ФИЗИОЛОГИЧЕСКАЯ ИММУНОЛОГИЯ, АУТОИММУНИТЕТ И ЗДОРОВЬЕ

А. Б. Полетаев, Л. П. Чурилов

МИЦ «Иммункулус»; НИИ нормальной физиологии им. П. К. Анохина РАМН, Москва,
Санкт-Петербургский государственный Университет, Санкт-Петербург

Immunophysiology, Natural Autoimmunity and Human Health

A. B. Poletaev, L. P. Churilov

MRC «Immunculus», P. K. Anokhin Res. Inst. of Normal Physiology RAMS, Moscow, St.-Petersburg University, St.-Petersburg

На основе анализа данных научной литературы и результатов собственных исследований рассматриваются представления об иммунологической регуляции гомеостаза, физиологическом аутоиммунитете, регуляторной и предикативной роли естественных аутоантител. Обосновываются концепции «иммункулуса» и эффекта «иммунацеи». Обсуждаются перспективы возможные основы превентивной медицины.

New ideas related to homeostatic functions of the immune system, physiologic autoimmunity, natural autoantibodies has discussed. Immunculus conception, phenomena «immunoceae» and predicative meaning of changes in serum content plurality of natural autoantibodies does presented and discussed with positions of possible approaches to future preventive medicine.

Исторически иммунология сформировалась как прикладное направление микробиологии. Это свершившийся факт. Из него, между прочим, следует, что новые поколения специалистов в этой области десятилетиями повсеместно воспитывались преподававшими ее микробиологами и инфекционистами. При этом воспроизводился определенный «угол зрения»на проблему. Однако рискнем прибегнуть к сослагательному наклонению и зададимся вопросом: как бы мы оценивали сегодня значение иммунной системы, если бы изначально иммунология развивалась как одно из направлений общей физиологии? Если бы у истоков представлений о роли и месте иммунной системы в организме стояли бы не Луи Пастер и Пауль Эрлих, а, к примеру, Иван Михайлович Сеченов и Иван Петрович Павлов? (рис. 1).

Это вполне могло бы случиться — ведь то, что иммунная система, наряду с нервной и эндокринной, служит одним из важнейших интегрирующих инструментов системной регуляции физиологических функций, сегодня ни у кого не вызывает сомнений, и иммунофизиология бурно развивается [1, 2]. Двустороннее информационное взаимодействие между нейроэндокринной и иммунной системами контролирует иммунные ответы и гомеостаз, причем в образовании иммуносинапсов и нейросинапсов задействованы гомологичные или идентичные распознающие белки, а некоторые сигнальные молекулы работают и в ЦНС, и в иммунных взаимодействиях [3, 4].

Рис. 1. Исторические основоположники иммунологии Луи Пастер (1822—1895) и Пауль Эрлих (1854—1915) — заняты лабораторными опытами.
Проходящий мимо здания истфака СПбГУ Иван Петрович Павлов (1849—1936). Каковы были бы наши представления о «технологической задаче» иммунной системы, если бы основы иммунологии создал он?

