

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ФЕНОМЕНА БИПАТИИ В НАНОТЕХНОЛОГИЯХ

О. И. Эпштейн

ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», Москва

Prospects of Bipathy Use in Nanotechnologies

O. I. Epstein

ООО «NPF «Material Medica Holding», Moscow

Сверхмалые дозы более 200х лет используются и исследуются в медицине и биологии, пришло время их фундаментального изучения и использования в технике и народном хозяйстве. На примере антител, и других эндогенных и экзогенных молекул показана практическая возможность использовать впервые открытое специфическое сенситизирующее действие активированных препаратов, содержащих ничтожно малое количество исходного вещества. Феномен, наблюдающийся при одновременном введении сверхмалой (гомеопатической) и обычной (аллопатической) дозы был назван бипатией. В экспериментальных исследованиях было показано, что сверхмалая доза оказывает влияние (модифицирует) эффекты обычной дозы.

Ultralow doses have been used and studied in medicine and biology for more than 200 years. And now it is time to study them fundamentally and use them in techniques and national economy. By way of example of antibodies and other endogenous and exogenous molecules it was first demonstrated that there is practical possibility to use specific sensitizing effect of activated drugs containing ultralow doses of the starting substance. Phenomenon observed at simultaneous administration of ultralow (homeopathic) and usual (allopathic) dose was named bipathy. Experimental studies showed that ultralow dose modifies effects of the usual dose.

Последняя половина XX века отмечена прогрессом в создании новых синтетических и биотехнологических продуктов, обеспечивающим быстрое развитие многих областей науки и техники. В фармакологии, в частности, 1960—1990-е годы отмечены созданием новых классов лекарственных средств. Но уже к началу нашего века сделалось очевидным, что существующие методы создания новых веществ и материалов не приводят к появлению принципиально новых в качественном плане продуктов, в том числе лекарственных средств. В связи с этим сложилось мнение, что создавать новое потребительское качество субстанций можно за счёт повышения их пластичности, манипулируя веществом на атомном и молекулярном уровне. Разработки в данном направлении, названном общим термином «нанотехнологии», ведутся в различных отраслях и стимулируются инновационным характером экономик развитых стран. В настоящее время состояние нанотехнологий можно характеризовать как этап накопления первичных экспериментальных данных, выработки собственной терминологии и классификации.

Как следует из обзора, размещенного в Британском фармакологическом журнале [1], в медицине в чистом виде нанопрепараты пока отсутствуют, на основе нанотехнологий разрабатываются биомаркеры и системы

доставки фармакологических препаратов. В целом перспективы нанотехнологий в медицине пока являются неопределёнными. Однако в одном из альтернативных лечебных направлений давно используются методы, близкие к нанотехнологии по формальным признакам. В 1796 г. немецкий исследователь С. Ганеман опубликовал принципы гомеопатии — терапии, в основе которой лежит максимальная индивидуализация назначений. Гомеопатия появилась задолго до формирования не только современной молекулярной доктрины в биологии, но и до введения понятия моль, предложенного А. Авогадро. С. Ганеман не предполагал, что используемые им концентрации от 10^{-3} моля до 10^{-60} моля являются субмолярными. Данное обстоятельство вызывает скептическое отношение к гомеопатии у ряда рациональных ученых, но именно оно позволяет провести формальную аналогию между гомеопатией и нанотехнологиями.

К началу 1990-х годов появились отдельные публикации, демонстрирующие наличие у сверхмалых доз биологической активности и доказывающие достаточность современных экспериментальных методов для изучения эффектов сверхмалых доз.

Однако только в 1995 году нами впервые начато системное углубленное изучение сверхмалых доз в соответствии с современными требованиями к эксперимен-



Рис. 1. Общая схема применения сверхмалых доз в медицине.

тальной и клинической фармакологии. Полученные результаты позволили в короткий срок сформировать следующие собственные взгляды на проблему сверхмалых доз:

1) Сверхмалые дозы (СМД) действительно всегда оказывают «тонкие» молекулярно-клеточные эффекты. Независимо от нас ряд авторов в 1980-е годы описал эти эффекты [2, 3] и показал, что их выраженность крайне мала. В связи с этим в фармакотерапии сверхмалые дозы применяться не могут.

