-активный раствор. **Свойство В экспериментально свидетельствует о формировании на поверхности квазикристаллической лактозы супрамолекулярной структуры, способной вновь индуцировать в растворе гигантские гетерофазные кластеры, которые зависят от исходной субстанции, используемой при изготовлении релиз-активных препаратов.** При высушивании порошка лактозы, насыщенного РА АТ, с помощью более интенсивного нагрева эффект релиз-активности исчезает.

Супрамолекулярные кластеры в физической химии характеризуются специфическим спектром поглощения в терагерцовой области (0,45–1,5 ТГц). Необходимо подчеркнуть, что и высушивание, и диспергирование (помол) порошков лактозы, насыщенной РА АТ, приводят к вырождению отличий от исходной (интактной) лактозы по спектрам поглощения в данной области.

По нашим данным, релиз-активные порошки лактозы демонстрируют биологическую активность на универсальных одноклеточных моделях (свободноживущих инфузориях). Помол, интенсивное высушивание релиз-активных порошков, субмикронное фильтрование релиз-активных растворов разрушают **специфические супрамолекулярные структуры – носители релиз-активности** – и приводят к исчезновению эффектов на одноклеточных биосенсорах.

#### Физический механизм передачи релиз-активности при растворении твердой лекарственной формы РА АТ

Передачу релиз-активности по аналогии с высокомолекулярными соединениями можно представить в виде передачи конформации между поверхностями дисперсных систем в ряду: *антитела* → *гигантские гетерокластеры воды* → *водно-лактозные кластеры (порошкообразные релиз-активные препараты)* → *гигантские гетерокластеры воды* → *мишень*. Механизм такой трансляции сигнала, вероятно, заключается в подстройке конформации взаимодействующих поверхностей супрамолекулярных структур, сопряженной с их излучением. Таким образом, каждое звено в ряду состоит из своеобразной супрамолекулярной антенны-излучателя и антенны-приемника.

В нашем исследовании было показано наличие топологически специфического радиотеплового излучения лактозы, насыщенной РА АТ, в диапазоне длин волн 2,70–4,42 мм (частота 68–111 ГГц).

Особая топология спектра релиз-активности позволяет передаваемому сигналу-излучению специфически отличаться от окружающего радишума. Этому также способствует увеличение мощности передающей антенны за счет передачи ей дополнительной энергии в процессе последовательного разведения, что внедрено в медицинскую практику при изготовлении релиз-активных препаратов.

Значимость миллиметровых и субмиллиметровых волн для медицины была описана еще академиком Н.Д.Девятковым и его учениками, внедрившими в физиотерапию высокочастотные аппараты. Миллиметровые и субмиллиметровые радиоволны обладают колоссальной биологической активностью, сравнимой с гамма-лучами, которая *может стать терапевтической при использовании исходной субстанции (антител) в качестве излучателей.*

**При такой модели молекулярной радиотрансляции потенцирование при высоких разведениях является способом приобрести специфичный спектр излучения.**

#### Заключение

Группа лекарственных препаратов, при производстве которых использованы РА АТ, в настоящее время широко представлена на фармацевтическом рынке. По всей видимости, важную роль для проявления фармакологической активности релиз-активных препаратов играют топология и влажность гранул порошка лактозы, определяющих образование и длительное существование специфических супрамолекулярных комплексов. Такие супрамолекулярные комплексы лактозы и воды индуцируются дейтерийстабилизированными гигантскими кластерами воды, спектр размеров и концентрация которых, в свою очередь, зависят от строения молекул исходной субстанции.



В исследованиях показана специфичность комплексов в терагерцовых спектрах пропускания и интенсифицированном радиотеплом излучении.

