

УДК 615.017

ФЕНОМЕН РЕЛИЗ-АКТИВНОСТИ И ГИПОТЕЗА “ПРОСТРАНСТВЕННОГО” ГОМЕОСТАЗА

© 2013 г. О. И. Эпштейн

Научно-производственная компания “Материя Медика Холдинг”, Москва

При изучении технологии последовательного многократного уменьшения концентрации исходного вещества нами был открыт новый физический феномен. Разведения исходного вещества обладают общей особенностью – способностью оказывать непосредственное модифицирующее влияние на исходное вещество, изменять его пространственную структуру и, вследствие этого, – его физико-химические и биологические свойства.

Впервые выявленная модифицирующая активность, появляющаяся в процессе многократного уменьшения концентрации и ассоциированная с растворителем, названа нами релиз-активностью, а препараты, обладающие модифицирующей активностью – релиз-активными.

Анализ эффектов лекарственных средств во всем диапазоне доз – токсических, терапевтических, малых, а также релиз-активных форм – позволил нам сделать вывод о том, что действие любого вещества в организме направлено на предрасположенную супрамолекулярную пространственную матрицу, структура которой тождественна структуре того или иного вещества, и которая объединяет молекулы организма в смысловые молекулярные ансамбли.

Все биологические системы, в отличие от неживой природы, имеют двойственную – индивидуально-видовую пространственную организацию. Эволюционно значимой задачей жизнедеятельности любого организма является повышение его пространственной сложности, вследствие чего все – как нормальные физиологические, так и патологические процессы – подчинены примату сохранения иерархии пространственной структуры организма (гипотеза пространственного гомеостаза).

Ключевые слова: релиз-активность, двойственная индивидуально-видовая пространственная организация биологических систем, смысловые молекулярные ансамбли, гипотеза пространственного гомеостаза, бипатическое (сочетанное) введение лекарственного средства, гомеопатические препараты.

ПРЕДИСЛОВИЕ

В конце XVIII в. немецкий врач и исследователь Ганеман предложил новый метод лечения, названный им гомеопатией, в основе которого лежит индивидуальное назначение лекарственного препарата – так называемый принцип подобия. Первые позитивные терапевтические результаты Ганеман получил, используя традиционные дозы лекарственных средств, но затем для уменьшения риска осложнений начал применять их в высоких разведениях. Ганеман разработал собственную технологию приготовления лекарственных препаратов, многократно уменьшая концентрацию исходного вещества путем его последовательного разведения или последовательного растирания (тритурирования) с лактозой. Со временем предложенная Ганеманом технология стала общепринятой и вошла в Фармакопею многих стран.

Через несколько десятилетий после пионерских работ Ганемана, в связи с открытием числа Авогадро, стало очевидно, что в большинстве случаев в своей практике Ганеман использовал концентрации, в которых отсутствуют молекулы исходного вещества (“мнимые” концентрации).

Данное обстоятельство традиционно вызывает скептическое отношение к гомеопатии, усиливающееся отсутствием убедительных статистических доказательств эффективности гомеопатической терапии. При этом критики не учитывают индивидуальный характер назначения гомеопатических препаратов, а также данные мета-анализа некоторых клинических испытаний гомеопатических лекарственных средств [118]. С другой стороны, предпринимались определенные шаги по примирению гомеопатии с современной молекулярной парадигмой в медицине в виде объяснения ее эффектов через “память воды”, а именно

образованием на различных уровнях организации растворителя кластеров, способных сохранять структуру исходного вещества и, вследствие этого, воспроизводить его действие.

Критическое отношение к гомеопатии надолго задержало рациональное изучение технологии, предложенной Ганеманом, с использованием общепринятых современных методов.

I. РЕЛИЗ-АКТИВНЫЕ ПРЕПАРАТЫ И ИХ МОДИФИЦИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ

В 70–80 гг. прошлого столетия, вне всякой связи с гомеопатической доктриной начали появляться публикации о биологической активности высоких разведений. Например, была показана способность высоких разведений разных препаратов вызывать дегрануляцию базофилов [112], оказывать влияние на перекисное окисление липидов [52] и электрические характеристики мембраны нейрона [16]. Исследователи установили,

что данные средства имеют полимодальную (с несколькими пиками активности) зависимость эффекта от “дозы”, а сами эффекты по отношению к исходному веществу носили “расщепленный” (редуцированный) характер [15]. Эффекты сверхвысоких разведений отличались слабой воспроизводимостью, что в одном из случаев явилось причиной публикации скандального опровержения в журнале “Nature” и усилило в научных кругах недоверие к “дозам”, не содержащим молекул исходного вещества [111].

С 1995 г. под эгидой фирмы “Материа Медика” проводится системное экспериментальное и клиническое исследование высоких разведений лекарственных препаратов, приготовленных по ганемановской технологии, которые мы в дальнейшем будем называть технологически обработанными разведениями. В ходе исследования нами были получены результаты, позволившие разрешить противоречие между наличием у технологически обработанных разведений биологической активности и отсутствием молекул исходного вещества.

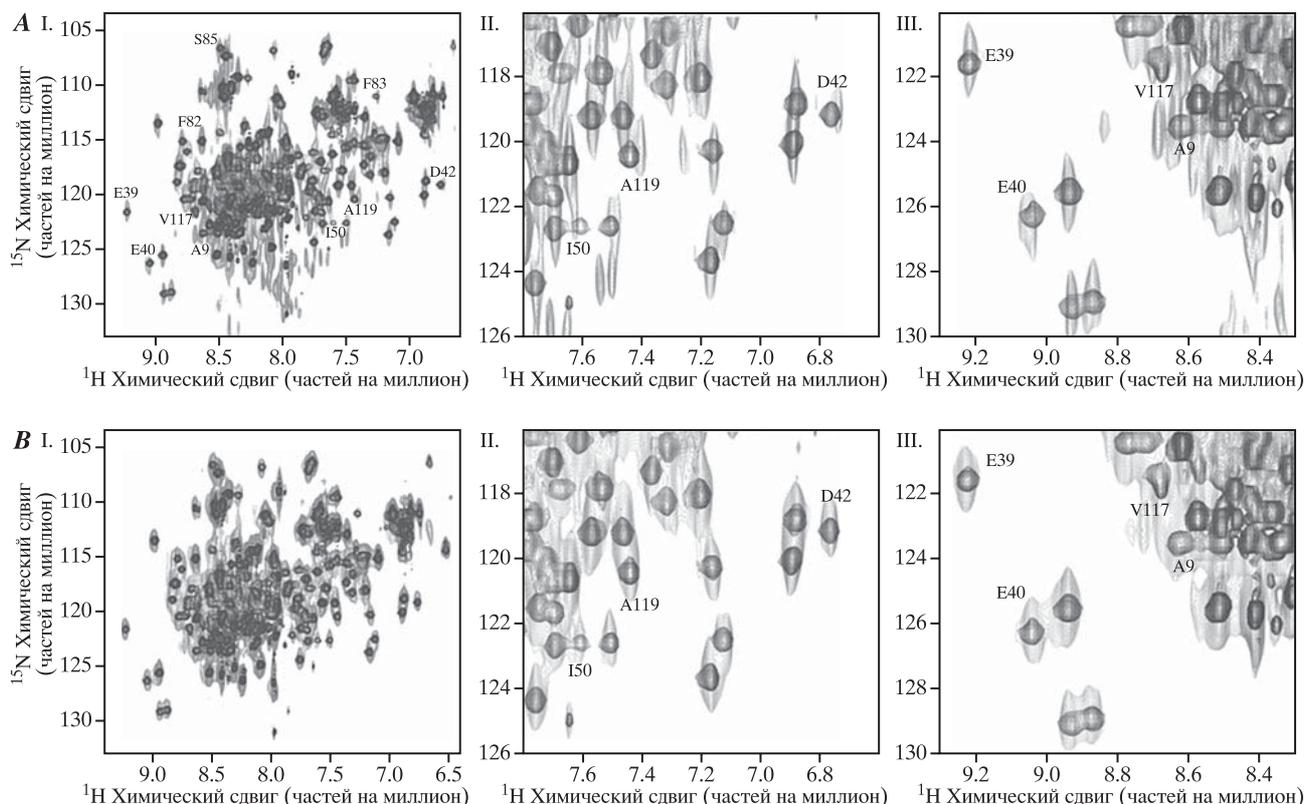


Рис. 1. ^{15}N - ^1H -HSQC спектры ИФН гамма в фосфатном буфере при pH 6.0 при отсутствии (темно-серый) и в присутствии (светло-серый) или РАР АТ к ИФН гамма (А), или плацебо (В). На рисунке (А) отмечены сигналы, которые привели к изменениям химического сдвига при добавлении РАР АТ к ИФН-гамма. Полноразмерные спектры (с 6.5 до 9.5 частей на миллион) показаны на (I). Спектры двух участков, содержащих сильно пертурбированные сигналы, расширены и показаны на (II) и (III).

Нами установлено, что технологически обработанные разведения различных веществ, приобретают особое общее свойство оказывать *непосредственное модифицирующее воздействие* на структуру исходного вещества, вызывая *конформационные* изменения в исходном веществе, что в итоге сопровождается изменением базовых для того или иного вещества физико-химических и биологических свойств. Модифицирующее действие специфично и направлено только на исходное вещество или же структурно близкие ему молекулы. Например, технологически обработанные разведения антител влияют как на молекулы антител, так и на антигены, к которым вырабатываются данные антитела [91, 92].

С помощью ядерно-магнитного резонанса (ЯМР) нами показано, что технологически обработанные разведения антител к интерферону-гамма вызывают конформационные изменения как молекул антител к интерферону-гамма, так и молекул интерферона-гамма (рис. 1).

Модификация структуры молекулы-мишени вследствие воздействия технологически обработанных разведений вполне ожидаемо сопровождается изменением аффинности, которое оказалось достаточно выраженным. Нам удалось разработать технические условия, позволяющие наблюдать изменение сродства (аффинности) модифицированных веществ с использованием общепринятых методик – высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), иммуноферментного анализа (ИФА), иммуносенсорных методов и др.

В свою очередь, изменение сродства влечет изменение базовых характеристик лиганд-рецепторных взаимодействий, в которые вступают пространственно модифицированные молекулы, что лежит в основе фармакологического действия препаратов, приготовленных с использованием технологии многократного разведения. Применение современных аналитических методик позволяет не только изучать эффекты лекарственных препаратов в высоких разведениях, но и валидировать процесс их приготовления, а также количественно определять выраженность модифицирующей активности в готовых лекарственных средствах в относительных единицах, как это принято для ряда фармакологических препаратов (витаминов, гормонов, ферментов).

Многократное уменьшение концентрации исходного вещества при внешней простоте и общедоступности является уникальным, не имеющим аналогов в Природе сложным физическим процессом.

Очевидно, в ходе последовательного уменьшения концентрации исходное вещество не исчезает окончательно, а переходит в иную физическую форму, свойства которой не зависят от того, присутствуют в разведении или в тритурации молекулы исходного вещества или же они отсутствуют вовсе. Последовательное уменьшение концентрации приводит к тому, что вещество оказывается в принципиально новых физических условиях, что, сопровождается высвобождением отличной от исходной активности, названной нами *релиз-активностью* (Р-А). Р-А генерируется в ходе технологической обработки исходным веществом, но при этом *не является его дозой*, т.к. понятие доза подразумевает часть вещества, способную воспроизводить его базовые свойства. В связи с этим исторически возникшие термины сверхмалая или гомеопатическая доза не отражают сущности продуктов, полученных в ходе процесса многократного разведения или тритурирования, которые мы предлагаем называть релиз-активными средствами (препаратами) или релиз-активными разведениями.

II. СОЧЕТАННОЕ (БИПАТИЧЕСКОЕ) ПРИМЕНЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИХ СРЕДСТВ И ИХ Р-А ФОРМ

Феномен Р-А был открыт благодаря парадоксальному методологическому подходу. Мы впервые предприняли изучение *сочетанного*, названного нами *бипатическим*, введения исходного препарата (в терапевтических или токсических) дозах и Р-А формы этого же вещества, что позволило установить первичное – модифицирующее действие высоких разведений, в то время как наши предшественники изучали по сути вторичные эффекты Р-А препаратов, которые более сложно и выявлять и воспроизводить.

В начале наших исследований, в середине 90-х гг. прошлого века нам удалось показать системные модифицирующие – биологические и физико-химические эффекты Р-А препаратов: детоксицирующее действие Р-А преднизолона при введении животным токсических доз преднизолона, изменение скорости гидролиза АТФ при воздействии Р-А формы АТФ, изменение энергии сольватации ртути при введении в раствор Р-А разведений хлорида ртути и др. [58, 90]. Проведенные в тот период клинические исследования продемонстрировали, что Р-А форма этанола и Р-А форма морфина оказывают антиабстинентное действие у больных с хроническим алкоголизмом и опийной наркоманией соответственно [2, 14, 18, 28].

