

КИТ ВУДФОРД

ДЬЯВОЛ В МОЛОКЕ

БОЛЕЗНЬ, ЗДОРОВЬЕ И ПОЛИТИКА
МОЛОКО А1 И А2

КИТ ВУДФОРД

ДЬЯВОЛ В МОЛОКЕ

**Болезнь, здоровье и политика
Молоко А1 и А2**

Перевод с английского Марка Дадяна

Москва
Издательство РАМН
2018

УДК 577+637+612.3
ББК 28.707
В88

Издано с разрешения Craig Potton Publishing.

В88 Вудфорд, Кит

Дьявол в молоке. Болезнь, здоровье и политика. Молоко А1 и А2 / Кит Вудфорд; пер. с англ. М. Дадяна. — М.: Издательство РАМН, 2018. — 320 с.

ISBN 978-5-7901-0196-0

Профессор Линкольнского университета Новой Зеландии Кит Вудфорд назвал «дьяволом в молоке» фрагмент из семи аминокислот, образующийся в процессе переваривания молока или молочных продуктов, — бета-казоморфин-7. Он обладает опиоидными и окислительными свойствами и может негативно влиять на здоровье и самочувствие и взрослых, и детей. В книге рассмотрены доказательства связи бета-казоморфина-7 с непереносимостью молока, развитием сердечно-сосудистых заболеваний, диабета, течением аутизма, шизофрении и других заболеваний.

Первая часть книги была издана в 2007 г. и стала бестселлером в Новой Зеландии, Австралии и США. Вторая часть книги написана в 2017 г. специально для российского издания.

Для врачей различных специальностей и широкого круга читателей.

Первая публикация Craig Potton Publishing, 2007
98 Vickerman Street, PO Box 555, Nelson,
New Zealand www.craigpotton.co.nz

© Кит Вудфорд, 2007
© Перевод. Марк Далян, 2017
© Издательство РАМН, 2018

DEVIL IN THE MILK

Illness, health and politics
A1 and A2 milk

KEITH WOODFORD

craig potton publishing

Уважаемый читатель!

«Мы есть то, что мы едим», – это слова Гиппократов, которые сегодня уже стали символом здорового образа жизни и правильного питания.

Молоко и молочные продукты – важная часть диеты современного человека. Однако огромное количество мифов о молоке, а также реальные проблемы, связанные с непереносимостью молока и другими возможными патологиями, вносят свои коррективы. Очень часто эти коррективы не в пользу этого удивительного и необходимого человеку продукта.

Перед вами книга, которая будет интересна и специалисту, и простому человеку, заботящемуся о своем здоровье и здоровье близких. Для специалистов (врачей различных специальностей, физиологов, биологов) данные о влиянии бета-казоморфина-7 на здоровье человека подкреплены ссылками на источники литературы. В то же время книга написана доступным языком и не вызовет затруднений у неспециалистов. Повествование ведется в постоянном диалоге с оппонентами, что делает материал более объективным и обоснованным. Рассказ об открытиях и мировой статистике, политике крупных молочных гигантов, лоббировании их интересов и влиянии на изучение вопросов, связанных с молоком А2, вообще читается как захватывающее приключение или детективная история.

Книга «Дьявол в молоке» состоит из двух частей и послесловия научного редактора – профессора В.А. Дубынина. Первая часть была написана в 2007 году и, выдержав два издания, стала бестселлером в Новой Зеландии, Австралии и США. Вторая часть книги была написана специально для российского издания – в ней рассказ о молоке А2, научных открытиях и клинических испытаниях заканчивается 2017 годом.

В 2017 году произошли события, которые изменили всю историю борьбы австралийской компании «a2 Milk» за потребителя и право на существование. Правда восторжествовала. Такие молочные гиганты, как «Фонтерра» и «Нестле», начали производство продуктов А2.

Обращение к читателям

Компания «А2 Молоко» (Россия) уверена, что пройдет время (может быть даже несколько десятков лет), и все молоко и молочные продукты будут А2, и мы все будем наслаждаться вкусом и пользой, созданными самой природой.

Сергей Сонкин,
Директор по развитию
ООО «А2 Молоко»

От автора

При первом упоминании ученых, сыгравших важную роль в изучении истории «молочного дьявола», когда известно звание или степень исследователя (профессор или доктор), я указываю их наряду с полным именем и фамилией. Однако в ряде случаев из публикации не ясны ни звание, ни степень, ни даже имя автора статьи. Большинство ученых-медиков имеют степень доктора философии (или европейский эквивалент этой степени), но у исследователей могут быть и другие степени, не включающие определение «доктор». Заведомо приношу извинения, если в книге встречаются ошибки в указании научной степени. В ряде случаев ошибки возможны и при написании имен и фамилий, в частности, при использовании в разных публикациях англоязычной и неанглоязычной форм написания имен ученых из неанглоязычных стран. Если имя ученого встречается на протяжении одной главы несколько раз, то в целях краткости приводится только его фамилия.

Содержание

Обращение к читателям	4
От автора.....	6
Список сокращений.....	9
Благодарность.....	10
Пролог	11

Часть 1

Введение	15
Глава 1. Начало	21
Глава 2. Молоко и казоморфины.....	43
Глава 3. Популяционные исследования сердечно-сосудистых заболеваний.....	59
Глава 4. Исследования механизма сердечно-сосудистых заболеваний.....	84
Глава 5. Популяционные исследования диабета 1-го типа.....	99
Глава 6. Диабет, грызуны и научные секреты.....	112
Глава 7. Научные представления о диабете 1-го типа.....	133
Глава 8. Аутизм и шизофрения	140
Глава 9. Аллергии, непереносимость и аутоиммунные заболевания.....	158
Глава 10. Разведение коров А2.....	177
Глава 11. «Безопасность» продуктов питания	188
Глава 12. Бизнес и битвы: молоко А2 на рынке.....	203
Глава 13. Подводя итоги.....	226

Часть 2

Введение	237
Глава 14. Развитие отрасли	240

Глава 15. Свидетельства из России.....	252
Глава 16. Непереносимость молока.....	261
Глава 17. Хронические заболевания	271
Глава 18. Путь в будущее.....	279
Библиография.....	281

Приложения

Приложение 1. Принципы медицинского исследования.....	297
Приложение 2. Меморандум о «Корпорации А2» (<i>Дж. Хилл</i>)	305
Приложение 3. Бета-казеины А1 и А2 в молоке и здоровье человека (<i>Б. Свинберн</i>)	311
Об авторе	313
Послесловие научного редактора	314

Список сокращений

- БКБГ – безказеиновая и безглютенная диета
- БСА – бычий сывороточный альбумин
- ВКМ7 – бета-казоморфин-7
- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ГД7 – глиадорфин
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- ДПП4 – дипептидилпептидаза-4
- ЕАБПП – Европейское агентство по безопасности продуктов питания
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИБС – ишемическая болезнь сердца
- ИЛ-4 – интерлейкин-4
- КЭ – капиллярный электрофорез
- ЛПВП – липопротеины высокой плотности
- ЛПНП – липопротеины низкой плотности
- МПО – миелопероксидаза
- НЗУКПП – Новозеландское управление по контролю качества продуктов питания
- НИИМЖ – Новозеландский научно-исследовательский институт молочного животноводства
- НЯК – неспецифический язвенный колит
- ПИД – исследование «Питание и диабет»
- СВДС – синдром внезапной детской смерти
- ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания
- УВТ – ультравысокотемпературный метод
- MAP – *Mycobacterium avium paratuberculosis*
- NZ\$ – новозеландский доллар (по курсу на 26 апреля 2018 г. равен 0,7 долл. США)

Благодарность

Подбор материалов и труд над текстом книги, занявший около трех лет (в основном в ночное время и по выходным) был, по правде говоря, одиноким занятием. Я тем более благодарен моей семье, и в особенности жене Аннет, за то, что мои близкие мирились с моим образом жизни. В сложное время именно им я поверял свои мысли о книге.

Особую помощь в определении круга моего научного чтения оказал мне доктор Эндрю Кларк. Я всегда восхищался тем, как Эндрю сочетает преданность «делу молока A2» с вдумчивостью исследователя, совершенно уверенного в том, что любые аргументы нуждаются в подтверждении фактами.

Майк Брэдсток выступил редактором книги. Его научная эрудиция и способность к критическому чтению бесценны. Кроме того, Майк внес в текст ценную стилистическую правку.

Джулиан Бейтсон и Дон Кэмерон читали ранние варианты текста и помогли мне удостовериться в том, что эта сложная, многосоставная история держится на едином стержне.

Робби Бэртон и его коллеги в издательстве «Крейг Поттон Пабблишинг» проявили энтузиазм и высокие профессиональные качества. Для издания такой книги требуется отважный издатель. Издательство «Крейг Поттон Пабблишинг» привержено принципу публикации трудов, которые представляются значимыми.

Разумеется, книга не была бы написана без выдающихся трудов многих ученых, которые совершили открытия, ставшие основой книги. С некоторыми из них я знаком лично или состоял в переписке, других я знаю только по публикациям.

Хотелось бы надеяться, что в моей книге нет серьезных ошибок. Но наука редко избавлена от погрешностей. Научное знание часто развивается благодаря опровержению теорий, которые давно признаны устоявшимися и верными. Если в моей книге встречаются ошибки, то я всецело принимаю за них ответственность.

Пролог

В книге, которая представлена читателю, повествуется о воздействии на здоровье человека крошечного протеинового фрагмента, именуемого бета-казоморфином-7 или, сокращенно, БКМ7.

БКМ7, бесспорно, представляет собой мощный опиоид и, следовательно, наркотик. Кроме того, он относится к числу оксидантов. Он образуется при переваривании конкретного белка, содержащегося в молоке некоторых коров. Название этого молочного белка – бета-казеин А1.

БКМ7, выделяющийся при расщеплении бета-казеина А1, выступает патогенным фактором при ряде заболеваний, включая сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), диабет 1-го типа и аутизм. Появляется все больше свидетельств о связи БКМ7 с непереносимостью коровьего молока и рядом аутоиммунных заболеваний. То есть, если говорить метафорами, мы имеем дело с «молочным дьяволом».

Повесть о «молочном дьяволе» опирается более чем на сотню научных статей, опубликованных в международных журналах, а также на документацию компаний, занимающихся маркетингом молока и молочных продуктов. Это первая обобщающая публикация по данному вопросу.

Есть все основания полагать, что «молочный дьявол» содержится только в молоке коров европейских пород, причем только части этих животных. От него избавлены азиатские и африканские породы (если только у них нет скрытой европейской родословной). Также избавлены и козы. А ещё (за малыми и удивительными оговорками) от него свободно молоко человека.

Никто, глядя на корову, не скажет, есть ли в ее молоке «молочный дьявол». Для этих целей применяют методики генотипирования животных и тестирования молока. Фермеры, в свою очередь, могут разводить коров, молоко которых свободно от проблематичного белка, посредством использования прошедших специализированные тесты быков и семени.

Каждый, кто покупает обычное молоко в магазине, может не сомневаться в том, что купленный пакет содержит молоко от разных

коров и, следовательно, большое количество бета-казеина А1. Однако уровень этого белка варьирует между странами и даже регионами. Например, в Австралии, Новой Зеландии, Финляндии, США и Великобритании в молоке содержание этого белка высокое. А в молоке, продаваемом в Исландии, Франции или, к примеру, на острове Гернси, уровень бета-казеина А1 гораздо ниже.

Нам не нужно отказываться от молока, чтобы избежать встречи с «молочным дьяволом». Но человеку следует пить молоко от таких коров, которые прошли тестирование и подтвержденным образом свободны от так называемого варианта А1 (или «аллели») гена бета-казеина. Молоко, не имеющее бета-казеина А1, называется молоком А2. До того, как много лет назад некоторые породы европейских коров подверглись естественной мутации, все молоко было молоком А2.

Молоко А2 доступно более чем в 1000 супермаркетах и магазинах Австралии, хотя его узнаваемость на рынке невысока. Его продают и в ограниченном числе магазинов в Новой Зеландии. В 2007 г. его впервые начали распространять в семи штатах Среднего Запада США. Причины, по которым молоко А2 до сих пор не получило широкую известность, составляют важную часть нашего рассказа.

На протяжении всей книги я часто пишу о молоке А1. Под этим следует понимать молоко, содержащее некоторое количество белка бета-казеина А1, который и есть источник «молочного дьявола».

Хитросплетения истории о молоке А1 и А2 достойны романа. Это удивительная история. Это рассказ о том, как работает и обо что спотыкается наука. А также о том, как действуют силы большого бизнеса и «индустрии здоровья» и как досужие домыслы порой встают на пути истины.

Часть 1

Введение

Мне часто задают вопрос, почему меня так интересует молоко А2 и почему я решил говорить об этом предмете публично. Это закономерный вопрос, так как мы живем в мире, где людьми часто движут скрытые мотивы. Есть и другой вопрос, который обычно не задают мне прямо: в моей ли компетенции вообще рассуждать о подобных предметах?

Я предпочту прояснить эти вопросы немедленно и поэтому расскажу немного о себе. В конечном итоге правомерность моих аргументов и умозаключений зависит от качества доказательной базы. Я стремился представить сбалансированный взгляд на эту проблему, включая в повествование аргументы противников так называемой «гипотезы А2».

В мои намерения входило прочитать всю научную литературу относительно исследуемого предмета, критически осмысливая доказательную базу. Это оказалось непросто. Во-первых, в круг моего чтения должны были войти исследования по диабету, ССЗ, аутизму и шизофрении. Ключевыми дисциплинами значились биохимия, фармакология и генетика (человека и крупного рогатого скота). Каждому из научных журналов в этих областях присущ свой профессиональный язык. Для того чтобы вынести суждение о гипотезе А2, необходимо также понимание биометрики (тестирования и интерпретации биологических данных), а также процессов и философии исследования.

Интересно было узнать о том, что в мире крайне мало людей, осведомленных о проблематике молока А1 и А2 и, в частности, сведущих в литературе по данному предмету. Причина, на мой взгляд, — отчасти в том, что мы живем в мире сторонников «редукционизма», где специализация требует строгого разграничения между проблемами науки. Во времена Дарвина ученые из разных областей знания читали труды друг друга, а сегодня этого, по большей части, не происходит.

Я получил степень бакалавра в области сельскохозяйственных наук в Линкольн-колледже, в то время входившем в состав Университета Кентерберри в Новой Зеландии. Позже я получил степень магистра сельско-

хозяйственных наук, специализируясь в области развития и управления сельским хозяйством. Спустя годы я защитил диссертацию в австралийском Университете штата Квинсленд, специализируясь на биоэкономике промышленного развития. Значительная часть моей профессиональной жизни прошла в университетах. Я жил, главным образом, в Новой Зеландии и Австралии, а также занимался проектами развития более чем в 20 азиатских и тихоокеанских странах, включая Папуа Новую Гвинею, Фиджи, Камбоджу и Вьетнам. Кроме того я довольно долго занимался альпинизмом, в основном (но не только) в молодые годы, и благодаря этому увлечению объездил целый свет, включая Антарктиду, Южную Америку и Гималаи.

В настоящее время я исполняю обязанности профессора сельскохозяйственного управления и агробизнеса на факультете сельского хозяйства и естественных наук Линкольнского университета в Новой Зеландии. Мои профессиональные интересы лежат в области исследований сельского хозяйства и его междисциплинарных связей с фундаментальной наукой, экономикой, теорией управления и торговлей. В конечном итоге сельское хозяйство соотносится с деятельностью людей и принимаемыми ими решениями так же тесно, как с биологией. Так, я мог бы назвать себя специалистом по сельскому хозяйству и, в частности, по фермерским системам и по связям в производственной цепочке, идущей от фермы до потребителя. Такие занятия подразумевают междисциплинарный подход. Ввиду того что повесть о молоке А2 затрагивает различные отрасли знания, эта тема представляет для меня особый интерес.

Никто не обладает полнотой знания о механизме действия БКМ7. Знаний всегда недостаточно. Биология и медицина – сложные дисциплины. Они наводят на мысль об огромной мозаичной загадке. В случае БКМ7 уже собрано значительное число фрагментов мозаики. Иногда, конечно же, фрагмент оказывается помещен неправильно, что порождает диспуты о его месте в целом полотне.

Однако выстраивание целостной картины – не моя задача. Этим занимаются специалисты-ученые. Учитывая разнообразие дисциплин, связанных с рассматриваемой темой, вполне естественно, что ни один отдельно взятый человек, ни даже группа людей не в силах расположить на мозаике больше нескольких разрозненных элементов. В свою очередь, я лишь попытался свести в одной книге доступные нам научные знания в целях общего обзора. Все данные, которыми я делюсь с читателем, почерпнуты из публикаций в научных журналах. Остается надеяться, что они прояснят общую картину.

В качестве профессора в сфере сельскохозяйственного менеджмента и агробизнеса я заинтересован в оценке рисков, грозящих сельскохозяйственной промышленности, и выработке стратегии, которая может помочь фермерам и агробизнесу в сокращении этих рисков. Что касается молока А2, то культивирование коров, производящих только молоко А2, не составляет труда, хотя для достижения результата обычно требуется около 10 лет (примерно два поколения коров). Следовательно, если вопрос о противостоянии молока А1 и А2 приобретет значимость в умах большого числа потребителей, то фермерам придется предпринимать определенные действия еще до того, как этого потребует рынок. Кроме того, в период перехода на поголовье А2 встанет вопрос о том, как компаниям позиционировать на рынке молоко А1 и А2. Эти вопросы непосредственно связаны с моей профессиональной деятельностью. Я вполне могу представить себе, как говорю с фермерами в Новой Зеландии, Австралии, Америке и Европе о риске, сопряженном с переходом на молоко А2, также как о риске отказа от такого перехода в обстоятельствах, когда вариант А2 превратится в норму рынка.

До ноября 2003 г. мои знания о молоке А1 и А2 были минимальны. Я слышал о существовании «Корпорации А2» и о том, что она производит молоко, которое якобы здоровее, чем так называемое «обычное» молоко. Это молоко недавно начали продавать в Австралии и Новой Зеландии. Мне было известно и то, что крупнейший австралийский молокоперерабатывающий коммерческий кооператив производителей «Фонтерра», обладающий немалым весом и на австралийском рынке, оспаривает заявления «Корпорации А2». (Кроме того, «Фонтерра» — это крупнейший в мире торговец молочными продуктами.) Я полагал, что если «Фонтерра» заявляет о несостоятельности утверждений о молоке А2, то так оно и есть.

Мои взгляды переменялись коренным образом после разговора с коллегой. В то время я был членом Телфордского сельского политехнического совета, проводившего регулярные очные заседания. Председателем Совета был доктор Джок Эллисон, широко известный ученый и специалист в области сельского хозяйства; в 2003 г. Эллисон получил медаль Бледислоу Линкольнского университета за вклад, внесенный в развитие сельского хозяйства Новой Зеландии одним из его учеников.

Однажды пятничным утром в ноябре 2003 г. я прилетел из Крайстчерча, где живу, в Данидин, а потом поехал в Балклуту на одно из регулярных заседаний Совета. Незадолго до этого я узнал, что Джок стал директором «Корпорации А2». В перерыве я спросил его, почему

он принял предложение «Корпорации А2», учитывая претензии к достоверности и обоснованности её заявлений. В ответ Джек вытянул из портфеля какие-то бумаги и посоветовал мне с ними ознакомиться.

По возвращении в Крайстчерч тем же вечером я был достаточно заинтригован, чтобы засесть за поиск данных в интернете. В результате я просидел за изучением материалов почти все выходные. К понедельнику я убедился, что гипотеза А2 твердо стоит на ногах. У меня не оставалось сомнений, что это не скоротечное явление, а предмет, требующий пристального изучения. Я знал, что мне придется прочитать не одну сотню страниц, чтобы разобраться в хитросплетениях вопросов, свидетельств, аргументов и контраргументов, но этого требовал поиск истины.

Спустя какое-то время – но еще до того, как я принял решение написать книгу о бета-казеине А1 и БКМ7, – несколько членов моей семьи, хотя и не я лично, приобрели небольшой пакет акций «Корпорации А2». Эти акции были куплены на Новозеландской фондовой бирже согласно единой для всех граждан процедуре и по общей для всех цене. Таким образом, теперь мне могли сказать, что мою позицию более нельзя назвать непредвзятой. С другой стороны, когда я впервые рассказал коллегам о гипотезе А2 и высказался о ее достоинствах, один из них посоветовал мне «вложить в это дело деньги, если я настолько уверен в справедливости теории». Впрочем, всем не угодишь. Что касается спора между А1 и А2, то оппоненты неизбежны вне зависимости от выбранной позиции. Соответственно, в своих статьях я всегда указывал на конфликт интересов, ссылаясь на то, что мои близкие владеют акциями «Корпорации А2», и предоставлял судить об этом читателю. Большинство издателей публиковали мою оговорку, иные не делали этого, вероятно, считая эти сведения несущественными.

Относительно недавно стало очевидно, что некоторые критики, стремясь найти изъяны в моих публикациях, стали говорить, подразумевая этот самый вопрос о собственности акций, что я лишен беспристрастности и пишу из корыстных мотивов. С подобными нападками я не хотел мириться. Соответственно, после обсуждения в семейном кругу семья Вудфордов продала упомянутые акции. Таким образом, я заявляю, что ни я, ни кто-либо из членов моей семьи не имеет финансовой заинтересованности в «Корпорации А2», ее дочерних и/или франшизных предприятиях. Кроме того, я заявляю, что не оказывал консультативных услуг ни «Корпорации А2», ни совместным предприятиям или франшизным компаниям, связанным с «Корпорацией А2».

Должен сказать, что вопрос о конфликте интересов вообще представляется мне весьма спорным. В действительности, большинство людей, связанных с темой молока А2, потенциально подвержены конфликту интересов. Это относится ко всем фермерам, занятым в производстве молока и молочных продуктов, компаниям, вовлеченным в маркетинг, а также ученым, зависящим от финансирования со стороны производственных предприятий. Об этом подробнее говорится в разных главах книги. Пожалуй, долг каждого из нас – это осознавать и раскрывать свои интересы, не отступая от норм порядочности и принципов научного поиска.

Кстати, меня неизменно поражает число людей вполне порядочных, говорящих мне: «но ведь нельзя вредить молочной промышленности». Когда я отвечаю, что это напоминает мне о давнишней реакции защитников табачной промышленности на доводы против курения, мои собеседники чаще всего бывают шокированы сравнением. Однако порядочность подразумевает, что мы должны следовать путем научных доказательств, куда бы нас ни вел этот путь.

В истории А2 непросто отделить зерна от плевел.

Я лично считаю, что вопрос о выборе между молоком А1 и А2 существенно важен для здоровья человека. Я также убежден, что действия ряда людей, намеренные или случайные, были направлены на затемнение истины. Очень просто игнорировать свидетельства, противоречащие занятой человеком позиции. Это в нашем характере. После прочтения книги читатель волен вынести о ее предмете собственное суждение.

Несмотря на то что я считаю себя поборником молока А2, мне бы не хотелось выступать с рекомендациями об инвестировании в «Корпорацию А2». И хотя я лично убежден, что через 50 лет, а может быть, хотелось бы верить, и гораздо раньше, все люди будут пить молоко, не содержащее бета-казеин А1, у меня нет ясной картины будущего «Корпорации А2» с точки зрения оправданности инвестиций. Тем не менее я считаю, что эта компания очень важна: без нее, наверное, сведения о бета-казеине А1 и БКМ7 оказались бы просто неизвестными потребителю. Другое дело, что нам неизвестно, сможет ли «Корпорация А2» пожать плоды своих патентов и торговых марок. Капитализация интеллектуальной собственности – очень непростая задача, и об этом тоже говорится в книге.

Я позволю себе также заявить о свободе слова, в исключительно высокой степени присущей университетскому ученому. Суждения и мнения, которые я высказываю в этой книге, принадлежат только мне.

Рассуждая о том или ином предмете, университетский ученый представляет только себя, а не нанимающий его университет. Свободные рассуждения такого рода — это прерогатива ученого. Университетский ученый не испрашивает позволения на высказывание той или иной позиции вне зависимости от того, совпадает ли она с позицией университета. В этом наше принципиальное отличие от ученых в штате коммерческих предприятий или правительственных исследовательских центров.

Это важное отличие. Линкольнский университет, в котором я служу, насколько мне известно, не занимал позицию за или против гипотезы о роли и значении так называемого «молочного дьявола».

Итак, с какой целью я написал книгу? Кое-кто из моих друзей говорил мне, что с точки зрения карьеры — это не слишком умный ход. Может быть и так. Но я уже вступил в ту пору жизни, когда необходимо расставлять точки. Я считаю, что «история A2» заслуживает того, чтобы донести ее до читателя.

Глава 1

Начало

Повесть о молоке A2 берет начало в 1993 г. и связана с именем профессора Боба Эллиота из Оклендского университета в Новой Зеландии. Эллиот служил профессором на факультете детского здоровья (ныне он – почетный профессор Оклендского университета) и в рамках своей научной работы изучал вопрос о заболеваемости диабетом 1-го типа среди детей полинезийского происхождения с острова Самоа. Диабет 1-го типа – это аутоиммунное заболевание, при котором поджелудочная железа теряет способность вырабатывать инсулин. Инсулин представляет собой природный гормон, необходимый для транспорта в клетки глюкозы, ответственной за производство энергии. Болезнь развивается преимущественно в детском или молодом возрасте, но ей подвержено относительно небольшое число людей. Больные диабетом 1-го типа нуждаются в регулярных инъекциях инсулина на протяжении всей жизни. По неустановленным причинам заболеваемость диабетом 1-го типа в мире неуклонно растет. Еще одна загадка состоит в огромной вариативности уровня заболеваемости (до 300 раз) между странами.

Различают сахарный диабет 1-го и 2-го типа. Диабет 1-го типа обычно развивается у детей или у молодых людей, тогда как диабет 2-го типа – это, как правило, болезнь пожилого возраста. Оба заболевания связаны с нарушением метаболизма глюкозы и с инсулином, но при этом принципиально различаются. У больных диабетом 1-го типа наблюдается абсолютный дефицит инсулина вследствие повреждения клеток, выделяющих инсулин (инсулиновых клеток) в поджелудочной железе. Напротив, у больных диабетом 2-го типа клетки поджелудочной железы вырабатывают инсулин, но их организм обладает «инсулиновой резистентностью». Это означает, что присутствующий в организме инсулин не справляется с задачей транспорта глюкозы в клетки, которым необходима глюкоза. Профилактика или существенное сокращение риска развития диабета 2-го типа сводится к физической активности и контролю над массой тела. Общепринятой стратегии предотвращения диабета 1-го типа не существует. В рамках этой книги речь идет о диабете 1-го типа.

Бобу Эллиоту было известно, что проживающие в Новой Зеландии дети самоанского происхождения в высокой степени подвержены диабету 1-го типа, тогда как среди детей на Самоа заболеваемость была крайне низкой.

Десятикратную разницу в уровне заболеваемости можно было объяснить только факторами окружающей среды или питания. Эллиот предположил, что ответ отчасти кроется в молоке, потребление которого на Самоа гораздо ниже. При этом он подозревал, что исчерпывающий ответ окажется гораздо сложнее.

Однажды в 1993 г. Эллиот позвонил в Новозеландский научно-исследовательский институт молочного животноводства (НИИМЖ) и попросил соединить его с кем-нибудь из специалистов в области биохимии белков коровьего молока. К телефону подошел доктор Джереми Хилл. Он предложил Эллиоту приглядеться к белкам бета-казеинам, хотя, по его мнению, шансы обнаружить нечто значимое были невелики.

Хиллу наверняка было известно, что в молоке крупного рогатого скота содержатся бета-казеины двух основных типов — А1 и А2. В группах А1 и А2 встречаются и другие, относительно малочисленные варианты данных белков, но на этой стадии повествования ими можно пренебречь.

Белок бета-казеин крупного рогатого скота содержит 209 аминокислот в постоянной последовательности, образующих свернутую спираль. Различие между вариантами А1 и А2 состоит лишь в одной из этих 209 аминокислот. Если в соответствующем белке молока А1 в положении 67 находится аминокислота гистидин, то в молоке А2 в том же положении находится пролин. В 1993 г. значимость этой небольшой вариации не понимали должным образом, хотя к тому времени биохимики знали о ней около четверти века.

Распространенность бета-казеинов А1 и А2 варьирует от одного стада коров к другому, а также между странами. Однако вариант гена А1 встречается только среди коров в западном мире, и практически все поголовье крупного рогатого скота на Западе принадлежит к подвиду *Bos taurus*. Азиатские коровы принадлежат к подвиду *Bos indicus* и не производят бета-казеин А1¹. Африканские коровы, хотя в большинстве

¹ Читатель, знакомый с принципами номенклатуры Линнея, заметит, что используемая здесь биномиальная номенклатура указывает на различные виды, а не на различные подвиды. Первоначально именно Линней использовал эту номенклатуру, проведя различие между двумя видами. Несмотря на общепринятое в настоящее время мнение о том, что *Bos taurus* и *Bos indicus* — это подвиды, по-прежнему употребительна биномиальная (а не трининомиальная) терминология.

своим они также принадлежат к *Bos taurus*, не производят бета-казеин А1. Здесь следует сделать оговорку, так как многие предположительно «чистые» азиатские и африканские особи крупного рогатого скота содержат гены, которые могли произойти только от смешения с европейскими коровами в последние несколько тысяч лет, и, следовательно, в их молоке может содержаться бета-казеин А1. Ученые полагают, что мутация произошла около 8000 лет назад, и пролин в 67-м положении сменился на гистидин. Генетические признаки этой мутации вполне очевидны, хотя допускается хронологический разброс в несколько тысяч лет [138]. Впоследствии мутация широко распространилась среди стад в западном мире. Тем не менее наблюдаются существенные вариации в распространенности гена А1 в зависимости от пород скота, стран и даже областей отдельно взятой страны.

Таким образом, Бобу Эллиоту предстояло изучить гипотезу о том, что риск развития диабета 1-го типа зависит от количества потребляемого молока и от содержания в нем белка А1. Так, ключевой фактор риска определялся как объем молока, помноженный на содержание в нем А1.

Проведение клинических исследований подобного рода с участием людей осложнено множеством обстоятельств. Участники исследования, т.е. грудные дети, сразу по окончании периода грудного вскармливания должны быть переведены на смеси детского питания, в основе которых лежит молоко А1 или А2. Вероятно, подобные исследования необходимо было бы вести в течение многих лет, при этом ограждая детей от потребления «обычных» молочных продуктов. Дающие согласие на участие родители должны быть активно вовлечены в исследование, но при этом не должны знать, получает ли их прекрасное — и изначально вполне здоровое дитя — смесь на основе молока А1 или А2. Таково условие «слепого исследования», и это крайне важная составляющая часть дизайна всего эксперимента. Для достижения высокого уровня научной доказательности исследование должно быть «двойным слепым», чтобы ни один из исследователей, непосредственно наблюдающих за детьми, никто из родителей и ни один из исследователей, производящих анализ крови, не знал, какой рацион питания предписан тому или иному ребенку. Коды к исследованию в таком случае находятся у третьих лиц. (Об этих и иных принципах научного исследования подробнее говорится в Приложении 1.)

Ввиду вышесказанного не удивительно, что ученые часто склоняются к более доступным методам исследования, чем работа непосредственно с пациентами. Одну из таких методик предлагает эпи-

демиология: речь идет о диахроническом (с точки зрения исторической протяженности) или синхроническом (в рамках одного периода) исследовании заболеваемости в одной или нескольких популяциях². Другой подход состоит в использовании «суррогатов», т.е. животных моделей, в надежде, что животные будут реагировать на воздействие так же, как люди.

Боб Эллиот решил рассмотреть проблему, используя оба подхода. Эпидемиологический подход состоял в сравнении показателей заболеваемости в каждой стране и, соответственно, потребления молока А1 и А2. Для экспериментов на животных отбирались специально разведенные мыши с повышенной восприимчивостью к диабету. Одним из сотрудников Эллиота в обоих проектах стал доктор Джереми Хилл.

Первые результаты опытов на мышах оказались впечатляющими. Эллиот установил различие в заболеваемости диабетом в зависимости от содержания в питании мыши бета-казеина А1 или бета-казеина А2. Ни одна из мышей, получавших бета-казеин А2, не заболела диабетом, тогда как у 47% особей, получавших бета-казеин А1, диабет развился в течение 250 дней. Было также обнаружено, что одновременное с бета-казеином А1 введение налоксона нивелировало указанное воздействие. Налоксон — это опиоидный антагонист. Иными словами, он блокирует действие опиоидов и опиоидных пептидов, действуя на специфические белки-рецепторы в синапсах.

Эллиот знал, что возможное различие между усвоением бета-казеинов А1 и А2 определённо связано с высвобождением БКМ7. Не мог он не знать и того, что БКМ7 — это активный опиоидный пептид; об этом сообщалось еще в 1985 г. [21]. Таким образом, полученные результаты убедительно свидетельствовали, что воздействие бета-казеина А1 было непосредственно связано с опиоидными характеристиками БКМ7, хотя механизм действия оставался невыясненным.

Некоторые авторы считают, что указанное исследование следует считать предварительным, т.к. оно не было «слепым». Иными словами, проводившие анализы исследователи знали, какое питание получали мыши в той или иной группе. Кроме того, что результаты были опубликованы не в «нормальной» научной литературе, а как статья в специализированном сборнике Международной федерации произ-

² В медицинской терминологии «заболеваемость» подразумевает число новых случаев данного заболевания за год; «распространенность» — общее число клинических случаев, старых и новых, в данной популяции.

водителей молока «Полиморфизм молочного белка» [62]. В научном сообществе такие публикации считаются менее приоритетными, чем статьи в международных журналах. Однако темп событиям был задан. Гипотеза получила эмпирическое обоснование. На нее, безусловно, обратили внимание специалисты в области молочной промышленности.

Другим направлением исследований Боба Эллиота стала эпидемиология. В первое время ученые столкнулись с трудностями получения статистики по соотношению молока А1 и А2 в разных странах, однако удача улыбнулась им, благодаря случайному вмешательству доктора Коррана Маклахлана. Доктор Маклахлан работал над созданием продуктов питания с низким содержанием холестерина, и Новозеландский фонд детского здоровья обратился к нему с просьбой дать рецензию на программу исследований профессора Боба Эллиота в 1994 г. Вышеупомянутый фонд – это независимое благотворительное учреждение, основанное и финансируемое ассоциацией «Ротари», которое осуществляет программы научных исследований в области здоровья детей. Маклахлан был поражен удивительной корреляцией между заболеваемостью диабетом 1-го типа и статистикой по ССЗ, с которой он был очень хорошо знаком (рис. 1).

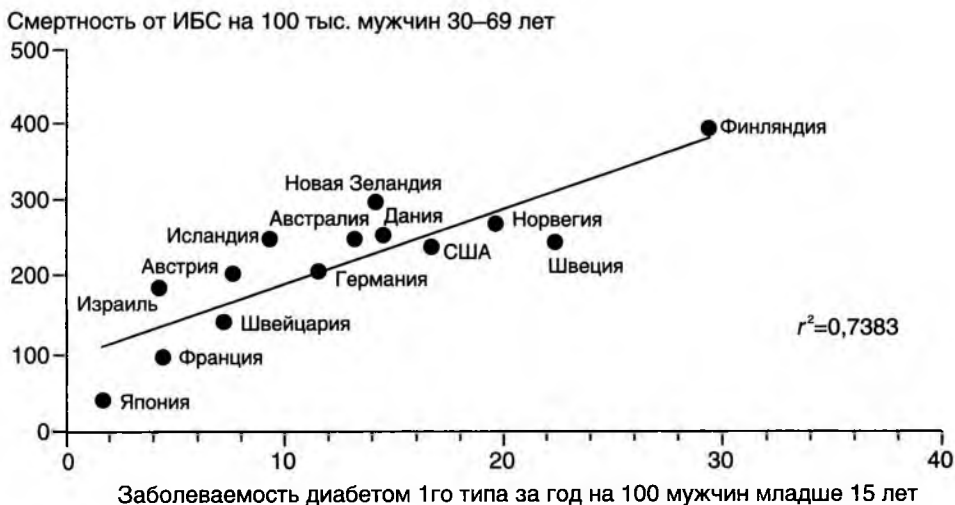


Рис. 1. Смертность от ишемической болезни сердца (ИБС) в 1985 г. среди мужчин в возрасте 30–69 лет по сравнению с диабетом 1-го типа среди мужчин младше 15 лет.

Воспроизводится с разрешения «New Zealand Medical Journal».

В письме, датированном мартом 2003 г., в «Новозеландский медицинский журнал», в котором был опубликован указанный график, Корран Маклахлан писал:

«Учитывая, что диабет 1-го типа воспринимается как болезнь иммуностимулирования, а ишемическая болезнь сердца — как болезнь, связанная с повреждением иммунной системы, параллели удивительны. Такое сходство ставит вопрос об общности источника повреждения, а также о времени и сроках первичного повреждения»[49].

Что касается «времени первичного повреждения», то Маклахлан полагал, что факторы патогенеза ССЗ оказывают свое действие в раннем возрасте; об этом подробнее говорится в главе 3.

Но самой важной представляется гипотеза о некоем общем факторе, лежащем в основе как ССЗ, так и диабета 1-го типа. Популяции с высоким уровнем ССЗ (в основном среди пожилых людей), оказались теми самыми группами населения, в которых широко встречался диабет 1-го типа (в основном развивающийся в молодом возрасте). Статистическая теория (о которой речь пойдет позже) гласит, что столь сильная корреляция вряд ли может быть вызвана простой случайностью. Другими словами, существует очень высокая вероятность одного или нескольких общих причинных факторов.

Осознание того, что в странах с высоким уровнем распространенности диабета 1-го типа также высокие показатели распространенности ССЗ, стало определяющим в жизни Коррана Маклахлана. Оно побудило его направить собственную исследовательскую деятельность в новое русло. С 1994 г. и до трагической смерти от меланомы в августе 2003 г. Маклахлан руководствовался мнением, что бета-казеин А1 и выделяющийся из него фрагмент БКМ7 представляют собой огромную проблему для здоровья человека, затрагивая как ССЗ, так и диабет 1-го типа. Эти глубоко укоренившиеся взгляды стали центром его профессиональной и личной жизни.

Таким образом, среди ключевых фигур в повести о молоке А2 следует особо выделить Коррана Маклахлана и Боба Эллиота. Так кем был Корран Маклахлан? Нижеследующие строки взяты из некролога, который несколько лет размещался на сайте «Корпорации А2».

Корран Маклахлан родился в 1944 г. в старой и уважаемой новозеландской семье и рос на семейной ферме в Мастертоне вместе с двумя братьями и сестрой.

Детство, проведенное в сельской местности, предопределило его любовь к естественной истории, и это чувство сопутствовало ему всю жизнь.

Он получил образование в Колледже Вайрарапа: в школьные годы он проявлял интерес к физике и химии, был старостой класса и занимал призовые места на легкоатлетических соревнованиях. В 1962 г. он поступил в Университет Кентербери, по окончании которого получил диплом с отличием по химической инженерии. Затем Маклахлан переехал в Англию, в Кембриджский университет, где в 1969 г., под руководством профессора Данкверта защитил докторскую диссертацию «Реакции CO_2 в щелочных растворах».

В кембриджские годы он встретил свою будущую жену Ульрику, работавшую в Кембридже гувернанткой. Он также начал собирать редкие книги по естественной истории, в частности, по естественной истории Новой Зеландии.

Доктор Маклахлан вернулся в Новую Зеландию в 1970 г. и занял должность в химическом отделении Департамента научных и промышленных исследований, занимаясь, в частности, биотехнологическими исследованиями в области полимеров, сельскохозяйственных процессов и молочной промышленности. В 1974 г. он получил первый Приз изобретателя Объединенной корпорации развития.

После двух лет работы в качестве приглашенного научного сотрудника в Институте Энглер-Бунте при Университете Карлсруэ в 1975–1977 гг. доктор Маклахлан вернулся в Новую Зеландию и был назначен заведующим группой Департамента научных и промышленных исследований, по вопросам биотехнологии, переработки пищевых продуктов, промышленной химии и химической инженерии.

В 1981 г. он стал сотрудником Энергетического отдела Новозеландского казначейства, где производил экспертную оценку электроэнергетических сетей, системы планирования электроснабжения и сталелитейной промышленности Новой Зеландии.

В 1985 г. доктор Маклахлан принял предложение стать генеральным директором по новым инвестициям «Купе-групп»; одновременно он стал исполнительным директором компании «Данкн энд Дэвис Нерсериз Лтд.», ответственным за деятельность в Новой Зеландии, и председателем британского филиала компании.

Спустя три года совместно с Молочным кооперативом Морринсвилля – Долины Темзы он учредил венчурную исследовательскую

компанию по высокотехнологичному производству безхолестеринового масла и мясной продукции с низким содержанием жира. Он занимал должность управляющего директора «Тенон Девелопментс Лтд.» до самой смерти в 2003 г.

В 1995 г. доктор Маклахлан был избран почетным старшим научным сотрудником Колледжа биологических наук Оклендского университета. Он был автором 29 научных статей и конфиденциальных отчетов и обладателем 11 патентов.

У Коррана Маклахлана и его жены Ульрики трое детей – Джулия, Майкл и Кейт.

Корран Маклахлан был выдающейся личностью. Он принадлежал к редкой породе людей, которые способны объединять разные научные дисциплины и совершать скачки в познании окружающего мира. Он был страстным естествоиспытателем. Но он был способен и к методичному, кропотливому анализу, лежащему в основе больших прорывов. Научное знание редко развивается линейным образом. Точнее было бы сказать, что опыты поставляют нам отдельные элементы для составления мозаики мира. Неизбежно, что некоторые эксперименты заводят исследователя в тупик, а иные дают лишь частичные ответы на поставленные вопросы. Ведь для получения исчерпывающих ответов нужно ставить правильные вопросы, а правильные вопросы далеко не всегда самоочевидны.

Однако к началу 2000 г. исследования Маклахлана в сочетании с исследованиями Эллиота и его группы, а также с работой ученых в других странах, объединились в общую картину. К тому времени стало очевидно, что страны с высоким уровнем диабета 1-го типа и ССЗ – это одновременно страны с высоким уровнем потребления бета-казеина А1. Выяснилось также, что переваривание бета-казеина А1 может привести к высвобождению БКМ7, тогда как БКМ7, по-видимому, не образуется из молока А2. Также неоспоримо, что БКМ7 – мощный опиоидный пептид. Таким образом, эпидемиологические, биохимические и фармакологические данные указывали на близость большого открытия. Но механизм или механизмы, посредством которых БКМ 7 вызывает ССЗ и диабет 1-го типа, независимо от того, идет ли речь об общем механизме или отдельных механизмах для этих двух заболеваний, оставалось загадкой.

К началу 2000 г. были поданы две важные патентные заявки. Первую подали Новозеландский фонд детского здоровья (поддерживавший исследования Боба Эллиота) и Молочный совет Новой

Зеландии (фактически, работодатель Джереми Хилла, состоявшего в штате НИИМЖ). Этот патент относился к способу тестирования молока на содержание бета-казеина А1, который, согласно заявке, выступает фактором в развитии диабета 1-го типа. Вторая патентная заявка была подана Корраном Маклахланом и связана с генетическим типированием коров на аллель А1, т.е. на предмет производства ими бета-казеина А1. В заявке на патент утверждалось, что бета-казеин А1 связан с ССЗ.

Следующий большой шаг в повести о молоке А1 и А2 был сделан в феврале 2000 г., когда Маклахлан совместно с предпринимателем Ховардом Патерсоном основали «Корпорацию А2» («А2 Corporation»).

Патерсона небезосновательно считали богатейшим человеком на новозеландском Южном острове. Маклахлан уже много месяцев находился в поисках компаньона. Его собственные средства быстро таяли: чтобы продолжить работу, он продал ценную картину кисти Голди и значительную часть личной библиотеки. Маклахлан был на грани отчаяния, когда его познакомили с Патерсоном, который к тому времени стал крупнейшим венчурным капиталистом в сельском хозяйстве Новой Зеландии.

Своим состоянием Патерсон был, главным образом, обязан себе самому. У него, как представляется, было замечательное чутье на выгодные сделки и отличное чувство времени. Первые успешные инвестиции он сделал в 1970-х гг., скупая студенческие квартиры в Данедине. В то же время Патерсон изучал философию и феноменологию религии, готовясь к получению степени бакалавра искусств. В середине 1980-х гг. он уехал из Новой Зеландии на Гавайи, переместив туда и свой капитал, но уже через несколько лет вернулся, как раз когда новозеландский доллар достиг дна, а инвестиционные проекты в Новой Зеландии стали необычайно дешевы.

К 2000 г. Ховард Патерсон стал крупнейшим молокопромышленником в Новой Зеландии и, возможно, в мире. Он также был крупнейшим в мире предпринимателем по разведению оленей и владельцем крупнейшего в Новой Зеландии предприятия по производству яиц. Кроме того он широко инвестировал в недвижимость, индустрию туризма и виноделие. Наконец, заинтересовавшись биотехнологиями, он вывел на рынок несколько биотехнологических компаний. По существу, он был связан со всеми отраслями экономики Южного острова, имевшими отношение к земле. Учитывая его репутацию, в эти отрасли устремлялись другие предприниматели. В результате он достиг поло-

жения, когда его имени и влияния было достаточно для заключения сделок и осуществления проектов без необходимости крупномасштабных личных вложений.

«Корпорация А2» была лишь одной из четырех биотехнологических компаний, основанных Ховардом Паттерсоном в те годы. В марте 2002 г. Фиона Ротерхам писала в журнале «Unlimited»:

«Сам Паттерсон не заплатил ничего или почти ничего за перешедшие к нему акции этих компаний. Его первый помощник [Дэвид] Паркер³ называет такую политику “процентным вознаграждением” за управление инвестициями — термин из мира американских венчурных капиталистов. Доля Паттерсона составляла 21,5% в “Botry Zen”, примерно 15% в “Blis and Pharma Zen” и до 13% в “Корпорации А2”. Он получает акции практически задаром — но взамен привлекает инвесторов и помогает связями в коммерциализации продуктов».

За первый год существования «Корпорация А2» привлекла капитал в размере 12,8 млн новозеландских долларов (NZ\$). Первоначальные инвестиции (800 тыс. NZ\$) сделали Паттерсон и его партнеры, получив взамен своих вложений 65% акций компании, тогда как Маклахлан стал владельцем 35% в качестве эквивалента своей интеллектуальной собственности. Капитал в размере 12 млн NZ\$ был привлечен к концу года от институциональных и частных инвесторов в обмен на 22% акций. Начальные доли Паттерсона и его партнеров опустились до 48%, а доля Маклахлана — почти до 30%. В ретроспективе становится понятно, что в выигрыше остались люди, вошедшие в партнерство с Паттерсоном на раннем этапе существования компании. Четырьмя директорами корпорации стали Корран Маклахлан (он проживал в Окленде и выполнял обязанности высшего должностного лица компании), Ховард Паттерсон (жил в Данедине), Уэйн Бурт (проживавший в Монако венчурный капиталист и давний партнер Паттерсона) и Джим Гатри (известный адвокат из Данедина; он был избран председателем правления). Джим Гатри, кстати, ранее работал с Паттерсоном в качестве советника по многим проектам. Его знали также как бывшего председателя Новозеландского совета по исследованиям в области здравоохранения и бывшего председателя Новозеландского природоохранного управления.

³ Дэвид Паркер в 2002 г. был избран в Новозеландский парламент, а в 2005 г. вошел в кабинет министров Новой Зеландии.

На конец марта 2001 г. активы компании составили примерно 4 млн NZ\$, и еще 8,6 млн NZ\$ значилось в категории нематериальных активов. Эти нематериальные активы представляли собой, главным образом, стоимость покупки 50% патента по диабету, который «Корпорация А2» купила у Фонда исследований детского здоровья. Патент Маклахлана, хотя и был передан в собственность «Корпорации А2», пока не значился в качестве активов. Однако рыночная стоимость компании, судя по стоимости акций на так называемой «неофициальной бирже», составляла около 65 млн NZ\$. То были волнительные дни!

На этой ранней стадии «Корпорация А2» преследовала тройственную цель. Во-первых, надлежало обеспечить защиту своей интеллектуальной собственности посредством патентов и торговых марок. Такие права на интеллектуальную собственность обеспечили бы возможность получения дохода от генотипирования коров и продаж молока А2 в будущем. Во-вторых, компании предстояло предпринять или финансировать дальнейшие исследования для выявления роли бета-казеина А1 и БКМ7 в этиологии и патогенезе ряда заболеваний. В-третьих, перед компанией стояла задача коммерциализации молока А2 посредством франшизных или подобных соглашений с производителями и поставщиками молока и молочных продуктов.

Попытки поставить проект А2 на коммерческую основу породили сложную интригу. В то время весь экспорт новозеландской молочной продукции осуществлялся через Новозеландский совет по молочным продуктам (далее – Совет). Последний представлял собой здравоохранительное ведомство, которым владели различные кооперативы производителей, но в его правление входили и представители правительства Новой Зеландии. Впоследствии Совет и два основных кооператива производителей объединились в компанию «Фонтерра» («Fonterra»), которая в настоящее время осуществляет продажу 95% новозеландского молока и около 45% экспортируемых молочных продуктов. Через владение компанией «Bonlac, Peters and Browne» и крупными брендами, в частности, «Mainland cheese», «Perfect Italiano» и мороженого «Cadbury», «Фонтерра» имеет также большую долю в экспорте австралийской молочной продукции. Но в 2000 г. то было дело будущего. Таким образом, Ховард Петерсен стал вести переговоры с Уорреном Ларсеном, президентом Совета.

В марте 2003 г. Патерсон и Ларсен дали интервью для телевизионной программы «Перекресток» в сюжете «Белое несчастье». «Перекресток» – это давно существующая телепередача, посвященная журналистским расследованиям и выходящая на общественном австралий-

ском телеканале «ABC» (Канал 2). В нижеследующем изложении мы широко пользуемся выдержками из записи передачи⁴.

Изначально Ховард Патерсон предложил Совету основать совместное предприятие (с распределением долей 50/50) для продаж молока А2 по всему миру. Однако переговоры оказались безуспешными. Уоррен Ларсен даже сказал, «что в предложении [Патерсона] было много энтузиазма и новизны, но меня оно безусловно не устраивало». По версии Патерсона, Ларсен назвал его предложение «вопиющим».

Затем в октябре 2000 г. Ховард Патерсон пригласил Уоррена Ларсена на деловой завтрак в отеле «Parkroyal» в Веллингтоне. Патерсон передал Ларсену письмо, в котором говорилось, что если Совет будет игнорировать научные свидетельства, то в будущем это может повлечь за собой коллективный иск со стороны потребителей молока. Патерсон хотел сказать, что группы потребителей молока могут объединиться и подать на «Фонтерру» в суд за безответственное поведение. Учитывая международное присутствие «Фонтерры», такой иск мог быть подан в различных юрисдикциях. Согласно Патерсону Ларсен сказал в ответ: «Вы не должны посылать такое письмо в Совет... Нам нужно... гм... сотрудничество в сфере обмена информацией».

Ларсен тоже подготовил документ для Патерсона. Его по просьбе Ларсена составил Джереми Хилл из НИИМЖ. О Хилле уже упоминалось ранее как о коллеге и соавторе Боба Эллиота. В то время НИИМЖ был частью Совета (позже он стал исследовательским центром «Фонтерры», а в недавнее время — частью «Фонтерра-инновации»), так что Ларсен был шефом Хилла. Очевидно, что Хилл был заинтересован в сохранении конфиденциальности своей служебной записки.

В отношении Ларсена и данного документа Патерсон сказал на передаче «Перекресток»: «Не знаю, читал ли он его [меморандум Хилла]. Мне кажется, если бы прочитал, то никогда бы не дал его мне. Я думаю, что для “Фонтерры” это исключительно опасный документ». А Ларсен ответил следующее: «Разумеется, я его прочел. Меня даже обижает, что он мог подумать, будто я пришел на встречу, не прочитав текст».

Впоследствии документ Хилла стал достоянием общественности: «Корпорация А2» опубликовала его после полного разрыва отношений с «Фонтеррой». Это пространственный документ, поэтому здесь мы ограничимся цитированием его ключевых частей. Однако учитывая его исключительную важность в контексте рассматриваемой темы и,

⁴ Australian Broadcasting Corporation. 2003. White Mischief. URL: <http://www.abc.net.au>.

в частности, его информативность относительно системы взглядов в руководстве Совета, мы приводим его целиком в Приложении 2.

Озабоченность вызывают уже первые пассажи в этом тексте:

«Если бы средства массовой информации (или “Корпорация А2”) сумели обобщить информацию, содержащуюся в настоящем документе, то они могли бы посеять панику на всем рынке потребления молока или поспешить с выводами относительно воздействия А1 и А2 еще до того, как этот вопрос будет прояснен окончательно.

В целом данный меморандум может составить основу для доводов в пользу производства молока и молочных продуктов А2 для лиц, входящих в группу риска. Однако критерии такой группы риска все еще стоят под вопросом, что делает приоритетным проведение диагностических исследований. В отношении решения данного вопроса некоторую определенность вносит присутствие БКМ7 в моче».

Джереми Хилл так объясняет свою осведомленность об этом проекте:

«Начало этой истории положил телефонный разговор между Бобом Эллиотом и мной в 1993 г. Боб позвонил в НИИМЖ и попросил к телефону специалиста, который что-то знает о коровах. Боб сказал мне, что казеин может выступать триггером развития диабета и спросил, одинаковы ли все коровы. Выяснив, что диабет – это аутоиммунное заболевание, и зная о том, что из молочного бета-казеина высвобождается иммунореактивный пептид, а также о различиях в последовательности данного пептида в бета-казеинах А1 и А2, я предположил в разговоре с Бобом, что во влиянии двух этих типов казеина с точки зрения развития диабета могут быть различия, хотя в то время мне представлялось это слишком натянутой версией.

В рамках финансируемого Советом проекта НИИМЖ предоставил казеины А1 и А2 Эллиоту для добавления в питание экспериментальных мышей с повышенной восприимчивостью к диабету.

Диабет развился только у тех мышей, которые получали казеин А1».

В отношении ССЗ Хилл писал: «научная ценность утверждений “Корпорации А2”, будто молоко А1 в высокой степени коррелирует с ССЗ, невелика». Обоснование этих утверждений исследуется в главе 3.

Относительно аутизма и шизофрении он писал:

«Доступны растущие, но неподтвержденные свидетельства в пользу гипотезы, что высвобождаемые из молока пептиды могут быть связаны с развитием определенных психических заболеваний».

Далее автор меморандума пишет:

«Группа исследователей из Германии показала, что биоактивный пептид БКМ7 может высвободиться только из вариантов типа А1 (А1, В и С и др.), но не вариантов типа А2 (А2, А3 и др.).

С точки зрения механизма химических реакций это вполне логично, принимая во внимание различия между А1 и А2: пролин в 67-м положении в варианте А2 делает эту связь резистентной к гидролизу пищеварительными ферментами, в отличие от гистидина в том же положении в варианте А1».

Таким образом, автор подтвердил согласованность эмпирических данных и биохимической теории.

Далее Хилл пишет о программе контроля данных, полученных относительно диабета 1-го типа:

«Для проверки и повторения результатов, полученных Бобом Эллиотом в экспериментах с кроликами, Совет финансировал проведение большого многоцентрового, международного исследования – «Пища и диабет» («Food and Diabetes Trial»; ПИД). В рамках этого исследования крысы и мыши с повышенной восприимчивостью к диабету получали кодированное соответствующим образом питание в Окленде (лаборатория Эллиота), Канаде и Великобритании. В исследовании приняли участие и группы из Италии, Германии и США.

В рамках ПИД не удалось устойчиво повторить результаты, полученные ранее Эллиотом; по существу, они наблюдались только в эксперименте на крысах в канадской лаборатории».

Отрицательные результаты данных исследований объясняются рядом обстоятельств; так, например, все грызуны в Окленде погибли или были уничтожены из-за бактериальной инфекции. Однако самая важная информация относительно данного исследования содержится в некоторых комментариях к продукту «Mead Johnson» – гипоаллергенной смеси детского питания под названием «Прегестимил» («Pregestimil»):

«Важным результатом исследования стало и то, что [«Прегестимил»] также часто вел к развитию диабета [у подопытных животных]. С тех пор НИИМЖ установил, что в «Прегестимиле» высокое содержание БКМ7. За пределами новозеландской молочной промышленности об этом результате неизвестно; о нем сообщается в конфиденциальном отчете НИИМЖ».

Почему эти комментарии так важны? Ответ в том, что «Прегестимил» добавляли в половину доз питания как А1, так и А2. Присутствие БКМ7 в «Прегестимиле» означает, что два режима питания были смешаны. Иными словами, исследование проводилось на основе гипотезы, что различие между режимами питания А1 и А2 состоит в том, что БКМ7 выделяется только из бета-казеина А1. Но при проведении самого исследования БКМ7 обнаруживался в *обоих* рационах питания. Какой беспорядок!

Хотя Хилл признает наличие проблемы «Прегестимила», в меморандуме он не говорит прямо о том, что смесь присутствовала и в рационе питания А2. А в опубликованной позднее статье, где признавалось присутствие «Прегестимила», не содержится ни слова о последующем выявлении БКМ7.

Я считаю, что это вопрос огромной важности, непосредственно относящийся к вопросу о добросовестности научного сообщества. Результаты исследования не раз цитировались некоторыми учеными в целях опровержения гипотезы А2. В главе 6 я пишу об этом подробно, включая описание шагов, предпринятых мною для раскрытия подоплеки всей истории.

В отношении аутизма и шизофрении Хилл также сообщает:

«НИИМЖ продемонстрировал взаимосвязь между потреблением А1 и случаями летального исхода вследствие психических заболеваний. Указанные выводы основаны только на эпидемиологических исследованиях, однако нельзя исключать, что БКМ7 оказывает отрицательное воздействие на функции мозга, как следует из проведенных в США экспериментов на крысах.<...>

Существуют косвенные подтверждения того, что исключение молока и глютенсодержащих злаков из рациона питания может снизить или смягчить симптомы аутизма у некоторых детей.

Согласно недавнему патенту, полученному компанией в США, БКМ7 и эквивалентные пептиды из глютена обнаруживались в моче у двух третей детей с аутизмом, но не обнаруживались у здоровых детей».

Хилл был вполне уверен, что приоритетом обладают именно патенты Совета, и что они вытеснят любые патенты «Корпорации А2»:

«Утверждение о том, что “Корпорация А2” способна обойти патентную ситуацию Совета, в высшей степени сомнительно.

“Корпорация А2” утверждает, что патенты, полученные Советом, не покрывают генотипирование животных и их отбор.

Патент Совета со всей определенностью покрывает генотипирование (типирование по ДНК) и фенотипирование (типирование по молоку).

Патент Совета обладает также исчерпывающей защитой в отношении отбора животных, и мы много раз обсуждали эту тему с Дугом Калунум из Эй-Джи-Парк, чтобы убедиться в отсутствии брешей и лазеек. Брешей не существует, и мы убеждены, что патент может быть защищен в суде».

«Фонтерра» (как компания-преемник Совета и владелец соответствующих патентов) действительно опротестовала патентные заявки «Корпорации А2», причем Джереми Хилл выступил ключевым свидетелем. Среди аргументов «Фонтерры» были не только заявления о научной несостоятельности выводов «Корпорации А2», но и утверждения о неоригинальности открытий Коррана Маклахлана. Наконец, 4 июля 2005 г. Агентство по интеллектуальной собственности Новой Зеландии вынесло однозначное постановление против «Фонтерры» и в пользу «Корпорации А2» по всем спорным вопросам. Короче говоря, утверждение Хилла об отсутствии брешей в патентах оказалось опрометчивым.

С октября 2000 г. отношения между «Корпорацией А2» и будущей «Фонтеррой» стремительно ухудшались. Было сказано много горьких слов. Казалось, что сотрудники «Фонтерры» пользуются каждой возможностью, чтобы принизить или опровергнуть гипотезу А2. Со своей стороны, Корран Маклахлан доставил немало неприятностей «Фонтерре».

Меня часто спрашивают: почему «Фонтерра» выступила против молока А2? Причины многообразны, но их можно свести к фразе Уоррена Ларсена, оброненной в интервью «Перекрестку»:

«В маркетинге есть штука, которую нужно понимать. Нельзя делать ничего, что разрушило бы категорию [продукции]. Ничего. А в данном случае, на мой взгляд, именно этим занималась “Корпорация А2”».

Если отказаться от жаргона маркетологов, то станет ясно, что Ларсен выступал за продвижение молока А2 таким образом, чтобы это не разрушило весь рынок молока. То есть маркетинг А2 не должен был бросать тень на молоко А1! Вот уж задача не из легких!

Основной побудительный мотив Уоррена Ларсена состоял в том, что хотя в переходе фермеров на стада коров, производящих молоко А2, нет технических сложностей, это начинание требует времени. По сути, с точки зрения разведения поголовья для этого необходимы два поколения коров или около 10 лет (подробнее о стратегии разведения я расскажу в главе 10). Что касается «разрушения категории», то важное обстоятельство состоит в том, что в период смены с одного типа поголовья на другое компании, подобные «Фонтерре», по-прежнему будут иметь огромные торговые объемы А1. Поэтому для такой компании гораздо выгоднее, чтобы молоко А1 не воспринималось как проблема. А как только «Корпорация А2» перешла к утверждениям, что молоко А1 может представлять опасность для здоровья, тем самым не ограничиваясь констатацией определенных положительных качеств молока А2, обе стороны взялись за оружие.

События приняли интересный оборот в сентябре 2001 г., когда «Фонтерра» подала заявку на другой патент, утверждая на этот раз, что бета-казеин А1 может выступать фактором, ведущим к смерти от психических заболеваний, и высоко коррелирует с аутизмом. Патентная заявка называлась следующим образом: «Молоко, содержащее бета-казеин с пролином в положении 67, не ведет к обострению неврологических заболеваний» [89]. На обычном языке это означает, что молоко А2 не обостряет психические заболевания.

В тезисах к заявке говорится:

«Изобретение основано на открытии, в соответствии с которым потребление молока, содержащего вариант β -казеина, у которого в 67-м положении находится не пролин, а гистидин или какая-либо другая аминокислота, может при переваривании привести к высвобождению опиоида, способного индуцировать или обострить течение неврологических/психических заболеваний, таких как аутизм или синдром Аспергера. Изобретение состоит во включении молока или молочных продуктов, содержащих β -казеин с пролином в 67-м положении, в рацион питания уязвимых лиц».

На обычном языке это означает, что молоко, содержащее бета-казеин А1, индуцирует или обостряет симптомы умственных расстройств, таких как аутизм, а молоко, содержащее бета-казеин А2, — нет. Далее в

патентной заявке приводятся свидетельства в пользу таких утверждений. Первая часть корпуса свидетельств состоит из эпидемиологических данных по 10 странам, показывающих, что потребление молока А1 устойчиво коррелирует с данными Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) по уровню смертности от психических заболеваний в этих странах. Вторая часть содержит данные, подтверждающие, что БКМ7 высвобождается только при потреблении молока А1, но не А2. Третья часть данных демонстрирует, что у множества детей с аутизмом, получавших молоко А1, в моче выявлено повышенное содержание БКМ7, тогда как у детей, не больных аутизмом, этого не отмечалось. Напротив, БКМ7 не был обнаружен в моче детей с аутизмом или здоровых детей, которые получали молоко А2.

Ни одно из доказательств, полученных НИИМЖ, так и не было опубликовано в научной литературе, а впоследствии НИИМЖ отказался от подачи патентной заявки, утверждая, что не способен повторить полученные результаты исследований. Почему это произошло? Как это могло произойти? В главе 8 мы более полно раскроем тему патентной заявки и последующих исследований, а также приведем несколько поучительных бесед с одним из исследователей.

Тем временем в научных журналах нарастала волна информации. Во-первых, следует упомянуть исключительно важную статью Коррана Маклахлана, опубликованную в 2001 г. в журнале «Медицинские гипотезы» [50]. Некоторые ученые из «Фонтерры» стремились принизить значение статьи, утверждая, что публикации в этом журнале не проходят адекватное рецензирование, однако это не так. При этом следует упомянуть и об особенности «Медицинских гипотез»: процесс рецензирования в журнале не анонимен, причем отбор достойных публикации работ производит редактор журнала. Авторам известны имена рецензентов, что, в свою очередь, может оказывать влияние на отношения между автором и рецензентом. Учитывая, что рецензенты — это часто специалисты с установившейся репутацией в той или иной области, то они в принципе могут препятствовать публикации новых или конкурирующих идей. Действительно, многие ученые находят, что опубликовать статью, подвергающую сомнению установившиеся взгляды, бывает довольно трудно. Напротив, журнал «Медицинские гипотезы» приветствует новые идеи и открытость. Мне говорили, что рецензентом статьи Маклахлана был лауреат Нобелевской премии.

В статье были представлены статистические данные, свидетельствующие о наличии в ряде стран устойчивой связи между уровнем потребления молока с содержанием бета-казеина А1 и ССЗ и, напро-

тив, об отсутствии такой связи между бета-казеином А2 и ССЗ. Схожая устойчивая связь была выявлена между бета-казеином А1 и диабетом 1-го типа. Маклахлан указал, что, в частности, представители народов масаи и самбуру в Кении «по существу свободны» от заболеваний сердца, несмотря на высокий уровень потребления молока. В обоих случаях потребляемое ими молоко на 100% относится к типу А2. На время проведения анализа самый высокий уровень ССЗ наблюдался в Финляндии, где фиксируется очень высокое потребление бета-казеина А1.

Во Франции, где преобладают коровы породы А2, уровень ССЗ относительно низок. Однако аргументация Маклахлана основывалась не только на словах. Согласно представленным в статье статистическим данным элемент случайности при столь высокой корреляции был крайне маловероятен. Кроме того, автор приводил доводы и данные в пользу значимости конкретного метода пастеризации. Он также отметил, что устоявшееся во врачебном сообществе мнение о пользе богатой молоком диеты при лечении язвенной болезни желудка (диета Сиппи и т.п.) было опровергнуто на основании многочисленных свидетельств об опасности развития ССЗ. Могло ли это объясняться тем, что язвенные поражения стенок желудка облегчают проникновение БКМ7 в кровотоки?

Еще одна важная статья была опубликована доктором Мюрреем Лаугесеном и профессором Бобом Эллиотом в «Новозеландском медицинском журнале» в начале 2003 г. [45]. Они представили результаты эпидемиологического исследования, сосредоточенного не только на отношениях между молоком и ССЗ и молоком и диабетом, но и включавшего другие факторы питания, в том числе алкоголь, рыбу, мясо и овощи. Исследователи показали, что ни один другой фактор и ингредиент питания не обладает, даже в малой степени, таким уровнем корреляции с заболеваниями, как бета-казеин А1.

Третья ключевая статья, опубликованная в сентябре 2003 г. в журнале «Атеросклероз», стала результатом работы коллектива авторов под руководством профессора Джули Кемпбелл из Университета штата Квинсленд в Австралии [56]. В статье приводятся данные исследований на кроликах, получавших питание, богатое молоком А1 или А2. Авторы заключают, что «бета-казеин А1 обладает атерогенностью по сравнению с бета-казеином А2». На обычном языке «атерогенным» называется фактор, вызывающий ССЗ. Все три статьи подробно рассмотрены в главах 3–5.

