

ЭТАПЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ПРИМЕНЕНИЯ ВЫСОКИХ РАЗВЕДЕНИЙ ВЕЩЕСТВ

О.И. Эпштейн

Научно-производственная фирма «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» (г. Москва)

Stages of investigation and application of high dilutions of substances

O.I. Epstein

«Materia Medica Holding» (Moscow, Russia)

РЕЗЮМЕ

В истории исследования и терапевтического использования «высоких разведений» можно условно выделить три этапа: гомеопатический, феноменологический и таргетный.

На первом этапе «высокие разведения» препаратов апробировали на здоровых добровольцах с целью вызвать индивидуальные реакции, что не позволяло гомеопатии быть включенной в доказательную медицину, предполагающую лечение всей популяции больных.

Второй этап характеризовался накоплением данных о способности «высоких разведений» вызывать физиологический ответ организма, в том числе на молекулярно-клеточном уровне.

Вероятно, третий этап – это этап таргетного применения: было установлено свойство «высоких разведений» – их способность оказывать модифицирующее влияние на исходное вещество. Это позволило по-новому взглянуть на проблему «высоких разведений»: в процессе их приготовления происходит не усиление (потенцирование) свойств исходного вещества, не уменьшение его концентрации, а появление нового качества (свойств). Чтобы подчеркнуть роль технологии в появлении новой искусственно полученной активности был предложен термин «релиз-активность».

Эксперты регуляторных агентств (MHRA, EMA и FDA) сделали заключение о возможности регистрации данных препаратов в качестве фармакологических лекарственных препаратов.

Таким образом, «высокие разведения» могут вызывать воспроизводимые физиологические реакции, что позволяет использовать их в качестве таргетных лекарственных средств в рамках доказательной медицины, или применять для индивидуальной терапии как гомеопатические препараты – с целью трансформировать физиологический ответ на введение препарата в атипическую (гиперергическую) реакцию.

Ключевые слова: гомеопатия, высокие разведения, сверхмалые дозы, гомеопатические дозы, релиз-активность, релиз-активные разведения, антитела, таргетные препараты.

RESUME

There are three stages in research and therapeutic use of «high dilutions»: homeopathic, phenomenological and target-specific.

Initially, «high dilutions» were tested in healthy volunteers to induce individual reactions, which allowed investigating related clinical signs and detecting phenotypic markers in the respondents. Homeopathic medicine can only be indicated for patient with high individual sensitivity thereto setting homeopathy aside from evidence-based medicine intended to treat an entire patient population.

Next stage provided data accumulated mainly in the 1970-80s: «high dilutions» containing no molecules of the original substance can induce physiological response of the organism on the molecular-cellular level.

The third stage is the one of targeted application: in 1996 «high dilutions» were found to have a fundamental property – the ability to modify the original substance. This allowed taking a fresh eye: during «high dilutions» preparation, there is no strengthening (potentiation) of the initial substance's properties or its concentration decreasing, but the appearance of a new quality (properties). This was termed «released-activity» to emphasize the role of the technology in emerging of a novel artificial activity.

Experimental and clinical research resulted in a new type of targeted drugs. After scientific advisory meetings, experts at major regulatory agencies (MHRA, EMA, FDA) have agreed that such drugs can be authorized as pharmacological (non-homeopathic) products.

Therefore, «high dilutions» can induce reproducible physiological reactions allowing their use as targeted drugs within the evidence-based medicine framework and also as homeopathic drugs for individual therapy – aimed at converting the physiological response to them into an atypical (hyperergic) reaction.

Keywords: homeopathy, high dilutions, ultralow doses, homeopathic doses, released activity, released-active dilutions, antibodies, targeted drugs.

Технология многократного разведения исходного вещества, предложенная примерно 230 лет назад немецким врачом и исследователем С. Ганеманом, традиционно воспринимается как процесс уменьшения количества исходного вещества – вплоть до условных, мнимых концентраций, обозначаемых терминами «малая или сверхмалая дозы», «высокое или сверхвысокое разведения».

В 1996 году мы впервые установили, что «высокие разведения» отличаются от исходного вещества прежде всего не количественно, а качественно: в них появляется отсутствующая в исходном веществе модифицирующая активность, которую мы рассматриваем как техногенную, и о которой мы расскажем далее.

В связи с этим мы предлагаем разделить проблему «малых доз» на две – физическую и биологическую.

Физическая состоит в том, что технологическая обработка растворителя (очищенной воды или водно-спиртовой смеси) путем его последовательного многократного разведения приводит к появлению в растворителе новых физико-химических и биологических свойств.

Биологическая проблема состоит в том, что биологические системы особым образом отвечают на препараты с техногенной активностью. В связи с высокой чувствительностью организма к слабым воздействиям исторически вначале были выявлены биологические свойства ультравысоких разведений (С. Ганеман, 1796), а затем – их физико-химические особенности.

