

# МИНОБРНАУКИ РОССИИ

Федеральный исследовательский центр  
фундаментальной и трансляционной медицины  
(ФИЦ ФТМ)

**Марк Борисович ШТАРК**

*Председатель Президиума ФИЦ ФТМ  
Академик РАН, профессор  
Заслуженный деятель науки РФ, лауреат премии  
СМ СССР, премии Правительства РФ,  
премии РАМН им. Н.И. Пирогова*

---

630117, Новосибирск, ул. Тимакова, 2  
Тел.: (383)-335-95-58 (сл), Факс: (383) 335-97-56  
E-mail: [mark@niimbb.ru](mailto:mark@niimbb.ru)

О малых дозах, требующих больших объяснений

23 ноября в газете «Наука в Сибири» появилась критическая заметка, касающаяся малодозного лекарственного препарата Анаферон, созданного в НПФ «Материа-Медика Холдинг» (Москва). Я и мои сотрудники (НИИ молекулярной биологии и биофизики) давно работаем с этой организацией, и я позволю себе прокомментировать, что такое маломощные лекарственные средства на примере широко распространенного противотревожного препарата Тенотен. В создании этого препарата, его экспериментально клинической проверке и мультицентровом скрининге принимали участие несколько НИИ в России, в том числе и наш коллектив.

Тенотен – один из наиболее распространенных противотревожных препаратов (анксиолитиков). Работы, посвященные ему, широко опубликованы в РФ и за рубежом. Я буду пользоваться специальной лексикой только зарубежных наших публикаций, помещенных в журналах с IF не ниже 2,5 и квинтиль 3-4 (Frontiers in Bioscience; Cell.&Molec. Neurobiol.; Ann NJ Acad.Sci; Pharm., Biochem. and Behavior) и ссылаться только на зарубежных авторов, повторивших наши результаты<sup>1</sup>.

Тенотен – малодозный препарат, основу физиологического (психотерапевтического) действия которого определяют антитела к астроцитарному белку S100B. Решение использовать сверхмалые дозы антител к видовонеспецифическим, но нейроспецифическим белкам было сформулировано в 1997г. при первом знакомстве с НПФ «Материа-Медика» и его руководителем – тогда профессором, сейчас чл.-корр. РАН О.И. Эпштейном. Это решение было основано на результатах широко известных работ, С. Свиридова и М. Старостиной (ИЦиГ СО РАН) и наших исследованиях, проведенных на срезах мозга и нейронных ансамблях in vitro (Cell.&Molec. Neurobiol., 1981. V.1, N3; Ann NJ Acad.Sci., 1987. V.496), касающихся природы белков семейства S100. «Мишенью» Тенотена оказался недавно обнаруженный феномен

---

<sup>1</sup> Несмотря на то, что все экспериментальные исследования in vivo и in vitro проведены совместно с НИИ фармакологии им. В.В. Закусова (Москва) и НИИ фармакологии им. Е.Д. Гольдберга (Томск), они отражены в книге С.Б. Середенина и Т.А. Ворониной «Феназепам. 25 лет» (2010), сравнивающих эффективность этого средства с широко используемыми антитревожными лекарствами – сертралином, аминотриптилином, феназепамом и др.

«долговременной сенситизации», экспериментальная основа нейробиологической модели тревоги и депрессий (Candel, 2006. Нобелевская премия), проявляющий себя через потенциалзависимость эффектов антител на мембране, вовлечении К-зависимых Са-каналов, индукции внутриклеточных MAP/RK маркеров. Поведенческая феноменология Тенотена воспроизведена в экспертной лаборатории Порсолта (Франция), V.Castagne et al., 2008, Pharmacy and Pharmacology, 60b, p.1-8.

В 2002-2006гг. в аптечную сеть и широко в клинику поступило целое семейство лекарственных препаратов, основу которых, как и в Тенотене, составляли сверхмалые дозы антител к эндогенным регуляторам физиологических функций (Премия Правительства РФ по науке и технике, 2005г.).

