



**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

**(45)** Дата публикации и выдачи патента  
**2018.08.31**

**(21)** Номер заявки  
**201300135**

**(22)** Дата подачи заявки  
**2011.07.15**

**(51)** Int. Cl. **C07K 16/24** (2006.01)  
**C07K 16/28** (2006.01)  
**A61K 39/40** (2006.01)  
**A61K 39/42** (2006.01)  
**A61P 31/16** (2006.01)  
**A61P 31/18** (2006.01)  
**A61K 41/00** (2006.01)

**(54) КОМБИНИРОВАННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

**(31)** 2010133041; 2010133047; 2010133043;  
2010133050; 2010133051; 2010133052;  
2010133053; 2011127226

**(32)** 2010.08.06; 2010.08.06; 2010.08.06;  
2010.08.06; 2010.08.06; 2010.08.06;  
2010.08.06; 2011.07.04

**(33)** RU

**(43)** 2014.03.31

**(86)** PCT/IB2011/002470

**(87)** WO 2012/017328 2012.02.09

**(71)(73)** Заявитель и патентовладелец:  
**ЭПШТЕЙН ОЛЕГ ИЛЬИЧ (RU)**

**(72)** Изобретатель:  
**Эпштейн Олег Ильич, Тарасов Сергей  
Александрович (RU)**

**(74)** Представитель:  
**Попов А.С. (RU)**

**(56)** US-A1-2010166762  
US-A1-2006024307  
EP-A1-2123300  
WO-A1-03055518  
EP-A1-1550460  
EP-A1-1997481

MÄKELÄ M.J. ET AL.: "Clinical Efficacy and Safety of the Orally Inhaled Neuraminidase Inhibitor Zanamivir in the Treatment of Influenza: a Randomized, Double-blind, Placebo-controlled European Study", JOURNAL OF INFECTION, ACADEMIC PRESS,

LONDON, GB, vol. 40, no. 1, 1 January 2000 (2000-01-01), pages 42-48, XP007911871, ISSN: 0163-4453, DOI: 10.1053/JINF.1999.0602 [retrieved on 2002-03-25] whole document, especially the Abstract; page 43, first full paragraph; Table 1

SHERMAN K.E. ET AL.: "COMBINATION THERAPY WITH THYMOSIN ALPHA1 AND INTERFERON FOR THE TREATMENT OF CHRONIC HEPATITIS C INFECTION: A RANDOMIZED, PLACEBO-CONTROLLED DOUBLE-BLIND TRIAL", HEPATOLOGY, WILLIAMS AND WILKINS, BALTIMORE, MD, US, vol. 27, 1 April 1998 (1998-04-01), pages 1128-1135, XP002905772, ISSN: 0270-9139, DOI: 10.1002/HEP.510270430 whole document, especially the Abstract; page 1129, paragraph bridging both columns; Table 2

SHANG A. ET AL.: "Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy", THE LANCET, LANCET LIMITED, LONDON, GB, vol. 366, no. 9487, 27 August 2005 (2005-08-27), pages 726-732, XP025277623, ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67177-2 [retrieved on 2005-08-27]

JONAS WAYNE B. ET AL.: "A critical overview of homeopathy", ANNALS OF INTERNAL MEDICINE, NEW YORK, NY; US, vol. 138, no. 5, 4 March 2003 (2003-03-04), pages 393-399, XP002355318, ISSN: 0003-4819

VICKERS A.J.: "CLINICAL TRIALS OF HOMEOPATHY AND PLACEBO: ANALYSIS OF A SCIENTIFIC DEBATE", JOURNAL OF ALTERNATIVE AND COMPLEMENTARY MEDICINE, MARY ANN LIEBERT, NEW YORK, NY, US, vol. 6, no. 1, 1 February 2000 (2000-02-01), pages 49-56, XP008055722, ISSN: 1075-5535

**(57)** Настоящее изобретение относится к комбинированной фармацевтической композиции, содержащей: а) активированную-потенцированную форму антитела по крайней мере к одному цитокину, выбранному из интерферона- $\gamma$ , интерферона- $\alpha$  и фактора некроза опухоли  $\alpha$ , и б) активированную-потенцированную форму антитела по крайней мере к одному рецептору, выбранному из CD4- и CD8-рецепторов, и к способам лечения и профилактики инфекционных заболеваний, в том числе бактериальных инфекций, вызванных различными возбудителями, таких как псевдотуберкулез, коклюш, иерсиниоз, пневмония различной этиологии, а также острых и хронических вирусных инфекций, таких как острые инфекции дыхательных путей, грипп различных типов, острый вирусный гепатит А, В, С и другие типы гепатита, заболевания и состояния, вызванные ВИЧ или ассоциированные с ВИЧ, в том числе СПИД.

### **Область техники**

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции и способу лечения и профилактики инфекционных заболеваний, в том числе бактериальных инфекций, вызванных различными возбудителями инфекции, таких как псевдотуберкулез, коклюш, иерсинеоз, пневмония различной этиологии, а также острые и хронические вирусные инфекции, такие как острые инфекции дыхательных путей, грипп различных типов, острый вирусный гепатит А, В, С и другие типы гепатита, заболевания и состояния, вызванные ВИЧ или ассоциированные с ВИЧ, в том числе СПИД.

### **Предшествующий уровень техники**

Настоящее изобретение относится к области медицины и может применяться для лечения и профилактики инфекционных заболеваний, в том числе бактериальных инфекций, вызванных различными возбудителями инфекции, таких как псевдотуберкулез, коклюш, иерсинеоз, пневмония различной этиологии, а также острых и хронических вирусных инфекций, таких как острые инфекции дыхательных путей, грипп различных типов, острый вирусный гепатит А, В, С и другие типы гепатита, заболевания и состояния, вызванные ВИЧ или связанные с ВИЧ, в том числе СПИД.

Лечение вирусных заболеваний, основанное на сверхмалых дозировках антител к интерферону, известно из данной техники (RU 2192888 C1, A61K 39/395, 11.20.2002). Однако данное лекарственное средство может быть недостаточно эффективным для лечения заболеваний, связанных с ВИЧ.

Терапевтический эффект многократно разведенной формы (или сверхмалой формы) антител, усиленных гомеопатической технологией (активированная-потенцированная форма), был открыт заявителем по настоящей заявке доктором О.И. Эпштейном. Например, в патенте США № 7582294 описывается лекарственное средство для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы или простатита с помощью применения гомеопатически активированной формы антител к простатическому специфическому антигену (ПСА). Сверхмалые дозировки антител к  $\gamma$ -интерферону проявили полезные качества при лечении и профилактике заболеваний вирусной этиологии, см. патент США № 7572441, полностью включенный в данную заявку посредством ссылки.

Настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции и способам ее применения в лечении и профилактике инфекционных заболеваний, в том числе бактериальных инфекций, вызванных различными возбудителями инфекции, таких как псевдотуберкулез, коклюш, иерсинеоз, пневмония различной этиологии, а также острых и хронических вирусных инфекций, таких как острые инфекции дыхательных путей, грипп различных типов, острый вирусный гепатит А, В, С и другие типы гепатита, заболевания и состояния, вызванные ВИЧ или связанные с ВИЧ, в том числе СПИД.

Решение существующей проблемы представлено в виде комбинированной фармацевтической композиции для лечения и профилактики (предотвращения) инфекционных заболеваний, состоящей из а) активированной-потенцированной формы антитела по крайней мере к одному цитокину и б) активированной-потенцированной формы антитела по крайней мере к одному рецептору.

### **Раскрытие изобретения**

В одном аспекте настоящее изобретение предлагает комбинированную фармацевтическую композицию, содержащую: а) активированную-потенцированную форму антитела по крайней мере к одному цитокину и б) активированную-потенцированную форму антитела по крайней мере к одному рецептору. В одном осуществлении изобретения фармацевтическая композиция также состоит из твердого носителя, при этом указанные активированные-потенцированные формы антител нанесены на указанный твердый носитель. В другом варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция представлена в форме таблетки.

Предпочтительно фармацевтическая композиция, состоящая из указанных активированных-потенцированных форм антител, представлена в форме смеси гомеопатических разведений C12, C30 и C200. В частности, предполагается, что указанная смесь гомеопатических разведений C12, C30 и C200 нанесена на твердый носитель.

Активированные-потенцированные формы указанных антител могут быть активированными-потенцированными формами моноклонального, поликлонального или естественного антитела. Предпочтительно активированная-потенцированная форма указанных антител является активированной-потенцированной формой поликлонального антитела. Настоящее изобретение описывает активированные-потенцированные формы антител к антигену(ам), имеющим последовательности, указанные в описании изобретения и заявленные в приложенной формуле изобретения.

В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция состоит из активированных-потенцированных форм антител, приготовленных с помощью последовательных сотенных разведений наряду со встряхиванием каждого разведения. В частности предпочтительным является вертикальное встряхивание.

В другом аспекте настоящее изобретение предлагает способ лечения и профилактики инфекционных заболеваний, в указанный способ входит прием нуждающимся пациентом а) активированной-потенцированной формы антитела по крайней мере к одному цитокину, и б) активированной-потенцированной формы антитела по крайней мере к одному рецептору. Предпочтительно активированные-потенцированные формы антител применяются в виде лекарственного препарата.

В одном осуществлении изобретения фармацевтическая композиция применяется в виде твердой оральной лекарственной формы, состоящей из фармацевтически приемлемого носителя, активированной-потенцированной формы антитела по крайней мере к одному цитокину и активированной-потенцированной формы антитела по крайней мере к одному рецептору, указанные активированные-потенцированные формы наносятся на указанный носитель. В другом варианте осуществления изобретения указанной твердой оральной лекарственной формой является таблетка. Варианты и осуществления изобретения предлагаются.

В соответствии с аспектом способа изобретения фармацевтическая композиция может применяться в виде единичных лекарственных форм от одной до трех, каждая лекарственная форма применяется от одного до шести раз в день. В одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция применяется два раза в день, каждый прием состоит из двух оральных лекарственных форм. В еще одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция применяется в виде одной-двух единичных лекарственных форм, каждая лекарственная форма принимается два раза в день. В еще одном варианте осуществления изобретения фармацевтическая композиция применяется в виде одной-двух единичных лекарственных форм, каждая лекарственная форма принимается по четыре раза в день. Все варианты и осуществления изобретения, описанные в отношении аспекта состава изобретения, могут быть использованы с аспектом способа изобретения.

### **Варианты осуществления изобретения**

Изобретение определяется на базе формулы изобретения, изложенной ниже. Нижеприведенный глоссарий предлагает соответствующие определения терминов, указанных в формуле изобретения.

Термин "антитело" в контексте данной заявки означает иммуноглобулин, который специфически связывается с конкретной пространственной и полярной организацией молекулы, и поэтому является комплементарным. Антитела, описанные в формуле изобретения, могут включать цельный иммуноглобулин или его фрагмент, могут быть естественными, поликлональными или моноклональными, а также могут включать различные классы и изотипы, как, например, IgA, IgD, IgE, IgG1, IgG2a, IgG2b и IgG3, IgM и т.д. К его фрагментам могут относиться Fab, Fv и F(ab')<sub>2</sub>, Fab' и т.п. "Антитело" в единственном числе также включает и термин "антитела" во множественном числе.

Термин "активированная-потенцированная форма" или "потенцированная форма" соответственно, в отношении антител, описываемых в данной заявке, используется для обозначения изделия гомеопатического потенцирования любого исходного раствора антител. "Гомеопатическое потенцирование" означает использование методов гомеопатии для придания гомеопатической активности исходному раствору соответствующего вещества. Не ограничиваясь следующим, "гомеопатическое потенцирование" может включать, например, многократные последовательные разведения, совмещенные с внешней обработкой, в частности вертикальным (механическим) встряхиванием. Другими словами, исходный раствор антитела подвергается последовательному многократному разведению и множественным вертикальным встряхиваниям каждого полученного раствора в соответствии с гомеопатической технологией. Предпочтительная концентрация исходного раствора антитела в растворе, предпочтительно в воде или смеси воды и этилового спирта, варьируется от приблизительно 0,5 до 5,0 мг/мл. Предпочтительной процедурой приготовления каждого компонента, т.е. раствора антитела, является использование смеси трех водных или водно-спиртовых разведений первичного матричного раствора (матричной настойки) антител, разведенных 100, 100 и 100 раз соответственно, что является эквивалентом сотенных гомеопатических разведений (C12, C30 и C200), или использованием смеси трех водных или водно-спиртовых разведений первичного матричного раствора антител, разведенных 100<sup>12</sup>, 100<sup>30</sup> и 100<sup>50</sup> раз соответственно, что является эквивалентом сотенных гомеопатических разведений (C12, C30 и C50). Примеры гомеопатического потенцирования приведены в Патентах США №№ 7572441 и 7582294, которые полностью включены в настоящую заявку посредством ссылки для заявленной цели. В то время как термин "активированная-потенцированная форма" используется в патентных формулах, термин "сверхмалые дозы" используется в примерах. Термин "сверхмалые дозы" стал специальным термином в данной сфере, созданный в процессе изучения и использования гомеопатически разведенных и потенцированных форм веществ. Термины "сверхмалая доза" или "сверхмалые дозы" являются полностью взаимозаменяемыми и синонимичными по отношению к термину "активированная-потенцированная" форма, используемому в формуле изобретения.

Другими словами, антитело находится в "активированной-потенцированной" или "потенцированной" форме при наличии трех факторов. Во-первых, "активированная-потенцированная" форма антитела - это продукт процесса приготовления, общепринятого в гомеопатической практике. Во-вторых, "активированная-потенцированная" форма антитела должна иметь биологическую активность, установленную методами, общепринятыми в современной фармакологии. И, в-третьих, биологическая активность, проявляемая "активированной-потенцированной" формой антитела, не может быть объяснена наличием молекулярной формы антитела в конечном продукте гомеопатического процесса.

Например, активированная-потенцированная форма антител может быть приготовлена применением к исходному изолированному антителу в молекулярной форме последовательных множественных разведений наряду с внешним воздействием, например механическим встряхиванием. Внешняя обработ-

ка в ходе снижения концентрации также может производиться, например, ультразвуковому, электромагнитному воздействию или другим физическим факторам. В. Швабе (V. Shcwabe) "Гомеопатические препараты", М., 1967, Патенты США № 7229648 и 4311897, которые полностью включены в настоящую заявку посредством ссылки для данной цели, описывают процессы, являющиеся общепринятыми методами гомеопатического потенцирования в области гомеопатии. Данная процедура приводит к однородному снижению молекулярной концентрации исходной молекулярной формы антитела. Данную процедуру повторяют до получения желаемой гомеопатической активности. Для конкретного антитела необходимая гомеопатическая активность может быть установлена с помощью проведения над промежуточными разведениями биологического испытания на желаемой фармакологической модели. Не ограничиваясь следующим, "гомеопатическое потенцирование" может включать, например, многократные последовательные разведения, совмещенные с внешней обработкой, в частности вертикальным (механическим) встряхиванием.

Другими словами, исходный раствор антитела подвергается последовательному многократному разведению и множественным вертикальным встряхиваниям каждого полученного раствора в соответствии с гомеопатической технологией. Предпочтительная концентрация исходного раствора антитела в растворителе, предпочтительно в воде или смеси воды и этилового спирта, варьируется от приблизительно 0,5 до приблизительно 5,0 мг/мл. Предпочтительной процедурой приготовления каждого компонента, т.е. раствора антитела, является использование смеси трех водных или водно-спиртовых разведений первичного матричного раствора (матричной настойки) антител, разведенных  $100^{12}$ ,  $100^{30}$  и  $100^{200}$  раз соответственно, что является эквивалентом сотенных гомеопатических разведений C12, C30 и C200 или смесью трех водных или водно-спиртовых разведений первичного матричного раствора (материнской тинктуры) антител, разведенных  $100^{12}$ ,  $100^{30}$  и  $100^{50}$  раз соответственно, что является эквивалентом сотенных гомеопатических разведений (C12, C30 и C50). Примеры получения желаемой активности также приведены, например, в патентах США №№ 7229648 и 4311897, которые включены в настоящую заявку посредством ссылки с заявленной целью. Процедура, применяемая к "активированной-потенцированной" форме антител, описанная в данной заявке, более подробно приведена ниже.

Существует много споров в отношении гомеопатического лечения людей. Хотя настоящее изобретение опирается на приемлемые гомеопатические процессы по получению "активированной-потенцированной" формы антител, в целях доказательства активности оно опирается не исключительно на гомеопатию, применимую к людям,. Неожиданно автором настоящей заявки было обнаружено и в достаточной мере продемонстрировано на приемлемых фармакологических моделях, что раствор, в конечном счете, получаемый из последовательных многократных разведений исходной молекулярной формы антитела, имеет характерную активность, не связанную с наличием следов молекулярной формы антитела в целевом разведении. "Активированная-потенцированная" форма антитела, предлагаемая в данной заявке, проверяется на биологическую активность на общепринятых фармакологических моделях активности, либо в экспериментах *in vitro*, либо на подходящих животных моделях *in vivo*. Эксперименты, описанные далее, представляют доказательство биологической активности в таких моделях. Клинические испытания на людях также представляют доказательства того, что активность, наблюдаемая в животных моделях, также переносится и на лечение людей. Исследования на людях также представляют доказательства пригодности "активированных-потенцированных" форм, описываемых в настоящей заявке, для лечения указанных заболеваний и расстройств, общепринятых в медицине как патологические состояния.

Также заявленная "активированная-потенцированная" форма антитела включает только те растворы или твердые формы, биологическую активность которых нельзя объяснить наличием молекулярной формы антитела, оставшейся от исходного, начального раствора. Другими словами, хотя предполагается, что "активированная-потенцированная" форма антитела может содержать следы исходной молекулярной формы антитела, специалист в данной области не может приписывать наблюдаемую биологическую активность на приемлемых фармакологических моделях остаточной молекулярной форме антитела с любой степенью вероятности из-за чрезвычайно низкой концентрации молекулярной формы антитела, оставшейся после последовательных разведений. Хотя изобретение не ограничивается какой-либо конкретной теорией, биологическая активность "активированной-потенцированной" формы антител по настоящему изобретению не приписывается изначальной молекулярной форме антитела. Предпочтительной является "активированная-потенцированная" форма антитела в жидком или твердом виде, в которой концентрация молекулярной формы антитела находится ниже границы определения приемлемых аналитических технологий, таких как капиллярный электрофорез и высокоэффективная жидкостная хроматография. В частности, предпочтительной является "активированная-потенцированная" форма антитела в жидком или твердом виде, в которой концентрация молекулярной формы антитела находится ниже числа Авогадро. В фармакологии молекулярных форм лечебных веществ создание кривой зависимости "доза-эффект", в которой уровень фармакологического эффекта изображается в зависимости от концентрации активного препарата, вводимого субъекту или исследуемому *in vitro*, является обычной практикой. Минимальный уровень препарата, который производит любой определяемый эффект, известен как пороговая доза. В частности, предполагается и является предпочтительным, чтобы "активированная-

потенцированная" форма антител содержала молекулярное антитело, при наличии, в концентрации ниже пороговой дозы молекулярной формы антитела в данной биологической модели.

Настоящее изобретение предлагает комбинированную фармацевтическую композицию, содержащую активированную-потенцированную форму антитела по крайней мере к одному цитокину и активированную-потенцированную форму антитела по крайней мере к рецептору, приготовленные в соответствии с гомеопатической технологией потенцирования с помощью многократных последовательных разведений и промежуточного внешнего воздействия в виде встряхивания согласно более подробному описанию, приведенному ниже. Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению, в частности, пригодна для лечения и профилактики инфекционных заболеваний, в том числе бактериальных инфекций, вызванных различными возбудителями инфекции, такие как псевдотуберкулез, коклюш, иерсиниоз, пневмония различной этиологии, а также острые и хронические вирусные инфекции, такие как острые инфекции дыхательных путей, грипп различных типов, острый вирусный гепатит А, В, С и другие типы гепатита, заболевания и состояния, вызванные ВИЧ или связанные с ВИЧ, в том числе СПИД. Как показано в примерах, фармацевтическая композиция по настоящему изобретению обладает неожиданным суммарным (синергетическим) действием, которое проявляется в виде особой терапевтической эффективности в лечении и профилактике инфекционных заболеваний, в том числе бактериальных инфекций, вызванных различными возбудителями инфекции, такие как псевдотуберкулез, коклюш, иерсиниоз, пневмония различной этиологии, а также острых и хронических вирусных инфекций, таких как острые инфекции дыхательных путей, грипп различных типов, острый вирусный гепатит А, В, С и другие типы гепатита, заболевания и состояния, вызванные ВИЧ или ассоциированные с ВИЧ, в том числе СПИД.

Фармацевтическая композиция по настоящему изобретению расширяет арсенал средств, пригодных для лечения и профилактики инфекционных заболеваний, в том числе бактериальных инфекций и острых и хронических вирусных инфекций.

Комбинированная фармацевтическая композиция в соответствии с данным аспектом настоящего изобретения может быть в жидкой или твердой форме. Активированная-потенцированная форма антител, входящая в фармацевтическую композицию, приготавливается из исходной молекулярной формы антитела с помощью процесса, принятого в гомеопатической практике. Исходными антителами могут быть моноклональные или поликлональные антитела, приготовленные в соответствии с известными процессами, например, как описано в иммунологиях Г. Фримель, М, "Медицина", 1987, с. 9-33; "Шум. Антитела. Моноклональные и рекомбинантные антитела, 30 лет спустя", Лаффли Э., Содойер Р. 2005. Т. 14. № 1-4, с. 33-55, которые включены в настоящую заявку посредством ссылки.

Моноклональные антитела могут быть получены, например, посредством технологии гибридомы. Начальный этап процесса включает иммунизацию, основанную на принципах, уже разработанных в ходе приготовления поликлональных антисывороток. Дальнейшие этапы работы включают производство гибридных клеток, генерирующих клоны антител с идентичной спецификой. Их выделение осуществляется с помощью тех же методов, что и в случае приготовления поликлональных антисывороток.

Поликлональные антитела могут быть получены с помощью активной иммунизации животных. Для этого, например, подходящие животные (например, кролики) получают серию инъекций соответствующего антигена (цитокин и рецептор). Иммунная система животных генерирует соответствующие антитела, которые собираются у животных известным способом. Этот процесс позволяет приготавливать моноспецифическую сыворотку, богатую антителами.

При необходимости, сыворотка, содержащая антитела, может быть очищена, например, с помощью аффинной хроматографии, фракционным осаждением солей или ионообменной хроматографии. Получаемая в результате обогащенная антителами сыворотка может использоваться в качестве исходного стартового материала для приготовления активированной-потенцированной формы антител. Предпочтительная концентрация получаемого исходного раствора антитела в растворителе, предпочтительно в воде или смеси воды и этилового спирта, варьируется от приблизительно 0,5 до приблизительно 5,0 мг/мл.

Предпочтительной процедурой приготовления каждого компонента комбинированного препарата по настоящему изобретению является использование смеси трех водных или водно-спиртовых разведений первичного матричного раствора антител, разведенных  $100^{12}$ ,  $100^{30}$  и  $100^{50}$  раз соответственно, что является эквивалентом сотенных гомеопатических разведений C12, C30 и C50, или разведенных  $100^{12}$ ,  $100^{30}$  и  $100^{200}$  раз соответственно, что является эквивалентом сотенных гомеопатических разведений (C12, C30 и C200). Для приготовления твердой лекарственной формы твердый носитель обрабатывают желаемым разведением, полученным с помощью гомеопатического процесса. Для получения твердой единичной лекарственной формы комбинации по настоящему изобретению массу носителя пропитывают каждым из разведений. Оба порядка пропитки подходят для приготовления желаемой комбинированной лекарственной формы.

В предпочтительном осуществлении изобретения исходным материалом для приготовления активированной-потенцированной формы, составляющей комбинированную фармацевтическую композицию по настоящему изобретению, является поликлональное антитело животного происхождения к соответствующему антигену. Для получения активированной-потенцированной формы поликлональных антител к цитокину или рецептору желаемый антиген может быть введен в качестве иммуногена в лабораторное

животное, предпочтительно кроликов.