Четвертая ключевая статья – или, точнее, серия статей – была опубликована профессором Робертом Кейдом и его сотрудниками из

Университета Флориды. Публикации Кейда и соавторов посвящены взаимосвязи БКМ7 и симптомов аутизма [81]. Им было известно, что БКМ7 происходит из молока, но, не будучи специалистами в области биохимии белков, они не могли знать, что источник БКМ7 – это только молоко А1 и его разновидности, но не молоко А2. Так, мы говорим о хрестоматийном случае, когда ученые работали в различных, но связанных областях, ничего не зная об исследованиях друг друга. Впрочем к выводу о том, что симптомы аутизма связаны с БКМ7 из молока, пришли не только Кейд и его коллеги. В течение долгих лет исследования в данной области проводили также Пол Шэтток из Университета Сандерленда в Великобритании [95] и профессор Калле Райхелт из Норвегии [91–94]. Разумеется, все эти результаты связаны с патентом «Фонтерры» об аутизме.

В вырисовывавшейся картине становилась все очевиднее связь между БКМ7 и целым рядом заболеваний. Но это еще не все. Изучение литературы показывает, что БКМ7 идентифицировали как один из факторов при синдроме внезапной детской смерти (СВДС). Кроме того, молоко и бета-казеин А1 связывали у некоторых пациентов с развитием болезни Крона и подобных заболеваний. Наконец, в молоке А1 видели возможный фактор развития рассеянного склероза, и БКМ7 вновь называли возможным виновником.

Общая для всех названных заболеваний черта в том, что они представляют собой сложные нозологические формы аутоиммунной природы. Другая общая характеристика состоит в метко названном, но часто неверно истолковываемом понятии повышенной кишечной проницаемости (или синдроме «дырявого кишечника»). Данный термин относится не к клиническим проявлениям диареи, а к проницаемости кишечника, ведущей к проникновению частично переваренных белков или пептидов в кровотоки. Никто не возьмется утверждать, что молоко и БКМ7 – это простые или единственные причины названных заболеваний. Однако «молочный дьявол» – БКМ7, похоже, играет немалую роль в печальной истории.

В 2002 г. отношения между «Фонтеррой» и «Корпорацией А2» вконец испортились. Ученые из «Фонтерры» сделали доклад на конференции Новозеландского животноводческого общества, в котором утверждали, что работе Маклахлана присущи неустранимые ошибки [41]. В 2003 г. на конференции Международной молочной федерации в ряде докладов подвергались сомнению доказательства в пользу гипотезы А2. Неприятности вылились и в судебные тяжбы. «Корпорация А2» подала иск к «Фонтерре», заявив, что компания обязана помещать

на всей выпускаемой продукции уведомление о содержании в молоке бета-казеина А1. «Фонтерра», в свою очередь, подала в суд на «Корпорацию А2», утверждая, что недавний выход на рынок молока под торговой маркой «Только А2» сопровождался недобросовестной рекламой, т.к. в продукте, предположительно, содержалась примесь молока А1.

Для «Корпорации А2» мир начал рушиться 1 июля 2003 г., после внезапной смерти Ховарда Патерсона в возрасте 50 лет. Патерсон приехал на Фиджи, но не пришел на назначенную деловую встречу. Его тело обнаружили в гостиничном номере. Вскрытие показало, что он подавился картофельными чипсами. Знавшие Ховарда Патерсона люди рассказывали мне, что ему было свойственно спешно заглатывать еду, занимаясь делами. Так кусочек картофельного чипса попал ему в трахею, и он потерял сознание. Смерть в результате асфиксии наступила почти мгновенно. Сторонники теории заговора выдвигали немало экзотичных версий его смерти, рассуждая, в частности, о том, кому она могла быть выгодна, однако действительность гораздо проще. Ховард подавился чипсом.

Беда не приходит одна. В то самое время Корран Маклахлан мужественно вел безнадежную борьбу с раком.

За десять лет до этого у него диагностировали меланому, и теперь болезнь вернулась в виде вторичных опухолей в спине. Маклахлан скончался в начале августа 2003 г., но перестал заниматься делами за много недель до смерти.

Тики Фулerton, ведущая программы «Перекресток», опубликовала некролог двум этим замечательным людям на сайте компании «АВС». Она писала о Корране Маклахлане:

«За то недолгое время, что мой продюсер Квентин Макдермот и я провели в обществе Корри, нас потрясла невероятная энергия, с которой он стремился к достижению цели. Эта цель, ни много ни мало, состояла в том, чтобы убедить мир, от домохозяйки до могущественных транснациональных компаний, в ключевом значении для здоровья определенной разновидности молока, а также в необходимости внесения радикальных изменений в систему мирового молочного животноводства.

В преданности делу Корри Маклахлан не знал себе равных. Желая, чтобы голос “Корпорации А2” был услышан, он употреблял все свои силы для развития исследований, для повышения осведомленности о “деле А2” и для сражений с сильными мира сего. Корри была свойственна известная эксцентричность, нередко сопровождающая гениев, — иногда чарующая, реже несносная!

Помним, с какой самопоглощенностью он показывал нам некоторые из самых ценных своих книг – с чудесными акварелями оклендских птиц... Как печально, что Корри не увидит, как развиваются исследования А2, как его дело растет в стране и за ее пределами».

А вот строки, посвященные Ховарду Патерсону:

«Замечательный союзник Корри, Ховард Патерсон, в полной мере соответствовал тому, что о нем говорили в обществе: человек несколько застенчивый, донкихотский, щедрый и страстный в отношении всех своих детищ, в которые он вкладывал немалые средства и личную энергию, он занимался проектами в самых разных областях, от сельского хозяйства до образования. Он был цельной натурой... С великой гордостью Ховард показывал нам свою молочную империю, а уже через несколько дней, с не меньшей страстностью, водил нас по великолепным залам новой университетской библиотеки в Данедине... Иногда в рамках съемок для «Перекрестка» нам выпадает возможность провести в обществе героя телепередачи достаточно времени, чтобы составить о нем целостное впечатление. В случае Корри Маклахлана и Ховарда Патерсона впечатление было замечательное. Корри и Ховарда будут помнить – их будет многим не хватать».

Смерть Маклахлана и Патерсона едва не привела к гибели «Корпорации А2». Компания оказалась вовлечена в дорогостоящие судебные тяжбы и испытывала нехватку наличных средств. При жизни Ховарда Патерсона у его партнеров сохранялись различные варианты изыскания средств. Но с уходом владельца империя Патерсона стала совсем другой. Еще одна огромная брешь образовалась в «Корпорации А2» без интеллектуального дерзания и эмоциональной преданности Коррана Маклахлана. Все же при новом руководстве компания прошла через реструктуризацию и выстояла. Но об этом позже. Во-первых, рассмотрим более подробно аргументы за и против БКМ7 и некоторых его форм.

В следующих главах речь пойдет о науке, медицине и статистике. Но в значительной степени эта книга о людях – а также о затеваемых людьми играх и интригах.

Глава 2

Молоко и казоморфины

Большинство читателей этой книги, вероятнее всего, не специалисты в области естественных наук. Курсы, пройденные в школе, давно и прочно забыты. Однако в разных областях жизни научная осведомленность может сослужить людям добрую службу. По крайней мере, человеку осведомленному удастся держать на расстоянии шарлатанов и проходимцев, стремящихся навесить ему лапшу на уши. Или, если использовать «сельскохозяйственный образ», научные знания помогают нам отделять зерна от плевел.

В настоящей главе я намереваюсь представить минимально необходимые научные сведения для того, чтобы непрофессионалы могли понять основные научные положения, которые подкрепляют «молочную гипотезу А2». Для прочтения этой главы читателю не нужны предварительные научные знания. Нет необходимости и запоминать все изложенные факты. Но именно здесь читатель с любознательным умом, которому интересно испытать на прочность научную логику положений, приведенных в последующих главах, найдет теоретическую основу книги.

Коровье молоко (молоко крупного рогатого скота) примерно на 87% состоит из воды и на 13% из «твердых фракций»: жира, белка, лактозы («молочного сахара») и минералов (рис. 2). Однако между отдельными коровами и породами существуют различия. Например, коровы голштинской/фризской породы⁵ производят молоко, которое приблизительно на 12% состоит из твердых фракций, тогда как в молоке джерсийских коров – приблизительно 15% твердых фракций.

Молочный белок относится к двум общим типам – казеинам и белкам сыворотки. Казеиновые белки выпадают в осадок в виде кислот, тогда как сывороточные белки остаются в растворенном состоянии. Когда «малышка мисс Маффет» из английской песенки «ела творожок и пила молочко», ее творог содержал осажденные в качестве твердой

⁵ Как голштинская, так и фризская породы отличаются черно-белой мастью. Иногда их объединяют в одну породу.

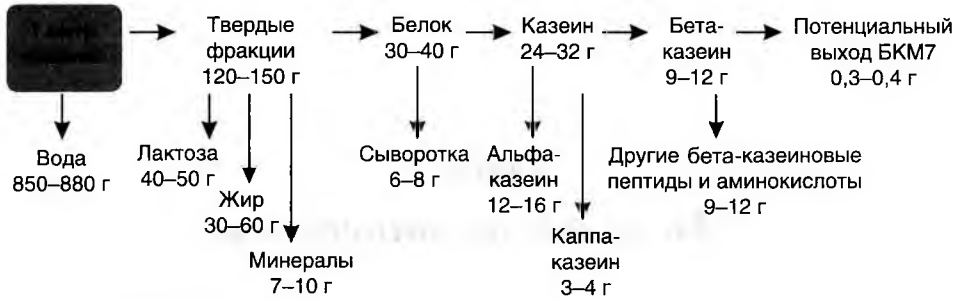


Рис. 2. Содержимое литра молока.

фракции казеины. Белки сыворотки оставались в жидком виде. Таким образом, сам термин «твердая часть» или «твердая фракция» в применении к молоку неоднозначен. Под твердой частью мы подразумеваем неводнистую часть молока, остающуюся после испарения воды.

Казеиновые белки подразделяются на три типа: альфа-, бета- и каппа-казеины. В литре коровьего молока содержится 9–12 г (около 2 чайных ложек) бета-казеина, опять же, в зависимости от породы коров. Здесь нас интересуют именно бета-казеины.

Все белки состоят из аминокислот. Ключевая особенность аминокислоты в том, что ее молекула содержит по крайней мере один атом азота. Подобно жирам и углеводам (включая сахара), аминокислоты также содержат углерод, водород и кислород. Но именно входящий в их состав азот и его связь с атомами водорода и углерода ставит аминокислоты в исключительное положение. Аминокислоты выступают фундаментальными кирпичиками живой материи.

Согласно большинству учебников в тканях человека присутствует 20 аминокислот. Восемь из них, как правило, классифицируют как незаменимые (эссенциальные) соединения, получаемые из пищи; у младенцев и лиц пожилого возраста число незаменимых аминокислот может достигать 10. Остальные могут синтезироваться внутри организма из других аминокислот.

При употреблении пищи, содержащей белок, в нашем организме белок расщепляется с помощью пищеварительных ферментов, образующихся в желудке и кишечнике, сначала на белковые фрагменты, именуемые пептидами, и затем на отдельные аминокислоты. Этот процесс называется гидролизом (*гидро* = вода, *лизис* = расщепление), т.к. с участием молекул воды расщепляются белки и пептиды. Образующиеся аминокислоты проникают в кровоток. Но не все пептиды расщепляются на аминокислоты и усваиваются. Некоторые пептиды

удаляются из организма в составе фекалий, а другим удастся проникнуть, по-прежнему в форме пептидов, через стенку пищеварительного тракта в кровотоки.

Белок бета-казеин, составляющий предмет книги, представляет собой свернутую цепь из 209 аминокислот. Различают, по меньшей мере, восемь вариантов бета-казеина. Первоначально их классифицировали по буквам – А, В, С, D, Е и F, отражая порядок, в котором они были обнаружены. Впоследствии бета-казеин был подразделен на три типа: А1, А2 и А3.

В настоящее время наиболее распространенные разновидности бета-казеина – это А1 и А2. Первый из обнаруженных учеными бета-казеинов был назван бета-казеином А1. Бета-казеин А2 получил это наименование, так как он стал вторым из обнаруженных вариантов. Лишь много позже наука доказала, что, с точки зрения эволюции, первым пептидом был бета-казеин А2 [138], а единственная разница между бета-казеинами А1 и А2 – это аминокислота в 67-м положении (рис. 3). В бета-казеине А1 в 67-м положении находится аминокислота гистидин, а в бета-казеине А2 – пролин.

Как ни удивительно, но крошечное различие в белковой структуре приводит к качественным различиям с точки зрения воздействия расщепленного белка на организм.

Причина в том, что пролин образует прочную связь с соседней аминокислотой в 66-м положении, а именно, с изолейцином, тогда как связь гистидина с изолейцином с легкостью разрушается пищеварительными ферментами. В бета-казеине А2 пролин также прочно связан

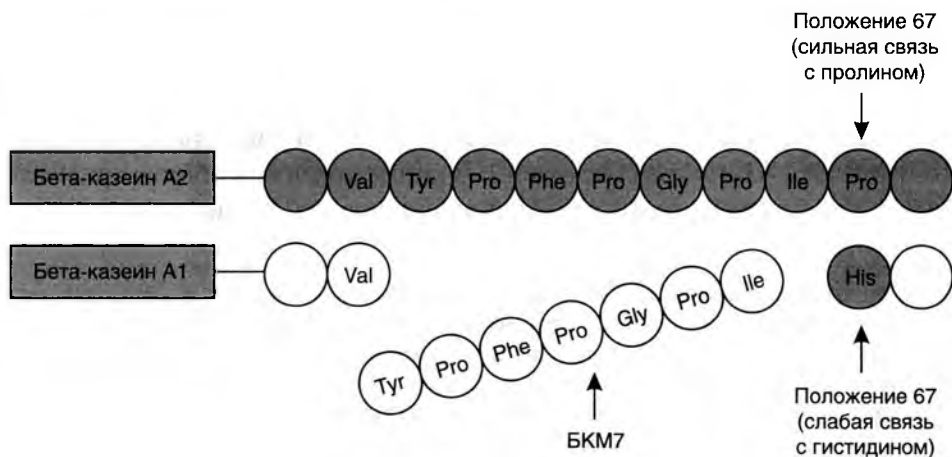


Рис. 3. Высвобождение БКМ7.

с аминокислотой в 68-м положении. В результате этого из бета-казеина А1 при переваривании может высвободиться пептид, состоящий из 7 аминокислот и именуемый БКМ7, тогда как, по имеющимся данным, этого не происходит (или происходит в незначительной степени) при переваривании бета-казеина А2 [12, 19].

Отличительная особенность казоморфинов состоит в том, что они происходят из казеина и обладают опиоидными (морфиноподобными) свойствами: корень *казо-* происходит от казеина, а *морфин*, как и *морфий* – от Морфея, греческого бога сна. О существовании казоморфинов и об их опиоидных свойствах первыми сообщили в 1979 г. немецкие ученые [4, 14].

Полная структура бычьего БКМ7 записывается следующим образом: тирозин-пролин-фенилаланин-пролин-глицин-пролин-изолейцин. На языке биохимии принято сокращение: Tyr-Pro-Phe-Pro-Gly-Pro-Ile. К счастью, нет никакой необходимости запоминать последовательность в полном или сокращенном виде, чтобы понять нижеследующее. В контексте рассматриваемой темы важно то, что связи молекул пролина с другими аминокислотами исключительно прочны, и это придает большую сопротивляемость БКМ7 с точки зрения его дальнейшего расщепления. Мои коллеги-биохимики говорят мне, что подобная близость трех молекул пролина весьма необычна. Однако, удивительно или нет, а с коровьим молоком дело обстоит именно так.

БКМ7 – это не единственный опиоид, который может выделяться из молока. Однако представляется, что БКМ7, и в еще большей степени БКМ5, который может в некоторых ситуациях выделяться из БКМ7, это, безусловно, самые сильные молочные опиоиды⁶. В молоке содержатся также антагонисты опиоидов, которые в большой степени нивелируют эффект более слабых опиоидов.

Теоретически можно предположить, что БКМ7 выделяется не только из молока А1, но и из молока А2. В конце концов, в обоих вариантах бета-казеина содержится последовательность из 7 аминокислот. Раз-

⁶ Опиоидными характеристиками обладает ряд молочных пептидов. У казоморфинов на одном конце цепи всегда находится молекула аминокислоты тирозина, а в 3-м или 4-м положении в цепи располагается ароматическая аминокислота (такая как фенилаланин) или же еще одна молекула тирозина. Присутствие пролина во 2-м положении имеет решающее значение для биологической активности казоморфина, т.к. пролин поддерживает правильную ориентацию боковых цепей тирозина и фенилаланина. Наличие других аминокислот в цепи также оказывает модифицирующее влияние на биологически активные свойства конкретного казоморфина.

личие состоит только в следующей по порядку (соседней) аминокислоте в цепи, с которой связан этот пептид (пролин вместо гистидина). Японские и немецкие ученые сообщали в научных журналах, что не смогли выделить БКМ7 из бета-казеина А2 [12, 19]. Джереми Хилл писал в меморандуме, адресованном в октябре 2000 г. Уоррену Ларсену (см. главу 1), что это «вполне объяснимо с точки зрения механики». То, что БКМ7 не выделяется из варианта А2, вызвано тем, что связи молекулы пролина со смежными аминокислотами очень прочны.

Новозеландские ученые из НИИМЖ (впоследствии – часть «Иноваций Фонтерры») сообщили в рамках патентной заявки 2001 г., в которой сообщалось о связи между молоком А1 и аутизмом, а также другими психическими заболеваниями, что они также изучали вопрос, может ли БКМ7 выделяться из молока А2 [89]. Сообщив о выделении незначительного количества БКМ7 из А2, исследователи отнесли это к небольшой примеси А1. Они пришли к заключению, что «если БКМ7 и высвобождается при гидролизе казеина А2, то скорость реакции была на много порядков ниже, чем в случае казеина А1».

Таким образом, кажется, что, по крайней мере, по этому вопросу между специалистами нет серьезных разногласий. Ученые, по существу, придерживаются единого мнения относительно источника БКМ7, хотя и невозможно утверждать однозначно, что БКМ7 не может выделяться в малых количествах из молока А2. Переваривание – это термодинамический процесс, и в нем присутствуют случайные элементы. Так или иначе, количество БКМ7, выделяющегося из А2, крайне невелико. Напротив, из молока А1 может выделяться значительное количество БКМ7.

До сих пор я описывал только бета-казеины А1 и А2. Но различают также, по крайней мере, шесть менее значительных вариантов бета-казеина под названием А3, В, С, D, Е и F. В вариантах В, С и F в 67-м положении находится гистидин, и поэтому, как следует ожидать, они расщепляются по тому же механизму, что и А1. Напротив, в вариантах А3, D и Е в 67-м положении находится пролин, и поэтому, с точки зрения выделения БКМ7, они ведут себя так же, как А2. Таким образом, когда мы говорим о бета-казеине А1, то подразумеваем, в действительности, семейство вариантов, которые действуют аналогично варианту А1. А когда мы говорим об А2, то подразумеваем семейство вариантов, действующих как А2.

Сравнение коровьего молока с грудным позволяет произвести важные умозаключения. Во-первых, справедливо предположить, что если с коровьим молоком связаны проблемы медицинского характера,

то они вызваны компонентами, которые присутствуют в коровьем, но отсутствуют в грудном молоке, или же, в частности, нарушением баланса между данными компонентами.

Все млекопитающие вскармливают потомство молоком, но его химическая и физическая структура значительно варьируют между видами. Например, если в коровьем молоке $\approx 13\%$ твердых фракций, то в молоке белых медведей их $\approx 43\%$, а в молоке длинномордого тюленя $\approx 68\%$. Грудное молоко, как и молоко крупного рогатого скота, относится к «водянистому» типу: твердые фракции занимают $\approx 13\%$ его объема.

Соответственно, важные различия между грудным и коровьим молоком связаны не с общим содержанием твердой фракции (эти показатели примерно равны), а с их составными частями. В грудном молоке выше содержание лактозы, равное содержание жиров, но намного меньше белка, чем в коровьем. В нем также значительно меньше минералов, таких как кальций, натрий и калий⁷.

Я собираюсь сосредоточиться здесь на различиях в белке между человеческим и коровьим молоком. Дело не только в том, что повесть о БКМ7 — это история о белках (разумеется, БКМ7 ни при каких обстоятельствах не может выделяться из жиров, лактозы или минералов), но также и в том, что большинство аллергий на молоко, особенно в детском возрасте, связано с молочными белками. Многие взрослые люди, особенно неевропейского происхождения, не переносят лактозу из-за недостатка или отсутствия пищеварительного фермента лактазы. Но это — другая история, хотя она и связана с молоком А2 (подробнее об этом см. главу 9).

Содержание белка в грудном молоке составляет $\approx 1,6\%$ в первые несколько дней после родов, а затем снижается до $\approx 0,9\%$ ⁸. Для сравнения, в коровьем молоке, как правило, содержание белка составляет 3–4%, в зависимости от породы и индивидуальных различий. Распре-

⁷ Это неизбежно, т.к. в грудном молоке высокое содержание лактозы и низкое содержание минералов. Только так поддерживается осмотический баланс между молоком в грудных железах и кровью.

⁸ Эти данные взяты из публикации Австралийского национального совета по здравоохранению и медицинским исследованиям 2003 г. «Dietary Guidelines for Children and Adolescents in Australia» (URL: https://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/n34.pdf). В других публикациях уровень белка оценивается на уровне $\approx 1,1\%$. Однако относительно грудного молока в опубликованных исследованиях содержатся существенные разночтения, и под приводимые показатели процентного содержания общего белка, а также казеина (и бета-казеина), сложно подвести рациональное обоснование.

деление белков зависит от источника молока. В коровьем молоке $\approx 80\%$ белков приходится на долю казеина, тогда как у человека главные белки – это белки сыворотки⁹.

Бета-казеин представляет собой самый важный белок из человеческих казеинов; при этом человеческий бета-казеин отличается от коровьего. У бета-казеина человека более короткая цепь аминокислот и, таким образом, аналогичные позиции аминокислот относительно бычьего БКМ7 находятся в диапазоне 51–57 вместо 60–66. Однако человеческий бета-казеин в исключительной степени относится к типу А2, а не к типу А1; в молоке человека пролин находится в 58-м положении, а в коровьем молоке типа А2 – в 67-м положении. Данное обстоятельство служит главным барьером для высвобождения БКМ7 в организме человека.

Необходимо сделать еще одну, чрезвычайно важную оговорку. БКМ7 из грудного молока не идентичен коровьему БКМ7. Его первичная структура такова: Туг-Pro-Phe-Val-Glu-Pro-Ile. Другими словами, хотя данный пептид все еще подпадает под определение казоморфина, в его состав входят две аминокислоты, которые отличают его от бычьего БКМ7. Пролин и глицин заменены на валин и глутамин.

Действительно ли все это важно? Да, важно, причем по двум причинам. Во-первых, опиоидные свойства человеческого БКМ7 приблизительно в 10 раз слабее, чем у бычьего БКМ7. Я вернусь к этому позже. Вторая причина состоит в том, что из грудного молока выделяется намного меньше БКМ7. Ученые «Фонтерры» (во главе с Джереми Хиллом) в сотрудничестве с исследователем из Университета Мэсси протестировали грудное молоко 15 волонтеров, чтобы определить возможность выделения из него БКМ7. В постере для конференции Международной молочной федерации в 2003 г. они заявили, что получили в среднем 2,5 мкг БКМ7 на 1 мл молока [27]. Это менее 1% БКМ7, который может выделиться из того же объема молока А1 (хотя авторы и не произвели такого сравнения). Таким образом, с точки зрения опиоидного эффекта грудное молоко имеет менее одной тысячной потенциальной силы коровьего молока типа А1.

⁹ Большая часть белков в человеческом молоке – это белки молочной сыворотки, но, в основном, не те сывороточные белки, которые содержатся в молоке коров. В грудном молоке отсутствует бета-лактоглобулин – основной сывороточный белок коровьего молока, а в молоке крупного рогатого скота только очень небольшое количество лактоферрина – основного сывороточного белка в человеческом молоке. Считается, что лактоферрин имеет важное значение в материнском молоке как защитный фактор из-за его антибактериальных свойств.

В целом это означает, что грудное молоко фактически близко к молоку А2. Любопытно, что небольшое количество БКМ7 из грудного молока все же выделяется, и это нередко связывают с другим направлением исследований, в соответствии с которыми послеродовая депрессия рожениц может быть вызвана отравлением их собственным или коровьим молоком. Но это – другая история, которая лежит вне рамок этой книги [22].

Возвращаясь к вопросу о значимости этих результатов для гипотезы А2, упомянем, что группа Джереми Хилла выдвинула два положения. Согласно первому из них, «результаты показывают, что, вероятно, некоторое количество БКМ7 выделяется во время переваривания грудного молока в желудочно-кишечном тракте». У меня нет возражений, за исключением необходимости пояснить, что речь идет именно о человеческом БКМ7, отличающемся от бычьего БКМ7, и что его выделяется очень небольшое количество.

Согласно второму заключению, «предположение Маклахлана (2001 г.) о том, что именно высвобождение БКМ7 из бета-казеина А1 делает потребление молока, которое содержит этот вариант, несущим риск для здоровья человека, выглядит необоснованным в свете вероятности, что при переваривании человеческого молока также выделяется аналогичный пептид». Я полагаю, что для такого вывода потребовался фантастический полет логики, учитывая, что из грудного молока выделяется *другой* казоморфин, причем в гораздо меньших количествах. Попросту говоря, второе заключение Хилла совершенно бездоказательно.

Крайне маловероятно, чтобы такое заключение было принято в рецензируемом научном журнале, но его неудивительно встретить в нерецензируемом постере. На упомянутой конференции посетители представляли собой руководящий персонал производящих и перерабатывающих молоко компаний со всего мира. Подавляющее большинство из них, прочитав эти выводы, приняли бы их за чистую монету. Постер мог только укрепить широко распространенное мнение (которое в ту пору разделял и я), что аргументы в пользу гипотезы А2 по меньшей мере сомнительны. Это, в свою очередь, лишь усложнило бы работу «Корпорации А2», которая тогда отчаянно искала деловых партнеров в мире «молочного маркетинга».

Неясно, будут ли эти результаты когда-либо опубликованы в научной прессе. В марте 2004 г. я написал письмо соавтору из Университета Мэсси доктору Элисон Дарраг (которая впоследствии стала сотрудником «Фонтерры»), упомянув, что читал приписанный Джереми Хиллу

комментарий в отраслевом журнале, согласно которому статья принята в печать. Дарраг ответила:

«Мы издали работу в форме тезисов для конференции, а в настоящее время я пишу статью. Я сохраню адрес Вашей электронной почты и вышлю Вам экземпляр после публикации».

Я до сих пор не получил никаких сведений об этой публикации, несмотря на напоминание по электронной почте доктору Дарраг, которое я направил на ее адрес в «Фонтерре» в начале 2007 г. Я также спросил о публикации самого Джереми Хилла в марте 2007 г. Он обещал справиться у Элисон Дарраг о судьбе публикации, но я так и не получил ответа. Кроме того, нет никаких свидетельств публикации в международных базах данных, а это верный признак отсутствия статьи в рецензируемой медицинской литературе. Я лично считаю, что даже если работу действительно опубликуют (а ее следовало бы опубликовать), то аргументы, направленные против А2, будут опущены (потому что на дефекты в логике неизбежно обратят внимание рецензенты). Однако ущерб уже нанесен. Весьма вероятно, что заметка в отраслевом журнале о том, что статья «в печати» (т.е. принята к публикации после рецензирования специалистами) была, мягко говоря, недостоверной. Написаны были только тезисы.

Лучше понять особенности бета-казеина А1 и бета-казеина А2 поможет сопоставление казеинов крупного рогатого скота с казеинами некоторых других сельскохозяйственных животных. Установлено, что козье молоко содержит бета-казеин А2, но не бета-казеин А1. У большинства, но, вероятно, не у всех овец молоко содержит только бета-казеин А2¹⁰. Молоко яков содержит только бета-казеин А2. То же относится ко всему крупному рогатому скоту подвида *Bos taurus indicus*, который, как считается, произошел из Азии.

Сопоставление этих данных позволяет нам утверждать, что бета-казеин А2 был «первичным» бета-казеином, и что в генетических и исторических терминах бета-казеин А1 – это «пришелец». Наиболее вероятное время мутации соответствующего гена, который, как известно, находится на 6-й хромосоме, относится к периоду от 5000 до

¹⁰ В патентной заявке НИИМЖ 2001 г., посвященной исследованиям аутизма и шизофрении (от которой Институт впоследствии отказался), сообщается, что согласно базе данных SWISSPROT у отдельных овец в 67-м положении располагается аланин. Можно ожидать, что аланин ведет себя так же, как гистидин, и из молока таких овец должен, следовательно, выделяться БКМ7.

10 000 лет назад, в то время, когда крупный рогатый скот массово перемещали на север Европы, и задолго до возникновения большинства современных европейских пород.

Меня часто спрашивают, почему вариант (или аллель) A1 стал настолько распространенным. Означает ли это, что у бета-казеина A1 есть некие преимущества, которые привели к его широкому распространению среди европейского крупного рогатого скота? Вероятнее всего, что нет, т.к. никто еще не предложил гипотезы о преимуществах бета-казеина A1. Ответ, с большой вероятностью, будет найден в теории, которую ученые-животноводы называют «эффектом основателя».

«Эффект основателя» подразумевает сильное воздействие генетического профиля отдельного животного, от которого произошла порода. Например, у конкретного быка мог быть выдающийся темперамент в результате генетических особенностей, которые никак не связаны с тем, относился ли бык к типу A1 или A2. Соответственно, такого быка могли отобрать для спаривания со многими коровами, и его потомство, унаследовавшее ту же самую особенность, в конечном счете, основало новую породу. Если тот бык-основатель оказался, случайным образом, носителем аллели A1, то животноводы невольно продолжали выбирать ту же аллель, которая, таким образом, стала широко распространенной в новой породе.

«Эффект основателя» также отвечает на другой вопрос, который мне часто задают: почему распространенность аллели A1 так сильно варьирует между различными современными породами? Современные породы развивались на протяжении последних 2000 лет, а во многих случаях и за более короткий срок. Если бы, скажем, древнее животное черно-белой масти (бык или корова) оказалось носителем аллели A1, то у черно-белых пород был бы высокий уровень этой аллели (так оно и есть). Точно так же, если мутация, которая привела к возникновению бурых пород рогатого скота, произошла в особи, несущей аллель A2, то бурые породы были бы преимущественно носителями аллели A2 (так оно и есть).

Вывод из сказанного состоит в том, что бета-казеин A1, обнаруживаемый в молоке множества современных коров, это, по существу, аномалия. «Оригинальное» молоко было, со всей определенностью, молоком A2, а молоко A1, образующее столь значительную часть известных нам продуктов, представляет собой, вероятно, отклонение от нормы — аберрацию.

Но есть и другие интересные версии. Например, мы недостаточно знаем о том, как происходит метаболизм БКМ7 у телят. Вследствие

воздействия опиоидов животные, в целом, становятся более спокойными. Возможно ли, что животноводы активно выбирали относительно спокойных телят, и было ли такое спокойствие вызвано потреблением богатого опиоидами молока?

Продукты переработки молока

До сих пор, говоря о высвобождении БКМ7 из коровьего молока, я подразумевал свежее молоко. Но что происходит, когда молоко обработано, т.е. переработано в пастеризованное молоко, сыр, йогурт, масло, мороженое и молочные десерты? В отношении некоторых из этих продуктов мы можем дать ответ, но многое нам по-прежнему неизвестно.

Во-первых, рассмотрим пастеризацию – методы нагревания молока в целях уничтожения бактерий. Различают несколько методов пастеризации: от традиционного метода Холдера (нагревание молока приблизительно до 63°C в течение примерно 30 мин) до ультравысокотемпературного (УВТ) метода, состоящего в нагревании молока до 145°C в течение нескольких секунд. Есть также промежуточные методы, такие как нагревание до 90°C в течение 15 с. В некоторых странах Европы большая часть молока пастеризуется методом УВТ. Одно из его преимуществ – это возможность хранения молока неохлажденным в течение многих месяцев, пока упаковка запечатана. Вкус молока после УВТ нравится далеко не всем. В США, Австралии и Новой Зеландии молоко, как правило, пастеризуют, используя один из промежуточных методов.

Все методы пастеризации и, в действительности, любая обработка молока при температуре выше 48°C может привести к расщеплению или денатурации белка. Как только достигнута пороговая температура 48°C, значение, вероятно, приобретает длительность нагревания, а не дальнейшее повышение температуры, хотя и время, и температура, несомненно, актуальны. Вопрос о том, какие именно пептиды будут высвобождаться после нарушения структуры белка, неясен, но в главе 3 обсуждаются некоторые косвенные доказательства, что в случае пастеризации молока по методу Холдера при переваривании может выделяться больше БКМ7, чем это происходит при использовании промежуточных температурных методов.

При изготовлении мороженого молоко обычно нагревают не только в целях пастеризации, но и потому, что его становится намного легче смешивать с другими ингредиентами. Следовательно, согласно

промышленным руководствам принято нагревать молоко до 70°C в течение по крайней мере 15 мин. Не знаю, поступают ли так все производители мороженого, но двое подтвердили мне это. Неизвестно, какое влияние это обстоятельство оказывает на высвобождение БКМ7, но, по неподтвержденной информации, некоторые люди переносят мороженое, сделанное из молока А2, но страдают острой диареей при употреблении «обычного» мороженого. Таким образом, нельзя исключать, что БКМ7 образуется из мороженого, сделанного из «обычного» молока. Важен ли с этой точки зрения сам процесс термообработки, неясно.

Исследовательский центр «Фонтерры» (ныне «Инновации Фонтерры») провел интересные исследования относительно высвобождения БКМ7 из некоторых сыров, изготовленных из «обычного» молока (содержащего бета-казеины А1 и А2). Исследователи показали, что выделяемое количество пептида варьирует весьма значительно, в зависимости от типа сыра. В моцарелле БКМ7 обнаружен не был; в чеддере обнаружены очень небольшие количества, в голубом сыре (типа рокфор) – несколько больше. Если следовать моим вычислениям, выход БКМ7 из голубого сыра составлял приблизительно 1% от количества, которое образовалось бы, если бы пептид выделялся из всего объема бета-казеина в продукте, тогда как для чеддера этот показатель был равен $\approx 0,05\%$. Но это только БКМ7, выделенный во время процесса сыроделия. Вопрос еще и в том, какое дополнительное количество БКМ7 выделяется во время переваривания сыра в желудке и кишечнике. Данные «Фонтерры» указывают, что в голубом сыре остается неповрежденным только 7% бета-казеина, и, таким образом, количество высвобождаемого в ЖКТ БКМ7 должно быть невелико (если только это не промежуточная форма между бета-казеином и БКМ7). Напротив, в чеддере сохраняется до 63% изначального бета-казеина, а в моцарелле – 69%. Что же происходит при переваривании? Откровенно говоря, мы этого не знаем. Таким образом, неясно, как интерпретировать всю имеющуюся информацию.

Неподтвержденные данные о непереносимости молочных продуктов свидетельствуют о том, что, по крайней мере, некоторые люди, которые нетерпимы к обычному молоку, но могут употреблять молоко А2, воспринимают также умеренные количества сыра. Однако, помимо бета-казеина, в сыре, по сравнению с молоком, из которого он изготовлен, ниже уровень лактозы. Возможно, большее значение имеют приведенные в главах 3 и 5 эпидемиологические свидетельства в пользу того, что сыр, даже полученный из обычного молока, в меньшей

степени вовлечен в развитие диабета и ССЗ. Кроме того, некоторые мои друзья-биохимики говорили мне, что по ряду заслуживающих доверие признаков процесс сыроделия *мог бы* инактивировать БКМ7. Таким образом, я не слишком озабочен употреблением в пищу сыра, сделанного из обычного молока, но осознаю, что при этом, вероятно, получаю небольшие количества БКМ7. Возможно, сыр должен был бы волновать меня больше, если бы я точно знал, что у меня присутствует синдром повышенной кишечной проницаемости (о нем речь пойдет ниже), и поэтому я отношусь к группе риска с точки зрения развития одного из аутоиммунных заболеваний.

Очевидно, что для установления уровня БКМ7, образующегося из сыра, потребуются новые исследования. До сих пор исследования «Фонтерры» в этой области опубликованы только в форме постера, сначала на конференции Международной молочной федерации 2003 г., а затем в «Австралийском журнале технологий в молочной промышленности» [28]. Хотелось бы надеяться, что рано или поздно результаты работы «Фонтерры» будут опубликованы в рамках научной статьи в рецензируемом журнале. Но я не слишком на это надеюсь. Хотелось бы спросить, ведутся ли дополнительные исследования? Боюсь, что нет. Во всяком случае, руки при моем вопросе никто не поднял.

Неизвестно, что происходит с БКМ7 в йогурте. В научной литературе мне не удалось найти соответствующих сведений. Может быть, положение дел здесь такое же, как и в случае с сыром. А может быть и нет. При отсутствии соответствующих исследований мы вынуждены довольствоваться догадками.

Обе стороны в дебатах о молоке А2 готовы, судя по всему, согласиться с тем, что сливочное масло не служит существенным источником БКМ7. Масло, главным образом, состоит из жиров, а не белков. Если соотношение жиров и белков в молоке составляет примерно 1:1, то в сливочном масле оно равно, также примерно, 80:1. То есть если не потреблять масло в огромных количествах, то оно не представляет собой опасности с точки зрения высвобождения БКМ7.

Абсорбция из кишечника

Следующий важный вопрос состоит в том, что происходит с БКМ7 после его выделения в пищеварительном тракте. На этот вопрос тоже нет простого ответа. У здоровых взрослых пептиду БКМ7 сложно проникнуть через стенки пищеварительного тракта и в кровоток из-за больших размеров молекулы. Но, кажется, есть исключения. Почти

наверняка это зависит от возраста, здоровья и генетического строения конкретного человека.

Некоторые люди страдают от синдрома «дырявого кишечника»; по этой причине БКМ7 и другие пептиды легко проникают в кровоток. Научный термин – это синдром повышенной проницаемости желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (или синдром повышенной кишечной проницаемости), хотя широко используется и первый термин.

У людей с синдромом повышенной проницаемости ЖКТ БКМ7 обнаруживается в моче. Связь между этим синдромом и симптомами аутизма была установлена профессором Робертом Кейдом и его коллегами из Флоридского университета; об этом подробно говорится в главе 8. Мы располагаем косвенными доказательствами того, что у людей с язвенной болезнью желудка или неизлеченной целиакией БКМ7 абсорбируется через стенки пищеварительного тракта. Вероятно, таким же образом БКМ7 переваривается у младенцев; у новорожденных должен быть предусмотрен биологический путь усвоения больших молекул через стенки пищеварительного тракта. Иначе они были бы не в состоянии усваивать молозиво, содержащееся в молоке матери. Эти вопросы обсуждаются в главах 8 и 9.

Один из коллег профессора Кейда, доктор Жонгже Сан, в порядке эксперимента произвел инъекции БКМ7 крысам. Он с коллегами опубликовал данные, согласно которым БКМ7, проникнув в кровоток, с легкостью преодолевает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и связывается с опиоидными рецепторами [100]. Исследователи показали также, что у таких крыс наблюдаются изменения в поведении, весьма схожие с симптомами аутизма и шизофрении [99]. Они выявили, что такое воздействие БКМ7 обратимо после применения налоксона, широко известного антагониста морфия. Другие ученые обнаружили, что БКМ7 может вызывать апноэ (нарушение дыхательной функции) у взрослых крыс и новорожденных кроликов, что аналогично СВДС [13].

Те из читателей, которые когда-либо пробовали напиток «Gatorade»¹¹, вправе с удовлетворением подумать о том, что употребление данного напитка послужило исследованиям профессора Кейда, доктора Жонгже Сана и их коллег. Именно профессор Кейд изобрел «Gatorade», а его собственные доходы от продажи напитка были на-

¹¹ Gatorade – общее название серии популярных спортивных изотонических напитков, производимых компанией «PepsiCo». Напиток разработан с целью восстановления жидкостей, теряемых организмом во время тренировок. (*Прим. ред.*)

правлены (под управлением фонда) на финансирование исследований аутизма и БКМ7.

Воздействие БКМ7 не ограничивается изменениями в поведении. О том, что опиоиды нарушают многие функции иммунной системы, известно более ста лет. Данное обстоятельство может объяснить, почему БКМ7, как представляется, выступает фактором в развитии ряда аутоиммунных заболеваний.

Однако не все воздействие БКМ7 объясняется его опиоидными свойствами. Молекула тирозина в конце цепи БКМ7, в сочетании с его стабильностью, сообщает «молочному дьяволу» сильные окислительные свойства. Действительно, в условиях *in vitro* (т.е. в пробирке) БКМ7 выступает сильным окислителем липопротеина низкой плотности (ЛПНП или так называемый вредный холестерин) [52, 53, 55, 57]. Окисление ЛПНП лежит в основе процесса отложения жировых бляшек на стенках артерий, ведущего к развитию ССЗ¹². Таким образом, весьма вероятно, что роль БКМ7 в заболеваниях сердца двойственна: подразумевается механизм, связанный с опиоидными свойствами казоморфина (возможно, опосредованный через иммунную функцию), и его окислительные свойства.

БКМ7, выделившись в пищеварительном тракте, может отрицательно сказаться на пищеварительной системе, и не проникая в кровоток. Известно, что иногда казеин эффективен при лечении диареи и даже может привести к запору. Также известно, что опиоиды, включая БКМ7, могут снизить уровень прохождения веществ через пищеварительный тракт [2, 8].

Например, распространенный побочный эффект кодеина, опиоидного препарата, — это запор. Это может объяснить, почему младенцы, вскормленные на детских молочных смесях, а не на грудном молоке, склонны к запорам, а в крайних случаях страдают от трещин в заднем проходе [1]. Возможно также, что относительно медленный транспорт молока А1 через пищеварительную систему (из-за высвобождения БКМ7) обостряет непереносимость лактозы. Обоснование здесь состояло бы в том, что непереносимость лактозы происходит из-за брожения лактозы, вызванного отсутствием фермента лактазы,

¹² Современный взгляд на ССЗ заключается в том, что ключевым фактором выступает также воспаление артерий и сердечной мышцы. Именно воспаление, которое само по себе представляет собой иммунный ответ организма, способствует отложению жировой бляшки. Это связано с тем, что поверхность воспаленной артерии становится шероховатой и липкой [46].

и чем медленнее прохождение через ЖКТ, тем длительнее процессы брожения.

Короче говоря, наши знания о БКМ7 далеки от полноты. Нам известно, что БКМ7 выделяется из бета-казеина А1, но не выделяется или выделяется в очень малых количествах из молока А2. Нам также известно, что БКМ7 после проникновения в кровоток действует как сильный опиоидный пептид. У некоторых людей БКМ7 может проникнуть из ЖКТ в кровоток; установлено, что, по меньшей мере у животных, БКМ7 с легкостью преодолевает ГЭБ. Получены убедительные свидетельства того, что БКМ7 может негативно воздействовать на иммунную систему (об этом подробнее говорится ниже). Наконец, в условиях *in vitro* БКМ7 выступает мощным окислителем ЛПНП, а *in vivo* (т.е. в живом организме) окисление ЛПНП ведет к развитию ССЗ.

Вышесказанное предстает огромной мозаичной загадкой, сквозь которую медленно проступает картина. Но исследователям предстоит найти и расположить немало фрагментов мозаики. Это неудивительно, принимая во внимание природу научных загадок. До беседы между Бобом Эллиотом и Джереми Хиллом в 1993 г. никто и подумать не мог о негативном воздействии бета-казеина А1 на организм человека. Так что исследования продолжаются. Тем не менее картина, в общем, ясна. БКМ7 — это маленький дьявол. Впрочем, он мал по своим размерам, но, увы, не по бедам, которые может принести людям.

В последующих главах о БКМ7 сказано немало. Теперь же пришло время рассмотреть в отдельности ряд заболеваний, связанных с «молочным дьяволом».

Глава 3

Популяционные исследования сердечно-сосудистых заболеваний

Свидетельства в пользу связи бета-казеина А1 с ССЗ распадаются на три части. Во-первых, в странах с высоким уровнем потребления бета-казеина А1 наблюдается более высокий уровень заболеваемости ССЗ. В этом состоят так называемые эпидемиологические данные. К свидетельствам второго типа относятся данные исследований на животных и клинических исследований, в частности исследования, подтвердившие, что у кроликов, получавших бета-казеин А1, образовывались артериальные бляшки, а у кроликов, получавших бета-казеин А2, – нет. К свидетельствам третьего типа относятся фармакологические данные о том, что выделяющийся из бета-казеина А1 БКМ7 связан с окислением ЛПНП, а это, в свою очередь, ведет к образованию артериальных бляшек. В данной, первой из двух глав, в которых рассматриваются вопросы сердечно-сосудистой патологии, речь пойдет об эпидемиологических данных.

ССЗ подразделяют на типы и подтипы, о чем свидетельствует, в частности, классификация ВОЗ. В большинстве рассматриваемых здесь случаев речь идет об ИБС, т.е. о наиболее распространенной форме ССЗ. ИБС вызывают жировые отложения на стенках артерий, ведущие к закупориванию сосуда. Нередко это происходит при отрыве бляшки в одном из сосудов, ее последующей миграции и закупоривании коронарной артерии, питающей сердечную мышцу. При закупоривании сосуда нарушается кровоснабжение, и в результате повреждения сердечной мышцы развивается инфаркт. На протяжении данной главы, используя термин «сердечно-сосудистые заболевания», я имею в виду именно такую сердечную патологию, часто ведущую к смертельному исходу.

Первые данные о связи бета-казеина А1 с ССЗ были получены случайно. В 1994 г. Новозеландский фонд детского здоровья обратился к доктору Коррану Маклахлану с просьбой дать рецензию на исследование профессора Боба Эллиота.

Вышеупомянутый фонд – это независимое благотворительное учреждение, основанное и финансируемое ассоциацией «Ротари», которое осуществляет программы научных исследований. В то время Боб Эллиот отчитался перед Фондом о результатах работы и обратился за новым грантом для исследований взаимосвязи бета-казеина А1 и диабета 1-го типа. Обычно подобные заявки направляются одному или нескольким независимым ученым для вынесения мнения о научной состоятельности плана исследований. Подобная процедура называется рецензированием или экспертной оценкой.

Изучив данные Боба Эллиота относительно вариаций заболеваемости диабетом 1-го типа между разными странами, Корран Маклахлан был поражен удивительной корреляцией между заболеваемостью диабетом 1-го типа и заболеваемостью ССЗ в этих странах. К тому времени Эллиот уже выявил огромный разброс в заболеваемости диабетом в различных странах (до 300 раз), тогда как Маклахлан знал о существенной (до 4 раз) разнице в заболеваемости ССЗ между странами. Однако ученые часто трудятся в одиночестве и не знают об открытиях коллег в смежных областях (эндокринолог может не знать об открытии кардиолога и наоборот). Итак, для Маклахлана выявленная связь стала большим потрясением.

В главе 1 представлен график (рис. 1), построенный Маклахланом на основании данных о связи между диабетом и ССЗ. В терминах статистики Маклахлан получил значение коэффициента детерминации $r^2=0,74$. Это означает, что 74% вариаций частоты одного заболевания можно объяснить вариациями частоты другого. В отсутствие взаимосвязи между двумя болезнями коэффициент r^2 был бы равен 0. При наличии абсолютного соответствия, если точки для разных стран располагаются точно на прямой линии, значение r^2 было бы равно 1. Каждый, кто хоть немного сведущ в биологии и статистике, знает, что для данных, полученных методом поперечного среза, значение $r^2=0,74$ – это бесспорный показатель наличия высокой корреляции. При этом ученые и статистики должны проявлять предельную осторожность при толковании таких данных.

Один из важнейших уроков, который преподносит нам теория корреляции, состоит в том, что корреляция не всегда подразумевает причинную связь. Она может основываться на случайном совпадении или же на обе переменные (в рассматриваемом случае – диабет и ССЗ) может оказывать влияние некий третий, невыявленный учеными фактор. Так, например, существует крайне высокая корреляция между развитием рака груди и ношением женского платья. Но это не означает,

что ношение женского платья вызывает рак груди. Подобным образом лица, у которых развивается рак простаты, чаще всего носят брюки. В обоих случаях причинным выступает третий фактор – принадлежность к женскому или мужскому полу.

Специалистов, изучающих статистические отношения, называют статистиками. Статистиков, специализирующихся в области биологических данных, часто называют «биометристами». А биометристов, занимающихся статистикой нозологических форм (среди людей или животных), именуют эпидемиологами.

Одним из первых тестов, которым статистик подвергает данные, служит проверка на «значимость» отношения. Используя термин «значимый», статистик не задается вопросом: «Важны ли эти данные?». Вопрос в том, какова вероятность случайного получения данных результатов. Другими словами, был ли результат случайным, был ли он следствием ошибки, или на него можно положиться? Любопытно, что сам Маклахлан так и не представил результаты подобного статистического теста. Однако данный тест в отношении результатов Маклахлана, провести который, при наличии доступа к соответствующим статистическим таблицам, мог бы и старшеклассник, показывает, что вероятность получения его данных в результате случая или ошибки – менее 1 на 1000. (Для тех, кто понимает язык статистики, это отношение, имеющее 15 степеней свободы, значимо при $p < 0,001$.) Это удивительный результат, сообщающий нам высокую степень уверенности в отсутствии случайности в данных.

Итак, что это означает? Что одна болезнь вызывает другую? Нет. ССЗ обычно поражают взрослых, тогда как диабет 1-го типа чаще проявляется в детском возрасте. Следовательно, болезнь сердца не может вызывать диабет. Кроме того, ССЗ развиваются у гораздо большего числа людей, чем диабет 1-го типа. Следовательно, крайне маловероятно, чтобы диабет был основной причиной развития ССЗ.

Указанная корреляция явно указывает на наличие некоего скрытого фактора или нескольких совместных факторов, вызывающих как ССЗ, так и диабет 1-го типа. Таковые, естественным образом, должны быть факторами экологическими, а не генетическими, т.к. в странах с высоким уровнем риска заболеваемость одинаково высока у всех этнических групп. То есть причины необходимо искать в окружающей среде или в рационе питания людей.

К этому времени Боб Эллиот уже располагал определенными свидетельствами в пользу того, что бета-казеин А1 выступает ключевым фактором в развитии диабета 1-го типа. Были получены предвари-

тельные результаты экспериментов на мышах; кроме того, определена сильная корреляция между странами с высокой частотой случаев диабета 1-го типа и странами с высоким потреблением бета-казеина А1. Однако этим эпидемиологическим данным была присуща ограниченность ввиду недостаточности на той ранней стадии исследований статистики о подлинных уровнях потребления бета-казеина А1 в разных странах.

До тех пор интерес к различным белкам в составе коровьего молока был весьма умеренным. Определенный интерес к этой теме проявляли специалисты в области молочной промышленности, но не ученые-медики. Однако даже те эксперты, которые признавали, что в зависимости от породы в молоке коров наблюдается разный уровень различных белков, включая бета-казеины А1 или А2, не видели необходимости в суммировании и сопоставительном анализе данных в контексте национальных и региональных различий.

В то время Корран Маклахлан возглавлял компанию, которая исследовала возможность производства безхолестериновых молочных и мясных продуктов. Маклахлан уже получил патент на производство безхолестеринового масла, но учитывая, что не в этом он видел ключ к снижению заболеваемости ССЗ, исследования продолжались. В рамках этой деятельности Маклахлан составил аннотированный каталог пищевых продуктов, предположительно связанных с ИБС. В одном из подразделов каталога рассматривались белки молока и пастеризация. Полученные данные произвели на Маклахлана такое впечатление, что следующие пять лет жизни он посвятил изучению потребления бета-казеинов А1 и А2 в разных странах.

Впервые исследования Маклахлана попали в центр общественного внимания в 1996 г. при подаче им патентной заявки на генетическую селекцию коров с целью элиминирования бета-казеина А1 из молока и, следовательно, снижения частоты ССЗ. Впрочем, патентные заявки читают только патентные юристы. Заявку на патент следует подавать как можно раньше, причем для достижения успеха принципиально важно стать первым заявителем. Между неизбежной спешкой в подаче заявки и достижением убедительности в ее аргументации – тонкая грань. Точки над научными *i* расставляют уже позже. Таким образом, ключевой мы называем публикацию Маклахлана в международном журнале «Медицинские гипотезы» в 2001 г. [50]; к тому времени почти все шероховатости в аргументах против молока А1 были сглажены.

Данные по уровню ССЗ, которыми пользовался Маклахлан (рис. 4), почерпнуты из исследований ВОЗ, стандартизированных по

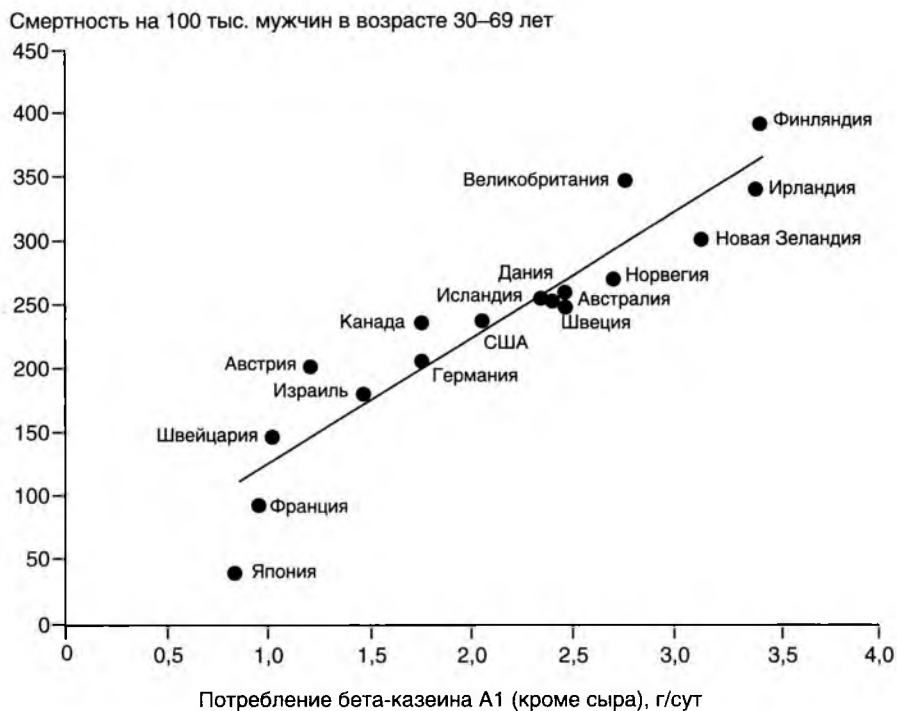


Рис. 4. Смертность от ИБС у мужчин в возрасте 30–69 лет в 1985 г. [50].

возрасту участников для ряда стран. Были доступны две выборки – за 1985 и 1990 гг. Обе содержали данные о смертности мужчин и женщин в возрасте 35–69 лет от ИБС (данные анализировались отдельно). Данные по общему потреблению молока были взяты из статистики Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН. Данные по бета-казеину А1 и бета-казеину А2 для каждой страны были получены из различных публикаций.

Для каждой страны использовался двухступенчатый процесс. Во-первых, была собрана информация о распространенности аллели бета-казеина А1 в различных породах крупного рогатого скота в каждой стране, а затем показатель распространенности оценивался по доле каждой породы в общем поголовье. Маклахлану удалось собрать данные по 17 развитым странам, включая 12 европейских стран, Канаду, США, Австралию, Новую Зеландию и Израиль.

Полученные результаты превзошли все ожидания. Маклахлан установил, что корреляция между потреблением общего молочного белка и частотой смертности от ССЗ была очень низкой ($r^2=0,26$). Еще более низкая корреляция ($r^2=0,16$) прослеживалась между смертностью и

потреблением бета-казеина А2. Однако корреляция между ИБС и потреблением бета-казеина А1 была исключительно высокой, на уровне 0,71. Когда Маклахлан исключил потребление бета-казеина А1, происходящего из сыра, значение r^2 повысилось еще больше, достигнув для мужской смертности 0,86 в 1985 г. и 0,84 – в 1990 г. Основания для исключения из анализа показателя потребления сыра состояли в теоретических (но не доказанных) свидетельствах о гораздо более низком, по сравнению с цельным молоком, уровне высвобождения БКМ7 из сыра. (Об этом, в частности, говорится в главе 2.) Статистика смертности у женщин оказалась схожей, с несколько более низкими значениями r^2 .

Статистические тесты показывают, что вероятность случайного или ошибочного получения таких результатов, с точки зрения связи между частотой смертей от ССЗ и потреблением бета-казеина А1, составляет менее 1/1000 как у мужчин, так и у женщин. Следовательно, вероятность случайности можно отместить.

Остаются три альтернативы. Первая состоит в том, что данные были «подогнаны», случайно или намеренно, в целях получения ошибочного или даже умышленно ложного результата. Мы рассмотрим эту возможность чуть ниже. Вторая возможность: бета-казеин А1 – это действительно серьезный фактор риска, ведущий к развитию ССЗ. Третья возможность сводится к тому, что существует некий третий, пока еще неизвестный фактор, который коррелирует с бета-казеином А1 и вызывает ССЗ. Иными словами, жители стран с высоким потреблением бета-казеина А1 еще и подвержены действию некоего третьего фактора, который не только вызывает ССЗ, но и каким-то образом воздействует на потребление бета-казеина А1; тогда как жители стран с низким уровнем потребления бета-казеина А1 не подвержены воздействию этого таинственного фактора.

Для изучения каждой из этих альтернатив следует рассмотреть другую статью, опубликованную Мюрреем Лаугесеном и Бобом Эллиотом в «Новозеландском медицинском журнале» [44]. Если статью Коррана Маклахлана уместно назвать захватывающей картиной, написанной большими мазками, то статья Лаугесена и Эллиота требует вдумчивого чтения. Она строго выстроена и содержит подробное описание методов получения данных, причем данные представлены таким образом, что читатель может воспроизвести расчеты и проверить выводы авторов. Таким образом, читать ее непросто, но возвращаясь к ней вновь и вновь, я проникся уважением к высокому профессионализму и беспристрастности исследователей.

Мюррей Лаугесен – исследователь и основатель компании «Здоровье Новой Зеландии» Вот справка о нем с сайта компании¹³:

«После 18 лет службы в Департаменте, а затем в Министерстве здравоохранения, и в Комиссии общественного здоровья доктор Мюррей Лаугесен в 1995 г. основал оказывающую консультационные услуги компанию «Здоровье Новой Зеландии». После 1995 г. профессиональные интересы доктора Лаугесена постепенно сместились с политики в области здравоохранения к исследованиям табачной зависимости, но с теми же целями: снижение уровня рака, ССЗ и табакокурения; вкратце – в целях движения к свободной от табачного дыма Новой Зеландии».

Мюррей Лаугесен – лауреат многих наград, в том числе медали ВОЗ «за удостоенные международного признания заслуги в развитии концепции свободного от табака общества» и Королевской медали за общественное служение. Лаугесен – эксперт в области охраны общественного здоровья и эпидемиологи. По отзывам наших общих знакомых – исследователей-медиков, доктор Лаугесен – человек методичный и разборчивый. У меня сложилось впечатление, что он знает цену научному методу, и его труды редко подвергаются критике коллег.

Первый критерий отбора, которым руководствовались Лаугесен и Эллиот, состоял в доступности опубликованных данных по употреблению бета-казеина А1 в конкретной стране. Данному критерию удовлетворяли 23 страны. Согласно следующему критерию расходы на здравоохранение в стране выбора должны были составлять, по меньшей мере, 1000 долл. США в год на душу населения согласно покупательной способности местной валюты. Данный критерий был важен в целях предотвращения субъективности в отношении к бедным и богатым странам. Так, на этом основании из исследования выводились Венгрия и Венесуэла. Из выборки были также исключены Нидерланды ввиду одновременно высокого импорта и экспорта молочных продуктов и, как следствие, неспособности определить происхождение потребляемого молока. В результате данного процесса отбора в исследование были включены 20 из 22 стран с наиболее развитой системой здравоохранения.

В дополнение к исследованию взаимосвязи между ИБС и бета-казеином А1 Лаугесен и Эллиот прибегли к сводным таблицам Продовольственной и сельскохозяйственной организации ООН для изучения уровня потребления 77 других пищевых продуктов и 110 алиментарных

¹³ URL: <http://www.healthnz.co.nz>.

компонентов. Цель такого анализа состояла в поиске иных возможных факторов влияния на частоту клинических случаев заболевания.

Коэффициенты корреляции, полученные Лаугесеном и Эллиотом на основе сопоставления потребления бета-казеина А1 и смертности от ССЗ в 1980, 1985, 1990 и 1995 гг., были исключительно высоки и обладали значимостью на уровне $p < 0,001$. Это означает, что вероятность случайного получения таких результатов в каждом конкретном случае составила менее единицы на тысячу. Лаугесен и Эллиот также показали, что употребление красного вина, овощей и полиненасыщенных жиров из растений статистически связано (для каждого из этих продуктов) со снижением уровня ССЗ, однако корреляция существенно ниже, чем в случае бета-казеина А1. Устойчивой взаимосвязи между заболеваниями сердца и количеством выкуренных табачных продуктов установлено не было. (Об этом любопытном побочном результате говорится чуть ниже.) Наконец, взаимосвязь между бета-казеином А1 и ССЗ была существенно выше, чем соотношение между ССЗ и оценочным средним уровнем сывороточного холестерина у жителей рассматриваемых стран (измерение по шкале Хегстеда).

В целом, выводы, которые можно сделать на основе собранных Лаугесеном и Эллиотом данных, вполне однозначны.

Между количеством потребляемого бета-казеина А1 и уровнем ССЗ взаимосвязь исключительно сильная. Существуют свидетельства значимости и других факторов, в частности, употребления вина и полиненасыщенных жиров из овощей. Однако ни один другой фактор не приближается по значимости к бета-казеину А1. Если предположить, что различия в уровне заболеваемости объясняются неким другим фактором, а не бета-казеином А1, то происхождение такого фактора скрыто во мраке. С высокой степенью вероятности можно утверждать, что данный фактор — это не употребление вина или полиненасыщенных жиров. Преступник, вероятнее всего, смотрит нам прямо в лицо: это бета-казеин А1.

Мы обнаруживаем, что статья Маклахлана и исследование Лаугесена и Эллиота звучат в унисон. Ученые пользуются несколько различающимися массивами данных и изучают несовпадающие временные отрезки, однако их выводы аналогичны. Неважно, относится ли анализ к 1980, 1985, 1990 или 1995 г. Неважно, составляет ли предположительная задержка между приемом продукта и его воздействием на состояние сердечно-сосудистой системы 5 или 10 лет. Лаугесен и Эллиот рассмотрели все указанные варианты. Неважно, ограничивается ли анализ данными у мужчин (у мужчин заболеваемость ССЗ выше, чем

у женщин), обоих полов или даже только у женщин. Неважно, какова возрастная выборка предмета исследования — младше 65 или старше 65 лет. Результат оказывается неизменным: наблюдается устойчивая взаимосвязь между потреблением бета-казеина А1 и ИБС, причем данную корреляцию невозможно объяснить случайностью.

Несмотря на созвучность результатов нельзя сказать, что авторы двух исследований относились друг к другу благожелательно. Корран Маклахлан работал совершенно независимо от коллег. Боба Эллиота несколько огорчило, что Маклахлан, по существу, включил в собственный патент часть интеллектуальной собственности Эллиота, не уладив этот вопрос с коллегой. В частности, Эллиот полагал, что утверждения Маклахлана в патентной заявке дублировали более ранний патент на основе результатов Эллиота. Взаимное раздражение ученых даже выплеснулось на страницы газет. Эти обстоятельства опровергают предположение, что данные были «подогнаны», т.е. подверглись манипулированию. В двух совершенно независимых исследованиях получены идентичные результаты.

Возвращаясь к статье Коррана Маклахлана, отметим, что другие наблюдательные исследования и анализ содержат многочисленные косвенные свидетельства о роли бета-казеина А1, не включенные в приведенный здесь статистический анализ. Так, например, Маклахлан отмечает, что представители народов масаи и самбуру в Кении употребляют большое количество коровьего молока, но среди них крайне низкий уровень ССЗ; то же справедливо в отношении сельских жителей Гамбии. Во всех указанных случаях употребляемое молоко происходит от неевропейских пород скота и не содержит или содержит незначительный процент бета-казеина А1. По существу, это молоко относится к типу А2. То же наблюдается среди горцев Тибета, употребляющих молоко яков — также молоко А2.

Маклахлан также сопоставил заболеваемость ССЗ в различных землях Западной Германии. Он обнаружил, что 66% вариативность в смертности от ССЗ можно объяснить различием в уровне потребления бета-казеина А1 в зависимости от пород крупного рогатого скота, преобладающих в конкретной земле. Ввиду того, что в ФРГ всего восемь земель, необходимая для достижения статистической значимости корреляция была выше, чем в других случаях. Однако данные результаты значимы на уровне 2% ($p < 0,02$). Это означает, что вероятность получения такого результата случайным образом меньше 1/50.

Кроме того, Маклахлан рассматривает данные исследования, в котором сопоставляется статистика смертности от ССЗ в Белфасте и

Тулузе. Исследование, которое проводили североирландские и французские центры, было частью крупного проекта МОНИКА под эгидой ВОЗ — исследования смертности от ССЗ и ассоциированных факторов риска. Смертность от ССЗ в Белфасте была в 3 или 4 раза выше, чем в Тулузе, несмотря на «фактическую идентичность», по словам Маклахлана, всех классических факторов риска. Пожалуй, единственным заслуживающим внимания отличием было то, что горожане Тулузы пьют больше вина, чем жители Белфаста (последние потребляют схожий объем алкоголя, но в других напитках). Маклахлан представил данные, показывающие, что потребление бета-казеина А1 в 2,49 раза выше в Белфасте, чем в Тулузе, и заметил, что в свете всех иных свидетельств данное обстоятельство с высокой степенью вероятности указывает на истинный фактор в наблюдаемой статистике.

Суждение о том, что употребление красного вина в умеренных количествах благотворно для здоровья сердца, основывается на исследованиях, в которых сообщается о существенно более низкой, по сравнению с Северной Европой, заболеваемости ССЗ в странах средиземноморского бассейна, в частности во Франции и Италии. Каждый, наверное, слышал о том, что для сердца полезно питание с высоким содержанием оливкового масла и красное вино в умеренных количествах. Вероятность этого довольно высока, и я с радостью следую этим рекомендациям, позволяя себе за обедом бокал красного. Но мне известно и то, что статистические данные не абсолютны и иногда отображают случайную взаимосвязь. Действительно, статистические данные, устанавливающие связь между вином и низким уровнем ССЗ, гораздо менее выражены, чем свидетельства в пользу связи между бета-казеином А1 и высоким уровнем ССЗ. Как нарочно, в этих самых средиземноморских странах с «благополучным статусом» сердечного здоровья относительно низок уровень потребления бета-казеина А1. Отчасти это объясняется тем, что жители этих стран употребляют в пищу меньше молока, но, кроме того, в породах крупного рогатого скота в этих странах относительно низкая распространенность аллели, ведущей к производству бета-казеина А1. И даже если предположить, что причиной относительно низкого уровня ССЗ в средиземноморских странах выступают оливковое масло и вино, то это никак не объясняет, почему низкий уровень ССЗ наблюдается также у народов масаи и самбуру, тибетских пастухов яков или жителей Японии.