Одним из главных вопросов, неизбежно возникающих при обсуждении природы терапевтической эффективности лекарств, основную субстанцию которых составляют СМД антител, является проницаемость их через гистогематические барьеры. Если в качестве примера рассматривать Тенотен, то, учитывая принципиальную важность ответа на этот вопрос, обратимся к современным представлениям о транслокации исчезающе малых концентраций макромолекул иммуноглобулинов в направлении кровь-мозг.

В гематоэнцефалографическом барьере функционируют несколько десятков молекулярных транспортных систем с избирательным двусторонним током веществ (прямым – influx, и обратным – efflux). Транспорт высокомолекулярных соединений, к которым, естественно, относятся антитела, осуществляется с помощью высоко стереоспецифичных переносчиков (carrier-mediated-transport – СМТ), которые присутствуют на сосудистой (люминальной) и мозговой (аблюминальной) сторонах эндотелия капилляров головного мозга.

Существуют области, где наблюдается повышенная проницаемость мозга для макромолекул, т.н. околочентрикулярные органы (0,2% общей площади поверхности капилляров мозга). Это – срединное возвышение гипоталамуса, третий желудочек, *area postrema* и *lamina terminalis* и паутинной оболочки, накрывающей поверхность мозга.

Очень важно, что влияние нейроспецифических антител – основа Тенотена - на мозговое вещество проявляется при чрезвычайно малых их концентрациях в паренхиме мозга: иммуноглобулины способны перемещаться из сыворотки крови сквозь неповрежденный ГЭБ в относительно низких концентрациях; уровни их проникновения для IgG составляют 0,002–10–3 мкл/г/мин (см. Banks et al, Neuroimmunomod. 2002-2008, 60(6), 319-327). Эти значения сопоставимы с величинами, характеризующими лекарственные средства типа «Тенотена». Избирательная активная проницаемость ГЭБ в отношении антител обеспечена некими энергетически зависимыми механизмами, участвующими во внутриклеточном, внутриядерном и внутримитохондриальном переносе.

В местах фокального (через фенестры) проникновения СМД антител астроциты - источники экспрессии S-100B – не проявляют каких-либо признаков повышенной реактивности, и все вещества класса иммуноглобулинов в указанных ранее концентрациях, сопоставимых с таковыми для Тенотена», вызывают значимые физиологические эффекты как *in vitro*, так и *in vivo*.

Таким образом, несмотря на то, что содержание молекул антител к S100B белку в случае с Тенотеном после их в/брюшинного (эксперимент) и сублингвального (в

клинике) введения не превышает 0,1% от вводимой дозы, многократно констатируется их воздействие на разного уровня проявление деятельности центральной нервной системы.

Представляется, что некоторые из вышеприведенных аргументов (далеко не единственных) снимает ряд соображений критиков относительно сегодняшней концепции и практического тренда продолжающихся исследований сверхмалых доз антител в качестве основы лекарственных форм широкого спектра действия. Кстати, высокие разведения принято относить к фундаментальным физическим проблемам. Буквально на днях прошла конференция в Институте общей физики им. А.М. Прохорова (Москва)<sup>2</sup>, посвященная физике водных растворов. Данные, представленные в ходе конференции, и посвященные физике воды и сверхвысоких разведений веществ, еще раз подтвердили, что окружающий нас мир сложнее, чем мы себе представляем и что принципиально учитывать межмолекулярные взаимодействия в рамках обычно принятой парадигмы: «Нет молекулы – нет вещества».

Вышесказанные (далеко не все) соображения представляются мне достаточными для того, чтобы конвертировать критику в адрес малодозной парадигмы в разумные предложения о путях развития этих работ.

---

<sup>2</sup> Конференция «Физика водных растворов»:

<http://www.gpi.ru/conferences/pws-2018/pws-2018-program-4.pdf>

<http://www.gpi.ru/conferences/pws-2018/pws-2018-program-ext-4.pdf>

<http://www.gpi.ru/conferences/pws-2018/pws-2018-abstracts-6.pdf>

Статья в «Комсомольской правде»: <https://www.nsk.kp.ru/daily/26921.7/3967770/>