

ПРО ПЬЯНОГО И ПОТЕРЯННЫЕ КЛЮЧИ

А. Б. Полетаев

НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина, г. Москва, Россия

ABOUT A DRUNK AND THE LOST KEYS

A. B. Poletaev

P. K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology Moscow, Russia

Резюме. Суперсложные живые системы разного уровня (геном, клетка, организм в целом) функционируют как ЕДИНОЕ ЦЕЛОЕ. Главные свойства сложных систем принципиально не выводятся из свойств компонентов, составляющих такие системы. Поэтому динамическое «поведение» системы не может быть предсказано на основе изучения свойств ее компонентов. Редукционистский подход, постулирующий возможность понять и исчерпывающе объяснить механизмы сложных биологических феноменов (развитие эмбриона, клеточная дифференцировка, регенерация тканей, память, мышление и др.) на основе изучения взаимодействий молекул, составляющих живые системы, представляется глубоко недостаточным. Разбираются некоторые примеры физиологических и патологических феноменов, принципиально не сводимых к молекулярному уровню организации живых систем. С холистических позиций рассматриваются взаимоотношения макроорганизма и его симбионтов, зависимость состояния организма от особенностей питания, феномен злокачественного опухолевого роста, феномен аутизма и ряд других (библ.: 57 ист.).

Ключевые слова: аутизм, живые системы, злокачественный рост, микробиом, редукционизм, холизм.

Abstract. Complicated living systems of different levels (genome, cell, a whole organism) operate as a undivided unit. Most properties of complex systems fundamentally are not derived from properties of components comprising such systems. Therefore, the dynamic “behavior” of the system cannot be predicted on the basis of the study of the properties of its components. Therefore the reductionist approach, postulating the possibility to understand and explain the mechanisms of complex biological phenomena (embryo development, cell differentiation, tissue regeneration, memory, thinking, etc.), on ground the study of the interactions of the molecules that make up living systems, is inadequate in essence. Some examples of physiological and pathological phenomena, fundamentally not reducible to the molecular level of organization of living systems were considered. From a holistic position has been analyzed the host and its microbes-symbionts relationship, the health state dependence from the dietary habits, the phenomenon of malignant tumor growth and regression, the phenomenon of autism, and several others (bibliography: 57 refs).

Key words: autism, holism, Living systems, malignant growth, microbiome, reductionism.

Целое больше суммы своих частей...
Аристотель «Метафизика»

ВВЕДЕНИЕ

Поздним вечером пьяный человек шарит под фонарем в поисках потерянных ключей. На вопрос подошедшего полицейского: «А где ты их потерял?» пьяный машет рукой в темноту — где-то там, но там же ничего не видно!..

Современное состояние дел в молекулярной биологии невольно вызывает ассоциации с этим анекдотом. Для большинства специалистов, занимающихся исследованиями в этой области, вполне очевидно (даже если и не признается вслух), что геном, клетка и организм в целом являются суперсложными системами, каждая из которых функционирует только как ЕДИНОЕ ЦЕЛОЕ. Возьмем, к примеру, индивидуальный геном. Никакие гены никогда не работают автономно, сами по себе. Все они постоянно модулируют (повышают, понижают, компенсируют) активность своих близких и дальних соседей в зависимости от вызовов меняющей-

ся среды. Геном как целостная СИСТЕМА примерно так же соотносится с составляющими его генами, как молекула воды с образующими ее двумя атомами водорода и одним атомом кислорода. В обоих случаях ЦЕЛОЕ качественно отлично от простой суммы своих составляющих. Метафорически генотип можно уподобить удивительно слаженному ОРКЕСТРУ, без отдыха и перерывов исполняющему чудесную СИМФОНИЮ ЖИЗНИ на протяжении всего отпущенного нам срока. Однако ОРКЕСТР и есть реальность. Только его и можно рассматривать как функциональную единицу. А отдельные скрипки, виолончели, валторны и тысячи других музыкальных инструментов являются лишь невычленимыми «атомами» этого ОРКЕСТРА. Тем не менее предметом изучения геномики (как и транскриптомики, протеомики, метаболомики и прочих «омик») является как раз отдельные взятые «инструменты», а вовсе не ОРКЕСТР. Просто потому, что подходы к изучению структуры отдельных генов и регуляции

их экспрессии кажутся относительно понятными, а как подступиться к изучению всего ОРКЕСТРА как ЕДИНОЙ СИСТЕМЫ — куда менее понятно. Под фонарем искать светлее...

Несоответствие между объектом и методологией его изучения в последние годы начинает настойчиво артикулироваться [1]. Тем не менее редукционистский подход, прокламирующий возможность объяснения любых биологических (физиологических) феноменов в терминах взаимодействующих молекул, сегодня господствует [51]. Хотя, по сути, этот подход является не более чем возвратом к критикуемым идеям Декарта, высокомерно именуемым картезианским механицизмом. В свое время Декарт предположил, что функционирование живых существ принципиально не отличается от работы сложных часовых механизмов, разыгрывающих сценки из жизни дам и кавалеров или другие театрализованные действия. Это казалось логичным — уж если искусный, но вполне земной мастер-часовщик оказался способным создать удивительные часы-театр, что и говорить о творениях иного, ВСЕМОГУЩЕГО СОЗДАТЕЛЯ, безграничного в своих возможностях производить и комбинировать колесики, трубочки, вороночки и шестеренки любых форм и размеров. И творить из них муравьев, слонов и весь прочий летающий, прыгающий, размножающийся, играющий и пожирающий друг друга живой мир. Почему-то не слишком обращают внимание на то, что в своих попытках описать принципы и механизмы, лежащие в основе жизнедеятельности организма, — от развития плода до рассудочной деятельности, оперируя межмолекулярными взаимодействиями, мы недалеко ушли от классического картезианского механицизма XVII в. А все наши достижения свелись к подмене механических «шестеренок и колесиков» Декарта молекулярными. Едва ли эту подмену можно рассматривать как кардинальное отличие...

Свидетельствами того, что редукционизм, т. е. механицизм в современном облике, мало пригоден для понимания надмолекулярных биологических процессов в норме и патологии, как и для разработки подходов к их коррекции, являются, в частности, такие парадоксы, как:

а) неожиданно малые практические (медицинские) выходы от вполне успешного завершения проекта картирования генома человека, не сопоставимые с исходными ожиданиями;

б) накопление огромных массивов аналитических данных о молекулярно-генетических особенностях злокачественных опухолей и сохранение почти того же уровня смертности от рака, что и полвека назад [55];

в) отсутствие заметных успехов в борьбе с раком, несмотря на ежегодное выделение все новых миллиардов на фундаментальные исследования и

на создание все новых и новых не очень эффективных противораковых препаратов;

г) очевидные успехи аналитической нейробиологии и отсутствие революционных прорывов в понимании и регулировке когнитивных функций мозга в норме и патологии...

Эти и другие примеры отражают явную недостаточность сегодняшней молекулярно-генетической парадигмы для понимания сущности надмолекулярных (физиологических, патофизиологических) феноменов и управления ими.