Если бы иммунология изначально развивалась в русле общей физиологии, вероятно, сегодня мы относились бы к иммунной системе, в первую очередь, как к основной системе поддержания антигенно-молекулярного гомеостаза организма, и, вполне возможно, общезначимыми для всего научного сообщества давно уже стали бы понятия «чувство антигенности», «иммунный анализатор», «иммуносинапс», «иммунологический образ», которые утверждаются в научном языке лишь в последние 15 лет. В этом случае, возможно, вторичный иммунный ответ с самого начала именовали бы «иммунорефлексом». Ведь понятие «иммунологическая память»прочно приобрело права гражданства. При этом вместо идеи перманентной войны, ведущейся иммунной системой с «Чужими» (инфектами-агрессорами), ставшей привычной для большинства, мы придерживались бы куда более мирных взглядов на ее функции. Например, представлений о том, что активность иммунной системы связана не столько с поисками и уничтожением «агрессоров», сколько с устранением и/или блокированием потенциально вредных для гомеостаза факторов — в первую очередь эндогенных, и, в меньшей степени, экзогенных. Иными словами иммунная система вызывала бы ассоциации скорее с домохозяйкой, постоянно и скрупулезно обеспечивающей установленный порядок, нежели с жандармом. В 1896 г. одинокий голос И. И. Мечникова, интерпретировавшего ее роль именно так, был услышан далеко не всеми [5]. В этой связи, мы полагаем, что гипотеза опасности Polly Matzinger [6], согласно которой иммунная система вовсе не озабочена выявлением и уничтожением «Чужого» (она нацелена не на поиск и разрушение «Чужого», а на выявление и блокирование потенциально «Опасного»для организма), позволяет легко и просто объяснить такие, по сути необъяснимые со старых позиций феномены, как способность любой здоровой женщины к вынашиванию полуаллогенного плода, или отсутствие в нормальных условиях сколько-нибудь заметной реакции иммунной системы на огромное количество микробных тел, перманентно присутствующих в любом здоровом организме (нормальная микрофлора кожи, слизистых, желудочно-кишечного и урогенитального тракта).

Системы, контролирующие рост, развитие и старение организма как целого и его составляющих должны, прежде всего, увязывать последовательность и интенсивность считывания и реализации генетической информации в различных клетках. Эта задача не может быть решена ни нервными механизмами, ни гормональными агентами, ускоряющими или замедляющими обменные процессы. Нейротрансмиттерам, гормонам и их рецепторам не хватит для этого онтогенетической и событийной вариабельности, а производящим их клеткам — необходимой мобильности и всеохватной рассредоточенности, то есть именно тех качеств, которые присущи иммунной системе. На наш взгляд, именно физиологический аутоиммунитет обеспечивает синхронизацию и взаимную гомеостатическую настройку считывания генетической информации в разных клетках целостного организма на всем протяжении онтогенеза [1].

Перенос акцентов на гомеостатическую функцию, как основную для иммунной системы, реализуемую, например, посредством ее участия в механизмах физиологического клиренса, влечет за собой пересмотр ряда положений, касающихся, скажем, биологической роли естественного аутоиммунитета (физиологических аутоиммунных реакций). Именно клиренс является одним из наиболее базисных, эволюционно первичных проявлений гомеостатической функции иммунной системы (хотя роль последней, безусловно, не сводится только к функции клиренса) [7]. Антитела — распознающие молекулы. На основе специфического распознавания строятся все информационные процессы в организме. Создавая специфические аутоантитела к биорегуляторам, а также их поверхностным и хроматиновым рецепторам, иммунная система может осуществлять свою основную регуляторную функцию в отношении пролиферации и генетически детерминированных функций собственных клеток. К настоящему времени получены и охарактеризованы в эксперименте специфические антитела к ядерным и рецепторным антигенам эндокриноцитов и других клеток, способные направленно влиять на их рост и секрецию, изменяя в них экспрессию генов, доказано их проникновение в ядра живых клеток-мишеней *in vivo* [8, 9]. Предполагается, что биорегуляторы и их ядерные и мембранные рецепторы, вместе с аутоантителами к ним, входят в единую систему идиотип-антиидиотипических взаимодействий, обеспечивающих координированную реализацию генетических программ в разных клетках организма [8]. Более того, идиотип-антиидиотипический механизм может приводить к появлению аутоантиидиотипов — своеобразных анти-антител, несущих специфичность, комплементарную участкам антиген-связывающего центра первых иммуноглобулинов. Очевидно, что некоторые из аутоантиидиотипов будут в структурном, а иногда — и в информационном, а следовательно — в функциональном отношении воспроизводить антиген, вызвавший первый иммунный ответ. Если это был гормон, нейромедиатор, аутакоид, фермент или лекарство, то не исключено, что аутоантиидиотипы представят собой его иммунологический образ и окажутся в состоянии частично или полностью воспроизводить (или блокировать) биологические эффекты первого антигена (см. рис. 2).

