

УДК 615.37;616-097

И. Н. Годзиева, канд. мед. наук, доц.,
И. Ю. Тихонова,
К. О. Борозенко

ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ АНТИТЕЛАМИ К ЭНДОГЕННЫМ ИММУНОМОДУЛЯТОРАМ В СВЕРХМАЛЫХ ДОЗАХ. ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

ООО «Новые медицинские технологии», Одесса

Имунофармакология развивается чрезвычайно быстро. Она рассматривает вопросы фармакологического подхода к взаимодействию организма с угрожающим его существованию агентом или внедрившимся патогеном. При этом организм реагирует на введение последних обширным арсеналом защитных средств (реакций). Успешное развитие таких реакций ведет либо к быстрому устранению развившегося патологического процесса (например, заживлению абсцесса), либо вовсе к отсутствию такового процесса (например, инфекции оспы в вакцинированном организме).

В широком арсенале иммунофармакологических средств особое внимание сегодня уделяется иммуномодуляторам — лекарственным средствам, действие которых направлено на иммунную систему с целью временного повышения или снижения иммунных процессов. Отдельно выделяется способ воздействия на иммунную систему, получивший название иммунокоррекции [1–6]. Иммунокоррекцией считают способы терапии, исправляющие дефекты в иммунной системе. Препараты-иммунокорректоры оказывают избирательное действие на отдельные субпопуляции клеток. Создание фармакологических препаратов-иммунокоркторов, отвечающих указанным

требованиям, возможно на основе гомеопатического приготовления. В гомеопатии применяются сверхразбавленные растворы, подвергшиеся особому процессу — потенцированию, которое представляет собой последовательное разведение исходного раствора в сочетании с внешним физическим воздействием (механическим встряхиванием, обработкой с помощью звукового генератора и т. д.).

Эффективность лечения в классической гомеопатии достигается благодаря максимальной индивидуализации терапии (принцип подобия), позволяющей вызвать у чувствительных к ним пациентов гиперэргические по сути реакции на вводимые сверхмалые дозы [7–14].

В ходе исследования, проведенного научно-производственной фирмой «Материя Медика Холдинг» (Россия) в сотрудничестве с ведущими научно-исследовательскими институтами Москвы, Томска, Санкт-Петербурга, Харькова, был создан новый класс лекарственных средств. Эти лекарства содержат антитела — белки в сверхмалых дозах к биологически активным веществам организма, что позволяет регулировать их количество и активность, а также функциональное состояние систем, с которыми они связаны [7; 10; 11]. Экспериментально на нейробиологи-

ческих моделях показано, что антитела в сверхмалых дозах (потенцированные антитела) не подавляют активность молекулы, а напротив, модифицируют ее. Предполагается, что действие потенцированных антител адресовано такой тонкой регуляторной структуре, как естественные антитела. Известно, что каждый антиген имеет антигенную детерминанту (эпитоп), представляющую часть молекулы антигена, которая характеризуется структурной индивидуальностью. Именно последняя обуславливает специфичность антител и эффекторных Т-клеток, образующихся в процессе иммунного ответа. Эпитоп, связанный с антигенраспознающей частью (участком) антител, называется идиотопом. Свойство молекул антител, обусловленное наличием идиотопа, называется идиотипом. Взаимодействие антител, имеющих идиотип с антиидиотипическими антителами, считается одним из факторов регуляции иммунного ответа. Согласно концепции идиотипических связей, такой ответ рассматривается как реакция на сдвиг равновесия в системе идиотип — антиидиотип, направленная на его восстановление [1; 4–6].

В норме естественно присутствующие в незначительных (часто микромолярных) концентрациях антитела к собственным компонентам клеток и тканей

участвуют в поддержании гомеостаза, регулируя взаимодействие основных систем организма — нервной, иммунной и эндокринной. При этом аутоиммунные синдромы — это следствие дисрегуляторных процессов, которые характеризуются как повышением уровня антител, так и изменением их аффинности — сродства антител к антигенам [1; 4–6; 15].

Существуют доказательства того, что сверхмалые дозы лекарственного средства модифицируют эффект того же лекарства. Применительно к антителам фактический материал позволил сделать вывод: введенные в организм сверхмалые дозы антител к эндогенным регуляторам функций (белкам, пептидам, цитокинам, гормонам и др.) при наличии патологического процесса не блокируют активность молекул, а модулируют их эффекты. Именно это свойство сверхмалых доз антител стало основой для создания нового класса лекарственных препаратов с высокой эффективностью и безопасностью. Действие этих средств опосредуется, по-видимому, через систему естественных антител [7–9; 11].