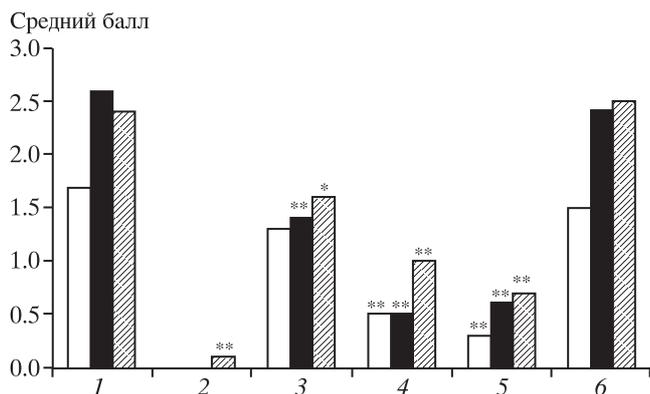


Рис. 2. Влияние сверхмалых доз галоперидола и циклодола на выраженность галоперидоловой катаlepsии у крыс по методу Mogrigno. По материалам статьи Воронина Т.А. и др. (2008) [19]. 1 – галоперидол; 2 – одновременно галоперидол + циклодол; 3 – одновременно галоперидол + СМДГ; 4 – одновременно галоперидол + циклодол + СМДГ; 5 – циклодол + галоперидол через 10 мин; 6 – СМДГ + галоперидол через 10 мин. Светлые столбики – 60 мин, темные – 120 мин, заштрихованные – 180 мин. * $p < 0.05$, ** $p < 0.05$ по сравнению с галоперидолом. СМДГ – Р-А галоперидола. Здесь и далее в подписях к рисункам иногда используется исторически сложившийся термин сверхмалая доза (СМД), который не отражает сущности продуктов, полученных в ходе процесса многократного разведения, которые мы предлагаем называть Р-А средствами (препаратами) или Р-А.

Сравнительно недавно, после многих лет, посвященных созданию Р-А препаратов на основе антител, специалисты нашей компании вновь обратились к изучению феномена бипатии. Мы еще раз убедились, что сочетанное (бипатическое) применение фармакологического препарата и его Р-А формы может приводить к уменьшению побочных эффектов препарата.

Выявлено, например, что Р-А форма галоперидола способна снизить его каталептогенное действие на 46% [20] (рис. 2).

В ряде случаев было продемонстрировано, что при бипатическом введении повышается фармакологическая активность лекарственных средств. Так, показано увеличение цитостатической активности циклофосфана, анксиолитической – феназепам, а также антиагрегационных свойств аспирина при сочетанном применении этих лекарственных препаратов с их же Р-А формами [6, 96].

При изучении влияния на известный нестероидный противовоспалительный препарат диклофенак его Р-А формы мы установили изменение аффинности диклофенака. В исследованиях *in vitro* с использованием метода конкурентного иммуоферментного анализа было показано, что Р-А разведения диклофенака снижают в растворе

количество комплексов диклофенак – антитела к диклофенаку на 47.9–74.8%, то есть специфически модифицируют параметры связывания антиген-антитело. Методом ВЭЖХ в градиентном режиме показано, что в смеси с Р-А разведениями диклофенака (лактоза, насыщенная Р-А разведениями диклофенака) площадь пика диклофенака на 54.8% отличается от таковой диклофенака в смеси с плацебо [91] (рис. 3).

Показанные изменения физико-химических характеристик диклофенака приводят к позитивному изменению фармакологических свойств модифицированного диклофенака. Например, Р-А разведения диклофенака увеличивают ингибирующую активность диклофенака в отношении циклооксигеназы-1 с 32% до 72%. При внутрижелудочном введении экспериментальным животным Р-А диклофенака совместно с диклофенаком отмечено снижение в 1.6–6 раза болевой чувствительности в тесте “укусные корчи”, увеличение противовоспалительной активности на модели “карагенинового” отека на 16%, а также повышение его летальной дозы на 40% [91].

Очевидно, что открытое нами модифицирующее действие Р-А разведений лежит в основе всех биологических эффектов препаратов данного типа, в том числе наблюдаемых при их индивидуальном назначении в рамках гомеопатической доктрины. Гомеопатию мы рассматриваем как частный случай Р-А, а именно способность Р-А разведений вызывать *гиперергические* реакции.

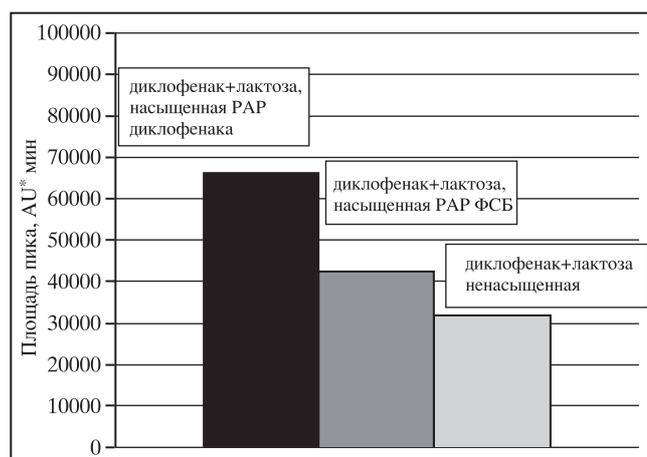


Рис. 3. Площади максимумов хроматографического пика. Сигнал от тестируемых образцов регистрировали в виде хроматограммы пика, соответствующего диклофенаку (детектирование при 27 нм). РАР – релиз-активное разведение. ФСБ – фосфатно-солевой буфер.

III. РЕЛИЗ-АКТИВНЫЕ ФОРМЫ АНТИТЕЛ

После открытия модифицирующего действия Р-А разведений стало понятно, что перед нами открывается уникальная возможность воздействовать на практически любые фармакологические мишени в организме. Выбирая наиболее эффективное направление для практического использования феномена Р-А, мы постепенно разработали технологическую платформу для принципиально новых биологических препаратов. Вместо той или иной биологической субстанции (интерферона, эритропоэтина, ФНО- α , инсулина) мы предложили вводить в организм релиз-активный модификатор активности эндогенных молекул. Первоначально в качестве модификатора мы рассматривали Р-А разведение самой молекулы, но затем установили высокую модифицирующую активность Р-А форм антител к эндогенной молекуле или Р-А форм антител к ее рецептору [1–3, 5–8, 10–15, 17, 19, 21–29, 31, 33, 36–51, 53–61, 63, 64, 66–71, 74–76, 78–84, 86–87, 90, 93–94, 98–102, 104, 62]. Например, для лечения ревматоидного артрита мы используем Р-А форму антител к ФНО- α (рис. 4) [113].

Так как изучение Р-А разведений антител является приоритетным направлением в исследованиях нашей компании, на сегодняшний день механизмы действия Р-А средств наиболее полно изучены на примере этой группы препаратов.

Идея применения Р-А разведений антител явилась следствием счастливой эксперименталь-

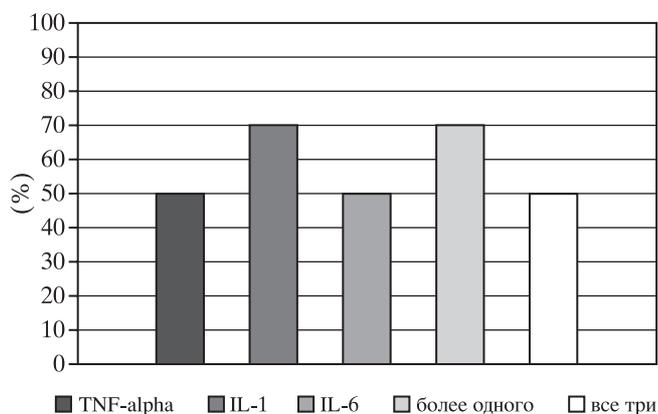


Рис. 4. Доля пациентов в группе артрофоона (Р-А разведения антител к ФНО альфа) со снижением сывороточного уровня провоспалительных цитокинов (>25%) на 6 месяц лечения. По материалам статьи *Dugina J.L. et al. (2005)*[101].

ной находки. В 1998 г. под руководством Штарка при изучении влияния Р-А формы антител к белку *S-100* (*AS-100*) на формирование феномена длительной посттетанической потенциации в переживающих срезах мозга (ДПТП) был установлен “проантигенный” характер их действия: нативные *AS-100* тормозили формирование ДПТП, а Р-А формы *AS-100*, напротив, отменяли это ингибирующее действие [93, 94, 116] (рис. 5, 6).

В дальнейшем, исследуя Р-А разведения различных антител экспериментально и клинически, мы убедились, что они всегда оказывают “проантигенное” действие: не блокируют активность антигена, а модифицируют ее. Р-А препараты антител, как показали исследования, более перспективны в терапевтическом плане, чем Р-А препараты антигенов, что, на наш взгляд, обусловлено двумя причинами: особенной структурой антител, позволяющей их Р-А формам оказывать направленное действие, и особой физиологической ролью естественных антител, которые в норме регулируют *in vivo* практически все молекулярные процессы, проявляя в условиях организма проантигенные свойства [124], и которые, как показали клинические исследования, участвуют в реализации эффектов Р-А препаратов.

Изучая Р-А препараты, мы выявили ряд характерных для данных средств свойств, позволяющих интегрировать их в современную фармакологию: специфичность, отсутствие привыкания к Р-А препаратам, их безопасность и, наконец, высокую эффективность. Так, многократно – экспериментально и клинически – было показано, что Р-А препараты не уступают по эффективности таким известным средствам, как инсулин, росиглитазон, глибенкламид, интерфероны, озельтамивир, лозартан, орлистат, азидотимидин, диазепам, amitриптилин, силденафил [89] (табл. 1, рис. 7, 8) и могут применяться для лечения таких тяжелых заболеваний как грипп, СПИД, хроническая сердечная недостаточность, диабет 1 и 2 типов, гиперплазия предстательной железы и т.д.¹

¹ В настоящее время разрешены к применению или находятся в стадии клинических испытаний около 15 лекарственных препаратов на основе Р-А форм антител к различным классам антигенов – цитокинам (интерферон- γ , ФНО- α), регуляторным пептидам и белкам (белок *S-100*, эритропоэтин), ферментам (NO-синтаза, ПСА), рецепторам (*CD4*, β -субъединица рецептора инсулина, C-концевой фрагмент AT1 рецептора ангиотензина II, *CB1* каннабиноидный рецептор) и др.

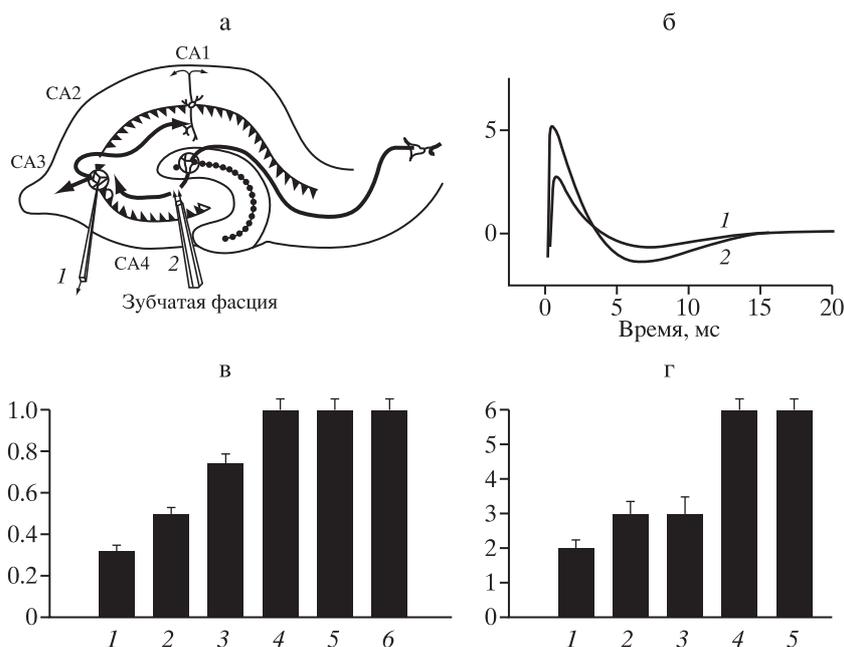


Рис. 5. Длительная посттетаническая потенция (ДПТП) в срезах аммонова рога гиппокампа (контрольные серии). По материалам статьи *Эпштейн и др. (1999) [88], Epstein et al (2003) [103]*. а – схема расположения регистрирующего (1) и стимулирующего (2) электродов; б – запись в поле СА3 гиппокампа до тетанизации (1) и через 10 мин после выработки потенциации (2). Амплитуда тестирующего стимула 20 В; в – развитие ДПТП в присутствии неиммунной сыворотки кролика (в разведении 1 : 50). 1 – после 20 мин инкубации в неиммунной сыворотке; 2, 3 – через 5 и 10 мин соответственно после 1-й тетанизации; 4–6 – в течение 20 мин после 2-й тетанизации с интервалом между стимулами 5–7 мин. Амплитуда тестирующего стимула 12 В; г – развитие ДПТП при добавлении 40 мкл 40% этанола. Объем экспериментальной камеры 10 мл. 1, 2 – при инкубации в среде Ямамото с добавлением этанола в течение 20 мин с интервалом между стимулами 10 мин; 3 – через 10 мин после 1-й тетанизации; 4, 5 – через 10 и 30 мин соответственно после 2-й тетанизации. Амплитуда тестирующего стимула 15 В. Здесь: *по осям ординат* – средняя амплитуда возбуждающего постсинаптического потенциала, мВ.

