

Использование аутоиммунологических показателей для оценки результатов остеопатической коррекции: пилотное исследование

А. Ихлеф¹, Ю. П. Потехина^{2,3,*}, Е. С. Трегубова^{1,4}, О. И. Курбатов^{3,5}, А. И. Пухаленко⁶

¹ Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова
191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

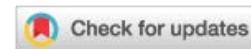
² Приволжский исследовательский медицинский университет
603005, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

³ Институт остеопатии
191024, Санкт-Петербург, ул. Дегтярная, д. 1, лит. А

⁴ Санкт-Петербургский государственный университет
199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

⁵ Научно-практический центр детской психоневрологии
119602, Москва, Мичуринский пр., д. 74

⁶ Медицинский исследовательский центр «Иммункулус»
105187, Москва, Окружной проезд, д. 30А



Введение. Остеопатическая коррекция направлена на устранение соматических дисфункций, которые являются обратимыми структурно-функциональными нарушениями подвижности тканей. Адаптационные механизмы организма подразумевают структурно-функциональные изменения тканей и органов, в чем принимает участие также и иммунная система. Иммунная система — одна из регуляторных систем организма, она поддерживает постоянство его молекулярного состава. Для поддержания гомеостаза организма важен клиренс погибших клеток, внеклеточных образований и контроль за пролиферацией ткани при компенсаторной гипертрофии, апоптозе, некрозе, то есть при изменении количества аутоантигенов, которые помечаются аутоантителами (авто-АТ). Аутоиммунологические показатели еще не были использованы как метод оценки влияния остеопатической коррекции на состояние организма. Настоящее исследование является пилотным и не ставит целью изучение показателей у группы людей с какой-либо конкретной патологией.

Цель исследования — изучение возможности использования аутоиммунологических показателей, отражающих функциональные (ненозологические) изменения, для оценки результатов остеопатической коррекции.

Материалы и методы. Проспективное исследование проводили на базе кафедры остеопатии СЗГМУ им. И. И. Мечникова и Института остеопатии (Санкт-Петербург) в 2020–2021 гг. Были обследованы 10 че-

* Для корреспонденции:

Юлия Павловна Потехина

Адрес: 603005 Нижний Новгород,
пл. Минина и Пожарского, д. 10/1,
Приволжский исследовательский
медицинский университет
E-mail: newtmed@gmail.com

* For correspondence:

Yulia P. Potekhina

Address: Privolzhsky Research Medical University,
bld. 10/1 sq. Minin and Pozharsky,
Nizhny Novgorod, Russia 603005
E-mail: newtmed@gmail.co

Для цитирования: Ихлеф А., Потехина Ю.П., Трегубова Е.С., Курбатов О.И., Пухаленко А.И. Использование аутоиммунологических показателей для оценки результатов остеопатической коррекции: пилотное исследование. Российский остеопатический журнал. 2022; 4: 93–102. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2022-4-93-102>

For citation: Ihleff A., Potekhina Yu. P., Tregubova E. S., Kurbatov O. I., Pukhalenko A. I. The use of autoimmunological parameters to evaluate the results of osteopathic correction: pilot study. Russian Osteopathic Journal. 2022; 4: 93–102. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2022-4-93-102>

ловек молодого и среднего возраста (20–52 лет). Пациентам проводили остеопатическую коррекцию — 2–3 сеанса. Пациентов обследовали по алгоритмам остеопатической диагностики, проводили оценку соотношения титров антител к 24 аутоантigenам различных тканей и органов по методу ЭЛИ-Висцеро-Тест-24 до и после курса остеопатической коррекции.

Результаты. У пациентов статистически значимо повысились относительное содержание ауто-АТ к основному белку соединительной ткани коллагену ($p=0,037$) с медианного значения 6 % (Q1–Q3 2–9 %) до 11 % (Q1–Q3 2–22 %). Остальные аутоиммунологические показатели менялись разнокоррекционно.

Заключение. Вероятно, остеопатическая коррекция запускает процессы перестройки соединительной ткани, которые отражаются в повышении показателей ауто-АТ к коллагену. Изменения других аутоиммунологических показателей требует более детальных исследований на большей выборке.

Ключевые слова: остеопатия, остеопатическая коррекция, аутоантитела, коллаген, ЭЛИ-Висцеро-Тест-24, соматическая дисфункция

Источник финансирования. Исследование не финансировалось каким-либо источником.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила: 25.07.2022

Статья принята в печать: 30.09.2022

Статья опубликована: 31.12.2022

UDC 615.828+616-089-07/616-07

<https://doi.org/10.32885/2220-0975-2022-4-93-102>

© Adam Ikhlef, Yulia P. Potekhina,
Elena S. Tregubova, Oleg I. Kurbatov,
Alexander I. Pukhalenko, 2022

The use of autoimmunological parameters to evaluate the results of osteopathic correction: pilot study

Adam Ikhlef¹, Yulia P. Potekhina^{2,3,*}, Elena S. Tregubova^{1,4}, Oleg I. Kurbatov^{3,5}, Alexander I. Pukhalenko⁶

¹ Mechnikov North-West Medical State University
bld. 41 ul. Kirochnaya, Saint-Petersburg, Russia 191015

² Privilzhsky Research Medical University
bld. 10/1 sq. Minin and Pozharsky, Nizhny Novgorod, Russia 603005

³ Institute of Osteopathy
bld. 1A ul. Degtyarnaya, Saint-Petersburg, Russia 191024

⁴ Saint-Petersburg State University
bld. 7/9 Universitetskaya nab., Saint-Petersburg, Russia 199034

⁵ Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology
bld. 74 Michurinsky pr., Moscow, Russia 119602

⁶ Medical Research Center «Immunculus»
bld. 30A Okruzhnoj proezd, Moscow, Russia 105187

Introduction. Osteopathic correction (OC) is aimed to eliminate somatic dysfunctions, which are reversible structural and functional disorders of tissue mobility. Adaptation mechanisms of the organism imply structural and functional changes in tissues and organs, in which the immune system is also involved. The immune system is one of the body regulatory systems; it maintains the constancy of its molecular composition. To maintain the body's homeostasis, such processes as the dead cells clearance, extracellular formations and tissue proliferation control in compensatory hypertrophy, apoptosis, necrosis (i.e., when the labeled with autoantibodies (auto-AT) autoantigens quantity is changed) has an importance. Autoimmunological indicators have not yet been used as a method of assessing the effect of OC on the body state. This study is a pilot and does not aim to research these indicators in a group of people with any particular pathology.

The aim of the study is to investigate the fundamental possibility of using functional (not nosological) autoimmunological indicators to evaluate the results of osteopathic correction.

Materials and methods. The prospective study was conducted on the basis of the Department of Osteopathy of the Mechnikov NWSMU and the Institute of Osteopathy (Saint-Petersburg) in 2020–2021. 10 young and middle-aged people (20–52 years old) were examined. Patients underwent osteopathic correction in the amount of 2–3 sessions. Patients were examined according to the algorithms of osteopathic diagnostics; the ratio of antibody titers to 24 autoantigens of various body tissues and organs was evaluated using the ELI-Viscero-Test-24 method before and after the OC courses.

Results. The relative content of autoantibodies to the main connective tissue protein collagen significantly ($p=0,037$) increased from a median value of 6% (Q1–Q3 2–9%) to 11% (Q1–Q3 2–22%). The other autoimmunological indicators varied in different directions.

Conclusion. It is likely that OC triggers the processes of connective tissue restructuring, which are reflected in an increase in the indicators of auto-AT to collagen. Changes in other autoimmunological indicators require more detailed studies on a larger sample.

Keywords: osteopathy, osteopathic correction, autoantibodies, collagen, ELI-Viscero-Test-24, somatic dysfunction

Funding. The study was not funded by any source.

Conflict of interest. The authors declare no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

The article was received 25.07.2022

The article was accepted for publication 30.09.2022

The article was published 31.12.2022

Введение

Поддержание гомеостаза в организме связано с механизмами адаптации и компенсации. Адаптация — это способность организма обеспечивать постоянство внутренней среды за счет функциональных и структуральных изменений. Компенсация — это часть процесса адаптации, проявляющегося во время развития патологии. Обычно говорят о компенсации нарушенных функций. Структуральные изменения клеток и тканей являются самым ранним этапом компенсаторных процессов [1] и лежат в основе формирования соматических дисфункций. Эти изменения в большой степени отражаются на архитектонике соединительной ткани, которая, в свою очередь, является основной мишенью воздействия остеопатических техник [2].

Иммунная система — одна из регуляторных систем организма, она поддерживает постоянство его внутренней среды. Борьба с инфекционными патогенами выступает лишь как следствие этой ее основной функции. Все изменения на молекулярном, клеточном, тканевом уровне включают сдвиги антигенного состава организма, что требует вмешательства в эти процессы со стороны иммунной системы [3–5].

Еще больше века назад И. И. Мечников предположил, что иммунитет необходим не только для борьбы с чужеродными антигенами, сколько для поддержания гармонии гомеостатических процессов [6]. Это, в частности, и включает избавление от «неподходящих» по молекулярному профилю организма антигенов в виде возбудителей инфекционных заболеваний. Для поддержания гомеостаза организма немаловажен клиренс погибших клеток, внеклеточных образований и контроль за пролиферацией ткани при компенсаторной гипертрофии, апоптозе, некрозе, то есть при изменении количества аутоантигенов, которые помечаются аутоантителами (авто-АТ) [5, 7–10].

Патофизиологический путь развития заболеваний, в частности хронических, предполагает, что на доклиническом этапе происходят компенсаторные изменения на тканевом уровне. Так, при

утрате функции органа или при постоянном воздействии на него повреждающего фактора развивается компенсаторная гипертрофия, а значит количество аутоантигенов данной ткани растет. Активная пролиферация или же, наоборот, некроз и апоптоз и последующий иммунный клиренс ведут к изменению титров ауто-АТ, которые являются сигнальными посредниками для клеток иммунной системы при осуществлении клиренса.

Хорошо изучены ауто-АТ в качестве биомаркеров-предикторов некоторых аутоиммунных заболеваний [5]. За счет компенсаторно-приспособительных реакций организма в длительную до-клиническую фазу аутоиммунных заболеваний изменение титра ауто-АТ происходит еще до начала значимых клинических проявлений патологического процесса, и иногда эти изменения происходят за годы до появления клинических проявлений заболевания [11].

Показано, что изменения в ауто-АТ к циклическому цитруллинированному пептиду наблюдали у пациентов с ревматоидным артритом даже при серонегативных результатах по ревматоидному фактору [12]. Также известно, что ауто-АТ к тканям миокарда являются независимым предиктором у здоровых пациентов, генетически предрасположенных к дилатационной кардиомиопатии [13]. В половине случаев эндокринной офтальмопатии Грейвса возможно использовать оценку антител к тиреотропному гормону как прогностический маркер степени тяжести заболевания [14]. Быстрое повышение значений ауто-АТ против инсулина, глутаматдекарбоксилазы и к антигенам островковых клеток поджелудочной железы у детей в препубертатном возрасте строго предсказывает развитие сахарного диабета 1-го типа [15].

Взаимодействие «клетка–клетка» и «клетка–внеклеточный матрикс» (ВКМ) определяет морфогенез, путь миграции клеток, развитие или потерю тканеспецифичных функций, что имеет первоочередное значение при компенсации и адаптации ткани к патогенным факторам [16]. Помимо этого, эти процессы влекут за собой изменение гомеостаза, способствуют развитию иммунных заболеваний и опухолевых новообразований [17, 18].

Так как изменение структуры ВКМ проявляется в процессах компенсаторной гипертрофии и гиперплазии, можно предположить, что далее произойдет изменение титра ауто-АТ к компонентам ВКМ, что необходимо для поддержки молекулярного гомеостаза путем иммунного клиренса [19].

Задачей остеопатической коррекции является устранение соматических дисфункций с помощью мануальных техник [20]. При этом результат остеопатического лечения проявляется на функциональном уровне и может быть зарегистрирован разными методами диагностики [21].

Вопрос превентивного подхода к лечению заболеваний предполагает в первую очередь проведение донозологической диагностики и функциональной оценки организма, которая, в том числе, может включать и выявление морфологических изменений в тканях. Процессы адаптации и компенсации, сопровождающиеся изменениями ВКМ, необходимыми для регуляции структуральных трансформаций клеток и тканей, могут отражаться в профиле ауто-АТ человека. Однако данных об использовании профиля ауто-АТ для изучения влияния остеопатической коррекции на функциональное состояние органов и систем в доступной литературе не найдено.

Цель исследования — изучение возможности использования аутоиммунологических показателей для оценки результатов остеопатической коррекции.

Материалы и методы

Тип исследования: проспективное.

Место проведения и продолжительность исследования. Исследование проводили на базе кафедры остеопатии СЗГМУ им И.И. Мечникова и Института остеопатии (Санкт-Петербург) с ноября 2020 г. по апрель 2021 г.

Характеристика участников. Случайным образом отобранные 10 пациентов 20–52 лет (медиана — 32 года), 7 мужчин и 3 женщины.

Критерии включения: люди молодого и среднего возраста (20–55 лет); условно-здоровые (в анамнезе только соматические дисфункции) или с хроническими заболеваниями в стадии компенсации.

Критерии невключения: противопоказания для остеопатической коррекции; прием иммуно-депрессантов и иммуномодуляторов; прием гормональных препаратов; наличие аутоиммунных заболеваний; онкологические заболевания; ВИЧ-инфекция; острые заболевания, перенесенные в течение последних 4 нед; беременность.

Критерии исключения: неявка на повторное обследование; острое заболевание перед повторным обследованием; наступление беременности во время курса коррекции.

Описание медицинского вмешательства. Проводили остеопатическую диагностику согласно утвержденному протоколу [22] и остеопатическую коррекцию в количестве 2–3 сеанса с интервалом 10–14 дней. Остеопатическая коррекция носила индивидуальный характер, выбор техник зависел от остеопатического статуса пациента.

До и после курса остеопатической коррекции пациентам проводили забор венозной крови для оценки аутоиммунограмм.

ЭЛИ-Висцеро-Тест 24. Система ЭЛИ-тестов (от англ. Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA) была разработана А. Б. Полетаевым для оценки состояния репродуктивной системы у женщин, пострадавших от последствий чернобыльской катастрофы. В названии используемого теста число обозначает 24 аутоантогена, входящие в панель исследования.

Особенность теста заключается не в оценке количественных показателей титров ауто-АТ, что обычно актуально для диагностики аутоиммунных заболеваний, а в относительном анализе средней иммунной реактивности (СИР), которая индивидуальна у каждого пациента.

Антигенные маркеры, используемые в тесте:

- ds-DNA — ДНК, антигенный компонент любых типов клеток;
- b2-гликопротеин I — основной фосфолипидсвязывающий белок плазмы крови;
- Fc-Ig — фрагмент молекул иммуноглобулинов;
- CoM — мембранный антиген миокардиоцитов;
- коллаген — коллаген II типа, основной белок внеклеточного матрикса;
- b1-Адренорецепторы — кардиальная изоформа адренорецепторов;
- TrM — мембранный антиген тромбоцитов;
- ANCA — цитоплазматический антиген клеток эндотелия сосудов;
- KiS — цитоплазматический антиген клеток клубочков почек;
- LuMt — мембранный антиген клеток эндотелия альвеол;
- LuS — цитоплазматический антиген клеток эндотелия альвеол;
- GaM — мембранный антиген клеток стенки желудка;
- ItM — мембранный антиген клеток стенки тонкой кишки;
- HeS — цитоплазматический антиген гепатоцитов;
- HMMP — мембранный антиген митохондрий гепатоцитов;
- инсулин;
- инсулиновые рецепторы;
- тиреоглобулин;
- рецепторы ТТГ — рецепторы к тиреотропному гормону;
- AdrM-D/C — мембранный антиген клеток мозгового вещества надпочечников;
- Spr — мембранный антиген, общий для клеток простаты и сперматозоидов;
- белок S100 — большая группа белков, связывающих кальций и обеспечивающих жизнедеятельность клетки;
- GFAP — специфический белок филаментов астроцитов;
- ОБМ — специфический белок миелиновых оболочек аксонов.

Результаты теста выражаются в относительных показателях от –100 до 100. Эти числа отражают процентное отклонение от СИР, норма составляет от –15 до 10. Мажорные (положительные) аномальные значения свидетельствуют о патологическом или адаптационном процессе, который происходит в ткани в данный момент, отрицательные значения — либо о недавно угасшем патологическом процессе, либо о массивном распаде ткани, что может наблюдаться, например, при раке или туберкулезе.

Данный метод также позволяет оценить СИР, которая отражает активность иммунной системы конкретного пациента. Получается путем усреднения отклонений всех исследуемых параметров сыворотки пациента от значений контрольной сыворотки на «ЭЛИ-Тест». Его минорные значения свидетельствуют о наличии иммуносупрессии, а мажорные — об общей иммунной активации.

Для измеримого изменения в аутоиммунограммах необходимо соблюсти интервал 3–6 нед после терапевтического воздействия. В данном исследовании повторный забор материала проводили через 4–6 нед после последнего сеанса остеопатической коррекции.

Статистическая обработка. Данные были обработаны в программе Statistica (Dell, США). Использовали непараметрические методы для парного сравнения — критерий Вилкоксона, данные представляли в виде медианы, 25–75 квартилей (Q1–Q3). Различия в группах считали значимыми при $p<0,05$.

Этическая экспертиза. Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией (принята в июне 1964 г., пересмотрена в октябре 2013 г.) на условиях добровольного информированного согласия, одобренного этическим комитетом Института остеопатии (Санкт-Петербург).

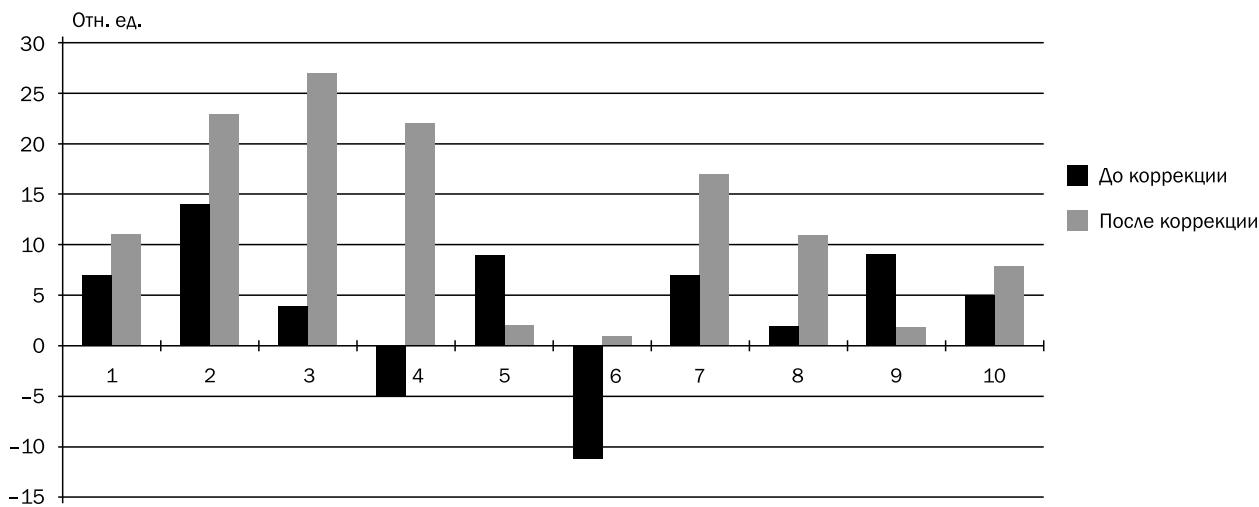
Результаты и обсуждение

Основные показатели, за исключением ауто-АТ к коллагену, после курса остеопатической коррекции менялись разнонаправленно у разных участников исследования, и никаких закономерностей или хотя бы тенденций выявить не удалось.

Начальные показатели ауто-АТ к основному белку соединительной ткани — коллагену выходили за пределы нормы только у одного пациента, что означает отсутствие иммунного процесса в соединительной ткани у основной массы обследуемых. После курса остеопатической коррекции относительное содержание ауто-АТ к коллагену статистически значимо повысились ($p=0,037$) с медианного значения 6% (Q1–Q3 2–9%) до 11% (Q1–Q3 2–22%), рисунок. В 6 из 8 случаев, в частности у пациента с уже аномальными показателями, увеличение показателя превысило границу нормы, что говорит о недавно и/или на данный момент протекающей иммунной реакции с учетом интервала наблюдения 5 нед после курса лечения.

Обсуждение. Основные клетки соединительной ткани — фибробласты обладают механочувствительностью, необходимой для перестройки ВКМ вследствие воздействия, которое испытывает организм. Она, во-первых, обусловлена механизмом механотрансдукции, то есть процессом трансформации механического сигнала в биохимический: через белки-интегрины натяжение от волокон коллагена и фибронектина передается на цитоскелет и скелет ядра, участвуя в регуляции процесса роста и развития клетки и ткани [23–25].

Во-вторых, чувствительность клеток соединительной ткани обусловлена пьезоэлектрическим эффектом, который создается при воздействии на волокна коллагена. При введении волокон в компрессию возникающий пьезоэлектрический эффект провоцирует фибробласты продуцировать больше коллагена [26–28]. Считается, что основной мишенью воздействия остеопатических техник является именно соединительная ткань за счет механочувствительности фибробластов [2, 29]. Еще один механизм, отвечающий за перестройку ВКМ, описан так: если механическое воздействие приводит к растяжению коллагена на 3–8% в течение короткого времени, то происходит разрыв швивок между отдельными волокнами, активируется клиренс, и титр ауто-АТ также повышается — как следствие процесса иммунного клиренса. Если же во время курса коррекции происходит про-



Относительное содержание аутоантител к коллагену до и после курса остеопатической коррекции
(номера обследуемых присваивали в порядке их включения в исследование)

The relative content of auto-AT to collagen before and after the course of osteopathic correction

лонгированное (в течение нескольких сеансов) растяжение волокон на 1–1,5 %, то изменения в архитектонике ВКМ продолжаются [30].

Изменение архитектоники соединительной ткани после остеопатической коррекции было описано как гипотеза, основываясь на косвенных показателях, либо было подтверждено экспериментами *in vitro*. Данная работа впервые продемонстрировала, что остеопатическая коррекция включает механизмы ремоделирования, запускает перестройку соединительной ткани, что приводит к увеличению аутоантител данной ткани.

Нежелательных явлений во время исследования отмечено не было.

Ограничения. Исследование проведено на выборке небольшого размера. Кроме того, с учётом довольно значительного промежутка времени между проведенными обследованиями, нельзя исключать влияние некоторых экзогенных и эндогенных факторов, например стресса. В связи с этим целесообразно продолжить исследование в данном направлении на большей выборке с большим количеством обследований, равномерно распределённых на протяжении периода наблюдения.

Заключение

В результате исследования было выявлено статистически значимое повышение относительного содержания аутоантител к основному белку соединительной ткани коллагену ($p=0,037$) после курса остеопатической коррекции. Предположительно данные изменения связаны с ремоделированием соединительной ткани, которое может запускать остеопатическая коррекция. Возможно, иммунная система производит клиренс волокон коллагена, требующих перестройки, что вызывает увеличение относительных показателей аутоантител к коллагену. На основании полученных результатов можно предположить, что одной из точек приложения остеопатической коррекции является соединительная ткань.

Для более глубокого изучения этого вопроса, а также для оценки изменений других аутоиммунологических показателей требуется расширенные обследования однородных по определенным нозологическим формам групп пациентов и увеличение числа наблюдаемых в основной и контрольной группах.

Вклад авторов:

А. Ихлеф — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка данных, анализ литературы, написание текста, представление рисунков
Ю. П. Потехина — структурирование, обсуждение, редактирование
Е. С. Трегубова — структурирование, обсуждение, редактирование
О. И. Курбатов — сбор данных, обсуждение
А. И. Пухаленко — сбор данных, обсуждение

Authors' contributions:

Adam Ikhlef — research concept and design, data collection and processing, literature analysis, text writing, presentation of figures
Yulia P. Potekhina — structuring, discussion, editing
Elena S. Tregubova — structuring, discussion, editing
Oleg I. Kurbatov — data collection, discussion
Alexander I. Pukhalenko — data collection, discussion

Литература/References

1. Аруин Л.И., Бабаева А.Г., Гельфанд В.Б., Глумова В.А., Ефимов Е.А., Зотиков Е.А., Туманов В.П. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. М.: Медицина; 1987; 448 с.
[Aruin L.I., Babaeva A.G., Gel'fand V.B., Glumova V.A., Efimov E.A., Zotikov E.A., Tumanov V.P. Structural bases of adaptation and compensation of disturbed functions. M.: Medicine; 1987; 448 p. (in russ.)].
2. Потехина Ю.П., Трегубова Е.С., Мохов Д.Е. Феномен соматической дисфункции и механизмы действия остеопатического лечения. Мед. вестн. Северного Кавказа. 2020; 15 (1): 145–152.
[Potekhina Yu.P., Tregubova E.S., Mokhov D.E. The phenomenon of somatic dysfunction and the mechanisms of osteopathic treatment. Med. News North Caucasus. 2020; 15 (1): 145–152 (in russ.)]. <https://doi.org/10.14300/mnnc.2020.15036>
3. Poletaev A.B. The main principles of adaptive immune system function: self-recognition, self-interaction, and self-maintenance // In: Physiologic Autoimmunity and Preventive Medicine / Ed. A.B. Poletaev. Bentham Science; 2013: 3–20. <https://doi.org/10.2174/9781608057245130101>
4. Полетаев А.Б. Аутоантитела к инсулиновым рецепторам как биомаркеры-предвестники сахарного диабета 2-го типа. Terra Medica. 2013; 1 (71): 22–26.
[Poletaev A.B. Antibodies to insulin receptors as a biomarker of the precursor of diabetes mellitus type 2. Terra Medica. 2013; 1 (71): 22–26 (in russ.)].
5. Elkron K., Casali P. Nature and functions of autoantibodies. Nature clin. Pract. Rheumatol. 2008; 4 (9): 491–498. <https://doi.org/10.1038/ncprheum0895>
6. Metchnikoff E., Mečnikov I. The evolutionary biology papers of Elie Metchnikoff. Springer Science & Business Media; 2000; 212 p.
7. Полетаев А.Б. Физиологическая иммунология (естественные аутоантитела и проблемы наномедицины). М.: Миклош; 2010; 218 с.
[Poletaev A.B. Physiological immunology (natural autoantibodies and problems of nanomedicine). M.: Miklosh; 2010; 218 p. (in russ.)].
8. Зайчик А.М., Полетаев А.Б., Чурилов Л.П. Естественные аутоантитела, иммунологические теории и превентивная медицина. Вестн. СПбГУ. Медицина. 2013; (2): 3–16.
[Zaichik A.M., Poletaev A.B., Churilov L.P. Natural autoantibodies, immunological theories and preventive medicine. Vestn. Saint-Petersburg University. Medicine. 2013; (2): 3–16 (in russ.)].
9. Poletaev A., Osipenko L. General network of natural autoantibodies as immunological homunculus (Immunculus). Autoimmun. Rev. 2003; 2 (5): 264–271. [https://doi.org/10.1016/S1568-9972\(03\)00033-8](https://doi.org/10.1016/S1568-9972(03)00033-8)
10. Poletaev A.B., Stepanyuk V.L., Gershwin M.E. Integrating immunity: the immunculus and self-reactivity. J. Autoimmun. 2008; 30 (1–2): 68–73. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2007.11.012>
11. Bizzaro N. Autoantibodies as predictors of disease: the clinical and experimental evidence. Autoimmun. Rev. 2007; 6 (6): 325–333. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2007.01.006>
12. Agrawal S., Misra R., Aggarwal A. Autoantibodies in rheumatoid arthritis: association with severity of disease in established RA. Clin. Rheumatol. 2007; 26 (2): 201–204. <https://doi.org/10.1007/s10067-006-0275-5>

13. Caforio A.L., Mahon N.G., Baig M.K., Tona F., Murphy R.T., Elliott P.M., McKenna W.J. Prospective familial assessment in dilated cardiomyopathy: cardiac autoantibodies predict disease development in asymptomatic relatives. *Circulation*. 2007; 115 (1): 76–83. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.641472>
14. Eckstein A.K., Plicht M., Lax H., Neuhäuser M., Mann K., Lederbogen S., Heckmann C., Esser J., Morgenthaler N.G. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J. clin. Endocr. Metab.* 2006; 91 (9): 3464–3470. <https://doi.org/10.1210/jc.2005-2813>
15. Parikka V., Näntö-Salonen K., Saarinen M., Simell T., Ilonen J., Hyöty H., Veijola R., Knip M., Simell O. Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk. *Diabetologia*. 2012; 55 (7): 1926–1936. <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2523-3>
16. Werb Z. ECM and cell surface proteolysis: regulating cellular ecology. *Cell*. 1997; 91 (4): 439–442. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80429-8](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80429-8)
17. Lukashev M.E., Werb Z. ECM signalling: orchestrating cell behaviour and misbehaviour. *Trends cell Biol.* 1998; 8 (11): 437–441. [https://doi.org/10.1016/S0962-8924\(98\)01362-2](https://doi.org/10.1016/S0962-8924(98)01362-2)
18. Varner J.A., Cheresh D.A. Integrins and cancer. *Curr. Opin. cell Biol.* 1996; 8 (5): 724–730. [https://doi.org/10.1016/S0955-0674\(96\)80115-3](https://doi.org/10.1016/S0955-0674(96)80115-3)
19. Poletaev A.B., Churilov L.P., Stroev Yu.I., Agarov M.M. Immunophysiology versus immunopathology: Natural autoimmunity in human health and disease. *Pathophysiology*. 2012; 19 (3): 221–231. <https://doi.org/10.1016/j.pathophys.2012.07.003>
20. Мохов Д.Е., Трегубова Е.С., Белаш В.О., Юшманов И.Г. Современный взгляд на методологию остеопатии. Мануал. терп. 2014; 4 (56): 59–65.
[Mokhov D.E., Tregubova E.S., Belash V.O., Yushmanov I.G. A modern view of the osteopathy methodology. Manual Ther. J. 2014; 4 (56): 59–65 (in russ.)].
21. Малиновский Е.Л., Новосельцев С.В., Ивашкевич Л.А. Модели адаптивной реакции организма при проведении остеопатического лечения. Обзор методов и возможностей. *Российский остеопатический журнал*. 2011; 1–2: 117–129.
[Malinovsky E.L., Novoseltsev S.V., Ivashkevich L.A. Models of organism's adaptive reactions to the osteopathic treatment. Overview of methods and possibilities. *Russian Osteopathic Journal*. 2011; 1–2: 117–129 (in russ.)].
22. Мохов Д.Е., Аптекарь И.А., Белаш В.О., Литвинов И.А., Могельницкий А.С., Потехина Ю.П., Тарасов Н.А., Тарасова В.В., Трегубова Е.С., Устинов А.В. Основы остеопатии: Учеб. для ординаторов. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2020; 400 с.
[Mokhov D.E., Aptekar I.A., Belash V.O., Litvinov I.A., Mogelnitsky A.S., Potekhina Yu.P., Tarasov N.A., Tarasova V.V., Tregubova E.S., Ustinov A.V. The basics of osteopathy: A textbook for residents. M.: GEOTAR-Media; 2020; 400 p. (in russ.)].
23. Chen C.S., Mrksigh M., Huang S., Whitesides G.M., Ingber D.E. Geometric control of cell life and death. *Science*. 1997; 276 (5317): 1425–1428. <https://doi.org/10.1126/science.276.5317.1425>
24. Ingber D.E. Cellular basis of mechanotransduction. *Biologic. Bull.* 1998; 194 (3): 323–327. <https://doi.org/10.2307/1543102>
25. Wang N., Tytell J.D., Ingber D.E. Mechanotransduction at a distance: mechanically coupling the extracellular matrix with the nucleus. *Nature Rev. molec. cell Biol.* 2009; 10 (1): 75–82. <https://doi.org/10.1038/nrm2594>
26. McGaw W.T. The effect of tension on collagen remodelling by fibroblasts: a stereological ultrastructural study. *Connect. Tiss. Res.* 1986; 14 (3): 229–235. <https://doi.org/10.3109/03008208609014263>
27. Langevin H.M., Sherman K.J. Pathophysiological model for chronic low back pain integrating connective tissue and nervous system mechanisms. *Med. Hypotheses*. 2007; 68 (1): 74–80. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.06.033>
28. Аптекарь И.А., Костоломова Е.Г., Суховей Ю.Г. Изменение функциональной активности фибробластов в процессе моделирования компрессии, гиперкарпии и гипоксии. *Российский остеопатический журнал*. 2019; 1–2: 72–84.
[Aptekar I.A., Kostolomova E.G., Sukhovey Y.G. Change in the functional activity of fibroblasts in the process of modelling of compression, hypercapnia and hypoxia. *Russian Osteopathic Journal*. 2019; 1–2: 72–84 (in russ.)]. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2019-1-2-72>
29. Потехина Ю.П. Роль соединительной ткани в организме. *Российский остеопатический журнал*. 2015; 3–4: 92–104.
[Potekhina Yu.P. Role of Connective Tissue in the Body. *Russian Osteopathic Journal*. 2015; 3–4: 92–104 (in russ.)]. <https://doi.org/10.32885/2220-0975-2015-3-4-92-104>
30. Schleip R. Fascial plasticity – a new neurobiological explanation: Part 1. *J. Bodywork movement Ther.* 2003; 7 (1): 11–19. [https://doi.org/10.1016/S1360-8592\(02\)00067-0](https://doi.org/10.1016/S1360-8592(02)00067-0)

Сведения об авторах:

Адам Ихлеф, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, ординатор
ORCID ID: 0000-0001-8895-6899

Information about authors:

Adam Ihleff,
Mechnikov North-West State Medical University,
resident
ORCID ID: 0000-0001-8895-6899

Юлия Павловна Потехина, докт. мед. наук, профессор, Приволжский исследовательский медицинский университет, профессор кафедры нормальной физиологии им. Н. Ю. Беленкова; Институт остеопатии (Санкт-Петербург), заместитель директора по научно-методической работе
eLibrary SPIN: 8160-4052
ORCID ID: 0000-0001-8674-5633
Scopus Author ID: 55318321700

Елена Сергеевна Трегубова, докт. мед. наук, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, профессор кафедры остеопатии; Санкт-Петербургский государственный университет, профессор Института остеопатии
eLibrary SPIN: 2508-8024
ORCID ID: 0000-0003-2986-7698
Researcher ID I-3884-2015
Scopus Author ID: 7801407959

Олег Игоревич Курбатов, Институт остеопатии (Санкт-Петербург), старший преподаватель; Научно-практический центр детской психоневрологии (Москва), врач-остеопат, мануальный терапевт
ORCID: 0000-0001-5684-9124

Александр Игоревич Пухаленко, Медицинский исследовательский центр «Иммункулус» (Москва), заместитель генерального директора по науке и производству
ORCID ID: 0000-0002-8963-6376

Yulia P. Potekhina, Dr. Sci. (Med.), professor, Privolzhsky Research Medical University, professor at the N.Yu. Belenkov Department of Normal Physiology; Institute of Osteopathy (Saint-Petersburg), Deputy Director for Scientific and Methodological Work eLibrary SPIN: 8160-4052
ORCID ID: 0000-0001-8674-5633
Scopus Author ID: 55318321700

Elena S. Tregubova, Dr. Sci. (Med.), Mechnikov North-West State Medical University, Professor at the Osteopathy Department; Saint-Petersburg State University, Professor of the Institute of Osteopathy eLibrary SPIN: 2508-8024
ORCID ID: 0000-0003-2986-7698
Researcher ID I-3884-2015
Scopus Author ID: 7801407959

Oleg I. Kurbatov, Institute of Osteopathy (Saint-Petersburg), senior lecturer; Scientific and Practical Center for Pediatric Psychoneurology (Moscow), manual therapist, osteopathic physician
ORCID: 0000-0001-5684-9124

Alexander I. Pukhalenko, Medical research center «Immunculus» (Moscow), Deputy General Director for Science and Production
ORCID ID: 0000-0002-8963-6376