Анализ результатов научных исследований, в том числе собственных, и опыта гомеопатии позволяет разделить реакции организма на «высокие разведения» на общие – физиологические и частные – атипичные реакции индивидуальной чувствительности, а историю их исследования и терапевтического использования – на три этапа:

1. Гомеопатический этап, прошедший под знаком практического применения «высоких разведений» в качестве индивидуальной терапии. С современных позиций в гомеопатии используются индивидуальные реакции на «малые дозы»; их отличительная черта – специфический характер действия.

2. Феноменологический этап – период накопления данных о способности «высоких разведений» оказывать разные физиологические и физико-химические эффекты. Так как действие «малых доз» схоже с действием исходного вещества в редуцированном виде, были

предложены различные гипотезы, объясняющие каким образом в «высоких разведениях» сохраняются молекулы исходного вещества.

3. Таргетный этап – у «высоких разведений» были выявлены модифицирующие свойства, отсутствующие у исходного вещества; показано, что данные свойства являются основой биологического действия «высоких разведений». В связи с этим кардинально изменился подход к проблеме. Главный теоретический вопрос данного этапа, каким образом в «высоких разведениях» появляются новые, отсутствующие в исходном веществе свойства? Открытие модифицирующего действия «высоких разведений» позволило использовать их для направленного (таргетного) действия, как это принято в современной фармакологии. Были исследованы молекулярные механизмы фармакодинамического действия высокоразбавленных препаратов и разработаны аналитические методики определения их активности.

Остановимся кратко на каждом из этапов.

I. ГОМЕОПАТИЧЕСКИЙ ЭТАП

Великим немецким ученым С. Ганеманом, по сути, сделано не одно, а два практически важных открытия: 1) предложена технология обработки исходного вещества в виде последовательного уменьшения его концентрации путем разведения или тритурирования, приводящая, как стало ясно сравнительно недавно, к появлению в высокоразбавленных продуктах новых позитивных (техногенных) свойств; 2) предложен частный случай лечебного применения препаратов в «высоких разведениях», основанный на применении атипичных индивидуальных реакций, вызываемых «малыми дозами» – гомеопатическая терапия.

Ганеману удалось совершить совершенно очевидный для своего времени терапевтический прорыв, который обусловлен тем, что он впервые за весь период существования медицины начал целенаправленно клинически изучать лекарственные препараты (в высокоразбавленном виде) – гомеопатический прувинг, который в отличие от современных канонов осуществлялся только на здоровых добровольцах. Клинические испытания «малых доз» различных веществ позволили Ганеману сделать несколько важных наблюдений: а) клинически значимые симптомы – реакции на определенный препарат появляются только у лиц с высокой индивидуальной чувствительностью к нему; б) реакции на препарат всегда специ-

фичны и представляют собой редуцированную картину интоксикации этим же препаратом, но в токсических дозах. В связи с этим в описание препаратов, используемых в гомеопатии, кроме клинических симптомов, выявленных при проведении прувинга, включаются также сведения из других источников о токсичности исходного вещества; в) чувствительные к препарату пациенты – респондеры имеют общие конституционально-личностные черты и, что наиболее важно, схожие *фенотипические* маркеры индивидуальной чувствительности.

Уже на основании первых клинических наблюдений Ганеман предложил основы гомеопатической терапии – так называемый принцип подобия, базирующийся на двух положениях: 1) использовать клинические проявления индивидуальных реакций здоровых добровольцев на препарат в «высоком разведении» как симптомы-мишени для применения данного препарата у больных; 2) назначать высокоразбавленные препараты лицам с высокой индивидуальной чувствительностью к ним (фенотипическое определение индивидуальной чувствительности).

Современной медицине известны несколько экспериментально вызванных вариантов реакций гиперчувствительности немедленного и замедленного типа. Их общая особенность – неспецифический (типовой) характер ответа. Также типовой характер носят индивидуальные реакции, наблюдаемые в повседневной клинической практике: на большое число используемых фармакологических препаратов при наличии индивидуальной чувствительности пациенты отвечают гиперергическими реакциями в виде анафилактического шока или отека Квинке. Индивидуальные аллергические реакции на огромное множество антигенов также ограничены только несколькими видами клинических проявлений. Индивидуальные реакции на обычные (не подвергнутые процедуре многократного разведения) вещества носят защитный характер; в их основе лежит стремление организма не допустить полноценное взаимодействие с теми или иными антигенами при наличии индивидуальной чувствительности к ним. Вероятно, высокоразбавленные препараты более безопасны для организма и, вследствие этого, индивидуальные реакции на них носят специфический характер.