В данное время разрешены к применению ряд лекарств на основе сверхмалых доз антител, выпускаемых компанией «Материя Медика Холдинг». В их числе: Пропротен-100 и Тенотен (антитела к мозгоспецифическому белку S-100); Импаза (антитела к эндотелиальной NO-синтетазе); Анаферон (антитела к интерферону гамма — ИФН γ); Артрофон (антитела к фактору некроза опухоли альфа — ФНО α).

Белок S-100 характеризуется специфичностью для нервной ткани и не имеет видовой своеобразия. Доказана роль этого белка в развитии различных заболеваний, связанных с патологией мозговой деятельности, а также в процессах обучения и памяти [7; 16–18]. Функция мозгоспецифического белка S-100 заключается в переда-

че информации и ее трансформации — составной части обучения и памяти.

Пропротен-100 — это антитела к белку S-100 в сверхмалых дозах для перорального применения, положительно зарекомендовал себя при лечении алкоголизма [10; 19; 20]. С его помощью хорошо купируется абстинентный синдром, устраняются тревога, депрессия, влечение к алкоголю, соматовегетативные синдромы (тремор, гипергидроз, тахикардия). В отличие от amitриптилина и феназепам, Пропротен достоверно сокращает сроки купирования симптомов алкогольного депрессивного синдрома в комплексе. Кроме того, экспериментально доказано антидепрессивное, противоишемическое, нейропротекторное, ноотропное действие Пропротена-100 [10; 20]. Этот препарат, по сравнению с amitриптилином и феназепамом, достоверно сокращает сроки купирования симптомов алкогольного абстинентного синдрома, не уступает диазепаму по своей активности, не оказывает характерного для последнего седативного, миорелаксантного и проамнестического эффекта [10; 21]. Известно, что терапевтическое действие Пропротена основано на его ГАМК-миметическом действии [10; 21; 22].

Препарат Тенотен — это тоже антитела в сверхмалых дозах к мозгоспецифическому белку S-100 (смесь гомеопатических сотенных разведений С12, С30 и С200). Данное лекарственное средство проявляет анксиолитическое (транквилизирующее), антидепрессивное, ноотропное, стресспротекторное, антиамнестическое, противогипоксическое, нейропротекторное действие. Применяется при лечении невротических и неврозоподобных расстройств с проявлениями тревоги и тревожно-депрессивной симптоматики, астенических состояний. Тенотен модифицирует функциональную активность белка S-100, объединяю-

щего синаптические (информационные) и метаболические процессы, осуществляет ГАМК-миметическое и нейротрофическое действие, повышает активность стресслимитирующих систем, способствует восстановлению процессов нейрональной пластичности. Препарат не вызывает седативного, холинолитического эффекта, ингибирует процессы перекисного окисления липидов. Тенотен безопасен, не вызывает побочных явлений в виде заторможенности, сонливости, привыкания. Это дает возможность применять его длительными курсами, в течение рабочего дня, при управлении автомобилем. Врач общей практики может рекомендовать Тенотен людям, организм которых подвергается постоянному воздействию стресса, ощущающим тревогу и внутреннее напряжение, и лицам, работа которых связана с нервным напряжением (синдром менеджера), а также имеющих соматические заболевания, вызывающие постоянную тревогу за их течение (ишемическая болезнь сердца, ревматизм, язвенная болезнь желудка). Данное средство не имеет противопоказаний, его можно применять при любой сопутствующей патологии. Не зафиксировано случаев несовместимости с другими препаратами, в том числе седативными. Следует, однако, знать, что в связи с наличием в действии лекарства активирующего компонента последний вечерний прием рекомендовано осуществлять не позднее чем за 2 ч до сна. Не установлена безопасность приема этого средства у лиц моложе 18 лет и у женщин в период беременности и лактации.

Эффективный и безопасный препарат для лечения эректильных дисфункций (ЭД) — Импаза. Он представлен антителами в сверхмалых дозах к эндотелиальной синтетазе оксида азота (NO), повышает ее активность и выработку NO в кавернозных телах полового члена. Этот ме-