РАК

Е. Д. Свердлов и его коллеги отмечали, что ущербность редукционистских подходов наглядно иллюстрируется невысокой (в большинстве случаев) эффективностью таргетных препаратов, которые более 20 лет применяются для лечения разных онкологических заболеваний [1]. Низкая эффективность таргетной терапии, ставшая обескураживающей неожиданностью для теоретиков молекулярной фармакологии, была вполне предсказуема и понятна с системных позиций. Ее малая успешность связана не столько с методическими просчетами в выборе молекулярных мишеней, сколько с неверной исходной парадигмой. Попытки победить рак с помощью таргетной терапии до некоторой степени могут быть уподоблены заведомо безуспешным попыткам разрушить некий голографический образ с помощью «отщипывания» от голограммы отдельных фрагментов, тогда как основная особенность голограммы — принципиальная неделимость изображения. Системный по своей сути феномен малигнизации скорее будет чувствителен не к таргетным «щипкам», а к малоспецифичным общетоксическим воздействиям. Например, к препаратам, ингибирующим клеточную пролиферацию в целом. При этом онкологам приходится изощраяться в эквилибристике на тонкой грани, отделяющей надежду победить опухоль от риска убить организм опухоленосителя.

Едва ли нам удастся найти по-настоящему эффективные ключи к решению проблемы, если мы не осознаем и не примем слова Александра Залманова: «Попытки найти противоядие против рака бесплодны, потому что ключом является не рак, не раковая клетка, а человек, пораженный раком» [48]. Если мы не начнем исходить из того, что рак — это болезнь ОРГАНИЗМА как целого, а не генома его отдельных клеток [12, 43]. Последнее наглядно иллюстрируется многими наблюдениями. Показано, что опухолевая трансформация листьев многих растений (образование галлов) под влиянием интродукции онкогена *vir*-регулона не происходит, если лист не имеет повреждений. Онкоген внедряется (что подтверждается полимеразной цепной реак-

цией), однако до того, как лист дополнительно не травмируют, например, механическим уколом, опухолевой трансформации не наблюдается [22]. Перевиваемые злокачественные клетки могут вызывать, а могут и не вызывать опухолевый рост у животных-реципиентов; во всяком случае, это происходит не сразу и далеко не у всех реципиентов. Предполагается, что индукция или отсутствие индукции опухолевого роста сильно зависит от выраженности и характера травмирования тканей реципиента при подсадке чужих клеток [47]. С этими наблюдениями отлично согласуются и данные Folkman и Kalluri, исследовавших гистологические срезы органов и тканей людей, не страдавших от онкологической патологии и погибших от случайных причин. Исследователи показали, что обособленные популяции непролиферирующих злокачественных клеток выявляются поразительно часто. Так, группы «спящих» (dormant) раковых клеток в молочных железах выявлялись более чем у 1/3 женщин в возрасте 40–50 лет, хотя рак груди как болезнь диагностируется не более чем у 1% женщин этой возрастной группы. На срезах щитовидной железы людей в возрасте 50–70 лет обособленные популяции злокачественных клеток выявлялись почти в 100% случаев при тысячекратно более низкой частоте реального заболевания (менее 0,1%). Частая встречаемость гистологически подтвержденных «спящих» опухолей без клинических проявлений и признаков роста была характерна также для предстательной железы и многих других органов [29]. Иными словами, весьма вероятно, что большинство из нас носит в своем организме «спящие» злокачественные клетки, а собственно рак как болезнь развивается лишь у некоторой части индивидов. Эта парадоксальная ситуация едва ли совместима с молекулярно-генетической концепцией онкогенеза, однако вполне понятна и объяснима с точки зрения представлений о решающей роли общеорганизменного цензорского контроля над опухолевым ростом (вспомним высказывание А. С. Залманова).

Данные такого рода подкрепляют представления о том, что, несмотря на частое наличие активных онкогенов, в нормальных условиях внеопухолевые тканевые и общеорганизменные системные регулирующие воздействия способствуют эффективному предотвращению пролиферации малигнизированных клеток и роста опухолей [12]. И лишь срыв механизмов системного контроля приводит к развитию болезни. А если так — одним из наиболее эффективных подходов к лечению рака могут стать технологии, направленные не столько на тотальное уничтожение опухолевых клеток с помощью каких-либо внешних химических (или физических) факторов, сколько на восстановление общеорганизменного надзора и контроля над процессами роста, дифференцировки, регенерации и плановой гибели клеток [12].

АУТИЗМ

Детский аутизм — еще один пример общеорганизменной (системной) патологии, требующей для своего решения системного же подхода. Распространение аутизма все более приобретает характер эпидемии. Частота рождения больных детей сегодня составляет один случай на каждые 60–80 новорожденных против 1 : 10 000 или 1 : 5000 еще 40–50 лет назад. Этим косвенно подтверждается, что в большинстве случаев аутизм не связан с дефектами генома, — эпидемий генетических болезней не бывает. Его причина — скорее нарастающее неблагополучие окружающей среды. Самые разные факторы среды, которые могут участвовать в патогенезе аутизма (избыток техногенных поллютантов, несбалансированное питание, нарушения микробиоценоза, микроволновые излучения и т. п.), способны вызывать стойкие изменения в организме женщины (до беременности и во время беременности), пагубно влияющие на развивающийся плод [32, 44]. Эти изменения, включающие долго-временные сдвиги в продукции ряда аутоантител и цитокинов, являются адаптивными для организма матери, однако для незрелого плода они же нередко являются индукторами, запускающими развитие многих негенетических врожденных заболеваний, включая аутизм.

Для аутизма типична полисистемность нарушений, причем неврологические нарушения почти обязательно сопровождаются соматическими, чаще всего затрагивающими кишечник, поджелудочную железу, нередко — легкие, тазовые органы, почки, надпочечники и другие органы [42, 46]. Не удивительно, что смертность от соматических причин у таких детей в 3–10 раз и более (в зависимости от тяжести аутизма) превышает смертность здоровых детей тех же возрастных групп [53]. Отметим, что эффективная коррекция соматических нарушений ведет к позитивным изменениям поведения детей в полном соответствии с выражением античных времен: «*Mens sana in corpore sana*» («В здоровом теле — здоровый дух»). Нередко индивидуальный подбор пищевого рациона ребенка-аутиста в сочетании с коррекцией его микробиома и при необходимости с восполнением дефицита эссенциальных микроэлементов и витаминов оказывается не менее и даже более действенным для психоневрологической, речевой и социально-коммуникативной коррекции, чем такие «серьезные» психотропные препараты, как «Рисполепт», «Прозак», «Флувоксамин», «Сертралин», «Кломипрамин» и др. Таким образом, взгляды сторонников психосоматической идеологии, еще недавно «полуподпольной», получают новые подтверждения. Как и идеология холизма в целом.

ПИТАНИЕ

Пусть пища твоя станет лекарством твоим.
Gunnokram

Данные о типичных для аутизма изменениях в эндогенной опиатной системе могут использоваться для разработки патогенетически обоснованных способов коррекции таких детей [14]. Chabane и соавт. показали, что с помощью антагониста опиатных рецепторов налтрексона часто удается добиться коррекции поведенческих девиаций, характерных для аутизма, включая аутоагрессию, стереотипии и др. [23]. Однако возможности коррекции не ограничиваются рамками фармакологии.

Эндогенная опиатная система появилась как система позитивного подкрепления поведенческих актов, необходимых для выживания как индивида, так и вида в целом, — она обеспечивает эмоциональное подкрепление пищевого, питьевого и полового поведения. Наиболее обильно опиатные рецепторы представлены в головном мозге и в тонком кишечнике [27]. Последнее может быть связано с тем, что многие пищевые продукты имеют в своем составе белки, в ходе протеолиза которых высвобождаются пептидные фрагменты, являющиеся лигандами опиатных рецепторов, — экзорфины [57]. В частности, один из основных белков молока казеин имеет в своем составе несколько фрагментов, называемых β -казоморфинами, а белок пшеницы глютен содержит ряд глюторфинов [49]. Предполагается, что нарушения пищевого поведения (булимия, анорексия) часто бывают связаны с неадекватной реакцией опиатной системы индивида на пищевые экзорфины [14]. Активация опиатных рецепторов ведет к увеличению потребления пищи [30], а введение их антагонистов снижает чувство голода и тормозит потребление пищи [56]. Подобные данные обосновывают эмпирический опыт по позитивному влиянию безглютеновой и безказеиновой диеты на поведение детей-аутистов за счет, предположительно, устранения избыточной активации их опиатной системы.