Поликлональные антитела к рецептору CD4 могут быть получены с помощью цельной молекулы человеческого рецептора CD4 со следующей последовательностью:

последовательность № 1

Met	Asn	Arg	Gly	Val	Pro	Phe	Arg	His	Leu	Leu	Leu	Val	Leu	Gln
1				5					10					15
Leu	Ala	Leu	Leu	Pro	Ala	Ala	Thr	Gln	Gly	Lys	Lys	Val	Val	Leu
16				20					25					30
Gly	Lys	Lys	Gly	Asp	Thr	Val	Glu	Leu	Thr	Cys	Thr	Ala	Ser	Gln
31				35					40					45
Lys	Lys	Ser	Ile	Gln	Phe	His	Trp	Lys	Asn	Ser	Asn	Gln	Ile	Lys
46				50					55					60
Ile	Leu	Gly	Asn	Gln	Gly	Ser	Phe	Leu	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Lys
61				65					70					75
Leu	Asn	Asp	Arg	Ala	Asp	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Trp	Asp	Gln	Gly
76				80					85					90
Asn	Phe	Pro	Leu	Ile	Ile	Lys	Asn	Leu	Lys	Ile	Glu	Asp	Ser	Asp
91				95					100					105
Thr	Tyr	Ile	Cys	Glu	Val	Glu	Asp	Gln	Lys	Glu	Glu	Val	Gln	Leu
106				110					115					120
Leu	Val	Phe	Gly	Leu	Thr	Ala	Asn	Ser	Asp	Thr	His	Leu	Leu	Gln
121				125					130					135
Gly	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Thr	Leu	Glu	Ser	Pro	Pro	Gly	Ser	Ser
136				140					145					150
Pro	Ser	Val	Gln	Cys	Arg	Ser	Pro	Arg	Gly	Lys	Asn	Ile	Gln	Gly
151				155					160					165
Gly	Lys	Thr	Leu	Ser	Val	Ser	Gln	Leu	Glu	Leu	Gln	Asp	Ser	Gly
166				170					175					180
Thr	Trp	Thr	Cys	Thr	Val	Leu	Gln	Asn	Gln	Lys	Lys	Val	Glu	Phe
181				185					190					195
Lys	Ile	Asp	Ile	Val	Val	Leu	Ala	Phe	Gln	Lys	Ala	Ser	Ser	Ile
196				200					205					210
Val	Tyr	Lys	Lys	Glu	Gly	Glu	Gln	Val	Glu	Phe	Ser	Phe	Pro	Leu
211				215					220					225
Ala	Phe	Thr	Val	Glu	Lys	Leu	Thr	Gly	Ser	Gly	Glu	Leu	Trp	Trp
226				230					235					240
Gln	Ala	Glu	Arg	Ala	Ser	Ser	Ser	Lys	Ser	Trp	Ile	Thr	Phe	Asp
241				245					250					255
Leu	Lys	Asn	Lys	Glu	Val	Ser	Val	Lys	Arg	Val	Thr	Gln	Asp	Pro
256				260					265					270

Lys	Leu	Gln	Met	Gly	Lys	Lys	Leu	Pro	Leu	His	Leu	Thr	Leu	Pro
271				275					280					285
Gln	Ala	Leu	Pro	Gln	Tyr	Ala	Gly	Ser	Gly	Asn	Leu	Thr	Leu	Ala
286				290					295					300
Leu	Glu	Ala	Lys	Thr	Gly	Lys	Leu	His	Gln	Glu	Val	Asn	Leu	Val
301				305					310					315
Val	Met	Arg	Ala	Thr	Gln	Leu	Gln	Lys	Asn	Leu	Thr	Cys	Glu	Val
316				320					325					330
Trp	Gly	Pro	Thr	Ser	Pro	Lys	Leu	Met	Leu	Ser	Leu	Lys	Leu	Glu
331				335					340					345
Asn	Lys	Glu	Ala	Lys	Val	Ser	Lys	Arg	Glu	Lys	Ala	Val	Trp	Val
346				350					355					360
Leu	Asn	Pro	Glu	Ala	Gly	Met	Trp	Gln	Cys	Leu	Leu	Ser	Asp	Ser
361				365					370					375
Gly	Gln	Val	Leu	Leu	Glu	Ser	Asn	Ile	Lys	Val	Leu	Pro	Thr	Trp
376				380					385					390
Ser	Thr	Pro	Val	Gln	Pro	Met	Ala	Leu	Ile	Val	Leu	Gly	Gly	Val
391				395					400					405
Ala	Gly	Leu	Leu	Leu	Phe	Ile	Gly	Leu	Gly	Ile	Phe	Phe	Cys	Val
406				410					415					420
Arg	Cys	Arg	His	Arg	Arg	Arg	Gln	Ala	Glu	Arg	Met	Ser	Gln	Ile
421				425					430					435
Lys	Arg	Leu	Leu	Ser	Glu	Lys	Lys	Thr	Cys	Gln	Cys	Pro	His	Arg
436				440					445					450
Phe	Gln	Lys	Thr	Cys	Ser	Pro	Ile							
451				445				458						

Поликлональные антитела к рецептору CD4 могут быть получены с помощью полипептидного фрагмента рецептора CD4, выбранного, например, из следующих последовательностей аминокислот: последовательность № 2

									Gly	Lys	Lys	Val	Val	Leu
									26					30
Gly	Lys	Lys	Gly	Asp	Thr	Val	Glu	Leu	Thr	Cys	Thr	Ala	Ser	Gln
31				35					40					45
Lys	Lys	Ser	Ile	Gln	Phe	His	Trp	Lys	Asn	Ser	Asn	Gln	Ile	Lys
46				50					55					60
Ile	Leu	Gly	Asn	Gln	Gly	Ser	Phe	Leu	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Lys
61				65					70					75
Leu	Asn	Asp	Arg	Ala	Asp	Ser	Arg	Arg	Ser	Leu	Trp	Asp	Gln	Gly
76				80					85					90
Asn	Phe	Pro	Leu	Ile	Ile	Lys	Asn	Leu	Lys	Ile	Glu	Asp	Ser	Asp
91				95					100					105
Thr	Tyr	Ile	Cys	Glu	Val	Glu	Asp	Gln	Lys	Glu	Glu	Val	Gln	Leu
106				110					115					120
Leu	Val	Phe	Gly	Leu	Thr	Ala	Asn	Ser	Asp	Thr	His	Leu	Leu	Gln
121				125					130					135
Gly	Gln	Ser	Leu	Thr	Leu	Thr	Leu	Glu	Ser	Pro	Pro	Gly	Ser	Ser

136				140					145				150	
Pro	Ser	Val	Gln	Cys	Arg	Ser	Pro	Arg	Gly	Lys	Asn	Ile	Gln	Gly
151				155					160					165
Gly	Lys	Thr	Leu	Ser	Val	Ser	Gln	Leu	Glu	Leu	Gln	Asp	Ser	Gly
166				170					175					180
Thr	Trp	Thr	Cys	Thr	Val	Leu	Gln	Asn	Gln	Lys	Lys	Val	Glu	Phe
181				185					190					195
Lys	Ile	Asp	Ile	Val	Val	Leu	Ala	Phe	Gln	Lys	Ala	Ser	Ser	Ile
196				200					205					210
Val	Tyr	Lys	Lys	Glu	Gly	Glu	Gln	Val	Glu	Phe	Ser	Phe	Pro	Leu
211				215					220					225
Ala	Phe	Thr	Val	Glu	Lys	Leu	Thr	Gly	Ser	Gly	Glu	Leu	Trp	Trp
226				230					235					240
Gln	Ala	Glu	Arg	Ala	Ser	Ser	Ser	Lys	Ser	Trp	Ile	Thr	Phe	Asp
241				245					250					255
Leu	Lys	Asn	Lys	Glu	Val	Ser	Val	Lys	Arg	Val	Thr	Gln	Asp	Pro
256				260					265					270
Lys	Leu	Gln	Met	Gly	Lys	Lys	Leu	Pro	Leu	His	Leu	Thr	Leu	Pro
271				275					280					285
Gln	Ala	Leu	Pro	Gln	Tyr	Ala	Gly	Ser	Gly	Asn	Leu	Thr	Leu	Ala
286				290					295					300
Leu	Glu	Ala	Lys	Thr	Gly	Lys	Leu	His	Gln	Glu	Val	Asn	Leu	Val
301				305					310					315
Val	Met	Arg	Ala	Thr	Gln	Leu	Gln	Lys	Asn	Leu	Thr	Cys	Glu	Val
316				320					325					330
Trp	Gly	Pro	Thr	Ser	Pro	Lys	Leu	Met	Leu	Ser	Leu	Lys	Leu	Glu
331				335					340					345
Asn	Lys	Glu	Ala	Lys	Val	Ser	Lys	Arg	Glu	Lys	Ala	Val	Trp	Val
346				350					355					360
Leu	Asn	Pro	Glu	Ala	Gly	Met	Trp	Gln	Cys	Leu	Leu	Ser	Asp	Ser
361				365					370					375
Gly	Gln	Val	Leu	Leu	Glu	Ser	Asn	Ile	Lys	Val	Leu	Pro	Thr	Trp
376				380					385					390
Ser	Thr	Pro	Val	Gln	Pro	Met	Ala	Leu	Ile	Val	Leu	Gly	Gly	Val
391				395					400					405
Ala	Gly	Leu	Leu	Leu	Phe	Ile	Gly	Leu	Gly	Ile	Phe	Phe	Cys	Val
406				410					415					420
Arg	Cys	Arg	His	Arg	Arg	Arg	Gln	Ala	Glu	Arg	Met	Ser	Gln	Ile
421				425					430					435
Lys	Arg	Leu	Leu	Ser	Glu	Lys	Lys	Thr	Cys	Gln	Cys	Pro	His	Arg
436				440					445					450
Phe	Gln	Lys	Thr	Cys	Ser	Pro	Ile							
451				445				458						

последовательность № 3

								Ile	Gly	Leu	Gly	Ile	Phe	Phe	Cys	Val
								412			415					420
Arg	Cys	Arg	His	Arg	Arg	Arg	Gln	Ala	Glu	Arg	Met	Ser	Gln	Ile		
421				425					430							435
Lys	Arg	Leu	Leu	Ser	Glu	Lys	Lys	Thr	Cys	Gln	Cys	Pro	His	Arg		
436				440					445							450
Phe	Gln	Lys	Thr	Cys	Ser	Pro	Ile									
451				445				458								

последовательность № 4

									Gly	Lys	Lys	Val	Val	Leu		
									26					30		
Gly	Lys	Lys	Gly	Asp	Thr	Val	Glu	Leu	Thr	Cys	Thr	Ala	Ser	Gln		
31				35					40					45		
Lys	Lys	Ser	Ile	Gln	Phe	His	Trp	Lys	Asn	Ser	Asn	Gln	Ile	Lys		
46				50					55					60		



последовательность № 5

91		95		100		Asp
Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln						105
106		110		115		119

последовательность № 6

						Lys Glu Glu Val Gln Leu
						115
Leu Val Phe Gly Leu Thr Ala Asn Ser Asp Thr His Leu Leu Gln						120
121		125		130		135
Gly Gln Ser Leu						
136		139				

Предпочтительный способ приготовления исходных поликлональных антител к рецептору CD4 может быть описана следующим образом.

За 7-9 дней до отбора образцов крови кроликам делают 1-3 инъекции желаемого антигена для увеличения уровня поликлональных антител в кровотоке кроликов. После иммунизации берут образцы крови для исследования уровня антител. Обычно максимальный уровень иммунной реакции растворимого антигена достигается в течение 40-60 дней после первой инъекции антигена. По завершении первого цикла иммунизации у кроликов есть 30-дневный реабилитационный период, после которого выполняется повторная иммунизация еще 1-3 внутривенными инъекциями.

Для получения антисыворотки, содержащей желаемые антитела, у кроликов собирают иммунизированную кровь и помещают в 50 мл центрифужную пробирку. Сгустки продукта, сформированные на стенках пробирки, снимают с помощью деревянного шпателя, в сгусток в середине пробирки помещают палочку. Далее кровь помещают в холодильник на одну ночь при температуре приблизительно 40°C. На следующий день сгусток на палочке вынимают, а оставшуюся жидкость центрифугируют в течение 10 мин при 13000 об/мин. Надосадочная жидкость является целевой антисывороткой. Полученная антисыворотка обычно имеет желтый цвет. В антисыворотку добавляют 20% NaN<sub>3</sub> (весовая концентрация) до конечной концентрации 0,02% и хранят перед использованием в замороженном состоянии при температуре -20°C или без NaN<sub>3</sub> - при температуре -70°C. Для выделения целевых антител к  $\gamma$ -интерферону из антисыворотки подходит следующая последовательность абсорбции твердой фазы: 10 мл антисыворотки кроликов разводят дважды с 0,15M NaCl, после чего добавляют 6,26 г Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, смешивают и инкубируют в течение 12-16 ч при 4°C. Осадок удаляют центрифугированием, разводят в 10 мл фосфатного буфера и диализируют на том же буфере в течение одной ночи при температуре среды. После удаления осадка раствор наносят на колонку из ДЭАЭ-целлюлозы, уравновешенную фосфатным буфером. Фракцию антитела определяют измерением оптической плотности элюата при 280 нм.

Изолированные неочищенные антитела очищают с помощью метода аффинной хроматографии, присоединяя полученные антитела к антигену CD4, расположенному на нерастворимом матриксе среды хроматографии с последующим элюированием концентрированными водными растворами солей.

Полученный буферный раствор используют в качестве исходного раствора для процесса гомеопатического разведения, используемого для приготовления активированной-потенцированной формы антител. Предпочтительная концентрация исходного матричного раствора антиген-очищенных поликлональных антител кроликов к рецептору CD4 составляет от 0,5 до 5,0 мг/мл, предпочтительно от 2,0 до 3,0 мг/мл.

Поликлональные антитела к  $\gamma$ -интерферону также можно получить с помощью методики аналогичной методу, описанному для антител к рецептору CD4, с использованием адъюванта. Поликлональные антитела к  $\gamma$ -интерферону можно получить с помощью целой молекулы  $\gamma$ -интерферона со следующей последовательностью:

## последовательность № 7

Met	Lys	Tyr	Thr	Ser	Tyr	Ile	Leu	Ala	Phe	Gln	Leu	Cys	Ile	Val
1				5					10					15
Leu	Gly	Ser	Leu	Gly	Cys	Tyr	Cys	Gln	Asp	Pro	Tyr	Val	Lys	Glu
16				20					25					30
Ala	Glu	Asn	Leu	Lys	Lys	Tyr	Phe	Asn	Ala	Gly	His	Ser	Asp	Val
31				35					40					45
Ala	Asp	Asn	Gly	Thr	Leu	Phe	Leu	Gly	Ile	Leu	Lys	Asn	Trp	Lys
46				50					55					60
Glu	Glu	Ser	Asp	Arg	Lys	Ile	Met	Gln	Ser	Gln	Ile	Val	Ser	Phe
61				65					70					75
Tyr	Phe	Lys	Leu	Phe	Lys	Asn	Phe	Lys	Asp	Asp	Gln	Ser	Ile	Gln
76				80					85					90
Lys	Ser	Val	Glu	Thr	Ile	Lys	Glu	Asp	Met	Asn	Val	Lys	Phe	Phe
91				95					100					105
Asn	Ser	Asn	Lys	Lys	Lys	Arg	Asp	Asp	Phe	Glu	Lys	Leu	Thr	Asn
106				110					115					120
Tyr	Ser	Val	Thr	Asp	Leu	Asn	Val	Gln	Arg	Lys	Ala	Ile	His	Glu
121				125					130					135
Leu	Ile	Gln	Val	Met	Ala	Glu	Leu	Ser	Pro	Ala	Ala	Lys	Thr	Gly
136				140					145					150
Lys	Arg	Lys	Arg	Ser	Gln	Met	Leu	Phe	Arg	Gly	Arg	Arg	Ala	Ser
151				155					160					165
Gln														
166														

Поликлональные антитела к  $\gamma$ -интерферону можно получить с помощью целой молекулы  $\gamma$ -интерферона со следующей последовательностью:

## последовательность № 8

Met	Lys	Tyr	Thr	Ser	Tyr	Ile	Leu	Ala	Phe	Gln	Leu	Cys	Ile	Val
1				5					10					15
Leu	Gly	Ser	Leu	Gly	Cys	Tyr	Cys	Gln	Asp	Pro	Tyr	Val	Lys	Glu
16				20					25					30
Ala	Glu	Asn	Leu	Lys	Lys	Tyr	Phe	Asn	Ala	Gly	His	Ser	Asp	Val
31				35					40					45
Ala	Asp	Asn	Gly	Thr	Leu	Phe	Leu	Gly	Ile	Leu	Lys	Asn	Trp	Lys
46				50					55					60
Glu	Glu	Ser	Asp	Arg	Lys	Ile	Met	Gln	Ser	Gln	Ile	Val	Ser	Phe
61				65					70					75
Tyr	Phe	Lys	Leu	Phe	Lys	Asn	Phe	Lys	Asp	Asp	Gln	Ser	Ile	Gln
76				80					85					90
Lys	Ser	Val	Glu	Thr	Ile	Lys	Glu	Asp	Met	Asn	Val	Lys	Phe	Phe
91				95					100					105
Asn	Ser	Asn	Lys	Lys	Lys	Arg	Asp	Asp	Phe	Glu	Lys	Leu	Thr	Asn
106				110					115					120
Tyr	Ser	Val	Thr	Asp	Leu	Asn	Val	Gln	Arg	Lys	Ala	Ile	His	Glu
121				125					130					135
Leu	Ile	Gln	Val	Met	Ala	Glu	Leu	Ser	Pro	Ala	Ala	Lys	Thr	Gly
136				140					145					150
Lys	Arg	Lys	Arg	Ser	Gln	Met	Leu	Phe	Gln	Gly	Arg	Arg	Ala	Ser
151				155					160					165
Gln														
166														

Также предусматривается использование фрагментов  $\gamma$ -интерферона в качестве антигена. Подходящая последовательность такого антигена может быть следующей:

## последовательность № 9

					Ile	Leu	Ala	Phe	Gln	Leu	Cys	Ile	Val	
					7				10				15	
Leu	Gly	Ser	Leu	Gly	Cys	Tyr	Cys	Gln	Asp	Pro	Tyr	Val	Lys	Glu
16				20					25					30
Ala	Glu	Asn	Leu	Lys	Lys	Tyr	Phe	Asn	Ala	Gly	His	Ser	Asp	Val
31				35					40					45
Ala	Asp	Asn	Gly	Thr	Leu	Phe	Leu	Gly	Ile					
46				50					55					

## последовательность № 10

									Gln	Asp	Pro	Tyr	Val	Lys	Glu
									24						30
Ala	Glu	Asn	Leu	Lys	Lys	Tyr	Phe	Asn	Ala	Gly	His	Ser	Asp	Val	
31				35					40						45
Ala	Asp	Asn	Gly	Thr	Leu	Phe	Leu	Gly	Ile	Leu	Lys	Asn	Trp	Lys	
46				50					55						60
Glu	Glu	Ser	Asp	Arg	Lys	Ile	Met	Gln	Ser	Gln	Ile	Val	Ser	Phe	
61				65					70						75
Tyr	Phe	Lys	Leu	Phe	Lys	Asn	Phe	Lys	Asp	Asp	Gln	Ser	Ile	Gln	
76				80					85						90
Lys	Ser	Val	Glu	Thr	Ile	Lys	Glu	Asp	Met	Asn	Val	Lys	Phe	Phe	
91				95					100						105
Asn	Ser	Asn	Lys	Lys	Lys	Arg	Asp	Asp	Phe	Glu	Lys	Leu	Thr	Asn	
106				110					115						120
Tyr	Ser	Val	Thr	Asp	Leu	Asn	Val	Gln	Arg	Lys	Ala	Ile	His	Glu	
121				125					130						135
Leu	Ile	Gln	Val	Met	Ala	Glu	Leu	Ser	Pro	Ala	Ala	Lys	Thr	Gly	
136				140					145						150
Lys	Arg	Lys	Arg	Ser	Gln	Met	Leu	Phe	Arg	Gly	Arg	Arg	Ala	Ser	
151				155					160						165
Gln															
166															

## последовательность № 11

									Gln	Asp	Pro	Tyr	Val	Lys	Glu
									24						30
Ala	Glu	Asn	Leu	Lys	Lys	Tyr	Phe	Asn	Ala	Gly	His	Ser	Asp	Val	
31				35					40						45
Ala	Asp	Asn	Gly	Thr	Leu	Phe	Leu	Gly	Ile	Leu	Lys	Asn	Trp	Lys	
46				50					55						60
Glu	Glu	Ser	Asp	Arg	Lys	Ile	Met	Gln	Ser	Gln	Ile	Val	Ser	Phe	
61				65					70						75
Tyr	Phe	Lys	Leu	Phe	Lys	Asn	Phe	Lys	Asp	Asp	Gln	Ser	Ile	Gln	
76				80					85						90
Lys	Ser	Val	Glu	Thr	Ile	Lys	Glu	Asp	Met	Asn	Val	Lys	Phe	Phe	
91				95					100						105
Asn	Ser	Asn	Lys	Lys	Lys	Arg	Asp	Asp	Phe	Glu	Lys	Leu	Thr	Asn	
106				110					115						120
Tyr	Ser	Val	Thr	Asp	Leu	Asn	Val	Gln	Arg	Lys	Ala	Ile	His	Glu	
121				125					130						135
Leu	Ile	Gln	Val	Met	Ala	Glu	Leu	Ser	Pro	Ala	Ala	Lys	Thr	Gly	
136				140					145						150
Lys	Arg	Lys	Arg	Ser	Gln	Met	Leu	Phe	Gln	Gly	Arg	Arg	Ala	Ser	
151				155					160						165
Gln															
166															

## последовательность № 12

									Gln	Ser	Gln	Ile	Val	Ser	Phe
									69						75
Tyr	Phe	Lys	Leu	Phe	Lys	Asn	Phe	Lys	Asp	Asp	Gln	Ser	Ile	Gln	
76				80					85						90
Lys	Ser	Val	Glu	Thr	Ile	Lys	Glu	Asp	Met	Asn	Val	Lys	Phe	Phe	
91				95					100						105
Asn	Ser	Asn	Lys	Lys	Lys	Arg	Asp	Asp	Phe	Glu	Lys	Leu	Thr	Asn	
106				110					115						120
Tyr	Ser	Val													
121				123											

## последовательность № 13

										Met	Asn	Val	Lys	Phe	Phe
										100					105
Asn	Ser	Asn	Lys	Lys	Lys	Arg	Asp	Asp	Phe	Glu	Lys	Leu	Thr	Asn	
106				110					115						120
Tyr	Ser	Val	Thr	Asp	Leu	Asn	Val	Gln	Arg	Lys	Ala	Ile	His	Glu	
121				125					130						135
Leu	Ile	Gln	Val	Met	Ala	Glu	Leu	Ser	Pro						
136				140					145						

## последовательность № 14

	Ser	Val	Glu	Thr	Ile	Lys	Glu	Asp	Met	Asn	Val	Lys	Phe	Phe	
	92			95					100						105
Asn	Ser	Asn	Lys	Lys	Lys	Arg	Asp	Asp	Phe	Glu	Lys	Leu	Thr	Asn	
106				110					115						120
Tyr	Ser	Val	Thr	Asp	Leu	Asn	Val	Gln	Arg						
121				125					130						

## последовательность № 15

		Val	Thr	Asp	Leu	Asn	Val	Gln	Arg	Lys	Ala	Ile	His	Glu	
		123		125					130						135
Leu	Ile	Gln	Val	Met	Ala	Glu	Leu	Ser	Pro	Ala	Ala				
136				140					145		147				

## последовательность № 16

				Ser	Tyr	Ile	Leu	Ala	Phe	Gln	Leu	Cys	Ile	Val	
				5					10						15
Leu	Gly	Ser	Leu	Gly	Cys	Tyr	Cys	Gln	Asp	Pro	Tyr	Val	Lys	Glu	
16				20					25						30
Ala	Glu	Asn	Leu	Lys	Lys	Tyr	Phe	Asn	Ala	Gly	His	Ser	Asp	Val	
31				35					40						45

## последовательность № 17

				Glu	Thr	Ile	Lys	Glu	Asp	Met	Asn	Val	Lys	Phe	Phe
				94						100					105
Asn	Ser	Asn	Lys	Lys	Lys	Arg	Asp	Asp							
106				110				114							

Поликлональные антитела к  $\gamma$ -интерферону можно получить с помощью молекулы рекомбинантного  $\gamma$ -интерферона с одной из следующих последовательностей:

## последовательность № 18

										Met	Gln	Asp	Pro	Tyr	Val	Lys	Glu
										24							30
Ala	Glu	Asn	Leu	Lys	Lys	Tyr	Phe	Asn	Ala	Gly	His	Ser	Asp	Val			
31				35					40								45
Ala	Asp	Asn	Gly	Thr	Leu	Phe	Leu	Gly	Ile	Leu	Lys	Asn	Trp	Lys			
46				50					55								60
Glu	Glu	Ser	Asp	Arg	Lys	Ile	Met	Gln	Ser	Gln	Ile	Val	Ser	Phe			
61				65					70								75
Tyr	Phe	Lys	Leu	Phe	Lys	Asn	Phe	Lys	Asp	Asp	Gln	Ser	Ile	Gln			
76				80					85								90
Lys	Ser	Val	Glu	Thr	Ile	Lys	Glu	Asp	Met	Asn	Val	Lys	Phe	Phe			
91				95					100								105
Asn	Ser	Asn	Lys	Lys	Lys	Arg	Asp	Asp	Phe	Glu	Lys	Leu	Thr	Asn			
106				110					115								120
Tyr	Ser	Val	Thr	Asp	Leu	Asn	Val	Gln	Arg	Lys	Ala	Ile	His	Glu			
121				125					130								135
Leu	Ile	Gln	Val	Met	Ala	Glu	Leu	Ser	Pro	Ala	Ala	Lys	Thr	Gly			
136				140					145								150
Lys	Arg	Lys	Arg	Ser	Gln	Met	Leu	Phe	Gln	Gly	Arg	Arg	Ala	Ser			
151				155					160								165
Gln																	
166																	

## последовательность № 19

								Met	Gln	Asp	Pro	Tyr	Val	Lys	Glu	
								24							30	
Ala	Glu	Asn	Leu	Lys	Lys	Tyr	Phe	Asn	Ala	Gly	His	Ser	Asp	Val		
31				35					40						45	
Ala	Asp	Asn	Gly	Thr	Leu	Phe	Leu	Gly	Ile	Leu	Lys	Asn	Trp	Lys		
46				50					55						60	
Glu	Glu	Ser	Asp	Arg	Lys	Ile	Met	Gln	Ser	Gln	Ile	Val	Ser	Phe		
61				65					70						75	
Tyr	Phe	Lys	Leu	Phe	Lys	Asn	Phe	Lys	Asp	Asp	Gln	Ser	Ile	Gln		
76				80					85						90	
Lys	Ser	Val	Glu	Thr	Ile	Lys	Glu	Asp	Met	Asn	Val	Lys	Phe	Phe		
91				95					100						105	
Asn	Ser	Asn	Lys	Lys	Lys	Arg	Asp	Asp	Phe	Glu	Lys	Leu	Thr	Asn		
106				110					115						120	
Tyr	Ser	Val	Thr	Asp	Leu	Asn	Val	Gln	Arg	Lys	Ala	Ile	His	Glu		
121				125					130						135	
Leu	Ile	Gln	Val	Met	Ala	Glu	Leu	Ser	Pro	Ala	Ala	Lys	Thr	Gly		
136				140					145						150	
Lys	Arg	Lys	Arg	Ser	Gln	Met	Leu	Phe	Arg	Gly	Arg	Arg	Ala	Ser		
151				155					160						165	
Gln																
166																