2) Сверхмалые дозы традиционно идентифицируют с гомеопатией, что не верно. Гомеопатия — это принципы индивидуальной терапии. Мы предложили, что за счет применяемой в гомеопатии максимальной индивидуализации эффекты сверхмалых доз могут усиливаться через иммунологические механизмы гиперергии [4]. При этом реакции гиперчувствительности к СМД являются специфическими.

3) Сверхразбавленные растворы активны за счет особой технологии потенцирования [3], предложенной гомеопатами и не нашедшей до нашего времени рационального физического объяснения.

4) В 1996 году нами установлено, что сверхмалая доза любого препарата усиливает его фармакологическое действие и одновременно уменьшает токсичность препарата, а также привыкание к нему [5, 6].

Данный феномен, наблюдающийся при одновременном введении сверхмалой (гомеопатической) и обычной (аллопатической) дозы был назван бипатией. Феномен бипатии доказан экспериментально на биологических моделях. Также продемонстрировано, что сверхмалая доза оказывает влияние (модифицирует) эффекты обычной дозы в простых физических и химических реакциях, что свидетельствует о том, что бипатия является не только биологическим, а, прежде всего, фи-

зическим феноменом [7]. Кроме того, феномен был изучен и в ограниченных клинических испытаниях у больных с алкоголизмом и наркоманией [8, 9].

Феномен бипатии однозначно свидетельствует о том, что эффекты гомеопатических доз не могут быть обусловлены содержащимися в них крайне малым, а иногда и мнимым количеством исходного вещества. Гомеопаты, сами того не подозревая, многократно и методично растворяя исходное лекарственное средство, приготавливали не просто сверхразбавленный раствор, а иную физическую — активированную форму лекарственного средства. Экспериментально доказано, что эффекты

активированных форм не зависят напрямую от концентрации в них исходного вещества [10]. Активированная форма обладает новыми свойствами, которых нет у базисного препарата в обычной дозе.

Существует несколько теорий «памяти воды», которые не могут объяснить физических механизмов феномена бипатии.

В практическом плане важно, что активированные растворы можно использовать в фармакологии без связи со сложной и неоднозначной теорией гомеопатии, не имеющей окончательного научного обоснования.

Активированные (биофизические) формы вещества всегда вызывают воспроизводимые специфические фармакологические эффекты, что позволяет изучать и использовать их в традиционных рамках доказательной медицины. На простых нейробиологических моделях (изолированные нейроны, переживающие срезы мозга, органотипические препараты) нами доказано, что фундаментальным свойством активированных препаратов является сенситизирующее (сенсibiliзирующее) влияние на мишени, носящее строго избирательный, специфический характер [10].

Таким образом, наши исследования позволили выработать целостный современный подход к проблеме сверхмалых доз, который отражен на рисунке 1.

Выявленное новое — сенситизирующее — действие активированных форм нами изучено в двух направлениях.

I. Со времен П. Грабаря (1969) известно, что в организме в небольших количествах содержатся естественные (предуготовленные) антитела ко всем антигенам (белки, полипептиды), которые по отношению к ним выполняют регуляторные — энзимоподобные (каталитические) функции [11]. Мы впервые предложили использовать естественные антитела в качестве мишеней для фармакологических препаратов.

Для подтверждения феномена бипатии в 1998 г. мы изучали на срезах мозга известный нейрофизиологический феномен ДППП — длительной посттетанической потенциации, отражающий нейрональную пластичность. Известно, что формирование ДППП в гиппокампе подавляется антителами к мозгоспецифическому белку S-100 (AS-100). В наших экспериментах СМД антител блокировали данное физиологическое действие AS-100, т.е. проявляли «проантигенное» действие [12].

В дальнейшем экспериментально и клинически мы установили, что СМД любых антител также проявляют «проантигенное» действие — не подавляют активность того или иного белка (антигена), а модифицируют её, что противоречит классическим иммунологическим представлениям (феномен сверхмалых доз антител). По аналогии с ранее выявленным феноменом бипатии для объяснения этого экспериментального выявленного парадокса мы предположили, что модифицирующее влияние потенцированных антител в СМД на соответствующий антиген реализуется через сенситизацию системы естественных антител (регуляция регулятора).

Эта гипотеза подтверждена фактически: СМД антител к интерферону- γ , опиятам, белку S-100 в условиях патологии восстанавливали до уровня нормы количества естественных антител в сыворотке [10]. Полученные данные позволили создать принципиально новый класс лекарственных средств, содержащих СМД антител. Например, вместо ИФН- γ мы предлагаем вводить СМД антител к ИФН- γ (препарат анаферон), вместо ФНО- α — СМД антител к ФНО- α (препарат артроfoon), вместо морфина — СМД антител к морфину (препарат анар) и т. д.