Исключение продуктов — источников экзорфинов является важным, но не единственным элементом коррекции состояния здоровья с помощью индивидуально подобранного рациона. Мы упоминали, что аутизм следует рассматривать как группу мультисистемных заболеваний, при которых наблюдаются патологические изменения в разных органах, причем помимо ЦНС обычно страдают кишечник и иммунная система. Известно, что 3/4 всей лимфоидной системы организма ассоциированы с пищеварительной трубкой. Этот компартмент обозначается как GALT (Gut-Associated Lymphoid Tissue). Небольшие количества антигенов пищи всасываются из ворсин кишечника в кровоток в не полностью гидролизованном виде, частично

сохраняющем антигенные свойства [28, 33]. Поэтому одна из важнейших задач GALT заключается в обеспечении иммунологической толерантности и недопущении патологических реакций на пищевые антигены, не являющиеся иммунологически нейтральными. Стойкие нарушения в работе GALT, ее аномальная активация и повышение продукции и секреции провоспалительных цитокинов и аутоантител в ответ на определенные пищевые антигены (индивидуальная непереносимость) могут лежать в основе иммуновоспалительных заболеваний, таких как болезнь Крона, целиакия, неспецифический язвенный колит и др. [7]. Именно провоспалительные цитокины и нейротропные аутоантитела могут быть ведущими факторами в развитии и поддержании воспалительных изменений в стенках желудочно-кишечного тракта и поведенческих (неврологических) нарушений у детей-аутистов. Для большинства таких детей характерна выраженная пищевая избирательность. Возможно, эта избирательность отражает подсознательную защитную поведенческую реакцию ребенка, призванную минимизировать иммуновоспалительные изменения в кишечнике и организме в целом с помощью отказа от продуктов, антигены которых патологически активируют определенные клоны лимфоцитов.

С этих позиций становится понятно, почему индивидуальный подбор адекватного рациона, препятствующего аномально высокой продукции биологически активных факторов иммунной системы, вовсе не является неким шаманством и может быть весьма действенным способом коррекции состояния соматического и неврологического здоровья детей-аутистов и не только их.

Вспомним феербаховское «*Der Mensch ist, was er isst*» («Человек есть то, что он ест») из рецензии Людвиг Фейербаха на книгу Якоба Молешотта «*Lehre der Nahrungsmittel für das Volk*» (1850). Разумно ли игнорировать подобные соображения, особенно в свете новых данных?

МИКРОБИОМ

С момента появления человека на свет его кожа и слизистые обсеменяются микроорганизмами, численность и разнообразие которых определяются составом микрофлоры матери, механизмами родов, рационом питания беременных и кормящих женщин, типом вскармливания, воздействием антибиотиков и др. В реальности организм любого человека является квазиединым сообществом многочисленных эукариотических, прокариотических клеток, вирусов и архибактерий, т. е. своего рода суперорганизмом. В теле взрослого человека присутствует до 100 трлн бактерий, что во много раз больше числа его соматических и зародышевых клеток [18]. Наиболее обильна микрофлора тол-

стого кишечника (содержание бактерий достигает 10^{12-13} КОЕ на 1 г; суммарно в кишечнике взрослого человека находится более 1,5 кг микроорганизмов). Состав кишечной микробиоты в основном определяется особенностями питания. Метагеном этого суперорганизма состоит как из генов собственно *Homo sapiens*, так и из генов многочисленных микроорганизмов (микробиом), населяющих его [18, 35]. Причем если в геноме человека присутствует порядка 23–25 тыс. генов, то в его микробиоме суммарно содержится более 10 млн генов, вклад которых в деятельность нашего общего суперорганизма только начинает изучаться [17]. По сути, у человека нет ни одной физиологической функции или поведенческой реакции, которые прямо или косвенно не были бы связаны с активностью населяющих его многочисленных микроорганизмов [16].

По-видимому, за счет продукции и секреции множества биологически активных соединений (нейромедиаторов, гормонов, кофакторов, ростовых факторов), кишечная микробиота играет очень важную роль в онтогенетическом формировании ЦНС и ее последующем функционировании. Микробные соединения участвуют практически во всех метаболических процессах и модулируют иммунные, гормональные и нервные функции организма человека [16]. Микробиота каждого человека относительно стабильна, однако особенности питания, прием многих лекарственных препаратов, пребиотиков и пробиотиков может существенно менять структуру микробиоты в пищеварительном тракте и за его пределами. Например, к таким последствиям может вести прием антибиотиков, антигистаминных препаратов, психотропных препаратов и др. [16]. Изменение состава микробиоты неизбежно оказывает влияние на разные функции макроорганизма.

Характерно, что между микробиотами кишечника здоровых детей и детей-аутистов имеются ярко выраженные различия [26], а направленная индивидуальная коррекция зачастую ведет к нормализации или существенному улучшению социально-коммуникативного поведения и других девиаций, типичных для детей с аутизмом [53].

Можем ли мы игнорировать все отмеченное, приступая к попыткам описания и объяснения жизнедеятельности нашего (супер)организма?

ИММУННАЯ РЕФЛЕКСИЯ

Новые возможности для понимания многоуровневой организации нашего тела, как и для исследований организма в условиях нормы и патологии, включая заблаговременное выявление начинающихся патологических изменений, предоставляют новые идеи относительно общеорганизменной роли иммунной системы, сформировавшиеся в по-

следние 20 лет. В том числе новое понимание иммунной системы как системы рефлексирующей, прецизионно отражающей любые изменения, происходящие на разных уровнях — от молекулярного до общеорганизменного. Сегодня общебиологическую роль иммунной системы рассматривают не столько с «классических» (микробиологических) позиций, сколько принимая во внимание следующие положения [24, 38, 40, 52]:

1) Иммунная система участвует в *самоидентификации организма*. Это обеспечивается постоянным скринингом молекулярной структуры организма и сравнением его текущего состояния с оптимальным).

2) Иммунная система участвует в *самосохранении организма* на протяжении жизни индивида. Это обеспечивается ее участием в молекулярно-клеточном гомеостазе, в первую очередь за счет участия в процессах аутоклиренса и ауторепарации.

3) Иммунная система участвует в *системной настройке* активности разных клеток, тканей и органов для слаженного функционирования единого организма.

4) Иммунная система участвует в элиминации опасных микробов, что обуславливается не столько их «чужеродностью», сколько создаваемыми угрозами, оцениваемыми по сигналам тканевого повреждения («danger signals») [37]. При этом чужеродные, но неопасные микроорганизмы иммунной системой игнорируются, а полезные симбионты даже опекаются [40].

5) Множество «чужих» сущностей постоянно или длительно присутствуют в здоровом организме (нормальная микрофлора, плод), не вызывая патологического иммунного ответа [37] и принося очевидную пользу организму-хозяину [17, 39].

6) Иммунная система не просто игнорирует не представляющее угрозы «чужое», но активно способствует интеграции полезного чужого в структуру организма [38]. Примером этого являются митохондрии наших клеток, бывшие когда-то вполне автономными микроорганизмами.