Накоплено значительное количество экспериментальных и клинико-патофизиологических данных, доказывающих реальность подобной ситуации [1, 5, 7, 8, 10]. Если поразмыслить над этой закономерностью,

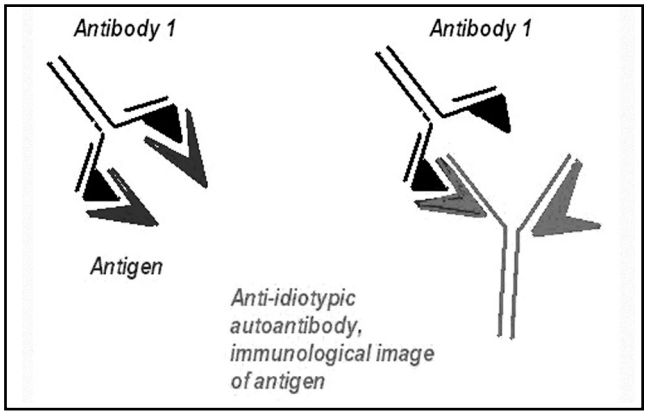

Рис. 2. Схема идиотип-антиидиотипических взаимодействий и образования иммунологического образа антигена — основа для «эффекта иммунацеи» [8].

то можно прийти к парадоксальному выводу: иммунная система способна создавать действующие копии любых биологически активных молекул! Может быть, это и есть реальное воплощение древнего мифа о Панацее? [11] Мы предлагаем обозначить это, неоднократно наблюдавшееся в клинике и эксперименте явление как «эффект Иммунацеи»— от греч. *Панáкεια* Panakeia (всеисцеляющая). И не являются ли, в таком случае, присутствующие у здоровых людей аутоантитела подобными копиями аутоантигенов — или, в совокупности своей — иммунологическим образом тела, своего рода «Иммунологическим гомункулусом»или «Иммункулусом»? [12, 13] (рис. 3).

С этих позиций становится понятна выявленная многими авторами [1] уникальная широта и значительная эффективность терапевтического действия человеческих донорских поликлональных иммуноглобулинов, представляющих, по сути, суммарный опыт или слепки многих «Иммункулусов». На наш взгляд, «эффект иммунацеи» еще недостаточно оценен в применении к лечению неинфекционных болезней. Если уже показана возможность экспериментального воспроизведения аутоаллергических заболеваний у животных, не экспрессирующих антиген-мишень с помощью антиидиотипов [1], то, не исключено, что введение антител против отсутствующих в организме белков позволит иммунной системе выработать их иммуно-аналоги, что перспективно в отношении лечения наследственных дефицитарных заболеваний [5, 8].

Рис. 3. Аналогия между неврологическим гомункулусом У. Пенфилда и «Иммунологическим гомункулусом» И. Коэна и Д. Янга [по 13].

Что же касается иммуно-опосредованного клиренса, по нашему мнению именно это — архетип функционирования иммунной системы. Он может включать элиминацию таких непостоянных раздражителей, как вирусы, грибы и бактерии, но в первую очередь, направлен на утилизацию ежеминутно и ежесекундно возникающих продуктов отмирания миллионов клеток, выработавших свой ресурс и заменяемых новыми по мере необходимости. Возможно, многие функции иммунной системы являются производными именно от древней функции клиренса.

Рассмотрим схематически, каким образом иммунная система участвует в клиренсе. Со времен И. И. Мечникова считается, что клиренс эндогенных и экзогенных продуктов, подлежащих инактивации и утилизации, осуществляется, в основном, макрофагами. Это так, однако, с существенной оговоркой: на поверхности макрофагов присутствуют TL-рецепторы, связывающие ряд типовых молекул стенок бактерий, а также Scavenger-рецепторы, связывающие липопротеины — чужеродные и измененные собственные [14].