На сегодняшний день в многочисленных исследованиях продемонстрирована способность

«высоких разведений» вызывать различные физиологические эффекты, в том числе на молекулярном и клеточном уровне; установлены их особенности. В 18 веке Ганеман, естественно, не мог знать о молекулярных механизмах действия «высоких разведений», но в силу гениальной врачебной наблюдательности и интуиции смог предложить единственно возможный для своего времени вариант их применения – индивидуальную гомеопатическую терапию [1]. Гомеопатия граничит с искусством, так как врач-гомеопат должен для достижения терапевтического действия не только правильно оценить симптомы заболевания, но и назначить гомеопатический препарат больным с высокой чувствительностью к нему. Только в этом случае произойдет усиление действия препарата через иммунологические механизмы индивидуальной чувствительности – трансформация достаточно слабого физиологического действия на молекулярном уровне в системный гиперергический (клинически значимый) ответ, что значительно ограничивает применение гомеопатического метода.

В связи с тем, что гиперергический ответ является реакцией всего организма, гомеопатическая терапия носит холистический характер, что является главным преимуществом данного направления.

Индивидуальная и симптоматическая по своей сути гомеопатическая терапия априори не может быть интегрирована в современную систему доказательной медицины, в основе которой лежат два несовместимых с гомеопатией принципа: нозологический подход к терапии, а также подтверждение эффективности и безопасности лечения в клинических исследованиях на всей популяции больных с определенным заболеванием.

Гомеопатия – щадящая холистическая терапия – должна не противопоставляться современной доказательной патогенетической фармакотерапии, а рационально дополнять ее, особенно при лечении хронических заболеваний.

В силу исторических причин, гомеопатия оказалась в изоляции от современной науки. Гомеопаты не могли знать о физиологических (негомеопатических) молекулярно-клеточных эффектах «высоких разведений», а представители естественных наук в большинстве случаев не считали возможным изучать «высокие разведения», так как они не содержат молекул исходного вещества или содержат их в умозри-

тельно малых количествах, а значит априори являются плацебо. Поэтому, начиная с опытов Лили Колиско [2], изучавшей действие «высоких разведений» различных солей на рост растений, любые сообщения о биологических эффектах высокоразбавленных препаратов входили в противоречие как с гомеопатической доктриной (невозможность появления какого-либо эффекта без соблюдения принципа подобия), так и с естественнонаучным рациональным подходом (невозможность появления какого-либо эффекта, если препарат не содержит молекул исходного вещества).

II. ФЕНОМЕНОЛОГИЧЕСКИЙ ЭТАП

Феноменологический этап исследования «высоких разведений» начался, пожалуй, с «моды» по изучению их дезинтоксигирующих свойств: неоднократно была продемонстрирована способность «высоких разведений» тяжелых металлов уменьшать последствия их токсического действия [3-6]. Подавляющее большинство случаев «негомеопатического» изучения «высоких разведений» проведено в 80-е и 90-е годы прошлого века: были накоплены данные о достаточно большом числе биологических или физико-химических эффектов «высоких разведений». Так как наличие таких эффектов противоречит основам фармакокинетики, были предложены различные «примиряющие» объяснения механизмов действия «малых доз». Чаще всего исследователи – биологи предполагали, что какое-то количество молекул исходного вещества могло сохраниться при приготовлении «высоких разведений» благодаря пристеночным механизмам или неравномерному распределению молекул в поверхностных и глубинных слоях растворителя, или же молекулы могли сохраняться в растворенных микропузырьках воздуха [7, 8]. Высказывались гипотезы, что даже небольшое количество сохранившихся в разведениях молекул способно через механизмы внутриклеточного усиления сигнала оказывать значимое действие; Л.А. Блюменфельд предложил [9], что усиление активности «высоких разведений» происходит через механизмы параметрического резонанса, что близко к популярному в гомеопатической литературе представлению о гормезисе.

Другим наиболее частым объяснением являлись предположения о способности растворителя сохранять свойства элиминированного из него вещества – гипотезы «памяти

воды», в основе которой лежат представления о структурированности воды (с использованием таких терминов, как кластеры, клатраты, неравновесность, хиральность, когерентные домены, диссипативные структуры, надмолекулярные ансамбли, наноассоциаты и др.), или, иными словами, наличие в растворителе материальной матрицы, несущей информацию о свойствах уже отсутствующего в разведении вещества [10–18]. Наличие признаков структурированности воды или других растворителей показана в довольно большом числе исследований физических или физико-химических свойств «высоких разведений» с применением различных аналитических методов (преимущественно спектральных) [19–24]. В зависимости от применяемых методов были обнаружены кластеры различных размеров. В основе образования кластеров большинство авторов видит перестройку водородных связей растворителя [25]. Некоторые исследователи предполагают, что кластеры предсуществуют в растворителе; другие, что они образуются при ступенчатом растворении исходного вещества. При этом было установлено, что не все растворители могут быть использованы для приготовления биологически активных препаратов [26]; не во всех образуются наноассоциаты [10]. Предполагается, что «высокие разведения» способны к дистанционному (по механизмам резонанса) взаимодействию с биологическими объектами, и возможны различные варианты такого взаимодействия. Одни авторы считают, что структурированные разведения, несущие информацию об элиминированном веществе, оказывают воздействие непосредственно на мишени данного вещества в организме; другие, что воздействие направлено на сложную, иерархически организованную внутреннюю водную среду организма [27–29].