7) Условием отбора и выживания Т- и В-лимфоцитов в ходе онтогенетического созревания является некоторый (умеренный) уровень их аутореактивности [45].

8) В отличие от прежних взглядов на аутоиммунитет с позиции «*horror autotoxicus*», сегодня известно, что транзиторная, индуцированная тканевым повреждением активация аутоиммунных реакций, включая повышение продукции аутоантител, является физиологической нормой [12].

9) Естественные аутоантитела и аутореактивные лимфоциты являются главными инструментами иммунной рефлексии состояния организма, а их использование позволяет наблюдать за динамическими системными изменениями (иммунный мониторинг).

Широко используемые серологические исследования на содержание антител к патогенным микробам, например к антигенам HIV-1 или *Chlamidia trachomatis* и др., давно стали рутинными — по повышению титров специфических антител судят о присутствии в организме соответствующих вирусов или бактерий. Парентеральные введения в организм собственных антигенов, например хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в фармакологических дозах, также ведут к росту сывороточного содержания антител к ХГЧ, несмотря на то что он является не «чужим», а «своим» [2]. Не только экзогенные введения собственных антигенов, но и повышение их продукции организмом вызывает подъем синтеза антител к данному антигену. Например, повышение экспрессии инсулиновых рецепторов, предшествующее развитию сахарного диабета 2-го типа, сопровождается ростом антирецепторных антител [13], а повышенный синтез регулятора апоптоза белка p53 ведет к подъему продукции антител к этому белку [36]. Все эти примеры иллюстрируют важнейшую особенность иммунной системы — ее **способность к иммунной рефлексии**, т. е. к оперативному реагированию на количественные изменения в содержании ЛЮБЫХ антигенов в организме человека вне зависимости от того, являются ли эти антигены «своими» или «чужими».

Избыток антигенов собственных клеток, как и поступление микробных антигенов или накопление техногенных поллютантов-гаптенев, скрупулезно отражается иммунной системой в виде повышенного синтеза соответствующих антител. В основе этого лежит базисная (архетипическая) функция иммунной системы, а именно ее участие в клиренсе организма от избытка любых молекул, потенциально способных нарушить гомеостаз, — и антигенов болезнетворных микробов, и молекул собственного происхождения, выходящих из ускоренно гибнущих клеток определенных органов [13]. В каждом случае иммунная система отвечает повышением синтеза и секреции, например, антистрептококковых антител, или гепатотропных антител (т. е. аутоантител к антигенам гепатоцитов), или пульмотропных антител (к антигенам клеток легких). Антитела маркируют частицы, предназначенные к утилизации макрофагами. Фагоцитарная активность макрофагов повышается в десятки и сотни раз при встрече с продуктами, маркированными антителами, а такие же частицы без антительных «сигнатур» макрофаги в основном игнорируют.

Долгое время аутоантитела ассоциировали исключительно с аутоиммунными заболеваниями, однако позднее стало известно, что эти молекулы постоянно продуцируются в любом здоровом организме на протяжении всей жизни [12, 40]. При развитии любой хронической патологии продукция определенных аутоантител (специфичных для каждого типа клеток, затронутых болезнью) меня-

ется. Стало привычным говорить о подъеме сывороточных уровней определенных аутоантител как о маркерах состояний, никак не относимых к когорте аутоиммунных болезней, например, при инсультах [41], раках [21], инфаркте миокарда [37], осложненном течении беременности [12].

Анализ изменений множества антител («антительное зеркало») предоставляет возможность «работать» с болезнью на опережение, поскольку повышенная продукция определенных антител выявляется уже спустя несколько дней от начала патологического процесса, т. е. задолго до клинической манифестации болезни. В свое время R. Lariche отмечал: «...любая болезнь есть драма в двух действиях: первое (длинное) происходит при погашенных свечах в тишине наших тканей, и лишь во втором (коротком) появляется боль и другие зримые явления...» [48]. Стойкие аномалии в содержании маркерных аутоантител позволяют обнаружить угрожающую болезнь уже в первом акте драмы и принять меры по ее недопущению. Мы упоминали, что исходные клоны лимфоцитов являются умеренно аутореактивными и это обеспечивает постоянную продукцию некоторого количества аутоантител как базисного свойства иммунной системы [12, 40]. Содержание аутоантител разной специфичности может различаться очень значительно, но сывороточные уровни аутоантител одной специфичности весьма близки у всех здоровых взрослых лиц [12, 34]. При патологии, сопровождающейся гибелью определенных специализированных клеток, синтез аутоантител соответствующей специфичности растет. Причина в том, что от поврежденной ткани исходят «сигналы опасности» (danger signals). Эти сигналы, как и избыток клеточно- и тканеспецифических антигенов, служат триггерами для запуска физиологических аутоиммунных реакций, обеспечивающих клиренс поврежденной ткани [12, 37, 40].

Идея о клиренсовых функциях естественных аутоантител (реализуемых совместно с макрофагами), предположенная Pierre Grabar [31], получила развитие в концепции иммунохимического гомеостаза И. Е. Ковалева [6], согласно которой синтез аутоантител регулируется по принципу обратных связей доступностью соответствующих антигенов. В силу того что уровни экспрессии и секреции любых антигенов специализированных клеток приблизительно равны у всех здоровых лиц, мало будут различаться и сывороточные уровни аутоантител соответствующей антигенной специфичности. Развитие хронических заболеваний связано либо с активацией гибели клеток определенных типов, либо с аномалиями экспрессии, секреции и утилизации их антигенов. В свою очередь, стойкое повышение содержания любого антигена неизбежно сопровождается ростом продукции аутоантител к нему [6]. Транзиторное повышение аутоиммун-

ных реакций, вызываемое тканевыми повреждениями, можно рассматривать как подтверждение правила Ковалева [12, 37]. Вторичные аутоиммунные реакции, индуцируемые в ответ на первичные тканевые повреждения, представляют физиологический ответ иммунной системы, направленный на повышение клиренса поврежденной ткани и активацию процессов регенерации. Примером саногенеза, основанного на аутоиммунных процессах, является ускоренное восстановление моторных функций (после травмы позвоночника) при введении лимфоцитов, аутореактивных к миелиновым оболочкам [50]. К этим наблюдениям близки и наши данные о благотворном влиянии подъема нейротропных аутоантител на восстановление моторных и когнитивных функций у лиц, перенесших ишемический инсульт [41].

Для ранних доклинических этапов развития любой хронической болезни («первый акт драмы» по Ляриш) типичны те же самые варианты событий (или их сочетаний) — стойкие девиации антигенного состава определенных популяций клеток, зависящие от изменений экспрессии и скорости и полноты деградации их молекул, а также активация отмирания определенных специализированных клеток (апоптозом, некрозом) с выбросом избытка их антигенов. Благодаря эффективно работающим механизмам репарации и компенсации эти нарушения, происходящие на молекулярно-клеточном уровне, долгое время могут оставаться скрытыми. Иногда проходят годы от начала болезни до появления первых симптомов (манифестации). Но с самого начала иммунная система отражает патологические события. Эту иммунную рефлексию изменений происходящих в организме, проще и надежнее всего анализировать по долговременным изменениям сывороточного содержания аутоантител определенной специфичности. В них, как в волшебном зеркале, отражаются аномалии, способные со временем привести к нарушениям деятельности определенных тканей и органов. Возможность использовать феномен иммунной рефлексии патологических изменений в практической медицине удалось реализовать с помощью технологии ЭЛИ-Тест [12]. Примеры использования этой технологии для доклинического выявления изменений соматического, неврологического или репродуктивного здоровья человека, а также для мониторинга их динамики приведены во многих публикациях, к которым мы и отсылаем заинтересованного читателя [4, 5, 8–11, 15, 16, 19, 39, 41, 54]. Таким образом, системные (холистические) представления о роли иммунной системы (иммунная система не как «вещь в себе», а как одна из невычленимых составляющих единого организма [38, 52]) интересны не только в научном, но и в практическом отношении. В том числе для нужд превентивной медицины. Дело за просветительской работой со студентами и меди-

цинскими работниками, привыкшими думать, что единственной функцией иммунной системы является борьба с окружающими нас микробами.