Механизм действия релиз-активных препаратов заключается в специфической индукции надмолекулярных структур при дисперсионных взаимодействиях поверхностной гигантских кластеров воды и лактозы. При такой индукции конформационных переходов важной

составляющей является взаимодействие супрамолекулярного излучателя и супрамолекулярного приемника субмиллиметровых и миллиметровых радиоволн. Так, неожиданным образом механизмы действия релиз-активных препаратов и механизмы радиоволновой физиотерапии (включая крайне высокочастотную и сверхвысокочастотную терапию) имеют в своей основе общие законы супрамолекулярной радиофизики.

**Литература/References**

- Rafalsky V, Veryanov A, Bart B et al. Efficacy and safety of Ergoferon versus oseltamivir in Adult outpatients with seasonal influenza virus infection: a multicenter open-Label randomized trial. *Int J Infect Dis* 2016; 51: 47-55. DOI: 10.1016/j.ijid.2016.09.002
- Акопов А.Л., Александрова Е.Б., Илкович М.М. и др. 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; 60 (1-2): 19-26. / Akofov A.L., Aleksandrova E.B., Ilkovich M.M. i dr. Rengalin – novyi effektivnyy i bezopasnyy preparat v lechenii kashlia. Rezultaty mnogotsentrovogo sravnitel'nogo randomizirovannogo klinicheskogo issledovaniya u bol'nykh s ostrymi respiratornyimi infektsiyami. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2015; 60 (1-2): 19-26. [in Russian]
- Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Галустьян А.Н. и др. Ренгалин – новый препарат для лечения кашля у детей. Промежуточные итоги многоцентрового сравнительного рандомизированного клинического исследования. *Антибиотики и химиотерапия*. 2014; 59 (5-6): 16-24. / Geppe N.A., Kondurina E.G., Galustyan A.N. i dr. Rengalin – novyi preparat dlia lechenia kashlia u detei. Promezhutochnye itogi mnogotsentrovogo sravnitel'nogo randomizirovannogo klinicheskogo issledovaniya. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2014; 59 (5-6): 16-24. [in Russian]
- Кузнецов Д.М., Смирнов А.Н., Сыроешкин А.В. Акустическая эмиссия при фазовых превращениях в водной среде. *Рос. химический журнал*. 2008; 52 (1): 114-21. / Kuznetsov D.M., Smirnov A.N., Syroeshkin A.V. Akusticheskaya emissiya pri fazovykh prevrashcheniyakh v vodnoi srede. *Ros. khimicheskii zhurn*. 2008; 52 (1): 114-21. [in Russian]
- Гончарук В.В., Сыроешкин А.В., Плетенева Т.В. и др. О возможности существования в воде хиральных структурно-плотных субмиллиметровых неоднородностей. *Химия и технология воды*. 2017; 39 (6): 573-84. / Goncharuk V.V., Syroeshkin A.V., Pleteneva T.V. i dr. O vozmozhnosti sushchestvovaniya v vode khiral'nykh strukturno-plotnostnykh submillimetrovyykh neodnorodnostei. *Khimiya i tekhnologiya vody*. 2017; 39 (6): 573-84. [in Russian]
- Epshtein O. The Spatial Homeostasis Hypothesis. *Symmetry* 2018; 10 (4): 103. DOI: 10.3390/sym10040103
- Эпштейн О.И., Воронина Т.А., Молодавкин Г.М. и др. Исследование биатического эффекта феназепема. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2007; 144 (10): 417-9. / Epshtein O.I., Voronina T.A., Molodavkin G.M. i dr. Issledovanie bipaticheskogo effekta fenazepema. *Biul. eksperim. biologii i meditsiny*. 2007; 144 (10): 417-9. [in Russian]