Поликлональные антитела к  $\alpha$ -интерферону также можно получить по методике, аналогичной методу, описанному для антител рецептора CD4, с использованием адьюванта. Поликлональные антитела к  $\alpha$ -интерферону можно получить с помощью целой молекулы  $\alpha$ -интерферона человека типа 8 со следующей последовательностью:

## последовательность № 20

Met	Ala	Leu	Thr	Phe	Tyr	Leu	Leu	Val	Ala	Leu	Val	Val	Leu	Ser		
1				5					10					15		
Tyr	Lys	Ser	Phe	Ser	Ser	Leu	Gly	Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His		
16				20					25					30		
Ser	Leu	Gly	Asn	Arg	Arg	Ala	Leu	Ile	Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Arg		
31				35					40					45		
Arg	Ile	Ser	Pro	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp	Arg	His	Asp	Phe	Glu		
46				50					55					60		
Phe	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Asp	Lys	Gln	Phe	Gln	Lys	Ala	Gln		
61				65					70					75		
Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Met	Ile	Gln	Gln	Thr	Phe	Asn	Leu		
76				80					85					90		
Phe	Ser	Thr	Lys	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Leu	Asp	Glu	Thr	Leu	Leu		
91				95					100					105		
Asp	Glu	Phe	Tyr	Ile	Glu	Leu	Asp	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu	Glu		
106				110					115					120		
Ser	Cys	Val	Met	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Ile	Glu	Ser	Pro	Leu	Met		
121				125					130					135		
Tyr	Glu	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Arg	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile		
136				140					145					150		
Thr	Leu	Tyr	Leu	Thr	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Ser	Cys	Ala	Trp	Glu		
151				155					160					165		
Val	Val	Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Leu	Ser	Ile	Asn		
166				170					175					180		
Leu	Gln	Lys	Arg	Leu	Lys	Ser	Lys	Glu								
181				185					189							

Поликлональные антитела к  $\alpha$ -интерферону можно получить с помощью целой молекулы  $\alpha$ -интерферона человека типа 2 со следующей последовательностью:

## последовательность № 21

Met	Ala	Leu	Thr	Phe	Ala	Leu	Leu	Val	Ala	Leu	Leu	Val	Leu	Ser		
1				5					10					15		
Cys	Lys	Ser	Ser	Cys	Ser	Val	Gly	Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His		
16				20					25					30		
Ser	Leu	Gly	Ser	Arg	Arg	Thr	Leu	Met	Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Arg		
31				35					40					45		
Lys	Ile	Ser	Leu	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp	Arg	His	Asp	Phe	Gly		
46				50					55					60		

Phe	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Gly	Asn	Gln	Phe	Gln	Lys	Ala	Glu	Thr
61				65					70					75
Ile	Pro	Val	Leu	His	Glu	Met	Ile	Gln	Gln	Ile	Phe	Asn	Leu	Phe
76				80					85					90
Ser	Thr	Lys	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Asp	Glu	Thr	Leu	Leu	Asp
91				95					100					105
Lys	Phe	Tyr	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu	Glu	Ala
106				110					115					120
Cys	Val	Ile	Gln	Gly	Val	Gly	Val	Thr	Glu	Thr	Pro	Leu	Met	Lys
121				125					130					135
Glu	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Arg	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile	Thr
136				140					145					150
Leu	Tyr	Leu	Lys	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	Val
151				155					160					165
Val	Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Leu	Ser	Thr	Asn	Leu
166				170					175					180
Gln	Glu	Ser	Leu	Arg	Ser	Lys	Glu							
181				185				188						

Поликлональные антитела к  $\alpha$ -интерферону можно получить с помощью целой молекулы  $\alpha$ -интерферона человека типа 17 со следующей последовательностью:

последовательность № 22

Met	Ala	Leu	Ser	Phe	Ser	Leu	Leu	Met	Ala	Val	Leu	Val	Leu	Ser
1				5					10					15
Tyr	Lys	Ser	Ile	Cys	Ser	Leu	Gly	Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His
16				20					25					30
Ser	Leu	Gly	Asn	Arg	Arg	Ala	Leu	Ile	Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Gly
31				35					40					45
Arg	Ile	Ser	Pro	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp	Arg	His	Asp	Phe	Gly
46				50					55					60
Leu	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	Asn	Gln	Phe	Gln	Lys	Thr	Gln
61				65					70					75
Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Met	Ile	Gln	Gln	Thr	Phe	Asn	Leu
76				80					85					90
Phe	Ser	Thr	Glu	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Glu	Gln	Ser	Leu	Leu
91				95					100					105
Glu	Lys	Phe	Ser	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asn	Leu	Glu
106				110					115					120
Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Glu	Val	Gly	Met	Glu	Glu	Thr	Pro	Leu	Met
121				125					130					135
Asn	Glu	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Arg	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile
136				140					145					150
Thr	Leu	Tyr	Leu	Thr	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu
151				155					160					165
Val	Val	Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Leu	Ser	Phe	Ser	Thr	Asn
166				170					175					180
Leu	Gln	Lys	Ile	Leu	Arg	Arg	Lys	Asp						
181				185				189						

Поликлональные антитела к  $\alpha$ -интерферону можно получить с помощью целой молекулы  $\alpha$ -интерферона человека типа 4 со следующей последовательностью:

## последовательность № 23

Met	Ala	Leu	Ser	Phe	Ser	Leu	Leu	Met	Ala	Val	Leu	Val	Leu	Ser
1				5					10					15
Tyr	Lys	Ser	Ile	Cys	Ser	Leu	Gly	Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His
16				20					25					30
Ser	Leu	Gly	Asn	Arg	Arg	Ala	Leu	Ile	Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Gly
31				35					40					45
Arg	Ile	Ser	His	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp	Arg	His	Asp	Phe	Gly
46				50					55					60
Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	His	Gln	Phe	Gln	Lys	Ala	Gln
61				65					70					75
Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Met	Ile	Gln	Gln	Thr	Phe	Asn	Leu
76				80					85					90
Phe	Ser	Thr	Glu	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Glu	Gln	Ser	Leu	Leu
91				95					100					105
Glu	Lys	Phe	Ser	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu	Glu
106				110					115					120
Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Glu	Glu	Thr	Pro	Leu	Met
121				125					130					135
Asn	Glu	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Arg	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile
136				140					145					150
Thr	Leu	Tyr	Leu	Thr	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu
151				155					160					165
Val	Val	Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Leu	Ser	Phe	Ser	Thr	Asn
166				170					175					180
Leu	Gln	Lys	Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Asp						
181				185					189					

Поликлональные антитела к  $\alpha$ -интерферону можно получить с помощью целой молекулы  $\alpha$ -интерферона человека типа 21 со следующей последовательностью:

## последовательность № 24

Met	Ala	Leu	Ser	Phe	Ser	Leu	Leu	Met	Ala	Val	Leu	Val	Leu	Ser
1				5					10					15
Tyr	Lys	Ser	Ile	Cys	Ser	Leu	Gly	Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His
16				20					25					30
Ser	Leu	Gly	Asn	Arg	Arg	Ala	Leu	Ile	Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Gly
31				35					40					45
Arg	Ile	Ser	Pro	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp	Arg	His	Asp	Phe	Gly
46				50					55					60
Phe	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	Asn	Gln	Phe	Gln	Lys	Ala	Gln
61				65					70					75
Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Met	Ile	Gln	Gln	Thr	Phe	Asn	Leu
76				80					85					90
Phe	Ser	Thr	Lys	Asp	Ser	Ser	Ala	Thr	Trp	Glu	Gln	Ser	Leu	Leu
91				95					100					105
Glu	Lys	Phe	Ser	Thr	Glu	Leu	Asn	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu	Glu
106				110					115					120
Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Glu	Glu	Thr	Pro	Leu	Met
121				125					130					135
Asn	Val	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile
136				140					145					150
Thr	Leu	Tyr	Leu	Thr	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu
151				155					160					165
Val	Val	Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Leu	Ser	Lys	Ile
166				170					175					180
Phe	Gln	Glu	Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Glu						
181				185					189					

Поликлональные антитела к  $\alpha$ -интерферону можно получить с помощью целой молекулы  $\alpha$ -интерферона человека типа 1/13 со следующей последовательностью:

## последовательность № 25

Met	Ala	Ser	Pro	Phe	Ala	Leu	Leu	Met	Val	Leu	Val	Val	Leu	Ser	1	5	10	15
Cys	Lys	Ser	Ser	Cys	Ser	Leu	Gly	Cys	Asp	Leu	Pro	Glu	Thr	His	16	20	25	30
Ser	Leu	Asp	Asn	Arg	Arg	Thr	Leu	Met	Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Ser	31	35	40	45
Arg	Ile	Ser	Pro	Ser	Ser	Cys	Leu	Met	Asp	Arg	His	Asp	Phe	Gly	46	50	55	60
Phe	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	Asn	Gln	Phe	Gln	Lys	Ala	Pro	61	65	70	75
Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Leu	Ile	Gln	Gln	Ile	Phe	Asn	Leu	76	80	85	90
Phe	Thr	Thr	Lys	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Asp	Glu	Asp	Leu	Leu	91	95	100	105
Asp	Lys	Phe	Cys	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu	Glu	106	110	115	120
Ala	Cys	Val	Met	Gln	Glu	Glu	Arg	Val	Gly	Glu	Thr	Pro	Leu	Met	121	125	130	135
Asn	Ala	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Lys	Lys	Tyr	Phe	Arg	Arg	Ile	136	140	145	150
Thr	Leu	Tyr	Leu	Thr	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	151	155	160	165
Val	Val	Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Thr	Asn	166	170	175	180
Leu	Gln	Glu	Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Glu							181	185	189	

Поликлональные антитела к  $\alpha$ -интерферону можно получить с помощью целой молекулы  $\alpha$ -интерферона человека типа 10 со следующей последовательностью:

## последовательность № 26

Met	Ala	Leu	Ser	Phe	Ser	Leu	Leu	Met	Ala	Val	Leu	Val	Leu	Ser	1	5	10	15
Tyr	Lys	Ser	Ile	Cys	Ser	Leu	Gly	Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His	16	20	25	30
Ser	Leu	Gly	Asn	Arg	Arg	Ala	Leu	Ile	Leu	Leu	Gly	Gln	Met	Gly	31	35	40	45
Arg	Ile	Ser	Pro	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp	Arg	His	Asp	Phe	Arg	46	50	55	60
Ile	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	Asn	Gln	Phe	Gln	Lys	Ala	Gln	61	65	70	75
Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Met	Ile	Gln	Gln	Thr	Phe	Asn	Leu	76	80	85	90
Phe	Ser	Thr	Glu	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Glu	Gln	Ser	Leu	Leu	91	95	100	105
Glu	Lys	Phe	Ser	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu	Glu	106	110	115	120
Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Glu	Glu	Thr	Pro	Leu	Met	121	125	130	135
Asn	Glu	Asp	Ser	Ile	Leu	Ala	Val	Arg	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile	136	140	145	150
Thr	Leu	Tyr	Leu	Ile	Glu	Arg	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	151	155	160	165
Val	Val	Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Leu	Ser	Phe	Ser	Thr	Asn	166	170	175	180
Leu	Gln	Lys	Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Asp							181	185	189	

Поликлональные антитела к  $\alpha$ -интерферону можно получить с помощью целой молекулы  $\alpha$ -интерферона человека типа 5 со следующей последовательностью:



## последовательность № 27

Met	Ala	Leu	Pro	Phe	Val	Leu	Leu	Met	Ala	Leu	Val	Val	Leu	Asn	
1				5					10					15	
Cys	Lys	Ser	Ile	Cys	Ser	Leu	Gly	Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His	
16				20					25					30	
Ser	Leu	Ser	Asn	Arg	Arg	Thr	Leu	Met	Ile	Met	Ala	Gln	Met	Gly	
31				35					40					45	
Arg	Ile	Ser	Pro	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp	Arg	His	Asp	Phe	Gly	
46				50					55					60	
Phe	Pro	Gln	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	Asn	Gln	Phe	Gln	Lys	Ala	Gln	
61				65					70					75	
Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Met	Ile	Gln	Gln	Thr	Phe	Asn	Leu	
76				80					85					90	
Phe	Ser	Thr	Lys	Asp	Ser	Ser	Ala	Thr	Trp	Asp	Glu	Thr	Leu	Leu	
91				95					100					105	
Asp	Lys	Phe	Tyr	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu	Glu	
106				110					115					120	
Ala	Cys	Met	Met	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Glu	Asp	Thr	Pro	Leu	Met	
121				125					130					135	
Asn	Val	Asp	Ser	Ile	Leu	Thr	Val	Arg	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile	
136				140					145					150	
Thr	Leu	Tyr	Leu	Thr	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	
151				155					160					165	
Val	Val	Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Leu	Ser	Ala	Asn	
166				170					175					180	
Leu	Gln	Glu	Arg	Leu	Arg	Arg	Lys	Glu							
181				185				189							

Поликлональные антитела к  $\alpha$ -интерферону можно получить с помощью целой молекулы  $\alpha$ -интерферона человека типа 7 со следующей последовательностью:

## последовательность № 28

Met	Ala	Arg	Ser	Phe	Ser	Leu	Leu	Met	Val	Val	Leu	Val	Leu	Ser	
1				5					10					15	
Tyr	Lys	Ser	Ile	Cys	Ser	Leu	Gly	Cys	Asp	Leu	Pro	Gln	Thr	His	
16				20					25					30	
Ser	Leu	Arg	Asn	Arg	Arg	Ala	Leu	Ile	Leu	Leu	Ala	Gln	Met	Gly	
31				35					40					45	
Arg	Ile	Ser	Pro	Phe	Ser	Cys	Leu	Lys	Asp	Arg	His	Glu	Phe	Arg	
46				50					55					60	
Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Phe	Asp	Gly	His	Gln	Phe	Gln	Lys	Thr	Gln	
61				65					70					75	
Ala	Ile	Ser	Val	Leu	His	Glu	Met	Ile	Gln	Gln	Thr	Phe	Asn	Leu	
76				80					85					90	
Phe	Ser	Thr	Glu	Asp	Ser	Ser	Ala	Ala	Trp	Glu	Gln	Ser	Leu	Leu	
91				95					100					105	
Glu	Lys	Phe	Ser	Thr	Glu	Leu	Tyr	Gln	Gln	Leu	Asn	Asp	Leu	Glu	
106				110					115					120	
Ala	Cys	Val	Ile	Gln	Glu	Val	Gly	Val	Glu	Glu	Thr	Pro	Leu	Met	
121				125					130					135	
Asn	Glu	Asp	Phe	Ile	Leu	Ala	Val	Arg	Lys	Tyr	Phe	Gln	Arg	Ile	
136				140					145					150	
Thr	Leu	Tyr	Leu	Met	Glu	Lys	Lys	Tyr	Ser	Pro	Cys	Ala	Trp	Glu	
151				155					160					165	
Val	Val	Arg	Ala	Glu	Ile	Met	Arg	Ser	Phe	Ser	Phe	Ser	Thr	Asn	
166				170					175					180	
Leu	Lys	Lys	Gly	Leu	Arg	Arg	Lys	Asp							
181				185				189							

Поликлональные антитела к  $\alpha$ -интерферону можно получить с помощью целой молекулы  $\alpha$ -интерферона человека типа 14 со следующей последовательностью:



последовательность №31

										Pro	Leu	Ala	Leu	Leu
										11				15
Leu	His	Ala	Ala	Arg	Pro	Ser	Gln	Phe	Arg	Val	Ser	Pro	Leu	Asp
16				20					25					30

последовательность № 32

										Ala	Glu	Gly	Leu	Asp	Thr	Gln	Arg	Phe	Ser
										81				85					90
Gly	Lys	Arg	Leu	Gly	Asp	Thr	Phe	Val	Leu										
91				95					100										

последовательность № 33

Ser	Ile	Met	Tyr	Phe	Ser	His	Phe	Val	Pro	Val	Phe	Leu	Pro	Ala
121				125					130					135
Lys	Pro	Thr	Thr	Thr										
136				140										

последовательность № 34

Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Asn	His	Arg	Asn
201				205					210

последовательность № 35

										Val	Val	Lys	Ser	Gly
										221				225
Asp	Lys	Pro	Ser	Leu	Ser	Ala	Arg	Tyr	Val					
226				230					235					

Поликлональные антитела к фактору некроза опухолей  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ) можно получить по описанному выше методу получения антител к рецептору CD4 с помощью целой молекулы фактора некроза опухолей  $\alpha$  со следующей последовательностью:

последовательность № 36

Met	Ser	Thr	Glu	Ser	Met	Ile	Arg	Asp	Val	Glu	Leu	Ala	Glu	Glu
1				5					10					15
Ala	Leu	Pro	Lys	Lys	Thr	Gly	Gly	Pro	Gln	Gly	Ser	Arg	Arg	Cys
16				20					25					30
Leu	Phe	Leu	Ser	Leu	Phe	Ser	Phe	Leu	Ile	Val	Ala	Gly	Ala	Thr
31				35					40					45
Thr	Leu	Phe	Cys	Leu	Leu	His	Phe	Gly	Val	Ile	Gly	Pro	Gln	Arg
46				50					55					60
Glu	Glu	Phe	Pro	Arg	Asp	Leu	Ser	Leu	Ile	Ser	Pro	Leu	Ala	Gln
61				65					70					75
Ala	Val	Arg	Ser	Ser	Ser	Arg	Thr	Pro	Ser	Asp	Lys	Pro	Val	Ala
76				80					85					90
His	Val	Val	Ala	Asn	Pro	Gln	Ala	Glu	Gly	Gln	Leu	Gln	Trp	Leu
91				95					100					105
Asn	Arg	Arg	Ala	Asn	Ala	Leu	Leu	Ala	Asn	Gly	Val	Glu	Leu	Arg
106				110					115					120
Asp	Asn	Gln	Leu	Val	Val	Pro	Ser	Glu	Gly	Leu	Tyr	Leu	Ile	Tyr
121				125					130					135
Ser	Gln	Val	Leu	Phe	Lys	Gly	Gln	Gly	Cys	Pro	Ser	Thr	His	Val
136				140					145					150
Leu	Leu	Thr	His	Thr	Ile	Ser	Arg	Ile	Ala	Val	Ser	Tyr	Gln	Thr
151				155					160					165
Lys	Val	Asn	Leu	Leu	Ser	Ala	Ile	Lys	Ser	Pro	Cys	Gln	Arg	Glu
166				170					175					180
Thr	Pro	Glu	Gly	Ala	Glu	Ala	Lys	Pro	Trp	Tyr	Glu	Pro	Ile	Tyr
181				185					190					195
Leu	Gly	Gly	Val	Phe	Gln	Leu	Glu	Lys	Gly	Asp	Arg	Leu	Ser	Ala
196				200					205					210
Glu	Ile	Asn	Arg	Pro	Asp	Tyr	Leu	Asp	Phe	Ala	Glu	Ser	Gly	Gln
211				215					220					225
Val	Tyr	Phe	Gly	Ile	Ile	Ala	Leu							
226				230				233						

Чтобы получить поликлональные антитела к фактору некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), также можно

использовать полипептидный фрагмент фактора некроза опухоли, выбранного, например, из следующих последовательностей:

последовательность № 37

Pro Ser Asp Lys Pro  
84 88

последовательность № 38

Val Ala Asn Pro Gln  
93 97

последовательность № 39

[illegible]

последовательность № 40

[illegible]

последовательность № 41

	Phe	Leu	Ser	Leu	Phe	Ser	Phe	Leu	Ile	Val	Ala	Gly	Ala	Thr	
	32			35					40					45	
Thr	Leu	Phe	Cys	Leu	Leu	His	Phe	Gly							
46				50				54							

последовательность № 42

										Ile	Gly	Pro	Gln	Arg
										56				60
Glu	Glu	Phe	Pro	Arg	Asp	Leu	Ser	Leu	Ile	Ser	Pro	Leu		
61				65					70			73		

последовательность № 43

	Gln	Leu	Val	Val	Pro	Ser	Glu	Gly	Leu	Tyr	Leu	Ile	Tyr	
	123		125					130					135	
Ser	Gln	Val	Leu	Phe	Lys	Gly	Gln	Gly	Cys	Pro	Ser	Thr	His	Val
136				140					145					150
Leu	Leu	Thr	His	Thr	Ile	Ser	Arg	Ile	Ala					
151				155					160					

последовательность № 44

Pro Cys Gln Arg Glu  
176 180

Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp  
181 185 190

последовательность № 45

				Ser	Met	Ile	Arg	Asp	Val	Glu	Leu	Ala	Glu	Glu
				5					10					15
Ala	Leu	Pro	Lys	Lys	Thr	Gly	Gly	Pro	Gln	Gly	Ser	Arg	Arg	Cys
16				20					25					30
Leu	Phe	Leu	Ser	Leu	Phe	Ser	Phe	Leu	Ile	Val	Ala	Gly	Ala	Thr
31				35					40					45

последовательность № 46

[illegible]

последовательность № 47

	Val	Arg	Ser	Ser	Ser	Arg	Thr	Pro	Ser	Asp	Lys	Pro	Val	Ala
	77			80					85					90
His	Val	Val	Ala	Asn	Pro	Gln	Ala	Glu	Gly	Gln	Leu	Gln	Trp	Leu
91				95					100					105
Asn	Arg	Arg	Ala	Asn	Ala	Leu	Leu	Ala	Asn	Gly	Val	Glu	Leu	Arg
106				110					115					120
Asp	Asn	Gln	Leu	Val	Val	Pro	Ser	Glu	Gly	Leu	Tyr	Leu	Ile	Tyr
121				125					130					135
Ser	Gln	Val	Leu	Phe	Lys	Gly	Gln	Gly	Cys	Pro	Ser	Thr	His	Val
136				140					145					150
Leu	Leu	Thr	His	Thr	Ile	Ser	Arg	Ile	Ala	Val	Ser	Tyr	Gln	Thr
151				155					160					165
Lys	Val	Asn	Leu	Leu	Ser	Ala	Ile	Lys	Ser	Pro	Cys	Gln	Arg	Glu
166				170					175					180
Thr	Pro	Glu	Gly	Ala	Glu	Ala	Lys	Pro	Trp	Tyr	Glu	Pro	Ile	Tyr
181				185					190					195
Leu	Gly	Gly	Val	Phe	Gln	Leu	Glu	Lys	Gly	Asp	Arg	Leu	Ser	Ala
196				200					205					210
Glu	Ile	Asn	Arg	Pro	Asp	Tyr	Leu	Asp	Phe	Ala	Glu	Ser	Gly	Gln
211				215					220					225
Val	Tyr	Phe	Gly	Ile	Ile	Ala	Leu							
226				230			233							

Поликлональные антитела к гистамину, который является биогенным амином (4(2-аминоэтил)имидазол или  $\beta$ -имидазолэтиламин с химической формулой  $C_5H_9N_3$ ), можно получить по вышеописанному методу получения антител к CD4 с использованием адъюванта и промышленно изготавливаемого гистамина дигидрохлорида в качестве иммуногена (антигена) для иммунизации кроликов.

Активированная-потенцированная форма антитела к цитокину или рецептору может быть приготовлена из исходного раствора гомеопатическим потенцированием предпочтительно с помощью метода пропорционального снижения концентрации серийным разведением 1 части каждого предыдущего раствора (начиная с исходного раствора) в 9 частях (для десятичного разведения D), или в 99 частях (для сотенного разведения C), или в 999 частях (для тысячного разведения M) нейтрального растворителя, предпочтительно начиная с концентрации исходного раствора антитела в растворителе, предпочтительно воде или смеси воды и этилового спирта, в диапазоне от приблизительно 0,5 до приблизительно 5,0 мг/мл, совместно с внешним воздействием. Предпочтительно внешнее воздействие означает множественное вертикальное встряхивание (динамизацию) каждого разведения. Предпочтительно для каждого последующего разведения используются отдельные емкости до получения необходимого уровня активности или коэффициента разведения. Этот метод общепринят в сфере гомеопатии. См., например, В. Швабе "Гомеопатические препараты", М, 1967, с. 14-29, включенный в настоящую заявку посредством ссылки для заявленной цели.

Например, для приготовления 12-сотенного разведения (обозначается C12) одну часть исходного матричного раствора антител к рецептору CD4 с концентрацией 0.3 мг/мл разводят в 99 частях нейтраль-

ного водного или водно-спиртового растворителя (предпочтительно 15% этиловый спирт) и далее многократно вертикально встряхивают (10 и более раз) для создания 1-го сотенного разведения (обозначается C1). 2-е сотенное разведение (C2) приготавливают из 1-го сотенного разведения C1. Эту процедуру повторяют 11 раз для приготовления 12-го сотенного разведения C12. Таким образом, 12-е сотенное разведение C12 представляет собой раствор, полученный 12 серийными разведениями одной части исходного матричного раствора антител к  $\gamma$ -интерферону с концентрацией 3,0 мг/мл в 99 частях нейтрального растворителя в различных контейнерах, что является эквивалентом сотенного гомеопатического разведения C12. Аналогичные процедуры с соответствующим коэффициентом разведения выполняются для получения разведений C30, C50 и C200. Промежуточные разведения могут быть проверены на желаемой биологической модели на предмет активности. Предпочтительной активированной-потенцированной формой препарата по настоящему изобретению является смесь разведений C12, C30 и C50 или разведений C12, C30 и C200. При использовании смеси различных гомеопатических разведений (преимущественно сотенных) активного вещества в качестве биологически активного жидкого компонента каждый компонент препарата (например, C12, C30, C50, C200) приготавливается отдельно в соответствии с вышеописанной процедурой до получения предпоследнего разведения (например, до C11, C29 и C199 соответственно), затем одну часть каждого компонента добавляют в одну емкость в соответствии с составом смеси и смешивают с необходимым количеством растворителя (например, 97 частями для сотенного разведения).