ЧТО СЛЕДУЕТ И ЧЕГО НЕ СЛЕДУЕТ ОЖИДАТЬ ОТ «ГЕНЕТИЧЕСКИХ АНАЛИЗОВ»

Просветительская работа необходима также для формирования у медицинских работников и студентов верных представлений о роли и месте молекулярно-генетических методов и подходов. Геномные программы — основа всех известных нам биологических систем. Именно поэтому геном имеет мощнейшую защиту. Мы можем лишь удивляться той глубочайшей мудрости, с которой была создана беспрецедентная по надежности многоплановая защита генома. Помимо изящных механизмов репарационной эксцизии и других способов адресных исправлений поломок первичной структуры геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) к системе обеспечения надежности относится и дублирование синтезов всех (или почти всех) важнейших продуктов в альтернативных метаболических циклах. В случае нужды, к примеру, необходимая всем клеткам организма глюкоза может производиться не только из гликогена, но и из молочной кислоты, из липидов, из аминокислот. Соответственно, если в силу каких-то маловероятных неустрашимых генных поломок прекратится экспрессия какого-то ключевого фермента и синтез какого-то важного продукта из привычного субстрата остановится — автоматически активируются другие неаллельные гены, обеспечивающие повышенную экспрессию ферментов, что автоматически приводит к продолжению его продукции в альтернативных циклах. Таким образом, обеспечение организма необходимым продуктом не будет прервано, хотя может оказаться и неоптимальным с точки зрения энергетических затрат.

Высокая надежность генома (особенно генома ядра и чуть меньше — митохондрий) — главная причина того, что генетические болезни относятся к редким формам патологии. Эти болезни — своего рода недоработки ТВОРЦА или ЭВОЛЮЦИИ (не в терминах суть), так называемые моногенные болезни, например фенилкетонурия, синдром Ретта и др. — развиваются при геномных нарушениях без дополнительных влияний СРЕДЫ. Как и грубые хромосомные дефекты, при которых одномоментно прекращается или нарушается работа сотен генов (болезнь Дауна, синдром Шерешевского–Тернера, синдром Патау и др.). В прогнозах подобных заболеваний молекулярная генетика конкурентов не имеет. Так же как и в установлении спорного отцовства, материнства или определения родства. Ее методы и подходы чрезвычайно полезны для изучения этнических пертурбаций, происходив-

ших на разных этапах человеческой истории, для анализа основных направлений миграций народов и выяснения особенностей межэтнических скрещиваний (метисации). В решении таких вопросов фундаментальное значение методов молекулярной генетики невозможно переоценить. Однако для глубоко медицинских целей и прогнозов значимость этих методов не столь уж высока — по той причине, что совокупная частота генных и хромосомных болезней в популяциях, к счастью, не превышает 2–4% [3]. Подавляющее же большинство основных хронических болезней (сердечно-сосудистых, онкологических, эндокринных и др.) относится к полифакторным (эпигеномным) заболеваниям, возникновение которых попросту невозможно без патогенных влияний внешней среды. Понятно, что ответ на вопрос, попадет ли когда-либо конкретный индивид под воздействие таких факторов, как техногенные поллютанты или микробные патогены (например, *Mycobacteria lepra*), ни в коей мере не определяется его геномом. Поэтому полифакторные болезни принципиально не могут быть предсказаны по индивидуальным особенностям генома. Вслед за Robert Deth можно повторить: «Поклонение МИФУ о генетических заболеваниях, оказывает плохую услугу тем, кто мог бы успешно лечиться, и отвлекает внимание от изучения реальных причин болезни» [53].

Для развенчания околонанучной «генетической мифологии» представляется важным упомянуть и вопросы генных полиморфизмов (индивидуальной вариативности генома). Случайные и в подавляющей части нейтральные точечные мутации, которые происходят в основном в некодирующих областях генома, и представляют собой основной инструмент эволюционной изменчивости. Материальным выражением таких мутаций является SNP (Single Nucleotide Polymorphism), включающий транспозиции (замена А на Г и Т на Ц), трансверсии (замена Г на А и Ц на Т) или делеции единичных нуклеотидов [25]. С помощью широкогеномного скрининга (GWAS) можно выявить множество вариантов SNP, встречающихся с повышенной частотой в геномах лиц, страдающих теми или иными заболеваниями, например детей с аутизмом [20]. Однако прогностическая значимость этих находок будет невелика, поскольку случайные однонуклеотидные полиморфизмы лишь в малой части случаев могут немного влиять на экспрессию макромолекул (ферментов, рецепторных или транспортных белков). Это, в свою очередь, потенциально может вести к изменениям метаболизма, несколько снижающим (как правило, незначительно) общую устойчивость организма к внешним воздействиям. Снижение общей резистентности организма, даже небольшое, в условиях постоянного давления СРЕДЫ до некоторой степени будет повышать риски возникновения любых болезней, от риска заболеть грип-

пом, перенести инфаркт миокарда до повышения вероятности рождения ребенка-аутиста, но очень редко указывает на повышенную предрасположенность (мало заметную) к конкретной патологии. От характеристик генома до некоторой степени могут зависеть риск развития и атеросклероза, и диабета, и язвенной болезни желудка и резистентность к инфекционным заболеваниям. Например, при контактах с прокаженным 9 из 10 индивидов будут устойчивы к заражению лепрой, что определяется особенностями их генотипа, и лишь около 10% контактеров рискуют заболеть. Однако при любой структуре генома — в отсутствие *Mycobacteria lepra* — проказой никто заболеть не сможет.

• По генотипу невозможно предсказать фенотип (и наоборот).

• Полифакторные болезни — это фенотипические феномены.

Поэтому по особенностям структуры генома грядущие полифакторные болезни предсказать невозможно

С этих позиций представляется важным переосмыслить (и перестать принимать на веру) существенно преувеличенную значимость «генетических прогнозов». Возможно, прецизионный анализ сотен тысяч вариантов структуры ДНК (суммарной индивидуальной вариативности генома) на основе подходов *Big Data* когда-нибудь сможет стать применимым для оценок индивидуальных рисков (предрасположенности к определенным полифакторным болезням). Однако в подавляющем большинстве случаев речь будет идти о рисках, лишь немного превышающих популяционные (обычно на 5–15% или около того). Понятно, что индивид, имеющий генетически обусловленные риски такого порядка, скорее всего, никогда не пострадает от данного заболевания. Просто потому, что понятие «РИСК болезни» не равнозначно понятию БОЛЕЗНИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вообразим ситуацию: перед нами — полотна великих мастеров, смысл которых надо понять и объяснить. Можно с лупой в руках начать скрупулезный анализ количества и ширины мазков, наложенных на холсты кистью Леонардо, Левитана или Пикассо, провести химический анализ красителей, выполнить атомный адсорбционный и спектральный анализ образцов красок, положенных рукой мастера на холст, и т. д. Полученные результаты дорогих и трудоемких исследований будут неоспоримыми. Однако ни химический, ни спектральный анализ полотен не позволит нам увидеть фигуры и лица, ничего не скажет ни о сюжетах картин, ни об идеях их создателей. Главные ИСТИНЫ, их смыслы останутся непостижимыми.