ханизм определяет гемодинамические эффекты препарата, приводящие к восстановлению эректильной функции. Как известно, NO — один из наиболее важных биологических медиаторов в связи с тем, что он вовлечен во многие физиологические и патофизиологические процессы, а также участвует в реализации важных физиологических функций, таких как вазодилатация, нейротрансмиссия, снижение агрегации тромбоцитов, реакции иммунной системы, регуляция тонуса гладких мышц и др. [23; 24]. Роль NO в биологических процессах столь важна, что в 1991 г. его назвали «молекулой года» [25; 26]. Оксид азота — липофильная молекула, имеющая непарный электрон на внешней орбите, что превращает ее в высокоактивный радикал, свободно проникающий через биологические мембраны и легко вступающий в реакции с другими соединениями. В организме NO синтезируется из аминокислоты L-аргинина. Этот процесс представляет собой комплексную окислительную реакцию, катализируемую ферментом NO-синтетазой (NOS), которая присоединяет молекулярный кислород к конечному атому азота в гуанидиновой группе L-аргинина [10; 27; 28]. Сегодня идентифицированы три изоформы: NOS-нейтральная (nNOS), или мозговая (bNOS) — NOS-1; индуцибельная (iNOS), или макрофагальная (mNOS) — NOS-2; а также эндотелиальная (eNOS) — NOS-3. Указанные изоформы принято также подразделять на конститутивную (cNOS), включающую NOS-1 и NOS-2, постоянно находящиеся в цитоплазме (т. е. ингредиентные) и индуцибельную (iNOS) синтазы NO. Локализация eNOS — эндотелий, тромбоциты, интерлобулярная и афферентная артериолы, эфферентная артериола, нисходящая *vasa recta*, гломерулы и мезангиальные клетки [28; 29].

Достижения последних лет в фармакотерапии ЭД, связан-

ные с разработкой высокоактивных ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа («Виагра» и др.), способствуют эффективному симптоматическому лечению этого состояния. Однако высокая коморбидность сердечно-сосудистых заболеваний (прежде всего артериальной гипертензии), депрессий и ЭД указывает на потребность в лекарственных средствах, не только устраняющих ЭД как симптом, но и более глубоко воздействующих на ее патогенез. Внутриклеточный регуляторный путь NO — циклический гуанилмонофосфат (цГМФ) — молекулярная мишень действия ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа, блокирующих разрушение цГМФ. Импаза, как указывалось выше, увеличивает выработку NO, давая толчок базальной активности eNOS.

По данным клинических исследований, проведенных в четырех клиниках России [10], доля пациентов (из 150 лиц с ЭД) с положительным ответом на лечение (прирост эректильной функции более чем на 10 % по Международному индексу этого показателя) составила 92 % (группа плацебо — 43 %).

Увеличение показателя данной функции более чем на 30 % отмечалось у 53 % пациентов группы Импазы (плацебо — у 10 %). Наиболее выраженное повышение выявлено у больных с тяжелой психогенной ЭД и средней тяжести или умеренной артериальной ЭД. Наименьший эффект наблюдался при ЭД на фоне венозной недостаточности (состояние, в целом резистентное к фармакотерапии). Эффект Импазы как «отличный» или «хороший» оценили 86,7 % пациентов (плацебо — 30 %). Еще одним важным аспектом действия Импазы было увеличение умеренно сниженного (но не повышенного или нормального) содержания тестостерона в сыворотке крови [30].

Учитывая механизмы действия Импазы и ингибиторов фосфодиэстеразы 5-го типа, мож-

но предположить их синергичный эффект при лечении ЭД, а также возможность снижения эффективных доз применяемых ингибиторов [31]. Импаза — эффективное и безопасное средство лечения ЭД, первый препарат, действие которого направлено на восстановление выработки NO-ключевого медиатора вазодилатации при эрекции. Это лекарство «первой линии» при терапии ЭД психогенной и артериальной природы, а также для пациентов, принимающих нитраты.

Анаферон (детский и взрослый) — иммунокорректирующий препарат с противовирусным действием. Анаферон относится к группе лекарственных средств под названием «Цитокины и иммуномодуляторы» (классификационная система АТС, Компендиум 2003, раздел — прочие препараты), но не к интерферонам или естественным интерферонам, а следовательно, лишен побочных действий последних. Будучи антителами в сверхмалых дозах к ИФН γ , Анаферон осуществляет коррекцию (исправляет дефект) данного интерферона. Интерфероны же включают защитную программу при вирусном повреждении клетки. Так как сам вирус — это патогенная программа, то интерфероновая защита основана на торможении ее считывания и копирования. Возникновение болезни зависит не только от характеристик патогена, поскольку значительное влияние оказывает иммунологический статус организма. Один и тот же антиген вызывает у разных индивидуумов иммунный ответ различной силы. И наоборот, один и тот же человек в разной степени реактивен по отношению к различным антигенам. Иммунный ответ сводится к устраниванию чужеродного антигена из организма с помощью иммунных клеток и/или гуморальных факторов. Только понимая суть реакции иммунного ответа и роли ИФН γ в его ходе, можно оценить уникальность

препарата Анаферон в плане его корригирующего влияния на указанный цитокин и иммунный ответ в целом (рисунок).