На рис. 9 приведены результаты изучения анксиолитических свойств антител к белку S-100 (AS-100) на модели наказуемого взятия воды, показавшие достоверную активность, не уступающую по выраженности препарату сравнения диазепаму [108].

Как и другие Р-А препараты, Р-А разведения антител оказывают непосредственное (!) воздействие на конформационные характеристики молекул-мишеней [89, 90], что является, по-видимому, триггерным механизмом, приводящим к сенсити-

Защитное действие анаферона детского (АД) в отношении летальной пневмонии, индуцированной вирусом гриппа А (H1N1), у мышей линии Balb/c. По материалам статьи *Tarasov et al. (2012) [107]*.

Терапия	Доза вируса	Выжившие / всего (% выживаемости)	Средний день смерти±SEM	Индекс защиты (%)	Данные по легким	
					Титр вируса (log ₁₀ EID ₅₀ /20 мг ткани ±SEM)	Средний размер очагов пневмонии, %
АД	1 LD ₅₀	19/20 (95%)*	20.1±0.9*	89.5	5.1±0.9*	17.2±4.7*
	10 LD ₅₀	7/20 (35%)*	11.3±1.7	25.7	н/д	н/д
Озельтамивир (20 мг/мг/день)	1 LD ₅₀	18/20 (90%)*	19.7±0.9*	78.9	3.4±0.6*	9.2±3.0*
	10 LD ₅₀	2/20 (10%)	7.9 ±1.0	-2.9	н/д	н/д
АД +Озельтамивир (20 мг/мг/день)	1 LD ₅₀	19/20 (95%)*	20.9±0.1*	89.5	3.1±1.2*	16.5±4.5*
	10 LD ₅₀	10/20 (50%)*	13.3±1.8*	42.9	н/д	н/д
Контроль (без терапии)	1 LD ₅₀	21/40 (52.5%)	15.8±0.9	0	6.3±0.4*	34.5±4.6*
	10 LD ₅₀	5/40 (12.5%)	7.9±0.9	0	н/д	н/д
Интактные	0	10/10 (100%)	–	–	–	–

н/д – нет данных.

* – *p* < 0.05 относительно соответствующего контроля. АД – Р – А антитела к ИНФ-гамма.

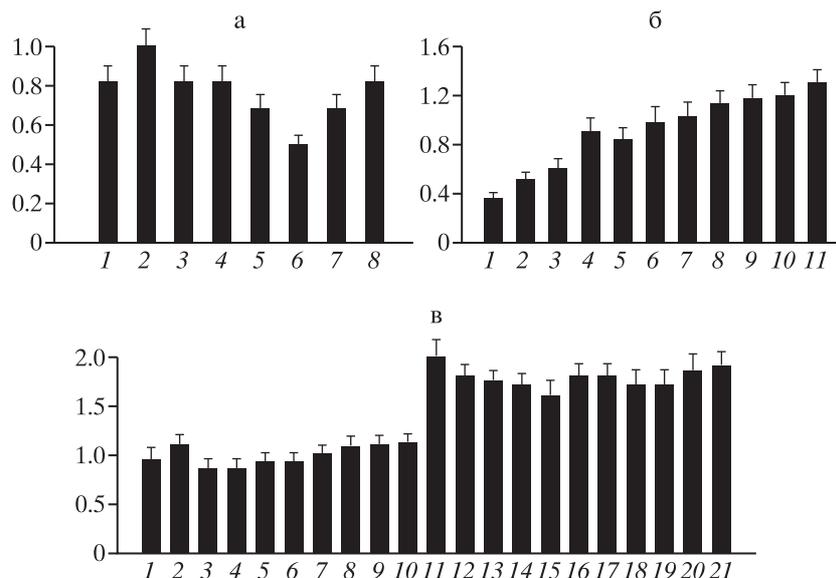


Рис. 6. Демонстрация “бипатического” эффекта. По материалам статей *Эпштейн и др. (1999)* [88], *Epstein et al (2003)* [103]. а – выработка длительной посттетанической потенции (ДПТП) в присутствии анти-S-100 (в конечном разведении 1:50). 1–3 – при инкубации в среде Ямамото с анти-S-100 в течение 20 мин с интервалами между стимулами 5–7 мин; 4–6 – через 10 мин после 1-й тетанизации с интервалами 3–4 мин; 7, 8 – через 10 и 25 мин соответственно после 2-й тетанизации. Амплитуда тестирующего стимула 12 В. б – выработка ДПТП в присутствии потенцированной анти-S-100 в концентрации 10^{-12} (40 мкл). 1–3 – при инкубации в среде Ямамото с анти-S-100 в концентрации 10^{-12} в течение 20 мин с интервалами между стимулами 5–7 мин; 4–6 – в течение 10 мин после 1-й тетанизации с интервалами 3–4 мин. 7–11 – в течение 30 мин после 2-й тетанизации с интервалами 5–7 мин. Амплитуда тестирующего стимула 20 В; в – выработка ДПТП в присутствии анти-S-100 в концентрации 10^{-12} (40 мкл) и в разведении 1 : 50. 1–3 – при инкубации в среде Ямамото с анти-S-100 в концентрации 10^{-12} в течение 20 мин с интервалами между стимулами 10 мин; 4–6 – при инкубации с добавлением анти-S-100 в течение 20 мин с интервалами 5–7 мин; 7–10 – в течение 10 мин после 1-й тетанизации с интервалами 2–3 мин; 11–21 – в течение 40 мин после 2-й тетанизации с интервалами 3–5 мин. Амплитуда тестирующего стимула 10 В.

зации биологических мишеней и изменяющим в итоге базовые характеристики лиганд-рецепторного взаимодействия [89].

Например, Р-А разведения поликлональных антител к ИФН-гамма изменяют сродство ИФН-гамма, что мы подтвердили с использованием методов ВЭЖХ, ИФА и иммуносенсорного метода [92].

Р-А антитела к ИФН-гамма повышают продукцию ИФН-гамма и, в меньшей степени, ИФН-альфа, не влияя значимо на выработку других антигенов [103] (рис. 10); увеличивают количество ИФН-гамма, связавшегося с рецепторами [92] (рис. 11), и оказывают другие сонаправленные ИФН-гамма эффекты.

Для понимания природы Р-А препаратов крайне важно, что их действие носит приспособительный (адаптивный) характер. Изучая механизмы действия Р-А форм антител, мы установили, что они нормализуют уровень антигена [103], измененный при той или иной патологии. Так, Р-А антитела к эритропоэтину при иммобилизационном

стрессе снижают патологически повышенный уровень эритропоэтина, и повышают сниженный в результате действия цитостатика уровень данного эндогенного регулятора в сыворотке крови [32, 97]. На примере Р-А антител к белку S100 показано нормализующее действие Р-А форм на поведение животных (на высокоактивных крыс Р-А антитела к белку S-100 оказывали успокаивающее действие, на низкоактивных – активирующее) [105].

При проведении клинических исследований было показано, что Р-А препараты нормализуют патологически измененный уровень естественных антител. Например, у больных с алкогольной абстиненцией, получающих Р-А формы AS-100, с опиоидной абстиненцией, получающих Р-А формы антител к морфину гидрохлориду, с ветряной оспой и ротавирусной инфекцией, получающих Р-А формы антител к интерферону- γ , происходит нормализация уровня естественных антител к белку S-100, морфину и интерферону- γ , соответственно [19, 76].

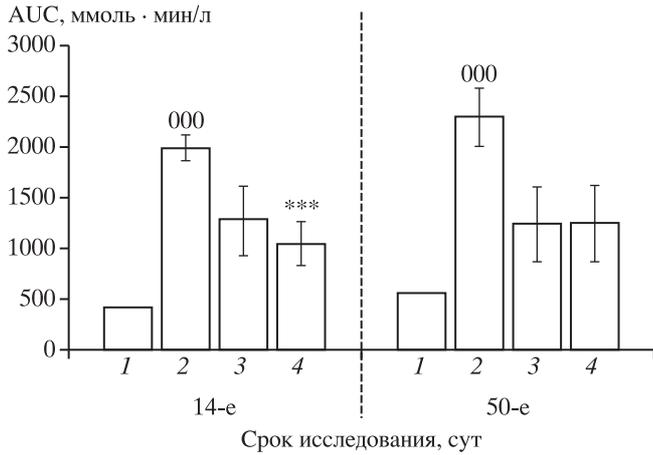


Рис. 7. Влияние тестируемых препаратов на толерантность к глюкозе в тесте пероральной сахарной нагрузки у крыс со стрептозотоцин-индуцированным сахарным диабетом. По материалам статьи Хейфец И.А. и др. (2012) [81]. 1 – интактная группа; 2 – контрольная; 3 – росиглитазон; 4 – субетта. $p < 0.001$ по сравнению с^{***} контрольной, ⁰⁰⁰интактной группой.

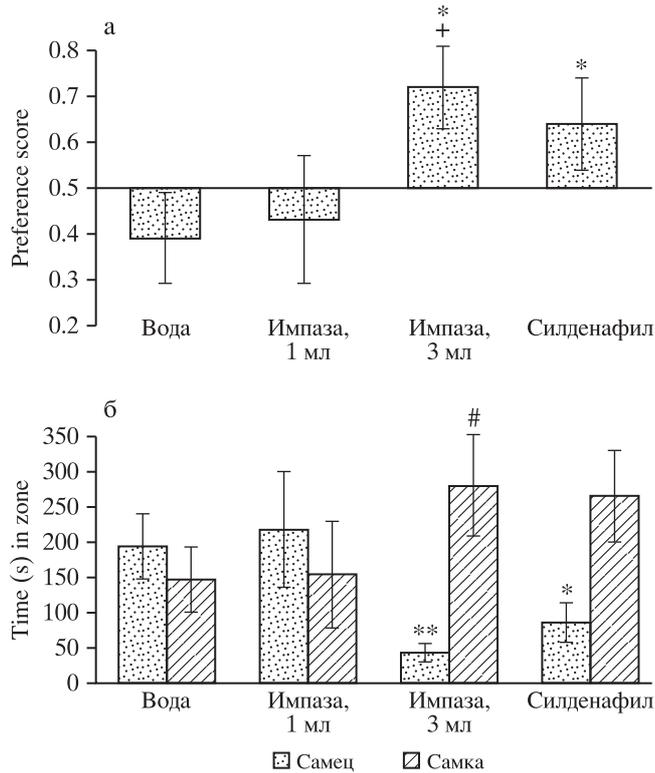


Рис. 8. Влияние импазы на половое поведение крыс. По материалам статьи Chu X. et al. (2008) [99]. А. Балл предпочтения у старых крыс на 28 день введения препаратов. Б. Время, проведенное в зоне стимуляции самки и самца на 28 день введения препаратов, $M \pm m$. *отличие от контрольной группы $p < 0.05$; ** $p < 0.01$ + отличие от непредпочтения (балл 0.5), $p < 0.05$. # отличие от самцов той же группы $p < 0.05$.