Препараты, созданные на основе СМД к антителам имеют ряд преимуществ:

1. практически не оказывают побочных эффектов, не вызывают пристрастия,
2. по эффективности они не уступают, а в ряде случаев превосходят конкурентов, особенно при курсовой терапии,
3. нет данных о развитии явной толерантности к препаратам, что позволяет использовать их для длительной терапии, а с учетом безопасности — для профилактики различных заболеваний,
4. расширение возможностей фармакотерапии — новые мишени для терапии тяжелых и малокурабельных заболеваний,

В настоящее время в РФ зарегистрировано 13 лекарственных препаратов на основе СМД антител к следующим антигенам: белку S-100 — пропротен-100 для лечения алкоголизма и психотропные препараты широкого спектра тенотен и тенотен детский, гистамину — прогистам для лечения атопии и эпигам для терапии язвенных

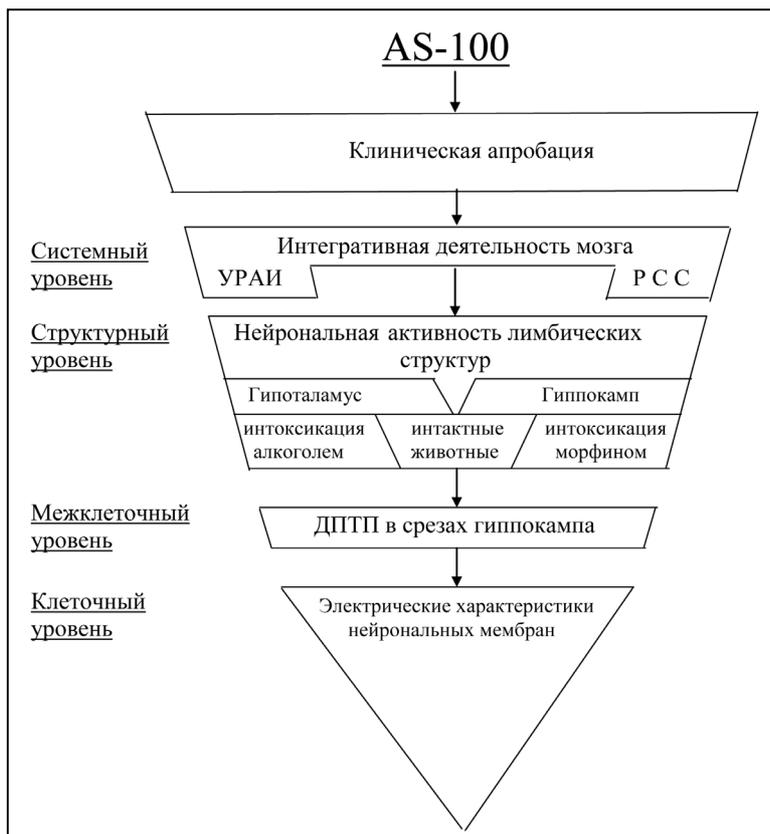


Рис. 2. Блок-схема изучения эффектов потенцированной формы AS-100 на различных структурных уровнях организации нейронных систем.

болезней, ФНО- α — противовоспалительный препарат артроfoon (внедрен в терапию ревматоидного артрита), ИФН- γ — анаферон и анаферон детский, противовирусные и иммуномодулирующие средства, морфину — анар, терапия опийной абстиненции, эритропоэтину — поэтам, NO-синтазе — импаза, дисциркуляторные эректильные нарушения, PSA — афала, терапия заболеваний предстательной железы, рецептору ангиотензина II — кардостен, хроническая сердечная недостаточность. Препараты нового класса оценены и общественностью и Правительством РФ (Премии за 2005 и 2006 гг.).

II. Менее известны наши работы в области бипатии с классическими фармакологическими препаратами. Так, еще в 1996 году были выявлены широкие протекторные возможности сверхмалых доз преднизолона при их введении совместно с токсическими дозами преднизолона [13].