Первоначально антиген поглощается макрофагами (антиген-представляющая, или А-клетка) и подвергается переработке (процессингу). Иммунологически значимые компоненты антигена выводятся на мембрану А-клетки и располагаются в ней с молекулами главного комплекса гистосовместимости (первоначально именовались как антигены лейкоцитов человека — human leukocyte antigens (HLA)) — HLA II класса. Только в таком «содружестве» антиген может быть представлен (презентирован) другим клеткам иммунной системы. Экспрессия молекулы HLA усиливается под действием ИФН γ и подавляется простагландином E $_2$. Вместе с тем, под влиянием ИФН γ возможна экспрессия HLA на клетках, в обычных условиях его не имеющих, что может служить основой для развития иммунопатологии. В

дальнейшем события развиваются так: Т-лимфоцит-хелпер, имеющий специфичный к антигену рецептор, реагирует с антигеном, представленным А-клеткой, в комплексе с молекулой HLA II класса. В результате Т-хелпер получает первый специфический активирующий сигнал от антигена и из «наивного», или T $_0$ -хелпера, в дальнейшем дифференцируется на субпопуляции: Т-хелперы I и Т-хелперы II типов. Первые формируют в дальнейшем реакцию клеточного, вторые — гуморального иммунного ответа.

Необходимы еще два сигнала. Один из них — адгезивные молекулы на поверхности макрофага и Т-хелпера (их в общем виде называют интегринами). Только комплементарное взаимодействие адгезивных молекул на поверхности макрофага и Т-хелпера дает возможность их эффективного взаимодействия. Второй сигнал — это интерлейкин 1 (ИЛ-1), продуцируемый А-клетками, к которому у Т-хелпера также есть рецептор.

При клеточном иммунном ответе активированный Т-хелпер I продуцирует интерлейкин-2 (ИЛ-2) — лимфокин Т-Т взаимодействия. Вызывает ИЛ-2 пролиферацию и дифференциацию предшественников Т-клеток-эффекторов, превращающую их в Т-киллеры, Т-гиперчувствительности замедленного типа, Т-цитотоксические клетки и др. Последние могут осуществлять уничтожение клеток, пораженных патогеном (вирусом, хламидией, токсоплазмой и т. д.), а также опухолевых клеток. Взаимодействие с такими клетками сформированных клеток-эффекторов становится возможным благодаря «вынесению» иммунологически значимого компонента антигена на поверхность пораженных клеток в содружестве с экспрессированными молекулами HLA I класса.

При гуморальном иммунном ответе Т-хелперы II продуцируют факторы роста и дифференцировки В-лимфоцитов — интерлейкины-4 и 5 (ИЛ-4, ИЛ-5), а также интерлейкин-10