Интересные данные содержатся в статистике по Исландии и Финляндии. Эти скандинавские народы близки этнически, и у них схожий рацион питания. Однако в Финляндии один из самых высоких уровней

ССЗ в мире, тогда как в Исландии заболеваемость составляет всего 60% от показателя по Финляндии. Можно ли считать совпадением, что потребление бета-казеина А1 в Исландии также составляет лишь 60% от потребления в Финляндии? (Разница в уровне потребляемого бета-казеина А1 объясняется тем, что в молоке коров исландской породы более высокий уровень бета-казеина А2 и, соответственно, ниже содержание бета-казеина А1, чем у животных в Финляндии.)

Еще более интересная ситуация складывается на Нормандских островах в Ла-Манше, к югу от Англии. На острове Гернси, где молоко с крайне низким содержанием бета-казеина А1 получают от коров гернзейской породы, смертность от ИБС составляет примерно треть от показателя по Великобритании. Тогда как у жителей острова Джерси, где, главным образом, обитают коровы джерсейской породы, в молоке которых присутствует некоторый процент бета-казеина А1 (хотя и существенно ниже, чем у основных белых и черных пород, распространенных в Соединенном Королевстве), уровень ССЗ составляет примерно половину от показателя по Великобритании.

Поразительная особенность медицинской статистики ССЗ состоит в существенных флуктуациях данных заболеваний за последние 100 лет. До XX века смертность от ССЗ была крайне низкой, отчасти потому, что люди умирали от других болезней еще до наступления возраста, в котором обычно развиваются ССЗ. Но все не так просто. Скорректированные по возрасту данные (т.е. с допущением, что возрастающая часть населения планеты доживает до возраста, когда инфаркты становятся более вероятны) показывают, что частота ССЗ существенно возросла в первой половине XX в. По какой причине? Может быть, отчасти это было вызвано изменениями в образе жизни, снижением физической нагрузки. Но дело, вероятно, не только в этом.

Не менее удивительно то, что после пика в 1960-е гг. частота ССЗ устойчиво снижается. Она, конечно, далеко не достигла уровня XIX в., и в большинстве развитых стран ССЗ – это все еще ведущая причина смерти, но снижение налицо. Причины подобной динамики также вполне таинственны.

Как статья Маклахлана, так и статья Лаугесена и Эллиота указывают, что подобное снижение невозможно объяснить так называемыми «классическими» факторами риска, в частности, уровнем сывороточного холестерина или артериальным давлением. Однако Лаугесен и Эллиот отмечают, что в период с 1985 по 1995 г. уровень ССЗ снизился на 37%, что сопровождалось снижением на 13% употребления бета-казеина А1.

Контратака

Все приведенные до сих пор свидетельства и доводы указывают в одном направлении. Следующий вопрос в том, привел ли я все значимые свидетельства? Может быть, остались неупомянутыми некие обстоятельства, которые стирают глянец неоспоримости с представленных аргументов?

Да, эпидемиологические данные нередко подвергают критике. Эту критику можно разделить на две категории. Первая подразумевает несостоятельность самих методов анализа. Вторая категория соотносится не с самими методами или результатами, а с тем, какой вес или значимость следует придавать результатам эпидемиологических исследований.

Критические замечания первого типа в отношении предмета нашей книги исходили, почти в исключительном порядке, от «Фонтерры», крупнейшего молочного кооператива Новой Зеландии. Являясь могущественным образованием в молочной отрасли, «Фонтерра» представляет на рынке свыше 95% молочной продукции Новой Зеландии, около 40% молочного экспорта Австралии, а также играет все возрастающую роль в животноводческой отрасли Австралии. В целом, от имени «Фонтерры» осуществляется маркетинг и продажа 45% молочной продукции на международном рынке, включая примерно 76% экспорта в США. Компания экспортирует молочную продукцию почти в 150 стран. Ввиду своих размеров и охвата деятельности «Фонтерра» обладает солидной научно-исследовательской базой. Кроме того, в компании сложилось высокопрофессиональное подразделение по работе с общественностью.

Ученые «Фонтерры» публично оспорили эпидемиологические данные о молоке A1 по меньшей мере в трех научных публикациях. Первая была докладом на ежегодной конференции Новозеландского животноводческого общества в 2002 г., впоследствии опубликованном в трудах этой конференции [41]. Вторая публикация – это письмо, адресованное в «Новозеландский медицинский журнал» [42]. Третьей публикацией стал постер на конференции Международной федерации производителей молока в 2003 г., позже перепечатанный в «Австралийском журнале технологий в молочной промышленности» [27]. Кроме того, в 2002 и 2003 гг. ученые «Фонтерры» неоднократно излагали свои доводы в средствах массовой информации.

Статьи, публикуемые в «Трудах Новозеландского животноводческого общества», рецензируются весьма поверхностно. Мне известно

это не понаслышке, т.к. я и сам не раз выступал рецензентом в данном издании. Ученые представляют результаты своих исследований за несколько недель до конференции, и при отсутствии в тексте грубых ошибок и неточностей, труд, как правило, принимают к публикации. Сроки публикации довольно жесткие, чтобы материалы были доступны уже во время конференции. Вследствие этого ученые коллеги обычно не воспринимают эти сообщения как «полноценные» научные статьи, хотя они и позволяют донести краткие, иногда броские заголовки до профессиональной аудитории. Временные рамки и формат издания попросту не оставляют возможности для исчерпывающей экспертной оценки публикуемых материалов.

«Австралийский журнал технологий в молочной промышленности» можно, в лучшем случае, назвать малоизвестным; по правде говоря, библиотекари в Линкольнском университете сообщили мне, что, похоже, единственная новозеландская библиотека, которая выписывает этот журнал, — это Исследовательский центр «Фонтерры». Принимая во внимание небольшую известность издания, достойно удивления, что некоторые из представленных в нем аргументов достигают столь широкой аудитории. С другой стороны, удивляться нечему. Посредством отлаженной системы связей с общественностью средства массовой информации можно побудить к обильному цитированию «недавно опубликованной научной статьи...». В новостях нет нужды акцентировать то обстоятельство, что исследование выполнено научными сотрудниками самой «Фонтерры» и, по существу, не получило должной экспертной оценки.

Статья в «Трудах Новозеландского животноводческого общества» была опубликована в 2002 г., после статьи Маклахлана, но до статьи Лаугесена и Эллиота. Авторами статьи значились три научных сотрудника Фонтерры: Джереми Хилл, Роберт Крофорд и Майкл Боланд. Это тот самый Джереми Хилл, который в 1990-е гг. сотрудничал с Бобом Эллиотом, в частности, в раннем исследовании о возможной роли бета-казеина A1 в развитии диабета; в патентных заявках мы встречаем его имя как исследователя, который до 2001 г. выступал против молока A1 и за молоко A2. Его имя часто появляется на страницах нашей книги.

В статье сотрудники «Фонтерры», в частности, утверждают:

«Эпидемиологические свидетельства в пользу взаимосвязи между употреблением в пищу молока (и бета-казеина A1) и ССЗ, похоже, стали результатом случайной корреляции, которая наблюда-

лась в прошлом (возможно, из-за общего базового фактора), но в настоящем перестала соблюдаться.

Исключение бета-казеина А1 из режима питания не окажет влияния на смертность от ССЗ».

Что ж, все предельно ясно, так что у нас не должно оставаться сомнений относительно мнения авторов по данному вопросу! Но как они пришли к такому выводу?

Авторы провели корреляционный анализ по 40 странам (конкретные страны не названы, что крайне необычно для научной статьи), сопоставив смертность от ИБС и потребление общего молочного белка. Было обнаружено, что до 1991 г. между потреблением молочного белка и смертностью от ССЗ наблюдалась статистически значимая зависимость. Однако после 1991 г. зависимость стала статистически незначимой. Будем помнить о том, что «значимый» подразумевает низкую вероятность получения данных результатов случайным образом, а «незначимый» говорит об отсутствии уверенности в том, были ли данные получены в результате случайного совпадения или «белого шума» в данных.

Аналізу «Фонтерры» присущи три серьезные проблемы. Вследствие первой и второй проблемы — каждой из них — анализ исследователей полностью утрачивает доверие. Третья проблема, связанная со смешением факторов, также, вероятно, фатальна.

Первая проблема — в том, что исследователи оперировали понятием *общего* молочного белка, а не бета-казеина А1. Уже в начале 1990-х гг. Боб Эллиот знал, что имеет значение не только и не просто потребление молочного белка; именно по этой причине Эллиот впервые позвонил Джереми Хиллу. Таким образом, нестыковка в результатах не должна никого удивлять. Используя показатель потребления молочного белка, Корран Маклахлан также получил низкую корреляцию. Позже, в письме, адресованном в «Новозеландский медицинский журнал», Джереми Хилл оправдывал использование показателя общего белка, а не собственно А1, на основе их высокой корреляции [42]. Но этот довод вряд ли можно признать удовлетворительным. Например, предпринятый мной анализ данных Лаугесена и Эллиота показывает, что лишь немногим более половины ($r^2=0,57$) вариаций между странами в потреблении бета-казеина А1 можно объяснить собственно уровнем потребления молочного белка. Хилл мог бы выяснить это за пять минут, если бы подумал об этом. Странно, что он не знал об этом уже на основе анализов, которые он и его соавторы представи-

ли в патентной заявке о связи между бета-казеином А1 и аутизмом и психиатрическими заболеваниями (об этом подробнее см. в главе 8). В этих анализах установлено соотношение высокой степени между бета-казеином А1 и смертностью от психиатрических заболеваний, но лишь слабая корреляция между этими смертями и общим белком. Такие умозаключения основываются на том, что распространенность заболеваний в разных странах связана не только с количеством потребляемого молока, но и с превалированием разных пород крупного рогатого скота и, следовательно, разным уровнем бета-казеина А1 в молоке. Анализ заболеваемости ССЗ на основе общего молочного белка как показателя, заменяющего собой бета-казеин А1, выглядит полной нелепицей.

Вторая проблема стала очевидной, когда я обратился к базе данных ВОЗ, чтобы проверить данные, использованные в анализе «Фонтерры». Я обнаружил, что впоследствии ВОЗ отозвала эту базу данных, т.к. в отношении данных недавних лет в ней были выявлены статистические аномалии. Так выяснилась причина, по которой «Фонтерра» не смогла установить корреляцию для искомого исторического отрезка. Данные, которыми пользовалась «Фонтерра», оказались ущербны, и предоставившая их организация вынуждена была временно их отозвать¹⁴.

Третья проблема вряд ли нуждается в упоминании, т.к. каждая из первых двух аннулирует аргументы «Фонтерры», но я вскользь скажу о ней. Дело в том, что ученые «Фонтерры» оперировали необработанными данными из 40 неназванных стран. Указанное число стран подразумевает, что исследователи вынуждены были включать в выборку страны с разным уровнем доходов и развития здравоохранения. Работа с такими данными почти неизбежно ведет к статистическому «туману». Напротив, Маклахлан, для того чтобы отсеять смазывающие картину факторы, сосредоточился на развитых странах, а Лаугесен и Эллиот с той же целью — на странах с высоким уровнем здравоохранения.

Впрочем, существует и четвертая проблема, на которую я поначалу не обратил внимания. В исследовании не упоминается, была ли статистика смертности собрана по определенной возрастной категории, и если да, то какова возрастная выборка. Представляется, что данные собраны по всем возрастам. При использовании таких сырых данных в

¹⁴ В июле 2004 г., когда я начал исследовать этот вопрос, предоставленная научными сотрудниками «Фонтерры» гиперссылка указывала на материал, в котором разъяснялся данный эффект. К марту 2005 г. с сайта ВОЗ исчезли как база данных, так и причины ее отзыва. К началу 2006 г. база данных вновь была доступна, предположительно, после внесения корректив в данные.

странах с более высоким уровнем рождаемости за последние 20–30 лет будет показан, при прочих равных условиях, более низкий уровень смертности – уже по причине более молодого среднего возраста населения. Так, согласно подобным данным, в некоторых католических странах, где противозачаточные средства распространились много позже, чем в протестантских странах, почти наверняка будет показан более низкий уровень смертности по отношению к общему населению с точки зрения любого заболевания. Но доказывает ли это, что католики здоровее протестантов? Сомневаюсь! В случае ССЗ такие данные неизбежно породят статистический туман.

Позволим себе последнее замечание относительно статьи и опубликованного ее журнала: стандартный метод поиска медицинской информации состоит в запросе по базе данных «PubMed» – сетевого сервиса Национальной медицинской библиотеки США. На 2007 г. данный интернет-ресурс содержал более 16 млн ссылок – но среди них не было «Трудов Новозеландского животноводческого общества». Это означает, что в данном журнале не следует публиковать работы, если автор заинтересован в том, чтобы его статью нашли и прочли коллеги по медицинской профессии. Тем не менее публикация в этом журнале позволяет заявить в прессе о том, что автором опубликована статья по медицинской тематике. Против этого, однако, можно возразить, что подобная информация и вовсе не «опубликована» – принимая во внимание значение, которое ученые придают термину «публикация». Сама статья была обзорной (т.е. не содержала новые, неопубликованные ранее данные). Таким образом, ученые «Фонтерры» обнародовали свои выводы, не потрудившись предоставить статью широкому экспертному сообществу.

На втором фронте контратакующая «Фонтерра» утверждала в «Австралийском журнале технологий в молочной промышленности», что исключение сыра из анализа фатальным образом скомпрометировало исследование. Ученые «Фонтерры» (на этот раз К.С. Норрис, К.Дж. Кокер, М.Дж. Боланд и Дж. Хилл – последний был автором-корреспондентом) задавались вопросом о правомерности такого исследования, т.к. показали, что в сыре содержится некоторое количество БКМ7 (вероятно, из компонента А1) [28]. Однако они показали и то, что полученное количество БКМ7 образует лишь малую пропорцию потенциально высвобождаемого пептидного фрагмента. Об этих результатах говорилось в главе 2. Дело в том, что между потреблением молока и потреблением сыра наблюдается так называемая статистическая ковариация, или кросс-корреляция. Иными словами, в странах

с высоким уровнем потребления бета-казеина А1 из молока обычно и высок уровень потребления бета-казеина А1 из сыра. Поэтому на основании эпидемиологического анализа крайне сложно сделать вывод о том, связано ли потребление непосредственно сыра с развитием ССЗ. Однако показатели несколько более высокой корреляции между бета-казеином А1 и ССЗ, когда сыр исключали из анализа, говорят о том, что бета-казеин А1 из сыра, вероятно, не играет решающей роли в развитии ССЗ. Данные «Фонтерры» о низком уровне высвобождения БКМ7 из сыра согласуются с этой позицией. Кроме того, вариации в уровне высвобождения БКМ7 из разных сортов сыра подразумевают, что для регистрации соотношения требуется изошренная статистическая модель. Таким образом, несмотря на аргументы против гипотезы А2, результаты ученых «Фонтерры» относительно сыра поддерживают, судя по всему, как исследование Маклахлана, так и труд Лаугесена и Эллиота.

После публикации статьи Лаугесена и Эллиота в редакцию «Новозеландского медицинского журнала» хлынул поток писем. Журналы обычно не публикуют письма в редакцию, но в медицинских журналах иногда публикуют переписку по вопросам, вызывающим разногласия. Когда это происходит, можно сделать вывод, что публикация задела других исследователей за живое. Более того, исследование Лаугесена и Эллиота затронуло вопрос настолько чувствительный, что в том же номере журнала была опубликована редакционная статья за подписью профессора Роберта Биглхола из ВОЗ и профессора Рода Джексона из Оклендского университета. Они поздравили Лаугесена и Эллиота с успешным исследованием, но и заметили, что дальнейшие исследования молока А2 не должны проводиться в ущерб программам изучения известных факторов риска ССЗ, таких как холестерин, артериальное давление и курение. Повышение осведомленности широкой общественности относительно этих факторов риска было важной частью их научной карьеры.

В статье Лаугесена и Эллиота рассматривались также эпидемиологические данные по диабету 1-го типа, так что часть корреспонденции была посвящена диабету. Об этом сказано в главе 5. Однако письмо Джереми Хилла, в то время генерального менеджера Исследовательского центра «Фонтерры», опубликованное через несколько недель в «Новозеландском медицинском журнале» [42], значимо в контексте общего подхода «Фонтерры» и заслуживает немедленного рассмотрения.

Большинством критических замечаний Хилла можно пренебречь, учитывая, что они основаны на домыслах и недоразумениях и впо-

следствии опровергнуты в ответном письме Лаугесена и Эллиота [45]. Однако Хилл выдвинул интересный тезис относительно курения табака, пусть даже верная интерпретация этого утверждения, вероятно, лежит совсем в другой плоскости. Он утверждал, будто серьезнейший недостаток исследования Лаугесена и Эллиота в том, что авторы «не нашли связи между курением и заболеваниями сердца, тогда как курение общепризнанно считается серьезным фактором, наносящим вред здоровью. Отсутствие корреляции с потреблением табака лишь акцентирует необоснованность восприятия эпидемиологических данных как источника причинно-следственной связи».

Что ж, в действительности свидетельства в пользу связи между курением и ССЗ также происходят из эпидемиологии. Однако принятый эпидемиологический подход к изучению курения основан на внутри-страновом анализе, а не на сопоставлении данных из разных стран. Согласно Американскому обществу кардиологов¹⁵ риск инфаркта миокарда у курильщиков в 2–4 раза превосходит данный показатель у некурящих лиц. Напротив, анализ, проведенный Лаугесеном и Эллиотом, который основан на сопоставлении статистики в разных странах, показал, что в странах с низким уровнем курения наблюдается высокий уровень ССЗ, тогда как страны с высокой распространенностью табакокурения (например, Япония) часто имеют низкий уровень ССЗ. Как это возможно?

На этот вопрос нет простого ответа, однако данные Лаугесена и Эллиота со всей определенностью показывают, что не в курении состоит причина столь значительных вариаций в ССЗ между странами. Так, японцы, которые в отношении других факторов риска (включая потребление бета-казеина А1) проявляют, судя по всему, благоразумность, демонстрируют и замечательно низкую статистику ССЗ – несмотря на широкую распространенность курения. Не исключено, что если бы японцы меньше курили, статистика заболеваний сердца была бы в Японии еще ниже. Или, может статься, значительная часть японцев, у которых не было инфаркта, не курят. Нельзя исключить ни одного, ни другого. Однако анализ Лаугесена и Эллиота говорит лишь о том, что хотя курение вполне может выступать крайне серьезным фактором сердечно-сосудистого риска для отдельных лиц, на уровне стран показатель воздействия курения смазывается другими факторами. *И мы должны установить такие другие факторы, если хотим, чтобы статистика ССЗ в других странах снизилась до показателей Японии или даже Франции.*

¹⁵ URL: <http://www.americanheart.org>.

Ошибка Джереми Хилла в том, что он, опираясь на очевидное отсутствие связи между курением и ССЗ на уровне стран, сделал вывод о неадекватности всего эпидемиологического сопоставительного анализа. Я считаю, что подобная аргументация в корне неверна. Научный подход к такой информации должен состоять в следующих вопросах: Что в действительности означают полученные данные? Какие выводы возможно сделать на их основе? Что они открывают?

Основная проблема эпидемиологии состоит в необходимости размежевания и исключения тех или иных факторов. Так, например, курильщики, как правило, физически менее активны, чем некурящие, и, как считается, меньше следят за своим здоровьем. Если человек курит, какие еще нездоровые привычки ему присущи? Разграничение между факторами – это сложнейшая или даже невыполнимая задача. Лично я резко отрицательно отношусь к курению и считаю, что курение выступает причинным случайным фактором во многих болезнях. Но не удивительно ли, что в некоторых странах с высоким процентом курильщиков одновременно наблюдается низкий уровень сердечно-сосудистой патологии?

Другой пример, иллюстрирующий тезис об эпидемиологических исследованиях населения отдельных стран, относится к витамину Е. В течение длительного времени считалось, что витамин Е безусловно полезен для здоровья, в частности потому, что он действует в качестве антиоксиданта. Были собраны многочисленные свидетельства в пользу того, что у лиц, принимающих в качестве пищевой добавки витамин Е, ниже частота различных заболеваний. Однако «слепые» исследования, в продолжение которых одна группа участников получала витамин Е, а контрольная группа – плацебо, не выявили строгих различий в исходе для здоровья. Как это объяснить? Однозначного ответа, как и в предыдущем случае, не найдено, а дебаты о пользе витамина Е ведутся по сей день. Однако наиболее правдоподобное объяснение состоит в том, что лица, ранее принимавшие витамин Е, это чаще всего люди, в большей степени заботившиеся о своем здоровье вообще, включая режим питания и образ жизни. Поэтому полезные свойства, первоначально приписывавшиеся исключительно витамину Е, вероятно, следует разделить между множеством благоприятных факторов.

Ключевая особенность межстрановых эпидемиологических исследований (иначе называемых экологическими исследованиями) состоит в том, что с точки зрения любого из факторов, скажем, бета-казеина А1, каждая страна – это, по сути, «заслепленный» (маскированный) участник. Ни страны, ни отдельные жители этих стран не принимают

осознанных решений относительно употребления молока с содержанием бета-казеина А1 или А2. Им не был дан выбор, и они даже не знали о возможности выбора: исход был случайным и зависел от преобладающих в каждой конкретной стране пород крупного рогатого скота. Ограничив статистическую выборку странами со схожим уровнем доходов и развития системы здравоохранения, исследователи в данном случае произвели эффективное сравнение подобного с подобным.

Впрочем, я совершенно согласен с тезисом, что сама по себе эпидемиология не в силах предоставить окончательные, абсолютные доказательства. Однако эпидемиология может служить источником убедительных свидетельств. И если причина корреляции не в бета-казеине А1, то каковы причинные факторы? Лаугесен и Эллиот, равно как и их оппоненты, методично, но безуспешно искали альтернативные причины. Ранее я приводил пример ассоциации между людьми, которые носят юбки, и людьми, у которых развивается рак груди. Пример кажется фривольным; по правде говоря, я почерпнул его из газетной заметки за авторством доктора Криса Малетта из «Фонтерры», который стремился проиллюстрировать таким образом, что ассоциация не тождественна причинно-следственной связи. Затем он связал эту идею с бета-казеином А1. Замечательно. Но почему же никто не может выявить третий фактор с точки зрения соотношения между ССЗ и бета-казеином А1? Учитывая природу статистической вероятности, недостаточно сказать, что причина – в случайности.

В 2005 г. так называемый «истеблишмент» выдвинул новый аргумент, призванный продемонстрировать мнимую ущербность эпидемиологических свидетельств в пользу гипотезы А1/А2, собранных Маклахланом, Лаугесеном и Эллиотом. Этот довод привел профессор Стюарт Трасвелл в статье, опубликованной в «Европейском журнале клинического питания» [146], хотя в то же время схожие аргументы выдвигала группа представителей молочной отрасли Австралии – «Дэйри Австралия». Господин Трасвелл – это вышедший на пенсию, но сохраняющий профессиональную активность профессор диетологии Сиднейского университета.

Профессор Трасвелл выступал главным внешним научным экспертом «Фонтерры» на слушаниях в Новозеландском трибунале Агентства по интеллектуальной собственности в 2004–2005 гг., в течение которых «Фонтерра» оспаривала патент «Корпорации А2» на генотипирование.

Задача профессора Трасвелла состояла в опровержении аргументов и доказательной базы «Корпорации А2». «Фонтерра» представила его

как «старейшего австралийского ученого-диетолога»; учитывая, что его первые публикации восходят к 1957 г., в этом трудно усомниться. Тем не менее Агентство по интеллектуальной собственности не поддержало научные аргументы профессора Трасвелла, включавшие критику исследований Маклахлана, Лаугесена и Эллиота, и отвергло все притязания «Фонтерры».

Когда в мае 2005 г. аргументы Трасвелла были опубликованы в «Европейском журнале клинического питания», я ответил длинным письмом в редакцию. Мое письмо было опубликовано только в марте 2006 г. (В научном мире все совершается неспешно!) Кроме того, в июльском номере журнала за 2006 г. были опубликованы письма доктора Эндрю Кларка (президента «Корпорации А2»), доктора Джока Эллисона (директора «Корпорации А2»), а также ответ профессора Трасвелла на два этих письма. Пока я ограничусь замечаниями об аргументах, относящихся к эпидемиологии, хотя в записках профессора Трасвелла представлены и другие тезисы, которые рассматриваются в последней главе книги.

По существу, Трасвелл утверждал, что если бета-казеин А1 вызывает ССЗ, то это должно находить отражение в статистике заболеваний сердца и смертности от ССЗ внутри отдельных стран. Лица, употребляющие в пищу больше молока, неизбежно получают больше бета-казеина А1, а если последний вреден для человека, то у таких лиц должно обнаружиться больше проблем со здоровьем.

Данному аргументу присущи четыре проблемы. Первая трудность состоит в получении достоверных данных о том, что *действительно* пьют люди, а затем в прослеживании динамики их здоровья на протяжении нескольких десятилетий. Вторая проблема состоит в размежевании всех факторов, связанных с питанием и образом жизни. Третья проблема в том, что если здоровью наносится ущерб, то мы не можем сказать в точности, когда на протяжении жизни человека это происходит. В главе 4 представлены определенные свидетельства в пользу того, что у некоторых лиц это происходит в раннем детстве, когда кишечник обладает повышенной проницаемостью, что облегчает проникновение больших молекул через стенки кишечника в кровоток. Кроме того, в главе 4 содержатся убедительные доводы, что на протяжении всей жизни негативному воздействию рассматриваемого пептида в особой степени и по разным причинам подвержены лица, страдающие от повышенной проницаемости кишечных стенок. Поистине, синдром «дырявого кишечника» — это один из лейтмотивов книги. Четвертый вопрос в том, что сторонники гипотезы А2, вероят-

но, вполне справедливо считают, что с употреблением молока в пищу связано не только плохое, но и хорошее, и что некоторые из факторов аннулируют друг друга.

Я намереваюсь проиллюстрировать первую из этих двух проблем ссылкой на исследование так называемой Каэрфильской когорты.

Позднейшие доступные данные содержатся в статье, опубликованной в «Европейском журнале клинического питания» коллективом авторов под руководством профессора Питера Элвуда из Кардифа [40]. Возражая против гипотезы А2, Трасвелл опирается на эту и несколько других схожих публикаций.

В Каэрфильском исследовании (по названию Каэрфилли – графства на юге Уэльса) приняли участие примерно 2500 мужчин-валлийцев, родившихся между 1920 и 1935 г. Они вступили в исследование между 1979 и 1983 г. и находились под наблюдением до 2003 г. Показатель потребления молока основывался на данных анкеты, которую участники заполняли перед вступлением в когорту (вопрос формулировался следующим образом: «потребление молока в день»). В отношении подмножества из 665 участников анкетные показатели сравнивались с ведшимися на протяжении 7 дней записями о потреблении всех молочных и молкосодержащих продуктов (т.е. включая собственно молоко и молоко, содержащееся во всех потребляемых продуктах питания). Отношение между данными 7-дневных записей и анкетными данными показало значение $r^2=0,37$ ¹⁶. Иными словами, в анкетах отображалось лишь 37% фактических вариаций в потреблении молока участниками подмножества за исследуемый 7-дневный период.

Таким образом, уже в начале исследования встает серьезный вопрос о надежности данных! (В последующем исследовании использовались именно анкетные данные, хотя на данных подмножества было основано несколько самостоятельных работ.) Даже если предположить, что анкетные данные соответствовали действительности на время заполнения (хотя, со всей очевидностью, это не так), кто поручится за их достоверность в последующие годы? Или в предшествовавшие годы, вплоть до раннего детства? Важно отметить, что на протяжении последующих лет проведения исследования замеры потребления молока более не производились.

Вторая проблема состоит в попытках устранить затрудняющий интерпретацию эффект других факторов образа жизни. Мужчин разде-

¹⁶ В самой статье параметр был представлен как $r=0,61$. В целях единообразия я перевел его в эквивалентную величину r^2 .

лили на четыре группы: не употребляющие молоко, употребляющие до половины пинты¹⁷, от половины до целой пинты и более одной пинты в день. Было установлено, что лица, не употреблявшие молока, пили больше алкоголя, отличались большей массой тела, менее подвижным образом жизни и более высоким содержанием жиров в еде. Кроме того, у них обнаруживались более высокие показатели артериального давления. Таким образом, существенная проблема состоит в дифференцировании воздействия молока (или отсутствия молока в рационе) и воздействия других факторов.

Более того, хотя число мужчин, перенесших инфаркт, очевидно снижалось по мере увеличения количества потребляемого молока (т.е. наблюдалось обратное отношение), данные результаты не были статистически значимы. Иными словами, ввиду статистических свойств данных вынесение окончательного заключения не представлялось возможным даже в отношении всех указанных выше факторов. Короче говоря, наблюдался статистический «туман».

Мы не в силах сделать однозначных выводов о наличии положительной или отрицательной связи между данными. И даже при наличии положительной или отрицательной связи нам было бы крайне сложно установить ответственный за наличие связи фактор или факторы.

Увы, так обстоят дела с данными большинства исследований.

Последнее замечание относительно аргументов Трасвелла состоит в том, что молоко может оказывать *одновременно положительное и негативное* воздействие. Как в докладе на Австралийском семинаре молочной отрасли 2005 г. сказал профессор Элвуд: «Потребление молока повышает уровень холестерина»¹⁸. Он отметил, что об этом факте сообщается во многих исследованиях, как и о том, что молоко может снижать уровень артериального давления.

Известно, что низкий уровень холестерина считается благом для здоровья так же, как нормальный (невысокий) уровень артериального давления. Следовательно, мы сталкиваемся с разнонаправленными силами. Кроме того, в молочной отрасли ведутся многочисленные исследования в целях выявления благотворных биоактивных компонентов молока. Сторонники гипотезы А2 лишь утверждают, что среди множества полезных соединений затаился, похоже, зловердный бес.

¹⁷ Пинта равна 0,57 литра. (Прим. пер.)

¹⁸ Материалы семинара «Hearty Choice Seminar». URL: <http://www.dairyaustralia.com.au>.

Пастеризация

Прежде чем завершить рассказ об эпидемиологических данных, целесообразно рассмотреть несколько вопросов, относящихся к пастеризации молока.

В статье, опубликованной в «Медицинских гипотезах», Корран Маклахлан высказал предположение, что исторически рост и последовавшее снижение в мире уровня ССЗ могут быть связаны с методом пастеризации. Он собрал данные из разных источников, свидетельствующие о том, что в течение нескольких лет после распространения методов пастеризации молока в мире наблюдалось значительное увеличение случаев ССЗ. До 1950 г. основным методом пастеризации был метод Холдера (молоко нагревали до 63°C в течение 30 мин). Впоследствии данный метод вышел из употребления, в основном из-за вкуса «топленого» молока, который возникал у продукта. В 1960-е гг. получили распространение методы кратковременной высокотемпературной пастеризации (около 90°C в течение 15 с), а к 1980 г. они стали преобладающими. За переменной методики последовало снижение уровня заболеваемости ССЗ, которое невозможно удовлетворительно объяснить только классическими факторами риска заболеваний сердца.

Корран Маклахлан был не первым человеком, высказавшим мысль о наличии связи между методами пастеризации и флуктуациями в уровне ССЗ, но он существенно обогатил эту аргументацию.

Он выдвинул гипотезу, что режим тепловой обработки по методу Холдера ведет к расщеплению белка и повышению уровня высвобождения БКМ7 из бета-казеина А1. Это заслуживающее внимания предположение. Свидетельства в пользу данной гипотезы выглядят вполне убедительно и в целом соответствуют нашему пониманию процессов, протекающих в белках при их нагревании. Однако для установления научной истины требуется больше исследовательской работы. Великолепным опытом для заинтересованного ученого стало бы изучение *in vitro* воздействия нагревания на последующее высвобождение БКМ7 из бета-казеина А1, а также исследование дальнейших процессов в молоке после добавления желудочных ферментов.

Итак, тема пастеризации интригует и может оказаться важной. Хотя в большинстве стран к настоящему времени отказались от метода пастеризации по Холдеру, нагретое молоко по-прежнему и по ряду причин используется при производстве различных продуктов. Вспомним хотя бы о том, что в производстве мороженого при смешивании ингредиентов стандартная процедура по нагреванию молока до опре-

деленной температуры в течение данного времени схожа с методом Холдера.

Заключение

Исследования Маклахлана и, в еще большей степени, исследования Лаугесена и Эллиота свидетельствуют о непосредственной связи между потреблением бета-казеина А1 и развитием ССЗ. Корреляция статистически значима и не может быть отнесена на счет случайного совпадения. С высокой степенью вероятности наблюдаемая связь действительна. Однако нельзя утверждать, что статистические корреляции сами по себе «доказывают», будто бета-казеин А1 вызывает заболевания сердца, т.к. ни одна корреляция не может обосновать причинную связь с *абсолютной* определенностью. Но если бета-казеин А1 не вызывает заболеваний сердца, то каков третий фактор, выступающий причиной этой исключительно устойчивой корреляции? До настоящего времени предположений на этот счет высказано не было.

Если бета-казеин А1 действительно вызывает ССЗ у человека, разумно было бы предположить, что он способен вызывать данную патологию и у некоторых животных. Учитывая относительную простоту экспериментальных исследований на животных, данный вопрос заслуживает серьезного рассмотрения. Кроме того, следовало ожидать, что наука, по меньшей мере, укажет направление для исследований разрушительной роли бета-казеина А1 и происходящего из него «молочного дьявола». Именно эти вопросы рассматриваются в главе 4.

Глава 4

Исследования механизма сердечно-сосудистых заболеваний

Настоящая глава состоит из трех частей. В первой части рассматриваются исследования, призванные выявить сравнительный риск развития ССЗ у животных, получавших бета-казеин А1 или бета-казеин А2. Во второй части рассматриваются причины развития ССЗ, вызванных «молочным дьяволом». В третьей части предпринята попытка охватить взглядом целостную картину, и понять, что означают разрозненные фрагменты мозаики.

Повесть о кроликах: бета-казеин А1 обладает атерогенностью

Наиболее значимое из всех исследований, связавших бета-казеин А1 с ССЗ, было предпринято в Центре исследований сосудистой биологии Школы биомедицинских наук Университета штата Квинсленд (Австралия). Результаты исследования, проводившегося под руководством профессора Джули Кемпбелл, были опубликованы в 2003 г. в международном журнале «Атеросклероз». В заглавии авторы ограничились констатацией факта: «Вариант казеина в коровьем молоке обладает атерогенностью» [56].

Итак, что означает словоформа *атеро-?* Согласно «Энциклопедии Хатчинсона» «атеросклероз» означает «отверждение внутренней выстилки артерий вследствие жировой дистрофии». «Атерогенный» означает «ведущий к атероме». В свою очередь «атерома» подразумевает жировую дистрофию артерий. Следовательно, «Атеросклероз» — это журнал, специализирующийся на публикациях в области заболеваний артерий. Его издает ведущее международное издательство «Эльзевир».

В статье, опубликованной в журнале «Атеросклероз» (2003), говорится о конкретном варианте белка под названием бета-казеин А1. Если переводить на обычный язык, то в статье утверждается, что бета-казеин А1 вызывает жировую дистрофию артерий.

Среди авторов значатся Кристи Тейлфорд, Селия Берри, Анита Томас и Джули Кемпбелл. Профессор Кемпбелл указана как автор, ответственный за переписку, т.е. как руководитель исследования, несущий ответственность за его дизайн и результаты.

Исследование проводилось на 60 кроликах (потомство новозеландских белых и Лор кроликов) в возрасте 16–24 нед; животные были разделены на 10 групп с разным рационом питания. В 4 группах кролики получали бета-казеин А1 в количестве до 20% суточного питания, а еще в 4 – бета-казеин А2 в том же объеме. В двух группах кролики получали сывороточный белок молока, не содержащий ни бета-казеин А1, ни бета-казеин А2. Кроме того, в нескольких группах животные дополнительно получали холестерин, способствующий, как установлено, образованию липидных бляшек в артериях у кроликов данной породы.

Перед началом исследования каждый кролик подвергся «баллонной деэндотелиализации» правой сонной артерии. Данная хирургическая процедура, весьма распространенная в исследованиях такого рода, повышает у кроликов склонность к атеросклерозу. Эндотелий представляет собой одинарный слой клеток, выстилающий артерии, повреждение которого, как считается, играет важную роль (по не до конца выясненному механизму) в развитии атеросклероза. Повреждение эндотелия может повысить вероятность отложения липидных бляшек за относительно короткое время. При условии проведения одинаковой процедуры со всеми животными она не привносит в сравнение результатов исследования риска предвзятости.

Еще до проведения исследования в научной литературе широко освещался вопрос о связи казеина с атеросклерозом, так что Кемпбелл с соавторами ссылаются на результаты предшествующих экспериментов с кроликами, обезьянами и мышами. Однако ни в одной из ранних работ не говорилось о том, какой именно компонент казеина может быть патогенным.

Было установлено, что у кроликов, получавших бета-казеин А1, жировые бляшки крупнее и толще, чем у кроликов, получавших бета-казеин А2. Любопытно и даже удивительно, что наиболее значимыми оказались изменения в неповрежденной аорте (в главном сосуде, исходящем из сердца), а не в поврежденной сонной артерии. Различия в отношении аорты были статистически значимы, некоторые на уровне $p < 0,05$, другие – на уровне $p < 0,01$, т.е. вероятность случайной природы данных изменений составляет менее 5% и 1% соответственно. Авторы утверждали, что наблюдаемые поражения «называются липидными полосками и аналогичны морфологическому типу ранних предшест-

венников атеросклеротического поражения артерий». Кемпбелл с соавторами заключили, что полученные результаты «впервые демонстрируют, что бета-казеин А2 обладает умеренным атеропротективным действием, тогда как бета-казеин А1, безусловно, атерогенен».

Кемпбелл с соавторами также установили, хотя и только для групп, не получавших дополнительный холестерин, что у кроликов, получавших бета-казеин А2, уровень холестерина в сыворотке крови был ниже, чем у животных на рационе с бета-казеином А1. В статье высказано предположение, что действие А1 в группах кроликов, получавших дополнительный холестерин, могло маскироваться этими добавками. При этом спорным остается вопрос о связи между повышенным уровнем сывороточного холестерина и бета-казеином А1. Не выявлен механизм, в соответствии с которым БКМ7 из бета-казеина А1 мог бы первично влиять на уровень сывороточного холестерина, тогда как механизм отложения атеросклеротических бляшек представляется обоснованным (об этом говорится ниже). Однако результаты были статистически значимы, так что ими не следует пренебрегать. Возможно, влияние БКМ7 на уровень холестерина можно рассматривать как вторичный эффект.

Неудивительно, что данная публикация вновь вывела на ринг поборников А1 и А2. Любопытное замечание сделал профессор сэра Джон Скотт, именитый кардиолог на пенсии и бывший президент Королевского научного общества Новой Зеландии (главное в стране научное учреждение, объединяющее большинство новозеландских ученых, которое не имеет никакого отношения к королям). Профессор Скотт, который ранее никогда не высказывался публично о молоке А2, дал интервью для сюжета «Белое несчастье» в передаче «Перекресток». Он подчеркнул важность исследования Кемпбелл, заметив, что исследование «проведено превосходно, у нее [Джули Кемпбелл] заслуженно высокая репутация исследователя, а результаты вполне явственны... и было бы страусиной политикой не принимать очевидное и оставаться в бездействии»¹⁹.

Некоторые ученые придерживались диаметрально противоположного мнения. Статья появилась в онлайн-формате примерно в мае 2003 г. (Многие журналы дают подписчикам доступ к статье посредством сети Интернет после принятия решения о публикации и получения окончательной верстки. На этой стадии статья уже прошла рецензирование, и ее надлежащее научное качество подтверждено

¹⁹ Australian Broadcasting Corporation 2003. White Mischief. URL: <http://www.abc.net.au>.

экспертами. До появления печатной версии обычно проходит еще несколько месяцев.) В рассматриваемом случае печатная версия журнала датирована сентябрем, причем ее предваряла редакционная статья профессоров Джима Манна и Мюррея Скиффа из университета Отаго, подвергших критике статью Кемпбелл. Пользуясь случаем, Манн и Скифф писали также об эпидемиологических вопросах, но здесь я сосредоточусь на исследовании Кемпбелл.

По существу, аргументы критиков состояли в том, что от результатов одного исследования на кроликах Кемпбелл с соавторами опрометчиво переходят к далеко идущим выводам. Манн и Скифф показали, что у подопытных кроликов дистрофическое утолщение наблюдалось в аорте, тогда как у человека утолщение, как правило, наблюдается в коронарных, сонной и бедренной артериях. Кроме того, авторы утверждали, что существует огромная разница между отложением артериальных бляшек у животных, занимающем месяцы, и развитием атеросклероза у человека, которое занимает годы.

Итак, как интерпретировать эти данные и в какой мере можно опираться на исследование, проведенное на кроликах? Аргументы, выдвинутые Манном и Скиффом, верны с формальной точки зрения. Если бы мы располагали результатами только данного исследования, их было бы недостаточно для тезиса о бета-казеине А1 как об одной из причин развития ССЗ у человека. Однако с точки зрения целостной картины, складывающейся в отношении молока А1, результаты экспериментов на кроликах, безусловно, очень важны. Согласно результатам исследования профессора Кемпбелл по меньшей мере у одного вида млекопитающих бета-казеин А1 вызывает ССЗ, тогда как этого не происходит в случае бета-казеина А2, причем показано, что данные признаки становятся очевидными и статистически убедительными всего лишь через 6 недель эксперимента с разными рационами питания.

Мыши: несостоявшийся эксперимент

Необходимо упомянуть еще одно исследование на животных, проведенное доктором Греггом Дастином в мельбурнском Институте Ховарда Флори. В исследовании использовались так называемые мыши *apoE* с генетическим дефектом гена *apoE*. Вследствие этого дефекта в крови мышей *apoE* отсутствует аполипопротеин – фактор, ответственный за обмен и транспорт холестерина в артериях. Ген *apoE* важен и у человека, причем люди с дефектом гена *apoE* подвержены высокому риску ряда заболеваний, включая ССЗ и болезнь Альцгеймера.

Согласно интервью Дастина программе «Перекресток» в 2003 г., у мышей apoE, получавших питание A2, область поражения была чуть обширнее, чем у мышей, получавших питание A1. Фраза «чуть обширнее», возможно, означала, что различия не были статистически значимы и могли бы не найти подтверждения в повторном исследовании. К сожалению, эта работа никогда не была и вряд ли будет опубликована, т.к. исследования проводились более 4 лет назад. Можно ли сказать, что мыши apoE оказались правильным выбором в качестве объекта эксперимента? Вероятно, нет, поскольку в их крови наблюдался бы исключительно высокий уровень холестерина вне зависимости от режима питания. Кроме того, как указала Джули Кемпбелл, если обмен холестерина у кроликов схож с процессами в организме человека, то «у крыс и мышей обмен холестерина происходит совершенно иначе»²⁰.

К сожалению, на эти вопросы нет ответов. Невозможно опираться на исследование, которое не было опубликовано. Решение отказаться от публикации в таких случаях может быть продиктовано несостоятельностью плана или результатов исследования. Доктор Эндрю Кларк, президент «Корпорации A2», предположил, что данное исследование, по существу, поддерживает гипотезу A2, т.к. у специальным образом выведенных мышей отсутствовал ключевой компонент биологического механизма, посредством которого бета-казеин A1 нарушает работу сердца. Следовательно, бета-казеин A1 у этих мышей вряд ли будет действовать иначе по сравнению с бета-казеином A2.

Так для чего я занялся описанием исследования, которое ничего нам не дало? Причина проста: это неопубликованное и, по всей видимости, несостоятельное исследование стало одним из так называемых «свидетельств» в кампании дискредитации гипотезы A2. Так, Джереми Хилл из «Фонтерры» в переписке со мной критиковал «Корпорацию A2» за то, что она не обнародовала результаты этого исследования. Но «Корпорация A2» и не обязана была их публиковать. Она лишь финансировала работу. Публикация была и остается задачей самих исследователей. Доктор Кларк письменно заверил меня, что его компания не накладывала ограничений на публикацию данного исследования. Кроме того, он предоставил в мое распоряжение неопубликованный отчет об исследовании, который ученые направили в «Корпорацию A2». Разумеется, для публикации авторы – независимые ученые – должны были бы получить положительную рецензию редакции журнала и экспертного сообщества.

²⁰ New Zealand Herald, 7 апреля 2003 г.

Биологический механизм

Если бета-казеин А1 и, следовательно, БКМ7 играют роль в развитии ССЗ у человека, то для этого должны существовать биологические и биохимические основания. В данном разделе рассматривается возможный механизм действия этого пептида.

Существует предположение, что механизм действия обусловлен холестерином. Однако вероятность холестеринового обмена как первичного механизма невелика. Различия между бета-казеинами А1 и А2 не связаны непосредственно с сывороточным холестерином. Даже при наличии «холестеринового следа» он, наверное, имеет вторичную природу – т.е. фактор, вызывающий ССЗ, влияет и на уровень сывороточного холестерина. Или же связи вовсе не существует. Тем не менее из исследования Джули Кемпбелл можно было сделать вывод о наличии некоей связи, так что этот вопрос ожидал исследователей.

Именно это решили прояснить ученые из Университета Отаго, включая профессоров Джима Манна и Мюррея Скиффа, написавших редакционную статью об исследовании Кемпбелл в журнале «Атеросклероз». Они сравнили уровень холестерина в крови взрослых пациентов в двух группах: в одной участники получали питание с содержанием обычного молока (т.е. смеси бета-казеинов А1 и А2), в другой – исключительно молока А2. Результаты были впервые опубликованы в онлайн-версии журнала «Атеросклероз» в ноябре 2005 г. [58].

В течение 4 нед половина участников получала питание с содержанием обычного молока, а затем еще 4 нед получала молоко А2. Во второй группе порядок был обратным: первые 4 нед пациенты получали А2, а затем еще 4 нед – А1. Никто из участников не знал, какое молоко он или она потребляет в данный момент времени.

Результаты не выявили различий между двумя типами молока с точки зрения уровня общего холестерина, холестерина ЛПНП («плохого» холестерина), холестерина липопротеинов высокой плотности («хорошего» холестерина) или триглицеридов. Вне зависимости от режима питания уровень общего холестерина, холестерина ЛПНП и триглицеридов снизился по сравнению с показателями в начале исследования. Участники в среднем потребляли около 34 г сыра и чуть менее 0,5 л молока в сутки. Таким образом, стало вполне ясно, что бета-казеины А1 и А2 не оказывают влияния на уровень холестерина, по крайней мере, в краткосрочной перспективе и при таком уровне потребления. Механизм, таким образом, надлежало искать в других процессах.

Результаты исследователей из Университета Отаго не стали для меня неожиданными. В действительности, еще на стадии планирования эксперимента я написал письмо Джиму Манну, в котором просил его и коллег провести дополнительные измерения, включив в них уровень БКМ7 в крови и моче, а также количественный анализ окисления ЛПНП. Мне ответил Мюррей Скифф. Наша переписка, которая поначалу была вполне дружелюбной, позже внезапно оборвалась.

В первом письме Скиффа содержались следующие строки:

«Оценка холестеринемического воздействия белков бета-казеинов А1 и А2 на человека возможна, и мы предприняли именно такое исследование. Однако наше исследование ни в коем случае не следует воспринимать как исчерпывающее с точки зрения оценки всех потенциальных факторов воздействия казеина А1 и А2 на физиологические и метаболические события, связанные с атерогенезом. У нашего проекта очень скромный бюджет, и мы делаем все, что в наших силах. Есть ли у Вас доступ к фондам, которые могли бы позволить нам провести дополнительные измерения?»

Я ответил, что у меня нет доступа к фондам, но предложил следующее:

«Вероятно, единственные компании, которые пошли бы на финансирование данного проекта – это “Фонтерра” или “Корпорация А2”. Что касается “Фонтерры”, то у меня нет возможности влиять на принятие компанией подобных решений, по меньшей мере, в краткосрочной перспективе.

Мне пришлось бы идти окольным путем, общаясь со знакомыми мне членами совета директоров, а не напрямую с руководством. Полагаю, Вы уже обсуждали этот вопрос с “Фонтеррой”?

Что касается “Корпорации А2”, я с радостью переговорю с Эндрю Кларком. Мы с Эндрю не знакомы лично, но регулярно переписываемся и иногда говорим по телефону. Предполагаю, что мне понятен ход его мыслей.

Мне кажется, “Корпорация А2” с интересом отнесется к перспективе новых экспериментов и, возможно, примет участие в финансировании при согласии с протоколом. При этом я знаю, что в прошлом между Вашей группой и “Корпорацией А2” возникла напряженность. Достойно сожаления, если недоразумения встанут на пути сотрудничества, и я с радостью попытаюсь их устранить в разговоре с Эндрю.

В отсутствие финансирования в ближайшие сроки будет ли у Вас возможность произвести забор образцов крови и консервировать их для последующего анализа? Вероятно, в протокол планируемого исследования уже заложен забор образцов в начале и в конце исследования, а также при переходе с одного рациона на другой? Есть ли у Вас примерное представление о средствах, которые для этого потребуются?»

Мюррей Скифф написал в ответном письме:

«Благодарю Вас за готовность помочь в поиске финансирования, но мы намеренно избегаем получения средств от компаний, так или иначе заинтересованных в А1 или А2... Количественный анализ окисления ЛПНП, проведенный нами в другой работе, требует немедленного ультрацентрифугирования полученных образцов крови. Это затратная по времени процедура, выходящая за пределы доступных нам ресурсов».

Достойно большого сожаления, что они не провели эти дополнительные анализы. Само исследование было недешевым: только молочные продукты для 62 участников на протяжении 8 нед обошлись, вероятно, более чем в 5000 NZ\$. Добавим оплачиваемое время ученых-исследователей и неоплачиваемый вклад участников. Ультрацентрифугирование образцов крови не потребовало бы особых затрат: мне известно это из собственного опыта исследований на животных.

По правде говоря, сам протокол исследования привел меня в состояние раздражения. Спустя пару месяцев после нашей переписки, но задолго до получения результатов группой из Отаго я написал большую статью для консультантов в области сельского хозяйства (эти специалисты, в частности, консультируют фермеров относительно стратегии разведения скота), опубликованную в журнале «Управление первичным производством» [148]. Вот отрывок из этой статьи:

«Проведенное недавно в Университете Отаго исследование призвано определить воздействие молока А1 и А2 на уровень холестерина: результаты исследования ожидаются. Однако я сомневаюсь в том, что эти данные многое нам объяснят. Для проверки состоятельности гипотезы А2 требуется определение уровня БКМ7 в крови и моче, а также анализ окисления ЛПНП. Сомнительно, будет ли выявлено дифференцированное воздействие этих соединений на холестерин, и я лично полагаю, основываясь на наших знаниях о казеине, что в течение исследования снижение уровня холестерина в крови будет наблюдаться как в группе А1, так и в

группе А2. Я пытался убедить исследователей в целесообразности забора образцов крови, их центрифугирования и криоконсервирования для последующего анализа, когда позволят средства. Однако этого, увы, не происходит».

Впоследствии в адресованном мне письме Мюррей Скифф высказывал претензии по поводу этих моих комментариев, но дело ведь в том, что я оказался совершенно прав — и не только с точки зрения моего взаимодействия с исследователями, а и с точки зрения предсказания результатов. Результаты не выявили различий в уровне холестерина между группами А1 и А2, причем в обеих группах за время исследования наблюдалось снижение уровня холестерина. Все в точном соответствии с моими прогнозами!

Причина, по которой я ожидал снижения уровня холестерина, никак не связана с самим казеином. Участники подобного исследования начинают, как правило, больше задумываться о своем здоровье. Так, осознанно или подсознательно, они тщательнее выбирают еду. Следовательно, вне зависимости от экспериментального режима питания участников существовала вероятность снижения уровня холестерина.

Мое раздражение возросло еще больше после прочтения пресс-релиза группы из Отаго на стадии составления протокола исследования: один из ученых назвал целью исследования подтверждение или опровержение гипотезы А2. Очевидно, что эта цель была совершенно недостижима без проведения множества дополнительных анализов, включая окисление ЛПНП и содержание БКМ7 в крови и моче (с этим позже, в письме, согласился и сам Мюррей Скифф). Разгневала меня и статья в журнале «Атеросклероз» [58], авторы которой, покинув орбиту собственных данных, приняли вольно рассуждать о вопросах, связанных с окислением ЛПНП:

«Другой механизм, предполагающий атерогенность бета-казеина, состоит в высвобождении пептида (БКМ7) в тонком кишечнике, его предполагаемом переносе в кровоток и предполагаемой способности окислять ЛПНП. Однако БКМ7 высвобождается из вариантов А1 и В, а из бета-казеина А2 выделяется чуть более длинный пептид — БКМ9. Сложно представить, чтобы два схожих пептида, БКМ7 и БКМ9, оказывали биологическое воздействие, столь различающееся с точки зрения атерогенности (БКМ7) и ее отсутствия (БКМ9)».

Однако в силу, по меньшей мере, трех причин нам известно, что БКМ9 существенно отличается от БКМ7. Во-первых, молекула БКМ9

больше, чем БКМ7, и ей не так просто проникнуть в кровоток. Насколько мне известно, никто и никогда не оценивал степень проникновения БКМ9 в кровь или мочу. Во-вторых, в исследовании японских ученых Юнден Джинсмаа и Маса-аки Ёшикава (на их работу ссылаются ученые из Университета Отаго) показано, что БКМ9 не только обладает более низкой, по сравнению с БКМ7, опиоидной активностью, но и что его сродство к опиоидным рецепторам на три четверти меньше, чем у БКМ7 [19]. Таким образом, если воспользоваться аналогией, можно сказать, что БКМ7 обладает более высоким «моментом вращения», чем БКМ9, что позволяет ему проникать через протоки, в которых застревают молекулы БКМ9. Нам еще многое предстоит узнать как о БКМ7, так и о БКМ9, но не подлежит сомнению то, что два этих пептидных фрагмента весьма различны.

Для того чтобы еще больше усложнить интригу, следует упомянуть по меньшей мере о трех вариантах БКМ9, обладающих разными свойствами. Помимо человеческого БКМ9 и бычьего БКМ9 из бета-казеина А1, различающихся по 3 аминокислотам из 9 и обладающих весьма разными свойствами, идентифицируют еще и коровий БКМ9 из бета-казеина А2. У БКМ9 из бета-казеина А1 в 8-м положении находится гистидин, а у БКМ9 из бета-казеина А2 — пролин. Джинсмаа и Ёшикава показали, что это кажущееся малозначительным отличие оказывает большое влияние на «мощность» и «момент вращения» молекулы.

Попытки разобраться в механизме действия БКМ7 наталкиваются на присущую многим людям предвзятость. Каждому из нас сложно отказаться от взглядов, которые мы некогда восприняли в отношении того или иного вопроса. Большинство участников спора с готовностью замечают свидетельства в пользу собственной позиции и принижают аргументы в пользу противоположных точек зрения. Такова, похоже, природа человека. Шотландский поэт и писатель Эндрю Ланг сказал однажды, что люди часто пользуются статистикой примерно так же, как пьяница — фонарным столбом, т.е. для поддержания равновесия, а не для освещения. А когда состоятельность доводов и аргументов в споре зависит от сложнейших вопросов биохимии и фармакологии, то свет от фонаря, вдобавок ко всему, часто рассеивается в тумане.

В 2006 г. были опубликованы результаты еще одного исследования влияния бета-казеина на уровень холестерина, предпринятого несколькими годами ранее австралийской группой под руководством Джей Чин-Дастинг [38]. Полученные результаты были аналогичны результатам группы из Отаго. Здесь использовались более высокие

дозы потребления казеина, чем в Отаго, но в исследовании участвовали только 6 мужчин и 9 женщин. Влияния на уровень холестерина выявлено не было. Но, к сожалению, данные исследования оказались скомпрометированы — в так называемом «рационе А2» содержалось до 20% А1!

Группа из Отаго также сообщала о примеси А1 в использованном ими молоке А2. Я обсуждал этот предмет с Эндрю Кларком, руководителем «Корпорации А2». Вопрос был значим не только в контексте исследования, но и потому, что группа из Отаго приобретала молоко А2 из коммерческих источников. Означает ли это, что доступное в розничной продаже молоко А2 в действительности представляет собой смесь молока А1 и А2? Кларк оперативно ответил и выслал мне множество результатов лабораторных анализов, проведенных «Фуд Сайенс Австралия» и «Мимоникс Лтд.» — компанией, специализирующейся на масс-спектрометрическом анализе. Эти данные продемонстрировали, что методы группы из Университета Отаго, основанные на некалиброванном капиллярном электрофорезе (КЭ), всегда указывают на наличие примеси. Иными словами, примесь в исследовании Чин—Дастинг была действительной (так как измерялась посредством адекватных методов), а в исследовании Отаго — нет. По крайней мере, это говорит нам о том, каким извилистым и сложным бывает путь науки. Подробнее о неточных КЭ-анализах сказано в главе 11.

Итак, если ключевым компонентом этого биологического пути выступает не холестерин, то каков же механизм? Можно назвать две возможности или, точнее, слияние двух возможных путей. Нам определенно известно, что БКМ7 — это сильный опиоид. Нам также известно, что БКМ7 — это мощный окислитель. Понятие «окислитель» часто встречается в медицинской литературе и нуждается в разъяснении.

Изначально под окислением подразумевалось добавление кислорода, но теперь речь все чаще идет о некоей реакции, включающей в себя потерю молекулой электрона. Следовательно, окислитель — это молекула, отнимающая электрон у другой молекулы. Последнее может вызывать появление так называемого свободного радикала, запускающего цепную реакцию окисления других молекул. Окисляясь, ЛПНП («плохой» холестерин) прилипает к стенкам артерий, вызывая образование липидных бляшек. ЛПНП может также вызвать воспаление стенки артерии, повышая ее способность к слипанию с бляшкой.

Процессу окисления и, следовательно, образованию бляшек препятствуют антиоксиданты. Согласно теории, если потреблять много

антиоксидантов, которые ингибируют подобные реакции, и сократить потребление окислителей, то можно снизить риск развития атеросклероза и инфаркта сердечной мышцы. Больше всего антиоксидантов содержится в овощах и фруктах.

Как и в отношении множества вопросов, связанных со здоровьем человека, здесь много неясного. Но нам известно, что окисленный ЛПНП – это серьезный повод для беспокойства. Из теории мы также знаем, что обладающий высокой резистентностью к расщеплению БКМ7, на одном конце которого находится тирозин, выступает мощным окислителем. Более того, французские ученые Жан Торрей и Мари-Кристиан Герен показали, что БКМ7 действительно окисляет ЛПНП [57]. В свою очередь, чешский ученый А. Стейнерова с соавторами опубликовали несколько работ, демонстрирующих, что у новорожденных, получающих коровье молоко или производные продукты, до 10 раз больше антител к окисленному ЛПНП, чем у младенцев на грудном вскармливании [52, 53, 55]. Стейнерова и коллеги видят причину в бета-казеине А1. Иными словами, история продолжает развиваться – многое известно, и еще больше предстоит узнать.

Мне следует сказать еще об одной особенности нашего понимания механизма действия – в главе 1 уже упоминалась «диета Сиппи». Доктор Сиппи был американским врачом, который жил в конце XIX – начале XX вв. Согласно «Медицинскому словарю Дорланда» диета Сиппи «состоит из молока, сливок и других предположительно нейтральных продуктов и ранее применялась при лечении язвенной болезни; позже была доказана ее неэффективность».

Диета оказалась не просто неэффективной: было установлено, что диета Сиппи становится причиной большого числа смертей от инфаркта. Ключевая статья на эту тему была опубликована в 1960 г. Р.Д. Бриггсом и четырьмя соавторами в медицинском журнале «Кровообращение» [37]. В основе работы лежат результаты операций патологоанатомического вскрытия в 15 клиниках США и Великобритании. В британских больницах было обнаружено, что среди пациентов с язвенной болезнью ЖКТ, получавших диету Сиппи и другую богатую молоком диету, смертность от инфаркта миокарда была в 2,5 раза выше, чем среди пациентов, не употреблявших молока. В США, согласно тому же исследованию, число погибших от инфаркта миокарда пациентов с язвенной болезнью на диете Сиппи было в 6 раз выше, чем среди пациентов, не употреблявших молоко. В обеих странах результаты были статистически значимы ($p < 0,01$). Это означает, что вероятность получения двух таких наборов данных в результате случайного

совпадения или ложной ассоциации ниже, чем 1/10 000. Таким образом, наблюдался действительный эффект, связанный с употреблением молока. Врачебное сообщество оперативно отреагировало на эти результаты: в 1960-е гг. диету Сиппи перестали назначать. В то время считалось, что проблема может быть связана с высоким содержанием жиров в молочной диете. О бета-казеинах в те годы ничего не было известно.

Теперь мы понимаем, что повреждение пищеварительной системы у лиц, страдающих язвенной болезнью желудка, облегчает проникновение пептидов (протеиновых фрагментов), а также отдельных молекул аминокислот в кровоток. Пациенты с язвенной болезнью ЖКТ составляют лишь часть гораздо более многочисленной группы лиц, страдающих от синдрома «дырявого кишечника». Именно синдром «повышенной кишечной проницаемости» позволяет БКМ7, проникнув в кровоток, оказывать вредоносное влияние на организм. Представляется вероятным, что конкретное проявление данного вредоносного фактора зависит от генетического статуса пациента, и для многих лиц наиболее уязвимой к повреждению оказывается именно сердечно-сосудистая система. То есть можно предположить, что не все мы в одинаковой степени подвержены риску ССЗ под воздействием бета-казеина А1 и БКМ7. К группе риска относятся именно те лица, которые по той или иной причине страдают от «дырявого кишечника».

О синдроме повышенной кишечной проницаемости мне предстоит говорить довольно пространно, т.к. в этом, похоже, общая черта всех заболеваний, так или иначе связанных с фактором БКМ7. К несчастью, от этого недуга страдают, по разным причинам, множество людей. Я считаю статью Бриггса исключительно важной частью общей картины, хотя Бриггс и соавторы, пожалуй, не знали об уготованной их труду роли.

Общая картина

Ознакомившись с данными трудов по эпидемиологии, результатам исследований на животных и биохимической стороной дела, читатель волен сам заключить, существует ли связь между бета-казеином А1, БКМ7 и ССЗ.

Наиболее весомым аргументом против гипотезы о наличии связи с заболеваниями сердца служит то обстоятельство, что у нас нет и никогда не было результатов двойных слепых исследований, свидетельствующих о том, что люди, получающие бета-казеин А1, в большей сте-

пени склонны к развитию ССЗ, чем лица, получающие бета-казеин А2. (Принципы научного исследования, включая двойное маскирование участников и клиницистов-исследователей, описаны в Приложении 1.) Это верно. То же можно сказать о многих других элементах мозаики. Но если бы двойные слепые клинические исследования были единственным приемлемым основанием для конкретных действий, мы все еще спорили бы о том, вредно ли курение табака. Ведь для выявления связи между курением и раком, по вполне очевидным причинам, *никогда* не проводилось двойных слепых клинических исследований. То же справедливо в отношении связи между бета-казеином А1 и ССЗ.

Таким образом, встает вопрос: что именно может стать неопровержимым свидетельством в пользу данной гипотезы?

Доказательства вряд ли будут получены в эпидемиологических исследованиях. Доступные данные сравнительной эпидемиологии по разным странам вполне убедительны, и к ним нечего добавить. Кроме того, критики и скептики всегда твердят о том, что эпидемиология ничего не доказывает.

Нельзя исключать, что с течением лет эпидемиологические данные по разным странам станут еще менее определенными ввиду повсеместного распространения трех различных классов препаратов, используемых для предупреждения и терапии ССЗ. Речь идет о статинах (снижающих уровень холестерина и оказывающих противовоспалительное действие на стенки артерий), о старом добром аспирине и схожих разжижающих кровь средствах и об ингибиторах ангиотензинпревращающего фермента (делающих артерии более гибкими и, следовательно, менее склонными к закупориванию). Ввиду того, что в разных странах эти препараты были введены в практику в разное время, они, скорее всего, осложнят интерпретацию некогда однозначных данных.

Сомневающимся не убедят и новые данные исследований на животных. Один из привычных аргументов, выдвигаемых критиками, состоит в том, что подобные исследования ничего не могут доказать в отношении человека. Хотя было бы любопытно оценить результаты повторного исследования по плану профессора Джули Кемпбелл (возможно, с большим числом кроликов и без рациона с добавлением холестерина), это вряд ли приведет к новым открытиям: результаты профессора Кемпбелл вполне убедительны и, по словам статистиков, достигают уровня «доказательности».

Проведение строгих клинических исследований также сопряжено со значительными трудностями, т.к. развитие ССЗ у человека занимает продолжительное время. Планируя клиническое исследование, я бы

сосредоточился в первую очередь на выявлении групп лиц, у которых диагностирована повышенная проницаемость кишечника различной этиологии, и предложил бы оценивать уровень БКМ7 в их крови и моче. Наряду с этим я вел бы в указанных группах статистику смертности от заболеваний сердца.

Наконец, следует принять во внимание принцип предосторожности, в соответствии с которым оценивается цена ошибки. Какой ущерб мы продолжим наносить человечеству, игнорируя данные относительно бета-казеина А1, если выяснится, что БКМ7 — это, действительно, скрывающийся в молоке «дьявол»? Как возможная цена ошибки соотнесется с расходами фермеров на переход к молоку А2 при условии признания гипотезы А2 несостоятельной? В главе 10 книги я рассмотрю финансовые вопросы подробнее.

Связь между бета-казеином А1 и ССЗ, рассмотренная в этой главе, составляет лишь часть повести о БКМ7, поскольку мы располагаем данными и о других злодеяниях «молочного дьявола». Поэтому перейдем к рассмотрению возможной роли данного соединения в развитии диабета, аутизма, шизофрении и многих других аутоиммунных заболеваний.

Глава 5

Популяционные исследования диабета 1-го типа

Как и рассказ о ССЗ, история диабета состоит из нескольких частей. В этой главе говорится об эпидемиологических исследованиях. Здесь показано, что уровень диабета 1-го типа намного выше в странах с высоким потреблением бета-казеина А1, чем в странах, где его потребление ниже. Рассказ об исследованиях на животных содержится в главе 6. Данные исследований организма человека и наши представления о диабете приведены в главе 7.

Настоящая глава, как и другие части книги, посвящена не только науке, но и тому, как люди представляют науку. Рассказ о диабете изобилует интригами. Это история жесткого противостояния между людьми и организациями. На кону большие деньги, большое самолюбие и лакомые гранты на исследования.

В действительности, история молока А2 началась с диабета. В последующие годы исследования ССЗ и диабета развивались вместе, иногда параллельно, порой скачкообразно. Хотя я принял решение рассказать, в первую очередь, о заболеваниях сердца и сосудов (главы 3 и 4), я с тем же успехом мог выбрать историю о диабете.

История о том, как профессор Боб Эллиот начал исследовать бета-казеин А1 в качестве возможной причины диабета 1-го типа, была представлена в главе 1. Колесо закрутилось в 1993 г. благодаря вдохновенному сочетанию интуиции и дедукции Боба Эллиота и Джереми Хилла. Без их дополняющих друг друга талантов и познаний «дьявол в молоке», возможно, оставался бы неизвестным еще очень долго.