Серия работ проведена с классическим психофармакологическим агентом — морфином. Продемонстрировано влияние сверхмалых доз морфина при бипатическом введении на нейрональную активность [14], поведенческую активность [15], пороги болевой чувствительности [16], метаболические процессы [17, 18]. В 1997 г. профессор Б. И. Любимов выявил модифицирующее влияние активированной формы морфина на его токсичность [19].

Экспериментально усиление активности и снижение токсичности исходного лекарственного средства нами продемонстрированы на примере известных психофармакологических препаратов галоперидол и феназепам при их бипатическом применении [20, 21]. Тенденция к повышению противовоспалительной активности выявлена при бипатическом использовании преднизолона и диклофенака [10, 22], на моделях перевиваемых опухолей показано усиление противоопухолевой и особенно антиметастатической активности классического цитостатика циклофосфана [23].

Таким образом, и на примере антител, и на примере других эндогенных и экзогенных молекул нами показана практическая возможность использовать впервые открытое специфическое сенситизирующее действие активированных препаратов, содержащих ничтожно малое количество исходного вещества (феномен бипатии). Например, наши работы с активной формой антител к белку S-100 (AS-100) демонстрируют, что этот препарат способен изменять пластичность нейрональных структур

на всех уровнях их организации: системном, структурном, межклеточном, клеточном [24] (рис. 2). Часть результатов продублирована с использованием сверхмалых доз моноклональных антител 5F5-В6, тропных к структурам гиппокампа [25]. Изменение пластичности дополнительно показано при бипатическом введении циклоспорина А и кофеина [26], морфина и теофиллина [4] на уровне изолированного нейрона, на уровне простых нейронных структур [27] и классических рецепторных систем [10, 28, 29, 30].

Исходя из целей, заявленных для нанотехнологий, специалистов этого направления несомненно должна заинтересовать показанная нами возможность управляемого воздействия на вещество (субстраты, материалы) с целью изменения его пластичности активированными формами этого же вещества.

Сверхмалые дозы более 200 лет используются и исследуются в медицине и биологии. Вероятно, пришло время их фундаментального изучения другими естественными науками, использования в технике и народном хозяйстве.