Можно использовать активное вещество в качестве смеси различных гомеопатических разведений, например десятичного и/или сотенного (D20, C30, C100 или C12, C30, C50 или C12, C30, C200 и т.д.), эффективность которых определяется экспериментально с помощью исследования разведения на подходящей биологической модели, например на моделях, описанных в примерах в настоящей заявке.

В ходе потенцирования и снижения концентрации вертикальное встряхивание можно заменить на внешнее воздействие ультразвуком, электромагнитным полем или процедурой любого аналогичного внешнего воздействия, принятого в гомеопатии.

Предпочтительно фармацевтическая композиция по настоящему изобретению может быть в форме жидкости или в виде твердой единичной лекарственной формы. Предпочтительным жидким носителем является вода или смесь воды и этилового спирта.

Твердая единичная лекарственная форма лекарственного препарата по настоящему изобретению может быть приготовлена с помощью пропитки твердого, фармацевтически приемлемого носителя со смесью водных или водно-спиртовых растворов активированной-потенцированной формы активного компонента. Или носитель может пропитываться последовательно каждым необходимым разведением. Оба порядка пропитки приемлемы.

Предпочтительно фармацевтическая композиция в твердой единичной лекарственной форме приготавливается из гранул фармацевтически приемлемого носителя, который ранее был насыщен водными или водно-спиртовыми разведениями активированной-потенцированной формы антител по меньшей мере к одному цитокину или активированной-потенцированной формы антител по меньшей мере к одному рецептору. Твердая лекарственная форма может быть представлена в любой форме, известной в фармацевтике, в том числе в виде таблетки, капсулы, леденца и т.д. В качестве неактивных фармацевтических компонентов можно использовать глюкозу, сахарозу, мальтозу, крахмал, изомальтозу, изомальт и другие моно-, олиго- и полисахариды, применяемые в производстве лекарственных средств, а также технологические смеси вышеперечисленных неактивных фармацевтических ингредиентов с другими фармацевтически приемлемыми вспомогательными веществами, например изомальтом, кросповидоном, цикламатом натрия, сахаринатом натрия, безводной лимонной кислотой и т.д.), в том числе смазками, разрыхлителями, связующими веществами и красителями. Предпочтительными носителями являются лактоза и изомальт. К лекарственной форме могут также относиться стандартные фармацевтические вспомогательные вещества, например микрокристаллическая целлюлоза, стеарат магния и лимонная кислота.

Для приготовления твердой оральной формы 100-300 мкм гранулы лактозы пропитывают водными или водно-спиртовыми растворами активированных-потенцированных форм в соотношении 1 кг раствора антитела к 5 или 10 кг лактозы (от 1:5 до 1:10). Для осуществления пропитки гранулы лактозы подвергают насыщению, промывке в псевдоожиженном кипящем слое в установке с кипящим слоем (например, "Hüttlin Pilotlab" Hüttlin GmbH) с последующим высушиванием потоком нагретого воздуха при температуре ниже 40°C. Подсчитанное количество высушенных гранул (от 10 до 34 мас.ч.), насыщенных активированной-потенцированной формой антител, помещается в миксер и смешивается с 25-45 мас.ч. "ненасыщенной" чистой лактозы (используется с целью снижения затрат, упрощения и ускорения технологического процесса без снижения эффективности лечения), вместе с 0,1-1 мас.ч. стеарата магния и 3-10 мас.ч. микрокристаллической целлюлозы. Полученная таблетка однородно смешивается и таблетируется прямым сухим прессованием (например, в таблеточном прессе Korsch-XL 400) для формирования круглых пилюль по 150-500 мг, предпочтительно 300 мг. После таблетирования получают пилюли по 300 мг, насыщенные водно-спиртовым раствором (3,0-6,0 мг/пилюлю) активированной-потенцированной формы антител в виде смеси сотенных гомеопатических разведений C12, C30 и C50 или смеси сотенных

гомеопатических разведений C12, 30 и C200.

Хотя изобретение не ограничено какой-либо конкретной теорией, считается, что активированная-потенцированная форма антител, описанная в настоящей заявке, не содержит молекулярной формы антитела в количестве, достаточном для обладания биологической активностью, приписываемой такой молекулярной форме. Биологическая активность комбинированного препарата (лекарственного препарата) по настоящему изобретению в достаточной мере продемонстрирована в приложенных примерах.

Предпочтительно с целью лечения препарат по настоящему изобретению вводится от одного раза в день до шести раз в день, предпочтительно два раза в день или четыре раза в день, каждый прием включает одну или три комбинированных единичных лекарственных формы.

Настоящее изобретение далее поясняется со ссылкой на приложенные не ограничивающие примеры.

### Примеры

#### Пример 1.

Изучение действия комбинированной фармацевтической композиции, содержащей сверхмалые дозировки активированных-потенцированных форм поликлональных аффинно очищенных антител кролика к рецептору CD4 (анти-CD4) и  $\gamma$ -интерферону (анти-IFN- $\gamma$ ), полученных многократным разведением исходного матричного раствора (концентрация: 2,5 мг/мл) ( $100^{12}$ ,  $100^{30}$ ,  $100^{50}$  раз), эквивалента смеси сотенных гомеопатических разведений C12, C30, C50 (соотношение: 1:1) (анти-CD4+анти-IFN- $\gamma$ ), а также их компонентов: активированной-потенцированной формы поликлональных аффинно очищенных антител кроликов к рецептору CD4, очищенных на антигене, полученных многократным разведением исходного матричного раствора ( $100^{12}$ ,  $100^{30}$ ,  $100^{50}$  раз), эквивалента смеси сотенного гомеопатического разведения C12, C30, C50 (анти-IFN- $\gamma$ ) *in vitro* на связывании стандартного лиганда [ $^3$ H]-пентазоцина к рекомбинантному рецептору  $\sigma 1$  человека, оценивалось с помощью радиолигандного метода. Потенцированная дистиллированная вода (смесь гомеопатических разведений C12+C30+C50) использовалась в качестве контроля испытуемых препаратов.

Рецептор сигма-1 ( $\sigma 1$ ) - внутриклеточный, расположенный в клетках центральной нервной системы, клетках большинства периферийных тканей и иммунных компонентных клеток. Этот рецептор через контроль гомеостаза внутриклеточного кальция регулирует внутриклеточные сигнализирующие события, которые приводят к активации соответствующих факторов транскрипции и транскрипции кодировки всего семейства генов, в частности факторов сопротивления возбудителям инфекций и цитокинам. В связи с этим способность препаратов влиять на эффективность взаимодействия лигандов с рецептором сигма-1 указывает на наличие антивирусных и иммуномодулирующих компонентов в спектре их фармакологического действия, что позволяет считать эти препараты эффективными для лечения и профилактики различных инфекционных заболеваний.

В ходе испытания (по измерению всего связывания) 20 мкл комплексного препарата анти-CD4+анти-IFN- $\gamma$ , или 10 мкл анти-CD4, или 10 мкл анти IFN- $\gamma$  добавили в инкубационную среду. Таким образом, количество СМД анти-CD4+анти-IFN- $\gamma$ , помещаемое в тестовую лунку во время испытания комплексного препарата, было идентично количеству анти-CD4 и СМД анти-IFN- $\gamma$ , испытываемых в качестве монопрепаратов, что позволяет сравнить эффективность препарата с его отдельными компонентами. 20 мкл и 10 мкл потенцированной воды поместили в инкубационную среду.

Далее поместили 160 мкл (около 200 мкл белка) гомогената мембран клеточной линии Jurkat (линия лейкемических Т-лимфоцитов человека) и, наконец, 20 мкл меченного тритием радиолиганда [ $^3$ H]-пентазоцина (15 нм).

С целью измерения неспецифического связывания 20 мкл немеченого лиганда-галоперидола (10 мкМ) поместили в инкубационную среду вместо препаратов или потенцированной воды.

Радиоактивность была измерена с помощью сцинтилометра (Topcount, Packard) и сцинтилляционной смеси (Microscint 0, Packard) после инкубации в течение 120 мин при 22°C в 50 мМ буфере Tris-HCl (pH 7,4) и фильтрации с помощью стекловолоконных фильтров (GF/B, Packard). Специфическое связывание (в течение испытания или контроля) было рассчитано как разница между общим (в течение испытания или контроля) и неспецифическим связыванием.

Результаты представлены в виде процентного содержания ингибирования специфического связывания в контроле (в качестве контроля использовалась дистиллированная вода) (табл. 1).

Таблица 1

Тестируемая группа	Количество на испытательную лунку	% специфического связывания радиолиганда в контроле			%of ингибирования связывания радиолиганда в контроле
		1-е испытание	2-е испытание	Среднее значение	
анти-CD4+анти-IFN-γ	20 мкл	50,8	49,1	49,9	50,1
анти-CD4+	10 мкл	74,0	76,2	75,1	24,9
анти-IFN-γ	10 мкл	158,9	149,8	154,3	-54,3
Потенцированная вода	20 мкл	98,1	75,8	86,9	13,1
Потенцированная вода	10 мкл	140,1	106,2	123,2	-23,2

Влияние препаратов и потенцированной воды на связывание стандартного лиганда [<sup>3</sup>H]-пентазоцина с рекомбинантным рецептором σ1 человека.

Примечание: % специфического связывания в контроле = (специфическое связывание в течение испытания/специфическое связывание в контроле) × 100%;

% ингибирования специфического связывания в контроле = 100% - (специфическое связывание во время испытания/специфическое связывание в контроле) × 100%.

Результаты, отражающие ингибирование выше 50%, указывают на значительный эффект испытываемых соединений; ингибирование от 25 до 50% подтверждает эффект от слабого до умеренного; ингибирование менее 25% считается незначительным эффектом испытываемого соединения и находится в рамках фонового уровня.

Поэтому эта модель испытания показала, что комплексный препарат анти-CD4+анти-IFN-γ более эффективен, чем его отдельные компоненты (анти-CD4 и анти-IFN-γ) в ингибировании связывания стандартного радиолиганда [<sup>3</sup>H]-пентазоцина к рекомбинантному рецептору σ1 человека; анти-CD4, помещенный в испытательную лунку, а именно 10 мкл, ингибирует связывание стандартного радиолиганда [<sup>3</sup>H]-пентазоцина к рекомбинантному рецептору σ1 человека, но выраженность эффекта ниже, чем у комплексного препарата анти-CD4+анти-IFN-γ; анти-IFN-γ, помещенный в тест-лунку, а именно 10 мкл, не оказал влияния на связывание стандартного радиолиганда [<sup>3</sup>H]-пентазоцина к рекомбинантному рецептору σ1 человека; потенцированная вода, помещенная в испытательную лунку, а именно 10 мкл или 20 мкл, не оказала влияния на связывание стандартного радиолиганда [<sup>3</sup>H]-пентазоцина к рекомбинантному рецептору σ1 человека.

Пример 2 (моноклеарные клетки; обратная транскриптаза; режим "лечение").

TCID50 означает дозу заражения 50% культуры ткани.

Оценка антиретровирусного действия комплексной фармацевтической композиции, содержащей сверхмалые дозировки поликлональных антител кролика к CD4 (смесь гомеопатических разведений C12+C30+C50) и сверхмалые дозировки поликлональных антител кролика к интерферону гамма (смесь гомеопатических разведений C12+C30+C50) в соотношении 1:1 (далее по тексту - комплексный препарат), и компонентов, формирующих его часть (сверхмалые дозировки поликлональных антител кролика к CD4 (смесь гомеопатических разведений C12+C30+C50) (далее по тексту - СМД АТ к CD4) и сверхмалые дозировки поликлональных антител кролика к интерферону гамма (смесь гомеопатических разведений C12+C30+C50) (далее по тексту - СМД АТ к IFN-γ)), выполнялась с использованием моноклеарных клеток периферической крови человека, инфицированного штаммом in vitro ВИЧ-1-LAI. В качестве препарата сравнения использовался азидотимидин (Сигма - AZ169-100 мг, партия 107 K1578).

Моноклеарные клетки периферической крови человека были выделены из крови здорового серонегативного донора с помощью центрифугирования в градиенте плотности ficoll-graque. Клетки активировались в течение 3 дней с использованием 1 мкг/мл фитогемагглютинаина Р и 5 МЕ/мл рекомбинантного интерлейкина-2 человека в среде RPMI1640 (DIFCO) с 10% фетальной телячьей сыворотки (компонент был удален с помощью нагревания в течение 45 мин при температуре 56°C), 1% раствора антибиотиков (PSN Gibco, содержащего 50 мкг/мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина и 100 мкг/мл неомицина).

Для оценки антиретровирусного действия комбинированные медицинские препараты были введены



в лунку через 15-30 мин после заражения клеток штаммом ВИЧ-1-LAI с дозой 100 TCID<sub>50</sub> (50 мкл инокулята штамма ВИЧ-1-LAI). На 7-й день после инфицирования клеток была выбрана надосадочная жидкость, используемая для оценки влияния препаратов на ингибирование репликации ВИЧ.

Перед введением в лунку, содержащую 150 мкл клеточной культуры, препараты развели средой RPMI1640 (DIFCO) до получения окончательного объема 50 мкл. СМД АТ к CD4 и СМД АТ к IFN-γ были разведены в среде RPMI1640 (DIFCO) в 8 раз (степень разведения 1/4). Поэтому количество СМД АТ к CD4 и СМД АТ к IFN-γ, вводимое в экспериментальную лунку во время испытания комплексного препарата было аналогичным количеству СМД АТ к CD4 и СМД АТ к IFN-γ, тестируемых как монокомпоненты, что позволяет сравнивать эффективность комплексного препарата с его отдельными компонентами. Азидотимидин был разведен средой RPMI1640 (DIFCO) до получения концентрации 8 нМ.

Была определена эффективность лекарственных препаратов при ингибировании репликации ВИЧ, которое оценивалось по ферментативной активности ВИЧ-обратной транскриптазы в надосадочных жидкостях макрофагов периферической крови человека с использованием производственного набора ВИЧ в реальном времени RetroSys INNOVAGEN (партия 10-059C). Для расчета % ингибирования репликации ВИЧ в качестве контроля использовалась надосадочная жидкость клеток, в которые не были введены испытуемые лекарственные препараты (см. табл. 2).

Таблица 2

Антиретровирусное действие лекарственных препаратов с использованием моонуклеарных клеток периферической крови человека, инфицированного *in vitro* штаммом ВИЧ-1-LAI

Лекарственный препарат	Степень разведения в среде RPMI1640 (DIFCO)	Ингибирование ферментативной активности ВИЧ-обратной транскриптазы (% от контроля)
		7-й день
СМД АТ к IFN гамма	1/8	0±5
СМД АТ к CD4	1/8	67±22
Комплексный препарат (СМД АТ к IFN гамма и СМД АТ к CD4 в соотношении 1:1)	1/4	85±1
Азидотимидин (8 нМ)	---	58±7

Таким образом, в условиях настоящей экспериментальной модели показано, что антиретровирусное действие комплексного препарата превышает антиретровирусное действие его отдельных компонентов (СМД АТ к IFN-γ и СМД АТ к CD4).

Пример 3 (макрофаги; обратная транскриптаза; режим "профилактика").

TCID<sub>50</sub> означает дозу заражения 50% культуры ткани.

Оценка антиретровирусного действия комбинированной фармацевтической композиции, содержащей сверхмалые дозировки поликлональных антител кролика к CD4 (смесь гомеопатических разведений C12+C30+C50) и сверхмалые дозировки поликлональных антител кролика к интерферону гамма (смесь гомеопатических разведений C12+C30+C50) в соотношении 1:1 (далее по тексту - комплексный препарат), и компонентов, формирующих его часть (сверхмалые дозировки поликлональных антител кролика к CD4 (смесь гомеопатических разведений C12+C30+C50) (далее по тексту - СМД АТ к CD4) и сверхмалые дозировки поликлональных антител кролика к интерферону гамма (смесь гомеопатических разведений C12+C30+C50) (далее по тексту - СМД АТ к IFN-γ)), выполнялась с использованием моонуклеарных клеток периферической крови человека, инфицированного штаммом *in vitro* ВИЧ-1-LAI. В качестве препарата сравнения использовался азидотимидин (сигма - AZ169-100 мг, партия 107 K1578).

Макрофаги донорской периферической крови, получаемые из моонуклеарных клеток человеческой периферической крови, выделяли из крови двух здоровых серонегативных доноров с помощью центрифугирования в градиенте плотности ficcol-giraque. Моонуклеарные клетки человеческой периферической крови выращивали 3 дня в среде RPMI1640 (DIFCO), в которую добавляли 10% фетальную телячью сыворотку (комплемент удаляли с помощью нагревания в течение 45 мин при температуре 56°C), % раствора антибиотиков (PSN Gibco, содержащий 50 мкг/мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина и 100 мкг/мл неомицина), 15 нг/мл GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор). Далее клетки поместили на культурный планшет (150000 клеток/лунку в 48-луночном планшете), выращивали в течение 7 дней вместе с 1 нг/мл GM-CSF (гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) и 10 нг/мл M-CSF (макрофагальный колониестимулирующий фактор) так, чтобы клетки могли полностью отличаться от макрофагов.

Для оценки антиретровирусного действия комбинированные препараты вводили в лунку за 24 ч до заражения клеток штаммом ВИЧ-1-LAI с дозой 1000 TCID<sub>50</sub> (100 мкл инокулятов штамма ВИЧ-1-Ba-L) и на 3-й, 7-й, 10-й, 14-й, 17-й день после заражения. На 3-й, 7-й, 10-й, 14-й, 17-й день после инфицирования клеток выбиралась надосадочная жидкость, используемая для оценки влияния препаратов на ингибирование репликации ВИЧ.

Перед введением в лунку, содержащую 750 мкл клеточной культуры, препараты развели средой RPMI1640 (DIFCO) до получения окончательного объема 250 мкл. СМД АТ к CD4 и СМД АТ к IFN- $\gamma$  были разведены в среде RPMI1640 (DIFCO) в 8 раз (степень разведения 1/4). Поэтому количество СМД АТ к CD4 и СМД АТ к IFN- $\gamma$ , вводимое в экспериментальную лунку во время испытания комплексного препарата, было аналогичным количеству СМД АТ к CD4 и СМД АТ к IFN- $\gamma$ , тестируемых как монокомпоненты, что позволяет сравнивать эффективность комплексного препарата с его отдельными компонентами. Азидотимидин был разведен средой RPMI1640 (DIFCO) до получения концентрации 8 нМ.

Была определена эффективность лекарственных препаратов при ингибировании репликации ВИЧ, которая оценивалась по ферментативной активности ВИЧ-обратной транскриптазы в надосадочных жидкостях надосадочных макрофагов периферической крови человека с использованием производственного набора ВИЧ в реальном времени RetroSys INNOVAGEN (партия 10-059C). Для расчета % ингибирования репликации ВИЧ в качестве контроля использовалась надосадочная жидкость клеток, в которые не были введены испытуемые лекарственные препараты или азидотимидин (см. табл. 3 и 4).

Таблица 3

Антиретровирусное действие лекарственных препаратов с использованием макрофагов периферической крови человека (донор № 1), инфицированного *in vitro* штаммом ВИЧ-1-Ba-L

Лекарственный препарат	Степень разведения в среде RPMI1640 (DIFCO)	Ингибирование ферментативной активности ВИЧ-обратной транскриптазы (% от контроля)		
		14-й день	17-й день	21-й день
СМД АТ к IFN гамма	1/8	24 $\pm$ 4	24 $\pm$ 4	0 $\pm$ 0
СМД АТ к CD4	1/8	53 $\pm$ 1	37 $\pm$ 7	0 $\pm$ 0
Комплексный препарат (СМД АТ к IFN гамма и СМД АТ к CD4 в соотношении 1:1)	1/4	69 $\pm$ 1	74 $\pm$ 9	37 $\pm$ 3
Азидотимидин (8 нМ)	----	97 $\pm$ 1	97 $\pm$ 0	98 $\pm$ 2

Таблица 4

Антиретровирусное действие лекарственных препаратов с использованием макрофагов периферической крови человека (донор № 2), инфицированного *in vitro* штаммом ВИЧ-1-Ba-L

Препарат	Степень разведения в среде RPMI1640 (DIFCO)	Ингибирование ферментативной активности ВИЧ-обратной транскриптазы (% от контроля)		
		14-й день	17-й день	21-й день
СМД АТ к IFN гамма	1/8	39 $\pm$ 20	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
СМД АТ к CD4	1/8	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0	0 $\pm$ 0
Комплексный препарат (СМД АТ к IFN гамма и СМД АТ к CD4 в соотношении 1:1)	1/4	50 $\pm$ 5	42 $\pm$ 4	30 $\pm$ 6
Азидотимидин (8 нМ)	----	82 $\pm$ 2	54 $\pm$ 1	41 $\pm$ 1

Таким образом, в условиях настоящей экспериментальной модели показано, что

1. Антиретровирусное действие комплексного препарата превышает антиретровирусное действие его отдельных компонентов (СМД АТ к IFN- $\gamma$  и СМД АТ к CD4).
2. Антиретровирусное действие комплексного препарата длится в течение всего эксперимента в отличие от антиретровирусного действия его отдельных компонентов (СМД АТ к IFN- $\gamma$  и СМД АТ к CD4).

3. Только комплексный препарат выявил антиретровирусное действие в модели *in vitro* инфицированной макрофагами человеческой периферической крови, полученной от различных серонегативных доноров, что является доказательством более выраженного антиретровирусного эффекта комплексного препарата, по сравнению с его компонентами (СМД АТ к IFN- $\gamma$  и СМД АТ к CD4), антиретровирусное действие которых было зарегистрировано в модели *in vitro* инфицированной макрофагами периферической крови человека, полученной только от одного серонегативного донора.

Пример 4 (моноклеарные клетки; обратная транскриптаза; режим терапии).

TCID<sub>50</sub> означает дозу заражения 50% культуры ткани.

Оценка антиретровирусного действия комплексного изделия, состоящего из сверхмалых дозировок поликлональных антител кролика к интерферону альфа, сверхмалых дозировок поликлональных антител кролика к интерферону гамма, сверхмалых поликлональных антител к CD4 и сверхмалых поликлональных антител кролика к CD8 в соотношении 1:1:1:1 (смесь гомеопатических разведений C12+C30+C50) (далее по тексту - комплексный препарат) осуществлялась с использованием моноклеарных клеток человеческой периферической крови, инфицированных штаммом ВИЧ-1LAI *in vitro*. Азидотимидин (сигма - AZ169-100 мг, партия 107 K1578) использовался в качестве сравнимого изделия.

Моноклеарные клетки человеческой периферической крови выделили из крови серонегативного здорового донора с помощью центрифугирования на градиенте плотности Ficoll-Нугауе. Клетки стимулировались в течение 3 дней с 1 мкг/мл фитогемагглютинаина Р и 5 МЕ/мл рекомбинантного человеческого интерлейкина-2 в среде RPMI1640 (DIFCO), в которую добавили 10% фетальной телячьей сыворотки (комплемент удалили нагреванием в течение 45 мин при 56°C), 1% раствора антибиотиков (PSN Cibco, содержащий 50 мкг/мл пенициллина, 50 мкг/мл стрептомицина и 100 мкг/мл неомицина).

С целью оценки антиретровирусного действия изделия поместили в лунку через 15-30 мин после инфицирования штаммом ВИЧ-1-LAI при дозировке 100 TCID<sub>50</sub> (50 мкл инокулята штамма ВИЧ-1-LAI). Надосадочные жидкости, используемые для оценки влияния изделий на ингибирование репликации ВИЧ, также собрали на 7-й день после инфицирования клеток.

Перед помещением в лунку, в которой содержалось 150 мкл клеточной культуры, комплексное изделие развели средой RPMI1640 (DIFCO) при 4-кратном разведении (при разведении 1/4) до окончательного объема 50 мкл. Азидотимидин развели средой RPMI1640 (DIFCO) до получения концентрации 8 нМ.

Эффективность изделий устанавливали по ингибированию репликации ВИЧ, которая оценивалась по активности ВИЧ-обратной транскриптазы в надосадочной жидкости из моноклеарных клеток человеческой периферической крови с использованием набора ВИЧ в реальном времени RetroSys от INNO-VAGEN (партия 10-059C). Надосадочная жидкость клеток, в которые не инокулировали тестируемые изделия или азидотимидин, использовалась в качестве контроля для расчета процентного содержания ингибирования репликации ВИЧ (см. табл. 5).

Таблица 5

Антиретровирусное действие комплексного изделия с использованием моноклеарных клеток человеческой периферической крови, инфицированной штаммом ВИЧ-1-LAI *in vitro*

Изделие	Коэффициент разведения среды RPMI1640 (DIFCO)	Ингибирование активности ВИЧ-обратной транскриптазы (% контроля)	
		День 7	
Комплексный продукт (Сверхмалая дозировка антител к IFN-альфа, Сверхмалая дозировка антител к IFN-гамма, Сверхмалая дозировка антител к CD4 и Сверхмалая дозировка антител к CD8 в соотношении 1:1:1:1)	1/4	81±11	
Азидотимидин (8 нМ)	---	58±7	

Таким образом, данная экспериментальная модель продемонстрировала антиретровирусное действие комплексного изделия, состоящего из сверхмалой дозировки поликлональных антител кролика к интерферону альфа, сверхмалой дозировки поликлональных антител кролика к интерферону гамма, сверхмалой дозировки поликлональных антител кролика к CD4 и сверхмалой дозировки поликлональных антител кролика к CD8 в соотношении 1:1:1:1 (смесь гомеопатических разведений C12+C30+C50).