Основные проблемы современной биомедицины упираются в трудности надмолекулярного уровня. Они принципиально не решаются в рамках парадигмы редукции ни с помощью электронной микроскопии, ни с помощью белкового электрофореза. Уже сам факт, что организм человека — это самый сложный суперорганизм, симбиотическое сообщество тесно взаимодействующих эукариотических и прокариотических клеток, вирусов и археобактерий (и их геномов в рамках единого метагенома), говорит о многом. Сказанное несколько не принижает фундаментальной роли клеточного генома, изучение которого внесло столь весомый вклад в формирование редукционистской парадигмы. Наше признание недостаточности аналитических подходов вовсе не уменьшает значения ни межклеточных молекулярных мессенджеров, ни мембранной рецепции межклеточных сигналов, не отменяет ключевой роли митохондриальной энергетики клеток, как и множества других молекуляр-

ных и супрамолекулярных процессов и событий, без которых невозможно само существование живых организмов. Нет нужды доказывать важность аналитической информации молекулярно-клеточного уровня. Просто нам необходимо понять и принять и то положение, что без выхода за рамки субклеточных межмолекулярных взаимодействий невозможно ни понять, ни исчерпывающе описать ни феномен старения, ни пренатальный морфогенез эмбриона и плода, ни регенерацию и восстановление структуры и функции поврежденных органов, ни множество других системных событий. Едва ли нам удастся понять и победить болезнь Альцгеймера, или детский аутизм, или аутоиммунные болезни или решить проблему рака без перехода к принципиально иной методологической парадигме. Совсем не той, что мы привыкли. И сложности, с которыми придется столкнуться на этом пути, неисчислимы. Но ведь когда-то надо решиться начать этот долгий и многотрудный путь!..

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Алексеев И. В., Плешкан В. В., Монастырская Г. С., Кузьмич А. И., Снежков Е. В., Дидыч Д. А., Свердлов Е. Д. Принципиально низкая воспроизводимость молекулярно-генетических исследований рака. Генетика. 2016; 52: 745–60. [Alexeenko I. V., Pleshkan V. V., Monastyrskaya G. S., Kuzmich A. I., Snezhkov E. V., Didych D. A., Sverdlov E. D. Fundamentally low reproducibility of molecular genetic studies of cancer. Genetics. 2016; 52: 745–60. (In Russian)]
2. Алиева Ф., Хасанова Д., Поletaев А. Б. Анти-ХГЧ синдром у женщин, проходивших процедуру экстракорпорального оплодотворения. Практикум Мед. 2011; 3: 9–11. [Aliyeva F., Khasanova D., Poletaev A. B. Anti-HCG syndrome in women undergoing in vitro fertilization. Praktikum Med. 2011; 3: 9–11. (In Russian)]
3. Гинтер Е. К. Медицинская генетика: Учебник. М.: Медицина; 2003. [Ginter E. K. Medical genetics: a textbook. Moscow: Meditsina; 2003. (In Russian)]
4. Дамиров М. М., Тютерева И. Н., Ганцев Ш. Х., Поletaева А. А., Поletaев А. Б., Юсупов А. С. Аутоиммунитет и рак. Новые подходы к ранней диагностике злокачественного роста. Креативная хирургия и онкология. 2011; 3: 89–93. [Damirov M. M., Tyutereva I. N., Gantsev Sh. Kh., Poletaeva A. A., Poletaev A. B., Yusupov A. S. Autoimmunity and cancer. New approaches to early diagnostics of malignant growth. Creative surgery and Oncology. 2011; 3: 89–93. (In Russian)]
5. Кантемирова М. Г., Луценко Я. В., Абросимова А. А., Поletaев А. Б., Дегтярева Е. А. Особенности спектра кардиоспецифических аутоантител у детей с аритмиями. Рос. вестник перинатологии и педиатрии. 2010; 2: 68–72. [Kantemirova M. G., Lutsenko Ya. V., Abrosimova A. A., Poletaev A. B., Degtyareva E. A. Features of cardiospecific autoantibodies in children with arrhythmias. Rus. Herald of Perinatology and Pediatrics. 2010; 2: 68–72. (In Russian)]
6. Ковалев И. Е., Полевая О. Ю. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям. М.: Наука; 1985. [Kovalev I. E., Polevaya O. Yu. The biochemical basis of immunity to low-molecular chemical compounds. Moscow: Nauka; 1985. (In Russian)]
7. Кошкина И. А., Поletaева А. А., Поletaев А. Б. Пищевая непереносимость. Клиническая значимость и лабораторная диагностика. Terra Медика. 2014; 3 (77): 20–25. [Koshkina I. A., Poletaeva A. A., Poletaev A. B. Food intolerance. Clinical significance and laboratory diagnosis. Terra Medica. 2014; 3 (77): 20–25. (In Russian)]
8. Мальцев С. В., Поletaев А. Б., Мансурова Г. Ш. Естественные аутоантитела к почечным антигенам как прогностический фактор развития пиелонефрита у детей. Вопросы современной педиатрии. 2007; 6 (3): 116–7. [Maltsev S. V., Poletayev A. B., Mansurova G. Sh. Role of psycho-emotive factors in bronchial asthma development and course in children and teenagers. Voprosy sovremennoy pediatrii. 2007; 6 (3): 116–7. (In Russian)]
9. Моисеева О. М., Накацева Е. В., Митрофанова Л. Б., Зверев Д. А., Скурыдин С. В., Поletaев А. Б. Сравнительный анализ содержания аутоантител в сыворотке крови как инструмент диагностики воспалительных заболеваний миокарда. Терапевтический архив. 2012; 84 (9): 47–52. [Moiseeva O. M., Nakatseva E. V., Mitrofanova L. B., Zverev D. A., Skurydin S. V., Poletaev A. B. Comparative analysis of the content of autoantibodies in the blood serum as a diagnostic tool for inflammatory diseases of the myocardium. Terapevticheskiy arkhiv. 2012; 84 (9): 47–52. (In Russian)]
10. Панченко А. Ф., Теребилина Н. Н., Баронец В. Ю., Наумова Т. А., Петровская М. В., Симонова А. В., Симонов Д. В., Карабиненко А. А., Поletaев А. Б. Комплексная оценка сывороточного содержания естественных аутоантител у лиц с алкогольной зависимостью. Клиническая наркологию. 2009; 7: 49–53. [Panchenko A. F., Tarabrina N. N., Baronets V. Yu., Naumova T. A., Petrovskaya M. V., Simonov V. A., Simonov D. V., Karabinenko A. A., Poletaev A. B. Comprehensive evaluation of serum content of natural autoantibodies in individuals with alcohol dependence. Klinicheskaya narkologiya. 2009; 7: 49–53. (In Russian)]
11. Подзолкова Н. М., Созаева Л. Г., Кошель Е. Н., Данилов А. Н., Поletaев А. Б. Папилломавирусная инфекция как фактор репродуктивного риска. Проблемы репродукции. 2008; 1: 24–9. [Podzolkova N. M., Sozayeva L. G., Koshel E. N., Danilov A. N., Poletaev A. B. Papillomavirus infection as a factor of reproductive risk. Problemy reproduktsii. 2008; 1: 24–9. (In Russian)]

- Danilov A. N., Poletaev A. B. Human Papillomavirus infection as a factor of reproductive risk. *Problemy reproduktivnoy. 2008; 1: 24–9.* (In Russian)]
12. Поletaев А. Б. Физиологическая иммунология. М.: МИКЛОШ; 2010. [Poletaev A. B. Physiological immunology. Moscow: MIKLOSH; 2010. (In Russian)]
 13. Поletaев А. Б. Антитела к инсулиновым рецепторам как биомаркеры — предвестники сахарного диабета 2-го типа. *Терра Медика. 2013; 1 (71): 22–6.* [Poletaev A. B. Antibodies to insulin receptors as biomarkers — signs of diabetes of the 2nd type. *Terra Medica. 2013; 1 (71): 22–6.* (In Russian)]
 14. Поletaев А. Б., Поletaева А. А., Хмельницкая А. В. Изменения в опиатной системе у детей, страдающих аутизмом. Возможные причины и следствия. *Клин. патофизиол. 2016; 22 (1): 48–54.* [Poletaev A. B., Poletaeva A. A., Khmel'nitskaya A. V. Changes in the opiate system in children with autism. Possible causes and consequences. *Clin. Patofisiol. 2016; 22 (1): 48–54.* (In Russian)]
 15. Скуридин С. В., Широкова Н. М., Карабиненко А. А., Курприянов А. Н. Клинико-диагностическое значение изучения содержания пульмотропных аутоантител на модели внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста. *Российский иммунологический журнал. 2010; 4 (1): 60–7.* [Skurydin S. V., Shirokova N. M., Karabinenko A. A., Kupriyanov A. N. Clinical and Diagnostic Significance of Studying the Pulmotropic Autoantibody Level Based on the Pneumonia Model in Aged and Senile Patients. *Rossiyskiy immunologicheskiy zhurnal. 2010; 4 (1): 60–7.* (In Russian)]
 16. Шендеров Б. А. Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. М.: ДеЛи принт; 2008. 319. [Shenderov B. A. Functional nutrition and its role in the prevention of metabolic syndrome. Moscow: DeLi print; 2008. 319. (In Russian)]
 17. Шендеров Б. А. Микробная экология человека и ее роль в поддержании здоровья. *Метаморфозы. 2014; 5: 72–80.* [Shenderov B. A. Microbial ecology and its role in maintaining health. *Metamorfozy. 2014; 5: 72–80.* (In Russian)]
 18. Шендеров Б. А., Голубев В. Л., Данилов А. Б. Роль питания и симбиотической микробиоты в эпигенетике нейродегенеративных заболеваний. *Лечение заболеваний нервной системы. 2014; 3 (15): 3–8.* [Shenderov B. A., Golubev V. L., Danilov A. B. The role of nutrition and symbiotic microbiota in the epigenetics of neurodegenerative diseases. *Lecheniye zabolovaniy nervnoy systemy. 2014; 3 (15): 3–8.* (In Russian)]
 19. Юрьев С. Ю., Попова И. С., Мустафина Л. Р., Законова И. А., Сазонов А. Э., Поletaев А. Б. Характеристика системных и локальных иммунных реакций при привычном невынашивании беременности. *Клиническая лабораторная диагностика. 2015; 10: 39–44.* [Yur'ev S. Yu., Popova I. S., Mustafina L. R., Zakonova I. A., Sazonov A. E., Poletaev A. B. Characteristics of systemic and local immune reactions in habitual miscarriage. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika. 2015; 10: 39–44.* (In Russian)]
 20. Anney R., Klei L., Pinto D., Almeida J., Bacchelli E., Baird G., Bolshakova N., Bölte S., Bolton P. F., Bourgeron T., Brennan S., Brian J., Casey J., Conroy J., Correia C., Corsello C., Crawford E. L., de Jonge M., Delorme R., Duketis E., Duque F., Estes A., Farrar P., Fernandez B. A., Folstein S. E., Fombonne E., Gilbert J., Gillberg C., Glessner J. T., Green A., Green J., Guter S. J., Heron E. A., Holt R., Howe J. L., Hughes G., Hus V., Iglizoi R., Jacob S., Kenny G. P., Kim C., Kolevzon A., Kustanovich V., Lajonchere C. M., Lamb J. A., Law-Smith M., Leboyer M., Le Couteur A., Leventhal B. L., Liu X. Q., Lombard F., Lord C., Lotspeich L., Lund S. C., Magalhaes T. R., Mantoulan C., McDougle C. J., Melhem N. M., Merikangas A., Minshew N. J., Mirza G. K., Munson J., Noakes C., Nygren G., Papanikolaou K., Pagnamenta A. T., Parrini B., Paton T., Pickles A., Posey D. J., Poustka F., Ragoussis J., Regan R., Roberts W., Roeder K., Roge B., Rutter M. L., Schlitt S., Shah N., Sheffield V. C., Soorya L., Sousa I., Stoppioni V., Sykes N., Tancredi R., Thompson A. P., Thomson S., Tryfon A., Tsiantis J., Van Engeland H., Vincent J. B., Volkmar F., Vorstman J. A., Wallace S., Wing K., Wittmeyer K., Wood S., Zurawiecki D., Zwaigenbaum L., Bailey A. J., Battaglia A., Cantor R. M., Coon H., Cuccaro M. L., Dawson G., Ennis S., Freitag C. M., Geschwind D. H., Haines J. L., Klauck S. M., McMahon W. M., Maestrini E., Miller J., Monaco A. P., Nelson S. F., Nummerger J. I. Jr., Oliveira G., Parr J. R., Pericak-Vance M. A., Piven J., Schellenberg G. D., Scherer S. W., Vicente A. M., Wassink T. H., Wijsman E. M., Betancur C., Buxbaum J. D., Cook E. H., Gallagher L., Gill M., Hallmayer J., Paterson A. D., Sutcliffe J. S., Szatmari P., Vieland V. J., Hakonarson H., Devlin B. Individual common variants exert weak effects on the risk for autism spectrum disorders. *Hum. Mol. Genet. 2012; 21: 4781–4792.*
 21. Backes C., Ludwig N., Leidinger P., Harz C., Hoffmann J., Keller A., Meese E., Lenhof H.-P. Immunogenicity of autoantigens. *BMC Genomics. 2011, 12: 340.* DOI: 10.1186/1471-2164-12-340
 22. Brencic A., Angert E. R., Winans S. C. Unwounded plants elicit *Agrobacterium vir* gene induction and T-DNA transfer: transformed plant cells produce opines yet are tumour free. *Mol. Microbiol. 2005; 57: 1522–31.*
 23. Chabane N., Leboyer M., Mouren-Simeon M. C. Opiate antagonists in children and adolescents. *Eur. Child Adolesc. Psychiatry. 2000; 9 (1): 44–50.*
 24. Cohen I. R., Young D. B. Autoimmunity, microbial immunity and the immunological homunculus. *Immunol. Today. 1991; 12: 105–10.*
 25. Conrad D., Andrews T., Carter N., Hurler M., Pritchard J. A high-resolution survey of deletion polymorphism in the human genome. *Nature Genetics. 2006; 38: 75–81.*
 26. De Angelis M., Piccolo M., Vannini L., Siragusa S., De Giacomo A., Serrazzanetti D. I., Cristofori F., Guerzoni M. E., Gobetti M., Francavilla R. Fecal microbiota and metabolome of children with autism and pervasive developmental disorder not otherwise specified. *PLoS ONE. 2013; 8 (10): e76993.* DOI: 10.1371/journal.pone.0076993
 27. Duraffourd C., De Vadder F., Goncalves D., Delaere F., Penhoat A., Brusse B., Rajas F., Chassard D., Duchamp A., Stefanutti A., Gautier-Stein A., Mithieux G. Mu-opioid receptors and dietary protein stimulate a gut-brain circuitry limiting food intake. *Cell. 2012; 150: 377–88.*
 28. Faria A. M. C., Gomes-Santos A. C., Gonçalves J. L., Moreira T. G., Medeiros S. R., Dourado L. P. A., Cara D. C. Food components and the immune system: from tonic agents to allergens. *Front. Immunol. 2013; 4: 1–16.* DOI: 10.3389/fimmu.2013.00102
 29. Folkman J., Kalluri R. Cancer without disease. *Nature. 2004; 427: 787.*
 30. Gosnell B. A., Levine A. S. Stimulation of ingestive behavior by preferential and selective opioid agonists. In: Cooper S. J., Clifton P. G., eds. *Drug receptor subtypes and ingestive behavior.* London: Academic Press; 1996: 147–66.
 31. Grabar P. About Autoantibodies. In: Ado A. D., ed. *Problems of Reactivity in Pathology.* Moscow: Meditsina; 1968: 35–52.
 32. Herbert M. R., Sage C. Autism and EMF? Plausibility of a pathophysiological link. *Part I. Pathophysiology. 2013; 3: 191–209.* DOI: 10.1016/j.pathophys.2013.08.001
 33. Husby S., Jensenius J. C., Svehag S. E. Passage of undegraded dietary antigen into the blood of healthy adults. Further characterization of the kinetics of uptake and the size distribution of the antigen. *Scand. J. Immunol. 1986; 24: 447–52.*