Литература

1. Medina C., Santos-Martinez M. J., Radomski A. et al. Nanoparticles: pharmacological and toxicological significance // *Br. J. Pharmacol.* 2007. 150. 5. 552—558.
2. Буракова Е. Б., Терехова С. Ф., Греченко Т. Н., Соколов Е. Н. Влияние ингибиторов радикальных реакций окисления липидов на электрическую активность изолированного нейрона виноградной улитки // *Биофизика.* 1986. 31. 5. 921.
3. Danevas E., Beauvais F., Amara J., Benveniste J. Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgG // *Nature.* 1988. 333. 816—818.
4. Эпштейн О. И., Штарк М. Б., Симонова О. Г., Ратушняк А. С. Исследование реакций нейронов на алкалоидные агонисты опиатных рецепторов при модуляции системы фософодиэстераз // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2002. Приложение 4. 18—21.
5. Cazin J. C., Cazin M., Gaborit J. L. et al. A study of the effect of decimal and centesimal dilutions of arsenic on the retention and mobilization of arsenic in the rat // *Hum Toxicol.* 1987. 6. 4. 315—320.
6. Delbancut A., Barouillet M. P., Cambar J. Evidence and mechanistic approach of the protective effects of heavy metal high dilutions in Rodent and renal cell cultures / in *Signal and Images*, M. Bastide Ed. Dordrecht: Kluwer Academic Publisher, 1997. 71—83.
7. Петров С. И., Эпштейн О. И. Потенцированные растворы: влияние на сигнал ртути (II) в инверсионной вольтамперометрии // *Бюлл. эксперим. биол.* 2003. Прил. 1. 6—9.
8. Александрова Н. В., Гофман А. Г., Крылов Е. Н., Эпштейн О. И. Опыт использования потенцированных препаратов при купировании алкогольного синдрома // *Бюллетень сибирского отделения РАМН.* 1999. 1 (91). 94—98.
9. Александрова Н. В., Гофман А. Г., Крылов Е. Н., Эпштейн О. И. Использование потенцированных препаратов при купировании алкогольного абстинентного синдрома и опиоидного абстинентного синдрома // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2003. Приложение 1. 190—193.
10. Эпштейн О. И. Сверхмалые дозы (история одного исследования) // М.: Издательство РАМН, 2008. 336.
11. Ашмарин И. П. Аутоантитела — регуляторы биохимических и физиологических процессов в здоровом организме. Место в филогенезе и среди других эндогенных регуляторов // *Журн. эволюц. биохим. и физиол.* 1997. 33. 2. 228—233.
12. Эпштейн О. И., Береговой Н. А., Сорокина Н. С. и соавт. Влияние различных разведений потенцированных антител к мозгоспецифическому белку S-100 на динамику посттетанической потенциации в переживающих срезах гиппокампа // *Бюлл. эксперим. биол.* 1999. 3. 317—320.
13. Зилов В. Г., Судаков К. В., Эпштейн О. И. Элементы информационной биологии и медицины / М.: МГУА, 2000. 248.
14. Запара Т. А., Симонова О. Г., Эпштейн О. И. Влияние потенцированного морфина на электрические параметры изолированных нейронов // *Бюллетень сибирского отделения РАМН.* 1999. 1 (91). 91—92.
15. Эпштейн О. И., Запара Т. А., Павлов И. Ф., Симонова О. Г. Механизмы поведенческих эффектов потенцированных форм морфина // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 1999. 12. 619—622.
16. Берченко О. Г., Воробьева Т. М., Гейко В. В. Морфин и его потенцированная форма: сравнительный анализ влияния на болевую чувствительность у крыс // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2003. Приложение 1. 13—15.
17. Павлов И. Ф., Эпштейн О. И. Сверхмалые дозы морфина и антител к опиатным μ -рецепторам: влияние на потребление кислорода // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2003. Приложение 1. 51—53.
18. 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. Приложение 4. 40—42.
19. Эпштейн О. И. Возможные механизмы действия потенцированных лекарственных средств и некоторые вопросы функционирования биосистем // *Бюллетень сибирского отделения РАМН.* 1999. 1(91). 132—149.
20. Эпштейн О. И., Воронина Т. А., Молодавкин Г. М. и соавт. Исследование бипатического эффекта феназепама // *Бюлл. эксперим. биол.* 2007. 144. 10. 417—419.
21. Воронина Т. А., Белопольская М. В., Хейфец И. А. и соавт. Исследование бипатического эффекта галоперидола // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2008. 145. 5. 13—15.
22. Воронина Т. А. Отчет по результатам экспериментального изучения бипатического эффекта диклофенака по проявлениям анальгетического и побочного действия // Москва. 2008.
23. Амосова Е. Н., Зуева Е. П., Разина Т. Г. и соавт. Потенцированные антитела к циклофосфану: влияние на развитие опухолевого процесса и эффективность цитостатической терапии в эксперименте // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2002. Приложение 4. 61—63.
24. Эпштейн О. И. Нейрофизиологические механизмы фармакологических эффектов потенцированных («гомеопатизированных») антител к мозгоспецифическому белку S-100 // Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. Томск. 1999. 24.
25. Береговой Н. А., Панкова Т. М., Сорокина Н. С. и соавт. К вопросу о влиянии различных разведений моноклональных антител 5F5-В6 на формирование длительной посттетанической потенции в переживающих срезах гиппокампа // *Бюллетень сибирского отделения РАМН.* 1999. 1 (91). 88—91.
26. Epstein O. I., Zaparova T., Simonova O. G. et al. Plasticity of neuronal responses induced by low concentration of exogenous ligands affecting cellular calcium stores // *Frontiers in Bioscience* 2004. 9. 809-815.
27. Epstein O. I., Beregovoy N. A., Sorokina N. S. et al. Membrane and synaptic effects of anti-S-100 are prevented by the same antibodies in low concentrations // *Frontiers in Bioscience.* 2003. 8. 79—84.
28. Воронина Т. А., Молодавкин Г. М., Сереева С. А., Эпштейн О. И. ГАМК-ергическая система в реализации анксиолитического действия «Пропротена»: экспериментальное исследование. // *Бюлл. эксперим. биол.* 2003. Прил. 1. 37—39.
29. Хейфец И. А., Дугина Ю. А., Воронина Т. А. и соавт. Участие серотонинергической системы в механизме действия антител к белку S-100 в сверхмалых дозах // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2007. 143. 5. 535—537.
30. Хейфец И. А., Молодавкин Г. М., Воронина Т. А. и соавт. Участие ГАМК-В системы в механизме действия антител к белку S-100 в сверхмалых дозах // *Бюлл. эксперим. биол.* 2008. 145. 5. 552—554.