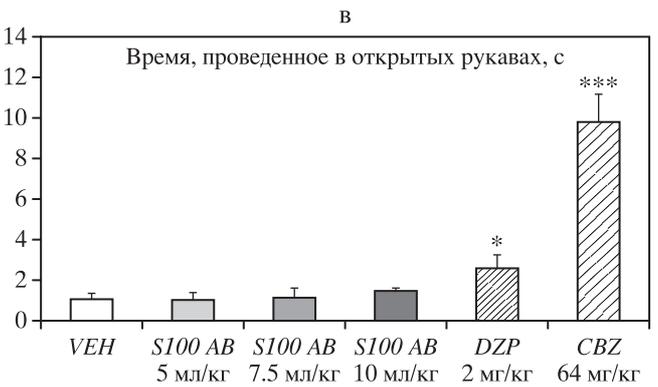
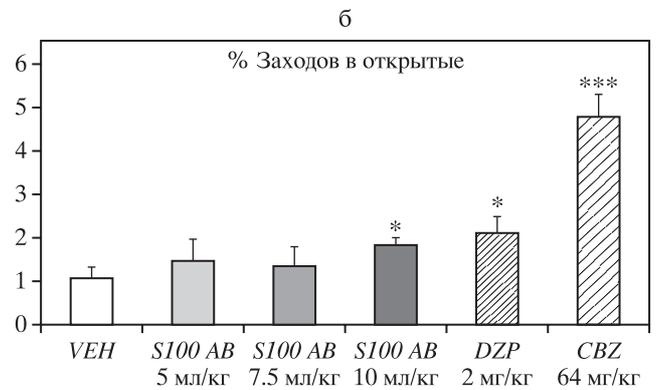
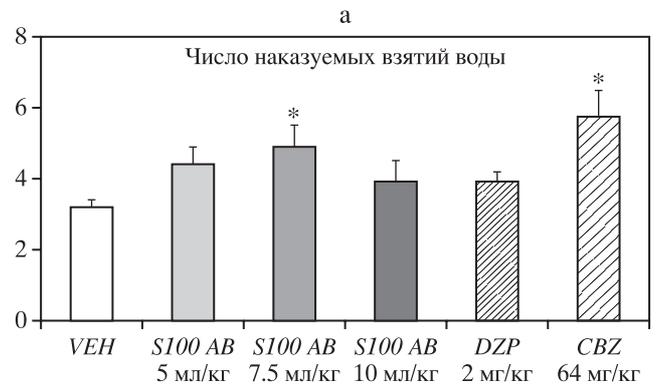


Рис. 9. Анксиолитические свойства P-A антител к белку S100. По материалам статьи Castagné V. et al. (2008) [98]. Анксиолитические свойства P-A антител к белку S100 на модели наказуемого взятия воды по Vogel (А), и в приподнятом крестообразном лабиринте (Б). Использовали крыс линии Rj: Wistar (Han) весом 160–227 грамм, все препараты вводили перорально в течение 5 дней до тестирования.

VEH – растворитель, DZP – диазепам, CBZ – клобазам, S100 AB – P-A антител к белку S-100*, ** $p < 0.05$; *** $p < 0.001$ относительно группы растворителя.

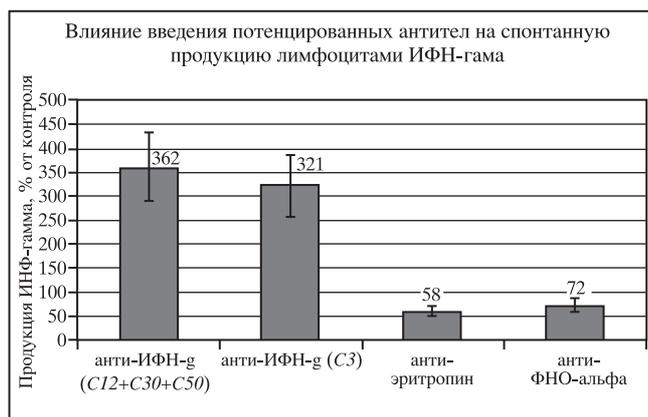


Рис. 10. Однонаправленность и специфичность эффектов малой (10^{-12} М) и сверхмалой ($<10^{-24}$ М) доз антител к ИФН гамма. Показана спонтанная продукция ИФН-гамма лимфоцитами (в % от контрольных значений).

Адаптивное действие Р-А средств проявляется в их способности оказывать дополнительное позитивное действие на фоне комплекса традиционной терапии (нормализация уровня гликированного гемоглобина у больных с сахарным диабетом 2 типа, получающих метформин, и снижение дозы инсулина у пациентов с сахарным диабетом 1 типа) [114]; а также в необычном спектре их фармакологической активности. Так, для Р-А

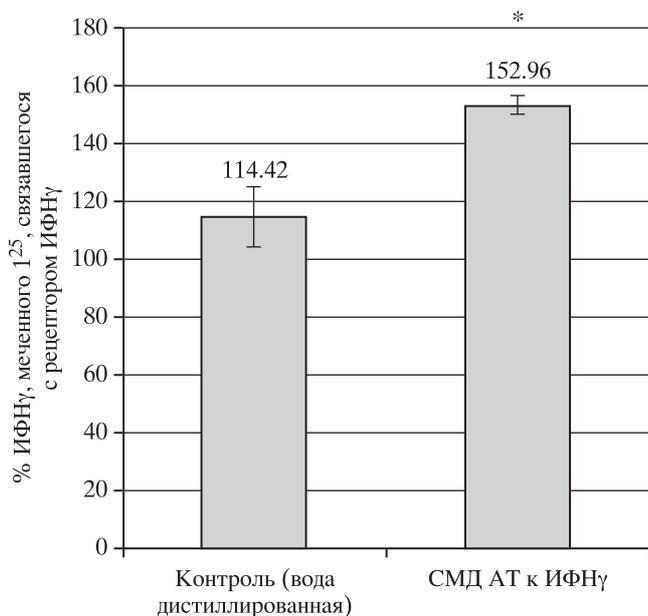


Рис. 11. Влияние Р-А антител к ИФН гамма на лиганд-рецепторное взаимодействие. Радиолигандный анализ. Моноциты U-937 клеток (лимфобласты из тканей легких человека), [125 I]-ИФН гамма. * – отличия от контроля достоверны при $p < 0.05$.

формы AS-100 показано сочетание анксиолитического, активирующего, а также ноотропного и противоишемического эффектов, т.е. присутствие в одном препарате нейротрофопротекторной активности и, в то же время, отсутствие седативного и миорелаксантного действия [108, 126] (рис. 12).

IV. БИПАТИЯ КАК МОДЕЛЬ ИЗУЧЕНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ ПРИРОДЫ Р-А

Р-А, по сути, является физическим явлением, открытым первоначально на биологических моделях [89], что обусловлено исторически: со времен Ганемана высокие разведения традиционно изучаются медиками и биологами.

До последнего времени мы откладывали публикации о физико-химических свойствах Р-А препаратов из соображений патентной защиты. Надеемся, что их появление привлечет внимание специалистов к проблеме релиз-активности.

На сегодняшний день известно достаточно большое количество работ, посвященных структурным изменениям в технологически обработанных разведениях с использованием различных аналитических методов, позволяющих отличать одно Р-А разведение от другого, а также от плацебо [123]. Мы полагаем, что изучение сочетанного (бипатического) введения Р-А средств может придать данному направлению новый импульс и приблизит нас к пониманию фундаментальных физических свойств Р-А средств.

Феномен Р-А до сих пор не попал в поле активного интереса физиков и предварительное представление о природе Р-А мы можем составить, опираясь лишь на собственные данные.

В связи с тем, что Р-А форма обладает уникальным свойством воздействовать на исходное вещество, она не может быть его субмолекулярной – корпускулярной или волновой – частицей. Мы рассматриваем Р-А форму молекулы как её *супрамолекулярную матрицу*, которая в той или иной степени сохраняет структуру молекулы исходного вещества, а вместе с ней и колебательные характеристики, тождественные колебательным – электромагнитным, акустическим – параметрам исходной молекулы, что обеспечивает способность Р-А формы к резонансному взаимодействию с исходным веществом.

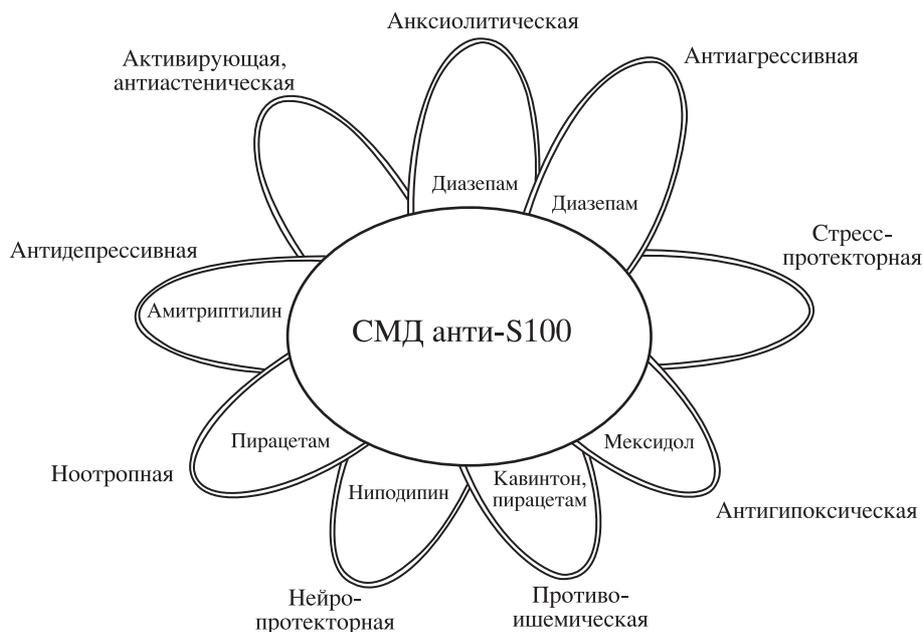


Рис. 12. Спектр фармакологической активности Р-А антител к белку S-100. СМД анти-S100 – Р-А антител к белку S-100

Нами показана зависимость эффектов Р-А антител от условий технологической обработки и, прежде всего, степени разведения Р-А формы, объема разведений, используемых в эксперименте, а в условиях клинической апробации – от количества таблеток и частоты приема Р-А препарата [110]. “Дозозависимость” Р-А препаратов подчеркивает их “материальность” и дискретность носителя Р-А. О дискретном характере Р-А свидетельствуют также полученные нами предварительные данные о том, что определенный объем Р-А разведения исходного вещества способен значимо модифицировать конечное количество вещества.

Наши наблюдения подсказывают, что Р-А форма не является простой “вытяжкой” структуры исходного вещества. При изучении Р-А средств, мы обратили внимание не только на адаптивный характер действия Р-А препаратов, но и на диссонанс между выраженным терапевтическим эффектом Р-А форм и быстротой появления реакции организма на Р-А средства, с одной стороны, и сравнительно слабым модифицирующим воздействием Р-А препаратов на мишени, с другой.

Р-А ассоциирована с используемыми в технологии многократного разведения жидкими или твердыми носителями – водой, водно-спиртовой

смесью или молочным сахаром. В ходе приготовления Р-А препаратов, концентрация исходного вещества подвергается последовательному уменьшению, в то время как количество носителя на каждом этапе восстанавливается. Вследствие этого именно вещество оказывается в принципиально новых физических условиях и переходит в новую физическую форму, которая в момент своего появления может взаимодействовать с носителем.

Мы полагаем, что в стремлении сохранить собственную пространственную структуру растворитель или твердый носитель отторгает вновь образованную Р-А форму, пространственно адаптируясь к ней и приобретает измененную в сравнении с интактным носителем структуру. Р-А препарат представляет собой *отраженную* (!) пространственную структуру исходного вещества и его введение в организм является переносом некоей адаптивной программы, активирующей быстрое формирование системного ответа.

Данная мысль подтверждается исследованиями фазового состояния твердого носителя (лактозы) Р-А препарата методом рентгеноструктурного анализа. Оказалось, что кристаллическая структура лактозы, насыщенной технологически обработанными разведениями антител к ин-

терферону гамма отличается от кристаллической структуры лактозы, насыщенной плацебо [91, 92].

V. АНАЛИЗ ЭФФЕКТОВ Р-А ПРЕПАРАТОВ

Изучение феномена Р-А позволяет более глубоко понимать принципы функционирования биологических систем.

На сегодняшний день фармакологи традиционно изучают эффекты токсических и терапевтических доз лекарственных препаратов. Для нас привычен факт, что значимое количество молекул вещества влияет на молекулярные процессы в организме.

- Способность организма к взаимодействию с Р-А средствами демонстрирует реальность физиологических, в том числе биохимических (молекулярных) реакций, порождаемых надмолекулярным внешним фактором. Данное знание естественным образом приводит к мысли о наличии в живых системах более тонкого, супрамолекулярного уровня организации, к которому обращено действие Р-А средств, и на котором происходит формирование системных (молекулярных) реакций.

Эффекты Р-А специфичны – в отличие от действия как малых, субтерапевтических дозировок препаратов, используемых в качестве адаптогенов, вызывающих преимущественно неспецифическое активирующее действие, так и от неспецифического действия низкоинтенсивных физических (электромагнитных) факторов.

Р-А формы, полученные из биологических субстанций, через механизм резонанса оказывают дистантное направленное воздействие на структуру мишени-молекулы исходного вещества.

Более сложно объяснить эффекты широко применяемых в гомеопатии Р-А препаратов, приготовленных из растительного сырья, которые не имеют в организме тождественных их структуре молекул-мишеней.