Из ярких представителей феноменологического этапа исследования «высоких разведений», прежде всего, хочется отметить известных отечественных ученых, сумевших перешагнуть существующий в научной среде нигилизм к гомеопатии и «высоким разведениям» в целом – академиком фармаколога Н.П. Кравкова, физиолога И.П. Ашмарина, химика А.И. Коновалова.

Н.П. Кравков без малого сто лет назад на модели изолированного органа (уха) показал, что «высокие разведения» различных препаратов оказывают влияние на кровоток [30]. Наш современник известный физиолог И.П. Ашмарин

провел большую серию экспериментальных работ с различными биологически активными веществами в «высоких разведениях» и показал, что они способны вызывать определенные молекулярно-клеточные эффекты; высказал гипотезу о каскадных внутриклеточных механизмах усиления (амплификации) действия «малых доз» [31, 32]. Академик А.И. Коновалов с сотрудниками преимущественно с использованием метода динамического светорассеивания показал наличие в «высоких разведениях» наноразмерных молекулярных ансамблей; установил, что для их появления необходимо растворять исходное вещество в присутствии электромагнитного поля [10].

Большой интерес в научной среде вызвало появление в 1988 году публикация в журнале *Nature* статьи Жака Бенвенисте и соавторов, в которой они сообщили, что им удалось вызвать известный иммунологический феномен – дегрануляцию базофилов, воздействуя на них «высоким разведением» антител к иммуноглобулинам Е [33]. В дальнейшем в присутствии специально созданной комиссии результат не был воспроизведен, что вызвало бурную реакцию в научном мире и усилило настороженное отношение к «высоким разведениям» и гомеопатии [34]. Гомеопаты же, в свою очередь, выдвинули теорию злонамеренного заговора против них. В лабораторных условиях могут иметь место случаи, когда эксперимент не удается повторить как с традиционными дозами, так и с «высокими разведениями». Например, может измениться (уменьшиться) чувствительность к определенному разведению исследуемого препарата. В дальнейшем при замене разведения на другое эффект может вновь появиться, что коррелирует с наблюдениями Е.Б. Бурлаковой [35]. Поэтому мы предпочитаем для повышения стабильности результатов использовать смесь нескольких разведений. Воспроизведение результатов также зависит от вида применяемых носителей высокодозированных препаратов: твердые формы более стабильны, чем жидкие; водно-спиртовые смеси более стабильны, чем водные разведения. Еще одна особенность «малых доз» – чувствительность к ним организма гораздо выше, чем используемых в эксперименте отдельных биологических объектов, тканей или клеточных культур. Но главная причина заключается, вероятно, в особой направленности действия «высоких разведений». Их прямое – модифицирующее (на фоне исходно-

го вещества) действие воспроизводится гораздо лучше, чем вызванные ими «вторичные» молекулярно-клеточные эффекты.

Особое место в истории исследования «высоких разведений» занимают работы Е.Б. Бурлаковой, которая показала влияние разных препаратов в «высоких разведениях» на электрическую активность нейронов, перекисное окисление, другие физиологические процессы и предположила, что одним из механизмов чувствительности к «малым дозам» может являться функциональная перестройка активных центров ферментов [35, 36]. Являясь специалистом в области полей низкой интенсивности, Елена Борисовна не только выявила различные биологические эффекты высокодозированных препаратов, но и впервые выделила общие для «высоких разведений» и слабых полевых воздействий свойства:

- немонотонную, полимодальную зависимость «доза-эффект». В большинстве случаев максимумы активности наблюдаются в определенных интервалах доз, разделенных между собой так называемой «мертвой зоной»;

- изменение чувствительности (как правило, увеличение) биообъекта к действию разнообразных СМД («сверхмалых доз»);

- проявление кинетических парадоксов, а именно возможность уловить эффект СМД биологически активных веществ, когда в клетке или в организме имеется то же вещество в дозах на несколько порядков выше, а также влияние на рецептор вещества в дозах на порядки более низких, чем константы диссоциации комплекса лиганд-рецептор;

- зависимость «знака» эффекта от начальных характеристик объекта;

- «расслоение» свойств биологически активного вещества по мере уменьшения его концентраций, при котором еще сохраняется активность, но исчезают побочные эффекты».

Последнее свойство – «расслоение» эффектов «высоких разведений» на клиническом уровне – могут при прувинге наблюдать и гомеопаты (индивидуальные реакции воспроизводят в редуцированном виде картину интоксикации этим же препаратом, применяемым в токсических дозах).

III. ТАРГЕТНЫЙ ЭТАП

Как было отмечено выше, нами было установлено, что все «высокие разведения» отличаются от исходного вещества не столько количественно, сколько качественно: они об-

ладают общим свойством – модифицирующей активностью, отсутствующей у исходного вещества [37].