Ввиду того что в определении двух типов диабета нередко возникает путаница, я начну с напоминания о различиях между ними. Диабет 1-го типа, как правило (но не всегда), развивается в детстве или в молодом возрасте и в настоящее время неизлечим. Больные диабетом 1-го типа страдают от патологии, при которой их собственный организм уничтожает производящие инсулин клетки поджелудочной железы, и, таким образом, им пожизненно требуются ежедневные инъек-

ции инсулина. У таких больных также повышен фактор риска многих других заболеваний, включая ССЗ. Напротив, диабет 2-го типа, как правило, развивается в более позднем возрасте и, следовательно, иногда называется диабетом с поздним началом. Большинству диабетиков 2-го типа не требуются инъекции инсулина. В действительности, диабет 2-го типа вызван не отсутствием инсулина, а нарушением зависящего от инсулина транспорта глюкозы. Согласно имеющимся данным диабет 2-го типа связан со множеством факторов образа жизни, и риск развития данного заболевания снижается у людей, ведущих активный образ жизни и придерживающихся здорового рациона питания.

Диабет 1-го типа – это одно из многих аутоиммунных заболеваний, при которых организм нападает на себя сам. Аутоиммунные заболевания включают также рассеянный склероз, экзему, целиакию, болезнь Крона и др. Я полагаю, что бета-казеин А1 выступает фактором риска развития многих из этих болезней либо как звено в цепи причинной обусловленности, либо в силу того, что при этих заболеваниях создаются новые возможности для проникновения БКМ7 в кровотоки. Но об этом подробнее в главе 9.

При диабете 1-го типа, в отсутствие производящих инсулин клеток в поджелудочной железе, организм не способен усваивать сахара. Регулярные инъекции инсулина не обеспечивают должного уровня регулирования глюкозы в крови, которое происходит при исправной жизнедеятельности поджелудочной железы. До эпохи инсулиновых инъекций больные диабетом 1-го типа умирали в раннем возрасте. Но и сейчас у этих пациентов множество ограничений образа жизни, включая диету. Они должны строго контролировать уровень глюкозы в крови во избежание серьезнейших осложнений. Возможно, в будущем будут разработаны методики генетического лечения на основе технологий имплантации стволовых или других типов клеток, что облегчит жизнь для пациентов с диабетом 1-го типа. Однако это время еще не настало. Кстати, профессор Боб Эллиот – один из ведущих ученых, работающих над созданием клеточных технологий для лечения диабета (имплантирование клеток от свиней). Он достиг некоторых успехов. Но насколько же проще была бы задача, если бы мы могли для начала выявить причины развития диабета. Между тем заболеваемость диабетом 1-го типа в мире продолжает увеличиваться приблизительно на 3% в год [113]. Примерно у 65 тыс. детей в возрасте до 14 лет ежегодно диагностируют диабет²¹, и почти такие же показатели приводят отно-

²¹ Сайт Международной федерации диабета. URL: <http://www.eatlas.idf.org/incidence>

сительно лиц молодого возраста. Подавляющее большинство новых случаев заболевания приходится на развитые страны.

Ученые единодушны во мнении, что некоторые человеческие генетические профили (генотипы) в большей степени уязвимы для диабета 1-го типа, чем другие. Наследственная изменчивость (генетические модификации), которая, кажется, вовлечена в этот процесс, определяется у представителей всех рас, хотя и не обязательно с одинаковой частотой. Впрочем, генами дело не ограничивается. Наличие определенного гена или варианта гена (аллели) только увеличивает или уменьшает восприимчивость к заболеванию. Даже среди однойцовых близнецов нередки ситуации, когда один близнец заболевает диабетом, а другой остается здоров. Соответственно, некий фактор или факторы окружающей среды приводят к сбою в иммунной системе у отдельных индивидов.

Если бы причины развития диабета 1-го типа были простыми, наука давно бы их определила. По всей вероятности, существует множество факторов риска. У некоторых лиц с генетической предрасположенностью причиной может стать какой-то единственный фактор окружающей среды. У других заболевание бывает вызвано комбинацией факторов. На роль возможных спусковых механизмов диабета главными кандидатами выступают вирусы и рацион питания, причем эти факторы действуют вместе или по отдельности²².

Первой статьей в рецензируемом издании, опубликованной по эпидемиологии диабета и бета-казеина A1, была статья Боба Эллиота (Оклендский университет), Джереми Хилла (НИИМЖ) и трех их коллег в журнале «Диабетология» в 1999 г. [65]. Эллиот с соавторами сравнили заболеваемость диабетом у детей в возрасте 0–14 лет с потреблением молочного белка, и в особенности бета-казеина A1, в 10 странах: Австралии, Канаде, Дании, Финляндии, Германии, Исландии, Новой Зеландии, Норвегии, Швеции и США. Данные по США поступили из Сан-Диего. Главная особенность этих стран в том, что это – страны Запада с высокими доходами и европейским образом жизни. Данная общность важна, потому что она уменьшает вероятность смешивания факторов.

²² Существуют убедительные свидетельства в пользу того, что вирус Коксаки В4 может привести к аутоиммунному поражению островковых клеток поджелудочной железы. Но нет доказательств, что их повреждение служит главной причиной развития диабета 1-го типа. Энтеровирусы семейства Коксаки могут участвовать в патогенезе различных заболеваний, включая повреждение головного мозга, сердечной мышцы (миокардит), печени и костей скелета.

Эллиот и соавторы пришли к заключению, что «общее потребление белка [молока] не коррелировало с заболеваемостью диабетом [$r^2=+0,16$], но потребление варианта бета-казеина А1 устанавливало корреляцию [$r^2=+0,53$]. Еще более явным было отношение между потреблением бета-казеина (вариант А1+В) и диабетом [$r^2=+0,96$]»²³.

Для интерпретации этой информации могут оказаться полезны два пояснения. Во-первых, следует помнить о существовании нескольких вариантов гена бета-казеина. В этой книге (а также, как правило, в научных журналах) все варианты с гистидином в 67-м положении в совокупности называются А1. Все эти варианты, как следует ожидать, способны выделять БКМ7 при переваривании. Подобным образом все варианты, у которых в 67-м положении находится пролин, называются А2. Это – просто удобное сокращение, учитывая, что А1 и А2 представляют собой наиболее распространенные варианты. Однако в своей статье Боб Эллиот и соавторы различают, в ряде анализов, А1 и варианты В. В их терминологии А1+В обозначает два самых важных варианта белка, у которых в 67-м положении находится гистидин.

Во-вторых, необходимо принимать во внимание особенности интерпретации величин r^2 . Эти величины несут информацию о вариациях в уровне заболеваемости между странами, которые можно было бы объяснить потреблением полного молочного белка и бета-казеина А1. Применяемые впоследствии статистические тесты помогут определить «реальный» или случайный характер отношений. В рассматриваемом случае тесты показали, что слабые отношения между потреблением полного молочного белка и заболеваемостью диабетом не обладают статистической значимостью. Напротив, отношения между потреблением бета-казеина А1 и потреблением объединенного бета-казеина А1+В и диабетом явно значимы со статистической точки зрения. В случае варианта А1, рассматриваемого в отдельности, статистический анализ показал, что вероятность получения таких отношений в силу случайных факторов (не имеющих реального значения) меньше, чем 1 на 50 ($p<0,02$). В случае А1 и вариантов В, рассматриваемых вместе, вероятность получения такого отношения случайным образом была бы

²³ Лаугесен и Эллиотт представили данные как r – коэффициент корреляции. Я перевел эти значения r в r^2 , т.е. коэффициент детерминации. Подобная конверсия отчасти вызвана необходимостью согласованной подачи статистической информации в книге, отчасти же относительной легкостью интерпретации коэффициента детерминации.

меньше 1/10 000 ($p < 0,0001$)²⁴. Таким образом, Боб Эллиот и соавторы, как представляется, стояли на пороге большого открытия. Можно быть вполне уверенными в том, что в отсутствие некоего третьего фактора, который воздействует и на заболеваемость диабетом, и на потребление бета-казеина А1, мы действительно получили подлинные отношения.

К выдающимся особенностям данных, представленных Эллиотом и соавторами, следует отнести то, что в Исландии было обнаружено самое высокое потребление молока, но довольно умеренный уровень распространенности диабета 1-го типа. Это представляется логичным, потому что в исландском молоке действительно очень низкий уровень бета-казеина А1 (из-за преобладания норвежской породы). Однако представлялось важным определить, содержится ли в исландском молоке что-то еще, способное обусловить низкий уровень заболеваемости диабетом 1-го типа в Исландии относительно соседних скандинавских стран – Финляндии, Швеции, Норвегии и Дании. За изучение проблемы взялась группа исследователей: два исландца (Б. Биргисдоттир и Л. Тосдоттир) из Департамента исследований питания Университетской клиники Ландспитали в Исландии и Джереми Хилл и Д. Харрис из НИИМЖ [61]. В частности, они определяли в молоке уровень бычьего сывороточного альбумина (БСА), иммуноглобулина и лактоферина. БСА уже некоторое время называли фактором развития диабета, а иммуноглобулин и лактоферин аттестовались в научной литературе как соединения, потенциально обладающие защитной функцией против диабета. Однако исследователи не смогли определить статистические отношения, согласующиеся с какой-либо из этих гипотез. Более того, установлено, что среди исландцев потребление БСА более высокое, чем среди населения других скандинавских стран, и это исключало БСА из числа преобладающих причин диабета. Исследователи также пришли к заключению, что относительно низкая заболеваемость диабетом в Исландии не может быть приписана различиям в привычках грудного вскармливания, климате или распространенности инфекционных заболеваний. Таким образом, хотя в этом исследовании не было сделано ничего, чтобы подкрепить корреляцию между А1 и диабетом 1-го типа, оно, тем не менее, исключало ряд альтернативных возможностей. «Шкаф гипотез» относительно диабетогенности тех или иных факторов – за исключением бета-казеина А1 и других подобных вариантов бета-казеина – оказался пуст.

²⁴ Эти p -уровни, известные также как уровни значимости, рассчитываются в статистических программах, используемых учеными для интерпретации полученных результатов.

Корран Маклахлан включил в статью, опубликованную в «Медицинских гипотезах» в 2001 г., некоторые эпидемиологические данные по диабету, но они составили только незначительную часть его работы. Его научные интересы лежали, главным образом, в области ССЗ. В отношении диабета он установил высокую корреляцию ($r^2=0,75$). Результаты оказались схожими вне зависимости от включения или исключения из анализа сыра, но отношение было менее устойчивым при совместном включении вариантов А1 и В. К сожалению, автор не сообщает о коэффициенте корреляции для объединенных вариантов бета-казеина А1 и В. Учитывая недостаточность данных по диабету в статье Маклахлана, описание его анализа представляется затруднительным. Его исследования по диабету – это лишь сноска к данной главе, тогда как подлинно выдающийся вклад Коррана Маклахлана относится к установлению связи между бета-казеином А1 и ССЗ. Кроме того, он выявил замечательную корреляцию между ССЗ и диабетом 1-го типа между странами. Подробные данные о связи между бета-казеином А1 и диабетом приводятся в трудах других исследователей.

Наиболее важной работой по эпидемиологии диабета следует считать статью Лаугесена и Эллиота 2003 г. в «Новозеландском медицинском журнале» [71], в которой содержится всесторонний и методический анализ, включая корреляцию между заболеваниями сердца и диабетом (см. главу 3). В статье описывается каждый шаг анализа, чтобы другие ученые могли проверить выдвинутые предположения и повторить предпринятые исследования. Статью этих авторов непросто читать, но именно таким путем должна развиваться настоящая наука. Учитывая усложненность научного стиля изложения, невнимательное прочтение статьи может привести к неверному истолкованию некоторых из ее положений.

Лаугесен и Эллиот определили 19 стран, в отношении которых были доступны данные по содержанию в молоке бета-казеинов А1 и А2, а также по заболеваемости диабетом. Данные о диабете поступили из Проекта контроля над диабетом ВОЗ (DiaMond ВОЗ), за исключением данных по Швейцарии и Исландии, которые были взяты из статистики исследовательской группы «Ace EuroDiab». В выборку вошли 13 европейских стран, а также Австралия, Израиль, Япония, Новая Зеландия, США и Венесуэла. Данные охватывали возрастную группу от 0 до 14 лет за 1990–1994 гг.

Исследование позволило обнаружить замечательные корреляции. Если рассматривать бета-казеин А1 из всех молочных продуктов, кроме сыра, причем исключая малозначительный вариант В, у которого в

67-м положении также находится гистидин, отношению было присуще значение $r^2=0,84$. Другими словами, 84% вариаций в заболеваемости диабетом можно объяснить изменением в потреблении бета-казеина A1. Вероятность случайности таких отношений между данными, т.е. в отсутствие причинной связи, менее 1/1000. Лаугесен и Эллиот также продемонстрировали, что, несмотря на положительную корреляцию между заболеваемостью диабетом и потреблением полного молочного белка (также исключая сыр), эти отношения были значительно более слабыми ($r^2=0,46$; рис. 5 и 6).

Лаугесен и Эллиот также измерили так называемую «эластичность». Это измерение показало, что уменьшение на 1% в вариантах, подобных A1, снижало заболеваемость диабетом 1-го типа на 1,3%. Повторю: речь идет об очень устойчивом отношении.

Авторы статьи также рассмотрели данные по бета-казеину A1 совместно с вариантом B. При этом они получили несколько более низкий показатель $r^2=0,74$. Нет очевидной причины, по которой этот последний оказывается ниже, точно так же, как нет никакой очевидной причины считать, что варианты с гистидином в 67-м положении могут действовать по-разному. Впрочем, этот вопрос стал предметом для споров и аргументом для критиков, стремящихся дискредитировать эпидемиологию; по всей вероятности, этот показатель объясняется некоторым случайным шумом в данных. Статистически различие недостаточно велико для того, чтобы сделать тот или иной вывод от-

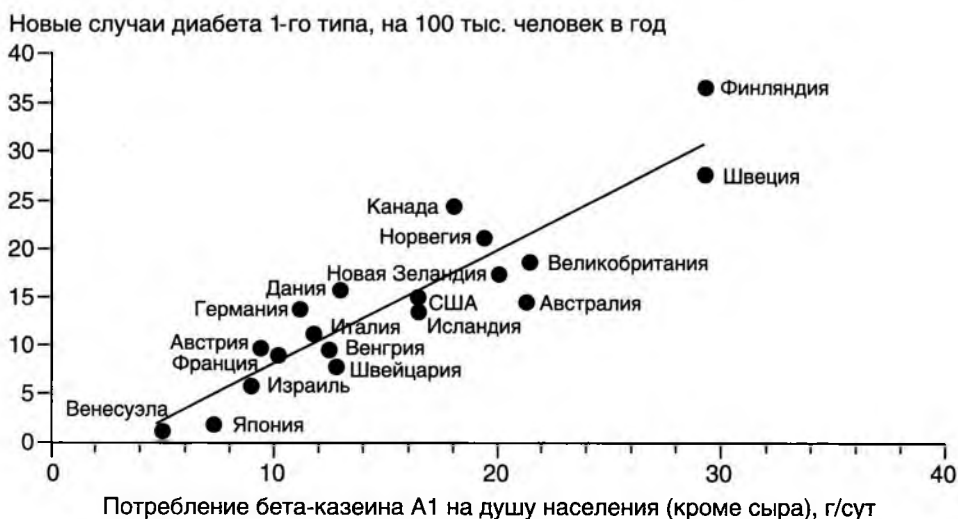


Рис. 5. Встречаемость диабета 1-го типа и потребление бета-казеина A1, исключая сыр [70].

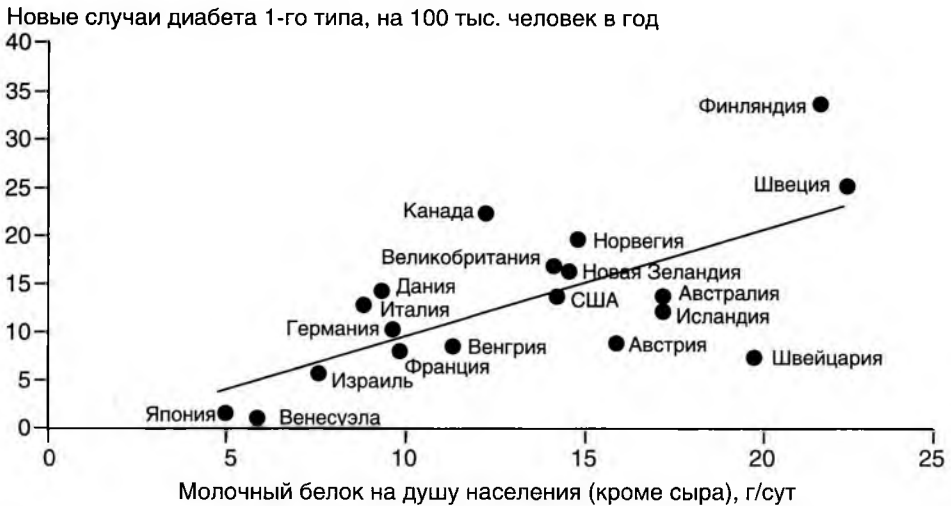


Рис. 6. Встречаемость диабета 1-го типа и потребление молочного белка, исключая сыр [70].

носителю различий между вариантом В (который актуален только в нескольких странах) и А1.

Несмотря на предположение, что нет очевидной причины, по которой вариант В может отличаться в механизме действия от А1, было бы неправильно полностью исключать эту возможность. Лаугесен и Эллиот утверждают, что бета-казеин В действительно демонстрирует отличный от А1 показатель растворимости и может по-другому усваиваться слизистой оболочкой кишечника. Другими словами, аминокислота, занимающая 122-е положение, которое отличает бета-казеин А1 от бета-казеина В, может привести к тому, что белок сворачивается по-другому и, следовательно, экспонирует пищеварительным ферментам другие части молекулы. Может случиться и так, что в стране, где регистрируется более высокий уровень бета-казеина В, молоко пастеризуется и обрабатывается по-другому (например, при других температурах). Или же причина могла состоять в небольшой ошибке в данных по варианту В всего в одной стране. Правильная статистическая интерпретация состоит в том, что столь небольшие различия не имеют значения. В конечном итоге, независимо от того, включен ли вариант В в анализ, корреляции удивительно сильны.

Лаугесен и Эллиот сумели также показать отношение между потреблением бета-казеина А2 и заболеваемостью диабетом ($r^2=0,22$), хотя это отношение и оказалось гораздо более слабым, чем для бета-казеина А1 и полного белка. Люди, которые видят в статистике средство спора,

а не просвещения, могли бы утверждать, что бета-казеин А2 так же, как и А1, вовлечен в патогенез диабета, но есть и намного более простое объяснение установленной корреляции. Страны с высоким потреблением молока, соответственно, показывают высокое потребление бета-казеинов А1 и А2. Следовательно, между этими переменными, в терминах статистиков, наблюдается уровень коллинеарности. Другими словами, есть связь и между потреблением А1 и А2, и между потреблением А1 и заболеваемостью диабетом. Бета-казеин А2 в силу этого оказывается в плену множественной ассоциации. Нет никакой логической причины, почему это отношение (которое намного слабее, чем корреляция между бета-казеином А1 и диабетом) должно рассматриваться как причинное. Это – простой случай: бета-казеин А2 оказывается вовлеченным в статистику наряду с А1. Но данное обстоятельство с готовностью принимают на вооружение критики гипотезы А2. А ведь имея дело со статистикой, в которой, увы, несведущи и многие ученые, очень просто выдать желаемое за действительное!

В дополнение к сказанному Лаугесен и Эллиот попытались выявить зависимость между диабетом и другими пищевыми продуктами. Они также изучали не связанные с питанием факторы окружающей среды. В целом, они рассмотрели более 170 продуктов питания и переменных, но нашли немного корреляций. Распространенность диабета выше в североевропейских, чем в средиземноморских странах, и, следовательно, здесь прослеживается очевидная корреляция и с широтой, и с североевропейскими зерновыми культурами (овсом и рожью). Но, по-видимому, нет корреляции между диабетом и совместным потреблением зерновых культур, которые содержат глютен (клейковину). (О значимости глютена говорится, в частности, в главе 6.)

Что касается широты, то здесь необходимо рассматривать две вероятности. Во-первых, жители стран в высоких широтах получают меньше естественного витамина D (из-за недостатка солнечного света). Это не раз называли возможным фактором риска развития рассеянного склероза, и об этом будет сказано в главе 9, но это не очевидный фактор с точки зрения диабета 1-го типа. Возможно и то, что географическая широта – это лишь сопутствующий фактор. В основном, в североевропейских странах (за исключением Исландии) в молоке высокое содержание бета-казеина А1 по причине преобладания голштинской/фризской, айширской и красной датской пород, тогда как в Центральной и Восточной Европе более распространены джерсейская, симментальская и швейцарская бурая породы, в молоке которых пониженное содержание бета-казеина А1.

Лаугесен и Эллиот прояснили, что А1 и подобные варианты бета-казеина — это не единственный фактор риска развития диабета 1-го типа. Они указали, что даже на острове Гернси, где содержание бета-казеина А1 в молоке минимально, в 1990—1994 гг. было зарегистрировано 5 случаев диабета 1-го типа, хотя специфические особенности данных случаев не были исследованы (например, проживали ли ранее эти пациенты в других местах). Кроме того, число диагностированных случаев диабета 1-го типа в последние десятилетия постоянно увеличивается, несмотря на небольшое снижение в потреблении бета-казеина А1. Таким образом, фактором риска выступает что-то еще — нечто, возможно, взаимодействующее с БКМ7 из бета-казеина А1. Рассмотрим этот вопрос в главе 7. Однако общая картина вполне ясна: *в странах, где наблюдается высокое потребление бета-казеина А1, также высок уровень диабета 1-го типа, а в странах с низким потреблением бета-казеина А1 — низкая заболеваемость диабетом.* Статистическая ассоциация так сильна, что ее невозможно классифицировать как случайность. Это — факт!

Если критика ученых-эпидемиологов относительно результатов по ССЗ была довольно жесткой, то эпидемиологические исследования диабета 1-го типа, проведенные Лаугесеном и Эллиотом, не встретили серьезных возражений. Однако Джереми Хилл, в бытность генеральным менеджером Исследовательского центра «Фонтерры», писал, адресуя письмо в «Новозеландский медицинский журнал», о несоответствиях в других исследованиях диабета [67]. Он вновь заявил о том, что заболеваемость диабетом увеличивается, несмотря на уменьшающееся потребление бета-казеина А1. Он также задавался вопросом, почему включение сыра в исследование ослабило корреляцию. Но ответ на последний вопрос довольно прост. Во-первых, кажется, что выделение БКМ7 из сыра низко (или даже очень низко — см. главу 2); во-вторых, маленькие дети не едят много сыра. Поэтому включение сыра в уравнение, тогда как сыр, главным образом, потребляют представители более старших групп населения, может привести к фактору смешивания, который ослабит корреляцию.

Еще одно критическое замечание Хилла относилось к тому, что включение варианта В бета-казеина ослабило статистические отношения (хотя они и оставались очень устойчивыми). Об этом уже говорилось. Другой комментарий отсылал к предположительно важной статье, исследующей отношения между бета-казеином А1 и диабетом у крыс и мышей, которая была опубликована несколькими месяцами ранее. Это исследование спонсировал Молочный совет Новой Зеландии

(ныне часть «Фонтерры»). Я досконально рассмотрю это исследование в следующей главе, останавливаясь, в частности, на факте неразглашения важной информации касательно проведения экспериментов.

Поразительно, что Джереми Хилл, в прошлом соавтор по крайней мере трех статей, содержащих свидетельства в пользу гипотезы А2, теперь занял противоположную позицию. Организация, в штате которой состоял Хилл, также изменила свою позицию. Как говорилось в главе 1, ранее НИИМЖ подал две патентные заявки, утверждая в первой, что бета-казеин А1 связан с диабетом, а в другой – что указанный белок связан с аутизмом и шизофренией. В те годы новозеландская Корпорация по улучшению поголовья также входила в состав Новозеландского совета по молочным продуктам (как и НИИМЖ). Проблему явно считали достаточно важной, если во влиятельной Корпорации по улучшению поголовья постановили, что все быки в новозеландской программе искусственного оплодотворения должны быть проверены на предмет статуса А1/А2. Эта программа тестирования продолжилась, и сегодня Новая Зеландия, вероятно, единственная страна в мире, в которой определен статус А1/А2 всех элитных племенных быков.

Двумя другими учеными, которые написали в «Новозеландский медицинский журнал» с критикой статьи Лаугесена и Эллиота, были Фрейзер Скотт из Института исследований в области здравоохранения Оттавы и Хьюберт Колб из немецкого Института исследований диабета [78]. Они, подобно Джереми Хиллу, были среди авторов исследования, включавшего эксперименты с крысами и мышами, которое спонсировал Молочный совет Новой Зеландии. И, подобно Хиллу, они указали, что их эксперименты с крысами и мышами не подтвердили позицию Лаугесена и Эллиота относительно бета-казеина А1 как фактора риска. Что ж, нам представится возможность определить, так ли это, но прежде рассмотрим другие виды эпидемиологического анализа.

Диабет и молоко

Эпидемиологические данные, о которых я говорил до сих пор, относились к бета-казеинам А1 и А2. Единственный способ получить такие данные состоял в сопоставлении статистики по разным странам. Но если такое отношение реально и бета-казеин А1 выступает важным фактором риска развития диабета 1-го типа, то в каждой стране дети, которые употребляют много молока, по-видимому, с большей вероятностью заболеют диабетом, чем дети, которые пьют мало молока. Кроме того, значимостью может обладать время, когда младенцы пере-

ходят от грудного вскармливания к коровьему молоку или к смесям детского питания на его основе.

Такие данные по конкретным странам получить довольно трудно. Диабет развивается только у небольшой части детей, причем часто болезнь проявляется уже во взрослом возрасте. Трудно собрать данные по рациону питания за длительные периоды для большого числа детей. Также трудно побудить родителей страдающих от диабета детей проанализировать задним числом типичную картину ежедневного потребления ребенком различных продуктов питания. Финская группа исследователей под руководством Суви Виртанена принялась за эту задачу необычным образом, предприняв, для начала, анализ рациона питания не страдающих диабетом родных братьев и сестер детей, у которых развился диабет [80]. Ученые из Финляндии также провели генетическое тестирование детей, чтобы определить, кто из них относится к группе риска. Затем они исследовали состояние этих детей, используя структурированные анкетные опросы максимум в течение 11 лет. Из 725 детей, входивших в группу контроля, 33 заболели диабетом.

Финские исследователи установили, что среди этих детей (которые в силу критериев отбора были генетически более восприимчивы к диабету, чем другие), те дети, которые выпивали более 3 стаканов молока в день (приблизительно 540 мл), более чем в 5 раз чаще подвергались риску развития диабета, чем те, которые выпивали менее 3 стаканов в день. Этот результат оказался статистически очень значимым: вероятность его получения случайным образом составила менее 1%. Однако исследователи не сумели установить статистически надежные отношения между введением нематеринского молока до или после 2 месяцев от рождения ребенка и последующей заболеваемостью диабетом.

Известно и множество других исследований предмета о том, выступает ли раннее введение коровьего молока фактором риска диабета 1-го типа. В некоторых, но не во всех исследованиях были найдены схожие отношения. Усложняющий фактор состоит в том, что в некоторых (опять же, не во всех) разновидностях детского питания казеин частично или полностью заменен на белок сыворотки. Если фактором риска диабета выступает бета-казеин А1 и, следовательно, БКМ7, то основанное на сыворотке питание, не содержащее казеин, не вызовет диабет. Паоло Поццилли из Римского университета Тор Вергата в обзоре 1999 г. пришел к заключению, что «несмотря на противоречивые данные в этой области, основной вывод должен состоять в том, что вскармливание исключительно материнским молоком в течение, по

крайней мере, первых четырех месяцев жизни ребенка способно само по себе снизить риск развития сахарного диабета 1-го типа» [77].

Относительно недавно Б. Биргисдоттир из Исландии и его соавторы (включая Джереми Хилла из «Фонтерры») провели уточняющее исследование, опубликованное в журнале «Анналы питания и метаболизм» в 2006 г. [60], сосредоточившись на потреблении бета-казеина А1 детьми в возрасте 0–2 года, а также подростками в возрасте 11–14 лет. Они нашли, что именно в возрастной группе 0–2 года обнаруживаются самые большие различия между Исландией и скандинавскими странами (Норвегией, Швецией, Финляндией и Данией) в потреблении бета-казеина А1. Кроме того, различие в заболеваемости диабетом (число новых случаев заболевания в год) между Исландией и этими другими странами было наиболее заметным в возрастной группе 0–4 года. Авторы высказали мнение, что их результаты подтверждают гипотезу об особенно выраженном воздействии бета-казеина А1 на организм в раннем детском возрасте.

Заключение

Как и в случае с ССЗ, мы располагаем убедительными свидетельствами в пользу корреляции между потреблением бета-казеина А1 и распространенностью диабета 1-го типа. Это отношение так устойчиво, что его случайное происхождение крайне маловероятно. У нас нет абсолютного доказательства причинной обусловленности, потому что сами по себе эпидемиологические исследования не могут предоставить абсолютных доказательств. Но если нет причинной обусловленности, то каков третий фактор, связанный и с бета-казеином А1, и с уровнем заболеваемости диабетом 1-го типа? Лаугесен и Эллиот, а также их коллеги потратили на поиски немало времени, но так и не выявили такого третьего фактора, способного прояснить ситуацию.

Вновь прибегая к логическим рассуждениям, которые мы привели при рассмотрении ССЗ, разумно, по крайней мере, предположить, что если бета-казеин А1 вызывает диабет 1-го типа у человека, то, возможно, схожие механизмы действуют в организме некоторых видов животных. Кроме того, разумно было бы надеяться, что наука способна указать верное направление поисков подобной ассоциации. Об этом пойдет речь в следующих двух главах.

Глава 6

Диабет, грызуны и научные секреты

Для изучения диабета 1-го типа широко используются грызуны двух типов: не страдающая ожирением диабетическая мышь, обычно называемая мышью NOD, и крыса БиоБридинг (крыса BB), названная в честь лаборатории в Оттаве, где была выведена порода. У этих специализированным образом разводимых грызунов диабет развивается спонтанно и с высокой вероятностью, причем заболеваемость варьирует в зависимости от конкретной колонии и типа питания. Боб Эллиот работает с этими грызунами уже более 20 лет. Еще в 1984 г. в статье, опубликованной в «Диабетологии», он показал, что глютен (содержащийся в зерновых культурах, таких как пшеница, ячмень и рожь) и казеин — это белки, обладающие причинным значением в развитии диабета у крыс BB [64]. Эллиот также продемонстрировал, что сывороточный белок (в том числе молочный) не вызывает диабета. Так обстояли дела ко времени его судьбоносной беседы с Джереми Хиллом в 1993 г., когда он решил исследовать вопрос о разнице в диабетогенном (т.е. вызывающем диабет) воздействии между бета-казеинами A1 и A2.

Боб Эллиот и его команда получили грант на проведение исследований от Национального фонда исследований детского здоровья и Новозеландского молочного совета. Результаты, полученные при работе с мышами NOD, оказались убедительными. Ни у одной из мышей, получавших бета-казеин A2, диабет не развился, в отличие от 47% мышей, получавших бета-казеин A1 и заболевших диабетом. На протяжении всего исследования некоторым из мышей, получавшим бета-казеин A1, в питьевую воду добавляли также опиоидный антагонист налоксон. У таких мышей диабет также не развился. Казалось, со всей определенностью показано, что вещество, содержащееся или образующееся из молока и вызывающее диабет, — это БКМ7 из бета-казеина A1, и что эффект связан с его опиоидными (наркотическими) свойствами.

К указанным исследованиям можно предъявить два критических замечания. Первое состоит в том, что исследователи не были «заслеплены» в отношении типов белка, которые получали те или иные

мышы. В медицинской науке к такому методу относятся неодобрительно, поскольку он создает поле для сознательной или неосознанной погрешности наблюдения. При этом биохимические исследования диабета вполне однозначны и не оставляют места для непреднамеренной погрешности (или предвзятости). (Например, если опустить лакмусовую бумагу в кислоту, то вероятность того, что наблюдатель интерпретирует красную окраску как синюю, чрезвычайно мала, но если наблюдать за крысами, которые получают тот или иной тип питания, который, по нашим представлениям, вызывает у них болезнь, то наблюдателю с высокой вероятностью *покажется*, что животные выглядят больными. Это пример различия между объективным и субъективным наблюдением. Анализы в ходе проведенных Бобом Эллиотом исследований были объективными.)

Другой источник критики — в том, что Боб Эллиот и его коллеги издали статью в сборнике трудов конференции [62], а подобные публикации, как правило, не обладают весом публикаций в рецензируемом научном журнале. В действительности методы и результаты, изложенные и в статье, и в последовавшей патентной заявке²⁵, впечатляют. Достойно сожаления, что статья не была опубликована в видном международном журнале, доступном большему кругу ученых.

Следующим шагом было проведение крупномасштабного международного исследования одновременно на крысах ВВ и мышях NOD. Неизвестно, откуда исходила инициатива по выполнению этой работы, но ее спонсировал Молочный совет Новой Зеландии с привлечением британской, канадской и новозеландской лабораторий, занимающихся изучением животных. За предварительную разработку рационов питания отвечали ученые и специалисты НИИМЖ.

Статья с описанием исследования была опубликована в журнале «Диабетология» в 2002 г. за подписью девяти соавторов [59]. Исследование получило название «Питание и диабет» (Food and Diabetes; ПИД), но на саму статью иногда ссылаются как на статью Биэлза и соавторов, т.к. первым автором в статье назван П.Э. Биэлз из больницы св. Варфоломея в Лондоне. Однако автором, ответственным за корреспонденцию, числится Фрэзер Скотт, в то время сотрудник Института исследований в области здравоохранения Оттавы, а это значит, что именно он нес ответственность за публичные разъяснения и защиту содержания публикации. Все авторы, за исключением Фрэзера Скотта (который назван последним), перечислены в алфавитном порядке.

²⁵ Патентная заявка PCT/NZ95/00114.

Среди девяти авторов представители Великобритании, Канады, Новой Зеландии, Германии и Италии.

Речь идет о сложном, многоцентровом исследовании двух видов грызунов, получавших 9 различных видов питания, с участием 3 лабораторий (из 3 разных стран).

Первое обстоятельство, на которое следует обратить внимание, заключается в том, что в каждой стране опыты проводились только на грызунах одного типа. В Великобритании использовали вид мышей, известный под названием NOD/Ba²⁶. При кормлении стандартным кормом на основе зерновых культур примерно у 70% таких мышей в возрасте 30 нед спонтанно развивается диабет. В Новой Зеландии использовали мышей NOD/NZ, у которых заболеваемость диабетом в возрасте 30 нед составляет примерно 40%. В Канаде использовали крыс BB, у которых частота заболеваемости диабетом в возрасте 30 нед составляет примерно 60–70%.

Во-вторых, необходимо отметить, что во всех трех странах использовался идентичный набор из девяти видов питания. В 4 видах питания использовался основанный на казеине продукт под названием «Прегестимил», а в 4 других – основанный на сое продукт под названием «Прособи». Оба этих продукта представляют собой смеси для детского питания, которые производит и распространяет компания «Мид Джонсон». К каждой из основ был добавлен либо 10% цельный казеин, либо 10% бета-казеин A1, либо 10% бета-казеин A2, либо же не добавлялось ничего. Девятая и последняя диета представляла собой корм для грызунов без молока на основе злаков. Одной из целей этих различных комбинаций было произведение неких экспериментальных разновидностей диеты с потенциалом высвобождения БКМ7 или без такового. Все наборы питания изготавливались в НИИМЖ и направлялись в три разные страны.

В-третьих, важно помнить о том, что все грызуны были выведены и отобраны специализированным образом, со склонностью к диабету при питании, основанном на злаках. Еще до исследования было известно, что конкретные генотипы, как правило, в большей степени склонны к диабету при питании, основанном на злаках, а не на молоке. Таким образом, действительный интерес в рамках рассматриваемой темы представляли собой прямые сравнения между диетами A1 и A2.

²⁶ NOD – не страдающие ожирением диабетогенные мыши, Ba – больница св. Варфоломея.

Именно на этом сравнении мы собираемся сосредоточиться в этой главе. Стоит нам обратиться к непосредственному сравнению диет А1 и А2, как ситуация проясняется. Так, здесь подразумевается сравнение воздействия бета-казеинов А1 и А2 на организм исследуемых крыс в Канаде, мышей в Англии и Новой Зеландии.

Первое бедствие, постигшее данное исследование, состояло в том, что новозеландские мыши пострадали от вспышки инфекции, вызванной бактерией *Clostridium* и приведшей к гибели большинства животных. В результате эту часть исследования (под наблюдением Боба Эллиота) пришлось аннулировать. Таким образом, в исследовании остались только крысы ВВ в Канаде и мыши NOD/Wa в Великобритании.

Второе бедствие состояло в том, что «Прегестимил», использовавшийся в качестве основы для некоторых диетических режимов, уже содержал «большое количество БКМ7», согласно меморандуму Джереми Хилла (Этот документ, уже цитировавшийся в главе 1, воспроизведен полностью в Приложении 2.) Таким образом, половина наборов «питания А2» была загрязнена БКМ7 — пептидом, выделяющимся при переваривании бета-казеина А1, или «молочным дьяволом». По этой причине сопоставление бета-казеинов А1 и А2 в наборах питания, содержавших «Прегестимил», было полной нелепицей. Так эта часть исследования оказалась безнадежным образом скомпрометирована.

Удивительно, но в статье, опубликованной в «Диабетологии», не упоминается об этой существенной проблеме с предписанной диетой. Статья была представлена в журнал только 21 января 2002 г., а заключительная исправленная версия была получена 15 апреля 2002 г; наконец, статья была опубликована (первоначально в онлайн-версии) 19 июля 2002 г. Таким образом, статья была представлена в журнал более чем через год после того, как Джереми Хилл сообщил Уоррену Ларсену, что согласно НИИМЖ «Прегестимил» содержит большое количество БКМ7. Этот результат не известен за пределами молочной промышленности Новой Зеландии и служит основанием для конфиденциального отчета НИИМЖ».

На этом история не заканчивается. Джереми Хилл, в действительности, выступает *одним из авторов* статьи, опубликованной в «Диабетологии».

Я усматриваю в этом огромную проблему. НИИМЖ нес ответственность за изготовление наборов питания в целях исследования, но за некоторое время до октября 2000 г. уже знал о том, что поставляемые наборы загрязнены БКМ7. Один из ученых, который, по собственному

признанию, знал об этой проблеме, впоследствии стал соавтором научной статьи, в которой факт наличия примеси даже не упоминается.

Если науке суждено идти вперед, то в таких вопросах необходима полная гласность. Исследование ПИД продолжают цитировать авторы, которые не согласны с гипотезой А2, никак не упоминая о проблеме примесей. Это, в свою очередь, вводит в заблуждение других ученых. Сами Фрэзер Скотт и Хьюберт Колб как соавторы ПИД упоминали это исследование в письме в «Новозеландский медицинский журнал» в марте 2003 г. и использовали его в качестве аргумента против гипотезы А2 в отношении диабета [78]. Джереми Хилл и соавторы также упомянули его в публикациях на конференции Международной федерации производителей молока 2003 г. [39, 43]. Стюарт Трасвелл из Сиднейского университета (который также выступал свидетелем-экспертом «Фонтерры» на судебных слушаниях о патенте, упомянутых в главах 3 и 11) красноречиво писал об этой статье в собственном обзоре в «Европейском журнале клинического питания» в 2005 г. Трасвелл заявляет (никак не упоминая о собственных связях с «Фонтеррой»), что это — «важная статья» за авторством международной группы выдающихся экспертов [146].

Хуже того, в 2006 г. в том же журнале Трасвелл написал относительно данного исследования, что «заинтересованный читатель, бесспорно, сочтет данные, полученные опытными исследователями в Оттаве, Лондоне (Англия) и Окленде, новейшим (возможно, окончательным) заключением по данному предмету» [147].

На фоне происходящего ни один из авторов или иных вовлеченных лиц не признал факта контаминации состава питания и, как следствие, не сообщил о несостоятельности результатов исследования. Увы, исследование ПИД закончилось полным фиаско.

Итак, каковы были предполагаемые результаты исследования ПИД согласно «Диабетологии»? В сущности, авторы установили, что основанная на злаках диета обуславливает самый высокий уровень диабета. Это неудивительно. Учитывая особенности разведения данных пород грызунов, такой исход можно было предсказать еще до начала исследования. Кроме этого, сообщение в журнале не было однозначным. То есть авторы могли утверждать — и в статье, и позже, в других публикациях, что исследование не подтвердило ранние результаты команды Боба Эллиота, в соответствии с которыми бета-казеин А1 обладает диабетогенностью по сравнению с бета-казеином А2. Однако стоит исключить из анализа животных, получавших питание на основе «Прегестимила» (тот самый рацион, в котором произошло масштаб-

ное загрязнение БКМ7), и сосредоточиться на грызунах, получавших питание на основе «Прособи», с добавлением бета-казеина А1 или А2, как вырисовывается несколько иная картина. Мы находим, что у крыс в Канаде действительно обнаружена намного более высокая и статистически значимая заболеваемость диабетом при питании молоком А1, чем при питании молоком А2 (46% по сравнению с 19%). (Этот результат был отражен в статье в одной из таблиц, но не обсуждался.)

Напротив, у мышей NOD/Va не обнаруживалось значительной разницы, даже в случае с диетой «Прособи», между животными, получавшими бета-казеин А1 или бета-казеин А2. Однако есть и другой анализ, который можно провести с мышами NOD/Va, а именно сравнение всех животных, получавших «Прегестимил», с животными, получавшими «Прособи». Согласно такому анализу заболеваемость диабетом у животных на «Прегестимиле» составляла 41% по сравнению с 31% у животных на «Прособи». Наконец, мыши, получавшие общий казеин (содержащий бета-казеин А1 и А2) и «Прособи», показали более высокую заболеваемость диабетом, чем те, которые питались только «Прособи».

Таким образом, представляется, что результаты исследования, в отличие от выводов, опубликованных в «Диабетологии» и впоследствии взятых на вооружение другими авторами, в целом подтверждают результаты, полученные Эллиотом ранее. Резюмируя, можно сказать, что у канадских крыс ВВ частота возникновения диабета была значительно выше при питании с содержанием бета-казеина А1, чем при питании с содержанием бета-казеина А2. Учитывая статистическую значимость, описанные данные сложно назвать случайными. У мышей NOD/Va, получавших «Прегестимил» с содержанием БКМ7, заболеваемость диабетом была выше, чем у мышей, питавшихся «Прособи» на основе сои. У нас также имеются определенные свидетельства, основанные на других результатах данного исследования, в пользу того, что общий казеин (содержащий бета-казеины А1 и А2) признан диабетогенным.

Все описанные результаты можно было почерпнуть из самой статьи, но без явного указания на наличие примеси БКМ7 в «Прегестимиле» они затерялись и увязли в тумане искаженных трактовок.

Теперь я склоняюсь к мнению, что исследование с самого начала было плохо продумано. Мне вспоминается, что именно профессор Бойд Свинберн (ключевая фигура в главе 11) первым указал мне на то, что проект исследования больше годится для идентификации продуктов питания, помогающих защитить организм от диабета, чем для выявления продуктов, вызывающих его развитие. Я думаю, что это

справедливо. Подопытные лабораторные животные и так склонны к диабету. Слышал я и мнение о том, что все результаты исследования ПИД следует попросту отбросить. Думаю, что и это справедливо. Как печально! Так много времени, денег и усилий, а в итоге — путаница и нелепица.

Я был несколько раздражен отсутствием открытого признания в искаженности исследования ПИД. О применении «Прегестимила» в рационах питания стало известно еще в 2002 г. Смесь не очень широко обсуждалась в средствах массовой информации, т.к. предполагалось, что «Прегестимил» гидролизован (т.е. белки расщеплены на отдельные аминокислоты), что означало отсутствие БКМ7. Наличие свободного БКМ7 в предположительно гидролизованной и, следовательно, гипоаллергенной детской смеси потенциально представляло серьезную опасность. Компания «Мид Джонсон» опубликовала пресс-релиз, в котором говорилось, что у них нет сведений о такой проблеме и что они запросят соответствующую информацию у «Фонтерры». Впоследствии все стихло. Обычным средствам массовой информации очень сложно увязать «Прегестимил» и БКМ7, послуживший фактором загрязнения в исследовании ПИД.

На последующих страницах при рассмотрении проблем, связанных с описанным исследованием, я в значительной степени основываюсь на электронной корреспонденции с приведением множества прямых цитат. Я делаю это для того, чтобы избежать обвинений в «манипулировании» информацией или в выборочном цитировании. Поэтому я позволю заинтересованным людям высказать собственное мнение, в полном согласии с их письмами на мое имя.

В начале 2004 г., когда мне стало известно о проблемах с «Прегестимилом», я решил осведомиться у авторов, в какой мере я могу быть полезен в обработке данных. Отделить зерна от плевел в отношении бета-казеина А1 и А2 достаточно сложно, даже если значимая информация не утаивается. Данный вопрос приобрел еще большее значение вследствие того, что ученые, чьи имена связывались с кампанией, развернутой против А2, продолжали говорить о ПИД как о важном исследовании, не подтвердившем прежние исследования на мышах и, следовательно, поставившем под сомнение эпидемиологические данные.

Моей первой вылазкой стала авторская передовица, которую меня попросили написать о молоке А2 для электронного журнала «Новости БиоНауки» [149]. Я указал на то, что основным исследованием, приводившимся в качестве контраргумента, было исследование ПИД, но теперь «известно, что указанное исследование было искажено в не-

скольких аспектах, в том числе по причине наличия ВКМ7 в добавках, содержащихся как в рационах А1, так и в рационах А2».

Еще через месяц в журнале «Продовольствие Новой Зеландии» я написал:

«В ходе данного исследования не удалось найти убедительных доказательств в пользу А2. Однако сегодня известно (несмотря на отсутствие публикаций об ошибке), что исследование оказалось искажено примесью, содержащей ВКМ7, как в рационе А1, так и в рационе А2» [150].

Возможно, что ученые из «Фонтерры» пропустили колонку в «Новостях БиоНауки», хотя их поисковые программы должны находить все упоминания о «Фонтерре». Но они наверняка читали мои комментарии в «Продовольствии Новой Зеландии». Ответа, тем не менее, не последовало.

Некоторое время я не возвращался к исследованию ПИД, хотя и написал для журналов по фермерству и сельских газет несколько статей с рассуждениями о том, что фермерам необходимо задуматься, не следует ли им начать разведение коров А2, причем в некоторых статьях я ссылался на искажение данных исследования ПИД.

В начале 2005 г. я все-таки решил написать ответственному автору, Фрэзеру Скотту. Основной вопрос с моей стороны звучал так: когда он узнал об примеси? Я считал, само собой разумеется, что это произошло уже после публикации, т.к. я не мог представить себе (хотя и не написал этого), что он мог сознательно скрыть подобную информацию. Ответа я не получил. Мое электронное письмо было принято почтовым сервером, обслуживавшим электронный адрес Фрэзера Скотта, но отклика не последовало. Я несколько раз перепроверил адрес (у меня сохранилась копия письма): все было верно. Я, конечно же, не могу доказать, что Фрэзер Скотт прочитал мое электронное письмо, но уверен, что письмо было ему доставлено. Еще одно электронное письмо я отправил в начале 2007 г., вновь проверив его действующий адрес электронной почты в Оттавском научно-исследовательском институте здравоохранения. Письмо было принято сервером института, но ответа не последовало.

Следующим моим шагом стало письмо Бобу Эллиоту, с которым я никогда не встречался — до сих пор. Я объяснил ему, что интересуюсь молоком А2 на протяжении примерно полутора лет и написал об этом предмете несколько статей. Упомянул я и о том, что в настоящее время пишу книгу о молоке А2 и связанных с ним проблемах.

Я задал Эллиоту несколько вопросов о его работе, на которые он отвечал в течение часа. Но он оставил без ответа самый важный вопрос. Вопрос был следующим: *«Можете ли вы пролить свет на то, когда авторы, за исключением Джереми, узнали об указанном искажении?»*. В тот же день (3 февраля 2005 г.) я вновь написал Эллиоту:

«Мне все еще неясно, были ли авторы исследования ПИД осведомлены о проблеме с “Прегестимилом” до проведения исследования. Я понимаю, что некоторые из авторов-исследователей испытывали недоверие к результатам экспериментов с диетой на основе “Прегестимила”, но известили ли их Джереми/НИИМЖ заведомо, еще до публикации, что, согласно анализам НИИМЖ, из “Прегестимила” выделяется большой объем БКМ7? Я только что произвел небольшой интернет-поиск и обнаружил, что, похоже, меморандум Джереми Хилла [от 8 октября 2000 г.] впервые попал в прессу в ноябре 2002 г., уже после публикации [статьи о ПИД] в “Диабетологии”. Именно в ноябре 2002 г. компания “Мид Джонсон” сообщила о том, что направила информационный запрос в “Фонтерру”».

Эллиот ответил мне следующим утром:

«Я с определенностью утверждаю, что никто из авторов не был осведомлен об уровне БКМ7 в “Прегестимиле” – хотя и Хьюберт Колб, и я тревожились по поводу высокой заболеваемости диабетом. Более того, когда я спросил Джереми, возможно ли, что “Прегестимил” содержит БКМ7, он ответил: “НЕТ”».

По прочтении письма Боба Эллиота у меня сложилось впечатление, что он даже не знал о служебной записке Джереми Хилла от 8 октября 2000 г. Это меня удивило, но ученые иногда замыкаются в собственном мире и не видят ничего вокруг. После описанных событий (исследование ПИД) Эллиот вплотную занялся другими исследованиями, в том числе изучением пересадки человеку свиных инсулиновых клеток, поэтому у него было чем занять голову. Тогда я отправил ему по электронной почте копию служебной записки Хилла. Через полчаса пришло ответное письмо. Эллиот писал:

«Я очень огорчен этой новостью. Почему Джереми так поступил?? Если в использованном “Прегестимиле” содержался БКМ7, тогда как производители утверждали, что в их продукте нет пептидов, содержащих [более] 4 аминокислот в последовательности, то произошло нечто странное. Данное обстоятельство, конечно,

аннулирует ту ветвь исследования ПИД, в которой использовался “Прегестимил”. То есть два важнейших заключения ПИД несостоятельные».

Все более или менее прояснилось, по крайней мере по внешним признакам. Я уверился в том, что из 9 авторов о примеси знал только Джереми Хилл. Увы, все оказалось гораздо сложнее: о примеси знали и другие авторы.

Боб Эллиот и я согласились, что было бы полезно получить конфиденциальный отчет НИИМЖ, о котором Хилл упоминает в служебной записке. Я осознавал чрезвычайно малую вероятность того, что Хилл предоставит мне этот отчет, но примерно через 3 месяца решил ему написать. Мне потребовалось так много времени по той простой причине, что исследование проблем молока А2 — лишь одна из многих вещей, которыми я занимаюсь в жизни. В то время я читал студентам Линкольнского университета курс по организации сельского хозяйства и агробизнесу, работал над проектами в Папуа-Новой Гвинее и во Вьетнаме, занимался спортом (в основном, велосипедным), а также пытался, с переменным успехом, уделять время семье. Личный помощник Хилла направил мне электронное сообщение о том, что Хилл находится за границей и ответит по возвращении. Не дождавшись ответа, я направил повторное письмо, и на этот раз, в июне 2005 г., Хилл мне ответил:

«К сожалению, отчет, на который вы ссылаетесь, содержит информацию, конфиденциальную для некоторых клиентов “Фонтерры”, вследствие чего у меня нет возможности поделиться с вами указанной информацией».

Ответ Хилла соответствовал моим ожиданиям. Развитие науки зачастую сдерживают именно такие обстоятельства, когда раскрытию информации препятствуют коммерческие соображения. Впрочем, это идет вразрез с заявлениями «Фонтерры» о том, что «результаты всех проведенных “Фонтеррой” исследований по данной теме [молока А2] были опубликованы в авторитетных медицинских или научных журналах после получения рецензий от ученых, считающихся экспертами в соответствующей области. “Фонтерра” полностью отвергает любые претензии “Корпорации” А2 о сокрытии информации»²⁷.

²⁷ Цитата из 12-страничного документа на бланке «Фонтерры», предоставленного в средства массовой информации: «Пресс-релиз о молоке А1 и А2, сентябрь 2003 г.».

Я знал, что компания «Мид Джонсон» не финансировала ПИД (и поэтому не могла повлиять на результаты), но, по-видимому, коммерческие интересы одного из деловых партнеров «Фонтерры» подрастеревали конфиденциальность результатов.

Однако я решил попытаться счастья еще раз и написал в ответ:

«Благодарю Вас за письмо. Я надеялся, что если, судя по всему, спонсором данного исследования выступала не “Мид Джонсон”, то результаты можно предать гласности.

Я полагал, что если “Прегестимил” – это полностью гидролизированный белок (а таково было мое понимание), то присутствие БКМ7 должно объясняться недостатками контроля при производстве».

В письме я не упомянул о том, что к тому времени из другого источника мне стало известно, что «Мид Джонсон» недавно переместила предприятие по производству «Прегестимила» в другую страну. Этот факт мог многое объяснить.

Я задал Хиллу еще несколько вопросов о его предыдущей работе с молоком А1 и А2 и предположил, что некоторые из высказанных им критических замечаний в адрес Коррана Маклахлана могут быть несостоятельными.

На это он ответил, что нам, возможно, следует договориться о встрече, и в начале августа 2005 г. мы наконец-то встретились в «Фонтерра Инновейшн», в Палмерстон-Норд. Встреча прошла несколько напряженно. Хилл пришел с коллегой по «Фонтерре», Аланом Мэйном. Я выразил разочарование тем, что НИИМЖ/«Фонтерра Инновейшн» не признали факта примеси в исследовании ПИД. Хилл ответил в том духе, что, фактически, искажения никак не повлияли на результат. Мне оставалось лишь удивленно покачать головой. Ключевые факты очень просты: в отчете ПИД указывалось, что разница между бета-казеином А1 и А2, согласно предположениям, могла быть обусловлена тем, что в процессе пищеварения из бета-казеина А1 высвобождается БКМ7, а из бета-казеина А2 – нет. Затем стало известно, что в половину наборов питания А2 на основе «Прегестимила» попал БКМ7 (предположительно, случайно), и читатели научной статьи неизбежно были введены в заблуждение, если эта информация не была им раскрыта.

Около часа мы обсуждали различные смежные темы, и в процессе разговора я немного прояснил для себя точку зрения Джереми Хилла

на бета-казеин А1. Но принципиального сближения позиций достичь не удалось²⁸.

Следующим шагом я решил написать в журнал «Диабетология» и, сообщив им о примеси, попросить изъять опубликованную статью на основании неразглашения значимой информации. Я попросил Боба Эллиота выступить соавтором этого письма, и в итоге непродолжительного обсуждения он согласился.

Еще несколько месяцев пролетело в поездках — я летал в Бразилию, а затем Боб — в Польшу; письмо мы написали только в конце октября 2005 г. Мы просили о двух вещах: чтобы наше письмо, в котором подробно разъяснялся факт неразглашения и его предыстория, было опубликовано в «Диабетологии»; и чтобы издатели журнала отмежевались от статьи Биэлза и соавторов на том основании, что статья была представлена с умышленным сокрытием значимой информации.

На этом этапе события приняли довольно необычный оборот. Сначала пришло электронное письмо от Боба Эллиота, с которым связался Хьюберт Колб. «Диабетология» попросила Хьюберта отреагировать на наше письмо. Боб написал мне следующее:

«Хотя я не могу вспомнить обсуждение вопроса о возможной примеси БКМ7 в “Прегестимиле”, Хьюберт утверждает, что он получил от меня письмо по электронной почте за 6 недель до публикации, в котором я писал, что осведомлен о наличии БКМ7 в “Прегестимиле”. Если это так (а он — честный человек), то я вынужден отозвать свои комментарии и отказаться от соавторства в Вашем письме. Я определенно этого не помню — но это ничего не меняет. Я ожидаю копию своего электронного письма».

Я сообщил, что мне тоже будет интересно увидеть это письмо. Я осмелился предположить, что письмо могло содержать изложение его (Боба) подозрений о содержании БКМ7 в наборах питания. Я напомнил Бобу, что несколько месяцев назад он рассказывал мне об имевшихся у него подозрениях в отношении примесей. Я также высказал мнение о том, что существует большая разница между его подозрениями, основанными на результатах исследования, и фактическим доказательством того, что в составе питания появились примеси.

²⁸ В начале 2007 г. я написал Джереми Хиллу с просьбой определить его позицию в данном вопросе: «Вы, в целом, считаете, что неразглашение не повлияло на результаты исследования?». Он ответил мне, что я правильно его понял.

Боб выразил надежду, что я прав, но ему необходимо было прочитать собственное письмо четырехлетней давности.

Затем, спустя несколько дней, пришла бомба – в электронном письме Хьюберта Колба, адресованном Бобу Эллиоту, которое Эллиот переслал мне:

«Позвольте повторить две существенно важные вещи.

О присутствии БКМ7 было известно Вам, мне и другим соавторам еще до публикации статьи об исследовании ПИД. В то время, когда статья была принята к публикации, Вы направили мне письмо, содержащее следующие строки: “Я знаю от Джереми, что в “Прегестимиле”, который использовался в экспериментах, содержались более чем 4-мерные пептиды – включая БКМ7. Вероятно, это относится ко всем текущим наборам питания, в отличие от предыдущих (происходивших из США) наборов”.

Тот факт, что Джереми обнаружил в «Прегестимиле» олигомерные пептиды, обсуждался на лондонской встрече соавторов 6–7 сентября 1999 г. с Вашим участием.

Тогда мы пришли к общему мнению, что содержание пептидов в “Прегестимиле” может объяснить неожиданно высокий уровень диабета [в исследуемой группе]. Это означало, что небольшой эффект A1 по сравнению с A2 мог оказаться скрыт от исследователей».

Боб Эллиот добавил:

«Это прямая цитата из моего электронного письма ему, так что я обязан отозвать свое согласие участвовать в написании Вашего письма, так как мое утверждение неверно, и одновременно признать, что я не могу поручиться за свою память».

Итак, теперь у нас сложилась совершенно иная картина. Хьюберт Колб говорит, что он и другие авторы знали о примеси еще до публикации. Поразительно! А если так, то как мог забыть об этом Боб Эллиот?

Мои инстинкты подсказывают мне, что Эллиот действительно этого не помнил, и, мне кажется, я понимаю, почему. Он мог быть разочарован многими аспектами исследования ПИД. Его беспокоили и проблемы с примесями, и он поведал мне о том, что сотрудник НИИМЖ предупреждал его о «нарушениях, допущенных при подготовке наборов питания».

Боб Эллиот сказал, что «мы самостоятельно проверили предоставленные нам наборы и обнаружили бета-казеин A1 – или, по крайней мере, белок, который при гель-электрофорезе перемещался в то же

место, что и A1, – в наборе питания, который должен был содержать только A2. Поскольку это доказательство не было неопровержимым, я не стал предпринимать дальнейших действий»²⁹. Он был недоволен и тем, как лондонская группа обращалась с наборами питания. Он сказал мне, что «лондонские данные могли быть искажены группой сотрудников, которые нагревали порошки после формирования из них лепешек, чтобы высвободить влагу. Конечные продукты гликирования, возникающие в результате нагрева белков с углеводами, повышают частоту возникновения диабета у мышей NOD».

На фоне всех этих проблем, он, возможно, забыл о том, что ему стало известно о примеси БКМ7. Он и так был сильно разочарован многими сторонами исследования, включая полученные результаты. Мало того, что наблюдаемые им мыши умерли от инфекции, но и результаты из других лабораторий, по-видимому, подтвердили его ранние результаты лишь частично.

Должен признаться, мне хотелось узнать, что в точности сказал Джереми Хилл своим соавторам. Какой информацией из конфиденциального отчета НИИМЖ он поделился с коллегами?

Позже я спросил Боба Эллиота, предоставил ли ему Хьюберт Колб полную копию написанного им (Эллиотом) электронного письма. Боб сказал мне, что Колб не пересылал ему электронное письмо полностью. То, что он не попросил об этом, не потребовал увидеть все, что написал в том письме, мне представляется несколько наивным.

Одна из проблем научных трудов с участием многих соавторов может заключаться в том, что написанный текст превращается в компромисс. Я почти не сомневаюсь, что если бы статью писал Боб Эллиот, она выглядела бы по-другому. У исследования ПИД было 9 соавторов, и они явно придерживались разных точек зрения в отношении этиологии диабета. Фрэзер Скотт, к примеру, долгое время был сторонником теории, согласно которой злаки рассматриваются в качестве главного этиологического фактора, и поэтому не удивительно, что в отчете основное внимание уделено различиям между молочной и злаковой диетами, а не различиям между диетами A1 и A2.

Вскоре я получил письмо от профессора Эдвина Гейла, редактора «Диабетологии»:

«Благодарим Вас за письмо в журнал “Диабетология”. Вероятно, Вы догадываетесь, что оно вызвало в редакции немалую озабочен-

²⁹ О гель-электрофорезе см. [17].

ность и обсуждение. Пожалуй, с точки зрения содержащихся в Вашем письме обвинений уместно было бы обратиться к Вашим [sic] соавторам, исключая самого доктора Хилла. Двое из них уже представили обстоятельный ответ на Ваши обвинения, и оба в корне не согласны с Вашими выводами. Ввиду возможных юридических последствий Вашего заявления о нарушении научной этики [sic], оба наших корреспондента приняли решение не публиковать свои письма.

С моей точки зрения, т.е. на взгляд человека, который прочитал адресованные мне материалы и не терпит нарушений научной этики, публикация Вашего письма в “Диабетологии” не представляется мне правильным шагом. Согласно обычной процедуре Вам следует поделиться озабоченностью с Вашими [sic] соавторами и побудить их к отзыву статьи. В случае, если Вам это не удастся, профессор Эллиот по-прежнему будет иметь право отмежеваться от результатов исследования. Я, разумеется, готов опубликовать в журнале сообщение об отзыве результатов или об отказе от участия автора, но не считаю возможным публиковать обвинения, которые небесспорны и в настоящее время не могут быть признаны обоснованными.

Если Вы примете решение развивать выдвинутые обвинения в нарушении научной этики [sic], то, насколько я понимаю, Вам следует представить документированные свидетельства учреждениям, финансировавшим исследования, или, в случае неудачи, обратиться в суд».

Что ж, следует возразить профессору Гейлу в связи с двумя его ошибками. Во-первых, в своих письмах я *ни разу* не говорил о «нарушении научной этики» и, конечно же, я *не был и не мог быть* одним из соавторов этой статьи! Как могло возникнуть это недоразумение, если он внимательно прочел наше письмо, которое, к тому же, вызвало «озабоченность и обсуждение»?

Во-вторых, и об этом мне хочется сказать со всей определенностью, я бы никогда не дерзнул высказать предположение, будто неразглашение информации повлекло за собой научную недобросовестность, вынесение неверных выводов или что-либо еще. Суждения по таким вопросам — не моя задача. Меня интересуют факты и научный прогресс, а не суждения о людях. Я лишь утверждаю, что неразглашенной оказалась важная, актуальная информация; это привело (и по-прежнему приводит) к некорректным толкованиям всего корпуса научных доказательств; *такое положение вещей нуждается в коррекции.*

В-третьих (тем более, что я не был соавтором статьи), я понимал, что общение с авторами вряд ли окажется результативным. Я уже общался с Джереми Хиллом, а два других автора (Скотт и Колб) не ответили на мои письма. Из четырех авторов статьи открытым к диалогу оказался только Боб Эллиот.

В-четвертых, обращение в организацию, которая финансировала исследование (ранее – Молочный совет Новой Зеландии, ныне – часть «Фонтерры»), вряд ли могло способствовать делу, хотя в главе 11 я расскажу о моей продолжающейся переписке с «Фонтеррой» относительно молока А2. Позже в письмах на имя руководителя «Фонтерры» Эндрю Ферье я критично высказался о факте неразглашения информации, однако он не счел необходимым отвечать мне по этому вопросу. (Ввиду моего положения в Линкольнском университете я знаком с большинством высших должностных лиц «Фонтерры» и периодически общаюсь с ними по целому ряду вопросов. Однако вовлечь их в разговор относительно бета-казеина А1 и молока А2 всегда было исключительно сложно. В мае 2007 года я спросил Эндрю Ферье, когда мы сможем поговорить о молоке А2, то есть о вопросе, который я считал очень важным. Он ответил, что даже если предположить, что это важный вопрос, он сможет уделить ему совсем немного времени. Не думаю, что он понимает всю его важность.)

28 ноября 2005 г. я вновь написал профессору Гейлу, но на этот раз только от своего имени, уточняя различные детали. Ключевым тезисом в моем письме была просьба расследовать, имело ли место «неразглашение соответствующей информации в отношении смешивания образцов, и не привело ли это к неудовлетворительному анализу результатов, каковой мог бы отрицательно сказаться на развитии научного мышления».

Разумеется, Боб Эллиот и я предоставили профессору Гейлу ключевые документы и, в частности, конфиденциальный меморандум Джереми Хилла от 8 октября 2000 г. (Приложение 2). Кроме того, я предоставил Гейлу копии всей значимой переписки. Поэтому мне казалось, что расследование не должно быть слишком сложным. Но конфликт был неизбежен, поэтому я не думал, что «Диабетология» с готовностью пойдет на расследование.

Мне пришлось напоминать о себе профессору Гейлу, но в конце концов он мне ответил:

«Благодарю Вас за напоминание от 1 февраля и прошу прощения за то, что не ответил на Ваше письмо от 28 ноября. Признаться,

меня сильно озадачила Ваша просьба. По Вашим же словам, Вы не были автором оригинальной публикации, а Боб Эллиот признал, что обладал актуальной информацией до подачи статьи в журнал.

Я не вполне понимаю, как журнал может нести ответственность за достоверность утверждения, с которым, по-видимому, согласны все авторы статьи.

Вы спрашиваете, готов ли журнал «Диабетология» провести исследование в отношении выдвигаемых претензий. Со всей определенностью – нет. У нас нет времени или ресурсов для подобных предприятий, и я по-прежнему не понимаю, чего Вы хотите этим достичь. Если Вы полагаете, что имел место обман, об этом следует сообщить руководителям соответствующих учреждений; я не припомню ни одного случая, чтобы в академический журнал обращались с подобным требованием. Боюсь Вас разочаровать, но позвольте сказать Вам, что я считаю этот вопрос закрытым».

Что ж, я знаю, что такое отповедь! Но меня она не слишком удивила. Большинство ученых знают примеры того, как журналы принимают шаги для расследования нештатных обстоятельств и для квалификации содержания уже опубликованных статей. При этом понятно, что большинство людей стремятся избежать противоречий, и побудить журнал к принятию мер бывает сложно.

Я все же ответил Эдвину Гейлу (кстати, господин Гейл – профессор и выдающийся исследователь диабета 1-го типа из Бристольского университета в Англии). Я писал очень кратко, учитывая, что Гейл счел вопрос закрытым. Я просто предложил ему прочитать редакционную статью в журнале «Нью Сайентист»³⁰.