Но, если речь заходит о большинстве эндогенных продуктов апоптоза, подлежащих утилизации, оказывается, что их макрофаги «не видят». Никакой макрофаг не отличит молекулу человеческого альбумина от бычьего. И тем более макрофаг не сможет отличить «старые» эритроциты, подлежащие утилизации, от «новых», произведенных взамен отработавших свой ресурс. Несмотря на это, вопрос о том, что макрофагу следует «сожрать», а чего трогать не следует, эффективно решается. И решается он с помощью специализированных молекулярных сигнатур, т.е. ярлычков, присоединяемых к любым продуктам, подлежащим утилизации. В первую очередь — к продуктам апоптоза собственных клеток организма (фрагментам мембран, хроматина, поступающим в межклеточное пространство цитоплазматическим и ядерным макромолекулам). А в качестве таких сигнатур выступают естественные аутоантитела [11].

Макрофаги имеют на своей поверхности большое число Fc-рецепторов, специфически связывающих антитела за Fc-порцию, если их Fab-структуры связаны с соответствующими антигенами [14]. Поглощая связанные с антигеном антитела, макрофаг поглощает и маркированные партикулярные, либо растворимые антигены. Пользуясь метафорой, заме-

Рис. 4. Относительное постоянство и предикативная роль спектра физиологических аутоантител: иммункулус как образ тела [по 13].

тим, что в процессе клиренса аутоантитела делают примерно то же самое, что поводыри слепых: они как бы берут на себя функцию отсутствующих «глаз»и наводят макрофаги на цели, которые должны быть утилизированы. Учитывая современные данные Yehuda Schoenfeld и соавторов о связи между обонянием и аутоиммунитетом [1, 5], вполне корректно будет сказать, что аутореактивные иммуноглобулины обостряют «обоняние» фагоцитов. Итак, макрофаги эффективно поглощают и утилизируют продукты естественного катаболизма при условии, что последние маркированы соответствующими аутоантителами. Без этого продукты апоптоза не поглощаются или поглощаются очень неэффективно [9].

Как известно, уровень продукции антител регулируются количеством соответствующих антигенов (например, внутриклеточных белков или внутримембранных антигенных компонентов), доступных для поглощения и процессинга презентирующими клетками и последующего распознавания Т- и В-лимфоцитами [6]. Отсюда понятно, чем больше продуктов, подлежащих утилизации, образуется в организме, тем больше вырабатывается аутоантител, специфически связывающихся с данными продуктами и индуцирующих опосредованную макрофагами утилизацию последних.

В нормальных условиях у всех здоровых взрослых лиц индивидуальная интенсивность запрограммированного отмирания (апоптоз) и замещения (регенерация) дифференцированных клеток любого органа приблизительно одинаковы. Это обусловливает приблизительно одинаковые уровни генерации органоспецифических антигенных продуктов, подлежащих клиренсу, и, соответственно, примерно одинаковые уровни продукции аутоантител-сигнатур соответствующей специфичности (рис. 4).

Аутоантитела к самым разным собственным нативным антигенам заурядно присутствуют в небольших титрах у здоровых лиц [11]. Отметим, что сходство в сывороточном содержании разных аутоантител у любых здоровых лиц вне зависимости от пола и возраста было отмечено достаточно давно [15], но не находило ранее своего объяснения.

Примерно одинаковые уровни индивидуальной продукции «кардиотропных», «гепатотропных», «нейротропных» и др. аутоантител у всех здоровых лиц является принципиально важным моментом. Дело в том, что при развитии практически любого патологического процесса в каком-либо органе уровни продукции аутоантител соответствующей специфичности начинают заметно меняться. Причины этого вполне понятны — развитие любого рода патологических изменений в любом органе почти обязательно сопровождается локальными изменениями интенсивности процессов апоптоза/регенерации специализированных клеток. Это ведет к изменениям поступления и презентации, соответствующих аутоантигенов и, по принципу обратной связи, неизбежно сопровождается адаптивной реакцией иммунной системы в виде изменений продукции аутоантител нужной специфичности (см. рис. 5).