Модифицирующая активность была выявлена при исследовании разных фармакологических препаратов – преднизолона, диклофенака, галоперидола, циклофосфана и др. Каждый из препаратов вводился в эксперименте животным одновременно с «высоким разведением» этого же препарата, и в большинстве случаев «высокое разведение» усиливало фармакологическое действие препарата и уменьшало его токсичность [38–49].

Данные результаты свидетельствуют, что предложенная С. Ганеманом технология так называемого «потенцирования» приводит к появлению в растворителе новых свойств, отсутствующих в исходном веществе. Поэтому гомеопатическую технологию нельзя отождествлять с процессом разведения в его классическом понимании, так как, повторимся, продукты данной технологии отличаются от исходного вещества не количественно, а качественно. Вследствие этого их некорректно именовать «малыми дозами», так как доза – это часть вещества, обладающая теми же свойствами, а «высокие разведения» после технологической обработки являются отличным от исходного вещества материальным объектом.

В литературе принято условное разделение разведений на высокие, содержащие согласно числу Авогадро какое-либо количество исходного вещества, и сверхвысокие, «выходящие» за число Авогадро. Е.Б. Бурлакова, исходя из теоретической способности биологически активных веществ оказывать действие в концентрации 10^{-11} , 10^{-12} и даже в 10^{-13} М, считает эти концентрации «малыми» дозами, а концентрации 10^{-13} М и ниже – парадоксальными, так как при таких концентрациях перестает работать закон действующих масс Вант-Гоффа, и понятие «концентрация» теряет смысл [35].

В действительности такое разделение на «малые и сверхмалые дозы», «высокие и сверхвысокие разведения» достаточно умозрительно, так как модифицирующее действие не зависит от того, сохранилось ли в разведениях исходное вещество или нет. Стабильность и воспроизводимость эффектов «высоких разведений» зависит от особенностей технологии их приготовления, а не от количества сохранившегося в них исходного вещества. В процессе приготовления «высоких разведений» происходит не усиление (потенцирование)

свойств исходного вещества, а появление новых свойств, поэтому и пришедший из гомеопатии сам термин «потенцирование» с современных позиций также не совсем корректен. Чтобы подчеркнуть высвобождение нового вида активности в процессе технологической обработки исходного вещества, мы предлагаем использовать термины «релиз-активность» (Р-А), «релиз-активные разведения», «релиз-активные препараты». Наиболее уместно применение термина «релиз-активность» для целевых препаратов (препаратов, действие которых направлено на определенные молекулы – мишени в организме), изученных в соответствии с современными требованиями к фармакологическим препаратам и имеющих вследствие этого патогенетически обоснованные (нозологические) показания к применению [50].

Для релиз-активных препаратов, применяемых на основании данных, полученных при проведении прувинга, конечно же должно быть сохранено название «гомеопатический препарат», подчеркивающее, что препарат предназначен для индивидуального применения у чувствительных к нему пациентов. Такие препараты не могут иметь «нозологических» показаний к применению.

В комплексных гомеопатических препаратах используется еще одно общее свойство «высоких разведений» – тропность к тем или иным органам, тканям или физиологическим процессам в организме. Данные о тропности получены эмпирически – в ходе терапевтического применения таких препаратов, они практически не могут быть доказаны экспериментально. Если комплексные гомеопатические препараты имеют заявленные показания, их эффективность потенциально может быть доказана клинически.

Главенствующую роль процесса технологии подчеркивает следующий факт: обычная очищенная вода, подвергнутая технологической обработке в виде многократного последовательного разведения приобретает новые свойства, отличные от интактной воды рН: электропроводность, поверхностное натяжение, спектральные характеристики, скорость распространения звука.

В отличие от технологически обработанной воды, любой Р-А (потенцированный) препарат обладает сугубо *специфическим* действием: такие препараты воздействуют только на исходное вещество (как в организме, так

и *in vitro*). Так, на примере «высоких разведений» антител к интерферону-гамма с помощью спектроскопии ЯМР было показано, что в основе воздействия Р-А антител к интерферону-гамма на его мишень – молекулы интерферон-гамма лежит изменение пространственных (конформационных) характеристик молекулы-мишени, вероятной причиной которого является взаимодействие по принципу резонанса. Данный эффект является триггерным и ведет к активации обычного сигнального пути интерферона-гамма. Проще говоря, вместо введения в организм интерферона-гамма мы применили катализатор, усиливающий связывание эндогенного интерферона-гамма с его основной мишенью [50].

ОБСУЖДЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Специфичность воздействия в фармакологии является естественным свойством любого вещества (лекарственного препарата). Но при этом Р-А (потенцированные) препараты обладают также особенностями, характерными для *полевых* воздействий. Это, в первую очередь, быстрое действие: при внесении в ротовую полость подопытных животных Р-А морфина или Р-А этанола мы фиксировали мгновенные изменения ЭЭГ животных или частоту самостимуляции гипоталамуса у животных с вживленными в мозг электродами [51, 52]. Для оказания мгновенного психотропного действия оказалось достаточно попадания минимального объема – капли Р-А разведений на слизистую ротовой полости, что говорит о его способности проникать через тканевые барьеры и также свидетельствует о дистанционном (полевом) характере воздействия.

Исследования Р-А разведений препаратов показывает, что в процессе их приготовления (потенцирования) происходит не уменьшение количества исходного вещества, а переход вещества в новое качество, новое физико-химическое состояние, которое ассоциировано с растворителем, может быть перенесено на твердый носитель и способно длительно сохранять активность [50].

Таким образом, на сегодняшний день многократно показана реальность физиологических (биологических) эффектов «высоких разведений», и выявлен модифицирующий характер их действия; продемонстрировано, что данная активность является техногенной; доказана возможность использовать «высокие разведения» для создания целевых биологических

препаратов. Особенность нынешнего состояния проблемы «малых доз» в том, что имеющиеся в биологии и медицине методы исследований исчерпали себя. Феноменология эффектов релиз-активных разведений уже сложилась. Следующее слово – за теоретической физикой. Только после понимания физической природы релиз-активности может быть объяснен и сам феномен гомеопатии, биологической основой которого, на наш взгляд, является особая двойственная индивидуально-видовая пространственная (физическая) организация организма [53]. Мы предполагаем, что вследствие этой особенности живые системы способны отвечать на внешнее воздействие как общевидовыми физиологическими реакциями, используемыми для целевой терапии, так и атипичными реакциями индивидуальной чувствительности, используемыми в гомеопатии.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Эпштейн О.И. является научным руководителем научно-производственной фирмы «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», занимающейся разработкой и реализацией препаратов на основе релиз-активных антител.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bellavite P., Conforti A., Piasere V., Ortolani R. Immunology and homeopathy. 1. Historical background // Evidence-based complementary and alternative medicine: eCAM. – 2005. – V.2(4). – P.441–452.
2. Kolisko L. Physiologischer und physikalischer nachweis der wirk-samkeit kleinster entitaieu (1923–1959) // Arbeitsgem. Antroposoph. Arzte. Stuttgart. – 1959. – P.25–32.
3. Datta S., Khuda-Bukhsh A.R. Efficacy of a potentized homeopathic drug, Stannum 30, in modifying clastogenic effects of stannum chloride in mice // Perspectives in Cytology and Genetics. – 1998. – V.9. – P.345–351.
4. Datta S., Mallick P., Khuda-Bukhsh A.R. Comparative efficacy of two microdoses of a potentized homeopathic drug, Cadmium Sulphuricum, in reducing genotoxic effects produced by cadmium chloride in mice: a time course study // BMC complementary and alternative medicine. – 2001. – V.1. – P.1–18.
5. Banerjee P., Bhattacharyya S.S., Pathak S., Naoual B., Belon P., Khuda-Bukhsh A.R. Comparative efficacy of two microdoses of a potentized homeopathic drug, arsenicum album, to ameliorate toxicity induced by repeated sublethal injections of arsenic trioxide in mice // Pathobiology. – 2008. – V.75. – P.156–70.
6. Banerjee P., Biswas S.J., Belon P., Khuda-Bukhsh A.R. A potentized homeopathic drug, Arsenicum Album 200, can ameliorate genotoxicity induced by repeated injections of arsenic trioxide in mice // Journal of veterinary medicine. A, Physiology, pathology, clinical medicine. – 2007. – V.54. – P.370–376.