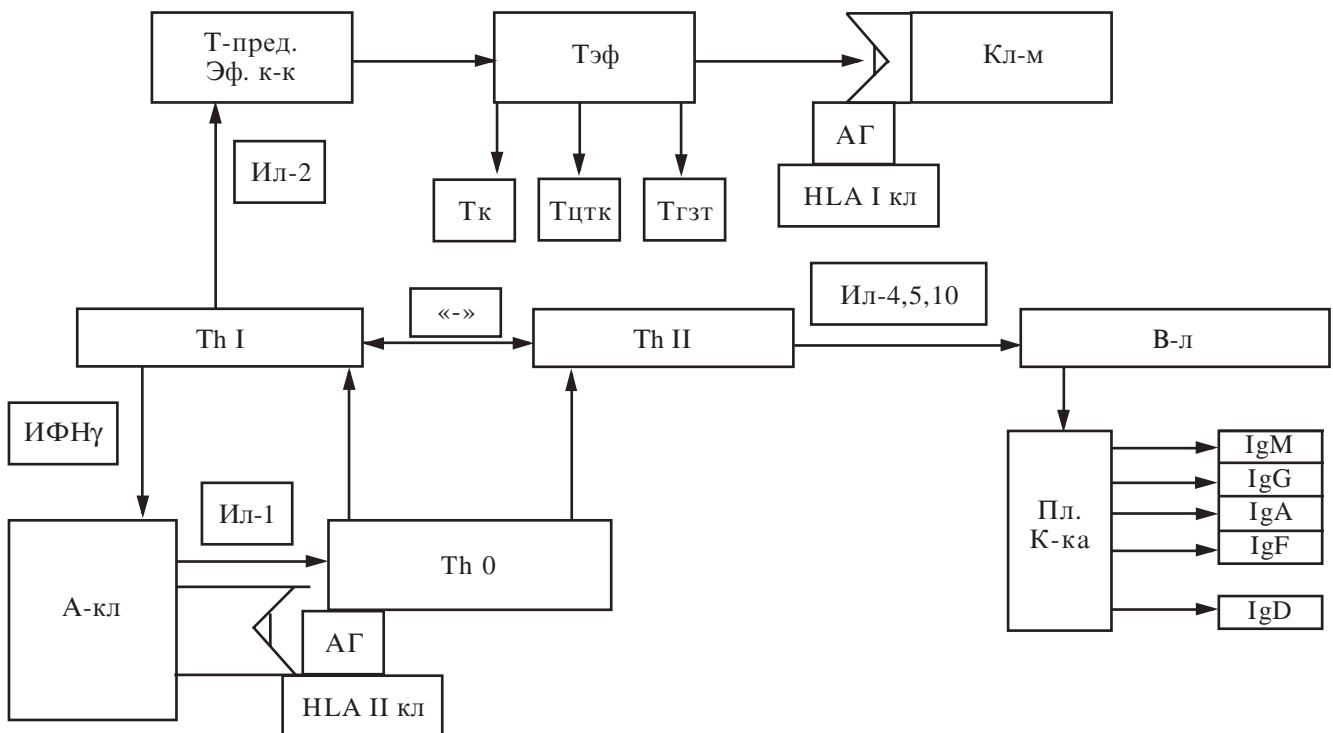


Рисунок. Схема формирования специфического иммунного ответа
 Примечание. Провоспалительные цитокины: ИЛ-1, 2, 6, 8; ФНО- β , ИФН.
 Антивоспалительные цитокины: ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13.

(ИЛ-10) — ингибитор активности Т-хелпера I. Реагировать при этом будет тот В-лимфоцит, иммуноглобулиновый рецептор которого специфичен по отношению к антигену (специфический антигенный сигнал). Позднее В-лимфоцит начинает пролиферировать и трансформируется в антителообразующую клетку, синтезирующую антитела к тому антигену, который вызвал ее стимуляцию.

Характеризуется ИЛ-10 действием, противоположным ИФН γ в отношении снижения активности макрофагов, продукции провоспалительных цитокинов, подавления экспрессии антигенов HLA II класса. Кроме того, ИЛ-10 выступает в качестве кофактора ИЛ-2, синергистом ИЛ-4, усиливает пролиферацию В-лимфоцитов, стимулирует синтез ими иммуноглобулинов М и А.

Анаферон, содержащий антитела в сверхмалых дозах к ИФН γ , воздействует еще на стадии преиммунного ответа, увеличивая фагоцитарную активность и бактерицидные свойства фагоцитов. Исход хронического воспаления не решается без ИФН γ , ибо только при его участии прекращается персистенция внутриклеточных возбудителей.

Анаферон влияет на первую стадию иммунного ответа, корригируя (исправляя, а не усиливая) экспрессию молекул HLA I и II классов на поверхности клеток, правильно «запуская» и контролируя цепочку иммунного ответа. Таким образом, Анаферон — эффективный препарат при уже развившемся иммунном ответе при патологическом процессе.

Особо следует подчеркнуть, что Анаферон при гуморальном иммунном ответе (доказано экспериментально) тормозит выработку В-лимфоцитами и плазматическими клетками иммуноглобулина Е и может быть препаратом выбора для лиц с аллергиями и дерматозами различного происхождения.

Анаферон выгодно отличается от интерферонов гамма и альфа в фармакологических дозах, ибо последние могут быть причиной аномальной секреции антител-аутоантител и причиной аллергии. Данный препарат таким действием не обладает, не вмешивается в тонкие иммунные реакции, а только корригирует активность ИФН γ в зависимости от исходного уровня.

Выпускается Анаферон в 2 формах — взрослой и детской.

Используется для профилактики по 1 таблетке под язык за 15 мин до еды 1 раз в сутки в течение 1–3 мес. Показания — профилактика острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) и др.

При лечении острых вирусных инфекций с признаками интоксикации предложена такая схема лечения Анафероном: первые два часа — 1 таблетка под язык каждые 30 мин, далее — 1 таблетка 3 раза в сутки в течение 5 дней. С целью профилактики бактериальных осложнений следует принимать по 1 таблетке в сутки за 15 мин до еды в течение 1–3 мес. Препарат не имеет побочных действий и противопоказаний. Маленьким детям дают таблетки, растворенные в воде. Нами получены убедительные данные о целесообразности использования Анаферона как при остром, так и при хроническом течении инфекционного мононуклеоза [32–34]. Препарат может предотвратить хронизацию процесса, а в случае хронического варианта болезни — способствует выздоровлению пациентов при включении его в общую схему лечения.

В Украине лицензировано еще одно лекарство, представляющее собой сверхмалые дозы антител к эндогенному регулятору — фактору некроза опухоли альфа (ФНО α), — Артрофон.