Подобные естественные аутоиммунные реакции являются вторичными и адаптивными по своей сути, в силу того, что они направлены на восстановление нарушенного гомеостаза за счет оптимизации клиренса антигенов затронутого органа и активации регенераторных процессов: ведь многие экспериментально полученные и выделенные от пациентов аутоантитела (к рецепторам ростовых факторов или цис-регуляторным элементам хроматина) способны стимулировать процессы регенерации, синтез ДНК и митотическую активность клеток-мишеней [6, 8, 10, 14].

Поскольку ситуации, когда слишком сильный, плохо отрегулированный или неверно нацеленный иммунный ответ причиняет организму больше вреда, чем пользы, в медицине обозначают собирательным термином «аллергия» [11], мы считаем правильным сохранить понятие «аутоиммунитет» только в применении к физиологическим аутореактивным процессам. Подобные вторичные (адаптивные, физиологические) аутоиммунные реакции следует разграничивать с существенно более редкими первичными (патологическими) аутоаллергическими реакциями, являющимися следствием сбоя иммунорегуляторных механизмов. Такие сбои провоцируют, в частности, инфекционные агентаы, например, лимфотропные вирусы [6, 11]. Это и есть «аутоаллергия», то есть расстройства физиологического аутоиммунитета, вызывающие необоснованное (необусловленное нуждами организма) повышение продукции тех или иных аутоантител (и активацию эффекторных клеток). Аутоаллергия — ключевое звено патогенеза многих заболеваний, в силу того, что аутоантитела — биологически активные распознающие и регуляторные молекулы [6], а их необоснованная нуждами организма гиперпродукция спо-

Рис. 5. Спектр физиологических аутоантител у здорового индивида относительно постоянен, при патологии происходит его существенное изменение [15].

собна вызывать многообразные информационные и деструктивные расстройства в деятельности отдельных клеток, органов и организма в целом [11].

Итак:

1. Развитие самых разных заболеваний базируется на стойких нарушениях синтеза и/или распада тех или иных молекулярных компонентов в определенных популяциях клеток нашего тела и сопровождается активацией апоптоза клеток того или иного органа.

2. Эти нарушения (начинающиеся задолго до клинической манифестации болезни), находят свое отражение во вторичных изменениях продукции определенных аутоантител, специфичных для каждой формы патологии.

3. Такие изменения можно рассматривать как универсальный ранний маркерный признак, сопровождающий развитие любых хронических заболеваний (отнюдь не только аутоаллергических, но и тех, которые современная медицина не увязывает с иммунопатологическими реакциями!).

Понятно, что анализ количественных изменений в содержании специфических аутоантител, может служить прецизионным и удобным инструментом, позволяющим судить о начинающихся или уже манифестировавших патологических процессах любой органной локализации [6, 7, 13]. В самом деле, если сывороточное содержание, например, «кардиотропных», «гепатотропных», «нейротропных» аутоантител у конкретного индивида находятся в пределах нормативных значений — это позволяет сделать вывод, что интенсивность апоптоза клеток сердца, печени или нервной системы не выходит за рамки нормы. Если же при обследовании отмечаются стойкие изменения, например, со стороны «гепатотропных»аутоантител — это должно рассматриваться как признак возможного формирования патологического процесса в ткани печени. Даже если на момент обследования еще нет явной клинической симптоматики или характерных биохимических изменений. Отметим, что в своей более чем двадцатилетней практике мы много раз встречались с ситуацией, когда признаки заболевания появлялись многие месяцы или годы спустя после выявления стойких изменений сывороточного содержания аутоантител определенной специфичности [16]. Об этом же свидетельствует и опыт зарубежных лабораторий, работающих над проблемой предсказания болезней по индивидуальному профилю аутоантител. Так, Abner L. Notkins [17], продемонстрировал, что при наличии у клинически здорового индивида аутоантител к цитруллин-ассоциированному полипептиду и нативным нуклеогистонам катамнестическая вероятность развития у него ревматоидного артрита в течение 10 лет приближается к 100%.