7. Demangeat J.L. Gas nanobubbles and aqueous nanostructures: the crucial role of dynamization // *Homeopathy*. – 2015. – V.104(2). – P.101–115.
8. Chikramane P.S., Kalita D., Suresh A.K., Kane S.G., Bellare J.R. Why extreme dilutions reach non-zero asymptotes: a nanoparticulate hypothesis based on froth flotation // *Langmuir: the ACS journal of surfaces and colloids*. – 2012. – V.28(45). – P.15864–15875.
9. Блюменфельд Л.А. Параметрический резонанс как возможный механизм действия сверхнизких концентраций биологически активных веществ на клеточном и субклеточном уровнях // *Биофизика*. – 1993. – №1. – С.129–132.
10. Коновалов А.И., Рыжжина И.С. Образование наноассоциатов – ключ к пониманию физико-химических и биологических свойств высокоразбавленных водных растворов // *Известия Академии наук. Серия химическая*. – 2014. – №1. – С.1–14.
11. Смирнов А.Н., Сыроешкин А.В. Супранадмолекулярные комплексы воды // *Российский химический журнал*. – Т.48(2). – С.125–135.
12. Гончарук В.В., Смирнов В.Н., Сыроешкин А.В., Маляренко В.В. Кластеры и гигантские гетерофазные кластеры воды // *Химия и технология воды*. – 2007. – Т.29(1). – С.3–17.
13. Гончарук В.В., Сыроешкин А.В., Плетенева Т.В., Успенская Е.В., Левицкая О.В., Твердислов В.А. О возможности существования в воде хиральных структурно-плотностных субмиллиметровых неоднородностей // *Химия и технология воды*. – 2017. – Т.39 [принята к печати].
14. Ho M.W. Large supramolecular water clusters caught on camera – a review // *Water*. – 2014. – V.6. – P.1–12.
15. Bellavite P., Marzotto M., Oliosio D., Moratti E., Conforti A. High-dilution effects revisited. 1. Physicochemical aspects // *Homeopathy*. – 2014a. – V.103(1). – P.4–21.
16. Schulte J. Effects of potentization in aqueous solutions // *The British homeopathic journal*. – 1999. – V.88(4). – P.155–60.
17. Chaplin M.F. The memory of water: an overview // *Homeopathy*. – 2007. – V.96(3). – P.143–50.
18. Elia V. Physico-chemical properties of perturbed water: facts and enigmas // *International Journal of High Dilution Research*. – 2012. – V.11(40). – P.110–2.
19. Elia V., Elia L., Marchettini N., Napoli E., Niccoli M., Tiezzi E. Physico-chemical properties of aqueous extremely diluted solutions in relation to ageing // *Journal of thermal analysis and calorimetry*. – 2008. – V.93(3). – P.1003–1011.
20. Elia V., Ausanio G., Gentile F., Germano R., Napoli E., Niccoli M. Experimental evidence of stable water nanostructures in extremely dilute solutions, at standard pressure and temperature // *Homeopathy*. – 2014. – V.103(1). – P.44–50.
21. Demangeat J.L. NMR water proton relaxation in unheated and heated ultrahigh aqueous dilutions of histamine: evidence for an air-dependent supramolecular organization of water // *Journal of molecular liquids*. – 2009. – V.144(1-2). – P.32–39.
22. Sukul A., Sarkar P., Sinhababu S.P., Sukul N.C. Altered solution structure of alcoholic medium of potentized Nux vomica underlies its antialcoholic effect // *The British Homeopathic Journal*. – 2000. – V.89. – P.73–77.
23. Зубарева Г.М., Каргаполов А.В., Ягужинский Л.С. Флуктуации коэффициентов пропускания воды и водных растворов солей в ИК-области спектра // *Биофизика*. – 2003. – Т.48(2). – С.197.
24. Liu Y., Luo X., Shen Z., Lu J., Ni X. Studies on molecular structure of ethanol-water clusters by fluorescence spectroscopy // *Optical review*. – 2006. – V.13(5). – P.303–307.
25. Дроздов С.В., Востриков А.А. Особенности строения и энергии малых кластеров воды // *Письма в журнал технической физики*. – 2006. – Т.26(9). – С.81–86.
26. Пальмина Н.П. Механизм действия сверхмалых доз // *Химия и жизнь*. – 2009. – №2. – С.10–13.
27. Гуревич К.Г. Закономерности и возможные механизмы действия сверхмалых доз биологически активных веществ // *Вестник Московского университета. Серия «Химия»*. – 2001. – Т.2. – С.131–134.
28. Bellavite P., Marzotto M., Oliosio D., Moratti E., Conforti A. High-dilution effects revisited. 2. Pharmacodynamic mechanisms // *Homeopathy*. – 2014b. – V.103(1). – P.22–43.
29. Ямсков И.А., Ямскова В.П., Даниленко А.Н., Клеменкова З.С., Антипов Б.Г., Черников Ф.Р., Гусынина М.М., Рыбакова Е.Ю. Экспериментальные доказательства роли физико-химических факторов в механизме биологического действия сверхмалых доз // *Российский химический журнал (ЖРХО им. Д.И. Менделеева)*. – 1999. – Т.43(5). – С.34–39.
30. Кравков Н.П. О пределах чувствительности живой протоплазмы // *Успехи экспериментальной биологии*. – 1924. – Т.3, №3–4.
31. Ашмарин И.П., Каразеева Е.П., Лелеков Т.В. Эффективность ультрамалых доз эндогенных биорегуляторов и иммуноактивных соединений // *Журнала микробиология*. – 2005. – №3. – С.109–116.
32. Ашмарин И.П., Каразеева Е.П., Лелекова Т.В. К вопросу о развитии проблемы эффективности сверхмалых доз биологически активных соединений // *Российский химический журнал*. – 1999. – XLIII(5). – С.21–28.
33. Davenas E., Beauvais F., Amara J., Oberbaum M., Robinzon B., Miadonna A., Tedeschi A., Pomeranz B., Fortner P., Belon P. Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE // *Nature*. – 1988. – V.333(6176). – P.816–818.
34. Maddox J., Randi J., Stewart W.W. «High-dilution» experiments a delusion // *Nature*. – 1988. – V.334(6180). – P.287–91.
35. Бурлакова Е.Б., Конрадов А.А., Мальцева Е.Л. Действие сверхмалых доз биологически активных веществ и низкоинтенсивных физических факторов // *Химическая физика*. – 2003. – Т.22(2). – С.21–40.
36. Бурлакова Е.Б., Конрадов А.А., Худяков И.В. Воздействие химических агентов в сверхмалых дозах на биологические объекты // *Известия РАН. Сер. биол.* – 1990. – №2. – С.184–193.
37. Эпштейн О.И. Концептуальная модель эволюции системной адаптации // *Рукопись депонирована в Российском авторском обществе, №1686 от 30 сентября 1996. – 9 с.*