Пример 5 (моноклеарные клетки; нуклеокапсидный белок р24; режим профилактики и терапии).

Оценка антиретровирусного действия сверхмалой дозировки поликлональных антител кролика к интерферону-альфа (смесь гомеопатических разведений C12+C30+C50), сверхмалой дозировки поликлональных антител кролика к интерферону-гамма (смесь гомеопатических разведений C12+C30+C50)

(СМД IFN- $\gamma$ ), сверхмалой дозировки поликлональных антител кролика к рецептору CD4 (смесь гомеопатических разведений C12+C30+C50) и сверхмалой дозировки поликлональных антител кролика к рецептору CD8 (смесь гомеопатических разведений C12+C30+C50) (СМД АТIFN- $\alpha$  + IFN- $\gamma$ +CD4+CD8) осуществлялась с использованием мононуклеарных клеток человеческой периферической крови, инфицированной штаммом ВИЧ-1LAI *in vitro*.

Мононуклеарные клетки человеческой периферической крови были выделены из крови серонегативного здорового донора посредством центрифугирования в градиенте плотности Ficoll-Нугауе. Клетки стимулировались в течение 3 дней с 1 мкг/мл фитогемагглютинаина Р и 5 МЕ/мл рекомбинантного человеческого интерлейкина-2.

Для оценки антиретровирусного действия изделия поместили в лунку, содержащую 100 мкл активированных мононуклеаров, за 24 ч до или через 15 мин после инфицирования клетки штаммом ВИЧ-1-LAI в дозировке 100 TCID<sub>50</sub> (50 мкл инокулята штамма ВИЧ-1-LAI). Перед добавлением в лунку СМД АТ IFN- $\alpha$ +IFN- $\gamma$ +CD4+CD8 (12,5 мкл) или эталонный азидотимидин (1000 нМ) смешали со средой RPMI1640 (DIFCO) для достижения окончательного объема пробы 50 мкл.

Надосадочные жидкости собрали на 7-й день после инфицирования клеток. Действие изделий измеряли по ингибированию репликации ВИЧ, которое оценивали по уровню сердцевинного нуклеокапсидного белка р24 в надосадочной жидкости из мононуклеарных клеток человеческой периферической крови с помощью набора Retrotek Elisa.

Было показано, что СМД АТ IFN- $\alpha$ +IFN- $\gamma$ +CD4+CDS ингибировали репликацию ВИЧ на 94 $\pm$ 6% при добавлении в лунку за 24 ч до инфицирования и на 46 $\pm$ 13% при добавлении в лунку через 15 мин после инфицирования клеток штаммом ВИЧ-1LAI. Азидотимидин в дозировке 1000 нМ ингибировал репликацию ВИЧ на 99 $\pm$ 0 и 99 $\pm$ 1% при добавлении в лунку за 24 до и через 15 мин после инфицирования клеток штаммом ВИЧ-1LAI соответственно.

Таким образом, данная экспериментальная модель продемонстрировала антиретровирусное действие сверхмалых доз поликлональных антител кролика к СМД АТ IFN- $\alpha$ +IFN- $\gamma$ +CD4+CD8 (смесь гомеопатических разведений C12+C30+C50).

#### Пример 6.

Исследование эффективности комбинированного использования сверхмалых доз антител к интерферону альфа (смесь гомеопатических разведений C12+C30+C50) (далее по тексту - СМД АТ к IFN- $\alpha$ ) и сверхмалых доз антител к CD4 (смесь гомеопатических разведений C12+C30+C50) (далее по тексту - СМД АТ к CD4) и СМД АТ к IFN- $\alpha$  и СМД АТ к CD4 отдельно в контексте инфекции гриппа у самок мышей линии Balb/c, выполнялось на основании ФГБУ НИИ гриппа при Министерстве здравоохранения и социального развития России (Санкт-Петербург) в два этапа. На первом этапе исследовалась эффективность СМД АТ к IFN- $\alpha$  и СМД АТ к CD4, на втором этапе исследовалась эффективность комбинированного использования СМД АТ к IFN- $\alpha$  и СМД АТ к CD4 (в соотношении 1:1) (далее по тексту - комбинированный препарат). В качестве препарата для сравнения использовался озельтамивир в ходе тестирования комбинированного препарата и тестирования СМД АТ к IFN- $\alpha$  и СМД АТ к CD4.

Инфекционный процесс стимулировался внутриносовым введением вируса гриппа A/California/07/2009swl (H1N1) в дозировке 10LD<sub>50</sub>.

СМД АТ к IFN- $\alpha$ , СМД АТ к CD4 и комбинированный препарат вводили мышам внутрижелудочно (n = 20 в каждой группе) в дозировке 0,2 мл/мышь дважды в день (ежедневная доза 0,4 мл/мышь) в течение 5 дней перед инфицированием и в течение 10 дней после инфицирования. Кроме того, СМД АТ к IFN- $\alpha$ , СМД АТ к CD4 и комбинированный препарат добавляли в поильник для животных соответствующей экспериментальной группы (разрешался свободный доступ).

Эталонный препарат озельтамивир вводили мышам внутрижелудочно (n = 20) дважды в день в дозировке 10 мг/кг (ежедневная дозировка 20 мг/кг) начиная за 1 ч до инфицирования. Озельтамивир вводили в течение 5 дней после инфицирования. В течение 4 дней до инфицирования и начиная через 6 дней после инфицирования мышам этой экспериментальной группы вместо озельтамивира внутрижелудочно вводили дистиллированную воду в дозировке 0,2 мл/мышь (ежедневная доза 0,4 мл/мышь). Дистиллированную воду внутрижелудочно вводили мышам контрольной группы (n = 20) дважды в день в дозировке 0,2 мл/мышь (ежедневная дозировка 0,4 мл/мышь). В течение всего эксперимента поильники для животных этих двух экспериментальных групп содержали дистиллированную воду (разрешался свободный доступ).

Эффективность препаратов оценивали по уровню выживаемости животных. Результаты исследования антивирусного действия СМД АТ к IFN- $\alpha$  и СМД АТ к CD4 (этап 1) см. в табл. 6, результаты исследования антивирусного действия комбинированного препарата (этап 2) см. в табл. 7. Статистическую достоверность разницы между экспериментальными группами и контролем (дистиллированная вода) рассчитывали с помощью непараметрического критерия хи-квадрат.

Таблица 6

Антивирусное действие СМД АТ к IFN- $\alpha$  и СМД АТ к CD4 в модели инфекции гриппа у самок мышей Balb/c, инфицированных через внутриносоевое введение вируса гриппа A/California/07/2009swl (H1N1) в дозировке 10LD50 (10-й день после инфицирования)

№	Экспериментальная группа	Выживаемость, %	Разница между % выживаемости в группе, получавшей препарат, и % выживаемости в группе, получавшей дистиллированную воду
		10LD50	
1.	СМД АТ к IFN альфа	25	+5%
2.	СМД АТ к CD4	30	+10%
3.	Озельтамивир	80*	+60%
4.	Дистиллированная вода	20	—

\*  $p < 0,05$  по сравнению с контролем

Таблица 7

Антивирусное действие комбинированного препарата, содержащего СМД АТ к IFN- $\alpha$  и СМД АТ к CD4 в модели инфекции гриппа у самок мышей Balb/c, инфицированных через внутриносоевое введение вируса гриппа A/California/07/2009swl (H1N1) в дозировке 10LD50 (10-й день после инфицирования)

№	Экспериментальная группа	Выживаемость, %	Разница между % выживаемости в группе, получавшей препарат, и % выживаемости в группе, получавшей дистиллированную воду
		10LD50	
1.	Комбинированный препарат (СМД АТ к IFN альфа + СМД АТ к CD4 в соотношении 1:1)	30*	+25%
2.	Озельтамивир	70*	+65%
3.	Дистиллированная вода	5	—

\*  $p < 0,05$  по сравнению с контролем

Показано, что выживаемость у мышей, инфицированных гриппом A/California/07/2009swl (H1N1) при дозировке 10LD50, была выше на этапе 1, чем на этапе 2: выживаемость в группе, получавшей дистиллированную воду, составляла 20 и 5% соответственно; выживаемость в группе с препаратом сравнения озельтамивиром составляла 80 и 70% соответственно. Это доказывает более выраженный летальный эффект, вызванный внутриносоевым введением вируса гриппа A/California/07/2009swl (H1N1) при дозировке 10LD50, на этапе 2 исследования.

Однако комбинированный препарат увеличил выживаемость на 25% у экспериментальных животных, зараженных вирусом гриппа A/California/07/2009swl (H1N1) при дозировке 10LD50, по сравнению с контролем. При этом выживаемость в группе, получавшей СМД АТ к IFN- $\alpha$ , была всего на 5% выше, чем выживаемость в контрольной группе, а коэффициент выживаемости в группе, получавшей СМД АТ к CD4, был всего на 10% выше, чем выживаемость в контрольной группе.

Поэтому в качестве результата проведенного исследования было показано, что комбинированное использование СМД АТ к IFN- $\alpha$  и СМД АТ к CD4 (комбинированного препарата) обеспечивает более выраженный антивирусный эффект, чем отдельных компонентов, несмотря на то, что дозировка СМД АТ к IFN- $\alpha$  и СМД АТ к CD4 как части комбинированного препарата в два раза ниже дозировки СМД АТ к IFN- $\alpha$  и СМД АТ к CD4, тестируемых в качестве отдельных препаратов.

Пример 7.

Исследование эффективности комбинированного использования сверхмалых дозировок антител к фактору некроза опухоли альфа (смесь гомеопатических разведений C12+C30+C50) (далее по тексту - СМД АТ к ФНО- $\alpha$ ) и сверхмалых дозировок антител к CD4 (смесь гомеопатических разведений C12+C30+C50) (далее по тексту - СМД АТ к CD4), и СМД АТ к ФНО- $\alpha$  и СМД АТ к CD4 по отдель-

сти в контексте инфекции гриппа у самок мышей линии Balb/c, было проведено на основании ФГБУ НИИ гриппа при Министерстве здравоохранения и социального развития России (Санкт-Петербург) в два этапа. На первом этапе исследовалась эффективность СМД АТ к ФНО- $\alpha$  и СМД АТ к CD4, на втором этапе исследовалась эффективность комбинированного использования СМД АТ к ФНО- $\alpha$  и СМД АТ к CD4 (в соотношении 1:1) (далее по тексту - комбинированный препарат). В качестве препарата сравнения использовался озельтамивир в течение тестирования комбинированного препарата и в течение тестирования СМД АТ к ФНО- $\alpha$  и СМД АТ к CD4.

Инфекционный процесс стимулировался внутриносовым введением вируса гриппа A/California/07/2009swl (H1N1) в дозировке 10LD50.

СМД АТ к ФНО- $\alpha$ , СМД АТ к CD4 и комбинированный препарат внутривентрально вводили мышам ( $n = 20$  в каждой группе) в дозировки 0,2 мл/мышь дважды в день (ежедневная доза 0,4 мл/мышь) в течение 5 дней перед инфицированием и в течение 10 дней после инфицирования. Кроме того, СМД АТ к ФНО- $\alpha$ , СМД АТ к CD4 и комбинированный препарат добавляли в поильник для животных соответствующей экспериментальной группы (разрешался свободный доступ).

Эталонный препарат озельтамивир вводили мышам внутривентрально ( $n = 20$ ) дважды в день в дозировке 10 мг/кг (ежедневная дозировка 20 мг/кг) начиная за 1 ч до инфицирования. Озельтамивир вводили в течение 5 дней после инфицирования. В течение 4 дней до инфицирования и начиная через 6 дней после инфицирования мышам этой экспериментальной группы вместо озельтамивира внутривентрально вводили дистиллированную воду в дозировке 0,2 мл/мышь (ежедневная доза 0,4 мл/мышь). Дистиллированную воду внутривентрально вводили мышам контрольной группы ( $n = 20$ ) дважды в день в дозировке 0,2 мл/мышь (ежедневная дозировка 0,4 мл/мышь). В течение всего эксперимента поильники для животных этих двух экспериментальных групп содержали дистиллированную воду (разрешался свободный доступ).

Эффективность препаратов оценивали по уровню выживаемости животных. Результаты исследования антивирусного действия СМД АТ к ФНО- $\alpha$  и СМД АТ к CD4 (этап 1) см. в табл. 8, результаты исследования антивирусного действия комбинированного препарата (этап 2) см. в табл. 9. Статистическую достоверность разницы между экспериментальными группами и контролем (дистиллированная вода) рассчитывали с помощью непараметрического критерия хи-квадрат.

Таблица 8

Антивирусное действие СМД АТ к ФНО- $\alpha$  и СМД АТ к CD4 в модели инфекции гриппа у самок мышей Balb/c, инфицированных через внутриносовое введение вируса гриппа A/California/07/2009swl (H1N1) в дозировке 10LD50 (10-й день после инфицирования)

№	Экспериментальная группа	Выживаемость, %	Разница между % выживаемости в группе, получавшей препарат, и % выживаемости в группе, получавшей дистиллированную воду
		10LD50	
1.	СМД АТ к ФНО- $\alpha$	25	+5%
2.	СМД АТ к CD4	30	+10%
3.	Озельтамивир	80*	+60%
4.	Дистиллированная вода	20	—

\*  $p < 0,05$  по сравнению с контролем

Таблица 9

Антивирусное действие комбинированного препарата, содержащего СМД АТ к ФНО- $\alpha$  и СМД АТ к CD4, в модели инфекции гриппа у самок мышей Balb/c, инфицированных через внутриносовое введение вируса гриппа A/California/07/2009swl (H1N1) в дозировке 10LD50 (10-й день после инфицирования)

№	Экспериментальная группа	Выживаемость, %	Разница между % выживаемости в группе, получавшей препарат, и % выживаемости в группе, получавшей дистиллированную воду
		10LD50	
1.	Комбинированный препарат (СМД АТ к ФНО-альфа + СМД АТ к CD4 в соотношении 1:1)	30*	+25%
2.	Озельтамивир	70*	+65%
3.	Дистиллированная вода	5	—

\*  $p < 0,05$  по сравнению с контролем

Показано, что выживаемость у мышей, инфицированных гриппом A/California/07/2009swl (H1N1) при дозировке 10LD50, была выше на этапе 1, чем на этапе 2: выживаемость в группе, получавшей дистиллированную воду, составляла 20 и 5% соответственно; выживаемость в группе с препаратом сравнения озельтамивиром составляла 80 и 70% соответственно. Это доказывает более выраженный летальный эффект, вызванный внутриносовым введением вируса гриппа A/California/07/2009swl (H1N1) при дозировке 10LD50, на этапе 2 исследования.

Однако комбинированный препарат увеличил выживаемость на 25% у экспериментальных животных, зараженных вирусом гриппа A/California/07/2009swl (H1N1) при дозировке 10LD50, по сравнению с контролем. При этом выживаемость в группе, получавшей СМД АТ к ФНО- $\alpha$ , была всего на 5% выше, чем выживаемость в контрольной группе, а коэффициент выживаемости в группе, получавшей СМД АТ к CD4, был всего на 10% выше, чем выживаемость в контрольной группе.

Поэтому в качестве результата проведенного исследования было показано, что комбинированное использование СМД АТ к ФНО- $\alpha$  и СМД АТ к CD4 (комбинированного препарата) обеспечивает более выраженный антивирусный эффект, чем отдельных компонентов, несмотря на то, что дозировка СМД АТ к ФНО- $\alpha$  и СМД АТ к CD4 как части комбинированного препарата в два раза ниже дозировки СМД АТ к ФНО- $\alpha$  и СМД АТ к CD4, тестируемых в качестве отдельных препаратов.

#### Пример 8

В исследовании использовалась фармацевтическая композиция (таблетки), содержащая активированную-потенцированную форму сверхмалых дозировок (СМД) антител к интерферону гамма (АТ к IFN гамма), антител к CD4 (АТ к CD4), антител к гистамину (АТ к Гис), нанесенные на лактозу в виде водного спиртового раствора смеси гомеопатических разведений C12, C30, C200 каждый (АТ к IFN- $\gamma$  + АТ к CD4 + АТ к Гис).

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, проводимом на мужчинах и женщинах возрастом от 18 до 60 лет с вирусом верхних дыхательных путей с сопутствующей интоксикацией, включены признаки катара. В исследование были включены пациенты с температурой тела 37,8°C и выше (при условии, что температура регистрируется в начале заболевания), с продолжительностью заболевания, не превышающей 48 ч ко времени начала терапии, не имеющие тяжелых осложнений. Был проведен экспресс-анализ на обнаружение антигенов вируса гриппа. В исследование не были включены пациенты с положительными результатами анализов. До начала всех процедур пациенты подписывают информированное согласие для участия в исследовании. Пациентам выдали дневники, в которых дважды в день регистрировалась температура тела, сопутствующая терапия и т.д. Пациенты получают АТ к IFN- $\gamma$  + АТ к CD4 + АТ к Гис или плацебо в дозировке 8 таблеток в день в День 1 и в дозировке 3 таблетки в день в Дни 2-5. При необходимости, пациентам разрешили принимать жаропонижающие средства. Принимать антивирусные, иммуномодулирующие, антигистаминные средства и антибиотики не разрешалось. До начала терапии и в последнее посещение собирали образцы крови и мочи для оценки лабораторных показателей с целью наблюдения за безопасностью проводимой терапии. Общая продолжительность терапии - 5 дней, продолжительность последующего наблюдения - 2 дня. Таким образом, продолжительность участия каждого пациента в исследовании - 7 дней.

Время до снижения температуры тела до 37,0°C и ниже считалось критерием эффективности терапии; кроме того, сравнивалось количество приемов жаропонижающих средств.

Ко времени проведения анализа 78 пациентов завершили терапию (40 пациентов получали АТ к IFN- $\gamma$ +АТ к CD4+АТ к Гис, 38 пациентов получили плацебо). Процентное содержание пациентов с температурой тела, сниженной до 37,0°C и ниже, представлено на фиг. 1. На чертеже показано, что прием АТ к IFN- $\gamma$ +АТ к CD4+АТ к Гис к концу Дня 2 от начала терапии привел к снижению температуры тела пациентов на 17,4% по сравнению с группой плацебо ( $p<0,05$ ). Причем количество приемов жаропонижающих средств в группах было значительно меньше, чем в группе, принимавшей АТ к IFN- $\gamma$ +АТ к CD4+ АТ к Гис ( $3,5\pm0,25$  приемов жаропонижающих средств к концу Дня 2 лечения по сравнению с  $3,9\pm0,32$  в группе плацебо,  $p<0,05$ ). Превосходство АТ к IFN- $\gamma$ +АТ к CD4+АТ к Гис над группой плацебо было заметно уже утром Дня 2 лечения и сохранялось в течение периода терапии.

Данные обо всех 78 пациентах, включенных в испытание и прошедших лечение в указанные сроки, были включены в анализ безопасности; не было зарегистрировано выписки пациентов. В течение всего периода наблюдения проявлялась хорошая переносимость препарата. Нежелательных явлений, связанных с приемом АТ к IFN- $\gamma$ +АТ к CD4+АТ к Гис, зафиксировано не было. Анализы крови, проводимые в начале и конце лечения, не показали каких-либо патологических отклонений от нормы. Анализ мочи, сделанный в День 1 и в последний день исследования, также не выявил патологических изменений у всех пациентов.

При сравнении данных с результатами, полученными в ходе двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования клинической эффективности и безопасности приема АТ к IFN- $\gamma$  при гриппе и других вирусных инфекциях верхних дыхательных путей, проведенного в 2005 г. (Грипп, респираторные инфекции, РАМС, Санкт-Петербург, 2005 г.), было выявлено, что АТ к IFN- $\gamma$ +АТ к CD4+ АТ к Гис снижает температуру тела более эффективно, чем АТ к IFN- $\gamma$  (фиг. 1, табл. 10 и 11).

Таблица 10

Соотношение пациентов с температурой тела, сниженной до 37,0°C и ниже,  
на фоне приема АТ к IFN- $\gamma$ +АТ к CD4+АТ к Гис/плацебо

		День 1, утро	День 1, вечер	День 2, утро	День 2, вечер	День 3, утро	День 3, вечер	День 4, утро
АТ к IFN- $\gamma$ +АТ к CD4+ АТ к Гис, n = 40	Общее количество пациентов	40	40	40	40	40	40	40
	Количество пациентов нормальной температурой	19	20	24	28	27	30	31
	Соотношение пациентов нормальной температурой, %	47,5	50,0	60,0	70,0	67,5	75,0	77,5
Плацебо n = 38	Общее количество пациентов	38	38	38	38	38	38	38
	Количество пациентов нормальной температурой	18	17	19	20	23	24	27
	Соотношение пациентов нормальной температурой, %	47,4	44,7	50,0	52,6	60,5	63,2	71,1
АТ к IFN- $\gamma$ *, n=30	Общее количество пациентов	30	30	30	30	30	30	30
	Количество пациентов нормальной температурой	0	3	14	12	18	19	25
	Соотношение пациентов нормальной температурой, %	0	10,0	46,7	40,0	60,0	63,3	83,3
Плацебо*, n = 30	Общее количество пациентов	30	30	30	30	30	30	30
	Количество пациентов нормальной температурой	0	0	10	7	16	15	28
	Соотношение пациентов нормальной температурой, %	0	0	33,3	23,3	53,3	50,0	93,3



		День 4, вечер	День 5, утро	День 5, вечер	День 6, утро	День 6, вечер	День 7, утро
АТ к IFN гамма + АТ к CD4 + АТ к Гис, n = 40	Общее количество пациентов	40	40	40	40	40	40
	Количество пациентов нормальной температурой с	33	36	38	40	40	40
	Соотношение пациентов нормальной температурой, % с	82,5	90,0	95,0	100,0	100,0	100,0
Плацебо n = 38	Общее количество пациентов	38	38	38	38	38	38
	Количество пациентов нормальной температурой с	24	29	30	33	37	38
	Соотношение пациентов нормальной температурой, % с	63,2	76,3	78,9	86,8	97,4	100,0
АТ к IFN гамма*, n=30	Общее количество пациентов	30	30	30	30	30	30
	Количество пациентов нормальной температурой с	29	29	30	29	30	29
	Соотношение пациентов нормальной температурой, % с	96,7	96,7	100	96,7	100	96,7
Плацебо*, n = 30	Общее количество пациентов	30	30	30	30	30	30
	Количество пациентов нормальной температурой с	28	28	30	30	30	30
	Соотношение пациентов нормальной температурой, % с	93,3	93,3	100	100	100	100

\* В соответствии с результатами двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования клинической эффективности и безопасности приема АТ к IFN-γ при гриппе и других вирусных инфекциях верхних дыхательных путей (Грипп, респираторные инфекции, РАМС, Санкт-Петербург, 2005 г.).

Таблица 11

Средние значения температуры тела у пациентов в зависимости от групп лечения, °C, M±SD

	День 1, утро	День 1, вечер	День 2, утро	День 2, вечер	День 3, утро	День 3, вечер	День 4, утро
АТ к IFN гамма + АТ к CD4 + АТ к Гис, n = 40	37,5±0,5 4	37,7±0,5 6	37,2±0, 67	37,1±0,5 3	36,8±0,4 3	36,8±0, 49	36,7±0 ,31
Плацеб о, n=38	37,6±0,7 1	37,6±0,6 3	37,2±0, 48	37,1±0,4 9	36,9±0,4 1	36,9±0, 36	36,8±0 ,49
АТ к IFN гамма, n=30	38,1±0,6 2	38,0±0,5 8	37,4±0, 80	37,3±0,6 1	37,1±0,5 0	37,0±0, 47	36,8±0 ,35
Плацебо*, N=30	38,0±0,4 8	38,0±0,5 0	37,4±0, 60	37,4±0,4 7	37,0±0,3 7	37,0±0, 42	36,8±0 ,23

	День 4, вечер	День 5, утро	День 5, вечер	День 6, утро	День 6, вечер	День 7, утро
АТ к IFN гамма + АТ к CD4 + АТ к Гис, n = 40	36,6±0,33	36,6±0,25	36,6±0,23	36,6±0,22	36,6±0,15	36,6±0,18
Плацеб о, n=38	36,7±0,37	36,6±0,32	36,6±0,21	36,6±0,28	36,5±0,18	36,5±0,18
АТ к IFN гамма, n=30	36,6±0,32	36,6±0,21	36,5±0,26	36,6±0,21	36,6±0,26	36,6±0,26
Плацебо*, N=30	36,6±0,34	36,6±0,28	36,6±5,42	36,6±0,21	36,5±0,24	36,6±0,18

\* В соответствии с результатами двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования клинической эффективности и безопасности приема АТ к IFN-γ при гриппе и других вирусных инфекциях верхних дыхательных путей (Грипп, респираторные инфекции, РАМС, Санкт-Петербург, 2005 г.).

Пример 9.

В исследовании использовалась фармацевтическая композиция (таблетки), содержащая активиро-

ванную-потенцированную форму сверхмалых дозировок (СМД) антител к интерферону гамма (АТ к IFN- $\gamma$ ), антител к CD4 (АТ к CD4), антител к гистамину (АТ к Гис), нанесенные на лактозу в виде водной спиртовой смеси гомеопатических разведений C12, C30, C200 каждый (АТ к IFN- $\gamma$ +АТ к CD4+АТ к Гис).