Почему же сдвиги продукции специфических аутоантител, являются, возможно, самым ранним признаком начинающихся патологических изменений? Вероятно, это объясняется тем, что количество специализированных клеток любого органа, многократно превышает тот минимум, который способен обеспечить специализированные органные функции. Именно так, например, обеспечивается надежность функций почек и печени [11]. А любой хронический патологический процесс, сопровождающийся аномальной активацией апоптоза (превышающего по интенсивности регенераторные процессы) лишь спустя месяцы или даже годы, может достигнуть стадии, на которой будет возможно выявить характерные биохимические и клинико-функциональные изменения. Например, в виде повышения уровня глюкозы крови натощак, изменений уровня и состава остаточного азота в сыворотке крови, дефицита резервов при функциональных пробах в кардиопульмонологии и т. д. Понятно, что соответствующие биохимические или патофизиологические изменения будут выявляться лишь при наличии минимальной функциональной недостаточности органа. Еще позже появятся клинические симптомы органной недостаточности. Снова подчеркнём: биохимические и патофизиологические (более ранние) и клинические (более поздние) признаки отражают уже ощутимую функциональную неполноценность органа. В отличие от этого, изменения со стороны аутоантител соответствующей специфичности, по-видимому, отражают патологическую интенсификацию процессов отмирания специализированных клеток, и являются самым первым признаком формировании болезни, намного опережающим появление других признаков органной недостаточности. Строго говоря, существует еще одна потенциальная возможность столь же раннего доклинического выявления начинающихся патологических изменений. Мы имеем в виду биопсию пораженного органа с последующим патоморфологическим и цитологическим исследованием образца ткани. Ее результаты могут позволить

выявить замещение специализированных клеток, например, соединительно-тканными элементами. Однако биопсия для целей прогноза развития болезни имеет вполне очевидные ограничения. В ряде случаев ее применение лимитируется из-за потенциально негативного влияния на патогенез, например, ВОЗ категорически не рекомендует применять биопсию щитовидной железы для диагностики аутоиммунного тироидита Хасимото. К тому же, при локальной пункции органа очаги начинающихся изменений (если они не охватывают весь орган) могут оказаться за пределами зоны исследования. Типичный пример — ложные данные стернальной пункции об активации гемопоэза при пункционной биопсии у пациента с апластической анемией, в случае, когда игла попадает в так называемый «горячий карман»? зону компенсаторной активации размножения одного из немногих выживших миелоидных клонов. Понятно, что сказанное относится только к хроническим, постепенно развивающимся заболеваниям и не может быть механически перенесено на случаи остро возникшей патологии, например, вызванной интоксикацией или травмой.

Заключение

Прецизионный анализ аномалий сывороточного содержания множества аутоантител может и должен стать эффективным инструментом доклинической диагностики самых разных нарушений в организме. Успешное развитие этого подхода может привести к пересмотру основной парадигмы современной медицины и повернуть медицинскую практику от лечения к предотвращению болезней (перейти от принципа БОЛЕЗНЬ — ЛЕЧЕНИЕ к принципу ПРОГНОЗ — ПРОФИЛАКТИКА). Именно изучение спектра аутоантител, отражающих не только генетические, но и эпигенетические особенности индивида, оказывается плодотворным для предсказания его будущего здоровья и болезней. Даже полное знание индивидуального генома не обладает таким предикативным потенциалом, так как геном, в отличие от спектра антител, не отражает индивидуальной судьбы. Мы полагаем, что в большинстве случаев раннего выявления начинающихся, принципиально обратимых патологических процессов, развитие событий в нежелательном направлении может быть остановлено, а человек, который был бы обречен на развитие серьезного заболевания, получает возможность сохранить здоровье. Естественно, для того, чтобы сказанное превратилось в реальность, нам необходимо разработать не только способы раннего выявления начинающихся патологических изменений, но и эффективные, социально реализуемые алгоритмы профилактики заболеваний. Последнее же является весьма сложной проблемой, в силу того, что классическая медицина Европы и Нового Света столетиями искала эффективные способы лечения уже имеющейся болезни, но не занималась отработкой индивидуализированных алгоритмов превенции до поры ничем не проявившейся патологии.

Именно это имел в виду Л. Н. Толстой, когда с горечью писал [18]: «каждый живой человек имеет свои особенности и всегда имеет особенную, свою новую, сложную, неизвестную медицине болезнь. Не болезнь легких, печени, кожи, сердца, нервов и т. д., записанную в медицине, но болезнь, состоящую из бесчисленных соединений страданий этих органов... ...Наука вместо того, чтобы распространять между людьми правильные понятия, вследствие которых сами собой уничтожались бы все эти бедствия, занимается, с одной стороны, оправданием существующего порядка, с другой стороны — игрушками. ...Область медицины, как и область техники, лежит еще непочатая. ... По сравнению с тем, что делает организм, то, что делают всевозможные лекарства, — это одна тысячная доля». Системное изучение спектра естественных аутоантител (Иммункулуса) человека — путь, на который встает современная иммунология, вдохновляемая словами И. И. Мечникова: «Нет в мире непонятного, многое не понято».

Литература

1. Иммунофизиология: естественный аутоиммунитет в норме и патологии: Мат-лы 2 Московской междунар. конф-и 26—28 сентября 2008 г. (Под ред. Полетаева А.Б., Данилова А. Н.)., М.: МИЦ Иммункулус, 2008. 246.
2. *Корнева Е. А.* Введение в иммунофизиологию. СПб.: ЭлБи-СПб, 2003. 48.
3. *Norcross M. A.* A synaptic basis for T-lymphocyte activation. //Ann. Immunol. (Paris). 1984. 135D. 2. 113—134.
4. *Blalock J. E.* The immune system as a sensory organ// J. Immunol., 1984. 132. 3. 1067—1070.
5. *Чурилов Л. П.* Аутоиммунная регуляция клеточных функций, антигеном человека и аутоиммуномика: смена парадигмы // Медицина XXI век, 2008. 4 (13). 10—20.
6. *Matzinger P.* The danger model: a renewed sense of self // Science, 2002. 296. 301—305.
7. *Полетаев А. Б.* Иммунофизиология и иммунопатология. М.: МИА, 2008. 208.
8. *Zaichik A. Sh., Churilov L. P., Utekhin V. J.* Autoimmune regulation of genetically determined cell functions in health and disease // Pathophysiology (Elsevier), 2008. 15. 3. 191—207.
9. *Ruiz-Argüelles A., Alarcon-Segovia D.* Penetration of autoantibodies into living cells-2000.// IMAJ, 2001. 3. 121—126.
10. *Farid-Nadir R., Linticum D. S.* (Eds) Anti-ldiotypes, Receptors and Molecular Mimicry. N.Y.: Springer Verl., 1988. 317.
11. *Зайчик А. Ш., Чурилов Л. П.* Общая патофизиология с основами иммунопатологии. 4-е изд-е. СПб : ЭлБи-СПб, 2008. 656.
12. *Cohen I. R., Young D. B.* Autoimmunity, microbial immunity and the immunological homunculus // Immunol. Today, 1991. 12. 105—110.
13. *Полетаев А. Б.* О «трудных вопросах» аутоиммунитета, или как концепция иммункулуса может стать основой профилактической медицины // Медицина XXI век. 2008. 2 (11). 84—91.
14. *Хаитов Р. М., Игнатьева Г. А., Сидорович И. Г.* Иммунология. М.: Медицина, 2002. 432.
15. *Poletaev A., Osipenko L.* General network of natural autoantibodies as Immunological Homunculus (Immunculus) //Autoimmunity Rev., 2003. 2. 5. 264—271.
16. *Арапов Н. А., Полетаев А. Б.* О перспективах развития новой концепции профилактической медицины // Главный врач, 2007. 6. 72—76.
17. *Notkins A. L.* New predictors of disease. // Sci. Amer., 2007. 3. 72—79.
18. *Конюс Э.* Лев Толстой и пропаганда медицинских знаний. Интернет-ресурс: http://www.uic.nnov.ru:8100/-leha33/lnt.htm.