Если взаимодействие эндогенной биологической молекулы с ее же Р-А формой в организме является дистантным взаимодействием двух геометрически тождественных структур, то и для любого Р-А препарата, приготовленного из растительного или минерального сырья в организме должна быть структурно соответствующая препа-

рату пространственная мишень (!). Такой мишенью выступает *предуготовленная* супрамолекулярная матрица, геометрические характеристики которой являются её сущностным содержанием, “смыслом”, объединяющим сообразно своей структуре определенный пул молекул в организме в *смысловой молекулярный ансамбль*. Все молекулы в организме объединены в функционально-структурные ансамбли; жизнедеятельность биологических систем предопределена жесткими структурными рамками.

- При анализе эффектов Р-А препаратов мы пришли к выводу о том, что пространственная структура живых систем имеет уникальный *двойственный индивидуально-видовой принцип организации*.

При клинической апробации разных препаратов на основе Р-А разведений антител к эндогенным молекулам мы практически не отмечали реакций непереносимости. Однако из опыта гомеопатии известно, что Р-А препараты при наличии индивидуальной чувствительности способны воспроизводить (чаще в редуцированном виде), клиническую картину отравления токсическими дозами данного вещества у здоровых добровольцев. Очевидно, что указанный феномен относится к индивидуальным реакциям гиперчувствительности. Как известно, в традиционных дозировках реакции гиперчувствительности немедленного или замедленного типа могут вызываться различными веществами, и все они являются неспецифическими. Их биологический смысл – не допустить взаимодействия организма с “чуждым” антигеном. На Р-А препараты, напротив, организм отвечает специфическими (!) индивидуальными реакциями, которые являются биологической основой гомеопатической терапии.

Наш опыт показывает, что введение Р-А средств всегда сопровождается тем или иным физиологическим ответом. Например, при однократном введении здоровым животным нейротропных препаратов в Р-А форме мы не обнаружили каких-либо клинических проявлений, а зафиксировали лишь незначительно выраженные реакции в виде биохимических и функциональных изменений, которые рассматриваем как реакции на новизну (при последующих введениях эти реакции становились менее выраженными) [95]. В связи с этим, наиболее важный вопрос состоит в том, почему только при наличии индивидуальной чувствительности бессимптомные *физиологические* реакции на Р-А

препараты *трансформируются* в клинически выраженные *патологические*.

Ответ на этот вопрос мы видим в сложном нелинейном (целостном, голографическом) устройстве внутреннего пространства организма. Функционирование организма осуществляется в сопряженных пространственных плоскостях – индивидуальной и видовой; каждая из экспрессируемых геномом эндогенных молекул имеет *двойственную* индивидуально-видовую пространственную ориентацию.

Для осуществления своей жизнедеятельности организм обязан отвечать на любое внешнее воздействие и целостно оценивать его. В результате, может сложиться уникальная ситуация: пространственная структура (архитектоника) внешнего фактора (воздействия) и индивидуальная пространственная структура организма совпадают. В таком случае пространственный образ внешнего воздействия не отклоняется от параметров условной индивидуальной плоскости и не может быть оценен на предмет чужеродности, т.к. не складывается в целостное отображение. Поэтому организм вынужденно масштабирует данный образ для получения полного, “голографического” изображения в дополнительных пространственных плоскостях, что влечет за собой формирование гиперергического ответа.

Голография (от греческого “голос” – весь, полный) – метод получения устойчивого трехмерного изображения – голограммы, предложенный в 1948 году Габором [119]. В любой точке голограммы содержится целостное изображение, т.к. все элементы голограммы пространственно сопряжены вследствие интерференции оптических волн. В дальнейшем голографический принцип был перенесен Прибрамом в биологию для объяснения целостности восприятия в любом участке мозга [121].

• Для изучения всех аспектов действия Р-А средств мы сочли возможным обратиться к гомеопатии. Несмотря на неоднозначность оценок, гомеопатия по своей сути – клиническая дисциплина, имеющая свои преимущества и недостатки. К достоинствам мы относим индивидуальный подход к назначению лекарственного препарата и (в отличие от других неконвенциональных методов) рациональное, клиническое изучение лекарственных препаратов. К недостаткам – использование данных о результатах непроотокольных клинических апробаций, проведенных много лет назад и самоизоляция от современной медицины.

С позиций современных знаний гомеопатическую терапию можно рассматривать как индивидуальную фенотипическую коррекцию патологических состояний. Ганеман назначал здоровым добровольцам Р-А препараты, что в ряде случаев приводило к появлению гиперергических реакций. Изучение клинических эффектов Р-А средств на здоровых позволило Ганеману разработать целостную концепцию индивидуальной терапии. Для целей нашего исследования важны следующие два наблюдения, сделанные Ганеманом.

1. Симптомокомплекс гиперергических реакций, вызываемый Р-А препаратом у здоровых, является показанием для применения этого препарата у больных, в клинической картине болезни которых имеется такой же патологический симптомокомплекс (собственно, принцип подобия). Единственный симптом, не сопряженный с другими симптомами не является надежным критерием для индивидуального назначения лекарственного средства.

Как мы видим, гомеопатическая терапия является по своей идеологии симптоматической – в отличие от предложенного нами таргетного (патогенетического) применения Р-А препаратов.

2. Гомеопатический препарат вызывает гиперергические реакции у здоровых или оказывает терапевтический эффект у больных только тогда, когда к нему имеется индивидуальная чувствительность. Ганеман установил, что чувствительность к тому или иному средству можно определять по фенотипическим признакам, но не по одному, а по набору сопряженных фенотипических маркеров (конституциональные особенности, внешние признаки, склонность к тем или иным заболеваниям в анамнезе, характерологические особенности, поведенческие привычки и т.д.).

Таким образом, клинический опыт гомеопатии демонстрирует способность организма реагировать на Р-А препараты *индивидуально сопряженными* патологическими симптомами при наличии у пациентов индивидуальной чувствительности в виде набора (сопряжения) фенотипических признаков.

Современным клиницистам известно, что в большинстве случаев специфичность клинической картины при интоксикации любым веществом также определяется не одним маркером, а набором сопряженных неспецифических симптомов. При инфекционных заболеваниях для клинической диагностики используется весь комплекс сопряженных реакций на внешний патогенный фактор. При сугубо эндогенной патологии, к

которой относится большинство психотических расстройств, диагноз психического заболевания также устанавливается не по одному симптому, а с учетом всего симптомокомплекса. Таким образом, как при заболеваниях, вызванных экзогенными факторами, так и в случае эндогенных расстройств, имеется *общевидовая сопряженность* неспецифических клинических проявлений в рамках патологического синдрома.

Проведенный анализ демонстрирует индивидуально-видовой характер сопряжения патологических симптомов (симптомокомплексов), указывающий, во-первых, на *предуготовленность* патологического симптома индивидуально-видовой структурой организма, а, во-вторых, на его целостное, голографическое пространственное строение.

- Опыт гомеопатии свидетельствует также об *иерархическом* характере организации живого. В гомеопатических справочниках описаны клинические эффекты и маркеры индивидуальной чувствительности сотен гомеопатических препаратов. Анализируя эти данные, мы обратили внимание, что существуют часто применяемые препараты – так называемые полихресты. Они способны вызывать у здоровых разнообразные патологические симптомы, связанные с различными органами или системами, вследствие чего и применяются при лечении самых различных заболеваний. Полихресты отличаются широким набором индивидуальных фенотипических маркеров индивидуальной чувствительности. В то же время известны препараты, вызывающие лишь несколько патологических симптомов (а иногда и единственный), и к которым имеется минимальное число маркеров чувствительности.

- Один и тот же фенотипический признак может входить в различные наборы индивидуальных маркеров – к совершенно разным гомеопатическим препаратам. По аналогии с этим наблюдением мы полагаем, что и каждая из эндогенных молекул в организме может быть одновременно включена в различные смысловые молекулярные ансамбли.

VI. ЭВОЛЮЦИОННЫЙ ПОСТУЛАТ

Выявленная нами общность (тождественность) структурной организации живых и неживых систем на супрамолекулярном уровне; предуготовленная пространственная дискретность живых систем в форме смысловых молекулярных ансамблей; целостный индивидуально-видовой (го-

лографический) и иерархический принципы пространственного устройства организма являются тесно связанными структурно-биологическими феноменами. Мы считаем, что данные феномены свидетельствуют об единстве происхождения живой и неживой природы в ходе предбиотической эволюции.

Приводящую к образованию релиз-активной формы исходного вещества технологию многократного уменьшения его концентрации, мы рассматриваем как процесс некой “дематериализации” и полагаем, что в ходе предбиотической эволюции материального мира имел место противоположный процесс – образование пространственной сложности из условной пустоты (вакуума). Эволюция обусловлена борьбой противоположностей за право организации первичной “пустоты” согласно присущим каждой из противоположностей пространственно-временным принципам, их стремлением привнести “юрисдикцию” собственного алгоритма организации во все возможные пространственные пределы. При этом все – физические и биологические – привычные нам трехмерные объекты являются следствием “материализации” (гипостазирования) более простых в пространственном отношении супрамолекулярных образований, вследствие которой все трехмерные системы обладают тонкой супрамолекулярной структурой, а материальные события в этих системах протекают одновременно и в трехмерном измерении, и в более простом супрамолекулярном.

На определенном этапе в эволюционной борьбе за освоение Вселенной должны были сочетаться два момента – сегментирование (атомизация) минимальных локусов вакуума с целью наделения их уникальностью (индивидуальностью) и одновременно сохранением в каждом локусе общих для любой из противоположностей пространственно-временных принципов организации. В дальнейшем “материализация” двойственно устроенных супрамолекулярных структур привела к появлению живых систем, сочетающих индивидуальное и общее (общевидаемое). Биологические системы являются вершиной эволюционного процесса, т.к. обладают индивидуальной пространственной организацией и способны воспроизводить индивидуальность в будущих поколениях. Только живые системы имеют двойственную индивидуально-видовую организацию, определяющую пространственную сопряженность происходящих в биосистемах молекулярных событий. Организм реагирует не только на молекулярные, но и на су-

прамолекулярные внешние факторы специфическими реакциями, что свидетельствует о единстве молекулярных и супрамолекулярных процессов в живых системах. В свою очередь, любой воздействующий на организм фактор обладает собственной уникальной пространственной структурой, которую организм оценивает, что приводит к повышению его пространственной сложности, и, в итоге, является продолжением эволюционного процесса. Целостность организации живого позволяет биологическим системам выполнять свою *главную эволюционную миссию*: “правильно”, согласно эволюционно заданным пространственно-временным принципам, отражать действительность, “правильно” самоусложняться и таким образом продолжать эволюционный процесс на уровне супрамолекулярного физического “эфира”. Возрастание сложности биологических систем в процессе отражения приводит к увеличению количества связей между составляющими организм элементами (прежде всего, дистантных межмолекулярных связей), но колоссально емкое нелинейное внутреннее пространство позволяет устойчиво сохранять эти связи, обеспечивая антиэнтропийную направленность жизнедеятельности.

VII. ГИПОТЕЗА ПРОСТРАНСТВЕННОГО ГОМЕОСТАЗА

Эволюционный подход позволяет рассматривать патологические процессы как адаптивные предуготовленные реакции, имеющие цель сохранить пространственный гомеостаз – целостную, динамическую, иерархическую пространственную структуру организма.

Все события в организме инерционны, так как в пространственном отношении биологические системы являются открытыми и на уровне супрамолекулярного “эфира” испытывают постоянное “встречное” сопротивление со стороны “чуждо” организованных противоположностей. Биологические объекты живут до тех пор, пока сохраняют пластичность физиологических процессов. Истощение пластичности в силу инерционности функционирования или внешних патогенных воздействий приводит к дисрегуляции, накоплению стохастических процессов, естественному старению и смерти.

Как известно, в организме нет патологических молекул; крайне редко ту или иную патологию можно определить по изменению одного биохимического или гистохимического показателей.

Специфичность патологической симптоматики определяется изменением (деформацией) структурно-функциональной организации определенных смысловых ансамблей эндогенных молекул. В рамках патологической структурной деформации организм пытается сохранить свою пространственную архитектуру ради продолжения эволюционно значимого процесса отражения, поэтому с эволюционных позиций патология является условным.

Постоянное стремление к пространственному гомеостазу обуславливает направленность функционирования биосистем, интегрирует их жизнедеятельность и в системном плане определяет адаптивный, полезный результат деятельности который, согласно теории функциональных систем Анохина, является детерминирующим функционирование фактором [9]. Судаков предположил, что функциональные системы построены в соответствии с голографическим принципом, что подчеркивает направленность функционирования на достижение сопряженных, мультипараметрических, эволюционно обусловленных целей [73].

Сохранение структурной целостности, пусть даже в рамках условно патологической организации, позволяет биологическим системам до определенного момента поддерживать единство регуляции.