В открытом сравнительном контролируемом клиническом исследовании АТ к IFN- $\gamma$ +АТ к CD4+АТ к Гис и Tamiflu® (F. Hoffmann-La Roche Ltd. Швейцария, Озельтамивир), проводимом на мужчинах и женщинах возрастом от 18 до 60 лет с гриппом с сопутствующей интоксикацией, включены признаки катара. В исследование были включены пациенты с температурой тела 37,8°C и выше (при условии, что температура регистрируется в начале заболевания), с продолжительностью заболевания, не превышающей 48 ч ко времени начала терапии, не имеющие тяжелых осложнений. Был проведен экспресс-анализ на обнаружение антигенов вируса гриппа. В исследование не были включены пациенты с положительными результатами анализов. До начала всех процедур пациенты подписывают информированное согласие для участия в исследовании. Пациентам выдали дневники, в которых дважды в день регистрировалась температура тела, сопутствующая терапия и т.д. Пациенты получают АТ к IFN- $\gamma$ +АТ к CD4+АТ к Гис в дозировке 8 таблеток в день в День 1 и в дозировке 3 таблетки в день в Дни 2-5 или Tamiflu в дозировке 75 мг 2-3 раза в день в соответствии с информационным листком пациента. При необходимости, пациентам разрешили принимать жаропонижающие средства. Принимать противовирусные, иммуномодулирующие, антигистаминные средства и антибиотики не разрешалось. До начала терапии и в последнее посещение собирали образцы крови и мочи для оценки лабораторных показателей с целью наблюдения за безопасностью проводимой терапии. Общая продолжительность терапии - 5 дней, продолжительность последующего наблюдения - 2 дня. Таким образом, продолжительность участия каждого пациента в исследовании - 7 дней.

Время до снижения температуры тела до 37,0°C и ниже считалось критерием эффективности терапии; кроме того, сравнивалось количество приемов жаропонижающих средств.

Ко времени проведения анализа 17 пациентов завершили терапию (6 пациентов из группы, получавшей АТ к IFN- $\gamma$ +АТ к CD4+АТ к Гис, и 11 пациентов из группы, получавшей Озельтамивир).

Процентное содержание пациентов с температурой тела, сниженной до 37,0°C и ниже в группах, значительно не отличалось от хода терапии. Уже ко Дню 4 лечения пациенты обеих групп практически выздоровели (см. фиг. 2). Уже ко Дню 2 лечения у 1/3 пациентов в обеих группах была зафиксирована нормализация температуры тела. Разница в среднем значении приемов жаропонижающих средств также не была значительной и к утру Дня 4 терапии составляла  $7,6 \pm 0,8$  в группе, получавшей АТ к IFN- $\gamma$ +АТ к CD4+АТ к Гис, и  $7,4 \pm 0,90$  группе, получавшей Озельтамивир, соответственно.

Данные обо всех 17 пациентах, включенных в испытание и прошедших лечение в указанные сроки, были включены в анализ безопасности; не было зарегистрировано выписки пациентов. В течение всего периода наблюдения проявлялась хорошая переносимость препарата. Нежелательных явлений, связанных с приемом АТ к IFN- $\gamma$ +АТ к CD4+АТ к Гис, зафиксировано не было. Анализы крови, проводимые в начале и конце лечения, не показали каких-либо патологических отклонений от нормы. Анализ мочи, сделанный в День 1 и в последний день исследования, также не выявил патологических изменений у всех пациентов.

При сравнении данных с результатами, полученными в ходе двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования клинической эффективности и безопасности приема АТ к IFN- $\gamma$  при гриппе и других вирусных инфекциях верхних дыхательных путей, проведенного в 2005 г. (Грипп, респираторные инфекции, РАМС, Санкт-Петербург, 2005 г.), было выявлено, что АТ к IFN- $\gamma$ +АТ к CD4+АТ к Гис снижает температуру тела более эффективно, чем АТ к IFN- $\gamma$  (фиг. 2, табл. 12 и 13).

Таблица 12

Соотношение пациентов с температурой тела, сниженной до 37,0°C и ниже, на фоне приема АТ к IFN-γ+АТ к CD4+АТ к Гис/Озельтамивиру

		Утро, День 1,	Вечер, День 1,	Утро, День 2	Вечер День 2,	Утро День 3	Вечер День 3,	Утро, День 4	Вечер, День 4
АТ к IFN гамма + АТ к CD4 + АТ к Гис, n = 6	Общее количество пациентов	6	6	6	6	6	6	6	6
	Количество пациентов с нормальной температурой	0	0	2	3	4	4	6	5
	Соотношение пациентов с нормальной температурой, %	0	0	33,3	50,0	66,7	66,7	100,0	83,3
Озельтамивир n = 11	Общее количество пациентов	11	11	11	11	11	11	11	11
	Количество пациентов с нормальной температурой	0	1	4	5	5	6	10	8
	Соотношение пациентов с	0	9,1	36,4	45,5	45,5	54,5	90,9	80,0
		нормальной температурой, %							
АТ к IFN гамма*, n=30	Общее количество пациентов	30	30	30	30	30	30	30	30
	Количество пациентов с нормальной температурой	0	3	14	12	18	19	25	29
	Соотношение пациентов с нормальной температурой, %	0	10,0	46,7	40,0	60,0	63,3	83,3	96,7
Плацебо*, n = 30	Общее количество пациентов	30	30	30	30	30	30	30	30
	Количество пациентов с нормальной температурой	0	0	10	7	16	15	28	28
	Соотношение пациентов с нормальной температурой, %	0	0	33,3	23,3	53,3	50,0	93,3	93,3

		Утро, День 5,	Вечер, День 5,	Утро, День 6	Вечер День 6,	Утро День 7	Вечер День 7,	Утро, День 8
<b>О</b> <b>3</b>	<b>АТ к IFN гамма + АТ к CD4 + АТ к Гис, n = 6</b>							
	Общее количество пациентов	6	6	5	5	4	4	Нет данны х
	Количество пациентов с нормальной температурой	6	6	5	5	4	4	Нет данны х
	Соотношение пациентов с нормальной температурой, %	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	Нет данны х
<b>О</b> <b>3</b>	Общее	10	10	9	7	5	4	3
	количество пациентов							
	Количество пациентов с нормальной температурой	9	9	9	7	5	4	3
	Соотношение пациентов с нормальной температурой, %	90,0	90,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
<b>АТ к IFN гамма*, n=30</b>	Общее количество пациентов	30	30	30	30	30	30	30
	Количество пациентов с нормальной температурой	29	30	29	30	29	30	30
	Соотношение пациентов с нормальной температурой, %	96,7	100	96,7	100	96,7	100	100
<b>Плацебо*, n = 30</b>	Общее количество пациентов	30	30	30	30	30	30	30
	Количество пациентов с нормальной температурой	28	30	30	30	30	30	30
	Соотношение пациентов с нормальной температурой, %	93,3	100	100	100	100	100	100

\* В соответствии с результатами двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования клинической эффективности и безопасности приема АТ к IFN-γ при гриппе и других вирусных инфекциях верхних дыхательных путей (Грипп, респираторные инфекции, РАМС, Санкт-Петербург, 2005 г.).

Таблица 13

Средние значения температуры тела у пациентов, в зависимости от групп лечения, °C, M±SD.

	Утро, День 1,	Вечер, День 1,	Утро, День 2	Вечер День 2,	Утро День 3	Вечер День 3,	Утро, День 4	Вечер, День 4
АТ к IFN гамма + АТ к CD4 + АТ к	38,5±0 ,49	38,1±0 ,62	37,2±1,0 1	37,2±0 ,67	36,5±0 ,61	36,8±0 ,47	36,5±0 ,37	36,6±0 ,46
Озельта мивир, n=11	38,1±0 ,82	37,3±0 ,72	37,3±0,7 2	36,9±0 ,53	36,9±0 ,47	36,7±0 ,46	36,8±0 ,37	36,5±0 ,38
АТ к IFN гамма, n=30	38,1±0 ,62	38,0±0 ,58	37,4±0,8 0	37,3±0 ,61	37,1±0 ,50	37,0±0 ,47	36,8±0 ,35	36,6±0 ,32
Плацебо*, N=30	38,0±0 ,48	38,0±0 ,50	37,4±0,6 0	37,4±0 ,47	37,0±0 ,37	37,0±0 ,42	36,8±0 ,23	36,6±0 ,34

	Утро, День 5,	Вечер, День 5,	Утро, День 6	Вечер День 6,	Утро День 7	Вечер День 7,	Утро, День 8
АТ к IFN гамма + АТ к CD4 + АТ к	36,5±0 ,26	36,6±0 ,28	36,4±0,3 5	36,5±0 ,20	36,4±0 ,26	36,5±0 ,22	Нет данных
Озельта мивир, n=11	36,7±0 ,25	36,5±0 ,21	36,6±0,2 1	36,3±0 ,19	36,5±0 ,10	36,6±0 ,12	36,5±0,1 4

АТ к IFN гамма, n=30	36,6±0 ,21	36,5±0 ,26	36,6±0,2 1	36,6±0 ,26	36,6±0 ,26	36,5±0 ,27	36,5±0,2 3
Плацебо*, N=30	36,6±0 ,28	36,6±0,5 ,42	36,6±0,2 1	36,5±0 ,24	36,6±0 ,18	36,5±0 ,19	36,4±0,2 1

\* В соответствии с результатами двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования клинической эффективности и безопасности приема АТ к IFN-γ при гриппе и других вирусных инфекциях верхних дыхательных путей (Грипп, респираторные инфекции, РАМС, Санкт-Петербург, 2005 г.).

## Пример 10.

В исследовании использовалась фармацевтическая композиция (таблетки), содержащая активированную-потенцированную форму сверхмалых дозировок (СМД) антител к интерферону гамма (АТ к IFN-γ), антител к CD4 (АТ к CD4), антител к гистамину (АТ к Гис), нанесенные на лактозу в виде водной спиртовой смеси гомеопатических разведений C12, C30, C200 каждый (АТ к IFN-γ+АТ к CD4+АТ к Гис).

В настоящем двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании эффективности и безопасности АТ к IFN-γ+АТ к CD4+АТ к Гис при вирусных инфекциях верхних дыхательных путей (пример 8) и в настоящем открытом сравнительном исследовании эффективности и безопасности АТ к IFN-γ+АТ к CD4+АТ к Гис при гриппе (пример 9) также оценивался ряд осложнений, в том числе бактериальных (бактериальная пневмония, трахеит, отит, гломерулонефрит и т.д.), развившихся на фоне острого инфекционного процесса.

Если защитная система организма функционирует надлежащим образом, инфекционный процесс можно задержать или локализовать, что таким образом не приводит к развитию явных клинических симптомов, т.е. адекватная защитная реакция вызывает быструю инактивацию возбудителя инфекции, восстановление нарушенных функций организма и выздоровление. У субъектов с высокой чувствительностью к возбудителям инфекции и нехваткой надлежащего механизма организма специфической и неспецифической защиты (больные с подавленным иммунитетом) могут наблюдаться различные ситуации. В таких случаях все больше воспроизведенных возбудителей инфекции и продукты их взаимодействия с эпителиальными иммунными клетками, а также поврежденные клетки проникают в кровь, приводя к тяжелому ходу заболевания, развитию осложнений и возможному плохому исходу.

Использование АТ к IFN-γ+АТ к CD4+АТ к Гис как при гриппе, так и при вирусных инфекциях верхних дыхательных путей, привело к значительному снижению частоты бактериальных осложнений, по сравнению с плацебо (табл. 14) и, следовательно, сокращению антибактериальной терапии. Повидимому препарат ингибирует развитие вторичного иммунодефицита на стадии выздоровления, оказывая иммуномодулирующий эффект и усиливая естественную защиту тела. Способность АТ к IFN-γ + АТ к CD4+АТ к Гис снижать частоту развития бактериальных осложнений превысило аналогичную способность АТ к IFN-γ.

Таблица 14

Частота бактериальных осложнений

Препарат	Количество пациентов	Бактериальные осложнения			
		Отит, п/ %	Трахеит, п/ %	Пневмония, п/ %	Всего, п/ %
АТ к IFN-γ + АТ к CD4 + АТ к Гис (вирусные инфекции верхних дыхательных путей)	40	0 / 0	1 / 2,5	0 / 0	1 / 2,5
Плацебо (вирусные инфекции верхних дыхательных путей)	38	3 / 7,9	7 / 18,4	0 / 0	10 / 26,3
АТ к IFN-γ + АТ к CD4 + АТ к Гис (грипп)	6	0 / 0	0 / 0	0 / 0	0 / 0
Озельтамивир (грипп)	11	0 / 0	2 / 18,2	1 / 9,1	3 / 27,2
АТ к IFN-γ + АТ к CD4 + АТ к Гис (грипп и	30	1 / 3,3	2 / 6,7	0 / 0	3 / 10,0

вирусные инфекции верхних дыхательных путей)*					
Плацебо (грипп и вирусные инфекции верхних дыхательных путей)*	30	4 / 13,3	5 / 16,7	0 / 0	9 / 30

\* В соответствии с результатами двойного слепого плацебоконтролируемого рандомизированного исследования клинической эффективности и безопасности приема АТ к IFN-γ при гриппе и других вирусных инфекциях верхних дыхательных путей (Грипп, респираторные инфекции, РАМС, Санкт-Петербург, 2005 г.).

Пример 11.

Для исследования активности лекарственных препаратов для лечения пациентов группы № 1 использовались таблетки по 300 мг, пропитанные фармацевтической композицией, содержащей водно-спиртовые растворы (6 мг/таблетка) активированных-потенцированных форм поликлональных аффинно очищенных антител кролика к человеческому интерферону гамма (анти-IFN-γ) и CD4 (анти-CD4) в сверхмалых дозировках (СМД), полученных с помощью многократного разведения исходного матричного раствора в  $100^{12}$ ,  $100^{30}$ ,  $100^{50}$  раз, равных смеси сотенных гомеопатических разведений C12, C30, C50; для лечения пациентов группы № 2 использовались таблетки по 300 мг, пропитанные фармацевтической композицией, содержащей водно-спиртовые растворы (6 мг/таблетка) активированных-потенцированных форм поликлональных аффинно очищенных антител кролика к человеческому интерферону гамма (анти-IFN-γ) и CD4 (анти-CD4), и гистамину (анти-Гис) в сверхмалых дозировках (СМД), полученных с помощью многократного разведения исходного матричного раствора в  $100^{12}$ ,  $100^{30}$ ,  $100^{50}$  раз, равных смеси сотенных гомеопатических разведений C12, C30, C50; для лечения пациентов группы № 3 использовались таблетки по 300 мг, пропитанные фармацевтической композицией, содержащей водно-спиртовые растворы (3 мг/таблетка) активированных-потенцированных форм поликлональных аффинно очищенных антител кролика к человеческому интерферону гамма (анти-IFN-γ) и в сверхмалых дозировках (СМД), полученных с помощью многократного разведения исходного матричного раствора в  $100^{12}$ ,  $100^{30}$ ,  $100^{50}$  раз, равных смеси сотенных гомеопатических разведений C12, C30, C50.

Антиретровирусное действие лекарственных препаратов с СМД анти-IFN-γ+анти-CD4 и СМД анти-IFN-γ+анти-CD4+анти-Гис оценивалось в ходе открытого сравнительного клинического испытания с участием пациентов, зараженных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ), в Локальном центре по профилактике и борьбе со СПИДом и инфекционными заболеваниями. В исследование было включено 97 пациентов (65 мужчин и 32 женщины) возрастом от 18 до 48 лет, с вирусной нагрузкой РНК ВИЧ-1  $\geq 150$  копий/мл в плазме крови и содержанием лимфоцитов CD-4  $\geq 250$  клеток/мкл (или  $\geq 0,25 \times 10^9/\text{л}$ ). 34 из 97 участников исследования ранее не проходили лечение. 63 из 97 пациентов проходили антиретровирусную терапию (АРТ) в течение одного или двух лет. В исследование не были включены пациенты с циррозом печени, вирусным гепатитом С, тяжелыми сопутствующими заболеваниями в период обострения, беременные женщины, а также пациенты, внутривенно принимающие наркотические вещества. Испытание проводилось в осенне-зимний период, когда сезонный всплеск гриппа и острых респираторных вирусных инфекций является обычным.

Семьдесят пять участников исследования в произвольном порядке были распределены на три группы, которым прописывались либо испытуемые лекарственные препараты (группы № 1 и 2) или эталонный лекарственный препарат (группа № 3) в режимах, соответствующих профилактике ОРВИ - 1 таблетка в день в течение 6 недель:

пациентам из группы № 1 (n=25) прописали СМД анти-IFN-γ+анти-CD4 (подгруппа 1А: пациенты, ранее не получавшие лечение, n=12) или СМД анти-IFN-γ+анти-CD4+АРТ (подгруппа 1Б, n=13);

пациентам группы № 2 (n=23) прописали СМД анти-IFN-γ+анти-CD4+анти-Гис (подгруппа 2А: пациенты, ранее не получавшие лечение, n=11) или СМД анти-IFN-γ+анти-CD4+анти-Гис+АРТ (подгруппа 2Б, n=12);

пациентам группы № 3 (n=27) прописали СМД анти-IFN-γ (подгруппа 3А: пациенты, ранее не получавшие лечение, n=11) или СМД анти-IFN-γ (подгруппа 3Б, n=16).

В контрольную группу (группа № 4, n=22) были включены пациенты, продолжавшие получать только АРТ в соответствии с более ранними предписаниями (группа АРТ).

На этапе включения и после 6 недель терапии всех пациентов обследовали на вирусную нагрузку, содержание лимфоцитов CD4 и CD8, иммунорегуляторный индекс CD4/CD8. Для выявления копий РНК ВИЧ-1 в плазме крови использовался набор COBAS AMPLICOR HIV-1 MONITOR Kit (версия 1,5 для



автоматического ПЦР-анализатора COBAS AMPLICOR, Roche, Швейцария). Фенотипирование циркулирующих лимфоцитов периферической крови проводилось на поточной цитофлуориметрии FACSCount (Becton Dickinson, США) с использованием набора FACSCount Reagent Kit, ФЕТЦ ПЕ меченных флуорохромом антител к CD3, CD4, CD8.

Данные по вирусной нагрузке (количество копий РНК вируса гепатита С) представлены в табл. 15 в качестве средней величины (Me) и диапазона между первыми и третьими квартилями [Q1-Q3]. Результаты исследования указывают на то, что 6-недельное лечение с применением СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4 снизило количество копий РНК ВИЧ-1 у 58% пациентов, ранее не получавших лечение (у 7 из 12 людей подгруппы 1А), среднее снижение вирусной нагрузки составило 16,9%. Сочетание СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4 выявило сравнительную эффективность, количество копий РНК ВИЧ-1 снизилось у 62% пациентов (у 8 из 13 людей в подгруппе 1Б), снижение средней вирусной нагрузки от исходного значения составило 18,2%. Аналогичные результаты были получены у пациентов, получавших СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4+анти-Гис: антивирусное действие было зафиксировано у 55% ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не получавших лечение (у 6 из 11 человек в подгруппе 2А) и у 67% пациентов, получавших сочетание СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4+анти-Гис и АРТ (у 8 из 12 человек в подгруппе 2Б); среднее снижение вирусной нагрузки составило 17,3% и 18,9% соответственно. Антиретровирусное действие, наблюдаемое у первых двух групп, было немного выше, чем результат лечения контрольной группы. Монотерапия СМД анти-IFN- $\gamma$  в течение 6 недель снизила количество копий РНК ВИЧ-1 у 36% пациентов, ранее не получавших лечение (у 4 из 11 человек в подгруппе 3А), среднее снижение вирусной нагрузки составило 9,5%. Сочетание СМД анти-IFN- $\gamma$  и АРТ улучшило эффективность терапии: снижение вирусной нагрузки было зафиксировано у 50% пациентов (у 8 из 16 человек в подгруппе 3Б), среднее снижение вирусной нагрузки составило 14,2%. У пациентов, получавших только АТР (группа № 4), снижение вирусной нагрузки было зафиксировано у 32% пациентов (у 7 из 22 пациентов), а среднее снижение вирусной нагрузки составило 13,3%.

Оценка субпопуляций циркулирующих лимфоцитов в течение исследования (табл. 16) выявила более выраженное по сравнению с контрольной группой увеличение количества лимфоцитов CD4 после 6 недель терапии с применением СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4, СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4+анти-Гис и СМД анти-IFN- $\gamma$  в качестве монотерапии у пациентов, ранее не получавших лечение (группы 1А, 2А и 3А) или в сочетании с АРТ (подгруппы 1Б, 2Б и 3Б). Количество лимфоцитов CD8 после 6 недель терапии (без АРТ или в сочетании с ней) осталось неизменным во всех группах исследования. Положительная динамика в содержании CD4-лимфоцитов в ходе лечения привела к увеличению иммунорегуляторного индекса CD4/CD8, что было более значительным в подгруппах пациентов, принимавших СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4 и СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4+анти-Гис (без АРТ или в сочетании с ней, т.е. группы 1 и 2) и СМД анти-IFN- $\gamma$ +АРТ (подгруппа 3Б).

Во время исследования нежелательных явлений, связанных с препаратом, зафиксировано не было, что свидетельствует об их хорошей переносимости. Отсутствие патологических изменений в анализах крови и мочи, включая маркеры почечной и печеночной недостаточности, подтвердило безопасность лечения.

Таким образом, настоящее исследование продемонстрировало антиретровирусное действие лекарственных препаратов с СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4 и СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4+анти-Гис, возможно опосредованное изменением функциональной активности рецепторов CD4, что блокирует проникновение ВИЧ в клетки, а также подавляет репликацию ВИЧ внутри клетки благодаря активации транскрипции мРНК антивирусных белков. Было показано, что снижение вирусной нагрузки в конце 6-недельного курса СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4 и СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4+анти-Гис в дозировке 1 таблетка в день, было более выраженным по сравнению со снижением в конце 6-недельного лечения с применением СМД анти-IFN- $\gamma$  в такой же дозировке или у пациентов, продолжавших получать только АРТ в соответствии с ранее сделанными предписаниями. Сочетание препарата СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4, СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4+анти-Гис или СМД анти-IFN- $\gamma$  с АРТ в некоторой степени увеличивает антивирусное действие последней, что было показано на снижении средней вирусной нагрузки после 6 недель у большей части пациентов.

Было показано влияние СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4 и СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4+анти-Гис на соотношение лимфоцитов CD4/CD8 у ВИЧ-инфицированных пациентов (благодаря снижению количества клеток CD4), что больше всего было явным при сочетании с АРТ. Принимая во внимание одновременное снижение вирусной нагрузки у пациентов, принимавших СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4 и СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4+анти-Гис, можно предположить, что увеличение клеток CD4 связано с пополнением популяции за счет здоровых (неинфицированных клеток). Сочетание АРТ с анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4, СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4+анти-Гис или СМД анти-IFN- $\gamma$  более эффективно восстанавливает иммунорегуляторный индекс CD4/CD8, чем только АРТ.

Наблюдаемое антиретровирусное действие лекарственных препаратов, содержащих СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4 и СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4+анти-Гис дает возможность использовать их для лечения и

профилактики ВИЧ инфекции как у ВИЧ-инфицированных пациентов, ранее не проходивших лечение, так и у пациентов, получающих АРТ.

Таблица 15

## Динамика вирусной нагрузки в зависимости от терапии

Вирусная нагрузка, копий/мл		Среднее снижение вирусной нагрузки, %
СМД анти-IFN-γ + анти-CD4 (Ме [Q1-Q3])		
Исходные значения	5769 [368-62584]	16,9
После 6 недель лечения	4575 [337-58526]	
АРТ и СМД анти-IFN-γ + анти-CD4 (Ме [Q1-Q3])		
Исходные значения	5238 [385-59695]	18,2
После 6 недель лечения	4408 [320-50197]	
СМД анти-IFN-γ + анти-CD4 + анти Г (Ме [Q1-Q3])		
Исходные значения	5638 [385-61742]	17,3
После 6 недель лечения	4754 [278-57426]	
АРТ и СМД анти-IFN-γ + анти-CD4 + анти Г (Ме [Q1-Q3])		
Исходные значения	5189 [350-59798]	18,9
После 6 недель лечения	46108 [269-47987]	
СМД анти-IFN-γ (Ме [Q1-Q3])		
Исходные значения	5813 [150-33356]	9,5
После 6 недель лечения	5786 [150-38359]	
АРТ и СМД анти-IFN-γ (Ме [Q1-Q3])		
Исходные значения	4680 [274-9838]	14,2
После 6 недель лечения	4652 [272-8874]	
АРТ (Ме [Q1-Q3])		
Исходные значения	5547 [385-58996]	13,3
После 6 недель лечения	5308 [338-57709]	

Таблица 16

Уровень субпопуляции циркулирующих лимфоцитов у пациентов в исследуемых группах

Период наблюдения	CD4, дл/мкл (M±SE)	CD4/CD8 (M±SE)
<b>СМД анти-IFN-γ + анти-CD4 (n = 12)</b>		
Исходные значения	516±33	0,46±0,09
После 6 недель лечения	712±24	0,58 ±0,07*
<b>АРТ и СМД анти-IFN-γ + анти-CD4 (n = 13)</b>		
Исходные значения	499±41	0,50±0,08
После 6 недель лечения	728±29	0,60 ±0,06*
<b>СМД анти-IFN-γ + анти-CD4 + анти Г (n = 11)</b>		
Исходные значения	509±45	0,49±0,06
После 6 недель лечения	706±27	0,58±0,08*
<b>АРТ и СМД анти-IFN-γ + анти-CD4 + анти Г (n = 12)</b>		
Исходные значения	521±37	0,48±0,09
После 6 недель лечения	734±22	0,62±0,10*
<b>СМД анти-IFN-γ (n = 11)</b>		
Исходные значения	513±98	0,38±0,19
После 6 недель лечения	563±26	0,44±0,12*
<b>АРТ и СМД анти-IFN-γ (n = 16)</b>		
Изначально	491±49	0,55±0,06
После 6 недель лечения	623±45	0,67±0,05*
<b>АРТ (n = 22)</b>		
Изначально	510±29	0,44±0,06
После 6 недель лечения	595±35	0,50±0,12

\* разница достоверна по сравнению с исходными значениями при p<0,05

## Пример 12.

Для исследования действия лекарственных препаратов для лечения пациентов группы № 1 использовались таблетки по 300 мг, пропитанные фармацевтической композицией, содержащей водно-спиртовые растворы (6 мг/таблетка) активированных-потенцированных форм поликлональных аффинно очищенных антител кролика к человеческому интерферону гамма (анти-IFN- $\gamma$ ) и CD4 (анти-CD4) в сверхмалых дозировках (СМД), полученных с помощью многократного разведения исходного матричного раствора в  $100^{12}$ ,  $100^{30}$ ,  $100^{50}$  раз, равных смеси сотенных гомеопатических разведений C12, C30, C50; для лечения пациентов группы № 2 использовались таблетки по 300 мг, пропитанные фармацевтической композицией, содержащей водно-спиртовые растворы (6 мг/таблетка) активированных-потенцированных форм поликлональных аффинно очищенных антител кролика к человеческому интерферону гамма (анти-IFN- $\gamma$ ) и CD4 (анти-CD4), и гистамину (анти-Гис) в сверхмалых дозировках (СМД), полученных с помощью многократного разведения исходного матричного раствора в  $100^{12}$ ,  $100^{30}$ ,  $100^{50}$  раз, равных смеси сотенных гомеопатических разведений C12, C30, C50; для лечения пациентов группы № 3 использовались таблетки по 300 мг, пропитанные фармацевтической композицией, содержащей водно-спиртовые растворы (3 мг/таблетка) активированных-потенцированных форм поликлональных аффинно очищенных антител кролика к человеческому интерферону гамма (анти-IFN- $\gamma$ ) в сверхмалых дозировках (СМД), полученных с помощью многократного разведения исходного матричного раствора в  $100^{12}$ ,  $100^{30}$ ,  $100^{50}$  раз, равных смеси сотенных гомеопатических разведений C12, C30, C50.