А о чем говорилось в этой статье? Редакционная статья под заголовком «Обман доверившихся стволовым клеткам» была опубликована в результате получившего широкую огласку скандала с клонированием, где главным действующим лицом был Хван У Сук из Сеульского национального университета. В частности, в статье говорилось:

«Наука основана на доверии. Правительства выделяют исследователям деньги, исходя из предпосылки о добросовестном использовании средств и честном отчете о результатах. Рецензенты из экспертного сообщества полагают, что им на рассмотрение представлен честный отчет о проведенном исследовании; на них пока еще не возлагается задача полицейского надзора и выявле-

³⁰ Editorial: Breach of trust over stem cells. *New Scientist*. 2005; 20 Dec.

ния сомнительных данных. Без доверия весь научный мир попросту обрушится».

В редакционной статье ссылались также на исследование Брайана Мартинсона и коллег, опубликованное в журнале «Нейчр» в 2005 г.³¹:

«Согласно обзору 3000 исследований, финансировавшихся Национальными институтами здравоохранения США, в 10% из них или более авторы признали, что скрыли некие детали методологии или результатов работ, неверно обозначили вклад авторов или опустили некие данные, основываясь на интуитивном восприятии их как недостоверных.

Итак, что делать? По меньшей мере, принципы научной этики должны получить гораздо больший приоритет среди молодых ученых и в научных институтах. Кроме того, по данным Мартинсона, 1 из 8 респондентов признавал, что в то или иное время не обратил внимания на недостоверные данные других исследователей или не подверг сомнению метод интерпретации результатов. Ученые обязаны быть гораздо более активны в отношении установления научной истины — подобно группе молодых корейских исследователей в деле Хвана».

Итак, почему авторы ПИД не раскрыли информацию о смеси? Согласно Эдвину Гейлу, двое из соавторов, с которыми он связался, представили «развернутый ответ», но сохранили свои ответы конфиденциальными ввиду возможных юридических последствий. Более того, хотя я лично написал как Фрэзеру Скотту (в январе 2005 г. и позже, в марте 2007 г.), так и Хьюберту Колбу (в ноябре 2005 г.), ни тот, ни другой мне не ответили. Поэтому я могу основываться только на рассказах Боба Элиота о его беседах с Хьюбертом Колбом.

Согласно Бобу Элиоту:

«[Хьюберт Колб] категорически отрицал факт неразглашения информации. Он ссылался на утверждение на странице 1245 публикации, где говорится: “К примеру, было показано, что ди-(Туг-Gly) и трипептиды (Туг Gly Gly), соответствующие N-терминальным фрагментам лактальбумина и бета-казеина, обладают биологической активностью, как и усеченные формы бета-казоморфина”. Он утверждает, что этой информации достаточно, чтобы осве-

³¹ Martinson B.C., Anderson M.S., de Vries R. Scientists behaving badly. *Nature*. 2005; 435(7043): 737–8.

домленный читатель мог сделать вывод о наличии небольших пептидных фрагментов в питательной смеси “Прегестимил”. Я отчетливо помню эту дискуссию на заключительной встрече авторов в Лондоне — то, что в “Прегестимиле” могут присутствовать пептидные цепочки размером более 4 аминокислот. Его озабоченность относительно превышающей ожидаемую норму заболеваемости диабетом в группе “Прегестимила” состояла в недостаточной определенности содержания двух добавленных казеинов. Об этом в статье ничего не сказано. Он утверждает, что присутствие или отсутствие БКМ7 в смеси не влияет на полученные результаты, а превышающая ожидаемую норму заболеваемость диабетом в группе “Прегестимила” должна была послужить для читателя признаком наличия диабетогена в этом составе питания. Я сказал, что статью использовали в качестве довода об отсутствии диабетогенного эффекта бета-казеина А1 — его [Колба] ответ состоял в том, что это свидетельствует о неверной интерпретации данных».

Все это полная нелепица. Действительно, в статье говорится о биологической активности ди- и трипептидов, а также об усеченных формах бета-казеина, но ни слова о том, что об их содержании в «Прегестимиле» было известно. Кроме того, в статье решительно ничего не говорится о том, что в смеси детского питания присутствовал БКМ7, представляющий собой цепочку из семи аминокислот (и следовательно, в корне отличный от ди- или трипептида или от усеченной формы казеина)!

Мне кажется, что Боб Эллиот очень удачно подытожил эту историю в одном из ранних писем ко мне:

«...два важнейших заключения ПИД необходимо признать несостоятельными».

Ранее в этой книге я говорил об ученых, которые используют статистику для оправдания собственной научной позиции, а не для просвещения. Это, увы, один из недостатков человека, а ученым не чуждо ничто человеческое. Всем нам присуща черта (которой мы, как ученые, должны противостоять), в силу которой мы охотно принимаем информацию, которая соответствует нашим взглядам, и пренебрегаем информацией, которая бросает вызов устоявшимся мировоззрениям. Более 40 лет назад Томан Кун написал знаменитую книгу под названием «Структура научных революций». В ней он описал, как новые теории, которые опровергают старые теории, становятся магистральными только тогда, когда уходит поколение старых ученых, а им на

смену приходят молодые ученые, без исторического багажа, способные по-новому взглянуть на вещи.

Что касается исследований ПИД, у меня нет сомнений в том, что ряду авторов в большей степени пришлось бы по нраву выводы о более низкой диабетогенности казеина по сравнению со злаками, как нет сомнений и в том, что обнаружение диабетогенности бета-казеина A1 вряд ли соответствовало ожиданиям Молочного совета Новой Зеландии, к тому времени уже входившего в состав «Фонтерры». Неужели ученые позволили своим ожиданиям затуманить собственные суждения? Думаю, мы никогда этого не узнаем. Однако исследование ПИД нельзя назвать полезным для продвижения научных знаний в целом.

В августе 2006 г. я направил запрос в издательство «Шпрингер» (которое издает «Диабетологию» и множество других научных журналов) с просьбой о содействии. Габриэль Шрёдер, ответственный редактор «Шпрингера» по клинической медицине, ответил мне:

«Я изучил материал и пришел к выводу, что “Шпрингер”, как издатель журнала “Диабетология”, не в состоянии предпринять какие-либо шаги для решения этой проблемы. На Ваш вопрос может квалифицированно ответить только Эдвин Гейл как главный редактор, ответственный за научное содержание журнала».

В ответ я написал Габриэлю Шрёдеру, что затронутый вопрос имеет этический, а не сугубо научный характер, и что окончательное решение по этическим вопросам должен принимать издатель.

Итак, пришло время оставить крыс и мышей. В целом история исследований на грызунах остается мутной. Однако ясно, что в отношении этих специальным образом разведенных мышей и крыс казеин обладает диабетогенностью. Также ясно, что эти грызуны подвержены высокому риску диабета при зерновом питании. Ни в одном из этих тезисов нет внутренних противоречий. Получены свидетельства фундаментальных различий между бета-казеинами A1 и A2 с точки зрения риска развития диабета. Исследования Боба Эллиота продемонстрировали это со всей ясностью на мышах NOD, схожая картина наблюдалась в исследованиях на крысах BB в исследовании ПИД. Фрэнсер Скотт и Хьюберт Колб заявили, что провели еще одно исследование, результаты которого «пока еще» не опубликованы, в котором им не удалось установить разницу в воздействии бета-казеинов A1 и A2 в питании мышей NOD. Они впервые сделали это заявление в начале 2003 г. в «Новозеландском медицинском журнале» [78], но прошло уже более 4 лет, а я по-прежнему не могу найти в научных базах данных

сведений о публикации. Фрэнсер Скотт не ответил на мое письмо в марте 2007 г., в котором я спросил его о статусе публикации. Делать подобные заявления, а затем не подкреплять их публикацией, представляется мне неправильным. Что помешало публикации?

Следует рассмотреть еще один вопрос, прежде чем, наконец, распрощаться с грызунами. Я упоминал в начале этой главы о довольно больших различиях между различными колониями грызунов, подверженных риску диабета. Паоло Поццилли и соавторы написали статью, описывающую некоторые из этих различий в различных колониях мышей NOD [75]. Мыши NOD/Ba, конечно, отличаются по риску развития диабета от тех, которые использовались в Новой Зеландии, а в статье об исследовании ПИД вкратце рассматривается возможность того, что разные колонии могут по-разному реагировать на бета-казеины A1 и A2.

По правде говоря, не так уж важно, обладает ли бета-казеин A1 диабетогенностью в определенных группах грызунов. Мы располагаем таким множеством свидетельств относительно людей, что происходящее с грызунами не имеет большого значения. Но я не мог пройти мимо исследования ПИД, когда некоторые из его авторов (а также такие скептики, как профессор Трасвелл) продолжают приводить его в публикациях и на форумах в качестве аргумента против гипотезы A2. Когда критики гипотезы A2 продолжают цитировать эти так называемые доказательства и даже утверждать, как профессор Трасвелл в журнальных публикациях [146, 147], что это «важная статья» за авторством международной группы выдающихся экспертов, и что всякий «заинтересованный читатель, бесспорно, сочтет данные, полученные опытными исследователями в Оттаве, Лондоне и Окленде, новейшим (возможно, окончательным) заключением по данному предмету», то мне не остается ничего, кроме как обратить перо в меч.

Пожалуй, наибольшая ценность экспериментов с грызунами в том, что они приоткрыли завесу над некоторыми из «научных игр».

Глава 7

Научные представления о диабете 1-го типа

Если бета-казеин A1 – действительно важный фактор риска развития диабета 1-го типа, то должны существовать биохимические механизмы (известные или скрытые от исследователей) подобного процесса. Рассмотрим этот вопрос подробнее.

Ранее я упоминал о Паоло Поцилли, итальянском ученом, который в 1999 г. изучал возможную роль молока в развитии диабета 1-го типа. (Поцилли был соавтором статьи об исследовании «Пища и диабет», которое рассматривалось в главе 6, однако там я намеренно не указал его имя, т.к. мне не известно, какую роль он сыграл в том исследовании.) В обзоре Поцилли 1999 г. [77] рассматриваются данные об отдельных белках молока. Автор заключает, что наиболее вероятным кандидатом на роль фактора в развитии заболевания выступает бета-казеин. Согласно результатам, полученным в его лаборатории, у 51% пациентов с диабетом 1-го типа в крови обнаруживались Т-лимфоциты, чувствительные к бета-казеину, против 2,7% исследуемых в контрольной группе. Антитела к бета-казеину выявлены у 37% лиц, заболевших диабетом, против 5,6% исследуемых в контрольной группе.

В том же году несколько немецких исследователей из Франкфурта под руководством С. Падберга опубликовали результаты анализов на наличие антител к бета-казеинам A1 и A2 у лиц, больных диабетом и не страдающих диабетом [74]. Они установили, что у диабетиков повышен уровень антител к бета-казеину A1, тогда как у лиц, не больных диабетом, повышен уровень антител к бета-казеину A2. Результаты обладали статистической значимостью на уровне $p < 0,001$, т.е. вероятность того, что они получены неслучайным образом, превышала 99,9%. Авторы заключили, что их выводы «подтверждают гипотезу о недостаточной иммунотолерантности к коровьему молоку при инсулинозависимом сахарном диабете [диабете 1-го типа]».

Проще говоря, исследователи предположили наличие дефекта, вынуждающего организм больного диабетом атаковать нечто в бе-

та-казеине А1, после чего организм «путается» и теперь уже атакует собственные клетки, которые содержат схожую молекулу, – в данном случае поражает клетки, вырабатывающие инсулин.

Вопрос о том, почему организм заходит в тупик, принимая одно за другое, – это важная часть мозаики. Чтобы получить ответ, необходимо вернуться к патентной заявке, которую Паоло Поцилли впервые подал в 1996 г.; в 2004 г. заявка была наконец зарегистрирована как патент США № 6,750,203 [76]. Патент описывает применение принципов генетического инжиниринга и/или лабораторного удаления бета-казеина для производства молока без содержания животного бета-казеина в целях разработки «режима детского питания для профилактики инсулинзависимого сахарного диабета».

Логика патента основывалась на идентификации аминокислотной последовательности (пептида) в бычьем бета-казеине, обладающей высоким сходством с GLUT2 – молекулой, ответственной за транспорт глюкозы внутри инсулиновых клеток поджелудочной железы. Фактически последовательность из четырех аминокислотных остатков (Pro-Gly-Pro-Ile) на концах молекул идентична. Поцилли предположил, что эта последовательность и большие по размеру фрагменты бета-казеина, которые ее содержат, «ответственны за индуцирование иммунного ответа на казеин, который, в силу перекрестной реактивности, направлен и на гомологичную последовательность GLUT2, что наносит ущерб вырабатывающим инсулин клеткам».

Эта общая последовательность идентична концевой последовательности молекулы БКМ7.

На время составления патентной заявки Поцилли не располагал информацией о том, что молоко А1 и А2 по-разному переваривается и усваивается. Это стало понятно гораздо позже. Таким образом, Поцилли включил в свою заявку и бета-казеин А1, и бета-казеин А2.

В ретроспективе представляется вероятным, что Поцилли вплотную подошел к великому открытию, но не сделал последнего шага. По существу, нет никакой необходимости в создании нового продукта – генетически модифицированного молока – или в удалении из питания бета-казеина. Необходимо только одно – переход молочного животноводства на стада коров А2, молоко которых не содержит бета-казеин А1, из которого при расщеплении выделяется БКМ7, проникающий у некоторых людей в кровотоки.

Итак Поцилли, а также Падберг и коллеги выдвинули гипотезу о том, что вначале организм вырабатывает антитела для борьбы с «молочным дьяволом» БКМ7, а затем по ошибке поражает инсулинпро-

дуцирующие клетки в поджелудочной железе, т.к. эти клетки производят молекулы с такой же последовательностью аминокислот, как и концевая последовательность БКМ7.

Что ж, теперь у нас в распоряжении *действительно* последовательная гипотеза. Для завершения сбора доказательств нужно было бы обратиться к исследованиям, которые посвящены не антителам к бета-казеинам А1 и А2, а собственно БКМ7. Необходимо понять, наблюдаются ли различия в уровне БКМ7 в крови и моче диабетиков; достойно удивления, что эти исследования еще не проведены.

Одна из существенных проблем состоит в сложностях лабораторного анализа. Отчасти это объясняется высокой гидрофобностью БКМ7 и его способностью прилипать к различным поверхностям, включая пластик и стекло. Иными словами, если моча или кровь для анализа переносится из одного сосуда в другой, «молочный дьявол» вполне может ускользнуть. Тем не менее трем группам ученых, исследующим аутизм и шизофрению (им отведена главная роль в главе 8), удалось, как представляется, провести эти эксперименты успешно. Кроме того, коммерческие тесты от частных компаний уже доступны в Норвегии и США.

К сожалению, есть еще одно осложняющее исследования обстоятельство. В жизни больного диабетом тот период, когда БКМ7 проникал в кровоток, может предшествовать наступлению болезни. По существу, ко времени появления симптомов это время могло давно пройти, не оставив следа. Вообще разнесенность во времени между начальными («триггерными») событиями и развитием заболевания присуща аутоиммунным заболеваниям. Следовательно, предметом исследования должны быть антитела к БКМ7 в большей степени, чем сам БКМ7.

В связи с вышесказанным возникает дополнительная проблема. Согласно распространенному мнению определение антител к таким малоразмерным молекулам, как БКМ7, сопряжено с большими трудностями. Так БКМ7, метафорический «дьявол в молоке», вновь пытается уйти от исследователей!

Также неясно, считать ли исчерпывающей гипотезу «гола в собственные ворота», в соответствии с которой организм атакует себя, «перепутав» экзогенный БКМ7 с собственной молекулой GLUT2? Обратимся на мгновение к животным моделям. Дэвид Чемберлен и коллектив его сотрудников из шотландского Исследовательского института Ханна изучали состояние крупного рогатого скота после введения бета-казоморфинов (включая БКМ7) непосредственно в сычуг

животного. Они обнаружили, что бета-казоморфины снижают инсулиновый ответ со стороны поджелудочной железы и отнесли это на счет прямого воздействия опиоидов [20]. Может быть, «молочный дьявол» еще более многогранен, чем казалось.

Осталось рассмотреть два важных вопроса. Во-первых, можно ли считать зерновые культуры альтернативной причиной диабета — в конце концов, нет сомнений в том, что диабет развивается у не страдающих ожирением диабетических мышей (мышей линии NOD) и у крыс линии BB, получающих питание на основе зерновых. Второй вопрос: почему продолжает расти заболеваемость диабетом?

Вопрос о зерновых культурах тесно связан с содержащимся в них глютенем. Глютен — это белок пшеницы, который присутствует также в ячмене и ржи, но не в кукурузе. Глютен как составная часть муки обеспечивает эластичность хлеба при поднятии теста. Различают два глютеных белка: глютенин и глиадин. Глиадин при частичном переваривании может привести к формированию ряда опиоидных пептидов, из которых наиболее значим глиадоморфин (вероятно, в целях большей путаницы его называют также ГД7 и глиадиноморфином).

С точки зрения предмета обсуждения существенно важно, что глиадоморфин обладает структурой, очень схожей с БКМ7. В обоих пептидах — семь аминокислот; в обоих за тирозином следует пролин; в обоих содержатся еще две молекулы пролина — в 4-м и 6-м положениях. Между пептидами существуют и отличия (полная аминокислотная последовательность глиадоморфина — Tug-Pro-Gln-Pro-Gln-Pro-Phe), но они, говоря научным языком, гомологичны, т.е. схожи друг с другом, а в случае ряда заболеваний они, возможно, взаимосвязаны. Действительно, один из способов, часто рекомендуемый для снижения заболеваемости рядом аутоиммунных заболеваний у лиц, относящихся к группе риска, состоит в безглютеновой, безказеиновой диете (диета БГБК). В случае некоторых заболеваний основным патогенным фактором считают БКМ7 из казеина, тогда как в других патологических процессах — например, при целиакии, — основную роль играют пептиды глютена. В отношении диабета основные доводы против глютена происходят из довольно ограниченных и даже противоречивых данных, в соответствии с которыми значение могут иметь время и длительность питания, содержащего злаки [72], а также тот неоспоримый факт, что мыши линии NOD и крысы линии BB, получающие зерновое питание, в исключительно высокой степени подвержены диабету.

Фрэнсер Скотт, упомянутый в прошлой главе в связи с исследованием ПИД, инициировал исследование, призванное выявить генотипы

человека, подверженные диабету, вызванному зерновыми культурами. Но хотя правомерна гипотеза о том, что употребление зерновых — это один из факторов развития диабета, представляется маловероятным, что данное обстоятельство значимо на популяционном уровне. Эпидемиологические данные о диабете у человека не согласуются с представлениями о зерновых как о ключевом факторе риска. Также сложно представить, что организм человека может спутать глиадаморфин и производные собственных инсулиновых клеток, как это, по-видимому, происходит в случае БКМ7. Молекула БКМ7 в большей степени схожа с молекулой GLUT2, чем молекула глиадаморфина.

Актуальным остается вопрос о причинах роста заболеваемости диабетом в мире. На него нет однозначного ответа, однако профессор Боб Эллиот и доктор Эндрю Кларк из «Корпорации А2» полагают, что причина заключается в гликировании БКМ7.

В 2006 г. Боб Эллиот опубликовал статью, посвященную этому предмету, в журнале «Медицинские гипотезы» [63]. Гликированием называется процесс, при котором глюкоза и другие сахара взаимодействуют с белками, в результате чего образуются модифицированные сахаром белки — конечные продукты гликирования. В новых исследованиях и в медицинской литературе продукты гликирования связывают со множеством дегенеративных заболеваний. Гликированный БКМ7 — это лишь один из таких конечных продуктов. Не исключено, что уровень гликированного БКМ7 повышается вследствие использования ряда современных способов обработки пищи, включая обработку молока при сверхвысокой температуре (широко распространена в Европе), использования аскорбиновой кислоты в консервированных продуктах, которые предварительно подвергались тепловой обработке, а также вследствие употребления детьми относительно большого объема сахаросодержащих напитков. Лишь время покажет, верны ли наши догадки.

Размышления о диабете и общая картина

Выше были представлены все известные элементы мозаики, позволяющие связать бета-казеин А1 и БКМ7 с диабетом 1-го типа. Об убедительности гипотезы — судить читателю. Ниже следует итоговый обзор известных нам фактов и факторов неопределенности.

Со всей определенностью можно сказать, что в странах с высоким потреблением бета-казеина А1 гораздо выше распространенность диабета 1-го типа. Крайне маловероятно, чтобы статистически эти данные

были результатом случайности. Даже если причинным фактором заболевания выступает не бета-казеин А1, следует признать, что ни одно исследование не сумело показать статистически убедительно, в чем истинная причина. Естественно, мы не вправе говорить о 100% доказательности: рассуждать можно только в терминах высокой вероятности.

Исследования на животных с высокой степенью достоверности подтверждают причинную роль бета-казеина А1 в развитии диабета. Еще в начале 1980-х гг. Боб Эллиот определил, что богатое казеином питание ведет к диабету у крыс линии ВВ, не зная, какой компонент ответственен за такой результат. Позже Эллиот и его коллеги установили высокую корреляцию между бета-казеином А1 и диабетом у мышей линии NOD. Они также определили, что применение налоксона – препарата, ингибирующего опиоидные рецепторы, – приостанавливает развитие диабета у мышей, получавших бета-казеин А1. В исследовании ПИД показано, что у склонных к диабету крыс линии ВВ в Канаде наблюдалась более высокая частота диабета при совмещении в рационе питания бета-казеина А1 с детской питательной смесью «Прособи», нежели при совмещении с «Прособи» бета-казеина А2, и это различие статистически значимо. В остальном исследование ПИД оказалось совершенно хаотичным.

Анализ крови человека показывают, что у больных диабетом 1-го типа выше уровень антител к бета-казеину А1, чем у здоровых лиц, и эти результаты также обладают статистической значимостью. Нам известно, что единственное различие между бета-казеинами А1 и А2 состоит в одной аминокислоте из 209, но именно это единственное отличие приводит к высвобождению БКМ7 при переваривании бета-казеина А1. Нам известно и то, что первичная структура молекулы БКМ7, образующейся при расщеплении бета-казеина А1, весьма схожа с последовательностью аминокислот в инсулинпродуцирующих клетках, и в этом, возможно, кроется причина того, что антитела к БКМ7 «путают» цели и начинают поражать инсулинпродуцирующие клетки. Кроме того, мы знаем, что у крупного рогатого скота, которому вводят БКМ7, наблюдается сниженный инсулиновый ответ.

Мы по-прежнему не можем удовлетворительно разрешить два вопроса. Неизвестно, повышен ли уровень БКМ7 в крови у диабетиков по сравнению с лицами, не страдающими диабетом, или, что гораздо важнее, был ли у диабетиков повышен уровень БКМ7 в начальный период заболевания. Подобные исследования не проводились, а учитывая время, которое проходит между началом заболевания и появлением первых симптомов, проведение таких исследований крайне

затруднительно. Кроме того, мы не уверены в причинах, по которым растет заболеваемость диабетом. Все, чем мы располагаем, это правдоподобная теория.

Важно, чтобы общественность не вводили в заблуждение, побуждая людей искать «простые ответы», как если бы причина диабета сводилась к одному простому фактору. Биология редко однозначна. Тяжелые заболевания многофакторны и, соответственно, связаны со множеством факторов риска. Поэтому крайне маловероятно, что бета-казеин A1 даст полный ответ о причинах диабета. Однако примечательно, что частота и распространенность диабета исключительно низки в странах с минимальным потреблением бета-казеина A1 и умеренно низки в странах с низким уровнем потребления этого белка. Эти данные не противоречат нашему пониманию науки, включая биохимию, фармакологию и аутоиммунные процессы. Означает ли это, что мы покончим с важной причиной болезни, избавившись от «молочного дьявола»? Мне представляется, что дело обстоит именно так.

Глава 8

Аутизм и шизофрения

Перейдем к рассмотрению других заболеваний. В этой главе речь пойдет об аутизме и шизофрении.

Аутизм – это нарушение мозговой деятельности, развивающееся в раннем детстве и сохраняющееся во взрослой жизни пациента. Данное расстройство отражается на способности к общению и социальных навыках человека. В тяжелом случае пациент страдает расстройством речи, подвержен вспышкам гнева и раздражения, чередующимся с периодами уныния, и не способен обслуживать себя. Относительно мягкой и широко распространенной разновидностью аутизма признается синдром Аспергера, при котором пациенты, как правило, сохраняют самостоятельность. Распространенность аутизма обсуждается экспертами, но большинство специалистов сходятся во мнении, что за последние десятилетия уровень новых случаев аутизма существенно возрос, достигая 1 случая на каждые 150 детей.

Согласно сайту ВОЗ, шизофрения – это тяжелое нарушение мозговой деятельности, обычно развивающееся в позднем подростковом или раннем взрослом возрасте. Для заболевания характерны тяжелые нарушения мышления, речи, восприятия и самовосприятия. Шизофрении часто сопутствуют психотические проявления, в том числе «посторонние голоса» и бредовые состояния. Шизофрения связана со значительным нарушением трудоспособности, снижением способностей или неспособностью к обучению и профессиональной деятельности. Согласно данным ВОЗ, в мире насчитывается 24 млн лиц, страдающих шизофренией.

В этой части книги речь пойдет преимущественно о не упомянутых ранее исследованиях групп ученых из трех стран. Во главе этих исследовательских коллективов стоят профессор Роберт Кейд и доктор Жонгже Сан из Университета Флориды, Пол Шетток из лаборатории по исследованию аутизма Университета Сандерленда и доктор Калле Райхелт из Педиатрического исследовательского института при Университете Осло. Все три группы взаимодействовали во время осуществления научных проектов, так что их исследования перепле-

таются. Большинство публикаций вышли в свет в журнале «Питание и нейронаука». Статьи также публиковались в журналах «Нарушения мозговой деятельности», «Аутизм» и «Пептиды».

Во-первых, несколько слов о заслуженном профессоре Университета Флориды Роберте Кейде, биохимике в области диетологии. Одним из его наиболее известных достижений стало создание в 1965 г. напитка «Гаторейд». «Гаторы»³² — это название сборной Университета Флориды по американскому футболу; спортсмены этой сборной, как гласит история, часто демонстрировали стойкость и результативность во второй половине матча благодаря изотоническому, восстанавливающему электролитический баланс напитку, изобретенному Робертом Кейдом и его женой Мэри. Задача Роберта состояла в составлении смеси, восстанавливающей баланс веществ (солей и глюкозы) в организме, а Мэри — в том, чтобы сделать ее пригодной к употреблению, т.к. первоначально напиток был отвратительным на вкус. Доходы от последующей коммерциализации продукта отчасти использовались для финансирования исследований связи между питанием и аутизмом, предпринятых профессором Кейдом и его коллегами. Таким образом, потребители «Гаторейда» могут утешать себя тем, что помогают в проведении важных исследований в области терапии аутизма.

И еще одно краткое отступление. Согласно статье, опубликованной в 1998 г. в журнале «Новый ученый», интерес Пола Шеттока к исследованию аутизма происходил из его личного опыта — отца ребенка, страдающего аутизмом³³. Известны несколько замечательных случаев (я расскажу об одном из них в главе 9), как личный опыт родителей, столкнувшихся с заболеванием у ребенка, привел их к долгим годам преданного научного поиска.

Ключевая концепция в основе трудов Райхелта, Шеттока и Кейда, а также их коллег Жонгже Сана и Анн-Мари Книвсберг состоит в том, что многие симптомы неврологических и психических заболеваний связаны с пищей, которую мы принимаем, а также с ее метаболизмом в организме. В частности, симптомы аутизма и шизофрении обладают большим сходством с симптомами, которые вызваны опиоидами, образующимися при переваривании определенной пищи, в частности, продуктов, содержащих глютен и казеин. То, в какой степени каждый человек подвержен риску этих заболеваний, зависит от конкретного генетического склада в сочетании с различными, зачастую неиден-

³² Сокращенно от «аллигаторы» (прим. перев.).

³³ New Scientist. 1998; 158(2139): 42–45.

тифицированными экологическими факторами. Упомянутые ученые показали, что у многих детей, страдающих аутизмом, в крови и в моче определяется высокий уровень БКМ7 и других казоморфинов, производных от БКМ7. Они же сообщили о больших успехах терапевтической диеты, лишенной казеина и глутена, в снижении уровня БКМ7 в моче и выраженности симптомов аутизма.

Потребовалось длительное время, прежде чем в медицинских кругах утвердилась мысль о том, что на психическое здоровье могут оказывать влияние употребляемые в пищу продукты. Таким образом, Кейд, Шетток, Райхелт, Сан, Книвсберг и их коллеги прошли непростой путь. В известном смысле они обогнали свое время, и значимость их вклада в науку будет в полной мере осознана лишь спустя годы.

До недавнего времени указанные ученые не осознавали, что БКМ7 выделяется из бета-казеина А1, но не из бета-казеина А2. Это объяснимо, ведь как ученые-неврологи они, скажем так, нечасто сталкивались с литературой по генетике молочных пород крупного рогатого скота и о существующих между ними различиях. Поэтому пациентам с аутизмом они рекомендовали, по крайней мере до недавнего времени, безмолочную диету. Однако в настоящее время по меньшей мере три разные группы биохимиков (включая сотрудников «Фонтерры») установили, что БКМ7 выделяется по причине биохимической особенности бета-казеина А1, отличающей этот белок от бета-казеина А2. Так аргумент в пользу молока А2 для детей с аутизмом основывается на двух отдельных направлениях в науке.

Насколько мне известно, за исключением прерванного исследования «Фонтерры» (о котором речь пойдет ниже), возможные связи между молоком А2 и аутизмом не изучались. Вместо этого ученые сосредоточивались, главным образом, на «молочном дьяволе», т.е. на БКМ7, а также на схожих пептидах – производных глутена. Однако многие родители детей с аутизмом, особенно в Австралии, где молоко А2 широко доступно в торговой сети, утверждают, что симптомы аутизма смягчаются, если употребление молока ограничить молоком А2. В Великобритании, где сертифицированное молоко А2 недоступно, некоторые родители использовали молоко от коров гернзейской породы, в котором очень низкое содержание бета-казеина А1.

Интересные данные можно почерпнуть из эпидемиологических исследований. Интригующим выглядит то обстоятельство, что эти данные происходят из патентной заявки «Фонтерры», в которой утверждалось, что уровень смертности от психических заболеваний существенно выше в странах с высоким потреблением бета-казеина А1.

Впоследствии «Фонтерра» не стала защищать эту патентную заявку. Об этой «патентной интриге» — чуть позже.

Первым ученым, выдвинувшим предположение о наличии связи между аутизмом и опиоидами, был Дж.А. Панксепп, который в 1979 г. опубликовал статью в журнале «Тенденции в нейронауке» [90]. Уже в 1981 г. Калле Райхелт и соавторы предположили, что опиоиды образуются при неполном расщеплении некоторых пищевых продуктов, в частности, содержащих глютен и казеин. Впоследствии были получены данные о высоком содержании опиоидов в крови и моче многих пациентов с аутизмом. Кроме того, имеются свидетельства того, что многие дети с аутизмом страдают и от повышенной кишечной проницаемости, а в этом и состоит ключ к пониманию описываемых процессов.

Оценка воздействия опиоидных пептидов на организм человека представляет собой сложную задачу. Метод, которым пользовались Райхелт и Шетток, называется жидкостной хроматографией высокого разрешения: метод был существенно усовершенствован в недавние годы, но по-прежнему требует от исследователя серьезных профессиональных навыков. Шетток утверждает, что исследовал более 1500 пациентов с аутизмом, и хроматографический анализ позволил выявить очевидные, хотя и сложные закономерности.

Тут следует вспомнить о том, что пептид — это просто фрагмент белка. Если белок состоит из многих соединенных аминокислотных остатков, то пептид представляет собой намного более короткую цепь остатков. Пептиды выступают продуктами первой стадии переваривания белка. На следующей стадии они расщепляются на отдельные аминокислоты. У большинства людей пептиды проникают через стенку пищеварительного тракта в кровоток ограничено. Но у лиц с синдромом «дырявого кишечника» пептиды гораздо чаще попадают в кровь через стенки пищеварительного тракта.

Важная особенность патогенеза аутизма и шизофрении состоит в том, что глиадоморфин из глютена и БКМ7 из молока, похоже, «охотятся вместе». В главе 7 уже упоминалось, что у них схожая структура. Очевидно, что при целиакии (об этом говорится в главе 9) ключевую роль играют глютен и его производные. Вклад БКМ7 в развитие целиакии, даже если он есть, вторичен. Однако при развитии ССЗ «дьявол в молоке» — БКМ7 действует независимо от глютена. А при диабете 1-го типа, несмотря на то, что значение БКМ7 первично, было бы опрометчиво сбрасывать со счетов потенциальную роль глютена. При аутизме и шизофрении глютен и казеин способны действовать сообща.

Одна из важных работ, в которых устанавливается связь глютена и казеина с аутизмом и шизофренией, была опубликована Робертом Кейдом и семью соавторами в журнале «Питание и нейронаука» в 2000 г. под названием «Аутизм и шизофрения: кишечные заболевания» [81]. Отправной точкой для авторов послужила гипотеза Ф. Дохана 1966 г., в соответствии с которой шизофрения связана с потреблением глютена из пшеницы, ячменя, овса и ржи. Данная гипотеза основана на наблюдении, что шизофрения очень редка (или протекает легче) в странах, где не используются эти злаки, но широко распространена и носит характер тяжелого заболевания в странах, где они составляют основу питания. Позже эта гипотеза была расширена на молоко.

Кейд и его коллеги сочли необходимым поставить шесть ниже-следующих вопросов:

- Определяется ли в крови пациентов с шизофренией и аутизмом аномально высокая концентрация пептидов?
- Если [пептиды] действительно проникают в кровоток, способны ли они преодолевать ГЭБ?
- В какие структуры мозга они проникают?
- Может ли поражение мозговых структур, в которые проникают пептиды, вызывать симптомы аутизма и шизофрении?
- Исчезают ли или смягчаются ли симптомы заболевания при удалении или значительном снижении концентрации пептидов?
- Если один из этих пептидов вводится здоровому животному, вызывает ли это симптомы, схожие с симптомами аутизма и шизофрении?

К тому времени в различных публикациях на все шесть вопросов был дан утвердительный ответ, и Кейд и его коллеги ссылались на источники информации. При этом они указали, что ни одна группа ученых ранее не пыталась рассмотреть эти вопросы в совокупности. Кроме того Кейд и соавторы представили обширные, ранее неопубликованные данные, собранные ими в отношении 150 детей с аутизмом и 120 взрослых пациентов с шизофренией. Они также включили данные, полученные для 76 здоровых взрослых и 43 здоровых детей.

Полученная картина довольно сложна (медицина не знает простых ответов), но данные отличаются известной определенностью. У здоровых участников исследования были установлены три различных режима выделения пептидов. У детей с аутизмом и взрослых с шизофренией были показаны те же три режима, но с намного более высокими уровнями выделения пептидов. Обнаруживалось четкое

разделение для каждого режима выделения между, с одной стороны, группой пациентов с аутизмом и шизофренией и, с другой стороны, контрольной группой. Таким образом, был *положительно* установлен необычайно высокий уровень концентрации пептидов в крови и моче пациентов с шизофренией и аутизмом.

Исследователи также обнаружили, что у более чем 85% больных аутизмом и шизофренией значительно повышен уровень антител IgG к казеину и глютену. Антитела IgG — это часть иммунной системы организма. Значительно повышенная чувствительность этих антител к глютену и казеину при аутизме и шизофрении убедительно свидетельствует о том, что организм пытается противостоять неким факторам, связанным с этими пептидами.

Пожалуй, наиболее интересные данные получены в течение эксперимента с переводом пациентов, больных аутизмом, на безказеиновую и безглютеновую (БКБГ) диету. Из 70 детей, страдавших аутизмом и переведенных на БКБГ-диету, наблюдение за которыми велось в течение 1–8 лет, у 57 (81%) детей существенно улучшилось состояние с точки зрения социальных навыков, визуального контакта, навыков к обучению, а также симптомов мутацизма, гиперактивности, стереотипичного поведения, тревожных расстройств и нанесения себе увечий. Из 13 детей, состояние которых не улучшилось, у 5 по-прежнему определялся высокий уровень казоморфинов и глиадоморфинов; возможно, это означало, что пациенты не следовали предписанной диете.

Что касается больных шизофренией, то здесь эффективность составила только 40%. Основная проблема состояла в том, что большинство из пациентов, которые не ответили на диету в первое время после ее начала, впоследствии не стали придерживаться диеты. И в этом одна из ключевых проблем с БГБК-диетой: терапевтический эффект не бывает немедленным, а за первые несколько недель воздействие диеты может быть даже отрицательным вследствие симптомов абстиненции от опиоидов. Однако у тех пациентов, которые не прерывали диету и добились положительного ответа, улучшение обычно продолжалось в течение, по крайней мере, 12 мес. Возможно, это связано с тем, что за указанное время полностью прекращалось поступление БКМ7 к опиоидным рецепторам в головном мозге. Состояние пациентов, прерывавших диету, как правило, ухудшалось.

В 2001 г. важную статью опубликовали в журнале «Питание и нейронаука» норвежские исследователи Анн-Мари Книвсберг и соавторы [86]. Они подытожили результаты предшествующих исследований и терапевтической диеты, которая назначалась пациентам с аутизмом в

течение 12 лет. Данные исследований охватывали как группы лиц, так и отдельных пациентов. Авторы заключили, что люди, страдающие аутизмом, отличаются друг от друга в той же степени, что и люди без нарушений развития. Диета не представляется панацеей и не способна устранить все проявления аутизма у страдающих аутизмом детей. Однако нет сомнений в том, что после перехода на указанную диету подавляющее большинство участников исследования стали жить гораздо более полной и гармоничной жизнью, в том числе с точки зрения общения, развития и умения пользоваться своими навыками, чем до начала диеты. Таким образом, отчеты об исследовании должны лечь в основу дальнейшего изучения диетологического фактора при лечении аутизма.

Анн-Мари Книвсберг и Калле Райхелт продолжили исследования и публикации на означенную тему. В 2002 г. в журнале «Питание и нейронаука» они опубликовали статью под названием «Рандомизированное контролируемое исследование терапевтической диеты при симптомах аутизма» [85]. В аннотации к статье указано, что «в исследовании приняли участие две рандомизированные группы из 10 детей каждая, одна исследуемая и одна контрольная. Наблюдение и анализы проводились перед началом исследования и через год после начала диеты. Уровень развития детей, поддерживавших диету, был существенно выше, чем в контрольной группе».

Это исследование проводилось с «заслеплением исследователей», т.е. родители знали, какая диета назначена их ребенку, а производившие измерения исследователи не располагали этой информацией. На настоящее время это единственное исследование БГБК-диеты с привлечением контрольной группы и маскированием исследователей («одинарное слепое» исследование)³⁴.

Наибольшая сложность при исследовании БГБК-диеты состоит в удовлетворении научного критерия «двойного слепого» исследования. Один из предлагаемых подходов состоит в назначении БГБК-диеты как в исследуемой, так и в контрольной группе (в обе группы входят дети, больные аутизмом), а затем в назначении пищевых добавок, одна из которых не содержит глутен и казеин, а другая, напротив, богата этими белками. Вариацией такого подхода следует считать «перекрестный» принцип, в соответствии с которым по прошествии половины срока исследования группа на БГБК-диете начинала получать пи-

³⁴ Подробный обзор современных научных исследований БГБК диеты представлен в статье [82].

щевую добавку с казеином и глютенем, и наоборот. В таком случае знанием о распределении пищевых добавок между группами обладают только ученые, не занятые в исследовании и держащие коды к диете. Недавно этот протокол был испытан на протяжении 12 нед (6 нед плюс 6 нед) в группе из 15 детей, 12 из которых прошли исследование до конца [84]. Однако для получения значимых результатов в исследовании должно принять участие гораздо большее число детей на протяжении более длительного времени, т.к. для полной элиминации опиоидных пептидов из головного мозга и достижения измеряемого влияния на развитие нужно гораздо больше времени. На апрель 2007 г. сотрудники Медицинского центра Рочестерского университета (штат Нью-Йорк) набирали группу из 30 детей для схожего предварительного исследования³⁵. В Питтсбургском университете набирали группу из 80 детей, но на более длительный срок, до 3 мес на курс³⁶. Однако даже в этом случае Питтсбургская группа исследователей определяет свою работу как исследование Фазы 1. В заявлении группы говорится: «Данные Фазы 1 послужат основой для поиска финансирования двойных слепых исследований (Фаза 2) и исследования нейробиологических механизмов, лежащих в основе улучшения симптомов (Фаза 3)». Следует надеяться, что 3-месячный курс исследования будет достаточно продолжительным для выявления происходящих изменений, но это по-прежнему недостаточно длительный период для окончательных выводов, учитывая результаты Кейда и его коллег.

Итак, пройдет еще немало времени, прежде чем изучение БГБК-диеты приведет к получению доказательств, соответствующих представлениям классических ученых о доказательной базе в рандомизированных двойных слепых исследованиях. То обстоятельство, что дети нередко нарушают и будут нарушать предписанную диету, создает препятствия на пути исследователей. Кроме того, фармацевтические компании, сосредоточенные, скажем, на таких лекарственных формах, как пилюли или таблетки (а с точки зрения внедрения и комплаентности таблетки гораздо проще целой диеты), чаще всего исходят в своих планах из предположения, что после получения первых положительных результатов и до вывода препарата на рынок проходит около

³⁵ См. базу данных клинических исследований Национального института здравоохранения США (U.S. National Institute of Health). URL: <http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT100090428?order=1>. Дата обращения: 25 апреля 2007 г.

³⁶ См. UCLID Centre of the University of Pittsburgh website. URL: http://www.uclid.org:8080/uclid/re_autism.html. Дата обращения: 25 апреля 2007 г.

10 лет. Таким образом, до получения доказательных результатов по БГБК-диете может пройти столько же или больше времени.

В отсутствие данных двойных слепых исследований БГБК-диеты внимание неизбежным образом оказывается сосредоточено на отдельных клинических случаях и неподтвержденных свидетельствах.

В действительности, БГБК-диете следуют многие тысячи людей. Американские ученые Джордж Кристисон и Кристин Ивани отметили, что в 2005 г. только на сетевом портале yahoo.com данной теме было посвящено 9 дискуссионных групп, насчитывавших свыше 10 тыс. участников [82]. Кроме того, согласно их данным только в США сайт www.gfcfdiet.com объединяет 180 групп по теме «аутизм и БГБК-диеты».

Некоторые ученые исполнены скепсиса в отношении анализа клинических случаев (а также историй болезни) и наблюдательных исследований, т.к. они не подтверждены и не соответствуют принципам рандомизированных контролируемых исследований. Разумеется, не все наблюдения за клиническими случаями заслуживают доверия, т.к. им нередко присущи попытки выдать желаемое за действительное. Тем не менее я решил процитировать несколько строк из заметки отца одного ребенка с аутизмом, где живо описаны те решения, которые приходится принимать родителям маленьких пациентов. В сети Интернет множество подобных историй, но я остановил выбор на сайте Йоргена Клавенесса, норвежского юриста. Что-то в его рассказе глубоко меня тронуло:

«В возрасте полутора лет наш сын начал “уходить” от нас. У него диагностировали “нарушение мозговой деятельности”, а позже навесили ярлык “аутиста”. Те из вас, кто через это прошел, поймут, о чем я говорю.

Затем пришло время, когда мы перестали мучить себя вопросами, что неладно с нашим ребенком, и сосредоточились на вещах, которые могли бы для него сделать. Мы перестали страшиться того, что он вырастет идиотом; нас восхищало, как наш мальчуган пытается по-своему справиться со своей огромной бедой.

Когда ему исполнилось восемь, мы впервые узнали о диете БГБК. Нам повезло, что в Норвегии, где мы живем, находятся несколько самых передовых в мире исследовательских центров, и что мы встретили доктора Карла Людвиг Райхелта... Уже после краткого, начального периода диеты мы не могли без содрогания думать о том, что было бы, если бы мы не повстречали доктора Райхелта... Конечно, мы не получили своего сына “обратно”; он никогда не сможет наверстать то, чего не получил в первые

восемь лет жизни. И все же его жизнь пошла теперь в совершенно другом направлении. Он снова может учиться. Он научился говорить. Он играет с другими детьми. Он сам ходит в туалет. У него развилось замечательное чувство юмора и подлинная привязанность к нам. Родители и ребенок многое значат друг для друга. Мы с ним связаны...

Могу только пожелать, чтобы все в мире дети с аутизмом получили шанс, который был предоставлен моему сыну в 8 лет. И еще мне бы хотелось, чтобы как можно больше детей с аутизмом получили шанс, которого мой сын оказался лишен в два года».

Клауенесс также писал о проблеме повторяемости и проведения двойных слепых перекрестных исследований, результаты которых повсеместно признаются научными доказательствами:

«Подобные доказательства вряд ли появятся в ближайшие годы. Эксперименты такого рода были бы дорогостоящими и очень затратными по времени, тогда как сам предлагаемый терапевтический метод отличается простотой и низкими издержками и не требует рецептурного отпуска. Никто не заработает на нем денег, и поэтому исследования в этой области не вызывают большого интереса».

Возможно, Клауенесс был не вполне прав, называя эту терапию простой. Для многих людей поддержание БГБК-диеты – это большое испытание. Речь не только о соблазнах, но и о том, что исключать приходится самые разные продукты, выступающие скрытым источником глутена и казеина. Клауенесс и сам сообщает, что его ребенок даже после введения диеты длительное время получал глутен из продуктов, предположительно не содержащих этот белок.

Разумно звучит и следующее замечание Клауенесса:

«Нам, как и всем родителям детей с аутизмом, не нужны подкрепленные наукой “стальные тросы” доказательств. Мы готовы бросить своим детям любую соломинку, любую ниточку надежды. Диета БГБК представляет собой такую возможность. Опыт говорит нам, что она может оказаться действенной для некоторых пациентов. Мы верим, что для многих. Чем раньше перейти на нее, тем выше вероятность успеха».

Несмотря на отсутствие двойных слепых исследований в отношении БГБК-диеты, мы располагаем достоверными научными свидетельствами о корреляции между бета-казеинами и аутизмом.

Установленная Кейдом, Саном, Райхелтом и Шеттоком взаимосвязь между содержанием пептидов в моче и аутизмом неопровержима. Однако нескольким другим ученым, применявшим иные методы исследования, пока не удалось повторить их результаты, и поэтому вопрос о методологии остается нерешенным³⁷.

До сих пор я говорил, главным образом, о глютене и казеине в их сочетании. В исследованиях и диетологических экспериментах эти белки обычно не разделяют. Такой подход основан на предположении, что опиоидные пептиды из глютена и казеина проникают в кровоток, а затем преодолевают ГЭБ. Однако пора пристальнее рассмотреть то, что мы знаем о БКМ7, вне зависимости от его совместного воздействия с пептидами из глютена. Нижеследующие сведения почерпнуты из экспериментов на животных.

Жонгже Сан и Роберт Кейд провели серию информативных экспериментов, во время которых здоровым крысам вводили БКМ7. В одном исследовании, результаты которого опубликованы в журнале «Аутизм» в 1999 г. [99], они пытались установить, в какие структуры мозга проникает БКМ7. Крыс умерщвляли с последующим препарированием головного мозга. Ответ на поставленный вопрос состоял в том, что БКМ7 ассоциирует с теми областями мозга, которые «бывают функционально или анатомически изменены у больных шизофренией и, в большинстве случаев, функционально изменены при аутизме». Ученые пришли к заключению, что БКМ7 преодолевал ГЭБ, активируя опиоидные рецепторы и затрагивая отделы головного мозга, подобные тем, которые поражаются при шизофрении и аутизме.

В статье, опубликованной в журнале «Пептиды» в 2003 г., Сан и Кейд сообщили, что у здоровых крыс ГД7, основной опиоид в составе глютена, воздействовал только на три участка головного мозга, тогда как БКМ7 – на 45 участков [101]. Кроме того, авторы показали, что механизм, посредством которого ГД7 проникал в клетки мозга, состоял в «диффузии через околоселудочковые структуры», тогда как БКМ7 преодолевал ГЭБ посредством пассивного транспорта (опосредованной диффузии).

Иными словами, ГД7 проникает лишь в отдельные структуры мозга, «продираясь через кустарник», тогда как БКМ7 «едет по автостраде» и въезжает всюду, куда угодно. Исследователи также отметили, что у

³⁷ В статье [10] сообщается о невозможности определить эти пептиды в моче согласно методу жидкостной хроматографии высокого разрешения. Однако ряд ученых оспаривают данную методологию.

животных БКМ7 вызывал «странные перемены в поведении», тогда как ГД7 на поведение не влиял.

Ранее я упоминал, что «дьявол в молоке» БКМ7 выделяется при переваривании бета-казеина А1, но не бета-казеина А2. Рассмотрим, что происходит, когда пациенты с аутизмом или шизофренией употребляют в пищу молоко А2, а не А1.

В 2001 г. НИИМЖ, в то время еще входивший в состав Молочного совета Новой Зеландии, но в скором времени ставший частью «Фонтерры» (крупнейшего в мире экспортера молочных продуктов), подал патентную заявку, относившуюся к бета-казеину А1, аутизму и шизофрении³⁸. Патентная заявка была озаглавлена следующим образом: «Молоко, содержащее бета-казеин, у которого в 67-м положении находится пролин, не осложняет неврологические заболевания». На будничном языке это означает, что молоко А2 не ухудшает течение таких заболеваний. В аннотации к заявке говорилось:

«Изобретение основано на открытии, что употребление молока, которое содержит вариант бета-казеина с гистидином или любой другой аминокислотой за исключением пролина в 67-м положении, может при переваривании вызвать высвобождение опиоида, способного вызвать или осложнить неврологическое/психическое заболевание, такое как аутизм или синдром Аспергера. Изобретение состоит в предписывании относящимся к группе риска лицам потребление молока или молочных продуктов, содержащих бета-казеин с пролином в 67-м положении».

Иными словами НИИМЖ утверждал, что обычное молоко, содержащее бета-казеин А1, вызывает или обостряет психические заболевания, такие как аутизм, и что лица, относящиеся к группе риска, должны употреблять только молоко А2. Пятью авторами патентной заявки были Роберт Кроуфорд, Майкл Боланд, Кармен Норрис, Джереми Хилл и Робин Фенвик. Некоторые из этих имен упоминались в предыдущих главах. Какая сенсация!

Полученные доказательства можно подразделить на четыре части. Первая была теоретической и соотносилась с опиоидными характеристиками БКМ7. Эти данные были широко известны, никем

³⁸ Номер патентной заявки согласно Международному соглашению о подаче патентных заявок (International Patent Application Treaty): WO 02/19831 A1 от 14 марта 2002 г. На заявлении также содержится новозеландский идентификационный номер: PCT/NZ01/00186.

не оспаривались и не могли лечь в основу патентной заявки. Вторая часть состояла в том, что БКМ7 высвобождается из бета-казеина А1 (и из других вариантов бета-казеина, у которых в 67-м положении находится не пролин, а другие аминокислоты), но не из А2. Эта информация также не была новой: ранее об этом сообщали исследователи из немецких и японских лабораторий. Но если немецкие и японские авторы высказывались однозначно, формулировка в патентной заявке НИИМЖ была гораздо более осторожной:

«Уровень БКМ7, определяемый при гидролизе казеина А2, был намного ниже, чем при гидролизе казеина А1. При этом сложно сказать, ввиду присутствия малой примеси казеина А1 в казеине А2, было ли образование БКМ7 вызвано гидролизом казеина А2 или его следует связывать с небольшой примесью казеина А1, или с обоими факторами. Если БКМ7 и был производным гидролиза казеина А2, то скорость реакции была на много порядков ниже, чем скорость, наблюдаемая при гидролизе казеина А1».

Я готов биться об заклад, что то небольшое количество пептида, которое якобы выделялось из казеина А2, в действительности объяснялось примесью А1, а заключение немецких и японских ученых оказалось верным. Досадно, что значительная часть «диет А2», произведенных НИИМЖ, похоже, содержала примеси А1.

Третья часть доказательной базы происходит из исследования с участием детей с аутизмом и не страдавших аутизмом (контрольная группа) в возрасте 6–18 лет. У тех детей с аутизмом, которым утром натощак давали молоко А2, в моче был установлен низкий уровень казоморфинов, тогда как у тех, которые в схожих условиях получали молоко А1, обнаруживалось десятикратное повышение уровня казоморфинов. У здоровых детей (идентичная по возрасту контрольная группа) такого повышения не наблюдалось. Эти результаты согласуются с данными Кейда, Райхелта и Шеттока, но оригинальны в том, что впервые проводилось прямое сравнение бета-казеинов А1 и А2.

Четвертая часть исследования, совершенно новая, относилась к эпидемиологии. Группа из НИИМЖ определила 10 развитых стран, в отношении которых существуют достоверные данные о потреблении бета-казеина А1, а также статистика смертности от причин, связанных с психическими заболеваниями. В число этих стран вошли Австралия, Канада, Дания, Финляндия, Германия, Исландия, Новая Зеландия, Норвегия, Швеция и США (данные из Сан-Диего). Статистика смертности была предоставлена ВОЗ.

Результаты оказались ошеломительными! Выяснилось, что 63% вариаций в смертности от психических заболеваний между странами может статистически объясняться различием в потреблении бета-казеина А1. Вероятность получения этих результатов случайным образом составляет 0,006 (менее 1 на 160). Напротив, отношение между потреблением бета-казеина А2 и смертностью от психических заболеваний было негативным, но статистически незначимым. Следовательно, невозможно говорить о защитном действии молока А2, но справедливо утверждение о его нейтральности с точки зрения указанных патологий.

Группа НИИМЖ повторила анализ, исключив из выборки Исландию на основании того, что в этой стране низкий уровень психических заболеваний, что может показаться необычным (хотя в Исландии и в молоке низкий уровень бета-казеина А1).

Повторный анализ показал еще более высокий уровень корреляции между потреблением А1 и психическими заболеваниями. Исследователи из НИИМЖ также разделили данные в отношении мужчин и женщин, но результаты оказались схожими для обоих полов.

Как интерпретировать эти результаты? Мы не можем утверждать с определенностью, что бета-казеин А1 вызывает смерть при психических заболеваниях, т.к. корреляция ни при каких обстоятельствах не может предоставить абсолютные доказательства. Тем не менее вероятность случайного получения таких результатов крайне маловероятна. Это удивительные результаты.

Указанные результаты никогда не публиковались в научной литературе. Вскоре после публикации НИИМЖ, теперь вошедший в состав «Фонтерры», отказался от патентной заявки. Позже в прессе появились сообщения, что предпринятые повторные исследования с участием детей с аутизмом не позволили выявить повышенное содержание БКМ7 в моче. Однако подлинная история представляется более запутанной.

Я не пожалел времени на самостоятельные изыскания касательно этих повторных исследований и сумел связаться с одним из ученых, которые принимали в них участие. Он с готовностью описал мне сложившуюся ситуацию в телефонном разговоре. Мои записи этой беседы (август 2004 г.) гласят, что в исследовании участвовали 18 пациентов с аутизмом и 18 лиц, не больных аутизмом (все участники относились к одной возрастной категории). В течение этого двойного слепого перекрестного исследования участники пили молоко (либо «обычное» молоко, т. е. смесь А1 и А2, либо молоко А2) и сдавали образцы мочи через 4 часа после приема молока. Спустя 4 недели группы менялись

местами. Каждый образец впоследствии разделяли на две части: одна проходила лабораторный анализ в Оклендском университете, а другая – в НИИМЖ (Пальмерстон Норд). Лабораторный анализ выявил «значительный шум в системе, в том числе высокую вариативность и несогласующиеся результаты из разделенных образцов». Вот незадача! Несогласованность результатов из разделенных образцов означала, что в Окленде и Пальмерстон Норд анализ одного и того же образца давал разные результаты. Это означает, что ошибка в процедурах тестирования привела к отказу от всего исследования. Но это совершенно не означает, что в анализах образцов от участников с аутизмом и без аутизма не было разницы.

Исследование могло потерпеть неудачу по целому ряду причин, но один из факторов, который, вероятно, сыграл роль, состоял в ненадлежащей оснащенности по меньшей мере одной из лабораторий. Как уже говорилось в главе 7, БКМ7 бывает сложно определить. Значение могли иметь и другие обстоятельства, например, непредумышленное смешивание А1 и А2.

Некоторые из наборов «диетического питания А2», предоставленных в то время НИИМЖ, содержали, как известно, примеси бета-казеина А1, включая образцы, использовавшиеся для исследований высвобождения БКМ7 в пищеварительном тракте у человека. Другой пример попадания примесей в используемые продукты питания описан в главе 4. Нельзя исключать и того, что, например, в одной из лабораторий оборудование могло быть неправильно установлено или откалибровано. Впрочем, мы никогда этого не узнаем. Исследование было похоронено, а «Фонтерра» отказалась от патентной заявки.

А что же эпидемиология? Ведь результаты по-прежнему актуальны? Исследователи не могли просто выдумать результаты, а авторы патентной заявки обязаны подписывать документы, свидетельствующие о том, что заявка основана на достоверной информации. Результаты действительно получены, ими невозможно пренебречь. Они не были опровергнуты.

Я вновь обратился к базам данных ВОЗ и провел предварительный корреляционный анализ, который подтвердил, что статистически значимые отношения действительно существуют, хотя в течение исследуемого года (2000 г.) отношения были не так сильны, как те, которые найдены учеными НИИМЖ. Отношения оказались устойчивы на большей выборке стран, включая данные Лаугесена и Эллиота о потреблении бета-казеина А1. Впрочем интерпретация этих результатов проблематична. Во-первых, вычисления НИИМЖ (и мои

собственные) носят предварительный характер. Если у страны низкий уровень рождаемости по сравнению с другими странами, то уровень смертности в ней окажется выше – просто потому, что пожилые люди составляют большую часть ее населения. (Поэтому такие исследователи, как Мюррей Лаугесен и Боб Эллиот, а также Корран Маклахлан использовали выборку по возрасту, как, например, уровень смертности в конкретных возрастных пределах.) Ведет ли это к предвзятости? Возможно. В статистике этот вид предвзятости обычно создает бессмысленную («туман»), а не обманчивую («мираж») картину. Кроме того, люди, которые страдают от заболеваний, подобных шизофрении, не обязательно умирают непосредственно от них. Таким образом, насколько надежны эти статистические данные? На этот и связанные с ним вопросы нет простого ответа. Даже если мы не понимаем и неспособны с легкостью объяснить такие результаты, то, учитывая их статистическую значимость, не следует отметить их с порога якобы из-за случайных факторов. Проблема отказа от результатов, которые непонятны или не нравятся нам, довольно распространена, но это не признак добросовестной науки.

Таким образом, вот еще одна область исследований, требующих развития.

Размышляя об этих вопросах, я решил изучить данные относительно зарегистрированных причин смерти лиц, страдавших шизофренией. Полученный ответ оказался удивительным. Многочисленные исследования дали весьма схожие результаты. У пациентов с шизофренией отмечался не только повышенный уровень самоубийств, но и существенно повышенный (более чем в 2 раза), по сравнению с общей статистикой, уровень смертности от ССЗ.

О чем это говорит? Можно ли объяснить подобную статистику образом жизни больных шизофренией? Или ее следует связывать с синдромом повышенной кишечной проницаемости? Если для таких больных действительно характерен синдром «дырявого кишечника», что ведет к проникновению БКМ7 в кровоток (а данные, полученные Кейдом, Саном, Райхелтом и Шеттоком, представляются весьма убедительными), то может ли данное обстоятельство объяснить, наряду со свидетельствами в главах 3 и 4, повышенную смертность от ССЗ? Есть повод призадуматься!

Мы продолжаем находить новые элементы мозаики, хотя их точное расположение в общей картине не всегда однозначно. Например, в статье 2006 г. в журнале «Аутизм» К. Райхелт и О. Скъейлдал сообщили, что в крови девочек, больных синдромом Ретта, были обнаружены

антитела IgA к казеину [93]. Авторы утверждали, что проведенный анализ 23 больных был статистически «высоко значим» по сравнению с 53 здоровыми участниками в контрольной группе.

Синдром Ретта — это тяжелое нарушение развития нервной системы, обусловленное генетической мутацией. Райхелт и Скьейлдад полагают, что их результаты указывают на повышенное усвоение пептидов из кишечника в организме пациентов с этим синдромом. Это означает, что хотя основная причина заболевания имеет генетическую природу, одним из последствий становится увеличенная проницаемость стенок кишечника, что, в свою очередь, приводит к повышенному поглощению пептидов из глютена и казеина. Последнее вызывает или усиливает некоторые из неврологических симптомов. В других исследованиях показано, что заболевания ЖКТ действительно очень распространены у пациентов с синдромом Ретта.

В 2006 г. интересные сведения опубликовали в норвежском журнале Э. Спонхайм и соавторы, включая Райхелта [98]. Исследуя небольшую группу больных аутизмом с высоким уровнем автономии, они обнаружили, что только у 3 из 17 пациентов уровень пептидов в моче был повышенным (по сравнению с нормальным уровнем у здоровых лиц в контрольной группе). Напротив, у пациентов с более тяжелой формой аутизма Кейд, Райхелт и Шетток установили гораздо более высокий уровень содержания пептидов.

Общая картина

Настало время подытожить наши знания о связи пептидов с аутизмом и шизофренией. Установлено, что в моче многих пациентов с аутизмом и шизофренией аномально повышен уровень БКМ7. Эти показатели существенно снижаются при переводе таких пациентов на БГБК-диету. Об этом свидетельствуют исследования Кейда, Райхелта и Шеттока в трех разных странах.

Нам известно и то, что БКМ7 высвобождается при переваривании бета-казеина A1, но не выделяется вовсе или выделяется в пренебрежимо малых количествах из бета-казеина A2.

В многочисленных исследованиях было показано, что исключение из режима питания казеина и глютена ведет к наблюдаемому смягчению симптомов аутизма. Здесь следует вновь назвать Кейда, Райхелта и Шеттока, а также коллегу Райхелта Анн-Мари Книвсберг. Однако ни в одном из этих среднесрочных и долгосрочных исследований не применялись двойные слепые протоколы. Осуществление двойных

слепых исследований в указанной области сильно затруднено, хотя в настоящее время планируется несколько таких исследований. Лишь в одном опубликованном исследовании со статистически значимыми результатами проводилось «заслепление» исследователей.

Показано также, что БКМ7 проникает во многие структуры мозга, связанные с патогенезом аутизма, тогда как схожие пептиды из глютеина не достигают большинства этих областей.

Мы знаем, что многие тысячи родителей, дети которых больны аутизмом, выбирают для них БГБК-диету и верят в ее действенность, однако мы осознаем и то, что данные анализа отдельных клинических случаев не всегда достоверны.

Следует упомянуть также о независимых свидетельствах, предоставленных «Корпорации А2» родителями детей с аутизмом, получавших молоко А2. По их мнению, состояние детей улучшается, если вместо обычного молока в режим питания входит молоко А2³⁹. Вновь оговоримся: здесь речь идет о наблюдении и анализе клинических случаев без контроля результатов. Однако эти данные представляются нам достоверными, т.к. высвобождение БКМ7 из молока А2 крайне маловероятно.

Укажем и на другие фрагменты мозаики — в частности, неопубликованные эпидемиологические результаты, полученные учеными «Фонтерры», а также обнародованные данные о повышенном уровне антител к казеину в крови пациентов с синдромом Ретта. Значимость и место этих данных в общей картине еще предстоит определить.

Таким образом, читатель должен сделать самостоятельные выводы о состоятельности гипотезы и убедительности приведенных данных.

Наконец, ученым предстоит выяснить, могут ли опиоидные пептиды, выделяющиеся, к примеру, из бета-казеина и глютеина, вызывать сам *синдром* аутизма и шизофрении или же они вызывают или обостряют *симптомы* этих синдромальных состояний.

Синдром или лежащие в его основе патофизиологические процессы могут обладать генетической природой, поражая лишь уязвимые генотипы человека. Однако не исключено, что симптомы проявляются или многократно обостряются, когда БКМ7 проникает в кровоток через стенки кишечника, а затем достигает головного мозга. Поэтому даже если основной патогенетический фактор заключается не в опиоидах, они наносят непоправимый ущерб уязвимым людям. Именно по этой причине Йорген Клавенесс и его единомышленники говорят о важности раннего начала терапевтической диеты.

³⁹ См. сайт «Корпорации А2». URL: <http://www.a2corporation.com>.

Глава 9

Аллергии, непереносимость и аутоиммунные заболевания

У каждого человека, вероятно, есть знакомые, страдающие от аллергии или непереносимости молока. Но что это в действительности означает? В чем различие между аллергией и непереносимостью? Что вызывает эти реакции? Возможно ли или вероятно ли, что в этом играет роль БКМ7, выделяющийся из бета-казеина A1? Есть ли связь между аллергией на молоко и аутоиммунными заболеваниями? Это проблемы, которые я исследую в настоящей главе.

Слово «аллергия» было введено в 1906 г. австрийским педиатром Клеменсом фон Пиркветом, пытавшимся описать реакцию своих пациентов на различные вещества, такие как пыль, пыльца и некоторые продукты питания. Но термин вошел в широкое употребление только в 1950-х гг. Сегодня мы знаем, что аллергию запускают аллергены (также именуемые антигенами). Как правило, это белки различных типов. Хотя обычно они не вредны для человека сами по себе, обманутый организм воспринимает их как угрозу и запускает иммунный ответ. Последний выражается в производстве антител, известных, в частности, как антитела IgE (также именуемых иммуноглобулином типа E), которые пытаются уничтожить «агрессора». В результате может произойти высвобождение значительного количества вещества, именуемого гистамином. Гистамин, в свою очередь, может стать причиной крапивницы или астмы, а в серьезных случаях привести к анафилактическому шоку и смерти. Нет сомнения, что у некоторых людей подобные реакции может вызывать молоко, но причиной становятся и другие продукты и токсины. Представляется, что не найдется ни одного белка, который был бы полностью неаллергенным для всех людей на планете.

Непереносимость молока имеет другую природу. Человек, организм которого не переносит молоко или какой-либо из его компонентов, как правило, страдает от метеоризма и/или диареи. У некоторых людей перед диареей может наблюдаться запор. Если аллергии обычно

служат ответом на белки, то непереносимость может быть реакцией на белки или другие компоненты пищевых продуктов. Например, непереносимость лактозы вызвана неспособностью переваривать лактозу (молочный сахар) вследствие дефицита фермента лактазы. Хотя в этом и проявляется наиболее широко распространенная форма молочной непереносимости, ниже будет показано, что иногда воображаемая непереносимость лактозы может объясняться другими компонентами молока. Призывы за правильный ответ не предусмотрены!

На практике различие между аллергией и непереносимостью часто смазано. Для ученого это различие довольно однозначно: аллергии подразумевают иммунный ответ посредством антител; непереносимость – нет. Но иногда аллергии и непереносимость идут рука об руку. Если организм отвечает аллергией на конкретный белок, пищеварительный тракт также может вступить в «игру» и с большой скоростью провести эвакуацию как часть механизма ответа.

