

О возможности применения лазерного метода для контроля качества высоких разведений жидких лекарственных средств

А. В. Сыроешкин¹, Т. В. Плетенева¹, М. А. Морозова¹, Е. В. Успенская¹,
О. В. Титорович¹, Е. В. Лесников², В. И. Добровольский²

¹ Российский университет дружбы народов, Медицинский институт, 117198, Москва, Россия

² Всероссийский научно-исследовательский институт физико-технических и радиотехнических измерений,
141570, п. Менделеево, Московская обл., Россия

Статья поступила 17.02.2016 г. Принята к печати 30.08.2016 г.

Резюме: Технологическая обработка антител к интерферону-гамма, заключающаяся в градуальном снижении концентрации, индуцирует образование дейтерий-стабилизированных гигантских гетерофазных кластеров воды, характеризующихся специфическим размерным спектром и кинетикой формирования/распада. Исследование кинетики формирования/распада гигантских гетерофазных кластеров воды методом двумерного светорассеяния лазерного света с применением формализованной топологической свертки интерференционной картины в индексы позволяет обнаружить отличия различных разведений белковых наночастиц, а именно антител к интерферону-гамма, от приготовленных аналогичным образом разведений глицинового буфера (контроль). Обсуждается возможность аналитического контроля высоких и сверхвысоких разведений лекарственных средств. Метод потенциально может применяться при производственном экспресс-анализе качества препаратов высоких разведений.

Ключевые слова: сверхвысокие разведения лекарственных средств; антитела к интерферону-гамма; гигантские гетерофазные кластеры воды; рассеяние лазерного света.

Библиографическое описание: Сыроешкин АВ, Плетенева ТВ, Морозова МА, Успенская ЕВ, Титорович ОВ, Лесников ЕВ, Добровольский ВИ. Лазерный метод контроля качества сверхвысоких разведений лекарственных средств. Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения 2016; (3): 31–36.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные вещества растительного или животного происхождения, изготовленные по специальной технологии, содержание которых в лекарственном препарате было снижено путем многократного разведения в водном или водно-спиртовом растворе или путем тритураций, выделяются в Европейской фармакопее и в Федеральном законе № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» в отдельную группу гомеопатических лекарственных средств по способу приготовления [1]. Рандомизированные клинические испытания высоких и сверхвысоких разведений лекарственных средств демонстрируют высокие показатели по терапевтическому эффекту, ничем не уступающие аллопатическим средствам [2, 13]. В отечественной практике технология многократного разведения растворов, содержащих аффинно очищенные антитела к гамма-интерферону человека и к гистамину, была успешно применена для разработки оригинальных лекарственных средств [2]. Отличительной особенностью данной группы лекарственных средств является проявление ими активности, ассоциированной с растворителем в процессе многократного уменьшения содержания действующего вещества. Применение указанной технологии сопровождается структурными изменениями растворителя и, как следствие, проявлением модифицированных физико-химических и биологических свойств исходного вещества. В отличие от гомеопатических препаратов, клиническую эффективность которых доказывают на здоровых добровольцах, эффективность сверхвысоких разведений лекарственных средств, обладающих модифицирующей активностью, была доказана в результате клини-

ческих исследований в соответствии со всеми требованиями к испытаниям аллопатических препаратов [2, 3].

Необходимым условием для контроля качества сверхвысоких разведений лекарственных средств, обладающих модифицирующей активностью, являлась разработка методики физико-химического анализа. В исследовании использован разработанный нами ранее метод контроля качества водных растворов лекарственных веществ [4], основанный на анализе двумерного (2D) рассеяния света и представлениях о структуре водных растворов как гетерогенных средах [5].

Задача работы состояла в сравнении сотенных разведений препаратов антител с контрольными образцами – аналогично приготовленными разведениями буферного раствора в диапазоне от C10 до C50.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Высокоомную воду (18 МОм·см при 25 °С) готовили путем очистки дистиллированной апиогенной воды системы Milli-Q (фирма «Millipore», Великобритания). Для снижения «шума» собственного светорассеяния воды для приготовления разведений применяли воду, обедненную по содержанию дейтерия (DDW – deuterium depleted water) [6]. DDW была получена на предприятии ОАО «Алмаз» методом вакуумной ректификации. Содержание дейтерия (D) в легкой воде составляло D/H = 4 ppm, тяжелого изотопа кислорода (O¹⁸) O¹⁸/O¹⁶ = 750 ppm в отличие от деионизованной воды, в которой D/H = 140 ppm и O¹⁸/O¹⁶ = 1966 ppm.