Сегодня известно, по крайней мере, 8 членов семейства ФНО, из которых ФНО α и лимфотоксин (ЛТ), или фактор некроза опухоли бета (ФНО β), —

секреторные, а остальные — молекулы клеточной мембраны.

Известно, что ФНО α — это провоспалительный цитокин. Одно из его свойств — создание очага местного воспаления в барьерных тканях при введении в них патогена: поверхность эндотелия сосудов активируется таким образом, что инициирует свертывание крови в сосудах микроциркуляции, закупоривая их. Это попытка «не пустить» патоген в системную циркуляцию. Развивается локальный отек, что способствует дренажу патогена в регионарные лимфоузлы, в которых развивается лимфоцитарный иммунный ответ.

В развитии иммунного ответа ФНО α участвует в качестве кофактора ростовых цитокинов, усиливает антителообразование, препятствует формированию иммунологической толерантности. Кроме того, ФНО α может индуцировать экспрессию молекул адгезии, увеличивать продукцию металлопротеаз — ферментов, усугубляющих разрушение хряща и других тканей.

Также ФНО α играет важную роль в развитии иммунного воспаления, в частности, при различных диффузных заболеваниях соединительной ткани и артропатиях.

Артрофон (антитела к ФНО α в сверхмалых дозах для перорального введения) — новое средство для лечения артритов и артрозов, разработанное в России.

По данным российских авторов [35; 36], применение Артрофона в качестве монотерапии дает статистически достоверное улучшение состояния пациентов, превышающее таковое в группе диклофенака. Артрофон назначается в стандартных дозах — по 8 таблеток в сутки для рассасывания во рту, диклофенак — по 100 мг в сутки. Согласно критериям Американской коллегии ревматологов, 20%-е улучшение к 6-му месяцу наблюдения в группе пациентов, получавших Артрофон, было достигнуто в 57 % случа-

ев, в группе принимавших диклофенак — в 20 %. При этом клинический эффект Артрофона проявляется постепенно, достигая максимума к 6-му месяцу. Наблюдение за пациентами в течение одного года показало, что поддерживающая доза препарата (3–5 таблеток для рассасывания во рту в сутки) позволила сохранить полученное улучшение. Пациенты, принимавшие Артрофон, при исследовании показали снижение через 6 мес провоспалительного цитокина ИЛ-1 в 70 % случаев, трех провоспалительных цитокинов ФНО α , ИЛ-1 и ИЛ-6 — у 40 % [7]. В группе диклофенака клинический эффект был более быстрым, но менее устойчивым: изменения системной выработки цитокинов в этой группе не выявлены [37]. Клинический эффект при применении Артрофона получен при ревматоидном артрите, деформирующем остеоартрозе, а также при реактивных артритах — уреаплазменном и хламидийном [35; 38; 39]. При реактивных артритах препарат требует сочетания с антибактериальной терапией, при остеоартрозе — с хондропротекторами.

Группа препаратов, содержащих антитела в сверхмалых дозах, описанная выше, — незаменима в деятельности врачей общей практики, терапевтов и других специалистов. Практически не имея противопоказаний и побочных действий, приспособившаяся к создавшейся ситуации в условиях развивающейся патологии защитные силы организма, предотвращая само развитие либо прогрессирование заболевания, эти препараты не исключают использования других фармакологических и нефармакологических средств, но уменьшают необходимость в них и удлиняют периоды ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА

- Хаитов Р. М., Игнатьева Г. А., Сидорович И. Г. Иммунология: Учебник. — М.: Медицина, 2000. — 432 с.
- Руководство по аллергологии и клинической иммунологии / В. Н. Федосеева, В. Г. Порядин, Л. В. Ковальчук и др. — Львов, 1997.
- Клиническая иммунология и аллергология / Под ред. Г. Лолора-младшего, Т. Фишера, Д. Адельмана. — М.: Практика, 2000. — 806 с.
- Ярилин А. А. Основы иммунологии. — М.: Медицина, 1999. — 650 с.
- Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. — К.: ООО «Полиграф плюс», 2006. — 482 с.
- Клінічна імунологія / Ю. І. Бажора, В. М. Запорожан, В. Й. Кресюн, І. М. Годзієва. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2000. — 384 с.
- Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций / О. И. Эпштейн, М. Б. Штарк, А. М. Дыгай и др. — М.: Изд. РАМН, 2005. — 226 с.
- Зилов В. Г., Судаков К. В., Эпштейн О. И. Элементы информационной биологии и медицины. — М.: Изд-во Моск. гос. ун-та леса, 2000. — 231 с.
- Хариш Г., Диттман Й. Особенности фундаментальных исследований в области гомеопатии // Биол. мед. — 1998. — Вып. 1. — С. 11-13.
- Эпштейн О. И. Возможные механизмы потенцирования лекарственных средств и некоторые вопросы функционирования биосистем // Биол. СО РАМН. — 1999. — № 1. — С. 132-148.
- Эпштейн О. И. Фармакология сверхмалых доз антител к эндогенным регуляторам функций: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Томск, 2003. — 23 с.
- Harisch G., Dittmann J. *In vivo* and *in vitro* studies on the efficiency of potentized and non-potentized substances // Biomed Ther. — 1997. — Vol. 15, N 2. — P. 40-46.
- Human basophil degranulation triggered by very dilute antiserum against IgE / E. Davenas, F. Beauvais, J. Amara et al. // Nature. — 1988. — Vol. 333, N 6176. — P. 816-818.
- Critical review and meta-analysis of serial agitated dilution in experimental toxicology / R. Linde, W. B. Jonas, D. Melchart et al. // Hum. Exp. Toxicol. — 1994. — Vol. 13. — P. 481-492.
- Païm A. Основы иммунологии: Пер. с англ. — М.: Мир, 1991.
- Roder J. K., Roder J. C., Gerlai R. Conspicuous exploration in the T-maze: abnormalities in S-100 beta transgenic mice // Physiol. Behav. — 1996. — Vol. 60, N 1. — P. 31-36.
- Chicks injected with antisera to either S-100 alfa or S-100 beta-protein develop amnesia for a passive avoidance task / B. S. O'Dowd, W. Q. Zhao, K. T. Ng, S. R. Robinson // Neurobiol. Learn. Mem. — 1997. — Vol. 67, N 3. — P. 197-206.
- Brain interleukin-1 and S-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease / W. S. T. Griffin, L. C. Stanlay, C. Ling et al. // Proc. Natl Acad. Sci. — 1988. — Vol. 86. — P. 7611-7615.
- Эпштейн О. И., Комаров Е. В. Применение сверхмалых доз веществ эндогенного происхождения в клинике при алкогольной зависимости // IV Международный съезд «Актуальные проблемы создания новых лекарственных препаратов природного происхождения». — Великий Новгород, 2000. — С. 254-258.
- Препарат «Пропротен-100» в купировании алкогольного абстинентного синдрома / А. Г. Гофман, И. Н. Пятницкая, Ю. В. Валентик и др. // Биол. экспер. биол. — 2003. — Прил. 1. — С. 86-90.
- Спектр психотропных эффектов пропротена / Т. А. Воронина, Г. М. Молодавкин, Ю. Л. Дугина и др. // Поликлиника. — 2003. — № 1. — С. 32-33.
- Воронина Т. А., Середина С. Б. Методические указания по изучению транквилизирующего (анксиолитического) действия фармакологических веществ: Рук-во по эксперим. (доклиническому) изучению новых фармакол. веществ. — М., 2000. — С. 126-130.
- Moncada S., Higgs A. Mechanism of disease: the L-arginin-nitric oxide pathway // New Engl. J. Med. — 1993. — Vol. 329. — P. 2002-2012.
- Nakaki T. Physiological and clinical significance of NO (nitric oxide) — a review // Keio J. Med. — 1994. — Vol. 43. — P. 15-26.
- Culotta E., Koshland D. E. NO news is good news // Science. — 1992. — Vol. 258. — P. 1862-1865.
- Koshland D. E. Molecule of the Year (editorial) // Science. — 1992. — Vol. 258. — P. 1861-1861.
- Nathan C. Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells // FASEB J. — 1992. — Vol. 6. — P. 3051-3064.
- Wang Y., Marsden P. A. Nitric oxide synthases: biochemical and molecular regulation // Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. — 1995. — Vol. 4. — P. 12-22.
- Bachmann S., Mundel P. Nitric oxide in the kidney: synthesis, localization and function // Am. J. Kidney Dis. — 1994. — Vol. 4. — P. 112-129.

30. *Impaza a new oral antibody drag for erectile dysfunction* / A. V. Martynushev-Poklad, V. I. Petrov, J. L. Dugina et al. // Clin. Exper. Pharmacol. Physiol. — 2004. — Vol. 31. — Suppl. 1. — P. 124.

31. *Мазо Е. Б., Гамидов С. И., Овчинников Р. И. Виагра, сиалис, импаза — что, кому, когда и как?* // Урология. — 2004. — № 5. — С. 42-43.

32. *Первый опыт лечения инфекционного мононуклеоза Анафероном детским* / Л. А. Журавлева, А. И. Чуйкова, О. И. Галактионова и др. // Детские инфекции. — 2003. — № 3. — С. 50-52.