Оценка эффективности трех лекарственных препаратов, содержащих СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4, СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4+анти-Гис и СМД анти-IFN- $\gamma$  при лечении хронического вирусного гепатита С выполнялась в ходе сравнительного исследования на параллельных группах. Было задействовано восемнадцать пациентов (14 мужчин и 4 женщины) в возрасте от 27 до 52 лет. Диагноз гепатита С подтверждался сывороточными маркерами (анти-HCV и РНК HCV). Все пациенты, включенные в исследование, имели 2-й или 3-й генотип HCV, слабый медленно прогрессирующий курс хронического гепатита С с низкой активностью заболевания (аминотрансферазы сыворотки <3-кратные нормальные значения или <100 Е/л); никто из пациентов ранее не получал специфической антивирусной терапии. В исследование не были включены пациенты с положительным результатом серологического анализа на ВИЧ, реакцию Вассермана, антиген карциномы человека, HBsAg или HBcAg Ab, с циррозом, тяжелыми сопутствующими заболеваниями на стадии обострения, эритробластической анемией или другой гемоглобинопатией, алкогольной и/или медикаментозной/наркотической зависимостью, пациенты после трансплантации органов, которые постоянно принимали иммунодепрессивные препараты, а также беременные женщины и в период лактации. Пациентам трех исследуемых групп давали медицинские препараты в соответствии со следующим режимом: 1 таблетка три раза в день в течение 14 недель: пациентам 1-й группы (n=5) - СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4; пациентам 2-й группы (n=4) - СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4+анти-Гис; пациентам 3-й группы (n=4) - СМД анти-IFN- $\gamma$ . Контрольная группа, состоявшая из 5 пациентов с устойчивой виремией и постоянными нормальными уровнями аминотрансфераз (<20 Е/л), не получала специфической терапии. В течение хода исследования проводились постоянные обследования, контроль вирусной нагрузки и лабораторных уровней, также фиксировалась сопутствующая терапия и нежелательные явления. Эффективность терапии оценивалась на 24-ую неделю по вирусной нагрузке с РНК HCV и действию аланин-аминотрансферазы (АЛТ).

Данные по вирусной нагрузке (количество копий РНК вируса гепатита С) представлены в таблице в качестве средней величины (Me) и диапазона между первыми и третьими квартилями [Q1-Q3], что указывает на положительное влияние терапии у пациентов групп 1-3 к концу 24-недельного лечения. Прием лекарственного препарата СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4 снизил количество копий РНК HCV у 2 из 5 пациентов 1-й группы, а среднее снижение вирусной нагрузки составило 75%. Аналогичные результаты были получены у пациентов, получавших фармацевтическую композицию СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4+анти-Гис: его антивирусное действие было зафиксировано у всех пациентов (4 из 4 субъектов группы 2), среднее снижение вирусной нагрузки составило 70%. Более того, полное выведение вируса было зафиксировано у 2 пациентов (у одного из группы 1 и одного из группы 2) к концу терапии. Антивирусное действие монокомпонента СМД анти-IFN- $\gamma$  было немного ниже, а снижение количество копий РНК вируса гепатита С было зафиксировано у 3 из 4 пациентов 3-й группы, среднее снижение вирусной нагрузки составило 55%. В контрольной группе положительных изменений вирусной нагрузки зарегистрировано не было.

Антивирусное действие исследуемых лекарственных препаратов сопровождалось положительными изменениями уровня АЛТ, зафиксированного у пациентов групп 1-3 к концу 24-недельной терапии. Нормализация уровня АЛТ была замечена у 2 пациентов группы, получавшей СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4, у 1 пациента группы, получавшей СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4+анти-Гис, и у 1 пациента группы, получавшей СМД анти-IFN- $\gamma$ . У 1 пациента контрольной группы уровень АЛТ превышал верхнюю границу нормы (>20 Е/л) из-за увеличения вирусной нагрузки в конце 24-недельного периода исследования.

Во время исследования нежелательных явлений, связанных с препаратами, зафиксировано не было, что подтверждает их хорошую переносимость. Отсутствие патологических изменений в анализах крови

и мочи, в том числе маркеров почечной и печеночной недостаточности, подтверждали безопасность лечения.

Таким образом, было проведено исследование эффективности и безопасности лекарственных препаратов, содержащих СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4, СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4+анти-Гис и анти-IFN- $\gamma$  у пациентов с хроническим гепатитом С. Самое сильное антивирусное действие было зарегистрировано для СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4, СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4+анти-Гис, что подтвердило положительную динамику вирусной нагрузки и выведения вируса к концу 24-недельной терапии у 2 пациентов. Антивирусная эффективность СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4, СМД анти-IFN- $\gamma$ +анти-CD4+анти-Гис и анти-IFN- $\gamma$  сопровождалась снижением активности хронического гепатита С, что подтверждалось снижением и даже нормализацией уровня АЛТ у некоторых пациентов в конце 24-недельного курса лечения.

Таблица 17

Динамика вирусной нагрузки в исследуемых группах

РНК вируса гепатита С, копий/мл		Среднее снижение вирусной нагрузки, %
СМД анти-IFN-γ + анти-CD4 (Ме [Q1-Q3])		
Исходные значения	66200 [450-181400]	75
После 24 недель лечения	12500 [50-30560]	
СМД анти-IFN-γ + анти-CD4 + анти Гис (Ме [Q1-Q3])		
Исходные значения	58900 [600-124500]	70
После 24 недель лечения	15600 [50-45700]	
СМД анти-IFN-γ (Ме [Q1-Q3])		
Исходные значения	84700 [350-172800]	55
После 24 недель лечения	22400 [150-58500]	
Контрольная группа (Ме [Q1-Q3])		
Исходные значения	79500 [300-155600]	-----
После 24 недель лечения	87900 [450-64300]	

## Перечень последовательностей

<110> Эпштейн Олег Ильич  
 <120> КОМБИНИРОВАННАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ  
 <140> EA201300135  
 <141> 2013-02-14  
 <150> RU2010133053  
 <151> 2010-08-06  
 <150> RU2010133052  
 <151> 2010-08-06  
 <150> RU2010133051  
 <151> 2010-08-06  
 <150> RU2010133050  
 <151> 2010-08-06  
 <150> RU2011127226  
 <151> 2011-07-04  
 <150> RU2010133043  
 <151> 2010-08-06  
 <150> RU2010133047  
 <151> 2010-08-06  
 <150> RU2010133041  
 <151> 2010-08-06  
 <160> 47  
 <170> BiSSAP 1.0  
 <210> 1  
 <211> 458  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens  
 <400> 1  
 Met Asn Arg Gly Val Pro Phe Arg His Leu Leu Leu Val Leu Gln Leu  
 1 5 10 15  
 Ala Leu Leu Pro Ala Ala Thr Gln Gly Lys Lys Val Val Leu Gly Lys  
 20 25 30  
 Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gln Lys Lys Ser  
 35 40 45  
 Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser Asn Gln Ile Lys Ile Leu Gly Asn  
 50 55 60  
 Gln Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly Pro Ser Lys Leu Asn Asp Arg Ala  
 65 70 75 80  
 Asp Ser Arg Arg Ser Leu Trp Asp Gln Gly Asn Phe Pro Leu Ile Ile  
 85 90 95  
 Lys Asn Leu Lys Ile Glu Asp Ser Asp Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu  
 100 105 110  
 Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln Leu Leu Val Phe Gly Leu Thr Ala Asn  
 115 120 125

Ser Asp Thr His Leu Leu Gln Gly Gln Ser Leu Thr Leu Thr Leu Glu  
 130 135 140  
 Ser Pro Pro Gly Ser Ser Pro Ser Val Gln Cys Arg Ser Pro Arg Gly  
 145 150 155 160  
 Lys Asn Ile Gln Gly Gly Lys Thr Leu Ser Val Ser Gln Leu Glu Leu  
 165 170 175  
 Gln Asp Ser Gly Thr Trp Thr Cys Thr Val Leu Gln Asn Gln Lys Lys  
 180 185 190  
 Val Glu Phe Lys Ile Asp Ile Val Val Leu Ala Phe Gln Lys Ala Ser  
 195 200 205  
 Ser Ile Val Tyr Lys Lys Glu Gly Glu Gln Val Glu Phe Ser Phe Pro  
 210 215 220  
 Leu Ala Phe Thr Val Glu Lys Leu Thr Gly Ser Gly Glu Leu Trp Trp  
 225 230 235 240  
 Gln Ala Glu Arg Ala Ser Ser Ser Lys Ser Trp Ile Thr Phe Asp Leu  
 245 250 255  
 Lys Asn Lys Glu Val Ser Val Lys Arg Val Thr Gln Asp Pro Lys Leu  
 260 265 270  
 Gln Met Gly Lys Lys Leu Pro Leu His Leu Thr Leu Pro Gln Ala Leu  
 275 280 285  
 Pro Gln Tyr Ala Gly Ser Gly Asn Leu Thr Leu Ala Leu Glu Ala Lys  
 290 295 300  
 Thr Gly Lys Leu His Gln Glu Val Asn Leu Val Met Arg Ala Thr  
 305 310 315 320  
 Gln Leu Gln Lys Asn Leu Thr Cys Glu Val Trp Gly Pro Thr Ser Pro  
 325 330 335  
 Lys Leu Met Leu Ser Leu Lys Leu Glu Asn Lys Glu Ala Lys Val Ser  
 340 345 350  
 Lys Arg Glu Lys Ala Val Trp Val Leu Asn Pro Glu Ala Gly Met Trp  
 355 360 365  
 Gln Cys Leu Leu Ser Asp Ser Gly Gln Val Leu Leu Glu Ser Asn Ile  
 370 375 380  
 Lys Val Leu Pro Thr Trp Ser Thr Pro Val Gln Pro Met Ala Leu Ile  
 385 390 395 400  
 Val Leu Gly Gly Val Ala Gly Leu Leu Phe Ile Gly Leu Gly Ile  
 405 410 415  
 Phe Phe Cys Val Arg Cys Arg His Arg Arg Arg Gln Ala Glu Arg Met  
 420 425 430  
 Ser Gln Ile Lys Arg Leu Leu Ser Glu Lys Lys Thr Cys Gln Cys Pro  
 435 440 445  
 His Arg Phe Gln Lys Thr Cys Ser Pro Ile  
 450 455

<210> 2  
 <211> 434  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 2  
 Gly Lys Lys Val Val Leu Gly Lys Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr  
 26 30 35 40  
 Cys Thr Ala Ser Gln Lys Lys Ser Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser  
 45 50 55  
 Asn Gln Ile Lys Ile Leu Gly Asn Gln Gly Ser Phe Leu Thr Lys Gly  
 60 65 70  
 Pro Ser Lys Leu Asn Asp Arg Ala Asp Ser Arg Arg Ser Leu Trp Asp  
 75 80 85  
 Gln Gly Asn Phe Pro Leu Ile Ile Lys Asn Leu Lys Ile Glu Asp Ser  
 90 95 100 105  
 Asp Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln Leu  
 110 115 120  
 Leu Val Phe Gly Leu Thr Ala Asn Ser Asp Thr His Leu Leu Gln Gly  
 125 130 135  
 Gln Ser Leu Thr Leu Thr Leu Glu Ser Pro Pro Gly Ser Ser Pro Ser  
 140 145 150  
 Val Gln Cys Arg Ser Pro Arg Gly Lys Asn Ile Gln Gly Gly Lys Thr  
 155 160 165

Leu Ser Val Ser Gln Leu Glu Leu Gln Asp Ser Gly Thr Trp Thr Cys  
 170 175 180 185  
 Thr Val Leu Gln Asn Gln Lys Lys Val Glu Phe Lys Ile Asp Ile Val  
 190 195 200  
 Val Leu Ala Phe Gln Lys Ala Ser Ser Ile Val Tyr Lys Lys Glu Gly  
 205 210 215  
 Glu Gln Val Glu Phe Ser Phe Pro Leu Ala Phe Thr Val Glu Lys Leu  
 220 225 230  
 Thr Gly Ser Gly Glu Leu Trp Trp Gln Ala Glu Arg Ala Ser Ser Ser  
 235 240 245  
 Lys Ser Trp Ile Thr Phe Asp Leu Lys Asn Lys Glu Val Ser Val Lys  
 250 255 260 265  
 Arg Val Thr Gln Asp Pro Lys Leu Gln Met Gly Lys Lys Leu Pro Leu  
 270 275 280  
 His Leu Thr Leu Pro Gln Ala Leu Pro Gln Tyr Ala Gly Ser Gly Asn  
 285 290 295  
 Leu Thr Leu Ala Leu Glu Ala Lys Thr Gly Lys Leu His Gln Glu Val  
 300 305 310  
 Asn Leu Val Val Met Arg Ala Thr Gln Leu Gln Lys Asn Leu Thr Cys  
 315 320 325  
 Glu Val Trp Gly Pro Thr Ser Pro Lys Leu Met Leu Ser Leu Lys Leu  
 330 335 340 345  
 Glu Asn Lys Glu Ala Lys Val Ser Lys Arg Glu Lys Ala Val Trp Val  
 350 355 360  
 Leu Asn Pro Glu Ala Gly Met Trp Gln Cys Leu Leu Ser Asp Ser Gly  
 365 370 375  
 Gln Val Leu Glu Ser Asn Ile Lys Val Leu Pro Thr Trp Ser Thr  
 380 385 390  
 Pro Val Gln Pro Met Ala Leu Ile Val Leu Gly Gly Val Ala Gly Leu  
 395 400 405  
 Leu Leu Phe Ile Gly Leu Gly Ile Phe Phe Cys Val Arg Cys Arg His  
 410 415 420 425  
 Arg Arg Arg Gln Ala Glu Arg Met Ser Gln Ile Lys Arg Leu Leu Ser  
 430 435 440  
 Glu Lys Lys Thr Cys Gln Cys Pro His Arg Phe Gln Lys Thr Cys Ser  
 445 450 455  
 Pro Ile

<210> 3  
 <211> 47  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 3  
 Ile Gly Leu Gly Ile Phe Phe Cys Val Arg Cys Arg His Arg Arg Arg  
 412 415 420 425  
 Gln Ala Glu Arg Met Ser Gln Ile Lys Arg Leu Leu Ser Glu Lys Lys  
 430 435 440  
 Thr Cys Gln Cys Pro His Arg Phe Gln Lys Thr Cys Ser Pro Ile  
 445 440 445

<210> 4  
 <211> 36  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 4  
 Gly Lys Lys Val Val Leu Gly Lys Lys Gly Asp Thr Val Glu Leu Thr  
 25 30 35 40  
 Cys Thr Ala Ser Gln Lys Lys Ser Ile Gln Phe His Trp Lys Asn Ser  
 45 50 55  
 Asn Gln Ile Lys  
 60

<210> 5  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 5  
 Asp Thr Tyr Ile Cys Glu Val Glu Asp Gln Lys Glu Glu Val Gln  
 105 110 115

<210> 6  
 <211> 25  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 6  
 Lys Glu Glu Val Gln Leu Leu Val Phe Gly Leu Thr Ala Asn Ser Asp  
 115 120 125 130  
 Thr His Leu Leu Gln Gly Gln Ser Leu  
 135

<210> 7  
 <211> 166  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 7  
 Met Lys Tyr Thr Ser Tyr Ile Leu Ala Phe Gln Leu Cys Ile Val Leu  
 1 5 10 15  
 Gly Ser Leu Gly Cys Tyr Cys Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu  
 20 25 30  
 Asn Leu Lys Lys Tyr Phe Asn Ala Gly His Ser Asp Val Ala Asp Asn  
 35 40 45  
 Gly Thr Leu Phe Leu Gly Ile Leu Lys Asn Trp Lys Glu Glu Ser Asp  
 50 55 60  
 Arg Lys Ile Met Gln Ser Gln Ile Val Ser Phe Tyr Phe Lys Leu Phe  
 65 70 75 80  
 Lys Asn Phe Lys Asp Gln Ser Ile Gln Lys Ser Val Glu Thr Ile  
 85 90 95  
 Lys Glu Asp Met Asn Val Lys Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Arg  
 100 105 110  
 Asp Asp Phe Glu Lys Leu Thr Asn Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val  
 115 120 125  
 Gln Arg Lys Ala Ile His Glu Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser  
 130 135 140  
 Pro Ala Ala Lys Thr Gly Lys Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Arg  
 145 150 155 160  
 Gly Arg Arg Ala Ser Gln  
 165

<210> 8  
 <211> 166  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 8  
 Met Lys Tyr Thr Ser Tyr Ile Leu Ala Phe Gln Leu Cys Ile Val Leu  
 1 5 10 15  
 Gly Ser Leu Gly Cys Tyr Cys Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu  
 20 25 30  
 Asn Leu Lys Lys Tyr Phe Asn Ala Gly His Ser Asp Val Ala Asp Asn  
 35 40 45  
 Gly Thr Leu Phe Leu Gly Ile Leu Lys Asn Trp Lys Glu Glu Ser Asp  
 50 55 60



Arg Lys Ile Met Gln Ser Gln Ile Val Ser Phe Tyr Phe Lys Leu Phe  
 65 70 75 80  
 Lys Asn Phe Lys Asp Gln Ser Ile Gln Lys Ser Val Glu Thr Ile  
 85 90 95  
 Lys Glu Asp Met Asn Val Lys Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg  
 100 105 110  
 Asp Asp Phe Glu Lys Leu Thr Asn Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val  
 115 120 125  
 Gln Arg Lys Ala Ile His Glu Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser  
 130 135 140  
 Pro Ala Ala Lys Thr Gly Lys Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Gln  
 145 150 155 160  
 Gly Arg Arg Ala Ser Gln  
 165

<210> 9  
 <211> 49  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 9  
 Ile Leu Ala Phe Gln Leu Cys Ile Val Leu Gly Ser Leu Gly Cys Tyr  
 7 10 15 20  
 Cys Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu Asn Leu Lys Lys Tyr Phe  
 25 30 35  
 Asn Ala Gly His Ser Asp Val Ala Asp Asn Gly Thr Leu Phe Leu Gly  
 40 45 50  
 Ile  
 55

<210> 10  
 <211> 143  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 10  
 Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu Asn Leu Lys Lys Tyr Phe Asn  
 24 25 30 35  
 Ala Gly His Ser Asp Val Ala Asp Asn Gly Thr Leu Phe Leu Gly Ile  
 40 45 50 55  
 Leu Lys Asn Trp Lys Glu Glu Ser Asp Arg Lys Ile Met Gln Ser Gln  
 60 65 70  
 Ile Val Ser Phe Tyr Phe Lys Leu Phe Lys Asn Phe Lys Asp Asp Gln  
 75 80 85  
 Ser Ile Gln Lys Ser Val Glu Thr Ile Lys Glu Asp Met Asn Val Lys  
 90 95 100  
 Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu Lys Leu Thr  
 105 110 115  
 Asn Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val Gln Arg Lys Ala Ile His Glu  
 120 125 130 135  
 Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser Pro Ala Ala Lys Thr Gly Lys  
 140 145 150  
 Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Arg Gly Arg Arg Ala Ser Gln  
 155 160 165

<210> 11  
 <211> 143  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 11  
 Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu Asn Leu Lys Lys Tyr Phe Asn  
 24 25 30 35  
 Ala Gly His Ser Asp Val Ala Asp Asn Gly Thr Leu Phe Leu Gly Ile

```

40      45      50      55
Leu Lys Asn Trp Lys Glu Glu Ser Asp Arg Lys Ile Met Gln Ser Gln
60      65      70
Ile Val Ser Phe Tyr Phe Lys Leu Phe Lys Asn Phe Lys Asp Asp Gln
75      80      85
Ser Ile Gln Lys Ser Val Glu Thr Ile Lys Glu Asp Met Asn Val Lys
90      95      100
Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu Lys Leu Thr
105      110      115
Asn Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val Gln Arg Lys Ala Ile His Glu
120      125      130      135
Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser Pro Ala Ala Lys Thr Gly Lys
140      145      150
Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Gln Gly Arg Arg Ala Ser Gln
155      160      165

```

```

<210> 12
<211> 55
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 12
Gln Ser Gln Ile Val Ser Phe Tyr Phe Lys Leu Phe Lys Asn Phe Lys
69 70      75      80
Asp Asp Gln Ser Ile Gln Lys Ser Val Glu Thr Ile Lys Glu Asp Met
85      90      95      100
Asn Val Lys Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu
105      110      115
Lys Leu Thr Asn Tyr Ser Val
120      123

```

```

<210> 13
<211> 46
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 13
Met Asn Val Lys Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe
100      105      110      115
Glu Lys Leu Thr Asn Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val Gln Arg Lys
120      125      130
Ala Ile His Glu Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser Pro
135      140      145

```

```

<210> 14
<211> 39
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 14
Ser Val Glu Thr Ile Lys Glu Asp Met Asn Val Lys Phe Phe Asn Ser
92      95      100      105
Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu Lys Leu Thr Asn Tyr Ser Val
110      115      120
Thr Asp Leu Asn Val Gln Arg
125      130

```

```

<210> 15
<211> 25
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 15
Val Thr Asp Leu Asn Val Gln Arg Lys Ala Ile His Glu Leu Ile Gln
123      125      130      135

```

Val Met Ala Glu Leu Ser Pro Ala Ala  
140 145

<210> 16  
<211> 41  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 16  
Ser Tyr Ile Leu Ala Phe Gln Leu Cys Ile Val Leu Gly Ser Leu Gly  
5 10 15 20  
Cys Tyr Cys Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu Asn Leu Lys Lys  
25 30 35  
Tyr Phe Asn Ala Gly His Ser Asp Val  
40 45

<210> 17  
<211> 21  
<212> PRT  
<213> Homo sapiens

<400> 17  
Glu Thr Ile Lys Glu Asp Met Asn Val Lys Phe Phe Asn Ser Asn Lys  
94 95 100 105  
Lys Lys Arg Asp Asp  
110 114

<210> 18  
<211> 144  
<212> PRT  
<213> artificial sequences

<400> 18  
Met Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu Asn Leu Lys Lys Tyr Phe  
24 30 35  
Asn Ala Gly His Ser Asp Val Ala Asp Asn Gly Thr Leu Phe Leu Gly  
40 45 50  
Ile Leu Lys Asn Trp Lys Glu Glu Ser Asp Arg Lys Ile Met Gln Ser  
55 60 65 70  
Gln Ile Val Ser Phe Tyr Phe Lys Leu Phe Lys Asn Phe Lys Asp Asp  
75 80 85  
Gln Ser Ile Gln Lys Ser Val Glu Thr Ile Lys Glu Asp Met Asn Val  
90 95 100  
Lys Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu Lys Leu  
105 110 115  
Thr Asn Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val Gln Arg Lys Ala Ile His  
120 125 130  
Glu Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser Pro Ala Ala Lys Thr Gly  
135 140 145 150  
Lys Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Gln Gly Arg Arg Ala Ser Gln  
155 160 165 166

<210> 19  
<211> 144  
<212> PRT  
<213> artificial sequences

<400> 19  
Met Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu Asn Leu Lys Lys Tyr Phe  
24 30 35  
Asn Ala Gly His Ser Asp Val Ala Asp Asn Gly Thr Leu Phe Leu Gly  
40 45 50  
Ile Leu Lys Asn Trp Lys Glu Glu Ser Asp Arg Lys Ile Met Gln Ser  
55 60 65 70  
Gln Ile Val Ser Phe Tyr Phe Lys Leu Phe Lys Asn Phe Lys Asp Asp  
75 80 85

Gln Ser Ile Gln Lys Ser Val Glu Thr Ile Lys Glu Asp Met Asn Val  
 90 95 100  
 Lys Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Arg Asp Asp Phe Glu Lys Leu  
 105 110 115  
 Thr Asn Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val Gln Arg Lys Ala Ile His  
 120 125 130  
 Glu Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser Pro Ala Ala Lys Thr Gly  
 135 140 145 150  
 Lys Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Arg Gly Arg Arg Ala Ser Gln  
 155 160 165 166