Принимая во внимание, что аллергия представляет собой ответ организма на экзогенный белок (например, поступающий с пищей, вдыхаемый или даже проникающий через кожу), аутоиммунное заболевание подразумевает «нападение» организма на собственные клетки определенных типов. В силу каких причин организм «обманывается» и приступает к саморазрушению? В конце концов, аутоиммунными признаны более 40 заболеваний, и существует еще немало болезней, в этиологии которых подозревают наличие аутоиммунного компонента. Согласно Американской ассоциации аутоиммунных заболеваний, от них страдают примерно 20% американцев⁴⁰.

Почему организм настолько неразумен, что нападает на себя сам? Сегодня у науки нет на это ответа. Но общепринятое представление состоит в том, что некий внешний фактор – болезнь, тип еды или токсин(ы) – направляет организм по ложному пути. В сущности, организм запутывается между внешним фактором и собственными клетками.

Большинство или, возможно, все аутоиммунные заболевания связаны с генетическим фактором. Поэтому мы должны с осторожностью выбирать себе родителей! Но даже если курок ставит на взвод именно наследственность, все еще требуется один или несколько факторов окружающей среды, чтобы нажать на спусковой крючок.

В первые годы существования «Корпорация А2» не делала заявлений относительно того, что молоко А2 обладает преимуществами для людей

⁴⁰ Сайт American Autoimmune Related Diseases Association. URL: <http://www.aarda.org>.

с непереносимостью молока или аллергиями. Но с начала 2003 г., когда молоко А2 поступило на рынок Новой Зеландии и Австралии, многие потребители стали обращаться в «Корпорацию А2» с историями о том, что они переваривают молоко А2, но не могут пить молоко А1. Многие из этих откликов опубликованы на сайте «Корпорации А2». Кроме того, в австралийских телевизионных программах нередко выступали люди, говорившие о пользе молока А2 при самых разных заболеваниях. Одна из таких программ называлась «Чудо-молоко».

Почти наверняка слова одобрения не удивляли Коррана Маклахлана, который в то время возглавлял «Корпорацию А2». Мне рассказывал его друг, что Маклахлан сам не переносил обычное молоко, но мог спокойно пить молоко А2.

Некоторые отклики поступали в «Корпорацию А2» от людей, которые ранее считали, что у них непереносимость лактозы. Однако нет очевидной причины, по которой неспособность переваривать лактозу могла бы распространяться только на молоко А1, но не А2. Возможно, БКМ7 замедляет выделение шлаков из организма, ведь опиоиды определенно могут оказывать такое воздействие на некоторых людей. Известно, что в казеине содержится компонент, который вызывает этот замедляющий обменные процессы эффект (см. главу 2). Таким образом, у неусвоенной лактозы может увеличиться период брожения, что вызывает проблемы. Но вышесказанное – не более чем гипотеза, которая логична, но никак не подтверждена научными исследованиями. Другая вероятная причина состоит в том, что многим людям, которые считают, что у них непереносимость лактозы, неправильно поставлен диагноз. Учитывая природу общих тестов на непереносимость лактозы, последнее весьма вероятно.

Перескажу лишь два из известных мне случаев.

Еще в ноябре 2004 г. в крайстчерчской газете «Пресса» была опубликована тематическая статья о болезни Крона и неспецифическом язвенном колите (НЯК). Оба заболевания сопровождаются серьезным воспалением отделов ЖКТ. Основным мотивом статьи было исследование потенциальной связи между этими изнурительными заболеваниями и болезнью крупного рогатого скота, именуемой болезнью Йоне (паратуберкулёз крупного рогатого скота). Болезнь Йоне вызвана бактерией *Mycobacterium avium paratuberculosis* (МАР). Связь между МАР и болезнью Крона и язвенным колитом подозревали в течение 20 лет, но с определенностью установить ее было крайне сложно.

В дополнение к этой статье представляется целесообразным привести историю болезни Клэр, страдающей от болезни Крона. Клэр

возглавляла Кентерберийскую группу поддержки пациентов с колитом и болезнью Крона. Описывая в газетной заметке, каким образом недуг повлияли на ее образ жизни, она, среди прочего, упомянула, что исключила из рациона питания все молочные продукты, за исключением редкого «тоста с сыром». Согласно сайту Общества поддержки пациентов с болезнью Крона и колитом, приблизительно 35% больных болезнью Крона и 20% больных НЯК не в состоянии переваривать молоко.

Я уже был знаком с Клэр (хотя и поверхностно) и вырезал ее статью из газеты; за следующие несколько недель я перечитал ее несколько раз. Как специалист по сельскому хозяйству я кое-что знал о болезни Йоне и о ее возможной связи с болезнью Крона. Я также осознавал, что и НЯК, и болезнь Крона увеличивает у пациента вероятность синдрома «дырявого кишечника», облегчающего проникновение пептидов в кровоток. Некоторое время я ничего не предпринимал, сказав себе, что это, в конце концов, не мое дело. Но время от времени статья всплывала из вороха бумаг на моем письменном столе, и я не раз думал о том, что у Клэр, возможно, повышенная восприимчивость к бета-казеину А1. Мне потребовалось более трех месяцев, прежде чем я решился написать ей письмо:

«Я собирался написать Вам с тех пор, как прочитал Вашу статью в газете.

Возможно, Вам следовало бы попробовать молоко А2.

Существует определенное теоретическое обоснование того, почему пациенты с болезнью Крона или схожими синдромами могут переваривать молоко А2. Причина в том, что оно не содержит бета-казеин А1 (присутствующий в так называемом «нормальном» молоке), который расщепляется с выделением бета-казоморфина-7 и вызывает определенные проблемы у людей с нарушениями системы пищеварения.

Гарантий никаких нет, но результат, возможно, приятно Вас удивит. Клинических исследований не проводилось, но мы располагаем большим объемом неподтвержденных свидетельств, опирающихся на теоретическую базу».

В конце я написал, где в Крайстчерче можно приобрести молоко А2. Клэр ответила, что попробует А2 и сообщит мне о результатах.

Примерно месяц от нее не было вестей. Затем, в марте 2005 г., находясь за границей, я получил письмо:

«Уже почти месяц я использую молоко А2 — каждое утро добавляю его к хлопьям. Никаких неблагоприятных реакций — это замечательно. Я обязательно сообщу об этом другим в группе поддержки».

Спустя несколько недель я встретился с Клэр. Она более подробно разъяснила мне, какую пищу может употреблять, и какие продукты ей противопоказаны. Я был удивлен, прочитав в ее письме, что она добавляет молоко к хлопьям, т.к. мне казалось, что хлопья исключались из-за слабительного эффекта. Клэр объяснила мне, что могла съесть простые хлопья, но не плитки «мюсли», кроме одной разновидности, которую она всегда носила в своей сумке. Зная о том, что в плитках «мюсли» хлопья, как правило, скрепляются казеином (или концентратом молочного белка, в котором много казеина), я был заинтригован и попросил показать мне тот тип «мюсли», который она может есть. Любопытно, что в этой конкретной разновидности вместо казеина использовался белок молочной сыворотки. Это, как оказалось, была единственная доступная на рынке разновидность мюсли, не содержащая казеина и, следовательно, БКМ7-производящего бета-казеина А1. Таким образом, все становилось на свои места. Впоследствии я несколько раз спрашивал Клэр, комфортно ли ей пить молоко А2, и она отвечала: «исключительно комфортно». Я также спросил ее, уверена ли она, что до сих пор не может пить обычное молоко. С небольшой улыбкой она ответила, что обычное молоко приводит к «пищеварительному взрыву» в течение получаса.

Вторая история — это рассказ о моем австралийском друге, дочь которого страдает от целиакии. Целиакия представляет собой хроническое заболевание тонкого кишечника, которое вызвано непереносимостью глютена из пшеницы, ячменя и ржи. При целиакии разрушаются ворсинки (крошечные пальцеобразные выросты на стенках тонкой кишки) и нарушается механизм абсорбции питательных веществ. У неизлеченных больных наблюдается диарея и общее истощение организма. Кроме того, при отсутствии лечения больные целиакией в высокой степени подвержены риску раковых заболеваний кишечника и психических заболеваний. (Об этом говорится ниже, в соответствующем разделе главы.) Как правило, больные с вновь диагностированной глютеневой энтеропатией не переваривают молочные продукты, но после того, как они отказываются от глютена и тонкая кишка восстанавливается, такие пациенты часто обретают способность переваривать молоко (но не глютенсодержащие продукты). Однако дочь моего друга страдала не только целиакией, но и легкой аллергией и

непереносимостью молока (симптомы включали в себя синусит, астму и метеоризм). Таким образом, я предложил попробовать молоко А2, предполагая, что оно, во всяком случае, не усугубит ситуацию. Теперь мой друг регулярно рассказывает мне о том, как обстоят дела — его дочь (и другие члены семьи) перешли на молоко А2 и не испытывают при этом затруднений.

Интересно рассмотреть вопрос о том, почему некоторые люди переваривают козье, но не коровье молоко. Эти две разновидности молока, в целом, подобны с точки зрения типов белка и содержания лактозы. Но молоко коз — это молоко А2. Мы также располагаем свидетельствами из Израиля, что некоторые люди с аллергией на коровье молоко переваривают молоко верблюдов, которое, как оказывается, также принадлежит к типу А2 [129]. Авторы исследования выдвигают в качестве возможного объяснения отсутствие БКМ7.

Нам неизвестно, в какой степени, основываясь на неподтвержденной информации об аллергии и непереносимости, мы можем делать общие выводы. Не все люди способны переваривать молоко А2: люди с истинной непереносимостью лактозы не избавятся от этой проблемы. Определенно, существуют и другие потенциальные угрозы, связанные с белками в молоке А1 и А2. Например, у некоторых людей (их очень мало) может развиваться чрезвычайно острая реакция на молоко, вплоть до анафилактического шока. Эти люди должны избегать всех молочных продуктов — от коров А1, коров А2 или коз. У некоторых младенцев обнаруживается аллергия на материнское молоко.

В ответ на опросы потребителей австралийскими СМИ группа медиков из Южной Австралии в 2004 г. написала письмо в «Медицинский журнал Австралии», обрисовав в общих чертах некоторые анализы, проведенные в отношении 11 детей с аллергией на молоко [130]. Детям подкожно вводили по капле молока А1 или А2 и измеряли реакцию по размеру формирующегося аллергического рубца. Не было обнаружено статистически значимых различий между реакциями на два типа молока. У меня к этому два комментария. Прежде всего, «многие» (число не указывалось) из этих детей ранее имели «серьезные аллергические реакции» на молоко. Очевидно, что такие дети ни при каких обстоятельствах не должны подвергаться воздействию молочных продуктов без пристального наблюдения врача. Во-вторых, дети не употребляли то или иное молоко внутрь (как раз из-за серьезных аллергических реакций в анамнезе). БКМ7 выделяется только при переваривании молока и, таким образом, крайне сомнительно, чтобы при кожной пробе обнаруживалось какое-либо различие в эффекте.

Пожалуй, о взаимоотношениях между БКМ7 и молочной непереносимостью или аллергиями сказать больше нечего. Если в предыдущих главах я опирался на данные научных публикаций, то в этой главе, главным образом, речь идет об откликах и мнениях потребителей. Ученые склонны преуменьшать значение таких свидетельств как случайных, но это не означает, что ими следует пренебрегать. Мы нуждаемся в проведении должным образом построенных двойных слепых исследований с участием лиц, у которых диагностирована непереносимость молока (которая проявляется, например, в метеоризме и диарее) или умеренная аллергия на молоко (с такими симптомами, как синусит, астма или крапивница, но без риска анафилактического шока). Провести такое исследование должно быть несложно, особенно при симптоматике диареи. Во всяком случае, эта задача намного проще, чем исследование воздействия БКМ7 на заболевания сердца, диабет 1-го типа или аутизм. Здесь большое поле для деятельности гастроэнтеролога.

С точки зрения нашей «мозаичной загадки» следует упомянуть статью 2006 г. о воздействии БКМ7 на производство слизи [135]. В течение по крайней мере последних 100 лет широко распространено мнение, что потребление молока может вызвать чрезмерное производство слизи в носовых ходах и горле. Действительно, поиск через «Google» по сочетанию ключевых слов «слизь» и «молоко» дает более миллиона ссылок на сайты. Однако в медицинской литературе преобладает скептическое отношение к зависимости производства слизи от потребления молока. В научном сообществе принято мнение, что это – миф, потому что наука была неспособна доказать мукогенный эффект. Однако французские и испанские ученые, используя ткани кишечника человека, производящие слизь, показали, что БКМ7 действительно стимулирует выделение муцина (белка в слизи) на 69% по сравнению с контрольной группой. При помощи антагониста опиата ципродима исследователи продемонстрировали, что указанный результат – следствие опиоидного эффекта. Результаты согласуются с многочисленными свидетельствами людей, говорящих о более густой и вязкой слизи в горле после употребления молока.

Во второй части этой главы обратим внимание на ряд аутоиммунных заболеваний, большинство которых, кажется, связано с синдромом повышенной кишечной проницаемости.

Аутоиммунные заболевания можно считать болезнями, при которых у организма развивается аллергия на собственные клетки. Вместо того, чтобы посылать антитела на борьбу с «чужестранными захват-

чиками», организм, по существу, «приходит в смятение» и поражает себя самого. Вопрос: до какой степени в это вовлечен «дьявол в молоке»?

В отношении каждой из аутоиммунных болезней можно сказать, что при наличии связи с бета-казеином А1, вероятно, существует общий фактор – синдром «дырявого кишечника», который позволяет фрагментам белка (пептидам) проникать в кровоток и «учинять погром». Организм реагирует не только формированием антител к этим пептидам, но и может быть «введен в заблуждение», нападая на аналогичные пептидам последовательности аминокислот. Главной причиной собственно синдрома «дырявого кишечника» может стать аутоиммунный ответ на некий вирус, токсин, бактерию или белок, содержащийся в пище. Причиной может стать и любой из большого диапазона физиологических стрессов. Проницаемость кишечных стенок, в свою очередь, может быть временной или постоянной.

В некоторых случаях причина синдрома «дырявого кишечника» может быть связана с молоком, но в большинстве случаев это, вероятно, не так. «Дьявол в молоке» – БКМ7 проникает в кровоток как следствие патологического процесса, а не как его возбудитель. Но раз проникнув в систему кровообращения, БКМ7 пользуется полной свободой. Таким образом, «дьявол в молоке» вновь оказывается в роли спускового крючка в ударном механизме болезни.

Целиакия

Целиакию с определенностью относят к аутоиммунным заболеваниям. В течение долгого времени считалось, что люди североευропейской этнической принадлежности в большей степени подвержены этой болезни генетически, чем представители других этнических групп. Однако сегодня в других регионах мира, включая Ближний Восток, Северную Африку и Индию, эту болезнь диагностируют все чаще, на уровне, сопоставимом с уровнем Северной Европы [120].

Ранее я говорил, что целиакия развивается при повреждении тонкой кишки (обычно, но не обязательно – ее верхней части) вследствие реакции организма на глютен (клейковину). Тонкая кишка выстлана ворсинками, крошечными пальцеобразными структурами, которые поднимаются из стенок кишечника. От них, в свою очередь, отходят микроворсинки. Ворсинки и микроворсинки увеличивают абсорбирующую поверхность тонкой кишки, а также производят и несут ферменты, способствующие расщеплению пищи. После повреждения,

по-видимому, через аутоиммунный ответ, пищеварительный процесс нарушается. Частично это вызвано нехваткой ферментов, частично — уменьшением поглощающей поверхности. Кроме того, поврежденная выстилающая поверхность перестает быть непроницаемой для пептидов из клейковины, молока или других источников белка. Таким образом, у больных глютеновой энтеропатией с большой вероятностью присутствует повышенная проходимость стенок кишечника.

Неизлеченные пациенты с целиакией не переваривают молоко. Это логично, потому что ворсинки не производят лактазу, помогающую в переваривании сахара лактозы. После исключения глютена из рациона питания внутренние стенки кишечника могут пройти через период самовосстановления, и после этого к людям с целиакией, как правило, возвращается способность переваривать молоко.

Однако с этим заболеванием связано интригующее обстоятельство. Целиакию часто не удается диагностировать или же диагноз ставят с большим запозданием. Когда больные с целиакией (глютеновой энтеропатией) прекращают есть продукты, содержащие глютен, они часто говорят о том, что у них «прояснилось сознание». В датском исследовании, опубликованном в «Британском медицинском журнале», обнаружено, что фактор риска шизофрении среди пациентов с целиакией в 3,2 раза выше, чем в общей популяции [113]. Действительно, существует мнение, что больные целиакией в относительно высокой степени подвержены неврологическим заболеваниям. Это тем более так, если целиакия не выявлена (что часто происходит на ранних стадиях), или если пациент недостаточно дисциплинирован, чтобы придерживаться безглютеновой диеты.

С определенностью можно сказать, что целиакию вызывают не казоморфины, выделяющиеся из бета-казеина A1. Мы знаем, что целиакия связана с пептидами в глютене. Но при повреждении стенок кишечника возможности проскальзывания «молочного дьявола» БКМ7 в кровотоки многократно увеличиваются. Кроме того, доктор Сан и его коллеги из Флоридского университета обнаружили, что БКМ7 преодолевает ГЭБ намного легче, чем пептиды из глютена, присоединяясь при этом к 45 различным структурам головного мозга [100, 101]. Мне лично кажется, что с точки зрения общей безопасности больным целиакией прямо показано перейти на молоко A2, не содержащее бета-казеин A1.

Мы располагаем и некоторыми другими свидетельствами о связи между целиакией и бета-казеином. Группа ученых из Римского университета нашла, что у пациентов с глютеновой энтеропатией значительно

более высокий уровень антител к бета-казеину, чем в контрольной группе, подобранной с учетом возраста, и схожий уровень этих антител в сравнении с больными диабетом 1-го типа [124]. Значение $p=0,02$ для этих данных означает, что вероятность получения результата случайным образом составляет только 2%. Следовательно, это важное свидетельство.

В 1999 г. в журнале «Гастроэнтерология» была опубликована статья итальянских исследователей, в которой сообщалось, что чем дольше больные целиакией подвергаются воздействию глютена, тем с большей вероятностью у них разовьется другое аутоиммунное заболевание [133]. В среднем, у людей с целиакией отмечается 14% вероятность развития коморбидности аутоиммунной природы по сравнению с вероятностью 2,8% для контрольной группы с учетом возраста. Среди лиц, у которых целиакия была диагностирована в возрасте старше 10 лет, 24% страдали и от другого аутоиммунного заболевания. Целиакия, похоже, связана с многими неврологическими заболеваниями и нарушениями развития [107].

Болезнь Крона и язвенный колит

Эти заболевания различны, но их часто группируют под общим названием «воспалительные заболевания кишечника». Болезнь Крона — это локальное воспаление, которое может охватить всю толщину любой части ЖКТ. Неспецифический язвенный колит (НЯК) затрагивает только кишечник и только его внутреннюю оболочку. Это хроническое воспаление, которое начинается в области заднего прохода и затем распространяется по кишечнику. Оба заболевания встречаются, главным образом, в Северной Европе (особенно в Скандинавии и Великобритании), а также в Северной Америке, Австралии, Новой Зеландии и Южной Африке. Заболеваемость обеими болезнями за последние 50 лет существенно увеличилась. Некоторым больным показана резекция части кишечника. Эти болезни становятся тяжелым грузом для пациента, заметно сковывая его в повседневной жизни.

Бесспорно, что болезнь Крона и НЯК имеют многофакторную природу. Доктор Ричард Гирри провел обширное обследование пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника в Крайстчерче, где я живу, чтобы попытаться определить соответствующие этим болезням факторы риска. В апреле 2006 г., выступая перед залом более чем в 300 человек с вечерней лекцией в Крайстчерчской больнице, он представил основные результаты своего исследования. По-видимому,

скоро эти результаты будут доступны в научном журнале⁴¹. Он заключил, что наследственность важна и, вероятно, именно наследственный фактор служит спусковым механизмом, но начало болезни, вероятно, связано с одним или несколькими внешними факторами. Общение с животными и доступ к приусадебному хозяйству в детском возрасте, как представляется, снижают вероятность развития болезни, а «городское воспитание» увеличивает ее. Это согласуется с «гигиенической гипотезой»: уменьшение воздействия микроорганизмов из окружающей среды на организм может, согласно этой гипотезе, привести к аутоиммунным расстройствам, как если бы наш организм, в отсутствие или при недостатке «внешних врагов», напал на себя сам.

Другой интригующий фактор, связанный с обоими заболеваниями, состоит в том, что вероятность их развития ниже у детей, получавших грудное вскармливание. Согласно современным представлениям, для достижения защитного эффекта младенец должен получать материнское молоко более 2 мес, и риск уменьшается тем больше, чем длительнее период грудного вскармливания (до 12 мес и более). Доверительный интервал, представленный в графиках Ричарда Гирри, указывает на статистическую значимость результатов, т.е. низкую вероятность случайного исхода. Я скептически относился к точности этой информации, пока один из коллег Гирри не разъяснил мне, что записи о кормлении в «дневниках новорожденных», чаще всего, заслуживают высокого доверия. По-видимому, матери никогда не выбрасывают «дневники» с записями о своих детках!

Представляется, что грудное вскармливание может быть полезно по двум причинам. Во-первых, подразумевается присутствие материнских антител в молозиве, которое выделяется вместе с грудным молоком в первые несколько дней после родов. Но это едва ли объясняет снижение заболеваемости болезнью Крона и НЯК у людей, которые были на грудном вскармливании до 3, 6 мес и далее. Другое объяснение в том, что, помимо защитного эффекта грудного молока, ребенок не получает детских питательных смесей на основе коровьего молока. И если это так, то какой компонент коровьего молока следует признать опасным?

Независимо от ответа на вышеупомянутый вопрос, известно на верное, что многие из пациентов с болезнью Крона и НЯК не переваривают обычное молоко. В отличие от целиакии, при которой боль-

⁴¹ Некоторые аспекты исследования относительно уровня заболеваемости, но не корреляции с другими факторами, освещены в публикации [114].

ной, испытывая дефицит лактазы, неспособен, следовательно, переваривать лактозу, здесь нет простого объяснения. Вышесказанное тем более справедливо в отношении НЯК, который развивается в другой части пищеварительной системы, вдали от отделов, где присутствуют ворсинки. Согласно результатам одного исследования, проведенного в Дании, среди больных НЯК и болезнью Крона повышен риск шизофрении [113]. Датские исследователи установили, что риск повышается на 40% при том или ином из двух заболеваний. В случае НЯК уровень вероятности составил $p=0,03$, что статистически значимо (только 3% вероятности получения этого результата случайным образом). В случае болезни Крона $p=0,08$, причем этот результат не считается статистически значимым (потому что вероятность случайного получения такого результата составляет 8%), но это не означает, что он нереален или неважен. Скорее, это означает, что в данных слишком много вариативности, чтобы исключить случайность. Такие результаты нуждаются в дополнительном подтверждении посредством дальнейших исследований и, предпочтительно, с более многочисленными группами участников.

Относительно воспалительных заболеваний кишечника можно выделить еще одну группу свидетельств. В статье, опубликованной в журнале «Ланцет» в 1995 г., сообщается, что этим заболеваниям сопутствуют поражения белого вещества головного мозга, что подтверждается обследованиями методом МРТ [115]. Кроме того, ранее упомянутое итальянское исследование, в котором установлено, что у больных с целиакией повышена вероятность развития других аутоиммунных болезней, содержит схожие результаты относительно пациентов с болезнью Крона [133]. Установлено, что у пациентов с болезнью Крона с вероятностью более чем в 4,6 раза чаще, чем у лиц, не страдающих этим заболеванием, разовьется другое аутоиммунное заболевание.

Синдром внезапной детской смерти

В развитых странах СВДС – ведущая причина смерти младенцев в возрасте до одного года. Смерть наступает неожиданно и без очевидной причины. Засыпая, ребенок мог выглядеть совершенно здоровым, а спустя несколько часов он умирает.

Все свидетельства указывают на многофакторную природу синдрома. Скорее всего, к СВДС могут привести несколько или даже множество факторов, тогда как другие факторы представляются защитными. Курение в помещении, где находится ребенок, представляется фактором высокого риска. Также важно, чтобы младенцев не

укладывали спать на живот. Грудное вскармливание, судя по всему, обладает защитным действием. Почему это так?

О связи между СВДС и казоморфинами из казеина впервые заговорили в 1988 г. В то время была опубликована статья двух американских ученых из Медицинского центра Нью-Йоркского университета, исследовавших эту проблему [29]. Тогда никто не осознавал, что важные казоморфины (БКМ7 и его производные, такие как БКМ5) выделяются из бета-казеина А1, но не из бета-казеина А2. Однако гипотеза о том, что СВДС может быть вызван угнетением дыхания под воздействием этих опиоидов, уже привлекала внимание ученых.

С тех пор было проведено несколько исследований на молодых животных, которые показали, что инъекции БКМ7 вызывают нарушения дыхательной деятельности [13, 33]. Кроме того, выявлено, что у молодых животных БКМ7 всасывается из кишечника гораздо активнее, чем у взрослых животных. Доктор Сан и соавторы опубликовали работу в журнале «Пептиды», в которой излагаются их воззрения на причины СВДС [31].

Рассеянный склероз

Рассеянный склероз — одна из самых загадочных болезней человека. Это классическое аутоиммунное заболевание, при котором организм поражает миелиновые оболочки, которые окружают нервные волокна. При рассеянном склерозе значительно нарушается двигательная функция, но болезнь имеет волнообразный характер с повторяющимися приступами, тяжесть которых обычно прогрессирует. В настоящее время болезнь считается неизлечимой. Однако существует ряд интересных данных, в соответствии с которыми развитие заболевания можно замедлить, исключив потребление белков, которые вошли в рацион питания человека относительно недавно (в последние несколько тысяч лет) — в особенности, молочный белок и глютен. В теории, у некоторых людей в организме присутствуют гены, которые вынуждают их отторгать эти «недавние» дополнения к рациону питания. Были даже определены некоторые гены, которые повышают восприимчивость к этим белкам. Однако не подлежит сомнению и то, что в развитии заболевания играют роль экологические факторы. Проблема в том, чтобы выявить этот спусковой механизм.

Давно признано, что рассеянный склероз некоторым образом связан с географической местностью, в которой проживают люди, особенно в раннем возрасте. У людей, которые живут в высоких широтах

(далеко от экватора), более высок риск развития болезни, чем у тех, которые живут в низких широтах (ближе к экватору). У лиц, которые переезжают из низких широт в высокие во взрослом возрасте, сохраняется фактор риска страны происхождения, но у их детей присутствует фактор риска страны проживания. Подразумевается, что между воздействием экологических факторов и клиническим проявлением болезни проходит длительный латентный период. Так какие факторы окружающей среды связаны с широтой?

Длительное время потенциальным фактором считали недостаток витамина D. Основным источником этого витамина – солнечный свет. Люди в высоких широтах получают меньше солнечного света, особенно зимой. Но в теории витамина D множество неувязок. К примеру, у японцев, живущих на Гавайских островах, в 3 раза выше заболеваемость рассеянным склерозом, чем у японцев, которые живут в Японии, хотя Гавайи ближе к экватору. В этой теории присутствуют и другие недостатки. Таким образом, внимание ученых вновь обратилось к продуктам питания и к их роли в механизме заболевания.

Эштон Эмбри – канадец, который сыграл ключевую роль в объединении различных источников информации о причинах рассеянного склероза. Он основал благотворительную организацию «MS-direct», занимающуюся изучением причин рассеянного склероза. Этот фонд осуществляет поиск и финансирует соответствующие исследования. У фонда превосходный сайт: <http://www.direct-ms.org>.

Эштон Эмбри – отец ребенка, который заболел рассеянным склерозом. Это побудило Эмбри заняться пристальным изучением болезни, хотя по специальности он геолог, а не ученый-медик. Но как исследователь, занимавшийся разведкой нефти и полезных ископаемых, он приучен к необходимости искать наиболее вероятные объяснения на основании неполных, а иногда и противоречивых данных. Когда данные противоречат друг другу, отправной точкой должно быть утверждение, что, не задавая правильных вопросов, невозможно получить правильные ответы. Точно так же, если существуют две конкурирующие теории, то должны быть определены критерии их сравнительной оценки. Эти принципы применимы как в медицине, так и в геологии.

Когда Эмбри узнал, что у его сына – рассеянный склероз, он немедленно задался целью сформулировать жизненную стратегию, которая, по крайней мере, замедлит или, предпочтительно, победит болезнь. Вскоре он решил, что самый многообещающий подход – это диета с низким содержанием молочных продуктов, зерновых культур и бобовых. Иногда его называют палеолитическим подходом – из-за

акцента на продукты, которые люди ели примерно 10 000 лет назад, до развития сельского хозяйства. Хотя диета очень строгая, многие пациенты, которые ей следуют, включая сына Эмбри, сообщают о долгосрочной ремиссии. Эти данные разительно контрастируют с отсутствием подобной динамики при других подходах.

Эпидемиологическое исследование французских ученых Д. Мэлоса и его коллег, в котором устанавливается связь между рассеянным склерозом и потреблением молока, было опубликовано в журнале «Нейроэпидемиология» в 1992 г. [121]. Была обнаружена устойчивая корреляция между потреблением молока и рассеянным склерозом для выборки из 27 стран, причем она обладала статистической значимостью при $p < 0,001$ (вероятность получения этого результата случайным образом менее 0,1%). Одним из уязвимых мест этого исследования было то, что оно включало широкий диапазон стран с различными укладами и образом жизни. Это увеличивает риск отсутствия общности причин для очевидных корреляций. Однако когда я провел анализ повторно для 16 богатых стран Организации экономического сотрудничества и развития, корреляция сохранила статистическую значимость.

Мои дальнейшие попытки исследовать эти отношения, включая связь с бета-казеином A1, натолкнулись на проблемы с данными. Эти трудности непосредственно связаны с проблемой получения качественных данных по распространенности (т.е. по числу клинических случаев заболевания в популяции) и заболеваемости (т.е. по числу вновь диагностированных случаев заболевания). Что касается, например, диабета 1-го типа, достоверный критерий наличия заболевания очень прост: речь идет о жизненной необходимости в инъекциях инсулина. Но в случае с рассеянным склерозом критериев много, они менее строгие и не всегда применяются одинаково в разных странах. Действительно, сравнивая данные по распространенности и заболеваемости (отдельно и в сочетании), я нашел существенные различия в оценках статистики рассеянного склероза в разных странах. Мои собственные исследования опубликованной статистики показали, что в странах с высоким уровнем рассеянного склероза также высок уровень диабета 1-го типа, ССЗ и потребления молока. Все эти отношения были статистически значимы. Но вынести что-либо из довольно запутанной статистики, касающейся бета-казеина A1, мне не удалось.

Гипотеза о том, что рассеянный склероз связан с потреблением молока, остается актуальной. Впервые эта мысль была высказана, вероятно, в статье, опубликованной в журнале «Ланцет» в 1974 г. [104]. В относительно недавнее время в американском исследовании проис-

хождение рассеянного склероза связывалось с питанием с низким содержанием рыбы и морепродуктов и высоким содержанием молочных продуктов [119].

В статье, опубликованной в 2002 г. в журнале «Ланцет», сообщалось, что на итальянском острове Сардиния больные рассеянным склерозом в 3–5 раз больше, чем их родные братья и сестры, подвержены риску диабета 1-го типа [18]. Кроме того, риск заболевания диабетом у лиц, в семьях которых были пациенты с рассеянным склерозом, повышен в 6 раз. Статья вызвала множество комментариев в «Ланцете» и других изданиях, сводившихся к тому, что связь между этими двумя заболеваниями – это «маловероятная ассоциация». В качестве обоснования приводились расхожие доводы о том, что определенные гены, которые, как считается, увеличивают риск рассеянного склероза, одновременно обладают защитным действием против диабета 1-го типа. Однако группа американских исследователей во главе с Джанис Дорман была достаточно заинтригована, чтобы изучить массив периферийных данных, собранных ими в исследовании коморбидности диабета 1-го типа, аутоиммунного тиреоидита и ревматического артрита [112]. С самого начала они «повинились» в том, что выпустили из вида возможную ассоциацию между диабетом 1-го типа и рассеянным склерозом, предположив, что она невозможна. В конечном итоге они установили 20-кратное увеличение распространенности рассеянного склероза среди женщин с диабетом 1-го типа, заключив, что «у взрослых женщин с диабетом 1-го типа чрезвычайно повышен риск развития рассеянного склероза, что свидетельствует о безусловной связи между двумя заболеваниями».

Вышесказанное ставит, по крайней мере, столько же вопросов, сколько дает ответов. Удивительно, однако, что у этих двух болезней – рассеянного склероза и диабета 1-го типа – общие генетические факторы риска и общий экологический фактор риска, связанный с молоком. Об этом говорилось также в другой статье нескольких авторов сардинского исследования, которая была опубликована в журнале «Молекулярная генетика человека» в 2004 г. и содержала вывод о связи между экологическим и наследственным факторами [123].

В отношении связи между двумя этими заболеваниями получены новые доказательства. Майкл Дош, профессор педиатрии и иммунологии в Университете Торонто, возглавлял группу, которая исследовала общие черты двух болезней. Соответствующая статья была издана в «Журнале иммунологии» в 2001 г. [134]. В пресс-релизе Майкл Дош сообщает: «К нашему большому удивлению мы обнаружили, что им-

мунологически диабет 1-го типа и рассеянный склероз — это почти одно и то же; в пробирке два этих заболевания едва можно отличить друг от друга».

Исследованиями рассеянного склероза и данными о повышенном уровне антител IgA к глютену, глиадину и казеину заинтересовался и норвежский ученый Калле Райхелт [127].

Болезнь Паркинсона

Болезнь Паркинсона — это нейродегенеративное заболевание неясной этиологии. Болезнь вызывает тремор и затрудняет передачу сигналов от головного мозга к конечностям, нарушая двигательную функцию. Заболевание связано с гибелью производящих дофамин клеток в головном мозге, и ее иногда относят к аутоиммунным заболеваниям. Причина болезни Паркинсона неизвестна. В ряде случаев причинным фактором называют пестициды. Кофеин, предположительно, обладает защитным действием: в одном исследовании было показано, что лица, «не пьющие кофе», в 5 раз более подвержены риску развития болезни Паркинсона, чем «кофеманы» [128]. Мы не располагаем точными данными о том, как заболеваемость болезнью Паркинсона варьирует между странами или этническими группами. Считается, что в некоторых странах, например в Китае, очень низкий уровень заболеваемости, а в других, например в Аргентине, распространенность болезни Паркинсона очень высока. Однако здесь статистика может оказаться ненадежной. Заболеваемость болезнью Паркинсона, по-видимому, увеличивается, но это, вероятно, связано и с увеличением средней продолжительности жизни. Как правило, это болезнь пожилого возраста.

Строгие исследования факторов, связанных с болезнью Паркинсона, были предприняты группой ученых из Школы общественного здоровья при Гарвардском университете во главе с доктором Альберто Ашеро. У этой группы ученых множество публикаций, в которых рассматривается широкий спектр продуктов питания и факторов образа жизни⁴². Начальным источником ключевых данных стали долгосрочные исследования 50 тыс. мужчин-медиков и 120 тыс. медсестер, а также, в более позднее время, около 130 тыс. мужчин и женщин из статистики долгосрочного исследования профилактики рака Американского онкологического общества. Исследователи нашли убедительные доказательства в пользу того, что с точки зрения болезни Паркинсона

⁴² Особенно важна публикация 2007 г. в «Американском журнале эпидемиологии» [109].

кофеин и курение обладают защитным действием. Нет, это не опечатка! Статистически среди некурящих значительно более высокий риск заболеть болезнью Паркинсона, чем среди курильщиков.

Причины далеки от ясности. Но нельзя исключать так называемую «обратную причинную связь»: дефицит дофамина (который ведет к болезни Паркинсона) может быть присущ лицам, «менее склонным к риску» и, соответственно, с большей вероятностью некурящим. Но это только гипотеза. Однако важное открытие с точки зрения вопросов, рассматриваемых в этой книге, состоит в том, что существует один продукт, который доктор Ашеро и его коллеги продолжают связывать с болезнью Паркинсона. Этот продукт – молоко. И это – *единственный* продукт питания, который, судя по всему, представляет собой фактор риска, связанный с болезнью Паркинсона. Схожие результаты были получены во время крупномасштабного исследования американцев японского происхождения в Гонолулу.

Группа доктора Ашеро попыталась определить, какой компонент в молоке может представлять собой проблему. Исследователи полагают, что речь вряд ли идет о жирах, потому что при рассмотрении общего содержания жира в рационе питания корреляция представляется менее сильной. По той же причине они склонны исключать кальций или полный молочный белок. Так какой же это компонент? Группа доктора Ашеро рассмотрела обратную причинную связь (т.е. предположение, что люди пьют больше молока, потому что у них понижен уровень дофамина), но не нашла поддерживающих указанную гипотезу данных. Они также изучили возможность наличия в молоке пестицидов. Наличие пестицидов оказалось возможным, особенно в исследовании Гонолулу, т.к. доступны данные о том, что в 1981–1982 гг. в некоторых районах Гавайских островов могло произойти загрязнение молока гептахлором от коров, поедавших загрязненные листья ананаса. Однако в целом авторы предполагают, что молоко в Америке вряд ли может считаться существенным источником пестицидов. Таким образом, авторы исследования вернулись к идее, что существует компонент молока, который может содержать фактор риска, но не связан с уровнем кальция, жира или с полным уровнем белка.

Я написал доктору Ашеро и предложил изучить возможную роль БКМ7 при болезни Паркинсона. Повторю, что задача выявления роли БКМ7 в контролируемых диетологических исследованиях представляется очень сложной. Возможно, что изучением процессов в дофамин-продуцирующих клетках при введении животным БКМ7 должна заниматься другая группа, например, исследовательский коллектив доктора

Сана. Тогда как группа иммунологов могла бы исследовать вопрос о наличии антител к бета-казеину у пациентов с болезнью Паркинсона. Предстоит еще много работы!

Общая картина

Читатель, пользуясь приведенными доказательствами, волен делать собственные выводы. В случае молочной непереносимости и аллергии вовлеченность бета-казеина А1 и выделяющегося из него «молочного дьявола» БКМ7 кажется весьма вероятной. Возможно ли, что такое число людей, страдающих молочной непереносимостью, заблуждаются, особенно если учесть согласованность симптомов (например, диарей)? Кроме того, клиническая картина полностью согласуется с тем, что мы знаем о фармакологии и биохимии БКМ7.

Что касается аутоиммунных заболеваний, обсуждавшихся в этой главе, история представляется более темной и открытой для толкований. Мы знаем наверно, что в патогенезе каждого из них значимы один или несколько экологических «спусковых механизмов». Мы также знаем, что молоко выступает одним из главных кандидатов на эту роль. Если причина кроется в молоке, то почти наверно речь должна идти об одном или нескольких биологически активных белках в молоке. Также вероятно, что в патогенетических процессах участвуют опиоиды, и в контексте сказанного тем более трудно обойти вниманием БКМ7.

Мы также должны помнить о том, что наука об аутоиммунных заболеваниях – это, во многом, «вещь в развитии». Большинство ссылок, перечисленных в этой главе, относится к публикациям после 2000 г. Я ожидаю, что в ближайшие годы туман будет медленно рассеиваться, и проступит намного более четкая картина. Несомненно, перед нами разойдется множество троп, и на многие вопросы не получить простых ответов. При этом мне кажется, что БКМ7 оставляет за собой достаточно улик, чтобы его можно было разоблачить как злодея. Уж конечно, следует избавить наше молоко от этого «дьявола»!

В следующей главе обсуждаются пути селекции крупного рогатого скота с целью устранения бета-казеина А1 из молока. Но развитие животноводства в этом направлении возможно, конечно, только в том случае, если потребители со всей определенностью поставят перед молочной промышленностью вопрос о желательности перемен.

Глава 10

Разведение коров A2

Выведении стада коров A2 нет ничего трудного. Фермерам необходимо просто использовать быков A2 или семя, которое подтвержденным образом происходит от быков A2. После этого предстоит лишь ожидать, пока природа возьмет свое. Однако фермеры могут воспользоваться множеством стратегий, чтобы ускорить изменения в породе. Один из них состоит в генетическом типировании коров и затем выборочном отборе. Другой способ состоит в генетическом типировании всех телят. Третий способ подразумевает увеличение численности в стадах молодых коров или телок. Конечно, многое зависит от начального уровня аллели A2 в стаде.

Ввиду всех вовлеченных в систему переменных я воздержусь от обобщений относительно сроков перевода стада на поголовье A2. Однако при скоординированных усилиях большинство стад можно перевести на чистую породу A2 в течение 10 лет, а в ряде случаев и раньше.

Немного генетики

В достижении быстрого прогресса при выведении «чистого» стада A2 фермерам могут помочь элементарные сведения о генетике животных.

Статус A1/A2 определяется у коровы парой генов на 6-й хромосоме. Каждая корова и бык несет две копии этого гена. Кроме того, существуют две главные аллели (два варианта) гена – аллели бета-казеинов A1 и A2. (В действительности различают по крайней мере 8 вариантов гена, но остальные представляют собой подмножества вариантов A1 и A2 и не нуждаются в отдельном рассмотрении.)

Поскольку корова несет две копии гена, то таковые могут быть двумя копиями аллели A2, двумя копиями аллели A1 или сочетанием копий двух аллелей. Три этих набора определяются как гомозиготный A2A2, гомозиготный A1A1 или гетерозиготный A1A2.

При сосуществовании двух аллелей (A1A2) ни одна из них не бывает доминантной. Они кодоминантны, т.е. обладают аддитивным

эффектом. Следовательно, в молоке A1A2 в равных количествах содержатся бета-казеин A1 и бета-казеин A2. Корова A2A2 производит только бета-казеин A2, а корова A1A1 — только бета-казеин A1.

Мутация A1 произошла тысячи лет назад у древних особей европейского рогатого скота, поэтому только европейские коровы производят молоко, содержащее бета-казеин A1. Однако европейская родословная отличает многие породы крупного рогатого скота, фенотип которых определяется как «африканский» или «азиатский». Следовательно, тип A2A2 не может быть определен по внешнему виду животного. Например, доминирующей тропической мясной породой рогатого скота в Бразилии считается нелорская порода. Эту породу рогатого скота, которую на севере от тропиков обычно скрещивают с европейскими породами для повышения объема молока, описывают как *Bos indicus*, т.е. вид азиатского происхождения. Однако бразильские коллеги говорили мне, что так называемые «чистые» нелорские коровы и быки несут в своем геноме аллель A1 в части приблизительно 7%, а это, вероятно, означает, что у них на 15% европейская родословная. У скрещенных на севере Бразилии пород, соответственно, значительно более высокое содержание аллели A1, хотя и намного ниже, чем в чистых европейских породах.

Молочная промышленность большинства развитых стран основана на европейских породах. В порядке очень широкого обобщения можно сказать, что стада на основе северо-европейских черно-белых пород, таких как голштинская/фризская, несут, как правило, аллели A1 и A2 в приблизительно равных пропорциях. У южно-европейских и джерсийской пород, вероятно, аллель A1 составляет до 35%. Есть и исключения. Например, у европейской гернзейской породы, согласно имеющимся данным, — менее 10% аллели A1, а у шотландской айр-ширской породы — значительно больше 50%.

Особенно важным представляется тот факт, что в отдельных стадах уровень аллели A1 существенно отличается от среднего значения для данной породы. Если фермер использовал сперму от небольшого числа быков, то уровень A1 в стаде вполне может оказаться значительно выше или значительно ниже, чем средний показатель.

Если взять типичное стадо коров черно-белой масти, т.е. голштинской/фризской породы, то, возможно, 25% животных окажутся A2A2, 50% — A1A2 и 25% — A1A1. При такой комбинации в произведенном молоке отношение бета-казеина A1 к бета-казеину A2 составило бы 50:50.

Если корова принадлежит к типу A2A2, то она гарантированным образом передаст аллель A2 своему потомству. Точно так же, если ко-

рова относится к типу А1А1, то аллель А1 определенно перейдет к ее потомству. Но если корова принадлежит к типу А1А2, то она может с 50% вероятностью передать потомству аллель А1 или А2.

Если понять принцип, в соответствии с которым зачатый теленок обладает двумя копиями гена – одной от коровы, а второй от быка, несложно заключить, что произойдет при спаривании быка А2А2 с вышеуказанными коровами:

- если бык А2А2 спаривается с коровой А2А2, то все потомство будет А2А2;
- если бык А2А2 спаривается с коровой А1А2, то половина потомства будет А2А2, а другая половина – А1А2;
- если бык А2А2 спаривается с коровой А1А1, то все потомство будет А1А2.

Нижеследующие сведения (три элемента) необходимы для того, чтобы определить, насколько быстро можно изменить бета-казеиновый статус А1/А2 конкретного стада.

Во-первых, речь идет о периоде вынашивания, т.е. беременности. Это приблизительно 282 дня плюс или минус несколько дней в зависимости от породы и индивидуальных особенностей коровы и быка-производителя.

Второй показатель – это возраст первого отела и, соответственно, начала производства молока. На большинстве современных животноводческих ферм этот период составляет 2 года.

Третий элемент информации – это коэффициент воспроизводства (в ряде случаев – ремонта) стада. В Новой Зеландии и Австралии он, как правило, составляет около 20%, а у многих европейских и американских стад – приблизительно 35%. При условии ежегодного отела и соотношения телят и телочек 50:50, должно быть математически возможно заменять до 50% коров ежегодно. На практике этого никогда не происходит. Некоторые коровы оказываются бесплодными, существует процент мертворожденных телят и телят, умирающих до достижения зрелого возраста. На практике максимальный коэффициент воспроизводства составляет примерно 40%.

Принимая во внимание информацию о беременности и возрасте первого отела, можно заключить, что пройдет примерно 3 года после принятия решения о спаривании исключительно с быками А2А2, прежде чем это окажет какое-либо влияние на состав молока А1/А2, произведенного этим стадом. С этого времени, в зависимости от скорости замещения стада, возможно достижение достаточно быстрого прогресса.

Если каждый год воспроизводится до 20% стада, то, предполагая, что уровень содержания молока А2 составляет 50%, содержание А2 будет повышаться примерно на 5% ежегодно, достигнув 55% в 4-й год, 60% – в 5-й и т.д.

Если каждый год воспроизводится до 20% стада, но изначальный уровень содержания молока А2 составляет лишь 20%, то содержание А2 может повышаться примерно на 8% ежегодно, достигнув примерно 28% в 4-й и 36% – в 5-й год.

Если каждый год воспроизводится до 35% стада, а уровень содержания молока А2 составляет 50%, то содержание А2 повысится примерно до 58% в 4-й и до 67% в 5-й год.

Нижеследующие показатели улучшения поголовья основаны на использовании семени А2, но без тестирования коров или потомства. Я называю это «пассивным подходом» к разведению коров А2. К сожалению, скорость улучшения при этом подходе будет замедляться с каждым последующим поколением коров. Поэтому, начав со стада с содержанием аллели А2 на уровне 50% и с коэффициентом замены коров 20% в год, мы будем наблюдать следующую картину:

- отсутствие улучшений в первые 3 года;
- повышение содержания молока А2 примерно до 75% к 8-му году;
- повышение содержания молока А2 примерно до 87% к 13-му году;
- повышение содержания молока А2 примерно до 94% к 18-му году.

Подобные отношения математики называют «асимптотическими». Это означает, что стадо, приближаясь к «чистому» статусу А2, никогда не будет полностью «чистым». Чтобы получить полностью «чистое» стадо, каждая корова должна быть проверена в индивидуальном порядке. И чем раньше это произойдет, тем быстрее будет осуществляться процесс перехода, во-первых, посредством выбраковки коров А1А1, а затем коров А1А2 и, во-вторых, посредством более оптимальных решений в выборе телят.

Другой фактор, который может ускорить переход на А2, состоит в отборе телят у коров-первотелок, которые относятся к типу А2А2. Данный подход может показаться очевидным, но на практике многие фермеры не оставляют телят от первотелок. На это есть две причины.

Первая причина состоит в том, что если 15-месячные телки подлежат искусственному оплодотворению, то их необходимо регулярно за-

гонять во двор для контроля статуса овуляции, тогда как дойных коров, естественно, ежедневно загоняют во двор для доения. В свою очередь, молодняк часто гонят на выпас на другую землю. Таким образом, на ферме с напряженным рабочим графиком велик соблазн отпустить молодняк на «лоно природы». По генетическим достоинствам быки на свободном выпасе далеко не всегда равны быкам-производителям, используемым в программе искусственного оплодотворения, и, таким образом, их потомство часто не сохраняют.

Вторая причина состоит в том, что нетели нередко испытывают затруднения при отеле. Поэтому их часто спаривают с быками, отобранными согласно способности производить на свет относительно небольших по размерам телят, а не с быками, которые с большей вероятностью произведут на свет наиболее крупных животных молочной породы. Несмотря на это обстоятельство, нет никаких преград для искусственного осеменения нетелей, точно так же, как для искусственного осеменения уже телившихся коров. В Новой Зеландии примерно 20% фермеров практикуют искусственное оплодотворение нетелей.

Из-за большого числа переменных, вовлеченных в процесс конверсии, нет возможности с определенностью назвать число лет, которые потребуются, чтобы перевести стадо с существующего статуса на «чистый» статус А2. Если меня просят назвать «приблизительный» срок, я обычно говорю — 10 лет для типичного стада в Европе, Северной Америке, Южной Америке, Новой Зеландии и Австралии. Некоторые фермеры, вероятно, смогут завершить преобразование к седьмому году, если сделают все возможное, чтобы ускорить процесс. Разумеется, тот или иной фермер может дополнительно ускорить процесс конверсии, покупая коров А2 у других фермеров. Но на национальном уровне стратегия покупок ведет к «безвыигрышной» ситуации. Иными словами, только посредством размножения, а не покупок и продаж среди фермеров-животноводов, можно полностью изменить статус поголовья в стране.

В некоторых частях света «чистого» поголовья А2 можно достичь быстрее. В таких странах, как Индия, многие стада, вероятно, уже близки к чистому статусу А2. Однако даже в Индии неизбежна некоторая примесь европейских генов рогатого скота, а в относительно прохладных частях Индии эта примесь может быть довольно высокой, особенно в крупных коммерческих стадах.

Тестирование коров и быков

Статус коровы легко установить посредством процедуры ДНК-типирования, используя несколько волос из хвоста. Тест в настоящее время доступен в Новой Зеландии, Австралии и США, но его можно провести и в других местах. Патент принадлежит новозеландской «Корпорации А2», однако тест можно провести по договоренности с лабораториями и за пределами Новой Зеландии. Многие фермеры уже проводят ДНК-типирование коров и телят для других целей, так что добавление к параметрам теста статуса А2 не составляет труда.

В настоящее время фермеры во многих странах сталкиваются с трудностями при закупках бычьей спермы с гарантированным статусом А2. В свою очередь, в большинстве животноводческих хозяйств ничего не знают о проблеме А1/А2 и, соответственно, не выставляют соответствующие требования поставщикам. По мере возрастания числа фермеров, запрашивающих семя А2, торговые компании будут вынуждены начать тестирование своих быков и предоставлять информацию клиентам. Обе крупнейшие новозеландские животноводческие компании поставляют сперму молочного скота по всему миру, и я, в частности, знаю о фермере в Уругвае, который закупает семя А2 в Новой Зеландии.

Для новозеландских фермеров закупки семени А2 уже не составляют проблемы. Две крупнейшие компании, продающие сперму молочного скота и делящие между собой более 95% рынка, составили полный каталог всех своих быков согласно статусу А1/А2. Однако подобной практики нет ни в одной другой стране. В этом заключается определенная ирония, ведь магистральная новозеландская молочная промышленность была в авангарде атаки на гипотезу А2. Остальная часть мира в большой степени согласилась с позицией крупных новозеландских компаний, предположив, что «киви»⁴³ знают, что делают. Таким образом, в других странах не было предпринято попыток учредить практику тестирования собственных быков согласно методике, принятой в Новой Зеландии.

В теории нет никакой необходимости проверять потомство коров А2А2, оплодотворенных семенем А2А2. Научная логика говорит нам, что потомство тоже должно принадлежать к типу А2А2. Возникает только одна проблема: когда несколько коров телятся в загоне в течение ночи, то как коровы, так и владельцы молочных ферм иногда

⁴³ Шутливое прозвище новозеландцев. (Прим. перев.).

ошибаются относительно принадлежности теленка той или иной корове. Генетическое тестирование стад в Новой Зеландии указывает, что процент ошибок составляет приблизительно 15%. Вероятность ошибки существенно ниже в тех европейских и американских стадах, где отел происходит в закрытом помещении, а телки находятся в отдельных кабинах.

Расходы на семя A2

Следует рассматривать две категории затрат и издержек. Первая — это стоимость. Ко второй относится сужение вариантов разведения поголовья; с этой проблемой фермеры могут столкнуться из-за невозможности использовать сперму от быков A1, которая в иных отношениях отличается высоким качеством генетического материала.

Собственно стоимость перехода фермерских хозяйств на семя A2 очень невысока. В настоящее время на семя A2 нет никакой наценки, хотя ситуация может измениться в будущем. Альтернативно можно предположить, что в будущем сперма A1 будет продаваться по сниженной цене.

Самые большие издержки при использовании семени A2 могут состоять, по крайней мере, в теории, в ограничении темпов ремонта стада, которые фермеры считают желательными. Причина состоит в известном принципе отбора, согласно которому, чем больше факторов выбрано, тем меньший прогресс возможен с точки зрения каждого отдельно взятого фактора. Этот принцип особенно важен, если на отбираемый фактор воздействуют различные гены. В этом отношении благоприятно, что статус бета-казеина A1/A2 определен только одним геном, но этот факт не решает проблему полностью.

В мае 2004 г. Питер Гэтли, генеральный директор акционерного общества «Генетика для улучшения домашнего скота в Новой Зеландии», сообщил в письме «Еженедельнику новозеландских фермеров», что если бы в животноводстве использовались только быки A2A2, то:

«...согласно современным расчетам это бы повлекло за собой снижение показателя племенной ценности на пять пунктов, что эквивалентно сумме в 15 млн NZ\$».

Расчеты «племенной ценности» подразумевали потери в величине капитала. По сравнению с общим объемом инвестиций в молочную отрасль (40 млрд NZ\$) сумма кажется небольшой. Она составляет менее трети стоимости производства молока за один день.

На практике даже это может оказаться преувеличением. В Новой Зеландии обнаруживается, что большинство лучших быков-производителей (согласно продуктивным признакам) принадлежат к типу A2A2. Примечательно, что если новозеландское поголовье коров, как полагают, содержит аллели A1 и A2 в соотношении приблизительно 50:50, причем примерно 25% коров относится к типу A2A2, то в поголовье лучших молочных быков-производителей соотношение аллелей A2:A1 составляет приблизительно 70:30 или выше в пользу A2, причем более половины лучших быков принадлежат к типу A2A2. Точное число колеблется ввиду естественной убыли и ремонта стад. Другими словами, если фермеры станут выбирать бычью сперму на основе экономически важных критериев, как показано в национальной статистике поголовья, то они автоматически увеличат в стадах уровень аллели A2. В недавно опубликованной научной статье показано, что в среднем в Новой Зеландии коровы A2 более продуктивны, чем коровы A1 [140].

Совершенно неизвестно, как обстоят дела в других странах, по той простой причине, что быки и коровы не подвергались в них тестированию. Указанные отношения могут быть случайными и относиться только к новозеландскому поголовью. Последнее весьма вероятно, потому что критерии разведения крупного рогатого скота в системе травяного откорма Новой Зеландии для производства белка и молочного жира отличаются от используемых в большинстве других стран, где акцент, как правило, делается на объемах молока, произведенного из концентратов. Учитывая, что аллель A1 сохранялась в генотипе на протяжении многих тысяч лет, было бы удивительно, если бы ее распространенность во всем мире начала внезапно снижаться без целенаправленных действий фермеров.

Ирония сложившейся ситуации очевидна. Новозеландские компании утверждают, что проблемы A1/A2 не существует, однако фермерские хозяйства в силу случайности движутся в сторону A2. При этом осведомленность общественности о происходящем переходе минимальна.

Некоторые коллеги говорили мне, что все это выглядит слишком хорошо, чтобы быть правдой. Должно быть, это заговор, говорили они. Я, конечно, отвечаю, что «заговор» крайне маловероятен. У меня нет оснований подвергать сомнению добросовестность национальной системы ранжирования быков; я и подумать не могу о том, что предпринимаются попытки сфальсифицировать результаты. Скрыть подобные глупости было бы невозможно. Кто-нибудь точно раструбил бы о подлоге на всех перекрестках.

Так или иначе, я полагаю, что порядочность и добросовестность специалистов, ведущих данную статистику (с которыми, кстати, я состою в переписке по профессиональным вопросам, не связанным с А2), не вызывает сомнений. Факт в том, что в настоящее время в Новой Зеландии потомство лучших быков-производителей типа А2 дает очень хорошую статистику с точки зрения продуктивных признаков, таких как производство белка, по сравнению с размером животного.

Любопытно и то, что в новозеландской программе «Лучшие производители», которую осуществляет Корпорация по улучшению поголовья, в 2006 г., судя по всему, оказалось еще более высокое отношение быков А2 к А1, чем ожидалось по рейтингу поголовья. Программа «Лучшие производители» также известна как «бык дня», и в ней участвует более половины владельцев молочных ферм Новой Зеландии. В рамках программы технический специалист по искусственному оплодотворению ежедневно посещает фермы согласно заданному графику, доставляя свежую сперму от двух племенных быков для каждой породы. Для оплодотворения каждой коровы используется сперма от первого быка соответствующей породы, если только корова не близкородственна с этим быком (в этом случае используется сперма резервного быка). Известно, что в 2006 г. несколько очень хороших быков в распоряжении Корпорации по улучшению поголовья принадлежали, как оказалось, к типу А1А2 и были исключены из программы «Лучшие производители». Было ли это решение мотивировано статусом А1, я не берусь судить. Однако один человек, который наверное хорошо информирован, сказал мне, что это решение не следует считать случайным. Так или иначе, но подобная стратегия в конечном счете повлияет на содержание аллели А2 в новозеландском поголовье. В течение 2007 г. я рассчитал, что полный уровень А2 в программе «Лучшие производители» составляет 78%, и это согласуется с национальной статистикой по учету быков на 2007 г.

Следует ли фермерам переходить на поголовье А2?

Небольшое число фермеров в Новой Зеландии, Австралии, а теперь и в США преобразовали свои стада в А2. Причина перехода, как правило, состоит в том, что у этих фермеров есть контракты на поставки молока А2, за которое они получают более высокую цену. Чтобы быстрее достичь такого «чистого» статуса, они должны были проверять

своих коров на A1/A2, а затем, как правило, закупать и тестировать дополнительных коров, чтобы получить необходимую численность. У некоторых фермеров достаточно многочисленное поголовье, чтобы содержать два отдельных стада, причем одно содержит только особей A2, а другое – коров A1A1 и A1A2, молоко которых продается на обычном рынке.

В настоящее время большинство фермеров в мире не имеют контракта на молоко A2. Ключевой вопрос в том, следует ли им начинать процесс перехода уже теперь, сознавая, что он займет не один год.

По существу, это – решение, относящееся к стратегии управления рисками. Фермеры должны сопоставить стоимость процесса преобразования с оценочной стоимостью относительно дорогого молока A2 (или продаваемого со скидкой молока A1) в будущем. Они также должны сравнить потенциальную стоимость конверсии стада и отсутствие наценки/скидки с потерями, которые будут понесены при отказе от перехода на тип A2.

Сейчас в Новой Зеландии насчитывается приблизительно 500 владельцев молочных ферм, которые неспешно преобразовывают свои стада в A2 в рамках стратегии управления рисками. Они не убеждены в том, что извлекут из этого выгоду, но хотят обезопасить себя от вынужденной в будущем продажи молока (A1) со скидкой, которая могла бы угрожать всему их делу. В большинстве случаев они проявляют пассивный подход, используя семя A2 и не тестируя коров. Рациональное обоснование их подхода таково, что если наценка/скидка станут рыночной действительностью, то они протестируют своих коров и быстро закончат конверсионный процесс.

Оценка указанных 500 фермерских хозяйств происходит из датированного 2005 годом обзора случайной выборки 2000 владельцев молочных ферм, предпринятого аспирантом Линкольнского университета под моим руководством. Цель обзора состояла в том, чтобы определить признаки, на которых, согласно пожеланиям фермеров, должны сосредоточивать внимание компании искусственного оплодотворения; приблизительно 4% респондентов утверждают, что используют исключительно семя A2. В рамках общенациональной статистики этот показатель означает примерно 500 ферм. Представители одного из двух крупнейших племенных хозяйств («Амбрид») сообщили мне, что примерно 10% их клиентов осознанно используют только семя A2, но эта фирма, вероятно, не типична для рынка в целом.

Ясно, однако, и то, что большинство новозеландских фермеров по-прежнему не предпринимают никаких шагов относительно перехода

на А2. В своем бездействии они, вероятно, исходят из предпосылки, согласующейся с позицией «Фонтерры», о надуманности вопроса А2.

В других странах, т. е. за пределами Австралии и Новой Зеландии, фермеры почти в исключительной степени оставляют проблему А1/А2 без внимания. Причина, на мой взгляд, в том, что, как и потребители, они до сих пор мало осведомлены об этом предмете.

Глава 11

«Безопасность» продуктов питания

После публикации в январском номере «Новозеландского медицинского журнала» за 2003 г. статьи Лаугесена и Эллиота в Новозеландском управлении по контролю качества продуктов питания (НЗУКПП) поднялся переполох. Через несколько дней НЗУКПП выпустило пресс-релиз под заглавием: «Молоко по-прежнему считается существенной частью сбалансированного питания».

В пресс-релизе говорилось, что Лаугесен и Эллиот:

«установили значимую корреляцию между количеством потребляемого в конкретной стране бета-казеина А1 и молочного белка и общенациональным уровнем распространенности ишемической болезни сердца. Схожая корреляция была обнаружена между потреблением бета-казеина А1 и заболеваемостью диабетом 1-го типа у детей...

Министерство здравоохранения поддерживает НЗУКПП в том, что имеющиеся свидетельства недостаточно убедительны для внесения изменений в распространяемую о молоке информацию или для специального этикетирования молока или молочных продуктов... Молоко питательно, полезно и должно оставаться частью сбалансированного питания».

НЗУКПП – это правительственная организация в Новой Зеландии, функции которой порою противоречат друг другу. Согласно сайту НЗУКПП (www.nzfsa.govt.nz) на май 2007 г. организация «охраняет и способствует развитию системы общественного здоровья и безопасности», а также «способствует доступу на рынки Новой Зеландии пищи и продуктов питания». Таким образом, Управление одновременно надзирает и способствует развитию пищевой промышленности.

НЗУКПП тесно сотрудничает с Управлением пищевых стандартов Австралии и Новой Зеландии, ответственным за согласованное этикетирование продуктов питания в обеих странах. Следовательно, если бы НЗУКПП пришло к выводу, что с молоком связаны те или иные вопросы пищевой безопасности, это бы отразилось на обеих странах.

Вскоре после публикации статьи Лаугесена и Эллиота НЗУКПП приняло решение о расследовании вопросов, окружающих молоко A1 и A2. О причинах подобного решения остается только догадываться, но, как будет показано далее, разумное объяснение в том, что НЗУКПП стремилось «прикрыть» этот вопрос как можно скорее. В это же время «Фонterra» и «Корпорация A2» боролись друг с другом в суде, причем «Корпорация A2» утверждала, что на обычном молоке должно значиться предупреждение о вреде для здоровья. Многие испытывали озабоченность, что проблема A1/A2 может нанести ущерб новозеландской молочной промышленности.

Нижеследующие сведения о том, каким образом НЗУКПП готовилось к запросу о проведении обзора и как оно влияло на ход дела, получены от самого НЗУКПП, благодаря праву на раскрытие информации согласно Закону Новой Зеландии об информации (1982 г.). Каждый гражданин вправе обратиться с запросом о выдаче соответствующих официальных документов. Информация, приведенная здесь, была получена в марте 2004 г. Найджелом Стирлингом, тогда редактором «Еженедельника новозеландского фермера». В то время я писал несколько статей для этого журнала о молоке A2, и Найджел направил мне эту информацию.

К сожалению, НЗУКПП удалило ряд абзацев и пассажей из предоставленных документов. Они считались конфиденциальными, ввиду того что содержали замечания относительно частных лиц. Однако и опубликованных материалов достаточно, чтобы раскрыть, как работает НЗУКПП и как оно «управляет» информацией.

Переписка, предоставленная по запросу Управлением, показывает, что к 14 марта 2003 г. НЗУКПП значительно продвинулось в переговорах с профессором Бойдом Свинберном из Университета Дикина в Австралии, бывшим медицинским директором Национального кардиологического фонда Новой Зеландии, желая заказать ему обзор доступной информации относительно молока A1 и A2. Однако «Корпорация A2», по-видимому, ничего не знала об этом, пока глава компании доктор Корран Маклахлан не прочитал статью в «New Zealand Herald» в конце апреля. Расшифровка стенограммы радиointервью, датированного последней неделей апреля, указывает на то, что Маклахлан был разъярен. Он обвинял НЗУКПП в «изворотливости» и «предвзятости» при выборе рецензента. Маклахлан был рассержен, потому что Свинберн был коллегой Боба Эллиота в Оклендском университете и лишь несколькими неделями ранее назвал Эллиота в австралийской телевизионной программе «Белое несчастье» «мятежником». Действительно, казалось,

по крайней мере на первый взгляд, что в независимости Свинберна имеются сомнения.

Многое проясняет переписка между Бойдом Свинберном и Кароль Инкстер, политическим директором НЗУКПП.

В начале апреля она писала:

«О проблеме молока A1/A2 практически ничего не говорили после австралийской передачи “Перекресток” в начале недели — для нас это большая передышка, но, боюсь, всего лишь передышка».

Позже в том же месяце она ответила на запрос Бойда Свинберна, который интересовался, следует ли ему рассмотреть «принцип предосторожности». Она писала:

«Что касается обсуждения принципа предосторожности, мы бы предпочли не обсуждать это как принцип предосторожности — этот термин нагружен самыми разными толкованиями (в основном, европейскими толкованиями), и поэтому мы предпочитаем руководствоваться собственным принципом в отношении научной неопределенности и с осторожностью подходить к выработке позиций, ведущих к мерам по снижению риска. С радостью напишу подробнее, если мои замечания по этому поводу могут оказаться полезными».

Затем, в конце мая, пока исходные требования для исследования все еще находились в процессе разработки (хотя Инкстер ожидала получить проект отчета Бойда Свинберна через три дня), Инкстер сообщила, что надеется «сообщить об итоговом плане исходных требований»⁴⁴.

«Принцип предосторожности» — это основной гуманитарный и экологический принцип, используемый в обстоятельствах, которые сопряжены с риском, связанным с конкретными действиями или отсутствием таковых. В соответствии с этим принципом ожидание бесспорных доказательств может иметь катастрофические последствия. Примером служит глобальное потепление. Мы не располагаем абсолютными доказательствами, что на нашей планете происходит антропогенное изменение климата, но в пользу этого говорят многочисленные свидетельства. Меры, которые предпринимают различные правительства и другие группы, чтобы смягчить эффект изменения климата, базируются не на доказательствах, а на принципе предосто-

⁴⁴ Подразумевалось, что эти сведения будут предоставлены заинтересованным сторонам, включая «Корпорацию A2» и (или) СМИ.