38. Эпштейн О.И., Жавберт Е.С., Дугина Ю.Л., Прони-на А.В., Зуева Е.П., Амосова Е.Н., Крылова С.Г., Разина Т.Г. Экспериментальное исследование феномена бипатии на примере преднизолона // Вестник ВолгГМУ. – 2013. – №1(45). – С.34–36.

39. Петров В.И., Хейфец И.А., Бугаева Л.И., Лебедева С.А., Эпштейн О.И. Изучение феномена бипатии на примере острой токсичности диклофенака // XV Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». – М. – 11-15 апреля, 2011. – С.470.

40. Sakat S.S., Mani K., Demidchenko Y.O., Gorbunov E.A., Tarasov S.A., Mathur A., Epstein O.I. Release-Active Dilutions of Diclofenac Enhance Anti-inflammatory effect of Diclofenac in Carrageenan-Induced Rat Paw Edema Model // Inflammation. – 2014. – V.37(1). – P.1–9.

41. Эпштейн О.И., Сергеева С.А., Дугина Ю.Л., Андрианов В.В., Гайнутдинова Т.Х., Исмаилова А.И., Муранова Л.Н., Гайнутдинов Х.Л. Эффекты предварительного введения препаратов галоперидола на поведенческие реакции и мембранный потенциал командных нейронов виноградной улитки // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2009. – Т.148(11). – С.507–510.

42. Амосова Е.Н., Зуева Е.П., Разина Т.Г., Крылова С.Г., Шилова Н.В., Эпштейн О.И. Потенцированный циклофосфан: экспериментальное исследование действия на развитие опухолевого процесса и эффективность цитостатической терапии // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Прил.1. – С.16–19.

43. Эпштейн О.И., Воронина Т.А., Молодавкин Г.М., Белопольская М.В., Хейфец И.А., Дугина Ю.Л., Сергеева С.А. Исследование бипатического эффекта феназепамы // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т.144(10). – С.417–419.

44. Воробьева Т.М., Берченко О.Г., Гейко В.В., Колядко С.П., Бевзюк Д.А., Пан И.Р., Эпштейн О.И. Потенцированные антитела к морфию: влияние на поведенческие реакции у крыс с морфинной зависимостью // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – Прил.4. – С.38–39.

45. 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. – Прил.1. – С.51–53.

46. Павлов И.Ф., Эпштейн О.И., Штарк М.Б. Потенцированные антитела к морфину и μ -рецепторам: поведенческие эффекты при синдроме отмены // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – Прил.4. – С.33–35.

47. Павлов И.Ф., Эпштейн О.И. Поведенческие эффекты потенцированных форм морфина // Бюллетень сибирского отделения РАМН. – 1999. – №1(91). – С.92–94.

48. Запара Т.А., Симонова О.Г., Эпштейн О.И. Влияние потенцированного морфина на электрические параметры изолированных нейронов // Бюллетень сибирского отделения РАМН. – 1999. – №1(91). – С.91–92.

49. Титкова А.М., Эпштейн О.И. Влияние препаратов потенцированного этанола на содержание био-

генных моноаминов и метаболизм этанола в тканях крыс в условиях алкоголизации // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – Прил.4. – С.40–42.

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

51. Берченко О.Г., Эпштейн О.И. Этанол в сверхмалой дозе влияет на соотношение фаз сна у алкоголизированных крыс // 2-я Российская конференция «Нейроиммунопатология». – М. – 21-23 мая, 2002. – С.12.

52. Эпштейн О.И., Воробьева Т.М., Гейко В.В., Берченко О.Г. Сверхмалые дозы психоактивных соединений и антител к ним: влияние на реакцию самостимуляции латерального гипоталамуса у морфинизированных крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Прил.1. – С.45–47.

53. Эпштейн О.И. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза // Успехи физиологических наук. – 2013. – Т.44(3). – С.54–76.

Адрес автора

Эпштейн О.И. – научный руководитель НПО «Матери Медика Холдинг», профессор, доктор медицинских наук, член-корреспондент РАН, лауреат премии Правительства РФ»
nauka@materiamedica.ru