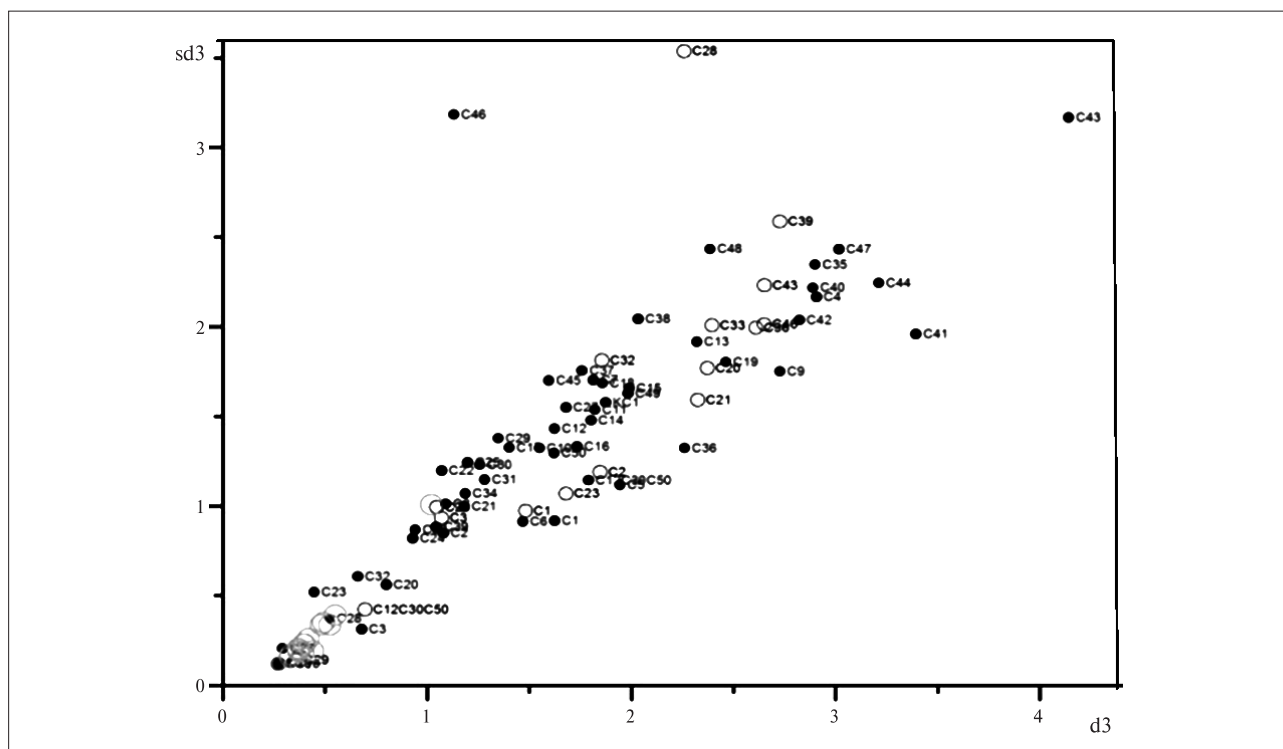


Рис. 1. Диаграмма зависимости вариабельности sd_3 от значения дескриптора d_3 (средние данные из 361 повтор). Черные кружки — разведения антител к интерферону-гамма; полые кружки — контрольные разведения глицинового буфера (100 мМ, pH = 7,2). Текстовая маркировка соответствует номеру разведения

В качестве исходной субстанции использовались кроличьи поликлональные аффинно очищенные антитела к интерферону-гамма человека в глициновом буфере (100 мМ, pH = 7,2) (производство Angel Biotechnology Holdings Plc, Великобритания) в концентрации 2,36 мг/мл. Чистоту (более 95 %) и подлинность антител определяли электрофоретически в полиакриламидном геле с использованием додецилсульфата натрия, а также методом эксклюзионной высокоэффективной хроматографии и иммуноферментным анализом.

В качестве контроля к разведениям антител к интерферону-гамма исследовали соответствующие разведения глицинового буфера (100 мМ, pH = 7,2).

При пробоподготовке всех образцов (разведений антител и глицинового буфера) из соответствующего исходного раствора последовательно готовили линейку сотенных разведений в легкой воде C1–C50. Исходный и каждый стоковый раствор последовательно подвергали сотенному разведению с последующим анализом [7, 8]. Разведения C1–C50 соответствовали интервалу расчетных концентраций антител к интерферону-гамма ($2,36 \cdot 10^{-2} - 2,36 \cdot 10^{-100}$) мг/мл.