- 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. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2003; Прил. 1: 45-7. / Epshtein O.I., Vorob'eva T.M., Geiko V.V., Berchenko O.G. Sverkhmalye dozy psikhoaktivnykh soedinenii i antitel k nim: vliyanie na reaktsiiu samostimulatsii lateral'nogo gipotalamusa u morfinizirovannykh krys. *Biul. eksperim. biologii i meditsiny*. 2003; Pril. 1: 45-7. [in Russian]
- 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. эксперим. биологии и медицины*. 2002; Прил. 4: 38-9. / Vorob'eva T.M., Berchenko O.G., Geiko V.V. i dr. Potentsirovannyye antitela k morfinu: vliyanie na povedencheskie reaktsii u krys s morfinnoi zavisimost'iu. *Biul. eksperim. biologii i meditsiny*. 2002; Pril. 4: 38-9. [in Russian]
- Павлов И.Ф., Эпштейн О.И., Штарк М.Б. Потенцированные антитела к морфину и m-рецепторам: поведенческие эффекты при синдроме отмены. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2002; Прил. 4: 33-5. / Pavlov I.F., Epshtein O.I., Shtark M.B. Potentsirovannyye antitela k morfinu i m-retseptoram: povedencheskie efekty pri sindrome otmeny. *Biul. eksperim. biologii i meditsiny*. 2002; Pril. 4: 33-5. [in Russian]
- Павлов И.Ф., Эпштейн О.И. Сверхмалые дозы морфина и антител к опиатным m-рецепторам: влияние на потребление. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2003; Прил. 1: 51-3. / Pavlov I.F., Epshtein O.I. Sverkhmalye dozy morfina i antitel k opiatnym m-retseptoram: vliyanie na potreblenie. *Biul. eksperim. biologii i meditsiny*. 2003; Pril. 1: 51-3. [in Russian]
- Титкова А.М., Эпштейн О.И. Влияние препаратов потенцированного этанола на содержание биогенных моноаминов и метаболизм этанола в тканях крыс в условиях алкологизации. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2002; Прил. 4: 40-2. / Titkova A.M., Epshtein O.I. Vliyanie preparatov potentsirovannogo etanola na содержание биогенных моноаминов и метаболизм этанола в tkaniakh krys v usloviakh alkogolizatsii. *Biul. eksperim. biologii i meditsiny*. 2002; Pril. 4: 40-2. [in Russian]
- Эпштейн О.И., Жавберт Е.С., Дугина Ю.Л. и др. Экспериментальное исследование феномена биатии на примере преднизолона. *Вестн. ВолгГМУ*. 2013; 45 (1): 34-6. / Epshtein O.I., Zhavbert E.S., Dugina Yu.L. i dr. Eksperimental'noe issledovanie fenomena bipatii na primere prednizolona. *Vestn. VolgGMU*. 2013; 45 (1): 34-6. [in Russian]
- Sakat SS, Mani K, Demidchenko YO et al. Release-Active Dilutions of Diclofenac Enhance Anti-inflammatory effect of Diclofenac in Carrageenan-Induced Rat Paw Edema Model. *Inflammation* 2014; 37 (1): 1-9. DOI: 10.1007/s10753-013-9705-0
- Воронина Т.А., Белопольская Т.А., Хейфец И.А. и др. Исследование биатического эффекта галоперидола. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2008; 145 (5): 558-60. / Voronina T.A., Belopol'skaia T.A., Kheifets I.A. i dr. Issledovanie bipaticheskogo effekta galoperidola. *Biul. eksperim. biologii i meditsiny*. 2008; 145 (5): 558-60. [in Russian]