- Лекарственная терапия в аспекте нашей гипотезы является пространственным замещением патологического симптома. Р-А лекарственные средства оказывают дистантное (физическое) воздействие на мишени и способны оказывать прямое влияние на патологический симптом. Но и в обычных дозах фармакологические препараты оказывают в итоге непосредственное воздействие на структуру патологического симптома. Пластические – физиологические и биохимические процессы в организме, инициированные введением фармакологического препарата пространственно сопряжены с его тонкой структурой: на высоте реакции на лекарственное средство в организме появляются новые устойчивые структурно-функциональные отношения – происходит “перекодирование” молекулярной структуры лекарственного препарата в структуру смыслового молекулярного ансамбля. Совпадение пластического отражения лекарственного средства с пространственно тождественной организацией патологического симптома приводит к нарушению патологического равновесия и инициирует пространственную

перестройку симптома. По аналогии с “золотой пулей” Эрлиха [127] мы можем считать тонкую пространственную структуру лекарственного препарата, определяющего тропность к патологическому симптому, его “золотым сечением”. Тропность является результатом отражения внешнего воздействия, которому предшествует его оценка по принципу “свое” – “чужое”.

Кроме тропности, классические фармакологические препараты должны иметь достаточную для терапевтического действия дозу. Эволюционно значимое стремление сохранять собственную пространственную структуру свойственно всем трехмерным объектам, в том числе лекарственным препаратам. Поэтому, при распределении в жидкостной среде организма лекарственное средство стремится сохранить свою пространственную идентичность. Начиная с некой критической (субтоксической) дозы лекарственного препарата, процесс отражения препарата может сопровождаться угрозой потери пространственной целостности организма, и последний вынужденно отвечает адаптивной реакцией в виде дополнительной перестройки “образа” препарата с целью сохранить в его границах собственные изначальные, эволюционно заданные пространственные параметры. Таким образом, лечит не лекарство, а адаптивная реакция на него и для этого терапевтическая доза априори должна являться субтоксической.

P-A формы, как мы уже отмечали, представляет собой уже сформированную в носителе – растителе или лактозе – адаптивную реакцию на структуру исходного вещества.

VIII. ФОРМИРОВАНИЕ ПРОСТРАНСТВЕННОЙ СЛОЖНОСТИ И ЕЁ КОНТРОЛЬ

Пространственная структура, детерминирующая жизнедеятельность организма, неразрывно связана с его геномом. Задолго до открытия роли ДНК известный отечественный биолог Гурвич предполагал, что пространственная направленность молекулярно-клеточных процессов в организме (в том числе в эмбриогенезе) определяется генерируемым хроматином морфогенетическим или биологическим полем [30]. В отличие от Гурвича мы считаем, что геном не порождает новую физическую сущность – “поле”, а интегрирует организм в супрамолекулярный “эфир” что обес-

печивает структурную основу целостной регуляции организма.

Нас всегда удивляла простота технологии многократного уменьшения концентрации, приводящая к появлению новой физической формы вещества (переход сложной трехмерной пространственной структуры в более простую супрамолекулярную). По аналогии с данным наблюдением мы полагаем, что возможно и противоположное действие – кодирование пространственной сложности организма молекулой ДНК путем прямого транслирования пространственно сопряженных автоколебаний ДНК в окружающую ее жидкостную среду. Данный процесс приводит к пространственному структурированию внутренней жидкостной среды организма и целостному (голографическому) переносу в нее всех наследственных признаков (нормы признаков) с дальнейшим детерминированием функционирования организма в сложившихся структурных рамках. Наследственная информация реализуется путем уникального пространственного сопряжения событий в каждой биологической системе на всех уровнях ее организации².

Генетическим кодом любого индивидуума является не просто первичная последовательность нуклеотидов, а их уникальная целостная (голографическая) пространственная организация, обладающая собственным набором тонких – супрамолекулярных – колебательных характеристик. Передаваемая из поколения в поколение ДНК способна в своей колебательной структуре сохранять общевидовые пространственные параметры и, по сути, обеспечивает “подключение” будущего организма к эволюционно сложившейся на супрамолекулярном уровне общевидовой пространственной матрице. Появлению новой жизни каждый раз предшествует индивидуальная перестройка пространственной структуры ДНК, завершающаяся образованием нового устойчивого индивидуально-видового пространственного сопряжения участков молекулы ДНК. Поэтому даже при вегетативном размножении растений, не связанном с рекомбинацией генов, вновь образуемые растения фенотипически отличаются от исходных (материнских).

²В дальнейшем, в процессе жизнедеятельности при взаимодействии с окружающей средой, реакции биологических систем на внешние факторы также остаются сопряженными и являются динамическим субстратом приобретенной памяти.

При половом размножении образование зиготы инициирует не только череду митотических делений, но одновременно и достаточно длительный процесс индивидуальной пространственной перестройки ДНК, определяющий направленность и упорядоченность всех молекулярных и клеточных событий в эмбриогенезе. О том, что этот процесс длителен и пространственная структура будущего организма в целом образуется не в одночасье, свидетельствует возможность искусственно индуцировать иммунологическую толерантность в раннем онтогенезе. Более того, процессу перестройки пространственной архитектоники в молекуле ДНК сначала подвергаются общеизвестные пространственные взаимоотношения, сложившиеся на ранних стадиях эволюции на супрамолекулярном уровне, а затем – более поздние взаимоотношения. Вследствие этого в онтогенезе в редуцированном виде повторяются стадии зародышей предков.

• Геном не только кодирует пространственную сложность организма, но и контролирует “правильное” пространственное сопряжение всех процессов в организме.

Продукты генома – белки и полипептиды, имеющие сложную, трех или четырехмерную структуру, являются *первичными* генетическими регуляторами функционирования организма, контролируя более простые в пространственном отношении ионные и молекулярные процессы. Геном наделяет каждый полипептид частью из всего своего набора автоколебаний, вследствие чего полипептиды приобретают способность дополнительно структурировать тот или иной жидкостный локус в организме. Каждый из пептидов обладает определенной пространственной сложностью и контролирует функционирование организма на соответствующем собственном уровне сложности “этаже” иерархической организации биологических систем. Известно, что в функциональном плане количество белков или полипептидов избыточно. Например, многие нейропептиды имеют сходную (перекрывающуюся) биологическую активность, что подчеркивает их предназначенность, прежде всего, для контроля процесса отражения.

В ходе жизнедеятельности собственные белки и пептиды могут приобретать чуждую (чужеродную) для данного организма пространственную организацию, обуславливающую иммуногенность и подвергаться *вторичному* генетическому контролю со стороны иммунной системы. В связи

с тем, что все белки и полипептиды имеют целостное, голографическое строение для выявления их чужеродности иммунной системе достаточно оценить пространственную организацию небольшого участка собственных антигенов – эпитопа, содержащего всего 6–12 аминокислотных остатков. В реакцию специфического распознавания эпитопа вступают вырабатываемые лимфоцитами антитела или рецепторы лимфоцитов. Лимфоциты обладают уникальной способностью производить антитела и рецепторы с меняющейся антигенсвязывающей специфичностью. Индивидуальная пространственная структура организма формируется в раннем онтогенезе и продолжает усложняться в течение жизни индивидуума. Генетические мутации в лимфоцитах не случайны, а предопределены постоянно увеличивающейся индивидуальной сложностью организма, перманентно индуцирующей соответствующие перестройки в структурной организации V- областей генома лимфоцитов. Таким образом, в условиях нормы новизна в пространственной сложности организма, а не новый антиген индуцирует появление клонов лимфоцитов и естественных антител.

Также, в силу генетических особенностей молекулы главного комплекса гистосовместимости хранят “стандарты” пространственной индивидуальности организма. В специальных антигенсвязывающих щелях молекул данного комплекса собственные антигены сжимаются и по выраженности отклонения от пространственных норм организма целостно оцениваются на чужеродность T-рецепторами лимфоцитов (насколько “чужое” отличается от “своего”). Значимые отклонения эндогенных молекул от пространственной нормы вызывают аутоиммунные патологические реакции, направленные на сохранение пространственного гомеостаза.

Высказанное нами предположение об иммунологическом контроле пространственной организации близко идее Бернета о том, что главная роль иммунной системы состоит в поддержании генетической целостности организма в период индивидуального (онтогенетического) развития [107].

Проведенный анализ показывает, что наши представления о пространственно-структурной предопределенности жизнедеятельности не противоречат основным канонам биологии, а наполняют их новым содержанием.

IX. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Предложенная нами модель бипатии позволила изучать эффекты препаратов, природа которых на данном этапе развития науки неизвестна. Мы надеемся, что полученные нами данные вызовут интерес у представителей различных дисциплин – физиологии, фармакологии, физики и философии, т.к. обладают явным гносеологическим потенциалом – позволяют оценивать известные явления с учетом более тонкого супрамолекулярного уровня мироустройства.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агафонов В.И., Бельская Н.В., Данилец М.Г. и др. Сверхмалые дозы антител к гистамину: влияние на продукцию аллергенспецифических антител // Бюл. экспер. биол. 2003. Прил. № 1. С. 58–60.
2. Александрова Н.В., Гофман А.Г., Крылов Е.Н. и др. Использование потенцированных препаратов при купировании алкогольного абстинентного синдрома и опийного абстинентного синдрома // Бюл. экспер. биол. 2003. Прил. № 1. С. 82–85.
3. Алиханов Б.А., Павленко А.Ю. Артрофоон (сверхмалые дозы антител к ФНО-а) при остеоартрозе: эффективность и переносимость // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 148. № 8. Прил. С. 109–112.
4. Алиханов Б.А. Опыт длительного применения сверхмалых доз антител к фактору некроза опухоли при остеоартрозе: эффективность и переносимость // Клиницист. № 4. 2007. С. 62–66.
5. 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. экспер. биол. 2003. Прил. № 1. С. 16–19.
6. Амосова Е.Н., Зуева Е.П., Разина Т.Г. и др. Потенцированные антитела к циклофосфану: влияние на развитие опухолевого процесса и эффективность цитостатической терапии в эксперименте // Бюл. экспер. биол. 2002а. Прил. № 4. С. 61–63.
7. Амосова Е.Н., Зуева Е.П., Разина Т.Г. и др. Антибластомная активность потенцированных антител к фактору некроза опухоли-а в эксперименте // Бюл. экспер. биол. 2002б. Прил. № 4. С. 55–57.
8. Андрианов В.В., Гайнутдинов Х.Л., Гайнутдинова Т.Х. и др. Мембранотропные эффекты малых доз антител к белку S100 // Бюл. экспер. биол. 2003. Прил. № 1. С. 24–27.
9. Анохин П.К. Очерки по физиологии функциональных систем. М.: Медицина., 1975. 477 с.
10. Бакумов П.А., Щепоткин И.В., Дугина Ю.Л. и др. Клиническая эффективность препарата “Эпигам” у больных с обострением язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки // Бюл. экспер. биол. 2003. Прил. № 1. С. 77–81.
11. Бархатов М.В., Бархатова С.Ю., Носырев А.В. и др. Применение препарата тенотен детский в терапии хронических головных болей напряжения у детей // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 148, № 8. Прил. С. 85–87.
12. Белоус А.С., Покровский М.В., Покровская Т.Г. и др. Коррекция эндотелиальной дисфункции препаратом импаза в комплексе с эналаприлом и лозартаном при моделировании дефицита оксида азота // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 148, № 8. Прил. С. 151–153.
13. Боровская Т.Г., Фомина Т.И., Лоскутова О.П. и др. Антитела к простатоспецифическому антигену в сверхмалых дозах: влияние на морфологическое и функциональное состояние предстательной железы крыс // Бюл. экспер. биол. 2002. Прил. № 4. С. 104–106.
14. Бохан Н.А., Аболонин А.Ф., Крылов Е.Н. и др. Сравнительная эффективность препарата “Пропротен-100” при лечении больных алкоголизмом на этапе формирования терапевтической ремиссии // Бюл. экспер. биол. 2003. Прил. № 1. С. 91–96.
15. Бурлакова Е.Б., Конрадова А.А., Мальцева Е.Л. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов // Хим. физика. 2003. Т. 22. № 2.
16. Бурлакова Е.Б. Эффект сверхмалых доз // Вестник РАН. 1994. Т. 64. № 5. С. 425.
17. Ванчакова Н.П., Попов А.П. Тенотен в терапии тревожных расстройств у пациентов с гипертонической болезнью и ИБС // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 91–93.
18. Ветлугина Т.П., Иванова С.А., Бохан Н.А. и др. Влияние препаратов анар и пропротен-100 на систему иммунитета больных опийной наркоманией и алкоголизмом // Актуальные вопросы психиатрии и наркологии. Томск. 2003. Вып.11. С. 156–163.
19. 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. экспер. биол. 2002. Прил. № 4. С. 38–39.
20. Воронина Т.А., Белопольская М.В., Хейфец И.А. и др. Исследование бипатического эффекта галоперидола // Бюл. экспер. биол. 2008. Т. 145, № 5. С. 558–560.