34. Lacroix-Desmazes S., Kaveri S. V., Mouthon L., Ayouba A., Malanchere E., Coutinho A., Kazatchkine M. D. Self-reactive natural autoantibodies in healthy individuals. *J. Immunol. Methods*. 1998; 216: 117–37.
35. Lederberg J. Infectious history. *Science*. 2000; 288 (5464): 287–93.
36. Lubin R., Schlichtholz B., Bengoufa D., Zalzman G., Tredaniel J., Hirsch A., Caron de Fromental C., Preudhomme C., Fenaux P., Fournier G., Mangin P., Laurent-Puig P., Pelletier G., Schlumberger M., Desgrandchamps F., Le Due A., Peyrat J. P., Janin N., Bressac B., Soussi T. Analysis of p53 antibodies in patients with various cancers define B-Cell epitopes of human p53: Distribution on primary structure and exposure on protein surface. *Cancer Res*. 1993; 53: 5872–6.
37. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science*. 2002; 296: 301–5.
38. Parnes O. From interception to incorporation: degeneration and promiscuous recognition as precursors of a paradigm shift in immunology. *Molec. Immunol*. 2004; 40: 985–91.
39. Poletaev A. B. Maternal Immunity, Pregnancy and Child's Health. In: Sifakis S., Vrachnis N., eds. From Preconception to Postpartum. In Tech — Open Access Publisher. Rijeka; 2012: 41–57. (In Croatian)
40. Poletaev A. The Main Principles of Adaptive Immune System Function: Self-Recognition, Self-Interaction, and Self-Maintenance. In: Poletaev A. B., ed. Physiologic Autoimmunity and Preventive Medicine. Sharjah, Oak Park, Bussum: Bentham Science Publishers; 2013, 3–20.
41. Poletaev A. B., Abrosimova A. A., Sokolov M. A., Gekht A. B., Alferova V. V., Gusev E. I., Nikolaeva T. Ya., Selmi C. Dialectics and Implications of Natural Neurotropic Autoantibodies in Neurological Disease and Rehabilitation. *Clinical and Developmental Immunology*. 2004; 11 (2): 151–6.
42. Poletaev A., Poletaeva A., Pukhalenko A., Zamaleeva R., Cherepanova N., Frizin D. Adaptive maternal immune deviations as a ground for autism spectrum disorders development in the child. *Folia Med*. 2014; 56 (2): 73–80.
43. Poletaev A., Pukhalenko A., Sviridov P., Kukushkin A. To reveal cancer early: genetics or immunology? Serum autoantibodies profiles as a marker of malignancy. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 2015; 15: 1260–63.
44. Poletaev A. B., Shenderov B. A. Autism: Genetics or Epigenetics? *ARC Journal of Immunology and Vaccines*. 2016; 1 (2): 1–7.
45. Pradeu T., Carosella E. D. On the definition of a criterion of immunogenicity. *PNAS*. 2006; 103: 17858–61.
46. Rossignol D. A., Frye R. E. A review of research trends in physiological abnormalities in autism spectrum disorders: immune dysregulation, inflammation, oxidative stress, mitochondrial dysfunction and environmental toxicant exposures. *Mol. Psychiatry*. 2012; 17: 389–401.
47. Ruggiero R. A., Bustuabad O. D. The biological sense of cancer: a hypothesis. *Theoretical Biology and Medical Modelling*. 2006; 3: 43. DOI: 10.1186/1742-4682-3-43
48. Salmano A. *Secrets et sagesse du corps*. Paris: La Table ronde; 1958.
49. Sayer Ji. Do hidden opiates in our food explain food addictions? Available at: <http://wakeup-world.com/2012/05/04/do-hidden-opiates-in-our-food-explain-food-addictions/> (accessed 14.07.17)
50. Schwartz M., Cohen I. R. Autoimmunity can benefit self-maintenance. *Immunol. Today*. 2000; 21: 265–8.
51. Suki B., Bates J. H., Frey U. Complexity and emergent phenomena. *Compr. Physiol*. 2011; 1: 995–1029.
52. Tauber A. I. Reconciling autoimmunity: An overview. *J. Theor. Biol*. 2015; 21 (375): 52–60.
53. Treating Autism Publications. Medical Comorbidities in Autism Spectrum Disorders. Available at: <http://www.autismtreatment.org.uk/wp-content/uploads/2014/03/Medical-Comorbidities-in-Autism-May-20131.pdf> (accessed 14.07.17)
54. Tsakhilova S. G., Sharkovskaya T. E., Yakimovich O. A., Begizova A. M., Malsagova A. A. "Eli-P-Complex" Diagnostic Test for Preconception Care in Women with History of Adverse Pregnancy Outcome: A Randomized Multicenter Trial. *Advances in Reproductive Sciences*. 2015; 3: 81–91.
55. Varmus H. The new era in cancer research. *Science*. 2006; 312: 1162–5.
56. Yeomans M. R., Gray R. W. Opioid peptides and the control of human ingestive behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev*. 2002; 26: 713–28.
57. Zioudrou C., Streaty R. A., Klee W. A. Opioid peptides derived from food proteins. The exorphins. *J. Biol. Chem*. 1979; 254: 2446–9.

УВЕДОМЛЕНИЕ

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов применительно к публикации данной статьи. Вся работа выполнена одним автором.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Поletaев Александр Борисович — докт. мед. наук, профессор, научный руководитель МИЦ «Иммункулус» — группа «Биомаркер», главный научный сотрудник НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина РАМН, 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8, контактный тел.: +7(925)0811638, e-mail: a-b-poletaev@yandex.ru

ACKNOWLEDGMENT

The author declare no conflict of interest in relation to the publication of this article. All work is done by one author.

INFORMATION ABOUT AUTHOR

Poletaev Alexander B. — M. D., D. Sc. (Medicine), professor, scientific supervisor of MIC Immunculus — Biomarker Group, chief research scientist of P. K. Anokhin Research Institute of Normal Physiology, 8, Baltiyskaya str., Moscow, Russia, 125315, cont. phone: +7(925)0811638, e-mail: a-b-poletaev@yandex.ru