рожности. На самом деле, принцип предосторожности практически противоположен позиции Кароль Инкстер из НЗУКПП, выступавшей за необходимость «проявлять осторожность» в управлении рисками.

Бойд Свинберн направил Кароль Инкстер множество электронных писем, сообщая о прогрессе в работе. Первоначально он полагал, что справится за четыре дня, и говорил о том, что его подход состоит в выявлении научно-исследовательских работ о молоке A1 и A2 в компьютерных базах данных. Позже он указал, что подобный поиск дает лишь «горстку результатов, но поиск по “казеину” оказался гораздо более результативным». Девятнадцатого июня он послал НЗУКПП проект отчета, справляясь о следующем: «Сообщите, в какой мере написанное соответствует Вашим ожиданиям». Два дня спустя Инкстер направила Свинберну некоторые документы из «Дэйри Австралия», которые считала актуальными, а затем, 17 июля Свинберн отправил заключительный проект отчета на рецензию. Инкстер ответила: «Потрясающе – спасибо – у нас нет замечаний; ожидаем итогового отчета».

Тогда же она сообщила, что подписала контракт, и это, пожалуй, удивительно с точки зрения деловых отношений с правительственной организацией, ведь работа была практически завершена.

Все стихло. Еще в апреле 2003 г. Кароль Инкстер сообщила по радио, что ожидает публикации отчета в мае, но шли месяцы, а новостей все не было. Лишь в августе 2004 г., через 13 месяцев после представления Бойдом Свинберном первой версии, отчет был, наконец, обнародован.

Почему публикация заняла столько времени? По-видимому, некоторое время потребовалось для одобрения отчета независимыми рецензентами. Но основная причина, вероятно, в том, что с точки зрения НЗУКПП вопрос утратил безотлагательность. Тем временем «Корпорация A2», опустошенная смертями Ховарда Патерсона и Коррана Маклахлана, изо всех сил пыталась провести реорганизацию. Новое руководство быстро осознало, что судебные тяжбы с «Фонтеррой» приведут компанию к банкротству, и забрало иски из судов. С точки зрения угрозы для главной экспортной промышленности Новой Зеландии острый момент миновал.

За несколько дней до выхода в свет отчета Бойда Свинберна сигнальные экземпляры были разосланы в «Корпорацию A2», «Фонтерру» и Новозеландскую комиссию по торговле. Наконец, 3 августа 2004 г. отчет был опубликован. В те же дни было принято чрезвычайно важное решение. НЗУКПП решило опустить предпосланную документу научно-популярную сводку. В двусторонней сводке общедоступным

языком излагались основные положения отчета. Если главный отчет был написан для ученых и лиц, ответственных за принятие решений, то двустраничная аннотация была адресована рядовым гражданам. Здесь говорилось не только о том, что должно или что не надлежит делать правительству, но и о том, следует ли отдельным гражданам рассмотреть вопрос о переходе к молоку А2 в повседневном рационе питания.

Бойд Свинберн подтвердил в разговоре со мной, что сводка была опущена без его ведома и даже без обсуждения с ним этого вопроса. В действительности, он даже не знал, что сводка не опубликована, пока я не сказал ему об этом на следующий день после выпуска отчета.

Я узнал о выпущенной из отчета части во время разговора с Эндрю Кларком, генеральным директором «Корпорации А2». В пресс-релизе «Корпорации А2» цитировались заявления Бойда Свинберна, которых не было в моем опубликованном экземпляре. По моему запросу Эндрю Кларк выслал мне сигнальный экземпляр. Я обнаружил, что НЗУКПП не только опустило в публикации сводку, но и впоследствии, оставляя чрезвычайно большие промежутки между абзацами, повторно пронумеровало страницы целого отчета так, что полная его длина (по страницам) оставалась той же, как и когда отчет содержал сводку. Это выглядело неуклюжей попыткой скрыть истинное положение дел. Но если бы я не решил добиваться правды, Управлению все бы сошло с рук, и общественность никогда бы не узнала о полном содержании отчета.

Публикуя отчет, НЗУКПП изъяло также собственный пресс-релиз, в котором пересказывались основные положения документа Свинберна. Представители Управления знали, что большинство журналистов предпочтут опереться на пресс-релиз, не читая 43-страничный документ, насыщенный технической информацией.

Соответственно, НЗУКПП заявило: «Вопрос о пищевой безопасности в отношении одного или другого типа молока не ставится». *Ни в одном месте* 43-страничного отчета профессор Свинберн не использовал слова «безопасный» или «безопасность» в применении к молоку.

В пресс-релизе говорилось также следующее: «Обзор профессора Свинберна выявил отсутствие достаточных доказательств превосходства одного типа молочного белка над другим». Опять же, в отчете не содержалось ничего подобного.

Затем последовало телеинтервью Кароль Инкстер, в котором она заявила:

«Отчет подтверждает наши положения о полной безопасности всего молока, доступного в продаже, А1 или А2».

Профессор Свинберн ни разу не сделал такого заявления.

Меня сильно раздосадовало, что НЗУКПП представляло информацию в ложном свете. Соответственно, в радио- и телеинтервью я говорил о том, что НЗУКПП вводит общественность в заблуждение относительно заключений Свинберна. Мои слова широко распространились и в прессе.

Я также просил, чтобы НЗУКПП опубликовало Сводку. Хотя у меня уже был экземпляр этой аннотации (полученный из «Корпорации А2»), это был, строго говоря, привилегированный документ, и мне не надлежало цитировать его, не получив официального разрешения. Я также написал Аннетт Кинг, министру здравоохранения, которой подчинялось НЗУКПП, выразив неудовольствие и разъяснив причины.

Мои требования в СМИ о публикации сводки были отвергнуты НЗУКПП. Кароль Инкстер сказала в радиоинтервью, что в публикации сводки нет необходимости, так как все результаты содержатся в основном отчете. Все же она поставила себя в неловкое положение, сказав:

«Мы ничего не скрываем. Полный текст отчета доступен всем и каждому. Он опубликован на нашем сайте».

Ведущий Кевин Айкер задал вопрос:

«Публикация включает в себя научно-популярную сводку, так ведь?».

Инкстер ответила:

«Нет, она не включает в себя сводку, так как, на наш взгляд, сводка ничего не добавляла к отчету».

Затем Айкин заметил:

«Согласно Кароль Инкстер, Управление по контролю качества продуктов питания не намеревается публиковать научно-популярную сводку».

Вскоре НЗУКПП запуталось еще больше, пытаясь ответить на мой запрос о публикации сводки согласно Официальному закону об информации. Кэрол Барнао, директор Департамента молочных и растительных продуктов в Управлении, написал мне, что сводка:

«не была включена в итоговый отчет, доступный на нашем сайте, поскольку мы чувствуем, что ее тон несовместим с независимым отчетом».

Теперь мы добрались до сути! Кароль Инкстер и Кэрол Барнао противоречили друг другу относительно причин отказа в публикации сводки. Спрашивается, как могло НЗУКПП выносить суждение о том, что надлежит или не надлежит публиковать, а затем настаивать, что исследование было независимым?

Тональность научно-популярной сводки действительно несколько отличалась от тональности главного отчета, причем по весьма серьезным причинам. С точки зрения политики здравоохранения Бойд Свинберн недвусмысленно говорит о недостаточности оснований для того, чтобы помещать предупреждения на молоке А1. В области здравоохранения необычайно высоки требования к стандарту доказательств. Но на уровне людей и выбора, который они совершают, проблемы управления рисками весьма отличны, и это отразилось в резюме отчета Бойда Свинберна, адресованном рядовым гражданам.

Так о чем же говорилось в отчете Свинберна? Прочитируем три заключительных абзаца научно-популярной сводки:

«Гипотеза А1/А2 одновременно интригует и, если справедливость ее будет доказана, ведет к важным последствиям для здравоохранения. К ней следует относиться серьезно и констатировать необходимость дальнейших исследований. Кроме того, соответствующие ведомства правительства несут ответственность за донесение информации о состоянии доказательной базы до широкой общественности, включая неопределенность в современном статусе доказательств.

На этой стадии не представляются обязательными дальнейшие меры и действия в сфере охраны общественного здоровья, включая изменения в диетологических рекомендациях или в требованиях по этикетированию молочных продуктов. Необходимо также осуществлять контроль над соответствием любых заявлений относительно молока А2 с общей нормативной базой в отношении пищевых продуктов.

Переход на поголовье молочного скота, которое состояло бы, главным образом, из коров А2, — это перспективная возможность для молочной промышленности и связанных с ней отраслей, причем такое решение, необходимым образом, должно приниматься на коммерческой основе. Переход на поголовье А2 существенно улучшит ситуацию в здравоохранении в случае, если гипотеза А1/А2 будет доказана, причем негативное воздействие такого перехода крайне маловероятно.

Что касается личного выбора, то каждый человек волен снизить потребление или устранить бета-казеин А1 из своего питания (или питания своих детей) в качестве меры предосторожности. Возможно, такая мера обладает особой актуальностью для лиц, входящих в группу риска относительно упомянутых заболеваний (диабет 1-го типа, ишемическая болезнь сердца, аутизм и шизофрения). Однако необходимо принимать во внимание, что польза от такого подхода неоспорна и остается предметом, требующим дополнительных исследований».

В конечном счете НЗУКПП уступило и после парламентского запроса от члена партии зеленых министру здравоохранения Аннетт Кинг опубликовало сводку на своем сайте. С точки зрения НЗУКПП это был самый простой и умный маневр, снижавший накал проблемы. К этому времени отчет перестал быть новостью, рвущейся на первые полосы газет. (Сводка отчета Свинберна приводится в книге как Приложение 3.)

Таким образом, во многих отношениях НЗУКПП достигло успеха. Опубликованный отчет донес до большинства СМИ мысль о том, что, предположительно, с молоком А1 не связано никакой проблемы (хотя в действительности в отчете об этом не говорилось). Подлинно важные сообщения, а именно, что гипотеза А1/А2 «потенциально очень важна для здравоохранения», были похоронены. Затерялось и сообщение о необходимости донести до публики информацию о текущем состоянии доказательной базы. Призыв к публичному финансированию дальнейших исследований был проигнорирован.

Уже вскоре к хору скептиков присоединились многие промышленные группы. «Дэйри Австралия», крупнейшая австралийская организация – производитель молока, в течение суток после публикации отчета Свинберна поместила собственное истолкование отчета на корпоративном сайте. А Кевин Вудинг, председатель Ассоциации молочных фермеров Новой Зеландии, заявил, что отчет «разрешил все споры». Неужели?

Профессор Джим Манн из Университета Отаго также вступил в дебаты, заявив по Национальному радио, что в отчете не содержится ничего нового. Он сказал, что дальнейшие исследования должны финансировать коммерческие компании, а не государственный бюджет. Последнее звучало довольно странно, потому что в то время сам Манн был вовлечен в публично финансируемые (через фонды Отагского университета) исследования, изучая воздействие бета-казеинов А1 и А2 на уровень холестерина. (Это исследование рассмотрено в главе 4.)

В первые же недели после издания отчета я неоднократно говорил с Бойдом Свинберном. Впервые я позвонил ему в Австралию несколькими месяцами ранее, чтобы попытаться узнать, почему публикация отчета занимает так много времени. Из того разговора я вынес, в общих чертах, понятие о тональности его отчета, и в публикации для меня не было никаких неожиданностей. Как только отчет вышел, я вновь написал ему по электронной почте, чтобы выяснить, участвовал ли он в принятии решения не публиковать научно-популярную сводку, а также чтобы указать на ряд актуальных научных работ, которые он не принял во внимание при написании отчета. По случайному совпадению Свинберн оказался в Крайстчерче, читая курс студентам, и после обмена письмами мы с ним провели две долгие встречи.

Кое-что выяснилось из писем и из встреч. Во-первых, Свинберн не участвовал в дискуссиях об исключении научно-популярной сводки из публикации. Он сказал мне: «Подозреваю, что они сочли текст несколько спорным и предпочли ослабить накал дебатов». С этим истолкованием я согласен на все сто!

Я считал, что в отчете не учтены несколько важных вопросов, и сообщил об этом автору. Ниже приведены строки из моего первого письма:

«Мне представляется, что Вы обошли вниманием важные исследования профессора Кейда и его группы относительно аутизма. Не исключено, что использовавшиеся Вами ключевые слова не дали искомым результатов в поисковой системе – возможно, нужно было производить поиск с терминами “БКМ”, “казоморфины” и т.п. Я думаю, что включение этих материалов привело бы Вас к другим заключениям относительно аутизма и шизофрении.

Меня также удивило, что Вы не изучили подробнее биохимические и фармакологические свойства БКМ, учитывая, что это пептид, отличающий молоко А1 от А2. Этому предмету посвящено много литературы, которая существенным образом повлияла на мои собственные суждения о гипотезе А2.

Удивительно также и то, что Вы оставили без внимания немногочисленные, но потенциально важные публикации об окислении ЛПНП, а также о значимости последовательности Туг-Pro-Phe-. Этот вопрос, вероятно, напрямую связан с гипотезой А2 в контексте ССЗ».

Ответ Свинберна произвел на меня впечатление: в отличие от многих людей, вовлеченных в дебаты А1/А2, он был по-настоящему

открыт для новой информации и для рациональных споров, нацеленных на умножение знаний, – вместо поддержания существующего положения вещей. Как следствие, у нас состоялись две плодотворные встречи, из которых, я полагаю, мы оба вынесли нечто новое.

К тому времени Свинберн, очевидно, был раздосадован тем, как НЗУКПП подало отчет общественности, и как его впоследствии неверно истолковали в прессе. До выхода отчета в свет он сообщил в НЗУКПП, что будет в Новой Зеландии и сможет общаться с прессой по окончании краткого курса лекций, который он читал. Однако Управление решило выпустить отчет сразу, не поставив Свинберна в известность, причем в то время, когда с ним невозможно было связаться. Мы ничего не могли с этим поделать, но решили написать совместное письмо руководителю «Фонтерры» Эндрю Ферье, пытаясь несколько уменьшить нанесенный ущерб.

По существу, Бойда Свинберна заботило то, что компании – производители молока ошибочно истолковывали вопросы, относящиеся к контролю над рисками. В частности, слова Свинберна, что на данном этапе на обычном молоке, содержащем бета-казеин А1, не нужно помещать предупреждение медицинского характера, не означали, что вопросы о молоке А1/А2 можно игнорировать. Таким образом, 17 августа 2004 г. я отправил от нашего имени электронное письмо на адрес Эндрю Ферье с определением этих вопросов. Письмо было озаглавлено «О вопросах контроля над рисками в связи с молоком А2» и содержало следующие строки:

«Как профессор Свинберн, так и я полагаем, что отчет неверно истолкован, и это недоразумение усугублено тем, как НЗУКПП опубликовало отчет, т.е. без научно-популярной сводки. Затем представители Управления снабдили данные собственными комментариями, весьма отличавшимися от того, что написал профессор Свинберн. Пресс-релиз Ассоциации компаний молочной промышленности (и других представителей отрасли) наверняка основан на подобном недоразумении.

В фокусе отчета Свинберна находилась задача обзора имеющихся доказательств и вынесения рекомендаций относительно последствий для здравоохранения. Профессор Свинберн недвусмысленно сказал, что уровень доказательности недостаточен для предостережения относительно потребления молока, учитывая, что регулирующие органы отличаются в этой области значительным консерватизмом.

Однако вопросы контроля над факторами риска с точки зрения молочной промышленности – это другое дело. Если представители отрасли полагают, что вопроса о молоке А1/А2 не существует, то это большое заблуждение. В связи с этим следует отметить, что профессор Свинберн сосредоточился на свидетельствах относительно здоровья человека, не изучая научные основы выдвигаемой гипотезы. Хотя эти научные основы весьма актуальны и могут привести к большим открытиям, регуляторные органы не руководствуются подобными свидетельствами.

Нам известно о принятой в «Фонтерре» собственной процедуре оценки рисков и путей контроля над ними, но мы знаем и о том, что отдельные звенья в организационной цепи могут привести к стопору всего механизма. Опасаясь этого, мы пользуемся возможностью представить Вам сторонний взгляд на перспективы развития существующей доказательной базы».

В ответ мы получили письмо, адресованное мне, а также, в копии, Бойду Свинберну, за подписью доктора Джоан Райт, главного советника «Фонтерры» по нормативным делам. В письме содержались следующие строки:

«Генеральный директор компании Эндрю Ферье поручил мне ответить на Ваше письмо от 19 августа 2004 г. по предмету контроля над факторами рисками в отношении молока А1 и А2.

Благодарю Вас за проявленный интерес и поднятые вопросы. Вам, вероятно, известно, что предприятия молочной промышленности в Новой Зеландии и за границей уже много лет следят за научными спорами о воздействии на здоровье молока А1/А2.

Ранее «Фонтерра» заказала полный обзор литературы и исследований по данной тематике независимому эксперту, который заключил, что отсутствуют убедительные или вероятные свидетельства в пользу нижеследующих утверждений:

- молоко А1 – это фактор, вызывающий развитие диабета 1-го типа или ИБС;
- молоко А1 может привести к аутизму или шизофрении или же снижение его потребления может смягчить симптомы аутизма или шизофрении.

Изложенные ниже рекомендации профессора Свинберна в адрес НЗУКПП согласуются с рекомендациями признанных экспертов в области здравоохранения на национальном и международном уровне:

- не представляются обязательными изменения в диетологических рекомендациях или в требованиях по этикетированию молочных продуктов.
- нет необходимости в переходе производящих молоко хозяйств на поголовье А2».

Автор письма ни словом не упомянула о встрече с представителями компании, о которой мы просили. На этом переписка прекратилась. Бойд Свинберн и я сделали все от нас зависящее, чтобы неверная информация не воспринималась как факт. Но «Фонтерра» была совершенно не заинтересована в продолжении диалога. Я думаю, что ответ «Фонтерры», включая некоторые дальнейшие комментарии, адресованные мне и Бойду Свинберну, относительно источников информации и соответствующей квалификации, звучал несколько снисходительно, но это, возможно, неудивительно для крупной международной компании. В сущности, их ответ подтвердил, что «Фонтерра» неправильно истолковала сообщение Бойда Свинберна. Было очевидно, что компания не желает пересматривать свою позицию.

Впоследствии я задавался вопросом, кто был «независимым экспертом» «Фонтерры», о котором упоминала Джоан Райт. Первоначально я думал, что речь идет о профессоре Джиме Манне. Конечно, когда СМИ обратились к «Фонтерре» за комментариями к медицинским проблемам безопасности молока А1 и А2, журналистов направили к Джиму Манну. Источники в «Фонтерре» говорили мне, что Джим Манн рассматривал гипотезу А2 еще в пору Молочного совета Новой Зеландии, до того, как была сформирована «Фонтерра».

Впоследствии я задавался вопросом, был ли тот эксперт коллегой Джима Манна и соавтором значительной части его ранних статей: речь идет о профессоре Стюарте Трасвелле из Сиднейского университета. Трасвелл в то время выступал ключевым внешним научным свидетелем «Фонтерры», приглашенным для участия в неудачной для этой компании судебной попытке опротестовать ключевой патент «Корпорации А2» на генотипирование (на то время суд еще не вынес постановления в пользу А2, и я не знал о связи между Трасвеллом и «Фонтеррой»). Кроме того Трасвелл в 2004 г. написал (но не опубликовал до 2005 г.) статью для европейского «Журнала клинического питания», стремясь изничтожить гипотезу А2; он ни словом не упомянул о своей профессиональной ассоциации с «Фонтеррой». (Некоторые аргументы Трасвелла, выдвинутые в этой статье, обсуждались в главах 3 и 6, другие будут рассмотрены в заключительной главе.)

Учитывая вышесказанное, я подумал, что интересно было бы установить личность внешнего консультанта «Фонтерры». Однако в то время я не стал проводить расследования. Из тона письма Джоан Райт я понял, что они полны решимости не раскрывать имя источника.

В марте 2007 г. я наконец ответил на письмо Райт, поинтересовавшись о личности «независимого эксперта». Но к тому времени Райт оставила «Фонтерру», и электронное письмо вернулось ко мне. Я написал непосредственно генеральному директору Эндрю Ферье. Он ответил, что я должен обратиться к Хиллу, которому он направил копию своего письма. «Джереми — наш главный технолог, и именно ему следует адресовать Ваш запрос. Вопросами регулирования ведаёт Джереми».

Читатель, возможно, помнит, что имя Хилла фигурирует во многих главах этой книги. Впоследствии Хилл подтвердил мне, что независимым свидетелем действительно был Стюарт Трасвелл. Это, в свою очередь, повлекло за собой дальнейшую переписку, в которой я напомнил Хиллу, что на встрече в августе 2005 г. он отрицал, что знает об ассоциации между Трасвеллом и «Фонтеррой».

Спустя несколько месяцев после переписки 2004 г. с «Фонтеррой» у меня состоялась краткая беседа о молоке А2 с Эндрю Ферье во время неофициальной встречи. У меня сложилось впечатление, что он никогда не уделял большого внимания проблеме молока А2. Это меня не удивило, поскольку он лишь недавно возглавил «Фонтерру». Во время его предыдущей работы в Канаде, которая не имела никакого отношения к молочной промышленности, этот вопрос попросту не мог попасть в орбиту его внимания. Ко времени его прибытия в «Фонтерру» страсти вокруг гипотезы А2 поутихли, а руководители крупных международных компаний не могут быть в курсе каждой проблемы. Они должны полагаться на своих сотрудников. Проблема «Фонтерры», вероятно, в том, что старшие менеджеры слишком полагались на «внутреннюю экспертизу», вместо того чтобы исследовать необходимость привлечения подлинно независимых экспертов.

Впоследствии я имел возможность сказать трем из директоров «Фонтерры», включая председателя правления, что, на мой взгляд, специалисты компании не способны дать беспристрастный совет относительно этих вопросов высшему руководству компании и совету директоров. Я сказал, что руководство должно принять во внимание назревшие проблемы управления рисками. Продолжения дискуссии не последовало. Вновь встретившись с Эндрю Ферье уже в 2007 г., я со всей определенностью указал ему на проблему. Впрочем, мне и на этот раз не удалось побудить его заняться «делом А2» всерьез.

Мысли вслух

Я полагаю, что Бойд Свинберн подошел к составлению отчета с абсолютной добросовестностью. Тем не менее документу оказались присущи серьезные просчеты. Я полагаю, что серьезную ошибку автор совершил в самом начале, полагая, что сможет выполнить работу за 4 дня. Но для решения задачи требовались месяцы, а не дни. В действительности, я думаю, что Свинберн потратил на изучение материалов гораздо больше времени, чем отведенные 4 дня, но этого все равно оказалось недостаточно.

Подход Бойда Свинберна к проведению расследования, увы, отличался также ограниченностью. Он выпустил из виду значительную часть исследований профессора Кейда и его коллег (обрисованных в общих чертах в главе 8). Он также не изучил научную литературу о предмете. Он выявил 38 соответствующих статей, в которых использовались ключевые слова «молоко А1», «молоко А2» и «казеин», но не искал статьи о «молочном дьяволе», т.е. о БКМ7. Если бы он провел поиск по слову «казоморфин», то нашел бы более 100 статей, многие из которых представились бы ему актуальными. Он также ни разу не упомянул о комплексе проблем, связанных с непереносимостью молока. В отсутствие всего указанного материала отчет неизбежно был неполным. Бойд Свинберн не рассмотрел, по крайней мере, 60 непосредственно связанных с темой исследования работ. Каким был бы результат, если бы он рассмотрел все эти исследования?

Причина, по которой Свинберн не выявил эту информацию, состояла в том, что, в соответствии с нашим письмом Эндрю Ферье, он:

«сосредоточился на свидетельствах относительно здоровья человека, не изучив научные основы выдвигаемой гипотезы. Хотя эти научные основы весьма актуальны и могут привести к большим открытиям, регуляторные органы не руководствуются подобными свидетельствами».

Хотя подобное объяснение представляется вполне правдоподобным, оно не может меня удовлетворить. С точки зрения развития науки печально, что многие свидетельства остались без рассмотрения.

Проблема еще более усугубилась из-за действий НЗУКПП, которое «замолчало» научно-популярную сводку, а также из-за незаинтересованности представителей «Фонтерры» в словах Свинберна. То, как НЗУКПП подало результаты обзора Свинберна, — совершенно неприемлемо.

Итак, пора идти дальше и рассмотреть историю сражений в мире бизнеса, преследовавших целью вывод молока А2 на рынок в очень сложной нормативной среде. Хотелось бы надеяться, что спустя время некое ведомство по безопасности пищевых продуктов в какой-нибудь третьей стране решит предпринять по-настоящему независимый обзор. Возможно, сделать обзор решит европейская страна с высоким уровнем потребления бета-казеина А1 (например, Финляндия), а также страна с высокой заболеваемостью недугами, по-видимому, связанными с бета-казеином А1. Или, возможно, инициативу проявит такая страна, как Франция, в которой молочные стада принадлежат преимущественно к типу А2, но которая испытывает коммерческое давление со стороны стран, производящих молоко А1.

Время покажет.

Глава 12

Бизнес и битвы: молоко А2 на рынке

Тогда, в 2000 г., ничто не предвещало затруднений. Партнерство ученого, доктора Коррана Маклахлана и богатого предпринимателя Ховарда Патерсона казалось нерушимым и сулило успех. В качестве председателя совета директоров новой компании поддержку им оказывал очень известный в Данидине юрист Джим Гатри. Ранее Гатри занимал должность председателя Новозеландского медицинского совета и Комитета по природопользованию Новозеландского юридического общества. Какая компания! Рынок отреагировал соответствующим образом, и в кратчайшие сроки капитализация «Корпорации А2» на так называемой «бирже не котирующихся ценных бумаг» для стартапов достигла 61 млн NZ\$⁴⁵. Впрочем, как однажды поведал мне мой друг, биржевой маклер, биотехнологические компании «жгут деньги». Вывод на рынок новых продуктов — очень сложная задача, сопряженная со множеством разочарований. А противостояние с крупными предприятиями молочной отрасли напоминает битву Давида и Голиафа, причем за победу Давида никто не поручится.

В главе 1 я довольно подробно изложил историю этой компании, завершившуюся в 2003 г., когда один за другим ушли из жизни Корран Маклахлан и Ховард Патерсон. Оглядываясь, следует признать, что в предшествовавшие их смерти месяцы возникало немало проблем, но пока в компании был Патерсон, с его деньгами и связями, преобладающим чувством оставался оптимизм.

Трудно сказать, когда именно Новозеландский молочный совет принял решение ввязаться в борьбу вокруг молока А2, но, вероятнее всего, это произошло вскоре после роковой встречи Ховарда Патерсона и руководителя Новозеландского молочного совета Уоррена Ларсена в октябре 2000 г. Уже в ходе той встречи из уст Ховарда Патерсона прозвучали угрозы «коллективного иска» в отношении сокрытия

⁴⁵ Данный показатель общей стоимости компании получают умножением рыночной цены акции на общее число акций.

значимой информации. Уоррен Ларсен, в свою очередь, был уверен, что «Корпорация А2» представляет собой сборище безответственных ковбоев, которые могут подвергнуть опасности всю молочную промышленность Новой Зеландии. Он считал, что их деятельность нужно пресечь на корню.

Корпоративная культура бывает довольно сложной, а отношения между руководителем и подчиненными — весьма изошренными. Но похоже, что на каком-то этапе во всем Новозеландском молочном союзе укоренилось мнение, что молоко А2 представляет в большей степени опасность, чем благоприятную возможность, и к «проблеме А2» нужно относиться соответствующим образом.

В 2000 и 2001 гг. молочная промышленность Новой Зеландии пережила бурные перемены, включая серьезную реструктуризацию. Старая система, действовавшая предыдущие 70 лет, опиралась на множество небольших кооперативов, перерабатывавших сырое молоко в масло, сыр и другие продукты, которые затем продавались под маркой Новозеландского молочного совета — официальной сбытовой организации, в состав которой входили представители как кооперативов, так и правительственных органов. Но кооперативы стремительно объединялись, и к 2000 г. их осталось всего лишь 4, причем на долю 2 из них (Новозеландской молочной группы и Молочного кооператива Киви) приходилось около 95% переработки молочных продуктов. Обе организации намеревались наладить самостоятельный сбыт. А уже в 2001 г. они договорились о слиянии, реализуя принцип «разошлись, чтобы снова сойтись». Все стороны, включая правительство, договорились, что новый мегакооператив выкупит доли в Новозеландском молочном совете, принадлежащие двум другим, менее крупным кооперативам, после чего каждая компания (одна крупная и две маленькие) будет заниматься собственным сбытом. Придя к выводу, что официальные сбытовые организации устарели, правительство с радостью отказалось от дальнейшего участия в деле. В результате сформировался новый мегакооператив — «Фонterra».

Конечно же, всё прошло не столь гладко, как хотелось участникам, даже после тщательного обсуждения всех деталей слияния. В сливающихся кооперативах и Новозеландском молочном совете нашлось немало соперничавших друг с другом лиц, и для выстраивания новых структур потребовалось время. До сих пор остается невыясненным, насколько хорошо были информированы руководители компаний о молоке А2. Вероятно, их заботило совсем другое. Почти наверняка не обошлось без недоразумений.

Еще до реструктуризации отрасли в 2001 г. Новозеландский молочный совет внедрил национальную систему разведения крупного рогатого скота, предусматривающую ранжирование генетических качеств быков, используемых для искусственного оплодотворения. В то время Совет принял решение определять статус А1 и А2 всех быков-производителей, что свидетельствует о растущей озабоченности проблемой А2.

При этом фермеры получили от «Фонтерры» сигнал о том, что проблема А2 не заслуживает их внимания; ведь «Корпорация А2» вовсе не ответственное лицо, даже если предположить, что обычное молоко может негативно воздействовать на здоровье. Занимая в Университете Линкольна должность профессора по организации фермерского хозяйства и агробизнесу, я, как и большинство фермеров, считал, что молоко А2 — несущественный предмет.

Я думал, что со временем «Корпорация А2» станет кучкой горластых дельцов, пытавшихся ради собственной выгоды раздуть шумиху вокруг не очень достоверных результатов неких малоизвестных исследований.

Первый годовой отчет «Корпорация А2» представила за год, который закончился 31 марта 2001 г.⁴⁶ При этом отчетность не подписывали вплоть до конца августа, и тогда же, по всей вероятности, был составлен отчет председателя совета директоров. Отчет дышал оптимизмом. Всего несколькими месяцами ранее по подписке были размещены все 6 млн акций номинальной стоимостью 2 долл. Проспект акций содержал «консервативные» финансовые прогнозы в отношении роста чистой прибыли без учета налогов — до 268 млн NZ\$ к 2006 г.! Альтернативная, более оптимистичная оценка в отношении прибыли к 2006 г. предполагала сумму в 1,18 млрд NZ\$. Предполагалось, что такие доходы будут получены от ДНК-тестирования коров и лицензионных отчислений от молочных продуктов А2, продаваемых под торговой маркой «Корпорации А2». В проспекте прямо указывалось, что инвестиции носят спекулятивный характер и не подкреплены каким-либо гарантиями. Но у всех сложилось ощущение, что успех предприятию обеспечен.

В годовом отчете за 2001 г. председатель Джим Гатри доложил, что в настоящее время:

⁴⁶ В Новой Зеландии широко распространена практика, в соответствии с которой финансовый год компании начинается 1 апреля и заканчивается 31 марта. Это означает, например, что 2001 финансовый год включает девять календарных месяцев 2000 г. и три календарных месяца 2001 г.

«“Корпорация А2” обособляет стада, производящие исключительно молоко А2. Вскоре такое молоко и соответствующие товары появятся на полках супермаркетов Новой Зеландии и Австралии».

Он также заявил, что компания заключила с «Новозеландскими молочными продуктами» (общенациональным дистрибьютором и владельцем розничных предприятий) эксклюзивное лицензионное соглашение о размещении молока А2 на полках супермаркетов к февралю 2002 г. (Крупный пакет акций «Новозеландских молочных продуктов» принадлежал вновь созданной «Фонтерре», но, согласно постановлению Комиссии по коммерции, «Фонтерру» обязали продать свою долю, и в описываемый период шел процесс отчуждения активов.)

Гатри изложил также планы по охвату животноводческой отрасли Австралии, где было организовано тестирование 15 тыс. коров, и Европы, где планировалось учредить «Корпорацию А2 Европа». Повадал он и о программе предстоящих исследований.

Опасения, если они и были, сводились к статусу патентов. Один из основных патентов относился к идентификации коров А2 путем тестирования молока. Изначально патентом владели совместно Новозеландский молочный совет и Фонд исследований детского здоровья, а в основе патента лежали работы Боба Эллиота. «Корпорация А2» выкупила у Фонда исследований детского здоровья соответствующую долю в указанном патенте. Еще один патент, полностью принадлежавший «Корпорации А2», относился к ДНК-тестированию коров путем исследования хвостовых волос. Проблема заключалась в том, что Молочный совет оспорил второй патент, заявив о вхождении ДНК-тестирования в сферу действия их собственного патента (к тому времени принадлежавшего им совместно с «Корпорацией А2»).

Указанные проблемы обсуждались в служебной записке Джереми Хилла от 8 октября 2000 г. (см. Часть 1 и Приложение 2). Последующие события подтвердили ошибочность позиции Хилла и Новозеландского молочного совета, а патент «Корпорации А2» был признан во всех важных юрисдикциях, включая США и Европу. В конечном счете патент на ДНК-тестирование, принадлежащий «Корпорации А2», приобрел ключевое значение, а патент на тестирование молока стал гораздо менее значимым. Но «Фонтерра», как правопреемник Молочного совета, в течение нескольких лет продолжала патентные тяжбы в судах, а в австралийской юрисдикции иски были отозваны только в 2006 г.

Возвращаясь к описанию событий начала десятилетия, отметим, что годовой отчет за 2002 г. (подписанный в конце августа 2002 г.) был

все так же преисполнен оптимизма. Председатель Джим Гатри сообщил:

«Недавно вам было разослано мое письмо, в котором приведены многообещающие результаты первого из трех крупных независимых научных исследований, организованных “Корпорацией А2”. Указанное исследование, проведенное профессором Джули Кэмпбелл в Центре исследований сосудистой биологии Квинслендского университета, показало, что потребление казеина А1 увеличивает риск ССЗ у кроликов, а потребление казеина А2 к такому росту не приводит. На сегодняшний день это наиболее весомое научное подтверждение эпидемиологической связи между ССЗ и потреблением белков молока А1».

Беспокойство вызывало только отсутствие молока А2 на полках супермаркетов в Новой Зеландии и Австралии. Глава компании директор Корран Маклахлан заявил:

«Эксклюзивная лицензия на продажу в Новой Зеландии молочных продуктов А2, выданная в 2001 г. “Новозеландским молочным продуктам” (НЗМП), впоследствии утратила свою эксклюзивность вследствие того, что компании не удалось вывести молоко А2 на рынок в течение предусмотренного лицензией 14-месячного периода. “Корпорация А2” на момент выдачи лицензии считала компанию НЗМП идеальным партнером для продвижения и продаж молока А2 на национальном рынке. К сожалению, выводу молока А2 на рынок в установленные сроки компании НЗМП помешал ряд обстоятельств, самым значительным из которых стал затянувшийся процесс продажи “Фонтеррой” своей доли в НЗМП, а также инициированное Комиссией по коммерции расследование по поставкам молока под собственным брендом НЗМП. Поскольку лицензия НЗМП утратила эксклюзивность, “Корпорации А2” пришлось оформить на местах неэксклюзивные лицензии на имя нескольких мелких и средних производителей молока, включая независимого поставщика молока для супермаркетов и производителя органических йогуртов и сыров».

Создавалось впечатление, будто Коррану Маклахлану хочется более подробно рассказать о движущих процесс коммерческих интересах, вынудивших НЗМП отказаться от лицензии. Но об этом мы уже никогда и ничего не узнаем. Несколько лет спустя, в результате сложных коммерческих сделок, «Фонтерра» выкупила бренды НЗМП.

Финансовым результатом «Корпорации А2» за 2002 г. стал дефицит в размере 2,9 млн NZ\$, вопреки «консервативным прогнозам» о чистом операционном профиците в размере 670 тыс. NZ\$. На счетах компании оставались денежные средства, но они стремительно иссякали.

Следующий эпизод относится к 1 ноября 2002 г., когда появилась публикация Деборы Хилл Коун в «New Zealand Herald»:

«Биотехнологическая компания “Корпорация А2” подала в Верховный суд иск против кооперативной группы “Фонтерра”, обвинив последнюю в сокрытии предположительно пагубных последствий употребления молока А1, в том числе исследования, показывающего наличие связи между “плохим молоком” и психическими расстройствами... Полученные “New Zealand Herald” документы свидетельствуют о том, что “Корпорация А2” намеревается опереться на конфиденциальную служебную записку Новозеландского молочного совета (ныне “Фонтерры”) от октября 2000 года, в которой штатные научные сотрудники предупреждали высшее руководство группы о росте числа свидетельств в пользу того, что высвобождаемые из молока А1 пептиды могут быть связаны с развитием определенных психических расстройств... [Упомянутая служебная записка Джереми Хилла воспроизведена в Приложении 2 к этой книге.]

Иск может нанести катастрофический ущерб рыночной репутации и размеру зарубежной выручки Новой Зеландии, поскольку на долю “Фонтерры” приходится свыше 14 млрд долл. и 20% от общего объема иностранных поступлений в страну. Во избежание репутационной катастрофы для страны, стремящейся упрочить свои позиции в качестве производителя экологически чистых продуктов питания, “Корпорация А2” намерена просить суд в соответствии с Законом о добросовестной конкуренции обязать “Фонтерру” разместить на этикетках продукции из молока А1 предупреждение о вреде для здоровья, с перечислением рисков возникновения диабета I типа, ССЗ, аутизма и шизофрении.

Кроме того, “Корпорация А2” стремится к тому, чтобы суд предписал “Фонтерре” публично разгласить всю информацию о связи между молоком А1 и риском для здоровья.

Королевский адвокат Джулиан Майлз, защищающий интересы “Корпорации А2”, будет настаивать на том, что “Фонтерра” допустила халатность, не оповестив широкую общественность о результатах исследования, в котором выдвинуто предположение о небезопасности молока А1 для определенных групп населения. “Корпорация А2” утверждает, что, поступая таким образом, “Фонтерра”

в существенной мере руководствовалась своими коммерческими интересами, заключающимися в продолжении продаж молока А1, в результате чего потребители молока А1 продолжают страдать от таких болезней, как диабет, ССЗ, аутизм и шизофрения».

Официальный представитель «Фонтерры», директор по исследованиям и разработкам Крис Маллет в тот же вечер выступил на национальном телевидении, назвав эту информацию «в значительной степени устаревшей... Претензии «Корпорации А2» не должны лишать людей обычного молока. Мы считаем такой подход безответственным, т.к. он не учитывает существенные преимущества для здоровья, которые получают люди, потребляющие молоко». Позже ведущий телепередачи сообщил: «“Фонтерра” намерена бороться в суде и защищать свою главную продукцию».

Возникает вопрос о том, насколько тщательно «Корпорация А2» продумала свою стратегию. Подобные шаги были не лишены смысла, пока за корпорацией стоял Ховард Патерсон со своей финансовой мощью. Вывод биотехнологических компаний на рынок — далеко не единственный способ истратить деньги. Противостоять крупной компании в судебных разбирательствах — занятие не из дешевых.

Очередной медиа-залп прозвучал в «New Zealand Herald» спустя неделю:

«Профессор Гарт Купер из Новозеландского общества по изучению диабета поставил под сомнение некоторые аспекты недавнего исследования, известного под названием “Пища и диабет” (ПИД) и опубликованного в этом году в журнале “Диабетология”. “Фонтерра” воспользовалась результатами указанного исследования для подрыва доверия к исследованиям “Корпорации А2” и обоснования своих заявлений об отсутствии связанных с молоком А1 рисков для здоровья. Но профессор Купер, возглавляющий кафедру питания человека Оклендского университета, выразил свое удивление тем фактом, что в исследовании ПИД не приведено никаких подтверждений чистоты казеинов А1 и А2 в продуктах, поставленных “Фонтеррой”. В отношении очень важных исследований подобного рода описанный факт вызывает удивление, поскольку все результаты исследования зависели от чистоты казеинов. Профессору хотелось бы получить более подробные данные, подтверждающие научную чистоту указанных соединений: “Меня это очень беспокоит”».

В этом сообщении много примечательного. Если бы профессор Купер внимательно прочитал служебную записку Новозеландского

молочного совета, составленную в октябре 2000 г., то знал бы о содержании БКМ7 в «Прегестимиле». Если бы он внимательно прочитал отчет об исследовании ПИД (см. главу 6), то понял бы, что суд оказался роковым образом введен в заблуждение. Ученые предпочитают не обвинять друг друга публично, и поэтому можно предположить, что Купер вежливо обратил внимание ученых, проводивших исследование ПИД, на необходимость признания ими существующей проблемы. Но может оказаться и так, что он вообще не читал полный текст этой служебной записки, т.к. в средствах массовой информации она приводилась только отрывочно. В этом случае его комментарии больше похожи на интуитивное предвидение.

В упомянутой статье в «New Zealand Herald» приводится и реакция «Фонтерры» на статью о судебном процессе. Крейг Норгейт, в то время генеральный директор «Фонтерры», сообщил:

«Мы первыми займем ответственную общественную позицию, если сочтем ее обоснованной».

Ниже приводится высказывание Криса Маллетта:

«В настоящее время “Фонтерра” не располагает опубликованными или иными научными данными, свидетельствующими о вреде для здоровья, якобы исходящем от молока А1, как о том заявляет “Корпорация А2”».

Иногда я задаюсь вопросом, а не гложут ли руководителей «Фонтерры» воспоминания об этом заявлении. Лично я считаю, что оно полностью противоречит сведениям, изложенным в этой книге.

Всё улеглось на несколько недель, до выхода в январе 2003 г. статьи Лаугесена и Эллиота в «Новозеландском медицинском журнале» (см. главы 3 и 5) и последовавшего практически незамедлительно ответа НЗУКПП о том, что молоко «по-прежнему остается частью сбалансированного питания».

Спустя еще несколько недель внимание переключилось на Австралию, сначала в связи с выходом на рынок продукции Фила Денистона, владельца молочной фермы и предприятия по переработке молока из Нового Южного Уэльса, который производил молоко «Fairbrae Jersey Gold А2» по лицензии «Корпорации А2». Это были первые в мире розничные продажи молока А2. Затем, в конце марта, Австралийская вещательная корпорация на втором канале показала документальное расследование «Белое несчастье» (см. главу 1), анонсированное следующим образом:

«Молоко... натуральное и полезное, подобно материнскому, насыщенное белками, витаминами и микроэлементами, полезно как взрослым, так и детям. Таков устоявшийся образ, но насколько он соответствует действительности? Сегодня звучат пугающие утверждения о том, что упаковки значительной части потребляемого австралийцами молока необходимо снабдить предупреждением об опасности для здоровья. Журналисты телепрограммы “Перекресток”, отсняв материал в Австралии, Новой Зеландии и на Британских Нормандских островах, используя данные, полученные более чем в дюжине стран, излагают историю корпоративных интриг, силового давления и передовых научных исследований».

Создатели «Белого несчастья» беседовали как с учеными, так и с предпринимателями. Некоторые ученые, например, профессор Джон Скотт, выразили гипотезе А2 горячую поддержку; другие, такие как профессор Лен Харрисон, были настроены скептически. Были показаны кадры, на которых Ховард Патерсон облетает свои фермы на вертолете, а Корран Маклахлан осматривает коллекцию редких книг и рассказывает о картине Голди, которую ему пришлось продать для вложения в проект вырученных средств. Фильм было интересно смотреть, но в нем не содержалось выводов.

Заключительная реплика Ховарда Патерсона относилась к вопросу доказательности:

«Если после сопоставления всех полученных данных обнаруживается, что у предмета исследования есть хвост, четыре ноги, большие белые зубы, он лает и реагирует на кличку Ровер, то вполне очевидно, что это пес».

А вот заключительная реплика бывшего руководителя Новозеландского молочного совета Уоррена Ларсена:

«Они [“Корпорация А2”] пошли по пути, вызвавшему сильную обеспокоенность широкой общественности. До сих пор общественность пребывает в состоянии, когда каждому приходится самому принимать решение о том, кому доверять. Выбор остается за вами».

Вне зависимости от того, как отнеслись к представленным данным в обществе, «Корпорация А2» добилась широкой огласки своей деятельности.

Несколько недель спустя в Новой Зеландии появилось молоко А2, поначалу производившееся компаниями «Клондаик Дейриз» в

Крайстчерче и «Ридж Нэйчрал Фудс» в Гамильтоне. Впоследствии вторым на Северном Острове держателем франшизы стала «Фреша Валли». Но «Фонтерра» не отступала. Компания закупила немного молока А2, переработанного «Клондак Дейриз» и маркированного как «Только А2», протестировала это молоко в Австралии и заявила о небольшом содержании в нем молока А1. Впоследствии было показано, что использованная методика не надежна в отношении незначительных примесей и периодически выдает ложные результаты, т.е. показывает незначительное содержание А1, хотя на самом деле молоко А1 в продукте отсутствует. Я знаком с результатами более поздних опытов, проведенных «Фуд Сайенс Австралия» и подтвердивших последнее утверждение: тестирование дает ложные результаты о том, что коровье молоко от чистых особей А2 составляет лишь около 90% молока А2. Согласно разъяснениям, приведенным в главе 10, это невозможно: особи могут быть определенного типа (А1 или А2) только на 0%, 50% или 100%. Но на то время «Корпорация А2» и «Клондак Дейриз» не могли гарантировать, что продукция полностью свободна от молока А1, т.е. то, что в стаде коров А2 не окажется хотя бы одной коровы А1. Доктор Эндрю Кларк из «Корпорации А2» сообщил, что в то время у компании не было даже возможности представить встречные доказательства. Вместо этого Торговая комиссия потребовала внести изменения в маркировку. Вдобавок была обнародована негативная для «Корпорации А2» информация от НЗУКПП о том, что все молоко безопасно. Более того, доктор Питер Клифтон из Клиники питания Государственного объединения научных и прикладных исследований Австралии, согласно сообщениям средств массовой информации, заявил следующее:

«Нет абсолютно никаких доказательств того, что молоко связано с диабетом, аутизмом или любым из перечисленных состояний».

Как же так? О чем же свидетельствуют все материалы, представленные в этой книге? Можно обсуждать наличие или отсутствие доказательств, но утверждение об отсутствии «каких-либо свидетельств» поразительно. Тем не менее, жителям Австралии была предоставлена именно такая информация⁴⁷.

⁴⁷ Доктор Питер Клифтон – автор чрезвычайно популярной, но противоречивой книги о здоровом питании («The CSIRO Total Wellbeing Diet»). Журнал «Nature», который считается ведущим научным журналом в мире, в декабре 2005 г. опубликовал редакционную статью, где маркетинговые заявления о том, что указанная диета получила «научное подтверждение», названы «абсолютно сомнительными».

Для «Корпорации А2» и ее франшизодержателей наступил определяющий период, когда для обеспечения выживаемости в долгосрочной перспективе требовалось увеличить объемы производства. Низкие объемы означают высокую себестоимость, а значит, и высокие цены. А высокие цены, в свою очередь, препятствуют увеличению объемов. Существует только один способ вырваться из замкнутого круга, и способ этот – рекламное продвижение. Для франшизодержателей проблема заключалась в отсутствии ресурсов на рекламную кампанию. К тому же заимствование средств в целях финансирования самостоятельного продвижения молока А2 стало бы опасной стратегией, т.к. франшизы были не эксклюзивными. А сама «Корпорация А2» по-прежнему тратила средства на финансирование исследований, разработку международной стратегии и выплату крупных гонораров юристам по патентному праву. Точная формулировка посыла рекламной кампании была задачей не из легких, т.к. законы о защите прав потребителей как в Австралии, так и в Новой Зеландии запрещали маркетологам ссылаться на вред, причиняемый здоровью молоком А1. Всё это сильно осложняло ситуацию.

Ховард Патерсон и Корран Маклахлан осознавали необходимость увеличения инвестиций в компанию и планировали их привлечение. Один из франшизодержателей рассказывал мне, что Патерсон велел не волноваться: он намеревался поддержать бизнес и помочь преодолеть все проблемы становления. А если Ховард Патерсон говорил это, то именно таковы были его намерения. Ему всегда все удавалось.

Но в этот раз всё пошло не так. В гостиничном номере на Фиджи умер, поперхнувшись едой, Ховард Патерсон. Звучит просто невероятно, но, как я уже говорил в главе 1, это правда. А затем Корран Маклахлан стал жертвой меланомы. Какая катастрофа! Председателю правления Джиму Гатри оставалось только взять себя в руки, назначить нового генерального директора и найти еще нескольких директоров. Беда в том, что без Ховарда Патерсона внезапно иссяк поток финансирования.

Годовой отчет «Корпорации А2» за 2003 г. производит гнетущее впечатление. Он содержит панегирик Ховарду Патерсону и Коррану Маклахлану. В отчете также представлен новый генеральный директор Эндрю Кларк, ранее работавший в компании научным сотрудником. В отчете за год, оканчивающийся 31 марта, показан финансовый дефицит в размере 2,16 млн NZ\$, а текущие активы превышают текущие обязательства всего лишь на 139 тыс. NZ\$. Отчет был подписан в ноябре. Между строк читалось, что если бы не гарантии директоров,

компания уже могла стать неплатежеспособной. Планировались меры по привлечению инвестиций.

В конце 2003 г. пришли хорошие новости. В ноябре «Корпорация А2» объявила о начале сотрудничества с «IdeaSphere» («АйдиаСфир») в США. Согласно сообщениям, размещенным на сайте корпорации, предусматривалась «продажа молока А2 более чем в 5000 розничных продуктовых магазинах США». По словам Джима Гатри, результатом исполнения соглашения станут «лицензионные выплаты в размере не менее 1 млн долл. за первый год и 4 млн долл. за второй год продаж». В новостных сообщениях также приводились слова Гатри о том, что если «Корпорация А2», благодаря указанному партнерству, не добьется успеха на рынке США, с его сложившимися традициями покупки продуктов для здорового питания, то компания не добьется успеха нигде.

Что же такое «АйдиаСфир»? Согласно статье Джима Агилара, опубликованной в 2004 г. в «Natural Foods Merchandiser»:

«В прессе немного информации об “АйдиаСфир”. И забудьте о посещении их сайта – его просто нет».

Но у них совершенно точно имеются отличные возможности финансирования. По словам Агилара, в число основных владельцев компании входили (и, скорее всего, до сих пор входят) наследник «Amway» Дейв Ван Андел, знаменитый лектор-мотиватор Энтони Роббинс, Питер Луск, занимающий должность заместителя председателя хедж-фонда с 1,5 млрд долл. США, и Марк Фокс, президент самой «IdeaSphere».

«АйдиаСфир» – одна из крупнейших компаний в индустрии красоты и здоровья. В начале 2004 г. «Фокс» опубликовал оценку, согласно которой доходы компании «АйдиаСфир» за год могут превысить 200 млн долл. США. К ключевым активам и брендам «АйдиаСфир» относятся бренды «Twinlab», «Nature’s Herbs» и «Alvita Taes», а также издательство «Rebus Publishing».

Кроме того, «Корпорация А2» выдала в Австралии лицензию на продажу молока А2 вновь созданной независимой компании «А2 Дейри Маркетерс Пти Лтд».

В отчетности «Корпорации А2» за год, оканчивающийся 31 марта 2004 г., показан отрицательный чистый денежный поток от операционной деятельности на сумму 1,47 млн NZ\$. Консолидированный убыток после амортизации патентов составил 2,16 млн NZ\$. Приток денежных средств включал банковский кредит в размере 625 тыс. долл. США; отчетность также отразила овердрафт на сумму 602 тыс. долл.

США. Таким образом, компания продолжала растрачивать денежные средства в условиях минимальной выручки.

В апреле 2004 г. «Корпорация А2» предложила выпустить по две дополнительные акции А2 номинальной стоимостью 5 центов каждая, с правом отказа. Акционеры могли либо сами выкупить такие акции за 5 центов, либо продать права на покупку другим лицам. В результате дополнительной эмиссии удалось привлечь 2,9 млн NZ\$. В документах по эмиссии дополнительных акций с правом отказа было заявлено, что бизнес-модель подразумевает выдачу лицензий на интеллектуальную собственность компании наиболее подходящим партнерам в различных странах мира. Компания планировала получать доход от тестирования коров и роялти от продажи молока А2. В документах указывалось, что рынок Новой Зеландии остается важным по нескольким причинам (которые не были перечислены), но с точки зрения доходов он не может быть значительным по сравнению с потенциальными рынками в других регионах. В качестве важных рынков были указаны и описаны рынки Австралии, Северной Америки, Европы и Азии. Первые выплаты дивидендов акционерам планировались не ранее, чем через 24 мес.

В мае 2004 г. произошла существенная реструктуризация крупных пакетов акций. Корран Маклахлан владел акциями через частную компанию «Машин Инвестментс», принадлежавшую большей частью ему и Питеру Хинтону. Структура собственности в «Машин Инвестментс» изменилась после покупки большинства указанных акций Клиффом Куком в партнерстве с Греггом Хинтоном. Клифф Кук с 1976 г. работал в сфере здравоохранения и был основным акционером и заместителем председателя «Метлифкейр», которой принадлежали поселения и дома для престарелых. Клифф Кук и Грег Хинтон вошли в состав Совета директоров «Корпорации А2». Клифф после отставки Джима Гатри стал председателем совета директоров «Корпорации А2». Гатри, на протяжении 12 лет страдавший болезнью Паркинсона, заявил, что для него настало время покинуть «линию фронта». Фактически Клифф Кук уже играл ключевую роль в компании, поскольку поручителями по крупным банковским кредитам и овердрафтам выступали его частные семейные компании. В финансовом аспекте «Корпорация А2» была настолько слаба, что получать кредиты могла при единственном условии – Клифф Кук соглашался выступать гарантом перед банком при ликвидации «Корпорации А2».

Календарный 2004 год оказался богат на события. В августе доклад НЗУКПП вернул молоко А2 в новостную ленту (см. главу 11). Вскоре

после того, как стихла эта местная буря, в заголовки попала компания — австралийский франшизодержатель «А2 Дейри Маркетерс». Толчком послужило выступление г-на Хоппера, члена Законодательного собрания (парламента) штата Квинсленд от Дарлинг-Даунз. Речь стала шумной поддержкой «А2 Дейри Маркетерс». Хоппер, громко выступив в поддержку «А2 Дейри Маркетерс», рассказал о том, как основные игроки молочной отрасли:

«...[сделали] все что было в их силах, чтобы максимально осложнить выход молока А2 на рынок, путем подачи жалоб от имени отраслевых организаций и последующих расследований со стороны органов здравоохранения штата Квинсленд и Австралийской комиссии по конкуренции и потреблению. Крупные молочные компании постоянно твердят о том, что фермеры, планирующие отдельно поставлять молоко А2, не смогут производить его на собственных фермах».

«А2 Дейри Маркетерс» он назвал «отличной компанией» и сказал, что НЗУКПП

«ввело общественность Новой Зеландии в заблуждение относительно того, что [профессор] Свинберн пришел к выводу о безопасности молока А1».

В заключение он отметил:

«Я бы сказал, что крупные компании впали в панику».

Спустя несколько недель, 9 сентября 2004 г. Де-Энн Келли, член Федерального парламента Австралии и Парламентский секретарь министра транспорта и региональных служб, объявила о выделении «А2 Дейри Маркетерс» федерального финансирования в размере 1,3 млн австралийских долларов⁴⁸ на создание перерабатывающего предприятия на Плато Атертон, недалеко от г. Кэрнса. В этой области между фермерами развернулась финансовая конкуренция, и перспектива получить субсидию на молоко А2 выглядела весьма привлекательно. Близилась очередные австралийские выборы, а это означало, по давней политической традиции лоббирования интересов электората, что пришло время проявить определенную щедрость. Так компания «А2 Дейри Маркетерс» оказалась в нужное время в нужном месте.

⁴⁸ Австралийский доллар (по курсу на 26 апреля 2018 г. равен 0,75 долл. США).

Тон австралийских средств массовой информации отличался известным цинизмом: в частности, высказывались опасения, что Де-Энн Келли «подставляет» саму себя. Звучали вопросы, знает ли она о том, что компании «А2 Дейри Маркетерс» грозит суд по обвинению во вводящей в заблуждение рекламе. Де-Энн Келли подтвердила свою осведомленность о предстоящих слушаниях, отметив при этом, что очень важно не останавливать эту деятельность. Она заявила также о поддержке своей инициативы на обоих флангах парламента штата Квинсленд.

Как и следовало ожидать, через несколько недель «А2 Дейри Маркетерс» предстала перед Брисбенским судом. 30 сентября 2004 г. брисбенская ежедневная газета «Курьер Мэйл» сообщила: «Управление здравоохранения штата Квинсленд заявило суду, что утверждение компании [«А2 Дейри Маркетерс»] о том, что молоко А2 полезнее для здоровья, чем обычное молоко, могло ввести потребителей в заблуждение. Компания оштрафована на 15 тыс. долл.».

Формально «А2 Дейри Маркетерс» допустила нарушение законодательства и даже признала свою вину. В указанной рекламе компания перешагнула черту дозволенного и, вместо простого утверждения о достоинствах своего продукта, упомянула о наличии проблемы с обычным молоком. Мы можем считать себя живущими в условиях свободы слова, но в рекламе запрещены утверждения негативного характера о том, что с каким-то другим продуктом что-то неладно. Этот принцип применим даже к правдивым утверждениям. Однако я был удивлен тем, что «А2 Дейри Маркетерс» не пыталась опротестовать иск, сославшись на формальный, а не этический характер нарушения, с учетом множества подтверждений своим словам. Правда, такая защита, вне всяких сомнений, обошлась бы в кругленькую сумму. Небольшим начинающим компаниям следует очень осторожно выбирать противников, особенно из числа толстосумов.

Пытаясь разобраться в происходящем, я решил позвонить управляющему директору Линдсею Стюарту. Разговор меня сильно удивил. Линдсей сказал мне, что ему необходимо полмиллиона долларов в течение 48 часов, иначе бизнес не выживет. «Погодите, — перебил его я, — мне казалось, что вас оштрафовали на 15 000 долларов». «Все верно, — последовал ответ, — но сейчас нам нужно полмиллиона долларов». Через несколько дней выяснилось, что им необходимо больше миллиона долларов. Похоже, возникла классическая ситуация, с которой сталкиваются некоторые предприниматели, вынужденные подняться на новый уровень. У компании «А2 Дейри Маркетерс» по-

просту закончились деньги, и это было мало связано с судебным иском — хотя, возможно, и стало причиной отказа защищаться в суде. Еще через несколько дней «А2 Дейри Маркетерс» перешла под внешнее управление.

Описанное усугубило кризисную для «Корпорации А2» ситуацию в Новой Зеландии. «Корпорация А2» не имела доли в «А2 Дейри Маркетерс», которая была лишь основным австралийским франшизодержателем и владельцем лицензии на использование товарных знаков А2, выплачивавшим установленную сумму за каждый проданный литр молока. «А2 Дейри Маркетерс» добилась значительных успехов на брисбенском рынке и планировала расширяться не только на другие регионы Квинсленда, но и на другие штаты. На описываемом этапе лицензионные сборы были основным источником дохода «Корпорации А2». Если бы продажи молока А2 прекратились, то для «Корпорации А2» это обернулось бы стратегической катастрофой. Осознавая это, «Корпорация А2» быстро вмешалась, закатала рукава, и в течение нескольких недель вывела молоко А2 на все полки супермаркетов Южного Квинсленда — но на сей раз под контролем «Корпорации А2». Компания «А2 Дейри Маркетерс Пти Лтд» прекратила существование.

Бизнес-план «Корпорации А2» не предусматривал непосредственное участие в продаже молока. Средств не хватало, несмотря на недавнее увеличение капитала. Поэтому «Корпорация А2» рассматривала свое участие в процессе продаж исключительно как краткосрочную стратегию, до момента привлечения более крупного инвестора. Ждать пришлось недолго, и в январе 2005 г. «Корпорация А2» анонсировала соглашение о продаже новой австралийской дочерней компании «А2 Австралия Пти Лтд» крупному сингапурскому производителю продуктов питания и напитков «Фрейзер и Нив». Сделка была многообещающей. Стоимость активов «Фрейзер и Нив» составляла около 8 млрд сингапурских долларов⁴⁹, деятельность компании велась примерно в 20 странах, а сотрудниками числились 11 тыс. человек. Такой крупной компании, несомненно, было под силу наладить операционную работу.

Под управлением «Фрейзер и Нив» в 2005 г. удалось добиться устойчивого роста на австралийском рынке. После провального 2004 г. можно было вздохнуть свободно. К концу года молоко продавалось более чем в 600 супермаркетах и магазинах во всех штатах континентальной Австралии. Объем недельных продаж вырос почти до 100 тыс. л.

⁴⁹ Сингапурский доллар (по курсу на 26 апреля 2018 г. равен 0,74 долл. США).

Но, несмотря на доступность молока А2, корпорация не проводила широкой рекламной кампании. В конце 2005 г. мои австралийские друзья говорили мне, что молоко А2 найти в магазинах нетрудно, но если его не искать, то вы вряд ли узнаете о его существовании. Объем продаж в 100 тыс. л в неделю может показаться впечатляющим, но это менее 1% рынка свежего молока.

Проблема рекламного продвижения молока А2 кратко изложена в комментариях Фила Деннистона из «Фэйрбрей Милк», первого австралийского франшизодержателя А2. На протяжении 2005 г. «Фэйрбрей» не прекращала борьбу за рынок и продавала на восточном побережье молоко А2, произведенное на своих предприятиях в регионе Северных рек Нового Южного Уэльса. На сайте компании Деннистон опубликовал следующие строки:

«Молоко А2 – дискуссия (или ее отсутствие по причине запрета дискуссии)»

Из недавнего отчета о содержащемся в молоке бета-казеине А1 и А2, подготовленном по заказу НЗУКПП профессором Бойдом Свинберном, преподавателем лечебного питания в Школе наук о здоровье Университета Дикина, Мельбурн, стало ясно, что молоко А2 нельзя игнорировать. <...>

У нас, к сожалению, нет возможности предоставить доступ к этому отчету путем ссылки, поскольку Управление по контролю качества продуктов питания штата Новый Южный Уэльс пригрозило нам преследованием в судебном порядке. Управление по контролю качества продуктов питания штата Новый Южный Уэльс утверждает, что наша домашняя страница, с точки зрения законодательства, представляет собой «рекламу», и что если мы предоставим какую-либо ссылку на другую домашнюю страницу, содержащую научную информацию о дискуссии вокруг молока А2, то такая ссылка станет частью нашей «рекламы».

Закон, по существу, запрещает упоминание в рекламных материалах или на этикетке продукта питания какой-либо болезни, расстройства или таких слов, как «здоровье». Таким образом, если в приведенной нами ссылке упоминается какое-либо заболевание или расстройство здоровья человека, связанное с потреблением обычного молока, то на сегодняшний день такая ссылка считается частью нашей «рекламы».

Мы не согласны с таким принципом – но мы не можем поставить себя под угрозу штрафа в размере до 250 000 долларов. Мы знаем

и о том, что некоторые производители продуктов питания и рекламные агенты демонстративно игнорируют указанную норму закона. Возникает вопрос: почему выделяют именно нас? Мы не против того, чтобы от нас требовали соблюдения закона, но только если всем остальным предъявляются такие же требования. Нет никаких сомнений в том, что описанное обусловлено финансовой и политической мощью крупнейшего в Австралии производителя молока! Очевидно, что молочная индустрия сильно нервничает по поводу молока А2. В настоящее время оказываемое на нас давление выражается в жалобе, поданной в Управление по контролю качества продуктов питания штата Новый Южный Уэльс.

Произведите в сети поиск по ключевым словам “молоко А2” – вы найдете множество специализированных дискуссий и ссылок – и примите самостоятельное решение! По отзывам наших клиентов, молоко А2 действительно благотворно для людей с различными расстройствами – это всё, что нам разрешено говорить, не подвергая себя риску судебного преследования».

«Корпорация А2» сама столкнулась с подобными проблемами в отношении материалов на своем сайте. Генеральному директору Эндрю Кларку пришлось проложить весьма замысловатый путь, чтобы избежать гнева Новозеландской комиссии по коммерции.

Тем временем успехи «АйдиаСфир» в завоевании американских рынков оставались скромными. Соглашение с «АйдиаСфир» предусматривало платежи в пользу «Корпорации А2» в период вывода молока А2 на рынок США. В начале 2005 года стало ясно, что «АйдиаСфир» уклонилась от выплаты 400 000 долларов США. Создавалось неприятное впечатление. Несмотря на это, соглашение было пересмотрено с тем, чтобы «Корпорация А2» стала партнером в зарегистрированной в Делавэре компании под названием «А2 Милк Компани ЛЛС» в целях совместного освоения рынка. Описанное также отражало фундаментальное изменение деловой политики и практики и требовало увеличения капитала.

Акционеры компании на то время очень неохотно соглашались на дополнительные капиталовложения, а результаты объявленной в 2005 г. дополнительной эмиссии с правом отказа были ниже запланированных. Такая ситуация была ожидаемой, и Клифф Кук и связанные с ним коммерческие структуры увеличили свои доли путем подписки на эмиссию ценных бумаг. В результате Кук и его коммерческие структуры стали владельцами 51% акций «Корпорации А2» через подконтрольную Куку компанию «Маунтин Род Инвестментс Лтд».

Значительную долю усилий по планированию следовало направить на разработку маркетинговой стратегии для американского рынка. Но в итоге в апреле 2007 г. «Ориджинал Фудс Компани» начала продажи молока А2 в семи штатах Среднего Запада США через сеть супермаркетов «Хай-Ви». Сеть «Хай-Ви» насчитывает около 200 супермаркетов в штатах Небраска, Айова, Канзас, Иллинойс, Миссури, Южная Дакота и Миннесота.

Стратегия позиционирования молока А2 в США состоит в том, чтобы продавать его как натуральное молоко премиального качества. Вследствие этого молоко отбирается только от коров, не получавших синтетический гормон рекомбинантного бычьего соматотропина (rbST).

Для иностранных и даже для большинства американских потребителей может стать неожиданным тот факт, что, в основном, американское молоко получают от коров, в питание которых входит особый гормон роста. rbST повышает надои молока, но одновременно повышает инфицированность и воспаление коровьего вымени (мастит) и снижает репродуктивную способность. При этом доказательства последствий для людей от употребления молока коров, получавших rbST, отсутствуют. В Новой Зеландии, Австралии и Европе такая технология запрещена, но американцы смотрят на этот вопрос по-другому.

Один из иронических аспектов маркетинга продуктов питания заключается в том, что если молоко А2 рекламируется в США как производимое исключительно от коров, не получавших rbST, то американское законодательство о маркировке требует наличия нижеследующего заявления: «Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США заявляет об отсутствии подтвержденных существенных различий между молоком, произведенным от коров, получавших rbST и не получавших rbST». При этом отсутствуют требования о том, чтобы конкуренты маркировали соответствующим заявлением молоко от коров, получавших rbST, с упоминанием того, что rbST повышает инфицированность вымени и снижает репродуктивную способность коров!⁵⁰

⁵⁰ В среде ветеринаров и агрономов широкое признание получило мнение, что очень высокая интенсивность замены поголовья коров на американских молочных фермах связана с применением rbST, сокращающего продолжительность продуктивной жизни коров вследствие увеличения частоты инфекций вымени, снижения фертильности и усиления хромоты. Тем не менее от практики введения rbST в рацион питания коров не отказываются из-за повышения объемов производства молока и по причине экономической выгоды.