Дисперсионный анализ образцов буферных и белковых растворов проводили с применением методов малоуглового рассеяния лазерного излучения (LALLS) и динамического рассеяния света (DLS) (фотонная корреляционная спектроскопия) на приборах Master Sizer 2000 и ZetaSizer NanoZS производства фирмы MALVERN Instruments [9, 10].

Для изучения кинетики мерцания гигантских гетерофазных кластеров (ГГК) воды применяли метод лазерного 2D-рассеяния света, основанный на рассеянии монохроматического света и анализе динамики полученных интерференционных картин [4]. Ма-

тематическую обработку проводили с помощью топологических дескрипторов d_1 , d_2 , d_3 (критериев динамики различия 2D-распределения интенсивности лазерного света, программное обеспечение «Vidan»), аналогично QSAR подходам к анализу органических соединений [11, 12]. Конечные результаты представляли в виде диаграмм зависимости вариабельности $sd_i(t)$ от значения дескриптора $d_i(t)$, где t — время измерения. В настоящей работе для каждого тестируемого раствора производили не менее 350 измерений при $T = +22$ °C. В специальных контрольных экспериментах на растворах с различной ионной силой показали, что зависимость дескрипторов от температуры в интервале 20–24 °C незначительна. Всего использовали десять дескрипторов: измеряемые d_1 , d_2 , d_3 , sd_1 , sd_2 , sd_3 и расчетные R_1 , R_2 , R_3 , R ($R_i = sd_i/d_i$ и $R = (R_1 - R_2)/R_3$).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Особенностью поставленной задачи является тот факт, что при контроле растворов высоких разведений отсутствует возможность их анализа с привлечением известных аналитических методов в связи с недостаточными пределами обнаружения и количественного определения действующего вещества. Формулируя положения об участии в передаче биологически активного «сигнала» супрамолекулярных структур [2] мы предположили, что антитела к интерферону-гамма индуцируют дейтерий-стабилизированные ГГК воды [14] со специфическим размерным спектром. Действительно, этот индукционный эффект проявили и белковые наночастицы, аналогично стандартизованным латексным наночастицам [6]. Методом DLS (предел обнаружения 2 мкг/мл) нами

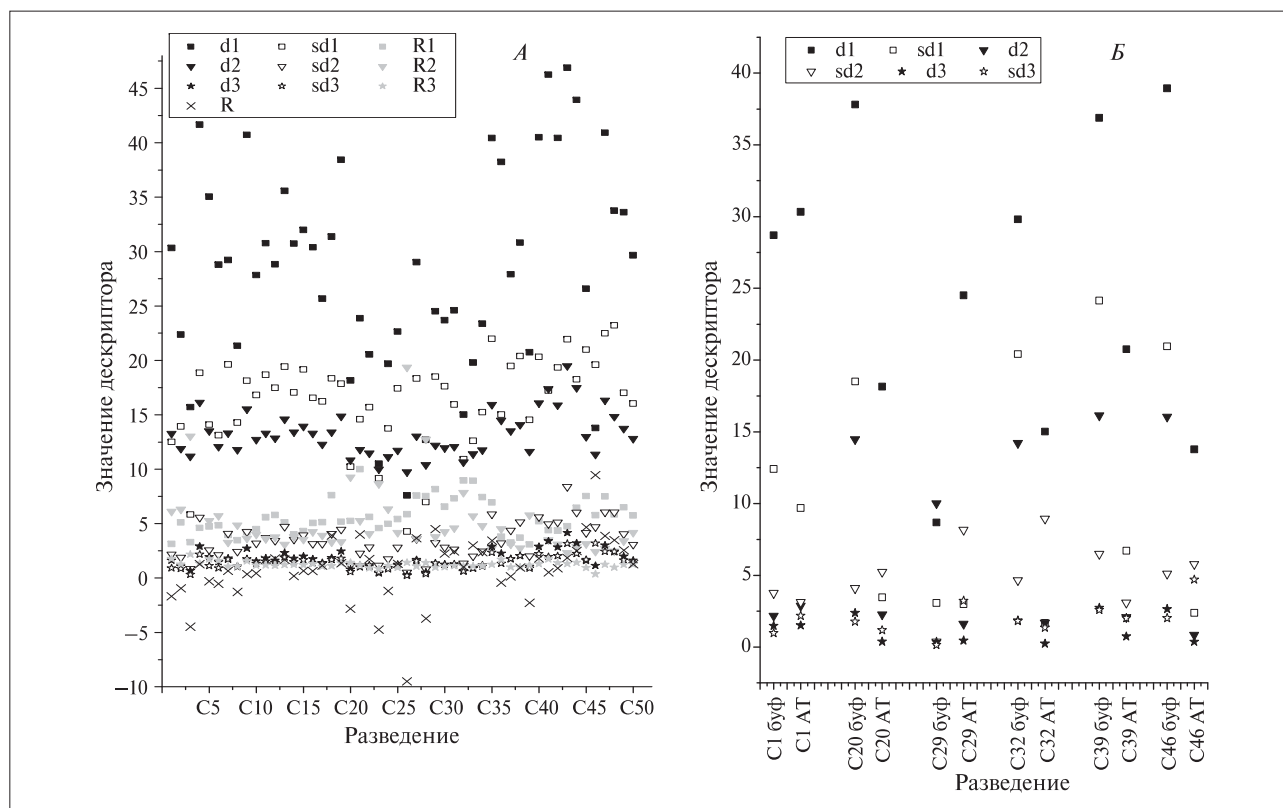


Рис. 2. Распределение дескрипторов в разведениях диапазона C1–C50 антител к интерферону-гамма (А). Сравнение распределений дескрипторов в разведениях антител (АТ) и глицинового буфера (буф) (В)

обнаружены максимумы (10 и 130 нм) в размерном спектре ГГК воды раствора 0,02 мг/мл антител к интерферону-гамма, что отражает диаметр молекулы антитела [15] и, по-видимому, кажущийся диаметр антител и их олигомеров [16]. Методом LALLS удалось обнаружить в размерном спектре разведений антител C1–C10 дополнительно максимумы при 20 и 100 мкм, которые отражают наличие белок-индуцированных субмиллиметровых кластеров в исследуемых растворах. При исследовании кинетики формирования/распада подобных кластеров методом лазерного 2D-рассеяния света обнаружено неожиданное свойство: при последовательном разбавлении вплоть до аналитического отсутствия белковых наночастиц релаксация к исходному состоянию воды была крайне замедлена — значимые изменения отсутствовали в течение 4 ч при комнатной температуре. На рис. 1 представлена бинарная диаграмма дескрипторов, иллюстрирующая кинетику формирования/распада плотностных неоднородностей в разведениях антител и глицинового буфера в интервале C1–C50; каждая точка получена при измерении не менее 350 раз.

Диаграмма sd3-d3 демонстрирует различия в координатах расположения точек в разных областях диаграммы, что соответствует различиям в разведении антител от аналогично приготовленных разведений глицинового буфера. Это дает возможность использования диаграммы sd3-d3 в качестве аналога классической калибровки.

Мы предположили, что явление адсорбции наночастиц на межфазной границе вода–воздух, опубликованное в [17], может быть также реализовано на своеобразной межфазной границе дейтерий-стаби-

лизированных субмиллиметровых плотностных неоднородностей, увеличивая их время релаксации.

Применение мультидескрипторного анализа (аналогично фингерпринту в молекулярной биологии) позволяет наглядно проиллюстрировать топологию лазерного 2D-рассеяния для серий разведений (рис. 2).

Сравнение различных разведений антител к интерферону-гамма показывает, что мультидескрипторный набор является индивидуальным для каждого C_i разведения в заданном интервале разведений (см. рис. 2А). Видно, что мультидескрипторный набор, характерный для разведений антител и разведений глицинового буфера, различаются для многих разведений C_i в интервале i от 1 до 50 (см. рис. 2В). Следовательно, сравнивая значение каждого дескриптора неизвестного разведения антител к интерферону-гамма C_x со значениями соответствующих дескрипторов каждого из разведений из интервала C1–C50 калибровки, можно определять C_x . Для анализа неизвестной концентрации антител к интерферону-гамма нами было разработано следующее аналитическое правило:

«Неизвестное разведение C_x считают равным C_i , если для разведения C_{x+1} , разница $|(x+1)dj(Cj) - i+1dj(Cj)| \cdot 100\% < 15\%$ не менее, чем для 6 дескрипторов из 10, где $x+1dj(Cj)$ — значение дескриптора j (d1, d2, d3, sd1, sd2, sd3, R1, R2, R3, R) для разведения C_{x+1} ; $i+1dj(Cj)$ — значение дескриптора j (d1, d2, d3, sd1, sd2, sd3, R1, R2, R3, R) для калибровочного разведения C_i+1 ».