- Амосова Е.Н., Зуева Е.П., Разина Т.Г. и др. Потенцированный циклофосфан: экспериментальное исследование действия на развитие опухолевого процесса и эффективность цитостатической терапии. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2003; Прил. 1: 16-9. / Amosova E.N., Zueva E.P., Razina T.G. i dr. Potentsirovannyy tsiklofosfan: eksperimental'noe issledovanie deistviya na razvitiye opukhlevogo protsessa i effektivnost' tsitostaticheskoi terapii. *Biul. eksperim. biologii i meditsiny*. 2003; Pril. 1: 16-9. [in Russian]
- Петров В.И., Хейфец И.А., Бугаева Л.И. и др. Изучение феномена биатии на примере острой токсичности диклофенака. XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». М., 2011; с. 470. / Petrov V.I., Kheifets I.A., Bugaeva L.I. i dr. Izuchenie fenomena bipatii na primere ostroi toksichnosti diklofenaka. XV Rossiiskii natsional'nyi kongress "Chelovek i lekarstvo". M., 2011; s. 470. [in Russian]
- Эпштейн О.И., Сергеева С.А., Дугина Ю.Л. и др. Эффекты предварительного введения препаратов галоперидола на поведенческие реакции и мембранный потенциал командных нейронов виноградной улитки. *Бюл. эксперим. биологии и медицины*. 2009; 148 (11): 507-10. / Epshtein O.I., Sergeeva S.A., Dugina Yu.L. i dr. Efekty predvaritel'nogo vvedeniya preparatov galoperidola na povedencheskie reaktsii i membrannyi potentsial komandnykh neuronov vinoградской ulitki. *Biul. eksperim. biologii i meditsiny*. 2009; 148 (11): 507-10. [in Russian]
- Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. *Успехи физиологических наук*. 2013; 44 (3): 54-76. / Epshtein O.I. Fenomen reliz-aktivnosti i gipoteza "prostranstvennogo" gomeostaza. *Uspekhi fiziologicheskikh nauk*. 2013; 44 (3): 54-76. [in Russian]
- Электронная ссылка: <https://medvestnik.ru/content/news/Akademiya-RAN-priznali-aktualnyimi-issledovaniya-innovatsionnyh-reviz-aktivnykh-preparatov.html>. E-Link: <https://medvestnik.ru/content/news/Akademiya-RAN-priznali-aktualnyimi-issledovaniya-innovatsionnyh-reviz-aktivnykh-preparatov.html> [in Russian]
- Геппе Н.А., Кондюрина Е.Г., Галустьян А.Н. и др. 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; 59 (5-6): 6-14. / Geppe N.A., Kondurina E.G., Galustyan A.N. i dr. Zhidkaya lekarstvennaya forma ergoferona – effektivnoe i bezopasnoe sredstvo lechenia ostrykh respiratornykh infektsii u detei. Promezhutochnye itogi mnogotsentrovogo dvoynogo slepogo platsebo-kontroliruemogo randomizirovannogo klinicheskogo issledovaniya. *Antibiotiki i khimioterapiya*. 2014; 59 (5-6): 6-14. [in Russian]
- Mkrumyan A, Romantsova T, Vorobiev S et al. Efficacy and safety of Subetta add-on therapy in type 1 diabetes mellitus: the results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Diabet Res Clin Pract* 2018; 142: 1-9. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.04.044
- Choi TH, Jordan KD. Application of the SCC-DFTB method to H<sup>+</sup>(H<sub>2</sub>O)<sub>n</sub>, H<sup>+</sup>(H<sub>2</sub>O)<sub>21</sub> and H<sup>+</sup>(H<sub>2</sub>O)<sub>22</sub>. *J Phys Chem B* 2010; 114 (20): 6932-6.
- Зенин С.В., Тяглов Б.В. Гидрофобная модель структуры ассоциатов молекул воды. *Журн. физ. химии*. 1994; 68 (4): 636-42. / Zenin S.V., Tiaglov B.V. Gidrofobnaia model' struktury assotsiatov molekuly vody. *Zhurn. fiz. khimii*. 1994; 68 (4): 636-42. [in Russian]
- Marchettini N, Tiezzi E, Del Giudice E, Voeikov V. Water: a medium where dissipative structures are produced by a coherent dynamics. *J Theor Biol* 2010; 265 (4): 511-6.