21. Воронина Т.А., Белопольская М.В., Хейфец И.А. и др. Действие сверхмалых доз антител к S-100 при нарушении когнитивных функций, эмоционального и неврологического статусов в условиях экспериментальной модели болезни Альцгеймера // Бюл. экспер. биол. 2009. Т.148, № 8. Прил. С. 174–176.
22. Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Бородавкина М.В. и др. Ноотропный и антиамнестический эффекты тенотена детского у неполовозрелых крысят // Бюл. экспер. биол. 2009. Т.148, № 8. Прил. С. 164–166.
23. Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Сергеева С.А. и др. Анксиолитический эффект “Пропротена” в условиях наказуемого и ненаказуемого поведения // Бюл. экспер. биол. 2003. Прил. № 1. С. 31–33.
24. Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Сергеева С.А. и др. ГАМКергическая система в реализации анксиолитического действия “Пропротена”: экспериментальное исследование // Бюл. экспер. биол. 2003. Прил. № 1. С. 37–39.
25. Воронина Т.А., Хейфец И.А., Дугина Ю.Л. и др. Изучение эффектов препарата сверхмалых доз антител к S-100 в условиях экспериментальной модели геморрагического инсульта // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 170–173.
26. Воронина Т.А., Хейфец И.А., Молодавкин Г.М. и др. Антиагрессивная активность антител к белку S-100 в сверхмалых дозах // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 167–169.
27. Гамидов С.И., Мазо Е.Б., Гасанов Р.В. и др. Профилактика эректильной дисфункции у больных с метаболическим синдромом // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 67–70.
28. Гофман А.Г., Пятницкая И.Н., Валентик Ю.В. и др. Препарат “Пропротен-100” в купировании алкогольного абстинентного синдрома // Бюл. экспер. биол. 2003. Прил. № 1. С. 86–90.
29. Гудков А.В. Опыт длительного применения афалы при доброкачественной гиперплазии предстательной железы // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 57–60.
30. Гурвич А.Г. Теория биологического поля. М.: Советская наука, 1944.
31. Дума С.А., Шишкин С.В. Тенотен в лечении больных с умеренными когнитивными расстройствами // Бюл. экспер. биол. 2009. Т.148. Прил. № 8. С. 103–106.
32. Дыгай А.М., Жданов В.В., Удут Е.В. и др. Специфическая активность препарата сверхмалых доз антител к эритропоэтину (“Поэтам”) в сравнении с рекомбинантным эритропоэтином // Бюл. экспер. биол. и мед. Т. 142, № 9. 2006. С. 289–293.
33. Ермакова Н.Н., Жданов В.В., Дыгай А.М. и др. Механизмы влияния сверхмалых доз антител к гранулоцитарному колониестимулирующему фактору на восстановление поврежденной ткани поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете // Бюл. экспер. биол. Прил. № 8. 2009. С. 190–194.
34. Жавберт Е.С., Качанова М.В., Тарасов С.А. и др. Оценка эффективности и безопасности совместного приема импазы и нитратов у больных с ИБС, страдающих эректильной дисфункцией // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 74–75.
35. Зилов В.Г., Судаков К.В., Эпштейн О.И. Элементы информационной биологии и медицины. М.: МГУЛ. 2001. 248 с.
36. Зуйкова И.Н., Васильев А.Н., Шульженко А.Е. Эффективность анаферона в комплексной терапии генитального герпеса // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 45–49.
37. Ибишев Х.С. Эффективность комбинированной терапии импазы и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа в профилактике посттравматической эректильной дисфункции. // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 71–73.
38. Козловская Л.В., Мухин Н.А., Рамеев В.В. и др. Потенцированные антитела к фактору некроза опухоли-альфа в лечении больных ревматоидным артритом // Бюл. экспер. биол. 2003. Прил. № 1. С. 68–71.
39. Кондратьева Е.И., Матвеева Л.А., Шемякина Т.А. и др. Опыт применения препарата анаферон детский в профилактике острых респираторно-вирусных инфекций у детей дошкольного возраста // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 13–17.
40. Крылов Е.Н. Психотропная активность препарата “Пропротен-100” // Бюл. экспер. биол. 2003. Прил. № 1. С. 97–101.
41. Крылова С.Г., Зуева Е.П., Разина Т.Г. и др. Противовозвращенные свойства сверхмалых доз антител к гистамину в эксперименте // Бюл. экспер. биол. 2002. Прил. № 4. С. 92–94.
42. Крылова С.Г., Разина Т.Г., Зуева Е.П. и др. Анальгезирующая и противовоспалительная активность антител к гистамину в эксперименте // Бюл. экспер. биол. 2002. Прил. № 4. С. 95–97.
43. Крылова С.Г., Фомина Т.И., Зуева Е.П. и др. Влияние сверхмалых доз антител к гистамину на развитие хронического язвенного процесса в желудке у животных // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 177–180.

44. Кудин М.В., Тарасов С.А., Качанова М.В. и др. Анаферон детский в профилактике ОРВИ у детей // Бюл. exper. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 27–30.
45. Кудрявцева И.В., Уколова Л.А., Чижов Н.Н. и др. Опыт применения артрофоона в лечении анкилозирующего спондилоартрита // Бюл. exper. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 113–116.
46. Кульчавеня Е.В. Эффективность афалы в комплексном лечении больных хроническим простатитом // Бюл. exper. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 64–66.
47. Ларенцова Л.И., Любимова Д.В., Фокина Т.Ю. и др. Применение тенотена и тенотена детского в качестве средства премедикации у взрослых и детей на амбулаторном стоматологическом приеме // Бюл. exper. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 88–90.
48. Маркель А.Л., Жавберт Е.С., Тарасов С.А. и др. Влияние импазы на сердечно-сосудистую систему // Бюл. exper. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 158–159.
49. Маркель А.Л., Кудряшова Д.Р., Мартюшев А.В. и др. Сверхмалые дозы антител к факторам, участвующим в регуляции сосудистого тонуса: результаты скрининга гипотензивной активности // Бюл. exper. биол. 2002. Прил. № 4. С. 64–66.
50. Медведева Н.А., Артемьева М.М., Хейфец И.А. и др. Экспериментальное изучение гипотензивного действия кардоса у крыс с наследственной гипертензией // Бюл. exper. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 160–163.
51. Мещеряков А.Ф. Антидепрессивные свойства антител к серотонину, к мозгоспецифическому белку S100 и к пептиду D-сна // Бюл. exper. биол. 2002. Прил. № 4. С. 25–28.
52. Молочкина Е.М., Озерова И.Б., Бурлакова Е.Б. Терапевтические и сверхмалые дозы феназепамы: влияние на уровень продуктов ПОЛ и активность ацетилхолинэстеразы мембран головного мозга мышей *in vitro* // Бюл. exper. биол. 2003. Прил. № 1. С. 48–50.
53. Мягкова М.А., Абраменко Т.В., Панченко О.Н. и др. Сверхмалые дозы антител к пептиду дельта-сна: изучение действия в иммуноферментном анализе // Бюл. exper. биол. 2003. Прил. № 1. С. 10–12.
54. Неймарк А.И., Алиев Р.Т., Музалевская Н.И. и др. Использование импазы в лечении эректильной дисфункции у пациентов с гипертонической болезнью и ИБС // Бюл. exper. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 76–79.
55. Никольская И.Н., Гусева И.А., Близневская Е.В. и др. Клинические эффекты противотревожного препарата тенотен в комплексной терапии гипертонической болезни // Бюл. exper. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 94–96.
56. Образцова Е.В., Осидак Л.В., Головачева Е.Г. и др. Интерфероновый статус у детей при острых респираторных инфекциях. Интерферонотерапия // Бюл. exper. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 22–26.
57. Осадчук А.М., Осадчук М.А. Артрофоон – альтернативный препарат в лечении неосложненных форм неспецифического язвенного колита // Бюл. exper. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 121–124.
58. Петров В.И., Бабаева А.Р., Солоденкова К.С. и др. Влияние комбинации антицитокиновых препаратов анаферона и артрофоона на иммунное воспаление при ревматоидном артрите // Бюл. exper. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 128–131.
59. Петров В.И., Бабаева А.Р., Черевкова Е.В. и др. Эффективность и безопасность длительного применения артрофоона при ревматоидном артрите // Бюл. exper. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 125–127.
60. Петров В.И., Бабаева А.Р., Черевкова Е.В. и др. Сверхмалые дозы антител к фактору некроза опухоли-альфа (препарат “Артрофоон”): эффективность при лечении больных ревматоидным артритом // Бюл. exper. биол. 2003. Прил. № 1. С. 72–76.
61. Петров В.И., Векельян А.С., Мартюшев А.В. и др. Препараты “Импаза” и силденафил: сравнительное исследование клинической эффективности у пациентов с эректильной дисфункцией // Бюл. exper. биол. 2003. Прил. № 1. С. 65–67.
62. Петров В.И., Иваненко В.В., Давыдова Н.А. и др. Влияние сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту AT1-рецептора ангиотензина II (Кардоса) на течение хронической сердечной недостаточности // Серд. недост. 2007. Т. 8. № 4. (42). С. 175–177.
63. Петров В.И., Недогода С.В., Эпштейн О.И. и др. Применение сверхмалых доз антител к С-концевому фрагменту AT1 рецептора ангиотензина II (кардос) в терапии артериальной гипертензии // Бюл. exper. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 80–82.
64. Петров В.И., Эпштейн О.И., Сергеева С.А. и др. Фармакодинамика препарата кардос в виде монотерапии и в комбинации с гипотиазидом и эналаприлом при артериальной гипертензии I–II степени // Бюл. exper. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 83–84.

65. Петров С.И., Эпштейн О.И. Потенцированные растворы: влияние на сигнал ртути (II) в инверсионной вольтамперометрии // Бюл. экспер. биол. 2003. Прил. № 1. С. 6–9.
66. Пешехонова Л.К., Чернов Ю.Н., Барсукова Н.А. и др. Изучение клинической эффективности и переносимости препарата артрофон у больных ревматоидным артритом с остеопеническим синдромом // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 107–108.
67. Покровский М.В., Кочкаров В.И., Покровская Т.Г. и др. Сравнительное изучение потенциальных эндотелипротекторов и препарата импаза при моделировании дефицита оксида азота // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 154–157.
68. Савельева К.В., Качанова М.В., Павлов В.Н. и др. Клиническое исследование эффективности и безопасности афалы у пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 54–56.
69. Симаненков В.И., Порошина Е.Г., Тихонов С.В. Применение препарата тенотен в комплексной терапии гипомоторных дискинезий желчевыводящих путей // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 97–99.
70. Сотникова Л.С., Жданов В.В., Удут В.В. и др. Состояние вегетативной нервной системы при применении препарата позтам для лечения анемии тяжелой степени вследствие дисфункциональных маточных кровотечений // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 148, Прил. № 8. С. 148–150.
71. Сотникова Л.С., Шевцова Н.М., Шерстобоев Е.Ю. и др. Комплексное применение препаратов сверхмалых доз антител при лечении анемии вследствие маточных кровотечений пубертатного периода // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 144–147.
72. Ставрова Л.А., Зюзьков Г.Н., Симанина Е.В. и др. Гемостимулирующие свойства препарата сверхмалых доз антител к фактору стволовой клетки при цитостатической миелосупрессии // Бюл. экспер. биол. Прил. № 8. 2009. С. 198–201.
73. Судаков К.В. Голографический принцип системной организации процессов жизнедеятельности // Успехи физиологич. наук. 1997. Т. 28. № 4. С. 3–32.
74. Тагирова Р.Р., Тимошенко А.Х., Гайнутдинов Х.Л. и др. Предшественник серотонина 5-окситриптофан нарушает протекторный эффект малых доз антител к белку S-100B при формировании долговременной сенситизации // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 202–204.
75. Тараканов А.В., Луспикаян С.Х. Влияние артрофона на показатели эндогенной интоксикации и активность миелопероксидазы в лейкоцитах больных перитонитом в послеоперационном периоде // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 148, Прил. № 8. С. 132–135.
76. Тарасов С.А., Качанова М.В., Жавберт Е.С. и др. Применение сверхмалых доз антител к интерферону- γ в комплексной терапии бактериальных инфекций и профилактике бактериальных осложнений // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 43–44.
77. Тарасов С.А., Машкина М.В., Акиндинова Ю.О. и др. Разработка иммуоферментного анализа для количественного определения естественных аутоантител – потенциальной эндогенной мишени влияния сверхмалых доз антител // Иммунофизиология. Естественный аутоиммунитет в норме и патологии / ред. Полетаев А.Б. и Данилова А.Н. М., 2008. С. 203–205.
78. Тимченко В.Н., Павлова Е.Б., Чернова Т.М. и др. Оценка эффективности и безопасности анаферона детского при лечении ветряной оспы у детей // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 39–42.
79. Титкова А.М., Пан И.Р., Эпштейн О.И. Потенцированные антитела к мозгоспецифическому белку S100: влияние на систему биогенных моноаминов и интенсивность ПОЛ у крыс в условиях алкоголизации // Бюл. экспер. биол. 2003. Прил. № 1. С. 28–30.
80. Титкова А.М., Харитоновна С.М., Пан И.Р. и др. Потенцированные антитела к морфину: влияние на систему биогенных моноаминов и интенсивность ПОЛ у хронически морфинизированных крыс // Бюл. экспер. биол. 2003. Прил. № 1. С. 48–50.
81. Титкова А.М., Эпштейн О.И. Влияние препаратов потенцированного этанола на содержание биогенных моноаминов и метаболизм этанола в тканях крыс в условиях алкоголизации // Бюл. экспер. биол. 2002. Прил. № 4. С. 40–42.
82. Тихомирова О.В., Раздьяконова И.В., Бехтерева М.К. и др. Клинико-иммунологическая эффективность препарата анаферон детский при калицивирусной инфекции у детей // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 35–38.
83. Ткачук В.Н. Применение афалы в лечении хронического абактериального простатита // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 61–63.
84. Толстикова Т.Г., Жукова Н.А., Сорокина И.В. и др. Противоязвенная активность препаратов сверхмалых доз антител на модели хронической язвы у крыс // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 181–183.

85. Хейфец И.А., Спасов А.А., Воронкова М.П. и др. Изучение гипогликемической активности субетты и росиглитазона на модели стрептозотоцинового диабета у крыс // Бюл. экспер. биол. 2012. Т. 153, № 1. С. 62–64.
86. Хитров Н.А. Использование артрофоона в лечении поражений параартикулярного аппарата // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 148. Прил. № 8. С. 117–120.
87. Шерстобоев Е.Ю., Масная Н.В., Чуринов А.А. и др. Иммунотропные эффекты потенцированных антител к интерферону-гамма человека // Бюл. экспер. биол. 2002. Прил. № 4. С. 79–82.
88. Эпштейн О.И. Концептуальная модель эволюции системной адаптации // Рукопись депонирована в Российском авторском обществе, № 1686 от 30 сентября 1996. 9 с.
89. Эпштейн О.И. Релиз-активность – от феномена до создания новых лекарственных средств // Бюл. экспер. биол. 2012. Т. 154, № 7. С. 62–67.
90. Эпштейн О.И. Сверхмалые дозы (история одного исследования). М.: Издательство РАМН. 2008. 336 с.
91. Эпштейн О.И. Способ определения выраженности модифицирующей активности, ассоциированной с носителем. Заявка на патент РФ. Дата поступления 18.03.2013. Регистрационный номер 2013111961.
92. Эпштейн О.И. Способ определения выраженности модифицирующей активности, ассоциированной с носителем. Заявка на патент РФ. Дата поступления 18.03.2013. Регистрационный номер 2013111962.
93. Эпштейн О.И., Береговой Н.А., Панкова Т.М. и др. Сверхмалые дозы антител: закономерности действия *in vitro* при бипатическом введении на модели длительной посттетанической потенциации // Бюл. экспер. биол. 2003. Прил. № 1. С. 20–23.
94. Эпштейн О.И., Береговой Н. А., Сорокина Н.С. и др. Влияние различных разведений потенцированных антител к мозгоспецифическому белку S-100 на динамику посттетанической потенции в переживающих срезах гиппокампа // Бюл. экспер. биол. 1999. Т. 127, № 3. С. 317–320.
95. Эпштейн О. И., Воробьева Т.М., Берченко О.Г. и др. Информационно-онтологические модели адаптации. Монография (ред. Эпштейн О.И.). М: ИМПЭ. 1997. 166 с.
96. Эпштейн О.И., Воронина Т.А., Молодавкин Г.М. и др. Исследование бипатического эффекта феназепамы // Бюл. экспер. биол. 2007. Т. 144, № 10. С. 417–419.
97. Эпштейн О.И., Жданов В.В., Ставрова Л.А. и др. Гемостимулирующие свойства сверхмалых доз антител к эритропоэтину // Бюл. экспер. биол.– Прил. 3. 2001. С. 40–42.
98. Эпштейн О.И., Ковалева В.Л., Зак М.С. Противокашлевая активность препарата анар // Бюл. экспер. биол. 2002. Прил. № 4. С. 109–111.
99. Эпштейн О.И., Ковалева В.Л., Зак М.С. и др. Сверхмалые дозы антител к медиаторам воспаления: противокашлевые свойства антител к брадикинину, гистамину и серотонину // Бюл. экспер. биол. 2003. Прил. № 1. С. 61–64.
100. Эпштейн О.И., Мартюшев А.В., Кудряшова Д.Р. и др. Потенцированные антитела к ангиотензину II и его AT1-рецепторам: изучение гипотензивного эффекта // Бюл. экспер. биол. 2002. Прил. № 4. С. 69–72.
101. Эпштейн О.И., Молодавкин Г.М., Воронина Т.А. и др. Антидепрессивные свойства пропротена и амитриптилина: сравнительное экспериментальное исследование // Бюл. экспер. биол. 2003. Прил. № 1. С. 34–36.
102. Эпштейн О.И., Штарк М.Б., Дыгай А.М. и др. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций. М.: Издательство РАМН, 2005, 226 с.³
103. Эпштейн О.И., Шерстобоев Е.Ю., Мартюшев-Поклад А.В. и др. Дозозависимость эффектов и специфичность действия сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам // Бюл. экспер. биол. 2004. Т. 137, № 5. С. 527–529.
104. Эрман Е.С., Осидак Л.В., Суховецкая В.Ф. и др. Эффективность индуктора интерферона препарата анаферон детский в профилактике острых респираторных инфекций у часто болеющих детей // Бюл. экспер. биол. 2009. Т. 148, Прил. № 8. С. 18–21.
105. Эртузун И.А. Механизмы анксиолитического и антидепрессантного действия тенотена (Экспериментальное исследование) // Автореф. дисс. на соиск. уч. степ. канд. биол. наук. Томск. 2012. 23 с.
106. Andrianov V.V., Epstein O.I., Gainutdinova T.Kh. et al. Antibodies to calcium-binding S100B protein block the condition of long-term sensitization in the terrestrial snail // Pharmacol. Biochem. Behav. 2009. V. 94. N 1. P. 37–42.

³Премия Правительства РФ в области науки и техники за 2005 год.

107. *Burnet F.M.* The integrity of the body: a discussion of modern immunological ideas. Cambridge, Harvard University Press, 1962, 189 P.
108. *Castagné V., Lemaire M., Kheifets I. et al.* Antibodies to S100 proteins have anxiolytic-like activity at ultra-low doses in the adult rat // *J. Pharm. Pharmacol.* 2008. V. 60. № 3. P. 309–316.
109. *Chu X., Agmo A.* Sexual incentive motivation in old male rats: The effects of sildenafil and a compound (Impaza) stimulating endothelial NO synthase // *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2008. V. 89. P. 209–217.
110. *Chu X., Zhavbert E.S., Dugina J.L. et al.* Sildenafil and a Compound Stimulating Endothelial NO Synthase Modify Sexual Incentive Motivation and Copulatory Behavior in Male Wistar and Fisher 344 Rats. // *J. Sex Med.* 2008. Vol. 5. P. 2085–2099.
111. *Coles P.* Benveniste controversy rages on in the French press. // *Nature.* V. 334. N 6181. P. 372–373.
112. *Davenas E., Beauvais F., Amara J. et al.* Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE // *Nature.* 1988. V. 333. N 6176. P. 816–818.
113. *Dugina J.L., Petrov V.I., Babayeva A.R. et al.* A randomized, open-label, comparative, 6-month trial of oral ultra-low doses of antibodies to tumor necrosis factor- α and diclofenac in rheumatoid arthritis // *Int. J. Tissue React.* 2005. V. XXVII (1). P. 15–21.
114. *Epshtein O.I.* A combination pharmaceutical composition and methods of treating diabetes and metabolic disorders. International Application No PCT/IB2011/002177. International Filing Date 15.07.2011. Pub. No. WO/2012/010966. Publication Date: 26.01.2012. Priority Date: 2010130348RU 21.07.2010.
115. *Epstein O.I., Pavlov I.F., Shtark M.B.* Improvement of Memory by Means of Ultra-Low Doses of Antibodies to S-100 Antigen // *eCAM.* 2006. V. 3(4). P. 541–545.
116. *Epstein O.I., Beregovoy N.A., Starostina M.V. et al.* Membrane and synaptic effects of anti-S-100 are prevented by the same antibodies in low concentrations // *Front. Biosci.* 2003. V. 8. P. 79–84.
117. *Epstein O.I., Zapara T.A., Simonova O.G. et al.* Plasticity of neuronal responses induced by low concentrations of exogenous ligands affecting cellular calcium stores // *Front. Biosci.* 2004. V. 9. P. 809–815.
118. *Ernst E.* A systematic review of systematic reviews of homeopathy // *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2002. V. 54. № 6. P. 577–582.
119. *Gabor D.* A new microscopic principle // *Nature.* 2012. V. 161. P. 777–778.
120. *Lisachev P.D., Sokolova O.O., Pustylnyak O.O. et al.* 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 // *Cardiovasc. Psychiatry Neurol.* 2010. V. 2010. ID 720958, 6 pages.
121. *Pribram K.H.* Languages of the brain: Experimental paradoxes and principles in neuropsychology. Englewood Cliffs, N. J.: Prentice-Hall, 1971, 432 pp.
122. *Pustylnyak V.O., Lisachev P.D., Epstein O.I. et al.* Regulation of S100B gene in rat hippocampal CA1 during long term potentiation // *Brain Res.* 2011. V. 1394. P. 33–39.
123. Scientific Framework of Homeopathy: Evidence Based Homeopathy // Revised edition after 66th LMHI Congress, December 2011 (New Delhi, India), 2012, 63 pp.
124. *Shoenfeld Y., Isenberg D.A.* Natural autoantibodies: their physiological role and regulatory significance. // Boca Raton, CRC Press, 1993.
125. *Tarasov S.A., Zarubaev V.V., Gorbunov E.A. et al.* Activity of ultra-low doses of antibodies to gamma-interferon against lethal influenza A (H1N1)2009 virus infection in mice // *Antiviral Res.* 2012. V. 93. № 2. P. 219–224.
126. *Voronina T.A., Sergeeva S.A., Martyushev-Poklad A.V. et al.* Antibodies to S-100 Protein in Anxiety – Depressive Disorders in Experimental and clinical Conditions. // *Animal Models in Biological Psychiatry.* Ed. Allan V. Kalueff. Nova Science Publishers, Inc. 2006. P. 137–152.
127. *Witkop B.* Paul Ehrlich and His Magic Bullets—Revisited // *P. Am. Philos. Soc.* 1999. V. 143. № 4. P. 540–557.
128. *Chu X., Zhavbert E.S., Dugina J.L. et al.* Effects of chronic treatment with the eNOS stimulator Impaza on penis length and sexual behaviors in rats with a high baseline of sexual activity // *Int. J. of Impotence res.* 2013. P. 1–6.
129. *Nicolt J., Gorburov E., Iarasov S. et al.* Subcutaneous treatment increases adiponectin secretion by mature human adipocytes in vitro. *Int. J. Endocrinol.* 2013.

Поступила в редакцию
20.02.2013 г.

THE PHENOMENON OF RELEASE ACTIVITY AND THE HYPOTHESIS OF “SPATIAL” HOMEOSTASIS

O. I. Epstein

Research and Production Company Materia Medica Holding, Moscow

When analyzing the technology of multiple sequential reductions in concentration of parent substance we have discovered a novel physical phenomenon. It was shown that dilutions of parent substance prepared using this technology have one common peculiarity – they are capable to exert direct modifying effect on parent substance altering spatial structure of parent substance and consequently its physical, chemical and biological properties. Technologically processed dilutions also exert activity when they do not contain molecules of parent substance.

We have defined a newly revealed modifying activity manifested in the process of multiple sequential reductions in concentrations and associated with vehicle as release-activity while the drugs exerting modifying activity we have called release-active drugs.

Having analyzed the effects of a drug in the whole range of doses – toxic, therapeutic, low doses as well as release-active form of a drug we came to a conclusion that there were supramolecular spatial matrices with the structure, which was identical to the one of a certain substance, and combines body molecules into semantic molecular assemblies.

All biological systems unlike nonliving nature have dual structure – both individual and specific ones. Enhancement in any body spatial complexity is its key feature from the point of view of evolution development; that is why all processes – both normal physiologic and pathologic ones – shall comply with superiority of preservation of a body spatial structure hierarchy (hypothesis of spatial homeostasis).

Key words: release activity, dual individual and specific spatial structure of biological system, sense molecular assemblies, hypothesis of homeostasis in spatial structures, bipathy (combined) drug administration, homeopathic drugs.