<210> 20  
 <211> 189  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 20  
 Met Ala Leu Thr Phe Tyr Leu Leu Val Ala Leu Val Val Leu Ser Tyr  
 1 5 10 15  
 Lys Ser Phe Ser Ser Leu Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu  
 20 25 30  
 Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile Leu Leu Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser  
 35 40 45  
 Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Glu Phe Pro Gln Glu  
 50 55 60  
 Glu Phe Asp Asp Lys Gln Phe Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu  
 65 70 75 80  
 His Glu Met Ile Gln Gln Thr Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser  
 85 90 95  
 Ser Ala Ala Leu Asp Glu Thr Leu Leu Asp Glu Phe Tyr Ile Glu Leu  
 100 105 110  
 Asp Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ser Cys Val Met Gln Glu Val Gly  
 115 120 125  
 Val Ile Glu Ser Pro Leu Met Tyr Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg  
 130 135 140  
 Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser  
 145 150 155 160  
 Ser Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser  
 165 170 175  
 Leu Ser Ile Asn Leu Gln Lys Arg Leu Lys Ser Lys Glu  
 180 185

<210> 21  
 <211> 188  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 21  
 Met Ala Leu Thr Phe Ala Leu Leu Val Ala Leu Leu Val Leu Ser Cys  
 1 5 10 15  
 Lys Ser Ser Cys Ser Val Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu  
 20 25 30  
 Gly Ser Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Arg Lys Ile Ser  
 35 40 45  
 Leu Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu  
 50 55 60  
 Glu Phe Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Glu Thr Ile Pro Val Leu His  
 65 70 75 80  
 Glu Met Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser Ser  
 85 90 95  
 Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu Tyr  
 100 105 110  
 Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Gly Val Gly Val  
 115 120 125  
 Thr Glu Thr Pro Leu Met Lys Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg Lys

```

      130      135      140
Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Lys Glu Lys Lys Tyr Ser Pro
145      150      155      160
Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser Leu
      165      170      175
Ser Thr Asn Leu Gln Glu Ser Leu Arg Ser Lys Glu
      180      185

```

<210> 22  
 <211> 189  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

```

<400> 22
Met Ala Leu Ser Phe Ser Leu Leu Met Ala Val Leu Val Leu Ser Tyr
1      5      10      15
Lys Ser Ile Cys Ser Leu Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
      20      25      30
Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser
      35      40      45
Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Leu Pro Gln Glu
      50      55      60
Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu
      65      70      75      80
His Glu Met Ile Gln Gln Thr Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser
      85      90      95
Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu
      100      105      110
Tyr Gln Gln Leu Asn Asn Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly
      115      120      125
Met Glu Glu Thr Pro Leu Met Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg
      130      135      140
Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser
      145      150      155      160
Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Leu Ser
      165      170      175
Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys Ile Leu Arg Arg Lys Asp
      180      185

```

<210> 23  
 <211> 189  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

```

<400> 23
Met Ala Leu Ser Phe Ser Leu Leu Met Ala Val Leu Val Leu Ser Tyr
1      5      10      15
Lys Ser Ile Cys Ser Leu Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu
      20      25      30
Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser
      35      40      45
His Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Glu Glu
      50      55      60
Glu Phe Asp Gly His Gln Phe Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu
      65      70      75      80
His Glu Met Ile Gln Gln Thr Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser
      85      90      95
Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu
      100      105      110
Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly
      115      120      125
Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg
      130      135      140
Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser
      145      150      155      160
Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Leu Ser
      165      170      175

```

Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys Arg Leu Arg Arg Lys Asp  
 180 185

<210> 24  
 <211> 189  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 24  
 Met Ala Leu Ser Phe Ser Leu Leu Met Ala Val Leu Val Leu Ser Tyr  
 1 5 10 15  
 Lys Ser Ile Cys Ser Leu Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu  
 20 25 30  
 Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser  
 35 40 45  
 Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu  
 50 55 60  
 Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu  
 65 70 75 80  
 His Glu Met Ile Gln Gln Thr Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser  
 85 90 95  
 Ser Ala Thr Trp Glu Gln Ser Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu  
 100 105 110  
 Asn Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly  
 115 120 125  
 Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Asn Val Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys  
 130 135 140  
 Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser  
 145 150 155 160  
 Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser  
 165 170 175  
 Leu Ser Lys Ile Phe Gln Glu Arg Leu Arg Arg Lys Glu  
 180 185

<210> 25  
 <211> 189  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 25  
 Met Ala Ser Pro Phe Ala Leu Leu Met Val Leu Val Val Leu Ser Cys  
 1 5 10 15  
 Lys Ser Ser Cys Ser Leu Gly Cys Asp Leu Pro Glu Thr His Ser Leu  
 20 25 30  
 Asp Asn Arg Arg Thr Leu Met Leu Leu Ala Gln Met Ser Arg Ile Ser  
 35 40 45  
 Pro Ser Ser Cys Leu Met Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu  
 50 55 60  
 Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Pro Ala Ile Ser Val Leu  
 65 70 75 80  
 His Glu Leu Ile Gln Gln Ile Phe Asn Leu Phe Thr Thr Lys Asp Ser  
 85 90 95  
 Ser Ala Ala Trp Asp Glu Asp Leu Leu Asp Lys Phe Cys Thr Glu Leu  
 100 105 110  
 Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Met Gln Glu Glu Arg  
 115 120 125  
 Val Gly Glu Thr Pro Leu Met Asn Ala Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys  
 130 135 140  
 Lys Tyr Phe Arg Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser  
 145 150 155 160  
 Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Leu Ser  
 165 170 175  
 Leu Ser Thr Asn Leu Gln Glu Arg Leu Arg Arg Lys Glu  
 180 185

<210> 26  
 <211> 189  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 26  
 Met Ala Leu Ser Phe Ser Leu Leu Met Ala Val Leu Val Leu Ser Tyr  
 1 5 10 15  
 Lys Ser Ile Cys Ser Leu Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu  
 20 25 30  
 Gly Asn Arg Arg Ala Leu Ile Leu Leu Gly Gln Met Gly Arg Ile Ser  
 35 40 45  
 Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Arg Ile Pro Gln Glu  
 50 55 60  
 Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu  
 65 70 75 80  
 His Glu Met Ile Gln Gln Thr Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser  
 85 90 95  
 Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu  
 100 105 110  
 Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly  
 115 120 125  
 Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Arg  
 130 135 140  
 Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Ile Glu Arg Lys Tyr Ser  
 145 150 155 160  
 Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Leu Ser  
 165 170 175  
 Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys Arg Leu Arg Arg Lys Asp  
 180 185

<210> 27  
 <211> 189  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 27  
 Met Ala Leu Pro Phe Val Leu Leu Met Ala Leu Val Val Leu Asn Cys  
 1 5 10 15  
 Lys Ser Ile Cys Ser Leu Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu  
 20 25 30  
 Ser Asn Arg Arg Thr Leu Met Ile Met Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser  
 35 40 45  
 Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu  
 50 55 60  
 Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu  
 65 70 75 80  
 His Glu Met Ile Gln Gln Thr Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asp Ser  
 85 90 95  
 Ser Ala Thr Trp Asp Glu Thr Leu Leu Asp Lys Phe Tyr Thr Glu Leu  
 100 105 110  
 Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Met Met Gln Glu Val Gly  
 115 120 125  
 Val Glu Asp Thr Pro Leu Met Asn Val Asp Ser Ile Leu Thr Val Arg  
 130 135 140  
 Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Thr Glu Lys Lys Tyr Ser  
 145 150 155 160  
 Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser  
 165 170 175  
 Leu Ser Ala Asn Leu Gln Glu Arg Leu Arg Arg Lys Glu  
 180 185

<210> 28  
 <211> 189  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 28  
 Met Ala Arg Ser Phe Ser Leu Leu Met Val Val Leu Val Leu Ser Tyr  
 1 5 10 15  
 Lys Ser Ile Cys Ser Leu Gly Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Ser Leu  
 20 25 30  
 Arg Asn Arg Arg Ala Leu Ile Leu Leu Ala Gln Met Gly Arg Ile Ser  
 35 40 45  
 Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Glu Phe Arg Phe Pro Glu Glu  
 50 55 60  
 Glu Phe Asp Gly His Gln Phe Gln Lys Thr Gln Ala Ile Ser Val Leu  
 65 70 75 80  
 His Glu Met Ile Gln Gln Thr Phe Asn Leu Phe Ser Thr Glu Asp Ser  
 85 90 95  
 Ser Ala Ala Trp Glu Gln Ser Leu Leu Glu Lys Phe Ser Thr Glu Leu  
 100 105 110  
 Tyr Gln Gln Leu Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly  
 115 120 125  
 Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Asn Glu Asp Phe Ile Leu Ala Val Arg  
 130 135 140  
 Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser  
 145 150 155 160  
 Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Phe Ser  
 165 170 175  
 Phe Ser Thr Asn Leu Lys Lys Gly Leu Arg Arg Lys Asp  
 180 185

<210> 29  
 <211> 189  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 29  
 Met Ala Leu Pro Phe Ala Leu Met Met Ala Leu Val Val Leu Ser Cys  
 1 5 10 15  
 Lys Ser Ser Cys Ser Leu Gly Cys Asn Leu Ser Gln Thr His Ser Leu  
 20 25 30  
 Asn Asn Arg Arg Thr Leu Met Leu Met Ala Gln Met Arg Arg Ile Ser  
 35 40 45  
 Pro Phe Ser Cys Leu Lys Asp Arg His Asp Phe Glu Phe Pro Gln Glu  
 50 55 60  
 Glu Phe Asp Gly Asn Gln Phe Gln Lys Ala Gln Ala Ile Ser Val Leu  
 65 70 75 80  
 His Glu Met Met Gln Gln Thr Phe Asn Leu Phe Ser Thr Lys Asn Ser  
 85 90 95  
 Ser Ala Ala Trp Asp Glu Thr Leu Leu Glu Lys Phe Tyr Ile Glu Leu  
 100 105 110  
 Phe Gln Gln Met Asn Asp Leu Glu Ala Cys Val Ile Gln Glu Val Gly  
 115 120 125  
 Val Glu Glu Thr Pro Leu Met Asn Glu Asp Ser Ile Leu Ala Val Lys  
 130 135 140  
 Lys Tyr Phe Gln Arg Ile Thr Leu Tyr Leu Met Glu Lys Lys Tyr Ser  
 145 150 155 160  
 Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Ile Met Arg Ser Leu Ser  
 165 170 175  
 Phe Ser Thr Asn Leu Gln Lys Arg Leu Arg Arg Lys Asp  
 180 185

<210> 30  
 <211> 235  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 30  
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu



```

1           5           10           15
His Ala Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val Ser Pro Leu Asp Arg Thr
20           25           30
Trp Asn Leu Gly Glu Thr Val Glu Leu Lys Cys Gln Val Leu Leu Ser
35           40           45
Asn Pro Thr Ser Gly Cys Ser Trp Leu Phe Gln Pro Arg Gly Ala Ala
50           55           60
Ala Ser Pro Thr Phe Leu Leu Tyr Leu Ser Gln Asn Lys Pro Lys Ala
65           70           75
Ala Glu Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp
80           85           90
Thr Phe Val Leu Thr Leu Ser Asp Phe Arg Arg Glu Asn Glu Gly Tyr
100          105          110
Tyr Phe Cys Ser Ala Leu Ser Asn Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe
115          120          125
Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
130          135          140
Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
145          150          155
Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
160          165          170
Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
175          180          185
Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His
190          195          200
Arg Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val Lys Ser
205          210          215
Gly Asp Lys Pro Ser Leu Ser Ala Arg Tyr Val
220          225          230          235

```

```

<210> 31
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 31
Pro Leu Ala Leu Leu Leu His Ala Ala Arg Pro Ser Gln Phe Arg Val
11          15          20          25
Ser Pro Leu Asp
30

```

```

<210> 32
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 32
Ala Glu Gly Leu Asp Thr Gln Arg Phe Ser Gly Lys Arg Leu Gly Asp
80          85          90          95
Thr Phe Val Leu
100

```

```

<210> 33
<211> 20
<212> PRT
<213> Homo sapiens

```

```

<400> 33
Ser Ile Met Tyr Phe Ser His Phe Val Pro Val Phe Leu Pro Ala Lys
121          125          130          135
Pro Thr Thr Thr
140

```

<210> 34  
 <211> 10  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 34  
 Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg Asn  
 201 205 210

<210> 35  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 35  
 Val Val Lys Ser Gly Asp Lys Pro Ser Leu Ser Ala Arg Tyr Val  
 221 225 230 235

<210> 36  
 <211> 233  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 36  
 Met Ser Thr Glu Ser Met Ile Arg Asp Val Glu Leu Ala Glu Glu Ala  
 1 5 10 15  
 Leu Pro Lys Lys Thr Gly Gly Pro Gln Gly Ser Arg Arg Cys Leu Phe  
 20 25 30  
 Leu Ser Leu Phe Ser Phe Leu Ile Val Ala Gly Ala Thr Thr Leu Phe  
 35 40 45  
 Cys Leu Leu His Phe Gly Val Ile Gly Pro Gln Arg Glu Glu Phe Pro  
 50 55 60  
 Arg Asp Leu Ser Leu Ile Ser Pro Leu Ala Gln Ala Val Arg Ser Ser  
 65 70 75 80  
 Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val Val Ala Asn Pro  
 85 90 95  
 Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu  
 100 105 110  
 Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg Asp Asn Gln Leu Val Val Pro Ser  
 115 120 125  
 Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly  
 130 135 140  
 Cys Pro Ser Thr His Val Leu Leu Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala  
 145 150 155 160  
 Val Ser Tyr Gln Thr Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro  
 165 170 175  
 Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu  
 180 185 190  
 Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val Phe Gln Leu Glu Lys Gly Asp Arg Leu  
 195 200 205  
 Ser Ala Glu Ile Asn Arg Pro Asp Tyr Leu Asp Phe Ala Glu Ser Gly  
 210 215 220  
 Gln Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala Leu  
 225 230

<210> 37  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 37  
 Pro Ser Asp Lys Pro  
 84 89

<210> 38  
 <211> 5  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 38  
 Val Ala Asn Pro Gln  
 93 97

<210> 39  
 <211> 135  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 39  
 Arg Asp Leu Ser Leu Ile Ser Pro Leu Ala Gln Ala Val Arg Ser Ser  
 65 70 75 80  
 Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val Val Ala Asn Pro  
 85 90 95  
 Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu Asn Arg Arg Ala Asn Ala Leu  
 100 105 110  
 Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg Asp Asn Gln Leu Val Val Pro Ser  
 115 120 125  
 Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser Gln Val Leu Phe Lys Gly Gln Gly  
 130 135 140  
 Cys Pro Ser Thr His Val Leu Leu Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala  
 145 150 155 160  
 Val Ser Tyr Gln Thr Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro  
 165 170 175  
 Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp Tyr Glu  
 180 185 190  
 Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val  
 195 199

<210> 40  
 <211> 17  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 40  
 Val Arg Ser Ser Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val  
 77 80 85 90  
 Val

<210> 41  
 <211> 23  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 41  
 Phe Leu Ser Leu Phe Ser Phe Leu Ile Val Ala Gly Ala Thr Thr Leu  
 32 35 40 45  
 Phe Cys Leu Leu His Phe Gly  
 50

<210> 42  
 <211> 18  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 42

Ile Gly Pro Gln Arg Glu Glu Phe Pro Arg Asp Leu Ser Leu Ile Ser  
 1 5 10 15  
 Pro Leu

<210> 43  
 <211> 38  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 43  
 Gln Leu Val Val Pro Ser Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser Gln Val  
 123 125 130 135  
 Leu Phe Lys Gly Gln Gly Cys Pro Ser Thr His Val Leu Leu Thr His  
 140 145 150  
 Thr Ile Ser Arg Ile Ala  
 155 160

<210> 44  
 <211> 15  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 44  
 Pro Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys Pro Trp  
 176 180 185 190

<210> 45  
 <211> 41  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 45  
 Ser Met Ile Arg Asp Val Glu Leu Ala Glu Glu Ala Leu Pro Lys Lys  
 5 10 15 20  
 Thr Gly Gly Pro Gln Gly Ser Arg Arg Cys Leu Phe Leu Ser Leu Phe  
 25 30 35  
 Ser Phe Leu Ile Val Ala Gly Ala Thr  
 40 45

<210> 46  
 <211> 35  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 46  
 Val Leu Leu Thr His Thr Ile Ser Arg Ile Ala Val Ser Tyr Gln Thr  
 150 155 160 165  
 Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala Ile Lys Ser Pro Cys Gln Arg Glu Thr  
 170 175 180  
 Pro Glu Gly  
 184

<210> 47  
 <211> 157  
 <212> PRT  
 <213> Homo sapiens

<400> 47  
 Val Arg Ser Ser Ser Arg Thr Pro Ser Asp Lys Pro Val Ala His Val

```

77      80      85      90
Val Ala Asn Pro Gln Ala Glu Gly Gln Leu Gln Trp Leu Asn Arg Arg
95
Ala Asn Ala Leu Leu Ala Asn Gly Val Glu Leu Arg Asp Asn Gln Leu
110
Val Val Pro Ser Glu Gly Leu Tyr Leu Ile Tyr Ser Gln Val Leu Phe
125
Lys Gly Gln Gly Cys Pro Ser Thr His Val Leu Leu Thr His Thr Ile
145
Ser Arg Ile Ala Val Ser Tyr Gln Thr Lys Val Asn Leu Leu Ser Ala
160
Ile Lys Ser Pro Cys Gln Arg Glu Thr Pro Glu Gly Ala Glu Ala Lys
175
Pro Trp Tyr Glu Pro Ile Tyr Leu Gly Gly Val Phe Gln Leu Glu Lys
190
Gly Asp Arg Leu Ser Ala Glu Ile Asn Arg Pro Asp Tyr Leu Asp Phe
205
Ala Glu Ser Gly Gln Val Tyr Phe Gly Ile Ile Ala Leu
225      230      233

```

### ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Комбинированная фармацевтическая композиция для лечения и профилактики инфекционных заболеваний, содержащая: а) активированную-потенцированную форму антитела по крайней мере к одному цитокину, выбранному из интерферона-гамма, интерферона-альфа и фактора-некроза опухоли альфа, и б) активированную-потенцированную форму антитела по крайней мере к одному рецептору, выбранному из CD4 и CD8 рецепторов, причем указанные активированные-потенцированные формы приготовлены путем последовательного многократного разведения исходного раствора антител со встряхиванием каждого разведения.

2. Комбинированная фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что активированная-потенцированная форма антитела по крайней мере к одному цитокину представляет собой смесь гомеопатических разведений C12, C30 и C50, нанесенных на твердый носитель, и активированная-потенцированная форма антитела по крайней мере к одному рецептору представляет собой смесь гомеопатических разведений C12, C30 и C50, нанесенных на твердый носитель.

3. Комбинированная фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что активированная-потенцированная форма антитела по крайней мере к одному цитокину представляет собой смесь гомеопатических разведений C12, C30 и C200, нанесенных на твердый носитель, и активированная-потенцированная форма антитела по крайней мере к одному рецептору представляет собой смесь гомеопатических разведений C12, C30 и C200, нанесенных на твердый носитель.

4. Комбинированная фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанное антитело является моноклональным, поликлональным или природным антителом.

5. Комбинированная фармацевтическая композиция по п.4, отличающаяся тем, что указанное антитело является поликлональным антителом.

6. Комбинированная фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанным цитокином является гамма-интерферон и указанным рецептором является CD4 рецептор.

7. Комбинированная фармацевтическая композиция по п.6, отличающаяся тем, что дополнительно содержит активированную-потенцированную форму антитела к гистамину.

8. Комбинированная фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанным цитокином является гамма-интерферон и альфа-интерферон, а указанным рецептором является CD4 рецептор и CD8 рецептор.

9. Комбинированная фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанным цитокином является альфа-интерферон, а указанным рецептором является CD4 рецептор.

10. Комбинированная фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что указанным цитокином является фактор некроза опухоли альфа, а указанным рецептором является CD4 рецептор.

11. Способ лечения и профилактики инфекционного заболевания, отличающийся тем, что пациенту вводят комбинированную фармацевтическую композицию по любому из пп.1-10.

12. Способ по п.11, отличающийся тем, что указанным инфекционным заболеванием является вирусное инфекционное заболевание.

13. Способ по п.12, отличающийся тем, что указанным вирусным инфекционным заболеванием является заболевание или состояние, вызванное ВИЧ или ассоциированное с ВИЧ.

14. Способ по п.13, отличающийся тем, что указанным заболеванием или состоянием, вызванным ВИЧ или ассоциированным с ВИЧ, является СПИД.

15. Способ по п.12, отличающийся тем, что указанным вирусным инфекционным заболеванием является вирусный гепатит.

16. Способ по п.15, отличающийся тем, что указанным вирусным гепатитом является хронический гепатит С.

17. Способ по п.12, отличающийся тем, что указанным вирусным инфекционным заболеванием яв-

ляется грипп.

18. Способ по п.12, отличающийся тем, что указанным вирусным инфекционным заболеванием является острая респираторная инфекция.

19. Способ по п.11, отличающийся тем, что указанным инфекционным заболеванием является бактериальное инфекционное заболевание.

20. Способ по п.11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или 19, отличающийся тем, что указанному пациенту вводят фармацевтическую композицию по п.6.

21. Способ по п.11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или 19, отличающийся тем, что указанному пациенту вводят фармацевтическую композицию по п.7.

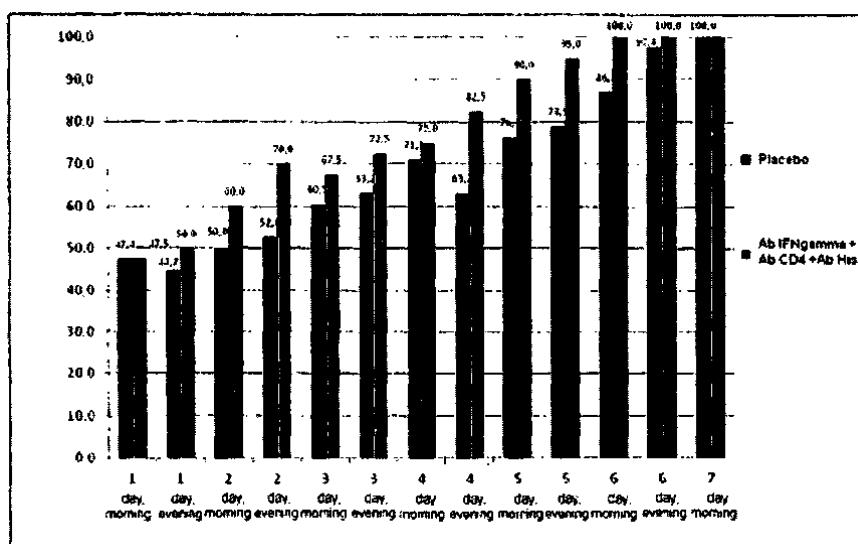
22. Способ по п.11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или 19, отличающийся тем, что указанному пациенту вводят фармацевтическую композицию по п.8.

23. Способ по п.11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или 19, отличающийся тем, что указанному пациенту вводят фармацевтическую композицию по п.9.

24. Способ по п.11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 или 19, отличающийся тем, что указанному пациенту вводят фармацевтическую композицию по п.10.

25. Способ по п.11, отличающийся тем, что вводят от одной до трех дозированных форм указанной комбинированной фармацевтической композиции, при этом каждую из дозированных форм вводят от одного до шести раз в день.

26. Применение фармацевтической композиции по любому из пп.1-10 для лечения и профилактики инфекционных заболеваний.



Фиг. 1

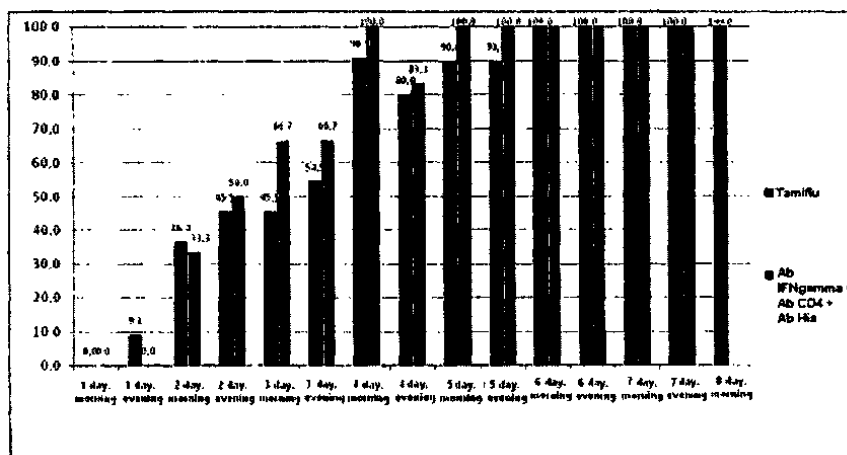
Соотношение пациентов с температурой тела, сниженной до 37,0°C и ниже (%) на фоне приема АТ к IFN-γ+АТ CD4+АТ Гис/плацебо

Placebo - плацебо

Ab IFNgamma + Ab CD4 + Ab His - АТ к IFN гамма + АТ CD4 + АТ Гис

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 day, morning - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 день, утро

1, 2, 3, 4, 5, 6 day, evening - 1, 2, 3, 4, 5, 6 день, вечер



Фиг. 2

Соотношение пациентов с температурой тела, сниженной до 37,0°C и ниже (%) на фоне приема АТ к IFN- $\gamma$ +АТ CD4+АТ Гис/Tamiflu®

Ab IFNgamma + Ab CD4 + Ab His - АТ к IFN гамма + АТ CD4 + АТ Гис

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 day, morning - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 день, утро

1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 day, evening - 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 день, вечер



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2