- Лобышев В.И. Вода как сенсор слабых воздействий физической и химической природы. *Рос. химический журнал*. 2007; 51 (1): 107-13. / Lobyshev V.I. Voda kak sensor slabyykh vozdeystviy fizicheskoi i khimicheskoi prirody. *Ros. khimicheskii zhurn*. 2007; 51 (1): 107-13. [in Russian]
- Иваницкий Г.Р., Деев А.А., Хижняк Е.П. Может ли существовать долговременная структурно-динамическая память воды? *Успехи физических наук*. 2014; 184 (1): 43-74. / Ivanitskii G.R., Deev A.A., Khizhnyak E.P. Mozhet li sushchestvovat' dolgovremennaya strukturno-dinamicheskaya pamiat' vody? *Uspekhi fizicheskikh nauk*. 2014; 184 (1): 43-74. [in Russian]
- Сыроешкин А.В., Плетенева Т.В., Морозова М.А. и др. О возможности применения лазерного метода для контроля качества высоких разведений жидких лекарственных средств. *Ведомости Науч. центра экспертизы средств мед. применения*. 2016; 3: 31-6. / Syroeshkin A.V., Pleteneva T.V., Morozova M.A. i dr. O vozmozhnosti primeneniya lazernogo metoda dlia kontrolya kachestva vysokikh razvedenii zhidkikh lekarstvennykh sredstv. *Vedomosti Nauch. tsentra ekspertizy sredstv med. primeneniya*. 2016; 3: 31-6. [in Russian]
- Патент РФ №2112976 «Способ определения качества гомеопатических лекарственных средств и устройств для его реализации» (авторы: Черников Ф.Р., Сорокин В.Н., Оленев А.Л., Мифтахутдинов С.Г.). 1997. / Patent RF №2112976 "Sposob opredeleniia kachestva gomeopaticheskikh lekarstvennykh sredstv i ustroystvo dlia ego realizatsii" (avtory: Chernikov F.R., Sorokin V.N., Olenev A.L., Mifkhatudinov S.G.). 1997. [in Russian]
- Гончарук В.В., Лапшин В.Б., Бурдейная Т.Н. и др. Физико-химические свойства и биологическая активность воды, обедненной по тяжелым изотопам. *Химия и технология воды*. 2011; 33 (1): 15-25. / Goncharuk V.V., Lapshin V.B., Burdeinaia T.N. i dr. Fiziko-khimicheskie svoystva i biologicheskaya aktivnost' vody, obednennoi po tiazhelym izotopam. *Khimiya i tekhnologiya vody*. 2011; 33 (1): 15-25. [in Russian]
- Успенская Е.В., Сыроешкин А.В., Смирнов А.Н. и др. Структура воды и лазерные экспресс-методы определения подлинности. *Фармация*. 2007; 5: 21-3. / Uspenskaya E.V., Syroeshkin A.V., Smirnov A.N. i dr. Struktura vody i lazernyye ekspress-metody opredeleniia podlinnosti. *Farmatsiya*. 2007; 5: 21-3. [in Russian]
- Goncharuk V.V., Pleteneva T.V., Uspenskaya E.V., Syroeshkin A.V. Controlled chaos: Heterogeneous catalysis. *J Water Chem Technol* 2017; 39 (6): 325-30. <https://doi.org/10.3103/S1063455X17060030>
- Смирнов А.Н., Сыроешкин А.В. Супранадмолекулярные комплексы воды. *Рос. химический журнал*. 2005; 58 (2): 125-32. / Smirnov A.N., Syroeshkin A.V. Supranadmolekularnyye kompleksy vody. *Ros. khimicheskii zhurn*. 2005; 58 (2): 125-32. [in Russian]
- Сыроешкин А.В., Смирнов А.Н., Гончарук В.В. и др. Вода как гетерогенная структура. *Исследовано в России*. 2006; 843. <http://elibrary.lt/resursai/Uzsenio%20leidiniai/MFTI/2006/088.pdf> / Syroeshkin A.V., Smirnov A.N., Goncharuk V.V. i dr. Voda kak geterogennaya struktura. *Issledovano v Rossii*. 2006; 843. <http://elibrary.lt/resursai/Uzsenio%20leidiniai/MFTI/2006/088.pdf> [in Russian]