Реализация аналитического правила была проведена в специальном эксперименте: был приготовлен калибровочный набор из десяти разведений в интер-

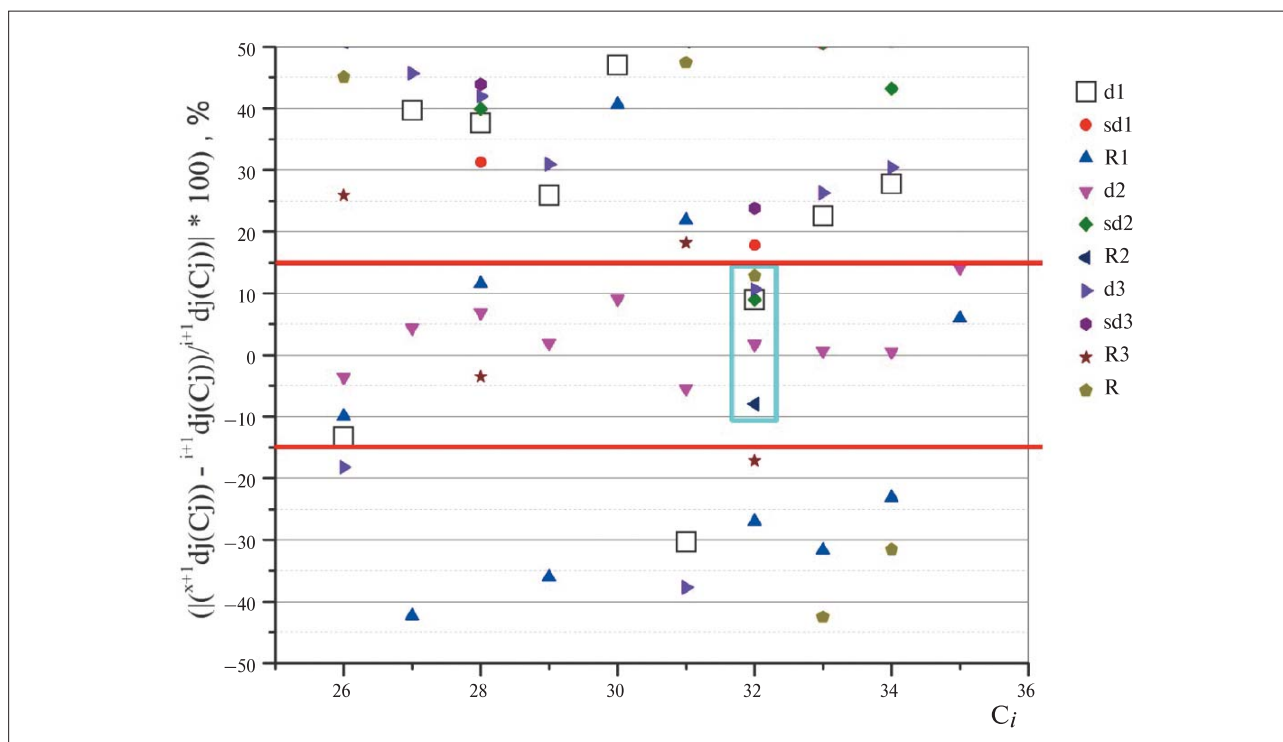


Рис. 3. Разница между калибровочным значением дескриптора и значением соответствующего дескриптора искомого разведения интерферона-гамма неизвестного (C_{x+1}). На вставке указаны соответствия графического значка каждому дескриптору

вале С26–35, для каждого из полученных растворов были определены по десять дескрипторов (рис. 3). После этого протестировано разведение с неизвестным номером (C_x), приготовленное и зашифрованное сторонней группой экспериментаторов в рамках нашей лаборатории. Из предоставленного нам стокового раствора C_x мы приготовили разведение для измерения C_{x+1} , для которого определили десять дескрипторов (рис. 3).

Шесть из десяти дескрипторов (рис. 3) укладываются в 15 % интервал, допустимый аналитическим правилом различий, для разведения С32, следовательно C_{x+1} представляет собой разведение С32 с погрешностью до 15 %. Это соответствует разведению антител к интерферону-гамма С31, что соответствовало дешифровке пробы.

Взаимно-однозначное соответствие между номером разведения и кинетикой двумерного светорассеяния на гигантских гетерофазных кластерах воды, полученное в настоящей работе, возможно только при эффекте «самокопирования» индуцированных кластеров при очередном разведении, уже не содержащем (после $\sim C_{10}$ разведения, т.е. при расчетной концентрации антител ниже $2,36 \cdot 10^{-20}$ мг/мл, что составляет менее 10^{-24} М) белковых наночастиц. Такое «самокопирование» в коллоидных системах возможно, по-видимому, за счет специфического спектра электромагнитного излучения при дисперсионных взаимодействиях. Другая возможность — за счет сложной кинетики комбинации обратимых процессов сборки субмиллиметровых плотностных неоднородностей из более мелких «вихрей» и/или дробление уже сформированных гигантских кластеров, как ранее отмечалось нами [6, 18]. Порядок размеров субмиллиметровых плотностных неоднородностей воды не случайно совпадает с колмогоровским масштабом перехода кинетической энергии в тепловую (для