33. *Годзієва І. М., Тихонова І. Ю., Борозенко К. О.* До питання доцільності використання Анаферону (дитячого та дорослого) в лікуванні різних форм інфекційного мононуклеозу //

Імунологія та алергологія. — 2006. — № 1. — С. 108.

34. *Годзієва І. М., Тихонова І. Ю., Борозенко К. О.* Комплексна терапія хронічної Епштейн — Барр інфекції імуноректором анаферон та противірусним засобом віусид // Імунологія та алергологія. — 2006. — № 4. — С. 107.

35. *Сверхмалые дозы антител к фактору некроза опухоли альфа (препарат «Артофрон»): эффективность при лечении больных ревматоидным артритом* / В. И. Петров, А. Р. Бабаева, Е. В. Черевкова и др. // Бюл. эксп. биол. — 2003. — Прил. 1. — С. 72.

36. *Эффективность нового противоревматического препарата артрофон в лечении воспалительных заболеваний суставов* / В. И. Петров, А. Р. Бабаева, Е. В. Черевкова и др. // Тез.

докл. IV Междунар. конф. «Клинические исследования лекарственных средств». — М., 2004. — С. 174-175.

37. *Механизмы действия артрофона при иммунном воспалении: данные экспериментальных и клинических исследований* / А. В. Мартюшев-Поклад, Ю. Л. Дугина, Е. В. Черевкова и др. // Мед. иммунол. — 2004. — Т. 6, № 3-5. — С. 457-458.

38. *Азбабова Э. Р.* Реактивные артриты и синдром Рейтера // Ревматические артриты / Под ред. В. А. Насоновой, Н. В. Бунчук. — М., 1997. — С. 324-331.

39. *Годзієва І. М., Погуляєва О. Е., Борозенко К. О.* Комплексна патогенетична імунорегулююча терапія з використанням препарату артрофон у хворих на остеоартроз // Імунологія та алергологія. — 2006. — № 2. — С. 108.

УДК 615.37:616-097

И. Н. Годзиева, И. Ю. Тихонова, К. О. Борозенко
ПРИНЦИПЫ ТЕРАПИИ АНТИТЕЛАМИ К ЭНДОГЕННЫМ ИММУНОМОДУЛЯТОРАМ В СВЕРХМАЛЫХ ДОЗАХ. ДОСТИЖЕНИЯ И ПЕРСПЕКТИВЫ

Работа содержит сведения о механизмах действия препаратов сверхмалых доз (СМД) антител к эндогенным регуляторам физиологических функций организма. В частности, рассматриваются механизмы действия СМД антител: к мозгоспецифическому белку S-100 — препараты Пропротен и Тенотен, обладающие психотропной активностью; к NO-синтазе — Импаза, регулирующая половую функцию мужчин; к интерферону гамма — Анаферон детский и взрослый, которым присуща иммуномоделирующая и противовирусная активность; к фактору некроза опухоли альфа — Артрофон, который применяется в артрологии как перспективное средство патогенетической терапии заболевания.

Ключевые слова: сверхмалые дозы антител к эндогенным регуляторам физиологических функций организма, Пропротен, Тенотен, Импаза, Анаферон детский и взрослый, Артрофон.

UDC 615.37:616-097

I. N. Godzieva, I. Yu. Tikhonova, K. O. Borozhenko
PRINCIPLES OF THERAPY WITH ANTIBODIES TO ENDOGENIC IMMUNOMODULATORS IN EXTREMELY SMALL DOSES. ACHIEVEMENTS AND PERSPECTIVES

The work contains information concerning mechanisms of action of antibodies in extremely small doses (ESD) to endogenous regulators of organism's functions. The following medicines are discussed: Proproten and Tenoten which deal with brain specific S-100 protein and have psychotropic activity; Impasa which deals with NO-synthasa and regulates male reproductive function; Anaferon for adults and children which deals with interferon gamma and has immunomodulating and antiviral activity; Arthrofon which deals with tumor necrosis factor alpha and is used in arthrology as a perspective remedy in pathogenic diseases therapy.

Key words: extremely small doses of antibodies to endogenous regulators of organism's physiological functions, Proproten, Tenoten, Impasa, Anaferon for adults and children, Arthrofon.

*Передплачуйте
і читайте
журнал*



**ДОСЯГНЕННЯ
БІОЛОГІЇ та МЕДИЦИНИ**

У випусках журналу:

- ◆ Фундаментальні проблеми медицини та біології
- ◆ Нові медико-біологічні технології
- ◆ Оригінальні дослідження
- ◆ Огляди
- ◆ Інформація, хроніка, ювілеї

Передплатні індекси:

— для підприємств
та організацій — 08204;

— для індивідуальних
передплатників — 08205

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті