

МЕДИЦИНСКИЕ НАНОТЕХНОЛОГИИ: БИМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ ИЛИ НАНОИНЖЕНЕРИЯ?

УДК 614.39

Полетаев А.Б.^{1,2}, Крылов О.В.¹

¹МИЦ «Иммункулус», Москва, Россия

²НИИ нормальной физиологии им. П.К.Анохина, Москва, Россия

MEDICAL NANOTECHNOLOGY: BIOMOLECULAR TECHNOLOGIES OR NANO-ENGINEERING?

Poletaev AB.^{1,2}, Krylov OV.²

¹MRC «Immunculus» Moscow, Russia;

²P.K. Anokhin Res. Inst. of Normal Physiology RAS, Moscow, Russia

Введение

Сегодня в средствах массовой информации и Интернете активно пропагандируется идея, что задачей наномедицины является создание наноразмерных автономных технических устройств (нанороботов), запрограммированных на выполнение диагностических и/или лечебных манипуляций в живом организме (уничтожения злокачественных клеток, разрушения атеросклеротических бляшек и т.п.) [1]. Авторы подобных технократических фантазий не смущают сложные вопросы, неизбежно возникающие при рассмотрении взаимодействия биологических и технических систем. Например, каким образом и насколько надежно технические устройства будут распознавать и дифференцированно реагировать на «полезные» и «вредные» компоненты биологической системы в условиях огромного количества переходных форм? Мы знаем, что надежность любых рукотворных устройств имеет пределы. Как избежать вредных последствий сбоев в работе множества нанороботов, запущенных в организм? Как удалить (инактивировать) множество нанороботов из организма в случае сбоев в их работе?

Учитывая современный уровень развития инженерии, технократические формулировки, применительно задач наномедицины, неизбежно заставляют относиться к ним не слишком серьезно. Скорее как к «полунаучному гламуру» или (в лучшем случае), как к задачам, возможность реализации которых отодвигается в отдаленное будущее.

Помимо того, что усиленно пропагандируемая технократическая точка зрения на предмет наномедицины представляется достаточно спорной, возникает еще один (главный) вопрос: ЗАЧЕМ? Зачем разрабатывать и создавать технические наноустройства (нанороботы), предназначенные для коррекции патологических состояний организма, если подобные устройства уже придуманы, сконструированы и эффективно используются живой природой?

Молекулы-нанороботы живых систем. Известно, что любые биологические функции базируются на упорядоченных взаимодействиях специализированных молекул. Результатом таких взаимодействий природ-

ных наноразмерных устройств может быть производство энергии (химической, механической, электрической, тепловой), используемой на нужды организма или изготовление полимерных «строительных материалов» (полипептидов, компонентов структуры клеточных мембран и др.), идущих на конструирование новых клеток и иных биологических структур. Естественные наноразмерные эффекторные устройства обеспечивают все виды самовоспроизведения сложных биологических структур (репликация ДНК, клеточных органелл и клеток), осуществляют восстановление поврежденных биологических структур (геномная, субклеточная, клеточная и тканевая репарация) и выполняют множество других функций, обеспечивающих жизнедеятельность организма на протяжении всего жизненного цикла. На упорядоченных межмолекулярных взаимодействиях нуклеиновых кислот, белков, рецепторов и др. макромолекулярных комплексов основываются все физиологические функции организма человека, включая репродуктивные функции, интегративную деятельность мозга, пищеварение, регуляцию давления в кровеносной системе, клиренс, защиту от повреждающих влияний среды и т.п. [2]. Эндогенные молекулы-нанороботы выполняют функции «строителей», «инженеров», «курьеров», «управленцев», «солдат», «разведчиков», «энергетиков» и т.п. Преобразование энергии фотонов в электрическую энергию нервных импульсов производится родопсином. С помощью хлорофилла осуществляется трансформация энергии квантов света в различные эндэргонические реакции, в том числе фотосинтез (превращения углекислого газа в органические вещества зеленого растения). Молекулы-трофины регулируют рост и пролиферацию строго определенных типов клеток и т.д. Для дистанционного управления клетками разных органов и согласования функциональной активности очень разных типов клеток многоклеточного организма, в ходе эволюции были отобраны тысячи молекулярных нанороботов-гонцов (молекул-мессенджеров, сигнальных молекул и т.п.). Эти управляющие и согласующие молекулы-нанороботы, являясь программируемыми, отличаются высокой автономностью и обладают способностью к перемещению по организму по заданным

биологическим адресам (функция самонаведения). Доставленные молекулярными «гонцами» сообщения воспринимаются иным типом природных нанороботов, а именно специализированными рецепторными молекулами. Последние трансформируют доставленную «гонцами» информацию в строго упорядоченные межклеточные, внутриклеточные и внутриядерные события.

Рассмотрим кратко пример слаженного функционирования одной из системы биологических нанороботов, а именно систему, обеспечивающую иммунохимический клиренс организма. Т.е. освобождение его от стареющих и поврежденных клеток и бракованных или избыточных макромолекул. В соответствии с заданной (генетически детерминированной) программой, любая стареющая или поврежденная клетка, близкая к истощению своего функционального ресурса, экспрессирует на своей поверхности «сигнальные молекулы-флажки», типа band-three [3]. Другое их наименование – молекулярные сигналы “eat me – съешь меня” [4]. Специализированные молекулы иммунной системы – антитела-контролеры (что-то вроде внутриорганизменной системы ОТК), связываются с такими сигнальными молекулами-флажками и маркируют предназначенные на утилизацию клетки, их обломки или макромолекулы (ставят штамп «забраковано»). Такие маркированные антителами отмирающие клетки или субклеточные частицы легко распознаются мембранными рецепторами фагоцитов-макрофагов – специализированных клеток, исполняющих функции миниатюрных «мусоросжигающих фабрик». Внутри фагоцитов происходит разборка и сортировка отбракованных клеток и их фрагментов и компонентов, причем, большая часть из которых идет на повторное использование (как сырье для производства новых биологических структур или для ферментативного «сжигания» и производства энергии). Сходным образом маркируются специализированными антителами и затем утилизируются фагоцитами не только «бракованные» (старые, измененные, мутировавшие) клетки или макромолекулы, но и вредные микроорганизмы, попадающие в организм. Подчеркнем, что все компоненты этих комплексных процессов, направленных на избавление (клиренс) организма от потенциально вредных и ненужных объектов, запрограммированы на упорядоченные эффекторные действия, и характеризуются автономностью, наноразмерами и удивительно высокой степенью надежности, недостижимой для сегодняшних технических устройств. Ежесекундно в организме параллельно протекает огромное множество и других автоматизированных процессов, выполняемых с помощью естественных молекулярных нанороботов (синтезы полимерных молекул белков из аминокислот-мономеров на молекулярных программируемых “конвеерах” – рибосомах, самосборка молекулярных внутриклеточных “трубопроводов” – микротрубочек, и т.д. и т.п.). Важно, что все эти примеры свидетельствуют о том, что природа уже решила, и решила весьма эффективно, многие вопросы, которые сегодня только ставятся на повестку дня инженерной мыслью в качестве будущих медицинских нанотехнических устройств.

Очевидно, что если специалисты в области медицинских нанотехнологий будут учитывать наработки природы – это может существенно ускорить и повысить эффективность уже ведущихся и планируемых разработок. Мы имеем в виду следующее:

- Прежде чем приступать к дорогостоящим разработкам искусственных технических устройств нано-

размерных масштабов, желательно обеспечить возможность специалистам технического профиля профессионально ознакомиться с уже имеющимися «наномолекулярными разработками» живой природы; оценить их возможности, достоинства и недостатки с технологической точки зрения.

- Взвешенный экспертный анализ ситуации во многих случаях позволит отказаться от конструирования искусственных нанороботов в пользу уже имеющихся эффективных наработок живой природы. Отметим, что успехи молекулярной биологии позволяют создавать или направленно модифицировать – «улучшать», придавать новые свойства уже имеющимся надежным и высокоспециализированным молекулярным нанороботам, производимым живыми клетками. Причем, если сроки модификации (оптимизации, подгонки под задачу) естественных нанороботов в ходе эволюции занимали многие тысячелетия, сегодня подобные модификации могут выполняться за считанные недели.
- Наиболее вероятное и рациональное будущее медицинской нанотехнологии/биотехнологии нам представляется не столько в виде формирования автономной научно-технической отрасли, сколько в форме развитие своеобразной синтетической (пограничной) сферы деятельности специалистов разного профиля, в основе которого будет лежать инженерно-конструкторское (технологическое) осмысление «природных наработок» и использование готовых или модифицированных биологических сигнальных и эффекторных молекул.
- Важно учитывать, что специалисты иммунологи, биохимики, молекулярные биологи, как правило, столь же слабо подготовлены в вопросах технологического осмысления предмета, как и специалисты технического профиля слабо представляют себе свойства и возможности использования наноразмерных молекулярно-биологических объектов и структур естественного происхождения. Без осознания и ликвидации таких «пробелов в образовании» трудно рассчитывать на эффективное сотрудничество представителей медико-биологической направленности и специалистов технического профиля.

Ниже, рассмотрим подробнее функции одного из многочисленных типов естественных молекулярных нанороботов, а именно молекул аутоантител (ауто-АТ), производимых клетками иммунной системы.

Введение в иммунофизиологию. Исторически иммунология формировалась как прикладное направление микробиологии. Отсюда понятно, что иммунная система рассматривалась исключительно как инструмент защиты организма от микробов-агрессоров. Такая точка зрения культивировалась микробиологами-инфекционистами, преподававшими иммунологию десятилетиями. Вряд ли она была бы таковой, если изначально иммунология развивалась как одно из направлений общей физиологии, если бы у истоков стояли бы не микробиологи Л. Пастер и П. Эрлих, а физиологи, к примеру, И.П. Павлов или Walter Cannon.

Если бы иммунология изначально развивалась в русле общей физиологии, сегодня мы относились бы к иммунной системе, как к системе поддержания антигенно-молекулярного гомеостаза организма. При этом вместо идеи перманентной войны, ведущейся иммунной системой с «Чужими» (инфектами-агрессорами), ставшей привычной, мы бы придерживались гораздо

более мирных взглядов. Например, представлений о том, что активность иммунной системы связана не столько с поисками и уничтожением «Чужого», сколько с устранением потенциально вредных для гомеостаза факторов – в первую очередь эндогенных, и, в меньшей степени, экзогенных. Иными словами иммунная система вызвала бы ассоциации скорее с домохозяйкой, постоянно и скрупулезно обеспечивающей установленный порядок, нежели с бдительным жандармом.

В 1896 г. одинокий голос И.И. Мечникова, интерпретировавшего ее роль именно так, не был услышан [5]. Современной «реинкарнацией» идеи Мечникова является концепция опасности Polly Matzinger [6], согласно которой иммунная система вовсе не озабочена выявлением и уничтожением «Чужого». Она нацелена на выявление и переработку или блокирование потенциально «Опасного». Эта концепция позволяет объяснить такие, по сути необъяснимые сегодня феномены, как отсутствие в норме 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). Или способность любой здоровой женщины к вынашиванию наполовину чужого для нее плода. Или отсутствие отторжения молочной железы, клетки которой с началом лактации экспрессируют новые для организма белки (казеин). Принимая концепцию Матцингер, естественно задаться вопросом – как же образом иммунная система различает «Опасное» и «Безвредное»? Согласно Матцингер [6] в основе различия лежит детекция избыточной продукции сигналов опасности (“danger signals”), молекулярных факторов тканевого стресса (белки теплового шока, внеклеточная ДНК, воспалительные цитокины, и др.). Эти сигналы-индикаторы тканевого повреждения запускают комплекс иммунных реакций, направленных на устранение источника “danger signals” и активацию механизмов репарации.

Перенос акцентов на гомеостатическую функцию, как основную для иммунной системы [7], влечет пересмотр ряда положений, касающихся биологической роли естественного аутоиммунитета и таких специфических продуктов иммунной системы, как молекулы аутоантител (ауто-АТ) класса IgG. Последние являются важнейшими молекулами, обеспечивающими клиренс организма от потенциально вредных продуктов. Отметим, что клиренс – это архетип функционирования иммунитета. Он является наиболее базисным, эволюционно первичным проявлением гомеостатической функции иммунной системы [4, 8]. Он включает элиминацию таких непостоянных раздражителей, как вредные для организма вирусы, грибы и бактерии, но в первую очередь, он направлен на утилизацию ежесекундно отмирающих миллионов клеток, выработавших свой ресурс и заменяемых новыми по мере необходимости. Ранее считалось, что клиренс осуществляется, в основном, макрофагами. Это так, но с оговоркой: На поверхности макрофагов присутствуют ТL-рецепторы и ряд других, взаимодействующих с типовыми молекулами стенок бактерий [9]. Но, если речь заходит о большинстве эндогенных продуктов, подлежащих утилизации, оказывается, что их макрофаги «не видят». Никакой макрофаг не сможет отличить «старые» эритроциты (или гепатоциты и т.д.),

подлежащие утилизации, от «новых», произведенных взамен отработавших свой ресурс. Несмотря на это, вопрос о том, что макрофагу необходимо уничтожить, а чего трогать не следует, эффективно решается. И решается он с помощью специализированных молекулярных сигнатур, «ярлычков», присоединяемых к любым продуктам, подлежащим утилизации. Роль таких сигнатур (молекул-информаторов) играют естественные ауто-АТ IgG [8].

Макрофаги имеют на своей поверхности большое число Fc-рецепторов, специфически связывающих IgG антитела за Fc-порцию, если их Fab-структуры связаны с соответствующими антигенами [9]. Поглощая связанные с антигеном антитела, макрофаг поглощает и маркированные ими антигены. В процессе клиренса ауто-АТ 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. В результате макрофаги эффективно поглощают и утилизируют продукты естественного катаболизма при условии, что последние маркированы соответствующими ауто-АТ. Без этого продукты апоптоза и другие катаболиты не поглощаются или поглощаются неэффективно [10].

Аутоантитела как универсальные диагностические нанороботы. Продукция ауто-АТ IgG регулируется количеством соответствующих антигенов [11]. Поэтому, чем больше продуктов, подлежащих утилизации образуется в организме, тем больше вырабатывается ауто-АТ, специфически связывающихся с ними (маркирующих их) и инициирующих поглощение последних макрофагами. У здоровых взрослых лиц интенсивность запрограммированного отмирания (апоптоз) и замещения (регенерация) дифференцированных клеток любого органа приблизительно одинаковы. Это обуславливает приблизительно одинаковые уровни генерации органоспецифических антигенных продуктов, подлежащих утилизации, и, соответственно, примерно одинаковые уровни продукции ауто-АТ. Сходство в сывороточном содержании ауто-АТ IgG разной антигенной направленности у здоровых лиц было отмечено давно [12], но долго не находило объяснения.

Примерно одинаковые уровни индивидуальной продукции «кардиотропных», «гепатотропных», «нейротропных» и др. ауто-АТ IgG у взрослых является принципиально важным моментом. Поскольку при развитии практически любого патологического процесса в каком-либо органе уровни продукции ауто-АТ соответствующей специфичности начинают заметно меняться. Причиной этого является локальное повышение интенсивности процессов апоптоза (некроза) специализированных клеток и изменения экспрессии многих ферментов, мембранных рецепторов и других молекул. Подобные естественные аутоиммунные реакции являются вторичными* и адаптивными (саногенными, компенсаторными), т.к. направлены на поддержание или восстановление нарушенного гомеостаза за счет оптимизации клиренса затронутого органа и активации регенераторных процессов [4, 5, 8].

*Ауто-АТ – это биологически активные молекулы. Поэтому их повышенный синтез, необусловленный нуждами организма (первичный), может стать причиной многих расстройств, включая аллергические и аутоиммунные заболевания [13].

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, обычно начинающиеся задолго до клинической манифестации болезни, находят свое отражение во вторичных изменениях продукции ауто-АТ IgG, специфичных для каждой формы патологии.
3. Такие изменения в продукции и сывороточном содержании ауто-АТ, этих естественных универсальных диагностических нанороботов, можно рассматривать как универсальный маркерный признак, сопровождающий развитие любых хронических заболеваний.

Отличительной особенностью ауто-АТ класса IgG является их постоянное и повсеместное наличие в организме. Ни плацентарный, ни гематоэнцефалический, ни другие гистогематические барьеры, ни даже клеточные мембраны не являются для них непреодолимыми преградами [14, 15]. Содержание ауто-АТ одной и той же антигенной специфичности у индивида мало отличается при взятии проб крови из различных сосудов [5]. Иными словами, всеорганизменная сеть ауто-АТ IgG (именуемая «Иммункулус» [10]) организована по голографическому принципу. Главной особенностью голограммы является то, что любая малая порция голографического образа содержит информацию о целостной трехмерной картине. В силу того, что целостный образ представлен в любом фрагменте голограммы, чем меньший ее фрагмент будет использоваться, тем менее четким он будет, однако, в любом случае, обеспечен его «холизм» без выпадения частей. «Зеркальный» аутоиммунный образ тела (Иммункулус) является нелокализованным (в отличие от топически организованного «неврологического Гомункулуса» У. Пенфилда [16]). Утрата определенной порции индивидуального Иммункулуса, например, после массивной кровопотери, как и в случае голограммы, не будет сопровождаться селективными пробелами в отражении каких-то органов.

Выявление и анализ аномалий сывороточного содержания множества ауто-АТ IgG, как естественных диагностических нанороботов, может и должно стать эффективным инструментом доклинического выявления разных нарушений от атеросклеротических изменений сосудов головного мозга, до злокачественных опухолей. Успешное развитие этого подхода может привести к пересмотру основной парадигмы современной медицины и повернуть медицинскую практику от лечения к предотвращению болезней (перейти от принципа **ВЫЯВЛЕНИЕ БОЛЕЗНИ – ЛЕЧЕНИЕ** к принципу **ПРОГНОЗ БОЛЕЗНИ – ПРОФИЛАКТИКА**).

Вопрос: стоит ли уповать на возможности изобретения технических «наноагентов», внедряемых в организм с целью получения донесений об ожидаемом неблагоприятии? Или разумнее использовать присутствующие в любом человеческом организме биологические (молекулярные) «наноатчики», отражающие любые формы начинающегося неблагоприятия?

Аутоантитела как естественные нанороботы-корректоры нарушенных функций. Перспективы применения ауто-АТ класса IgG в качестве эндогенных «лечебных» нанороботов берут начало от работ ученика И.И.

Мечникова – А.А. Богомольца, обнаружившего (1909), что малые дозы антител к кортикосупрареналовым антигенам индуцируют в органе-мишени активацию секреции [17]. Т.е. антитела могли выступать в качестве модуляторов активности эндокринных клеток. Позднее эти наблюдения были подтверждены Л.Р. Перельманом [18], а затем – работами А.Ш. Зайчика и его сотрудников [5, 13, 15]. Ими в частности, было показано, что антитела класса IgG к тканеспецифических антигенам хроматина клеток-мишеней (кора надпочечников, аденогипофиз, цитовидная железа), способны стимулировать гормонообразование в клетках, вызывать митогенные эффекты, а при длительном воздействии вести к гиперплазии органов-мишеней.

Иммунная сеть, антиидиотипы и принцип Иммунации. Антитела являются распознающими молекулами. На основе специфического распознавания строятся все информационные процессы в организме. Создавая специфические ауто-АТ к любым собственным антигенам, включая поверхностные мембранные и внутриядерные (хроматиновые) рецепторы, иммунная система может регулировать клеточную пролиферацию, созревание и дифференцировку, секреторную активность и любые другие функции любых видов собственных клеток *in vivo* [14, 15]. Предполагается, что биорегуляторы и их ядерные и мембранные рецепторы, вместе с ауто-АТ к ним, входят в единую систему идиотип-антиидиотипических взаимодействий, обеспечивающих прецизионно скоординированную реализацию генетических программ в клетках разных органов и тканей и в организме в целом [15]. Более того, идиотип-антиидиотипический механизм может приводить к появлению аутоантиидиотипов – своеобразных «вторичных» анти-антител, несущих специфичность, комплементарную участкам антиген-связывающего центра первичных антител. Очевидно, что некоторые из аутоантиидиотипов могут в структурном отношении мимикрировать под антиген, вызвавший иммунный ответ и воспроизводить его функциональную активность. Если антигеном был гормон, нейромедиатор, аутоакоид, фермент или лекарство, то некоторые из аутоантиидиотипов будут представлять собой его иммунологический образ и окажутся в состоянии частично или полностью воспроизводить (или блокировать) биологические эффекты исходного антигена. Накоплено значительное количество экспериментальных и клинико-патологических данных, доказывающих реальность подобной ситуации [5, 8, 15]. Если поразмыслить над этой закономерностью, 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? [5, 14]. С этих позиций становится понятна выявленная уникально широкий спектр биологической активности и терапевтического действия человеческих донорских поликлональных иммуноглобулинов, представляющих, по сути, суммарный опыт оптимизированного «Иммункулуса» [8].

Абзимы. Интересной особенностью некоторых естественных ауто-АТ является не только их способность модулировать функциональную активность антигенов-мишеней, но и собственная каталитическая активность молекул антител, зависящей от структуры их активных центров, т.е. гипервариабельных участков их Fab-фрагментов. Надежно установлено, что некоторые антитела обладают значительной фермен-

тативной активностью (так называемые «абзимы» – от AntiBody – Enzyme) [19]. Описаны абзимы, проявляющие активность супероксиддисмутаз, стимулирующие гидролиз фосфоинозитидов, катализирующие перенос ацильной группировки, образование и расщепление межглютеронных связей, катализирующие стереоспецифичный аминоклиз, гидролиз ароматических амидов и кольцевую циклизацию, а также обладающие протеолитической и нуклеазной активностью [5, 10]. Огромное число возможных вариантов активного центра антител, теоретически обуславливает проявление ими ЛЮБЫХ форм ферментной активности.

Важно, что абзимы – это не какая-то виртуальная субстанция, представляющая сугубо теоретический интерес. Антитела, обладающие ферментативной активностью, способны найти клиническое применение. Например, в модельных экспериментах было показано, что у мышей-наркоманов, получавших кокаин, можно индуцировать продукцию антител-абзимов, эффективно разрушающих молекулы наркотика. Предполагается, что такие абзимы смогут найти применение в лечении кокаиновой зависимости и иных форм наркоманий. Не исключено также, что специфические абзимы смогут быть использованы для лечения разных видов ферментной недостаточности, обусловленной генными дефектами (включая муковисцидоз,

фенилкетонурию и др.) и, возможно, в лечении или профилактике болезни Альцгеймера (абзимы, способные гидролизовать бета-амилоид) [10].

Вопрос: стоит ли уповать на потенциальные возможности будущего изобретения технических «нанороботов», внедряемых в организм с целью коррекции тех или иных патологических изменений или разумнее силы и средства вложить в изучение и последующее использование естественных всепроникающих и автономных «нанороботов-корректоров» производимых самим организмом?

Можно приводить множество примеров, иллюстрирующих совершенство молекулярных нанороботов биологического происхождения. Это и прецизионная элегантность работы крошечных митохондрий, с удивительно высоким КПД вырабатывающих энергию, или работа рибосомы – этих мультифункциональных программируемых станции биосинтеза макромолекул. И так далее, и тому подобное... Все они иллюстрируют одно: Живая Природа (Эволюция, Творец... – дело не в терминах) опережает сегодняшние возможности наших инженерных технологий. Примерно настолько, насколько парящая над Эгейским морем чайка опережала воздухоплавательные возможности Икара, с его перышками, клеёными воском.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

- Freitas R.A. Current status of nanomedicine and medical nanorobotics. *J Computational a Theor Nanoscience* 2005; 2: 1–25.
- Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Основы патохимии. Ст-Петербург: ЭЛБИ; 2005.
- Kay M.M.B. Generation of senescent cell antigen on old cell initiates IgG binding to a neoantigen. *Cell Mol Biol* 1993; 39: 131–153.
- Poletaev A. The Main Principles of Adaptive Immune System Function: Self-Recognition, Self-Interaction, and Self-Maintenance. In: *Physiologic Autoimmunity and Preventive Medicine* (Edited by Poletaev AB. Sharjah, Oak Park, Bussum: Bentham Science Publishers; 2013: 3–20.
- Чурилов Л.П. Аутоиммунная регуляция клеточных функций, антигеном и аутоиммуномика: смена парадигмы. *Медицина-XXI век*, 2008; 13: 10–20.
- Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002; 296: 301–305.
- Tauber A.I. Recoeiving autoimmunity: An overview. *J Theor Biol.* 2015, 375: 52–60. doi: 10.1016/j.jtbi.2014.05.029. Epub 2014 May 29. PMID:24880023
- Полетаев А.Б. Иммунофизиология и иммунопатология. М.: МИА, 2008.
- Хаитов Р.М., Игнатова Г.А., Сидорович И.Г. Иммунология. М., Медицина, 2002.
- Полетаев А.Б. Физиологическая иммунология. М.: МИКЛОШ, 2010.
- Ковалев И.Е., Полевая О.Ю. Биохимические основы иммунитета к низкомолекулярным химическим соединениям. М., Наука, 1985.
- Lacroix-Desmazes S., Kaveri S.V., Mouthon L., Ayoub A., Malanchere E., Coutinho A., Kazatchkine M.D. Self-reactive natural autoantibodies in healthy individuals. *J Immunol Methods* 1998; 216: 117–137.
- Зайчик А.Ш., Чурилов Л.П. Общая патофизиология с основами иммунологии. Ст-Петербург: ЭЛБИ; 2008.
- Poletaev A., Osipenko L. General network of natural autoantibodies as Immunological Homunculus (Immunculus). *Autoimmunity Rev* 2003; 2: 264–271.
- Zaichik A.S., Churilov L.P., Utekhin V.J. Autoimmune regulation of genetically determined cell functions in health and disease. *Pathophysiology* 2008; 15: 191–207.
- Penfield W., Rasmussen T. *The Cerebral cortex of man. A clinical study of localization of function.* NY: Macmillan; 1968.
- Богомолец А.А. О физиологии надпочечников: супраренотоксина. *Русский врач*, 1909; 29: 972–978.
- Перельман Л.П. Цитотоксина. *Руководство по патологической физиологии.* Москва: Медицина; 1966; 430–449.
- Генералов И.И., Коротина О.Л., Жерулик С.В., Генералова А.Г., Волкова М.В. Методы определения и виды каталитической активности поликлональных иммуноглобулинов класса А. *Имунопатология, аллергол, инфектол.* 2015; 1: 6–17.

REFERENCES:

- Freitas R.A. Current status of nanomedicine and medical nanorobotics. *J Computational a Theor Nanoscience* 2005; 2: 1–25.
- Zaichik AS, Churilov LP. *Handbook of patochemistry.* St-Petersburg: ELBI Publishers; 2005.
- Kay M.M.B. Generation of senescent cell antigen on old cell initiates IgG binding to a neoantigen. *Cell Mol Biol* 1993; 39: 131–153.
- Poletaev A. The Main Principles of Adaptive Immune System Function: Self-Recognition, Self-Interaction, and Self-Maintenance. In: *Physiologic Autoimmunity and Preventive Medicine* (Edited by Poletaev AB. Sharjah, Oak Park, Bussum: Bentham Science Publishers; 2013: 3–20.
- Churilov L.P. Autoimmune regulation of cell functions anti-genome and autoimmunomics: change of paradigm shift. *Medicina – XXI century* 2008; 13: 10–20.
- Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002; 296: 301–305.
- Tauber A.I. Recoeiving autoimmunity: An overview. *J Theor Biol.* 2015, 375: 52–60. doi: 10.1016/j.jtbi.2014.05.029. Epub 2014 May 29. PMID:24880023
- Poletaev A.B. *Immunophysiology and Immunopathology.* Moscow: MIA Publishers; 2008.
- Khaitov R.M., Ignatova G.A., Sidorovich I.G. *Immunology.* 2nd edition. Moscow: Meditzina Publishers; 2002.
- Poletaev A.B. *Physiological Immunology.* Moscow: Miclosh Publishers; 2010.
- Kovaliov I.E., Polevaya O.Y. *Biochemical grounds of immunity against low-molecular chemical compounds.* Moscow: Nauka Publishers; 1985.
- Lacroix-Desmazes S., Kaveri S.V., Mouthon L., Ayoub A., Malanchere E., Coutinho A., Kazatchkine M.D. Self-reactive natural autoantibodies in healthy individuals. *J Immunol Methods* 1998; 216: 117–137.
- Zaichik A.Sh., Churilov L.P. *General pathophysiology and basics of immunopathology.* St-Petersburg: ELBI Publishers; 2008.
- Poletaev A., Osipenko L. General network of natural autoantibodies as Immunological Homunculus (Immunculus). *Autoimmunity Rev* 2003; 2: 264–271.
- Zaichik A.S., Churilov L.P., Utekhin V.J. Autoimmune regulation of genetically determined cell functions in health and disease. *Pathophysiology* 2008; 15: 191–207.

16. Penfield W., Rasmussen T. The Cerebral cortex of man. A clinical study of localization of function. NY: Macmillan; 1968.
17. Bogomoletz A. A. On the physiology of adrenal glands: the suprarenotoxins. Russkij vrach 1909; 29: 972–978.
18. Perelman L.R. The cytotoxins. Manual in Pathological Physiology. Moscow: Medicina Publishers; 1966; 430–449.
19. Generalov I.I., Korotkina O.L., Zherulik S.V., Generalova A.G., Volkova M.V. Methods of determination and types of catalytic activity of polyclonal immunoglobulins of class A. Immunopathology, Allergology, and Infectology 2015; 1: 6–17.

РЕЗЮМЕ

Наномедицина. Что это? Подразумевает ли этот термин нечто большее, чем околонучный “последний писк” моды, по крайней мере, потенциально? С «классической» точки зрения, задачей наномедицины является создание наноразмерных автономных технических устройств (нанороботов), запрограммированных на выполнение диагностических и/или лечебных манипуляций в живом организме: уничтожения злокачественных клеток, разрушения атеросклеротических бляшек и т.п. Основная пропагандируемая точка зрения (технократическая) на предмет наномедицины представляется спорной, а ее выполнимость вызывает сомнения. И самое главное, возникает вопрос – ЗАЧЕМ разрабатывать и создавать чудеса инженерной мысли – технические наноразмерные устройства для коррекции состояния организма, если они уже придуманы и эффективно используются биологическими системами? Есть ли смысл заново изобретать велосипед, если он уже изобретен и произведен природой, даже если называется по-другому? Не лучше ли вместо изобретения очередных велосипедов, направить основные усилия и средства на понимание принципов функционирования естественных наноразмерных устройств, а также на отработку способов повышения эффективности (оптимизацию) их функционирования в условиях *in vivo*?

Ключевые слова: наномедицина, биомолекулы, аутоантитела, доклиническая диагностика, превентивная коррекция.

ABSTRACT

Nanomedicine: Does this term more than pseudo-scientific “pink of fashion”, at least potentially? From a “classical” point of view, the goal of nanomedicine is the creation of nanoscale autonomous technical devices (nanobots), programmed to perform diagnostic and/or therapeutic manipulation in a living organism: the destruction of malignant cells, destruction of atherosclerotic plaques, and so on. The main advocate is a point of view (technocratic) on the subject of nanomedicine which is controversial, and its feasibility is questionable. Furthermore, most importantly, the question arises – WHY develop and create wonders of engineering – technical nanoscale devices for correction of the condition of the body, if they have already devised and are effectively being used by biological systems? Does it make sense to reinvent the wheel if it has already been invented and produced by nature, even if called differently? Is it not better, instead of inventing another bike, to focus efforts and resources on understanding the principles of functioning of the natural nanodevices, as well as practicing ways to improve efficiency (optimization) of their functioning *in vivo*?

Keywords: Nanomedicine, Biologic molecules, Autoantibodies, Preclinical diagnostic, Preventive correction.

Контакты:

Полетаев А.Б. E-mail: a-b-poletaev@yandex.ru