воды — 0,1 мм): в воде уже существует структура, обеспечивающая сопряжение этих процессов. Так, сохранение аналитического сигнала возможно при модели своеобразного размножения субмиллиметровых плотностных неоднородностей, подобно коацерватам Опарина [19]. Примененный в настоящей работе аналитический подход может быть реализован для контроля качества высоких и сверхвысоких разведений лекарственных средств, приготовленных путем последовательного многократного уменьшения концентрации исходного вещества [20].

ВЫВОД

Сравнение сотенных разведений препаратов антител с контрольными образцами в диапазоне от С10 до С50 методом лазерного 2D-рассеяния света на основании мультидескрипторного анализа показало существование различий между разведениями антител и разведениями глицинового буфера, обусловленные с дейтерий-стабилизированными субмиллиметровыми плотностными неоднородностями.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методом лазерного 2D-рассеяния света показано, что разведения раствора антител к интерферону-гамма в глициновом буфере имеют кинетику формирования/распада гигантских гетерофазных кластеров воды, отличную от разведения глицинового буфера. Установлено, что кинетика формирования/распада кластеров специфична для каждого номера разведения (в диапазоне С1–С50, что соответствует расчетному диапазону концентраций $2,36 \cdot 10^{-2}$ мг/мл — $2,36 \cdot 10^{-100}$ мг/мл). Предложена методика на основе мультидескрипторного анализа данных, позволяющая идентифицировать неизвест-

ный номер разведения антител к интерферону-гамма. Разработанная методика может применяться при производственном контроле качества лекарственных препаратов высоких и сверхвысоких разведений.

ЛИТЕРАТУРА

1. European Pharmacopoeia. 8th ed. EDQM; 2014 [cited 2015 January 14]. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
2. Эпштейн ОИ. Феномен релиз-активности и гипотеза «пространственного» гомеостаза. Успехи физиологических наук 2013; 44(3): 54–76.
3. Васильев АН, Сергеева СА, Качанова МВ. и др. Применение сверхмалых доз антител к гамма-интерферону в лечении и профилактики вирусных инфекций. Антибиотики и химиотерапия 2008; 53(3–4): 32–5.
4. Ульяновцев АС, Успенская ЕВ, Плетенева ТВ. и др. Экспресс-метод определения подлинности водных растворов лекарственных средств. Химико-фармацевтический журнал 2009; 43(12): 47–51.
5. Сыроешкин АВ, Смирнов АН, Гончарук ВВ. и др. Вода как гетерогенная структура. Электронный журнал «Исследовано в России» 2006; 88: 843–54. Available from: <http://www.sci-journal.ru/articles/2006/088.pdf>.
6. Goncharuk VV, Lapshin VB, Burdeinaya TN, et al. Physicochemical properties and biological activity of the water depleted of heavy isotopes. J Water Chem Technol. 2011; 33(1): 8–13.
7. Epshtein OI, Shtark MB, Kolyadko TM. Method of treating a pathological syndrome and a pharmaceutical agent. US Patent, № 8535664 B2; 2013.
8. Эпштейн ОИ, Колядко ТМ, Штark МБ. Способ лечения патологического синдрома и лекарственное средство. Патент Российской Федерации, № 2181297 RU; 2002.
9. Сыроешкин АВ, Смирнов АН, Гончарук ВВ. и др. Вода как гетерогенная структура. Электронный журнал «Исследовано в России» 2006; 88: 843–54. Available from: <http://www.sci-journal.ru/articles/2006/088.pdf>.
10. Syroeshkin AV, Popov PI, Grebennikova TV, et al. Laser diffraction for standardization of heterogeneous pharmaceutical preparations. J Pharm Biomed Anal. 2005; 37(5): 927–30.
11. Попов ПИ, Сыроешкин АВ. Видан. Свидетельство РФ об официальной регистрации программы для ЭВМ, № 2005612135; 2005.
12. Syroeshkin AV, Stepanova NA, Popov PI, et al. Prognostication of toxicity of a group of chemical compounds comprising anti-tuberculosis medicines by the quantitative structure-activity correlation method. Forensic Med Exam 2009; (4): 210–7.
13. Эпштейн ОИ. Сверхмалые дозы (история одного исследования). М.: ПАМН; 2008.
14. Успенская ЕВ, Сыроешкин АВ, Смирнов АН. и др. Структура воды и лазерные экспресс-методы определения подлинности. Фармация 2007; (5): 21–3.
15. Малюченко НВ, Тоневский АГ, Савватеев МН. и др. Исследование структурных особенностей белков прерывисто-контактным способом атомно-силовой микроскопии. Биофизика 2003; 48(5): 830–6.
16. Bhattacharya A, Prajapati R, Chatterjee S, et al. Concentration-dependent reversible self-oligomerization of serum albumins through intermolecular β -sheet formation. Langmuir 2014; 30(49): 14894–904.
17. Chikramane PS, Kalita D, Suresh AK, et al. Why extreme dilutions reach non-zero asymptotes: A nanoparticulate hypothesis based on froth flotation. Langmuir 2012; 28: 15864–75.
18. Смирнов АН, Сыроешкин АВ. Супранадмолекулярные комплексы воды. Российский химический журнал 2004; 48(2): 125–35.
19. Kurihara K, Tamura M, Shohda K, et al. Self-reproduction of supramolecular giant vesicles combined with the amplification of encapsulated DNA. Nature Chemistry 2011; (3): 775–81.
20. Черников ФР, Сорокин ВН, Оленев АЛ. и др. Способ определения качества гомеопатических лекарственных средств и устройств для его реализации. Патент Российской Федерации, № 2112976 RU; 1998.

ОБ АВТОРАХ

Российский университет дружбы народов, Медицинский институт. Российская Федерация, 117198, Москва, ул. Миклухо-Маклая, 8.
 Сыроешкин Антон Владимирович. Заведующий кафедрой фармацевтической и токсикологической химии, д-р биол. наук, проф.
 Плетенева Татьяна Вадимовна. Профессор кафедры фармацевтической и токсикологической химии, д-р хим. наук.
 Морозова Мария Андреевна. Доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии, канд. хим. наук.
 Успенская Елена Валерьевна. Доцент кафедры фармацевтической и токсикологической химии, канд. хим. наук.
 Титорович Ольга Валерьевна. Ассистент кафедры фармацевтической и токсикологической химии.

Всероссийский научно-исследовательский институт физико-технических и радиотехнических измерений.
 Российская Федерация, 141570, п. Менделеево, Московская обл.
 Лесников Евгений Васильевич. Ведущий научный сотрудник, канд. физ.-мат. наук.
 Добровольский Владимир Иванович. Начальник Центра испытаний и поверки средств измерений.

АДРЕС ДЛЯ ПЕРЕПИСКИ

Успенская Елена Валерьевна; uspenskaya75@mail.ru

THE POSSIBILITY OF USING LASER METHODS FOR THE QUALITY CONTROL OF HIGHLY DILUTED LIQUID PHARMACEUTICALS

A. V. Syroeshkin¹, T. V. Pleteneva¹, M. A. Morozova¹, E. V. Uspenskaya¹, O. V. Titorovich¹,
 E. V. Lesnikov², V. I. Dobrovolsky²

¹ Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, 117198, Moscow, Russia

² Russian Metrological Institute of Technical Physics and Radio Engineering, 141570, Mendeleevo, Moscow region, Russia

Abstract: Processing of interferon gamma antibodies, which involves gradual reduction of the concentration, induces the formation of deuterium-stabilized giant heterophase clusters (GHCs) of water characterized by the specific size spectrum and kinetics of formation/decay. An investigation into the formation/decay kinetics of GHCs of water by a 2D light scattering method using topological descriptors allows distinction between various dilutions of protein nanoparticles, in particular interferon gamma antibodies, and similar dilutions of glycine buffer (control). The possibility of analytical control of highly diluted pharmaceuticals is currently under discussion. The method may therefore find potential applications in the manufacturing control of ultrahighly diluted pharmaceuticals and express quality analysis.

Key words: highly diluted pharmaceuticals; interferon gamma antibodies; giant heterogeneous clusters of water; laser light scattering.

For citation: Syroeshkin AV, Pleteneva TV, Morozova MA, Uspenskaya EV, Titorovich OV, Lesnikov EV, Dobrovolsky VI. The possibility of using laser methods for the quality control of highly diluted liquid pharmaceuticals. The Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products 2016; (3): 31–36.

REFERENCES

1. European Pharmacopoeia. 8th ed. EDQM; 2014 [cited 2015 January 14]. Available from: <http://online.edqm.eu/entry.htm>.
2. Epshtein OI. Phenomenon of release activity and the hypothesis of «spatial» homeostasis. *Uspehi fiziologicheskikh nauk* 2013; 44(3): 54–76 (in Russian).
3. Vasiliev AN, Sergeeva SA, Kachanova MV, et al. Application of ultrafine doses of antibodies to gamma-interferon in the treatment and prevention of viral infections. *Antibiotiki i himioterapiya* 2008; 53(3–4): 32–5 (in Russian).
4. Ulyantsev AS, Uspenskaya EV, Pleteneva TV, et al. Rapid method of determining the authenticity of aqueous solutions of drugs. *Himiko-farmatsevticheskiy zhurnal* 2009; 43(12): 47–51 (in Russian).
5. Syroeshkin AV, Smirnov AN, Goncharuk VV, et al. Water as a heterogeneous structure. *Electronic journal «Issledovano v Rossii»* 2006; 88: 843–54. Available from: <http://www.sci-journal.ru/articles/2006/088.pdf> (in Russian).
6. Goncharuk VV, Lapshin VB, Burdeinaya TN, et al. Physicochemical properties and biological activity of the water depleted of heavy isotopes. *J Water Chem Technol*. 2011; 33(1): 8–13.
7. Epshtein OI, Shtark MB, Kolyadko TM. Method of treating a pathological syndrome and a pharmaceutical agent. US Patent, № 8535664 B2; 2013.
8. Epshtein OI, Kolyadko TM, Shtark MB. A method of treating a pathological syndrome and drug. Patent RF, № 2181297 RU; 2002 (in Russian).
9. Syroeshkin AV, Smirnov AN, Goncharuk VV, et al. Water as a heterogeneous structure. *Electronic journal «Issledovano v Rossii»* 2006; 88: 843–54. Available from: <http://www.sci-journal.ru/articles/2006/088.pdf> (in Russian).
10. Syroeshkin AV, Popov PI, Grebennikova TV, et al. Laser diffraction for standardization of heterogeneous pharmaceutical preparations. *J Pharm Biomed Anal*. 2005; 37(5): 927–30.
11. Popov PI, Syroeshkin AV, Vidan. RF Certificate of official registration of the computer program, № 2005612135; 2005 (in Russian).
12. Syroeshkin AV, Stepanova NA, Popov PI, et al. Prognostication of toxicity of a group of chemical compounds comprising anti-tuberculosis medicines by the quantitative structure-activity correlation method. *Forensic Med Exam* 2009; (4): 210–7.
13. Epshtein OI. Extremely small doses (history of research). Moscow: RAMN; 2008 (in Russian).
14. Uspenskaya EV, Syroeshkin AV, Smirnov AN, et al. The structure of water and laser rapid methods for determining authenticity. *Farmatsiya* 2007; (5): 21–3 (in Russian).
15. Malyuchenko NV, Tonevitsky AG, Savvateev MN, et al. The study of the structural features of proteins intermittent-contact method of atomic force microscopy. *Biofizika* 2003; 48(5): 830–6 (in Russian).
16. Bhattacharya A, Prajapati R, Chatterjee S, et al. Concentration-dependent reversible self-oligomerization of serum albumins through intermolecular β -sheet formation. *Langmuir* 2014; 30(49): 14894–904.
17. Chikramane PS, Kalita D, Suresh AK, et al. Why extreme dilutions reach non-zero asymptotes: A nanoparticulate hypothesis based on froth flotation. *Langmuir* 2012; 28: 15864–75.
18. Smirnov AN, Syroeshkin AV. Supramolecular water complexes. *Rossiyskiy himicheskiy zhurnal* 2004; 48(2): 125–35 (in Russian).
19. Kurihara K, Tamura M, Shohda K, et al. Self-reproduction of supramolecular giant vesicles combined with the amplification of encapsulated DNA. *Nature Chemistry* 2011; (3): 775–81.
20. Chernikov FR, Sorokin VN, Olenov AL, et al. The method for determining the quality of homeopathic medicinal products and devices for its implementation. Patent RF, № 2112976 RU; 1998 (in Russian).

AUTHORS

Peoples' Friendship University of Russia, Medical Institute, Miklukho-Maklaya street 8, Moscow 117198, Russian Federation.
Syroeshkin AV. Professor of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry. Doctor of Biological Sciences.
Pleteneva TV. Head of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry. Doctor of Chemical Sciences, professor.
Morozova MA. Docent of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry. Candidate of Chemical Sciences.
Uspenskaya EV. Docent of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry. Candidate of Chemical Sciences.
Titorovich OV. Assistant of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry.

Russian Metrological Institute of Technical Physics and Radio Engineering, Mendeleevo, Moscow region, 141570, Russian Federation.
Lesnikov EV. Leading researcher. Candidate of Physical and Mathematical Sciences.
Dobrovolsky VI. Head of the Center for testing and verification of measuring instruments.