При продаже молока А2 в США возникнут и другие трудности. Так, например, в ходе рекламных кампаний молока А2 следует проявлять осторожность и, как в Австралии и Новой Зеландии, воздерживаться от упоминаний того, что молоко конкурентов может быть связано с проблемами для здоровья. В результате американская реклама не содержит упоминаний о заболеваниях или расстройствах, описанных в этой книге.

Тем временем в Австралии события развивались своим чередом. В апреле 2006 г. «Корпорация А2» выкупила у «Фрейзер и Нив» компанию «А2 Австралия Пти Лтд». По всей видимости, «Корпорацию А2» не удовлетворила скорость, с которой «Фрейзер и Нив» завоевывала рынок, и поэтому было принято решение о более существенном вмешательстве. Затем, в декабре 2006 г., «Корпорация А2» объявила, что ведет переговоры с компанией «Соу Нэйчерал Фудс Австралия Лимитед» о создании совместного предприятия по развитию как австралийского, так и японского рынков. «Соу Нэйчерал Фудс», впоследствии сменившая торговую марку на «Фридом Нутришнл Продактс» (ФНП), котируется на австралийской фондовой бирже. Компания производит ряд розничных продуктов, в том числе соевое молоко и консервированные морепродукты. Компания также специализируется на продуктах для спортивного питания, которые реализует через спортивные залы и фитнес-центры. Среди австралийских брендов компании упомянем «Фридом» и «Соу Нэйчерал». Компании принадлежит также бренд «Торпедо», под которым продукты питания продаются в Японии. В мае 2007 г. ФНП и «Корпорация А2» утвердили создание совместного предприятия с равными долями.

Автором недавних успехов «Корпорации А2» стал председатель совета директоров и крупнейший акционер Клиф Кук. У Кука есть все необходимые для этого финансовые ресурсы. В определенном смысле ситуация в компании напоминает старые добрые времена с Ховардом Патерсоном. Единственное отличие — причем существенное — заключается в том, что на описываемом этапе Куку не удастся увлечь за собой широкий рынок так, как это удавалось Ховарду Патерсону, куда бы последний ни направился. Это означает, что Кук сделал себя доминирующим акционером компании. Но без него компания почти наверняка прекратила бы существование.

В условиях всех описанных преобразований объемы продаж в самой Новой Зеландии оставались незначительными. Между «Корпорацией А2» и одним из двух оставшихся франшизодержателей («Ридж» и «Фреша Валли») возникли разногласия в отношении рекламной

кампании. Выяснилось, что применяемая бизнес-модель была в корне ошибочной. Франшизодержатели вели подготовку рекламных кампаний своих собственных продуктов, но не были заинтересованы в рекламе молока A2 как такового, так как их франшизы были неэксклюзивными. А «Корпорация A2» не обладала соответствующими финансовыми средствами. К началу 2007 г. «Корпорация A2» и ее франшизодержатели сосредоточились, во всяком случае временно, на северных областях Северного острова, а также одной торговой точке в Веллингтоне и одной в Данидине.

Анализируя прошлое, легко понять, почему «Корпорации A2» пришлось так тяжело. Это было противостояние Давида и Голиафа. Очевидно и то, что «Корпорация A2» испытывала серьезные трудности из-за нехватки капитала, по крайней мере в течение трех решающих лет, с 2003 по 2006 г. Если бы я пытался одной фразой описать эту ситуацию своим студентам по агробизнесу в Линкольнском университете, то сказал бы о высокой стоимости занятия рыночной ниши, особенно когда существующие игроки видят в нас угрозу.

Продажи молока A2 развивались с переменным успехом. В июле 2006 г. на годовом общем собрании акционеров «Корпорации A2» было заявлено, что в Австралии молоко A2 доступно более чем в тысяче магазинов, в том числе в 800 супермаркетах. Это на 400 больше, чем сообщалось всего несколькими месяцами ранее. При этом оставалось непонятным, увеличились ли объемы продажи молока. Затем, в феврале 2007 г., «Корпорация A2» объявила о назначении нового генерального директора, Энтони Лоулера, занимавшего в «Фонтерре» должность руководителя среднего звена. «Корпорация A2» сообщила, что новое назначение согласуется с политикой преобразования из начинающей биотехнологической компании в компанию по выпуску потребительских товаров повседневного спроса.

В июне 2007 г. «Корпорация A2» опубликовала промежуточный отчет за 2007 финансовый год. Компания сообщила о росте доходов до 7,6 млн NZ\$, более чем в 5 раз выше показателей за предыдущий год. Вместе с тем были представлены сведения о более чем четырехкратном увеличении чистого убытка, превысившего 5 млн NZ\$. Тем не менее внимание рынка привлек сопроводительный отчет, озаглавленный «A2 намерена провести капитализацию опираясь на платформу мировых продаж». Всего за несколько дней капитализированная стоимость компании увеличилась более чем вдвое, достигнув почти 60 млн NZ\$. Стоимость акций превысила 40 центов. А ведь еще несколько месяцев назад акции торговались всего по 6 центов!

Сама компания «Фонтерра» в последние годы делает мало публичных заявлений. Многим это представляется преднамеренной стратегией. Однако за кулисами она по-прежнему стремится оказать влияние на ключевых персон. У меня, к примеру, есть экземпляр 12-страничного справочного документа, распечатанного на бланке «Фонтерры» и высланного компанией американскому журналисту в конце 2004 г. или начале 2005 г. (Сам документ датирован сентябрем 2003 г., но компьютерный файл содержит историю редактирования, причем последнее редактирование осуществлялось 15 июня 2004 г. с компьютера директора по исследованиям и разработкам Криса Маллетта.) В документе говорится:

«“Фонтерра” считает, что заявления “Корпорации А2” безответственны, т.к. они могут привести к тому, что нормальные люди начнут исключать молоко из своего рациона в ущерб собственному здоровью и благополучию. <...>

В настоящее время “Фонтерра” не располагает опубликованными или иными достоверными научными данными о том, что молоко с бета-казеином А1 приводит к негативным последствиям для здоровья, о которых заявляет “Корпорация А2”... При изучении данного вопроса компания “Фонтерра” вела деятельность прозрачно и открыто... “Фонтерра” полностью отвергает любые заявления Корпорации А2 о сокрытии информации».

Похоже, что в обозримом будущем «Фонтерра» вряд ли изменит свою позицию. В марте 2007 г. я участвовал в нескольких раундах электронной переписки с Джереми Хиллом, отвечавшим в «Фонтерре» за нормативно-правовое обеспечение. Его заключительным заявлением было следующее:

«Я по-прежнему убежден, что «Фонтерра» не может позволить себе уделять этой теме большое внимание.

Когда «Корпорация А2» или кто-либо другой сможет убедить органы здравоохранения или медицинские учреждения в важности этого вопроса или представит научные доказательства, вынуждающие меня изменить свою позицию, то я буду рекомендовать, чтобы «Фонтерра» действительно серьезно отнеслась к данному вопросу».

По информации из других источников в «Фонтерре» у меня сложи-

лось впечатление, что на самом деле они следят за поступающей информацией о молоке А2, и что у них есть план, готовый к реализации в случае необходимости. Надеюсь, там нет пункта о расстреле гонца. Я уверен в том, что «Фонтерра» по-прежнему воспринимает молоко А2 как риск, а не как возможность. И мне от этого очень горько.

Важно понимать и то, что ключевым активом, которым располагает «Корпорация А2», остается ее интеллектуальная собственность. Компания владеет эксклюзивными патентами на тестирование животных, а также несколькими товарными знаками, относящимися к брендированию молока А2. Поэтому во многих странах компания имеет эксклюзивное право на продажу молока, маркируемого как «молоко А2». Но это не может помешать другим крупным игрокам продавать молоко, полученное от поголовья, состоящего исключительно из коров А2, и маркировать такое молоко как «не содержащее бета-казеин А1». Это связано с тем, что «Корпорация А2» не владеет и не может владеть правами на генный вариант А2. Это природный ген.

Иронично и то, что коммерческая составляющая истории могла оказаться совсем иной. В 2003 г., всего за две недели до смерти Ховарда Патерсона, между ним и «Фонтеррой» была достигнута устная договоренность о возможностях прекращения судебного противостояния и налаживания совместной работы по развитию молока А2. Не следует забывать, что Патерсон, помимо всего прочего, был крупнейшим в Новой Зеландии, а может и крупнейшим в мире владельцем молочных ферм. Будучи инвестором «Корпорации А2», он был также крупнейшим акционером и поставщиком молока для «Фонтерры». У Патерсона были широчайшие возможности по заключению сделок. А упомянутая выше сделка была особенной, основанной на безусловном доверии к личности Патерсона. Без него доверия не стало, и «Фонтерра» ушла.

Чего ожидать от будущего? Гадание на хрустальном шаре – всегда занятие рискованное. Сможет ли «Корпорация А2» прорваться и стать прибыльной компанией – сказать трудно. Очевидно, что многое будет зависеть от событий на рынках США и Австралии. Для завоевания мирового рынка «Корпорации А2» понадобится много партнеров. Станет ли «Фонтерра» одним из них? Пришедший в движение снежный ком трудно остановить. А он, возможно, уже покатился.

Глава 13

Подводя итоги...

Я привел все известные мне свидетельства и аргументы за и против гипотезы А2. В этой главе я попытаюсь свести воедино и подытожить имеющиеся данные. Выводы предстоит сделать читателю.

Однако прежде необходимо осветить еще один вопрос. Речь идет о предположительной важности молока для здорового, сбалансированного питания. Я долго думал, следует ли мне вообще рассматривать предмет о пользе молока. Однако этот вопрос, очевидно, оказал влияние на мнение НЗУКПП относительно бета-казеина А1. В сущности, аргумент сводится к тому, что никакие действия и никакие информационные кампании не должны побуждать людей пить меньше молока, т.к. молоко крайне важно для сбалансированного питания. Разумеется, сторонники гипотезы молока А2 никогда не говорили, что следует перестать пить молоко. Они лишь утверждают, что необходимо пить молоко А2, а не А1. Все же необходимо прояснить несколько вещей относительно потребления молока вообще.

Люди начали употреблять коровье молоко в относительно больших количествах лишь в последние две тысячи лет. Молоко не входило в традиционный рацион питания охотников и собирателей. Во многих частях света коровье молоко по-прежнему составляет лишь малую часть питания. Кроме того, в странах с низким потреблением молока относительно редки заболевания, связанные с недостатком кальция (например, остеопороз). Так что хотя молоко — важный и ценный источник питательных веществ, особенно для детей, его *эссенциальная важность для взрослых* далеко не бесспорна. С точки зрения питательных веществ у молока есть альтернативы. Подробнее с дискуссией о роли молока можно ознакомиться на сайте Гарвардской школы общественного здоровья при Гарвардском университете⁵¹. Материалы дискуссии могут немало удивить читателя.

Подытожим вкратце свидетельства в пользу гипотезы А2. Отправной точкой здесь служат интересные результаты эпидемиологических

⁵¹ URL: <http://www.hsph.harvard.edu>.

исследований. Свидетельства публикаций в рецензируемых научных журналах однозначны: установлена устойчивая связь между странами с высоким потреблением бета-казеина А1 и распространенностью диабета 1-го типа и ССЗ. Статистически эти ассоциации очень устойчивы, и можно говорить с высокой степенью определенности, что они вызваны не случайными факторами. Убедительных альтернативных объяснений причинам такой корреляции не приводилось. Попытки выявить альтернативные факторы, способные выступить причиной рассматриваемых заболеваний, также не увенчались успехом. Так, если прибегнуть к фундаментальной научной концепции, в соответствии с которой необходимо принимать простейшую научную теорию, способную объяснить те или иные данные, то оптимальной теорией выступает предположение о причинной роли бета-казеина А1 в развитии как диабета 1-го типа, так и ССЗ.

Вторая группа доказательств сосредоточена вокруг того факта, что бета-казеины А1 и А2 по-разному перевариваются, при том что из образующих эти белки 209 аминокислот они различаются только одной. Свидетельства в пользу этого факта имеют как теоретическую (подразумевается прочность связи пролина с другими аминокислотами), так и эмпирическую природу (результаты экспериментов, по меньшей мере, в трех лабораториях). Данные свидетельства указывают, что в пробирке при добавлении пищеварительных ферментов к бета-казеину А1 происходит высвобождение большого количества БКМ7, тогда как этого не происходит с бета-казеином А2.

Третья группа доказательств связана с тем, что БКМ7 – это мощный опиоид. Об этом свидетельствуют лабораторные данные. Кроме того, опиоидный эффект был продемонстрирован при введении БКМ7 крысам. Впоследствии было показано, что данный эффект можно аннулировать посредством введения налоксона, антагониста опиоидов.

Четвертая группа доказательств состоит в том, что у крыс и мышей с естественной генетической предрасположенностью к диабету заболеваемость диабетом 1-го типа при потреблении бета-казеина А1 выше, чем при потреблении бета-казеина А2. Уровень доказательности указанного отношения варьирует в зависимости от исследования, но положительный результат в пользу данной корреляции достигнут во всех доступных на сегодняшний день работах, включая «Пищу и диабет» (это исследование было сопряжено с неопубликованным фактом смешения компонентов в составе питания).

Пятая группа доказательств состоит в том, что у кроликов, получавших бета-казеин А1, обнаруживалось существенно больше артери-

альных бляшек на стенках аорты, чем у кроликов, в питании которых содержался бета-казеин А2. Данный результат наблюдался уже через несколько недель после начала исследования.

Шестая группа доказательств содержит широкий диапазон данных американских и европейских исследований, в которых показано, что в моче пациентов с аутизмом и шизофренией обычно определяется высокий уровень содержания БКМ7. Единственный известный источник этого пептида — казеин. Когда таких пациентов переводят на безмолочную диету, выделение пептида существенно снижается и наблюдается смягчение симптомов заболевания.

Высказывается весьма обоснованное предположение, что причина, по которой такие пациенты особенно восприимчивы к БКМ7, состоит в том, что у них повреждена пищеварительная система, в результате чего пептид проникает через стенки кишечника в кровоток.

Седьмая группа доказательств относится к механизмам развития затронутых заболеваний. При диабете 1-го типа — аутоиммунном заболевании, в результате которого организм уничтожает собственные инсулинпродуцирующие клетки, представляется вероятным, что организм «путает» БКМ7 с очень схожей молекулой в инсулиновых клетках. В случае ССЗ механизм, вероятно, связан, с окислительными свойствами БКМ7. Что касается аутизма и шизофрении, то причину следует искать в опиоидных свойствах БКМ7. Весьма вероятно, что БКМ7 не только оказывает незамедлительное воздействие на поведение больного, но и влияет на процесс развития головного мозга.

Причина, по которой негативному воздействию БКМ7 подвержены лишь некоторые люди, вероятно, связана с тем, что такие лица страдают или страдали когда-то в прошлом, в важную пору детского развития, от нарушения пищеварительной системы, в результате которого БКМ7 проникал в кровоток. В пользу этой гипотезы говорит тот бесспорный факт, что у пациентов с язвенной болезнью желудка, получающих диету с высоким содержанием молока, необыкновенно высока распространенность ССЗ. С этим согласуются и данные о том, что у пациентов с неизлеченной целиакией, болезнью Крона и язвенным колитом чаще встречаются психические заболевания.

Еще одна группа доказательств связана с различиями в уровне антител к казеину, бета-казеину А1 и бета-казеину А2 у пациентов с разными заболеваниями по сравнению с лицами, не страдающими от этих заболеваний.

Наконец, мы располагаем личными свидетельствами людей, которые по причинам общего самочувствия перешли на употребление

молока, не содержащего бета-казеин А1. Неужели все они заблуждаются?

Противоположные аргументы, скажем прямо, весьма немногочисленны. Представляется, что повышенный уровень холестерина не служит первым звеном в цепи событий, активирующих «молочного дьявола». С другой стороны, нет и не было очевидной причины считать, что механизм действия пептида обусловлен холестерином. Исследования на кроликах продемонстрировали эффект холестерина, но он мог быть вторичным. Если в организме происходит сбой, то это может повлиять и на уровень холестерина.

Какие еще доводы приводятся против гипотезы А2? В научной литературе я не нахожу ничего заслуживающего доверия.

Однако несмотря на очевидное отсутствие заслуживающих доверия контраргументов в авторитетном научном и медицинском сообществе по-прежнему выдвигаются доводы против А2. Поэтому мне остается лишь изложить их, пусть даже они выглядят в моих глазах совершенно необоснованными.

Профессора, который в недавнее время выступил с такими аргументами, зовут Стюарт Трасвелл, и его имя уже упоминалось в главах 3, 6 и 11 этой книги. С 1957 г. он публикует в медицинской литературе статьи по широкому кругу вопросов. В «Фонтерре» его называли «крупнейшим в Австралии специалистом по диетологии»; в 2004–2005 гг. он выступил экспертом-свидетелем со стороны «Фонтерры» во время неудачной для нее судебной тяжбы по оспариванию патента «Корпорации А2» на генотипирование. Профессор Трасвелл изложил свои взгляды на проблему в статье, опубликованной в 2005 г. в «Европейском журнале клинического питания» [146]. Затем, в 2006 г. этот же журнал опубликовал мой ответ [151], а также совместный ответ доктора Эндрю Кларка (в то время главного должностного лица «Корпорации А2») и доктора Джока Эллисона (члена правления «Корпорации А2») [142]. Наконец, Трасвелл, пользуясь прерогативой автора, ответил корреспондентам на страницах журнала [147].

Итак, что утверждал Трасвелл? Во-первых, он назвал гипотезу о связи между бета-казеином А1 и рядом болезней «оригинальной», а затем разнес ее в пух и прах. Он начал с рассмотрения эпидемиологических данных относительно диабета 1-го типа. По существу, его аргумент состоял в том, что подобные исследования ничего не могут доказать сами по себе и не должны приниматься в качестве доказательства без подтверждающих данных. С этим невозможно не согла-

ситься. Эпидемиология предоставляет значимые свидетельства, но не абсолютные доказательства.

Затем Трасвелл описал исследование ПИД, в подробностях рассмотренное в главе 6. Он рассуждал о «скрупулезной» методологии и о «выдающейся международной группе исследователей». Он не упомянул о сокрытой проблеме примесей в составе питания исследуемых животных. Во время публикации статьи 2005 г. он мог еще не знать о проблеме, но в ответе 2006 г. на мое опубликованное письмо (в котором была поднята эта проблема) Трасвелл вновь предпочел пренебречь ею. Он утверждал, что у крыс линии ВВ «различие между бета-казеинами А1 и А2 оказалось незначительным». Это неверно. В группах животных, получавших питание без примесей на основе «Прособи», было показано статистически значимое повышение уровня диабета 1-го типа у крыс, получавших бета-казеин А1, по сравнению с крысами, получавшими бета-казеин А2 (46% против 19%). В письме 2006 г. Трасвелл говорит, что «заинтересованный читатель, бесспорно, сочтет данные, полученные опытными исследователями в Оттаве, Лондоне и Окленде, новейшим (возможно, окончательным) заключением по данному предмету».

Он также повторяет фактологическую ошибку, утверждая, что «в Оттаве и Лондоне» не было существенной разницы между группами молока А1 и А2».

Формальная логика или искусство риторики подсказывают нам, что в вышеприведенном пассаже присутствует так называемый прием «обращения к авторитету», когда аргумент отсылает к собственно источнику (например, «выдающаяся международная группа исследователей», «опытные исследователи»), а не к существу дела.

Далее Трасвелл переходит к дискредитации эпидемиологии ССЗ в статье Лаугесена и Эллиота. Он говорит, что «серьезные исследователи давно отказались от практики сравнения усредненного потребления продуктов питания в разных странах с заболеваемостью ИБС». Знатки логики немедленно обнаружат здесь аргумент *ad hominem* или, проще говоря, личный выпад. В утверждении Трасвелла подразумевается, что Лаугесен и Эллиот – несерьезные исследователи, если они пользуются такими методами. А почему же рецензируемые научные журналы по-прежнему публикуют такие результаты? Совершенно ясно, что эти исследования, при условии надлежащего планирования и проведения, остаются *очень важной* составной частью эпидемиологии.

Трасвелл обрушивается на исследование ССЗ, проведенное на кроликах, на основании того, что это «неподходящая животная мо-

дель», а затем вновь говорит о «нереалистичной модели с точки зрения [изучения] атеросклероза у человека». Это великолепный аргумент, призванный раз и навсегда аннулировать полученные результаты. Оперативный поиск в базе данных PubMed дал следующие результаты:

- 8073 ссылок на публикации, в которых содержатся слова «кролики», «сердце» и «заболевания»;
- 3767 ссылок на публикации, в которых содержатся слова «кролики» и «атеросклероз»;
- 2936 ссылок на публикации, в которых содержатся слова «кролики», «ишемический» и «сердце»;
- 601 ссылка на публикации, в которых содержатся слова «кролики» и «атерома»;
- 337 ссылок на публикации, в которых содержатся слова «кролики» и «статины».

Так если кролики – это неподходящая животная модель для изучения ССЗ, то почему множество исследователей тратят на подобные исследования время и деньги?

Трасвелл также критикует работу профессора Джули Кемпбелл, т.к., по его словам, «измерения жировых отложений в аорте» не были засекречены от исследователей.

Однако я справился у профессора Кемпбелл: по ее словам, «коды диеты» были вскрыты только после завершения всех измерений. Другими словами, анализы проводились так, что исследователи не могли знать, какое питание получали животные в разных группах.

В ответе 2006 г., опубликованном в «Европейском журнале клинического питания», на мое собственное письмо в это издание Трасвелл ссылается на статью Шина-Дастинга и соавт. (2006 г.), в которой исследуется краткосрочный сердечно-сосудистый ответ на бета-казеин А1. Трасвелл характеризует статью как «большое исследование» с участием 24 человек. Вопрос о том, можно ли считать большим исследование с 24 участниками, сам по себе спорный, но в цитируемом исследовании приняли участие еще меньшее число людей: 6 мужчин и 9 женщин! Трасвелл не упоминает о том, что авторы исследования сообщили о примесях в составе питания, т.е. о наличии до 20% бета-казеина А1 в предположительно «чистой» диете А2. Кроме того, в дополнение к диете, составлявшей предмет исследования, участники не были ограничены в потреблении «нормального» молока в составе других пищевых продуктов.

Любопытно, что один из аргументов Трасвелла против эксперимента с кроликами (в котором была показана корреляция между ССЗ

и бета-казеином А1) состоял в том, что исследование было непродолжительным, тогда как ССЗ у человека— это хронические заболевания, развивающиеся в течение многих десятилетий. (Согласно другому взгляду на вещи, результаты исследования впечатляют именно потому, что проявились в организме кроликов так скоро после начала эксперимента!) И тут же Трасвелл, в целях обоснования собственной аргументации, ссылается на схожее по длительности, но не выявившее положительной корреляции исследование Шина-Дастинга!

Фактически, Трасвелл обходит стороной все свидетельства относительно аутизма и шизофрении. В ответном письме 2006 г. он сообщает, что осведомлен о труде Кейда, но полагает, что результат не был «однозначным». Он также говорит, что «пока не располагает однозначными доказательствами того, что данный пептид [БКМ7] высвобождается в организме человека *in vivo*». Представляю, как изумились бы Кейд, Райхелт и их коллеги (данные их исследований приведены в главе 8 настоящего издания).

Я мог бы продолжить череду замечаний, но дело представляется мне вполне ясным. В построениях Трасвелла, увы, содержались и другие логические ошибки, включая неверное понимание статистической концепции средней квадратической ошибки коэффициента регрессии. (Впоследствии я рассмотрел этот вопрос в письме, опубликованном в марте 2006 г. в «Европейском журнале клинического питания».)

Итак, на этом завершается рассмотрение «контратаки Трасвелла». Однако продолжающиеся дебаты вокруг бета-казеина А1 ставят другой уместный вопрос. Если свидетельства столь убедительны, а контраргументы, судя по всему, столь слабы, то почему гипотеза до сих пор вызывает споры?

Вероятно, причина, отчасти, в том, что хотя отдельные фрагменты мозаики не вызывают разночтений, целостная картина пока еще не была представлена вниманию общественности.

Другими словами, лишь считанные люди рассматривали этот предмет во всей его полноте, при том что велики силы, заинтересованные в сохранении статуса-кво. Это слишком сложный вопрос, чтобы его решили в рамках журналистских расследований или новостных передач, хотя в программах, подобных «Белому несчастью» на австралийском телевидении, предпринимались серьезные попытки представить публике хотя бы часть истории А2.

В действительности многие открытия, которые оспаривают или опровергают устоявшиеся в медицине мнения и практику, находят признание лишь спустя годы. Одним из самых показательных приме-

ров вышесказанного может служить открытие нобелевских лауреатов из Австралии доктора Робина Уоррена и профессора Барри Маршалла, обнаруживших, что причиной почти всех случаев язвы двенадцатиперстной кишки и 80% случаев язвы желудка выступает бактерия, ныне именуемая *Helicobacter pylori*. В 1979 г. Робин Уоррен сделал ключевое открытие, показав, что в желудке у большинства пациентов с язвенной болезнью желудка обитает неопознанный вид бактерий. (На самом деле, присутствие бактерий в желудке пациентов-язвенников было впервые обнаружено около 100 лет назад, но никто не придавал этому значения.) К 1984 г. Робин Уоррен и Барри Маршалл опубликовали ключевую статью в журнале «Lancet». Барри Маршалл, к великому огорчению своей жены, намеренно заразил себя *Helicobacter*, чтобы продемонстрировать причинно-следственные связи в развитии заболевания. И хотя недоверчивые рецензенты задерживали публикацию, к середине 1980-х гг. данные Уоррена и Маршалла стали общедоступны. Даже я, человек, не принадлежащий к медицинской профессии (хотя меня всегда интересовали новые открытия), к 1986 г. знал о работе Уоррена и Маршалла. Однако врачебное сообщество отказывалось принимать новые данные, грозившие поставить медицинскую практику с ног на голову, и прошло еще много лет, прежде чем стандартной терапией язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки стали антибиотики. Еще в 2000 г. это исследование называли «противоречивым». И лишь в 2005 г. Уоррен и Маршалл удостоились Нобелевской премии. Теперь эта замечательная история широко известна общественности.

Среди нобелевских лауреатов, которые долго шли к признанию обществом их заслуг, следует назвать и австралийского профессора Питера Дозрти. Статья по иммунологии, за которую в 1996 г. ему присудили Нобелевскую премию, была опубликована в журнале «Nature» в 1974 г. Дозрти заметил однажды, что ключевой критерий для получения Нобелевской премии – это долголетие. Впрочем, смысл его слов не в том, что престижная премия – это непременно награда за труды всей жизни; в действительности, ученые часто совершают великие открытия в молодые годы. Но часто проходит много времени – годы, прежде чем их идеи находят признание.

Мне не раз говорили, что труды Боба Эллиота, Коррана Маклахлана, Роберта Кейда и Калле Райхелта вполне соответствуют нобелевскому статусу. Я согласен с этой оценкой.

Но Коррану Маклахлану ее уже не вручат – Нобелевскую премию не присуждают посмертно. И не будет никаких премий, пока в научном сообществе царят разногласия.

Если необходима другая аналогия, то достаточно вспомнить о гремевших последние полвека битвах вокруг сигарет и курения, о разногласиях в среде бизнеса и здравоохранения, несмотря на растущие горы свидетельств о вреде.

Возвращаясь к предмету «молочного дьявола», нужно сказать, что нам еще многое неизвестно. А путь к знанию всегда извилист. Так, например, нам неизвестно, представляет ли БКМ7 из себя проблему при потреблении сыра. Согласно эпидемиологическим и теоретическим данным, сыр с точки зрения выделения БКМ7 представляет собой меньшую проблему, но доподлинно мы этого не знаем. Подобным образом исследования требует вопрос о выделении БКМ7 при изготовлении йогурта. Неизвестно и то, происходит ли повышенное выделение БКМ7 при нагревании молока во время типичной процедуры изготовления мороженого. Исключать этого нельзя.

Итак, потребители молока должны будут принять решение. Целесообразно ли перевести поголовье молочного скота (коров) на исходный эволюционный генотип — А2? Разумно ли потребителям отдавать предпочтение молочным продуктам на основе молока А2?

Потребителям, проживающим в городах, где молоко А2 уже доступно в продаже, повезло: они имеют возможность выбора. Но это справедливо только в том случае, если они имеют доступ к актуальной информации. А для потребителей, проживающих в странах и городах, где молоко А2 недоступно, ситуацию может изменить только лоббирование. Разумеется, если бы правительство Новой Зеландии приняло к сведению совет профессора Бойда Свинберна, данный им в отчете на имя НЗУКПП, — «соответствующие ведомства правительства несут ответственность за донесение информации о состоянии доказательной базы до широкой общественности», то задача заметно бы облегчилась.

Я надеюсь, что моя книга поможет людям принимать информированные решения. Надеюсь и на то, что она побудит читателей задуматься о сложных силах, влияющих на распространение информации и на открывающийся перед нами выбор. Удовлетворены ли мы тем, как вертится созданная нами машина? Судить вам.

Часть 2

(Подготовлена в 2016 г. для русского издания)

Введение

С тех пор как в сентябре 2007 г. была опубликована книга «Дьявол в молоке», сюжет нашей повести претерпел развитие. Не без некоторой гордости я говорю о том, что не отрекаюсь ни от одного слова в своей книге. Да, с тех пор человек умножил познания, и теперь нам доступно больше научных данных. Да, в науке сделаны захватывающие прорывы, многие из которых оказались вполне неожиданными. Эти прорывы значительно расширили доказательную базу, свидетельствуя о том, что бета-казеин А1 – это действительно «дьявол в молоке».

В этой части книги, написанной специально для русского издания, я описываю путешествие, которое проделал за 9 лет после первого издания «Дьявола в молоке». Это путешествие еще не закончилось. Я ожидаю, что уже в ближайшие годы осознание факта, что бета-казеин А1 представляет собой серьезную угрозу для здоровья, подобно цунами, захлестнет мировую молочную промышленность.

Прочерчивая траекторию этого путешествия длиной в 9 лет, я попытался придать некоторую упорядоченность множеству событий, связь между которыми не всегда очевидна.

Для начала я принял решение рассказать о событиях в отрасли и о связанной с ними промышленной политике. Ни при каких обстоятельствах не следует недооценивать силу крупной промышленности и ее способность влиять на события. С одной стороны, крупнейшие компании видят огромный риск в выявлении отношений между бета-казеинами А1 и А2. С другой стороны, «Молочная компания А2» (ранее известная как «Корпорация А2») пытается укрепиться на мировых рынках. Наконец правительственные ведомства и организации следуют собственной повестке дня, сочетающейся, на их взгляд, с национальными интересами. Короче говоря, невозможно понять события прошлых 9 лет, не признавая важность фактора крупной промышленности и государственной политики.

Во второй части книги я уделяю большое внимание научным свидетельствам из России, полученным в исследованиях доктора Наталии Кост, доктора Олега Соколова и их коллег из Российской академии

медицинских наук. Для нас, на Западе, эта первая в рассматриваемой области их англоязычная статья, опубликованная в 2009 г. в международном журнале «Пептиды», стала полной неожиданностью.

Неизвестные англоязычному миру доктор Кост, доктор Соколов и их коллеги изучали факторы, негативно отражающиеся на развитии младенцев. Они установили, что у некоторых младенцев, получавших смеси детского питания, наблюдались задержки в психомоторном развитии (связь между развитием головного мозга и мышечной системы). Авторы смогли продемонстрировать связь между задержкой в развитии и присутствием в крови БКМ7. Они также смогли показать, что ключевой вопрос – это способность к быстрому метаболизму БКМ7, который у некоторых младенцев протекает намного более эффективно, чем у других.

В статье 2009 г. российские ученые не упомянули о различии между бета-казеинами А1 и А2 – вероятнее всего, они не знали, что БКМ7 выделяется только из бета-казеина А1. Но для всех, кто осведомлен о различиях между бета-казеинами А1 и А2, статья в «Пептидах» стала большим прорывом. Вскоре после ее публикации я написал на своем сайте⁵²:

«В будущем, при изучении саги бета-казеина А1 и “молочного дьявола”, статья Кост и соавторов будет, вероятно, восприниматься как величайшее достижение за эти пять лет».

Глава 16 посвящена непереносимости молока. В главе 9 я лишь вкратце рассказал о непереносимости. В то время мы располагали, в основном, неподтвержденными свидетельствами, которые не могли убедить сомневающихся. Однако с тех пор ситуация существенным образом изменилась. Не все фрагменты мозаики находятся на местах, но теперь в нашем распоряжении многочисленные научные свидетельства, исследования на животных и клинические исследования.

Глава 17 содержит новые свидетельства о хронических заболеваниях, развитие которых может занимать долгие годы. Доказательная база в этой области совершенно отличается от вопросов о непереносимости, выяснение которых возможно в рамках краткосрочных клинических исследований. Хронические заболевания гораздо хуже поддаются клиническим исследованиям. Однако именно они, пожалуй, представляют собой основную причину, по которой бета-казеина

⁵² URL: <https://www.keithwoodford.wordpress.com/2010/02/20/russian-breakthrough-unravels-bcm7-mysteries>

Введение

A1 следует избегать. Именно долговременное воздействие этого белка на организм и его возможная связь с ССЗ побудила меня много лет назад сделать личный выбор и отказаться от потребления молока, содержащего бета-казеин A1.

Наконец, я пытаюсь взглянуть в будущее. Выявляя недостающие части мозаики, я стремлюсь определить сферу предстоящих исследований. Оглядываясь на пройденный за 10 лет путь, я пытаюсь понять, какой оборот примут события.

Глава 14

Развитие отрасли

В Новой Зеландии и Австралии после первого издания «Дьявола в молоке» в сентябре 2007 г. книга оказалась в центре внимания прессы и общественности. В первую же неделю я дал более 40 радио- и телевизионных интервью. Однако отклики в двух странах оказались весьма различными.

В Австралии у меня взяла интервью Хелен Веллингс для телепрограммы «Днем, вечером» канала 7. Эта программа сыграла важную роль в донесении «дела А2» до широкой общественности. То было лишь шестиминутное интервью, и оно, конечно, не отличалось обстоятельностью, но меня услышали миллионы людей. Я также дал шестиминутный комментарий для радио «АВС» (общенациональный государственный канал), который транслировали по всей стране в лучшее эфирное время – утром и вечером. Ведущий радиопрограммы не задавал мне вопросов, а просто предоставил шесть минут эфира, чтобы я мог высказаться.

Согласно последовавшему информационному релизу «Корпорации А2» на бирже общественный резонанс моей книги был тесно связан с повышением продаж молока А2 по всей Австралии на 80% менее чем за два месяца⁵³. К середине 2009 г. молоко А2 было доступно практически во всех австралийских супермаркетах «Коулз» и «Волмарт», а также в несетевых магазинах. В апреле 2010 г. под торговой маркой «Йална» поступил в продажу йогурт А2.

В Новой Зеландии «Фонтерра», крупнейший в стране производитель и дистрибьютор молока, а также крупнейший в мире экспортер молочных продуктов, встретила выход книги в свет молчанием. Этого я и ожидал. За три недели до публикации глава «Фонтерры» попросил меня в телефонном разговоре задержать выход книги в свет на полгода, чтобы компания могла провести внутреннее расследование, но к тому времени у меня уже не было ни возможности, ни желания

⁵³ Williams D. A2 milk author breaks his silence. URL: <https://www.nbr.co.nz/article/a2-milk-author-breaks-his-silence-dw-133929>.

считаться с их просьбами. (Они знали о готовящемся издании с моих же слов.) Таким образом, специалисты по связям с общественностью «Фонтерры», вероятно, рекомендовали хранить молчание в надежде, что новость останется незамеченной.

В свою очередь, НЗУКПП ответило залпом из всех орудий. Представители Управления утверждали, что в книге не содержится ничего нового, хотя потом признали, что не читали ее. На канале 1 новозеландского телевидения показали интервью с представителем НЗУКПП Кароль Инкстер и мною; Инкстер говорила из Веллингтона, я — из Крайстчерча. Инкстер утверждала, что если бы после опубликования обзора Свинберна в науке выяснилось что-то новое, то профессор Свинберн сообщил бы им об этом. Это было несложно опровергнуть. Я сказал, что звонил профессору Свинберну в Австралию за несколько дней до интервью, и он сообщил мне, что не занимается этой темой уже три года. Инкстер также повторила, что согласно обзору Свинберна молоко — все молоко — не представляет опасности. Я указал на то обстоятельство, что ни разу в своем обзоре Свинберн не заявлял, что всякое молоко безопасно.

В то же время телевизионному продюсеру не удалось связаться с профессором Свинберном, который находился в командировке в Самоа, но спустя два дня Национальное радио Новой Зеландии взяло у него интервью в Самоа. Профессор Свинберн подтвердил, что действительно не произносил этих слов, а также выразил разочарование тем, как НЗУКПП выпустило в свет его отчет. Он пояснил, что речь идет о существенных, с точки зрения человеческого здоровья, вещах. Он также выступил в мою защиту, что было лестно слышать.

НЗУКПП было бессильно опровергнуть мои слова и раздосадовано результатами моего расследования. Поэтому вместо конструктивной критики представители Управления обрушились с нападками на меня лично («недостаточность моей научной квалификации»), на формат книги («книга в бумажной обложке») и на моего издателя («ненаучное издательство»). Впоследствии Лианн Дальзиэль, занимавшая в то время должность министра пищевой безопасности, письменно извинилась передо мной за поведение чиновников Управления. Она повторно извинилась, встретив меня спустя несколько лет.

Кроме того, мне пришлось пережить атаку группы ученых из Отагского университета во главе с профессором Джимом Манном. Профессор Манн несколько раз упоминается в «Дьяволе в молоке»; он неоднократно выступал консультантом «Фонтерры». Профессор Манн

вряд ли задумывался о своей репутации, сопровождая критику в адрес моей книги словами:

«Я не читал книгу и не собираюсь. У меня в жизни есть дела поважнее. Я слишком занят»⁵⁴.

Однако он нашел время для того, чтобы изучить список моих публикаций в сфере медицины, каковой нашел весьма скудным.

В главах 3, 6, 11 и 13 я часто ссылаюсь на профессора Стюарта Трасвелла из Сиднейского университета. В новозеландском журнале «Dairy Exporter» в декабре 2007 г. профессор Трасвелл в письменной форме подтвердил, что выступал платным консультантом «Фонтерры» относительно бета-казеинов А1 и А2. Нет, конечно, никакого греха в том, чтобы оказывать консультационные услуги «Фонтерре». Однако многим из нас, наверное, хотелось бы, чтобы такое признание прозвучало раньше.

Спустя несколько недель после публикации моей книги я предал гласности дополнительные сведения, полученные в соответствии с Законом об информации, относительно того, как НЗУКПП поступило с отчетом Свинберна⁵⁵. Мне потребовалось некоторое время, чтобы получить эту информацию (НЗУКПП задержало ее выдачу мне), так что она не попала в первое издание этой книги. Несмотря на отсутствие ключевых данных в выпущенной документации, которую «подчистили» в целях конфиденциальности, материал оказался достаточно неудобным для НЗУКПП, чтобы Управление оставило его без внимания. Управление также подверглось критике журналиста из Крайстчерча Пола Гормана, который написал серию статей в «Прессе», изобличив непоследовательность Управления; за эти публикации Горман получил высокую награду в области журналистики. Так, НЗУКПП заявило, что обратится к внешнему консультанту для рассмотрения процедур управления рисками, включая конкретное рассмотрение вопроса о том, как эти процедуры применялись с точки зрения распространения молока А1 и А2. Примечательно, что генеральный директор НЗУКПП Эндрю Маккензи сказал в интервью Национальному радио Новой Зеландии, что его целью было «похоронить проблему раз и навсегда», и что клю-

⁵⁴ A1 milk critic no expert-nutritionist. The Press. 2009. Jan 31. URL: <http://www.stuff.co.nz/national/20956>

⁵⁵ Woodford K. The role of the NZFSA in investigating health issues concerning A1 and A2 milk. 2007. URL: https://researcharchive.lincoln.ac.nz/bitstream/handle/10182/4125/Woodford_role_NZFSA.pdf?sequence=1

чевой вопрос состоял в том, чтобы продемонстрировать целостность НЗУКПП. Разумеется, эти комментарии многих удивили.

Обзор был проведен доктором Стюартом Слораком из Швеции. Несмотря на отсутствие прямой связи с НЗУКПП, его исследование вряд ли можно назвать независимым. Он посетил Новую Зеландию и нанес мне молниеносный визит в Крайстчерче (он уделил мне меньше часа), а также поехал в Окленд. В Крайстчерче его сопровождал главный научный сотрудник НЗУКПП, а в Окленде – генеральный директор Эндрю Маккензи. В мае 2008 г. доклад был опубликован; в нем предлагалось множество способов усовершенствования деловой практики НЗУКПП. Но издание отчета и связанная с ним пресс-конференция были тщательно срежиссированы НЗУКПП. Основные положения в отношении бета-казеина А1 оказались погребены на 41-й странице отчета.

«Утверждение о том, что “ни с одним типом молока не связаны проблемы безопасности”, можно интерпретировать по-разному. Если истолковывать это утверждение, как это делают некоторые, как означающее, что о возможных негативных последствиях молока А1 для здоровья не ведется научных дискуссий, то это неверно, а также противоречит цитатам из отчета Свинберна, приведенным ниже в том же пресс-релизе. Согласно НЗУКПП, фраза “ни с одним типом молока не связаны проблемы безопасности” призвана заверить общественность в том, что выбор молока (А1 или А2) не приведет к проблемам безопасности, которые в иных обстоятельствах бывают связаны с небезопасной пищей, например, к болезни или госпитализации».

Какое удивительное признание! То есть теперь НЗУКПП сообщает доктору Слораку, что они вовсе не подразумевали негативное воздействие на здоровье, о котором говорится в моей книге, но ссылались на другие вопросы, так или иначе связанные с небезопасной пищей! Это, конечно, противоречит прежним публичным заявлениям НЗУКПП.

По иронии судьбы, в течение следующих двух лет, если бы читателю пришлось в голову искать информацию по этому вопросу на сайте НЗУКПП (www.nzfsa.govt.nz), то он с легкостью бы нашел критику в мой адрес в пресс-релизах. Однако обнаружить отчет доктора Слорака оказалось бы далеко не так просто – пришлось бы перейти на него по «связанной ссылке». Изначально доклад д-ра Слорака не обнаруживался там вообще, но после моих обращений к министру пищевой безопасности Лианн Дальзиэль НЗУКПП сделало его доступным, и в

2016 г. его еще можно было найти⁵⁶. Вот уж правда, у чиновников много способов защитить свою репутацию.

За годы, прошедшие после публикации книги, я многократно выступал перед медицинскими и научными залами в Новой Зеландии и Австралии, и даже далеко от дома – в Лондоне. Одним из наиболее интересных оказалось приглашение выступить на заключительной пленарной сессии 7-го Западно-тихоокеанского конгресса Международной федерации диабета, состоявшейся в Веллингтоне в 2008 г.⁵⁷ На этом форуме профессора Бойд Свинберн и Боб Эллиот высказали комментарии к моему труду. Как Свинберн, так и Эллиот всецело поддержали мои результаты, однако сопредседатель конгресса профессор Лен Харрисон из Австралии дал гораздо более осторожный, даже негативный итоговый комментарий. Изначально планировались выступления как сторонников, так и критиков моих изысканий, однако лица, которых просили оппонировать мне, отказались от слова. Поэтому меня огорчило, когда в роли критика решил выступить сопредседатель. Схожую позицию профессор Харрисон занял за несколько лет до этого в интервью программе «Белое несчастье» на австралийском телеканале «Перекресток».

Хотя некоторые аспекты конференции Международной федерации диабета оказались разочаровывающими, из нее вышло и нечто хорошее. Неофициальные дискуссии привели к тому, что профессор Свинберн, который, согласно ошибочным заявлениям НЗУКПП, якобы поддерживал утверждение о том, что «все молоко безопасно», теперь занял более сильную общественную позицию. Он направил открытое письмо в новозеландские СМИ и обратился ко всем фермерам, заявив, что переход на «поголовье А2» необходимо осуществлять «прямо сейчас». Он уточнил свою позицию, сказав, что хотя, на его взгляд, до сих пор нет окончательных доказательств «гипотезы А2», потенциальная выгода для общественного здравоохранения настолько велика, а издержки настолько малы, что в целесообразности подобного шага не возникает сомнений.

В известном смысле позиция профессора Свинберна практически не изменилась с 2004 г., когда в частной переписке с НЗУКПП (которая стала мне доступна благодаря Закону об информации) он упрекнул корреспондентов в неправомерном обращении с отчетом и отметил:

⁵⁶ Slorach S.A. Food safety risk management in New Zealand.

URL: http://www.foodsafety.govt.nz/elibrary/industry/Food_Safety-Nzfsa_Been.pdf

⁵⁷ URL: [https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227\(08\)70650-8/pdf](https://www.diabetesresearchclinicalpractice.com/article/S0168-8227(08)70650-8/pdf)

«Если бы у меня был ребенок, больной диабетом 1-го типа, и я готовился стать отцом во второй раз и при этом мог бы без труда приобретать молоко А2 или смеси детского питания на его основе по доступной цене, то я бы, несомненно, покупал его для второго ребенка, учитывая доступность продукта и высокий потенциал предотвращения диабета 1-го типа».

Меня не раз спрашивали, почему профессор Свинберн не поделился своими взглядами с общественностью. Я полагаю, что Свинберн оказался в сложном положении. НЗУКПП заказало ему отчет в соответствии с контрактом и, следовательно, контролировало исполнение заказа. Вначале он решил высказать нарекания в адрес Управления частным порядком, но затем принял решение выступить публично. Я восхищаюсь его мужеством.

С точки зрения экономической политики, бизнеса и «пиар-игр», публикация в январе 2009 г. научного отчета Европейского агентства по безопасности продуктов питания (ЕАБПП) под заголовком «Обзор возможного воздействия на здоровье β -казоморфинов и родственных пептидов» стал крупной победой для оппонентов гипотезы А2. В предыстории этого отчета НЗУКПП, согласно указу новозеландского правительства и в дополнение к поручению доктору Слораку рассмотреть процедуры управления рисками, обратилось к ЕАБПП с просьбой оценить научную сторону дебатов о молоке А1/А2. В свою очередь, это побудило ЕАБПП предпринять собственный обзор, который и был опубликован 29 января 2009 г. В заключительной части отчета говорится:

«На основании настоящего анализа доступной научной литературы невозможно установить причинно-следственные отношения между пероральным приемом БКМ7 или родственных пептидов и этиологией или течением любых неинфекционных заболеваний» [26].

На политическом и коммерческом уровне этот отчет стал серьезным ударом по делу сторонников А2 и широко использовался людьми, которые хотели бы «похоронить» проблему (в частности, представителями крупной молочной промышленности). Однако выводы ЕАБПП были неизбежным следствием применяемых критериев доказательности. Чтобы определить причинно-следственные связи, используя подобные критерии, потребовались бы клинические исследования, которые продемонстрировали бы четкую количественную взаимосвязь между потреблением БКМ7 и риском для отдельных лиц. Такие данные

недоступны. Разумеется, имелись убедительные эпидемиологические данные на уровне популяций, но ЕАБПП по тем или иным соображениям решило не полагаться на эти доказательства. Агентство также предпочло в значительной степени игнорировать доказательства, полученные в результате исследований на животных.

Меня озадачил общий негативный тон отчета ЕАБПП. В частности, я обнаружил, что читаю в отчете те же аргументы, которые выдвигаются представителями индустрии молочных продуктов, о которых я уже писал. Я обнаружил, что была подвергнута сомнениям уместность использования кроликов в качестве животной модели (см. главу 13). Я также обнаружил, что представители агентства используют результаты исследования ПИД (см. главу 6) без какого-либо упоминания о проблеме примесей. Очевидно, что по крайней мере некоторые сотрудники ЕАБПП должны были знать о ней, учитывая, что министр Лианн Дальзиэль ответила утвердительно на мой вопрос о том, есть ли у них моя книга и знают ли они о выдвинутых в ней аргументах. ЕАБПП также использовало ошибочные данные Каэрфильского когортного исследования (см. главу 3) в качестве аргумента против гипотезы А2. Агентство, по существу, проигнорировало эпидемиологические данные Лаугесена и Эллиота на том основании, что такие исследования якобы ничего не доказывают. Они использовали давний аргумент, что, дескать, экологические исследования (т.е. исследования данных в разных странах) обречены на ложные ассоциации из-за факторов образа жизни. Но они проигнорировали тот факт, что эпидемиология А1/А2 ограничивается сравнением развитых стран и, следовательно, стран со схожим укладом жизни. Они также проигнорировали кропотливые, но безуспешные попытки Лаугесена и Эллиота найти альтернативные факторы, влияющие на результаты эпидемиологического анализа. Одним словом, мне показалось, что ЕАБПП с самого начала знало ответы на поставленные вопросы.

Я задался целью чуть подробнее узнать о восьми авторах отчета. Поиск в базах данных помог установить, что пятерых из авторов можно классифицировать как специалистов по молоку и молочным продуктам со знанием биохимии. Еще двое окончили ветеринарные факультеты университетов и впоследствии специализировались в области токсикологии и фармакологии. Восьмым в области науки о питании был опыт профессора Торсдоттира из Исландии, который упоминается в «Дьяволе в молоке» как соавтор статей, в которых высказывается предположение о бета-казеине А1 как о факторе риска в развитии диабета 1-го типа. Где же эксперты в области ССЗ, диабета и аутизма?

Где эксперты по пищевой непереносимости и по синдрому повышенной кишечной проницаемости («дырявого кишечника»? Где медицинские эксперты в области изучения здоровья населения и эпидемиологии? Содержание и тон отчета перестали меня удивлять.

Действительно, отчет ЕАБПП в точности соответствовал исходу, о котором меня многие предупреждали. Если бы отчет ЕАБПП оказался направлен против бета-казеина А1, то последствия для мировой молочной промышленности могли быть огромными и безрадостными. В некоторых СМИ выводы неизбежно истолковывались бы как критика всякого молока, а не одного компонента, который можно с относительной легкостью вывести из наших стад. Соответственно, началось бы официальное расследование для определения максимально безопасного уровня потребления молока. Поэтому, возможно, характер отчета был предопределен.

В дни, последовавшие за выпуском отчета, средства массовой информации ожидали ответа профессора Бойда Свинберна. Он заявил, что, по его мнению, А2 остается «безопасным вариантом», и что научные результаты предшествующих исследований не были опровергнуты. Он также сказал, что доказательный барьер очень высок, а исходные требования — ограничены, и что выводы «могут быть сочтены оправданными, но не полезными». Слова Свинберна вполне согласовались с моей точкой зрения.

Тем не менее отчет ЕАБПП предоставил очень нужный «костыль» молочной промышленности как в Новой Зеландии, так и в Австралии. Я не знаю никого, кроме одного ученого, кто действительно бы прочитал отчет целиком, но с точки зрения того, что индустрия была «сбита с пути», по крайней мере в краткосрочной перспективе, документ оказался очень эффективным. Как «Дэйри Австралия», так и «Фонтерра» использовали его в качестве информационного оружия. «Дэйри Австралия» пошла даже дальше, заявив, что «не существует убедительных научных доказательств того, что молоко А2 ничем не отличается от молока А1». Даже через 7 лет после публикации отчета ЕАБПП и несмотря на то, что сегодня науке доступно гораздо больше данных, я обнаруживаю, что отчет ЕАБПП регулярно цитируют как доказательство отсутствия разницы между типами молока, содержащими бета-казеин А1 или А2.

Ключевое сообщение в отчете ЕАБПП, о котором редко сообщали СМИ, состояло в том, что БКМ7 высвобождается только из бета-казеина А1, но не А2. Это важный вывод, т.к. он, как представляется, разрешил споры относительно происхождения пептидного фрагмента.

Несмотря на неравные силы крупной промышленности и тех из нас, кто поддерживал «дело А2», продажи молока А2 в Австралии продолжали расти, при том что это молоко продавалось более чем в два раза дороже обычных торговых марок, доступных в каждом супермаркете. Если в 2007 г. «Корпорация А2» была небольшой компанией, изо всех сил пытавшейся выжить, то к 2015 г., будучи переименованной в «Молочную компанию А2», она уверенно стремилась на глобальные рынки; компания была зарегистрирована на фондовых биржах Австралии и Новой Зеландии и пользовалась поддержкой более чем 22 000 инвесторов. Оценочная рыночная стоимость компании в октябре 2016 г. составила приблизительно 1,5 млрд NZ\$.

Хотя «Молочная компания А2», именуемая в дальнейшем «А2М», по-прежнему опирается в основном на австралийский рынок, теперь она также продает молоко А2 в Великобритании, США и Китае. В Австралии это крупнейший из молочных брендов, за исключением торговых марок крупных розничных сетей, и его доля рынка составляет около 9% по выручке во всех супермаркетах. Тем не менее самым важным продуктом компании стала смесь детского питания «Платина А2» («a2 Platinum»), производимая в Новой Зеландии. Указанный бренд – это второй по величине бренд детского питания, продаваемый в Австралии с долей рынка 16%, а также достигший значительного уровня продаж в Китае. В Великобритании и США продажи молока А2 находятся на более раннем этапе роста, но и здесь наблюдается динамичное расширение сети распределения в крупных супермаркетах и через интернет-магазины.

К 2015 г. глобальный доход «А2М» по всем категориям продуктов – прежде всего, по молоку и смесям детского питания, а также по мороженому, йогурту и сыру, увеличился более чем в 20 раз по сравнению с 2007 г., до 155 млн NZ\$. В финансовом году, который закончился 30 июня 2016 г., доход увеличился еще на 127%, до 352 млн NZ\$. Компания очевидно находится на взлете.

При анализе коммерческих успехов «А2М» я склонен выделить четыре основных фактора.

Первый фактор состоит в умелой политике и маркетинге компании. Каждая атака со стороны критиков вызывает всплеск интереса в средствах массовой информации и, как следствие, рост осведомленности потребителей.

Во-вторых следует принимать во внимание приверженность клиентов бренду молока А2, включая «социальное взаимодействие». Последнее особенно справедливо в отношении Австралии, где владельцы

сетей супермаркетов (включая такие крупные сети, как «Альди») покупают молоко А2, зная о предпочтениях покупателей.

Третье обстоятельство состоит в прицельном обучении и повышении осведомленности профессионалов в области здравоохранения. О молоке А2 сегодня знает едва ли не каждый медик или специалист в области охраны здоровья в Австралии. Здесь необходимо отметить заслуги доктора Сони Кукулджан, до недавнего времени главного специалиста по вопросам здравоохранения в компании «А2М». Сегодня австралийские врачи рутинным образом рекомендуют молоко А2 пациентам с нарушениями пищеварительной системы, а также с экземой и подобными заболеваниями.

В-четвертых, «дело А2» все больше опирается на публикации в международных научных журналах; во многих странах, и в частности в Австралии, мнение научного сообщества все больше расположено в пользу гипотезы А2.

За пределами Австралии успехи «А2М» более скромные. Некоторые сложности были связаны с неудачными кадровыми решениями или не слишком удачным подбором партнеров в Великобритании, США и Китае. Все же теперь положение компании на внешних рынках стабилизируется. В Великобритании молоко А2 доступно как «специализированный продукт» более чем в 1000 супермаркетах. В США оно широко распространено в Калифорнии, но доступно и в розничных сетях других штатов. Публичность растет, и даже ко мне все чаще обращаются с просьбой об интервью представители крупных международных информационных агентств.

Но несмотря на достигнутые успехи, вопрос о молоке А2 все еще должен проникнуть в сознание потребителей в разных частях света, чему, возможно, противится крупная промышленность.

В течение последних 10 и более лет «дело А2» двигала вперед компания «А2М». Целью, конечно же, было извлечение выгоды. Компания стремилась защитить и упрочить свою позицию на рынке, применяя и регистрируя патенты в крупнейших западных странах. В целом эти патенты были эффективны в удерживании других компаний от попыток производства альтернативных продуктов А2. Однако два первоначальных патента, о которых я писал в главе 12, истекли. В зависимости от конкретной юрисдикции это произошло в разные сроки – в конце 2015 г. и в первой половине 2016 г.

По определению, сфера, до недавнего времени подпадавшая под эти теперь истекшие патенты, более не входит в область патентного права. Тем не менее «А2М» зарегистрировала ряд новых патентов,

которые, как утверждает компания, предотвращают конкуренцию со стороны других компаний.

Я не разделяю взгляды «А2М» на вопросы интеллектуальной собственности. Я признаю право компании на торговые марки, особенно на строчную букву в названии «a2». Но я уверен: ничто не остановит стремление человека разводить быков и коров, обладающих двойной копией гена А2. Такие стада можно именовать «стадами А2» или «А2А2», чтобы показать, что в молоке этих коров не содержится бета-казеин А1. Вопрос о защищенности наименования «Молоко А2» (с прописной А) должен решаться в суде.

Любопытная история относится к 2014 г., когда «Лайон», крупная австралийская компания, которая специализируется на производстве алкогольных напитков и молочных продуктов, стала наносить на этикетки выпускаемого ею молока слова о том, что молоко «Пура» и «Дэйри фармерз» содержит «белок А2». Однако это молоко, по очевидной причине, не равнозначно «молоку А2», так как в нем содержится значительное количество бета-казеина А1.

«А2М» ответила антирекламой:

«Вам вряд ли захочется иметь лающую кошку или мычащую лошадь.

Так что вам вряд ли захочется купить молоко А2, содержащее белок А1.

Молоко “Пура” — это кошка, которая лает».

Одним из следствий защитной позиции «А2М» в отношении так называемого «молока А2» стала поляризация дебатов. Это также означает, что государственные исследовательские организации во многих странах неохотно финансируют исследования, учитывая мнение о том, что выгоду из них будут извлекать частные компании. Следовательно, большую часть исследований финансировала сама «А2М», и это обстоятельство само по себе вкладывало оружие в руки оппонентов и критиков.

Хотя вопросы патентов и торговых марок имеют первостепенное значение в ряде стран, во многих других странах сама концепция патентов и торговых марок не настолько укоренена. Одна из таких стран — Россия.

Похоже, что к грядущей «революции А2» основательно подготовились международные компании по продаже и маркетингу бычьего сыворотки. Они без лишнего шума провели тестирование всех своих быков

Глава 14. Развитие отрасли

на предмет статуса A1 и A2 и в настоящее время готовы предоставить соответствующую информацию заинтересованным клиентам.

Я вкратце вернусь к вопросам развития молочной отрасли в заключительной главе книги. Важно обсудить эти вопросы, поскольку они раскрывают контекст, в котором развивалась наука, и объясняют, почему так сложно донести до общественности сведения о неблагоприятных последствиях употребления бета-казеина A1. Они также имеют отношение к тому, какой оборот события примут в будущем. Теперь настало время сосредоточиться на глубинных процессах, происходивших в науке со времени первого издания моей книги в 2007 году.

Глава 15

Свидетельства из России

В июле 2009 г. в международном журнале «Пептиды» была опубликована статья российских ученых Наталии Кост, Олега Соколова и десяти их соавторов. Статья называлась: «Бета-казоморфины-7 у младенцев с разным типом вскармливания и разным уровнем психомоторного развития» [88]. Шестеро из авторов, включая Кост и Соколова, были на время публикации сотрудниками Научного центра психического здоровья Российской академии медицинских наук. Остальные шесть авторов состояли в штате других московских научных центров, включая Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова. Финансирование исследования осуществлял Российский фонд фундаментальных исследований.

Статья Кост и соавторов адресована ученым и сложна для восприятия. Даже специалистам необходимо читать статью с вниманием, чтобы верно истолковывать данные. Однако на тех из нас, кто давно следит за дебатами о бета-казеинах A1 и A2 и кто готов потратить время на внимательное чтение, результаты Кост произвели огромное впечатление.

Исследования проводились с участием детей в возрасте 1–10 мес, которых собирались выписывать из Измайловской детской городской клинической больницы в Москве после выздоровления от инфекций дыхательных путей. Из 90 младенцев 37 были на грудном вскармливании, а 53 получали смеси детского питания.

Кост и ее соавторы стремились определить уровень психомоторного развития этих младенцев. Исследование подразумевало измерение связей между головным мозгом и мышцами. Собственно, тесты состояли не в измерении развития самих мышц, хотя авторы определяли и мышечный тонус участников, но в изучении механизмов контроля. Из 37 младенцев, получавших грудное вскармливание, только у одного наблюдалась задержка в психомоторном развитии, тогда как среди 53 младенцев, получавших смеси детского питания, задержки психомоторного развития наблюдались у 16 детей.

По-видимому, сам по себе этот результат должен служить убедительным доказательством того, что для ребенка «грудь — лучше», но специалисты отмечают возможное присутствие искажающих результаты факторов, таких как образование и социально-экономическое положение матерей. Возможно, матери, кормившие грудью, также проводили больше времени со своими младенцами? Соответственно, следует соблюдать осторожность при вынесении любых суждений из этих начальных результатов, особенно в отсутствие дополнительных доказательств.

Кост и ее коллеги, наверное, были хорошо осведомлены о предшествующих работах, в которых раскрывались связи между БКМ7 и неврологическими заболеваниями, включая работу Роберта Кейда и его коллег из Флоридского университета (труды Кейда и его коллег подробно обсуждаются в главе 8). Российские ученые также писали о связях между БКМ7 и состоянием нервной системы, но те из нас, кто живет в англоязычных странах, не знали об их исследованиях. Однако Кост и ее группа знали об исследованиях на Западе и, таким образом, стремились проверить ряд идей коллег и собственных гипотез. Они кропотливо разрабатывали методы для определения БКМ7 в крови — этого до них не делал никто.

Здесь я должен отвлечься на мгновение, чтобы напомнить читателям о существовании двух форм БКМ7: животного (из молока коров) и человеческого. Человеческая форма выделяется, главным образом, на ранних стадиях кормления грудью; высказывалось предположение, что это — одно из звеньев в цепи, связывающей мать и ребенка. Две из семи аминокислот в последовательности человеческого БКМ7 отличают его от коровьего БКМ7; человеческий пептид проявляется по-другому, и все же он — опиоид и поэтому связывается со специфическими опиоидными рецепторами. Таким образом, Кост и ее группа разработали, по существу, два автономных теста, один — для животного (коровьего), а второй — для человеческого БКМ7.

Исследователи провели успешные анализы по определению уровня человеческого БКМ7 у детей на грудном вскармливании и коровьего БКМ7 у детей, получавших смеси детского питания. Указанное обстоятельство само по себе примечательно, если учесть, что менее чем за год до публикации статьи ЕАБПП высокомерно заявляло, что проникновение БКМ7 в кровотоки маловероятно.

Сравнив данные по психомоторному развитию младенцев относительно человеческого и животного БКМ7, Кост и ее группа получили ошеломляющие результаты. Стало очевидно, что человеческий

БКМ7 — это «хороший пептид» (мой термин), и среди младенцев на грудном вскармливании у детей с относительно высоким уровнем пептида наблюдалось более высокое психомоторное развитие. Однако среди младенцев, получавших смеси детского питания, нормальное развитие наблюдалось у тех младенцев, у которых БКМ7 между приемами пищи в существенной степени усваивался или выводился. Напротив, у младенцев с относительно медленным развитием в крови сохранялся более высокий уровень БКМ7 к следующему приему пищи. Таким образом, статья из России, которая для нас в англоязычных странах оказалась совершенно неожиданной, осветила два ключевых вопроса. Во-первых, стало ясно, что БКМ7 действительно всасывается из кишечника в кровь, и это стало на тот момент ключевым аргументом в отчете ЕАБПП. Во-вторых, те младенцы, у которых БКМ7 не усваивался или не выводился достаточно быстро, страдали от задержек в развитии.

Как и большинству научных изысканий, этому исследованию Кост присуща известная ограниченность. Для некоторых младенцев данные по БКМ7 после приема пищи не были получены, т.к. матери отказывались давать разрешение на анализ крови. Тем не менее на основе полученных данных авторы смогли сообщить о статистической значимости результатов и, следовательно, о том, что результаты вряд ли были вызваны случайными вариациями. Кроме того, ввиду того, что данные носят эпидемиологический характер, а не получены на основе двойного слепого клинического исследования, невозможно, строго теоретически, утверждать, что задержки психомоторного развития были «вызваны» повышением уровня БКМ7. С точки зрения чистой статистики, причинная обусловленность, возможно, также имеет обратную направленность, т.е. задержка в развитии может «обуславливать» высокий уровень БКМ7. Однако биохимия, логика и здравый смысл указывают, что причинную связь со всей определенностью нужно искать в другом направлении.

Кроме того, в статье ничего не говорилось о возможных причинах, по которым уровень БКМ7 остается высоким у одних и снижается у других детей. Ответ на этот вопрос дан ниже.

В статье не упоминались взаимоотношения между бета-казеинами А1 и А2. Предположительно, авторы не знали, что БКМ7 высвобождается только из варианта А1. Подобная неосведомленность не должна казаться удивительной, учитывая высокую степень специализации в современной науке. При этом авторы знали, что коровий БКМ7 высвобождается из молочных смесей для детского питания, которыми матери в России кормят своих детей, и что пептид оказывает влияние

на их психомоторное развитие. Соответственно, в этом состоял основной вывод статьи.

При обычном ходе вещей статья Кост и соавторов вскоре погрузилась бы в забвение. Флагманы молочной промышленности, несомненно, не собирались поддерживать содержащееся в ней сообщение. Тогда как в распоряжении группы российских исследователей не было информационной машины, способной привлечь внимание широкой аудитории. В любом случае среди профессионалов здравоохранения крепко укоренено мнение, что для младенцев «грудь — лучше», несмотря на недостаточное понимание основных причин этого.

Однако некоторые авторы осознали, что речь идет о новаторском исследовании, имеющем огромное значение, о вопросе большой важности с точки зрения споров о бета-казеинах А1 и А2. Было очевидно, что в исследовании источником БКМ7 послужил бета-казеин А1. Соответственно, в начале 2010 г. я написал на своем сайте статью под заголовком: «Русское открытие проливает свет на тайны БКМ7».

Ввиду распространения новости о российском исследовании «Дэйри Австралия» сочла необходимым ответить на сообщения в прессе: представители компании, заняв круговую оборону, подчеркнули важность ранее опубликованного и содержащего множество ошибок отчета ЕАБПП, в котором производилась попытка принизить значение проблемы молока А1. Подобные заявления делались несмотря на то, что в статье Кост было опровергнуто фундаментальное положение отчета ЕАБПП о том, что БКМ7 не проникает в кровоток. НЗУКПП заявило, что российское исследование отражено лишь в одной публикации (что правда), и что его результаты нуждаются в подтверждении (это также разумно). Но при этом не было сказано ни слова о желательности таких подтверждающих исследований.

Так, хотя статья Кост и ее коллег оказалась на периферии внимания широкой общественности, к 2016 г. ее процитировали в 57 научных статьях, так что сегодня об исследовании знают многие ученые.

В 2010 г. я написал в статье на собственном сайте⁵⁸:

«В будущем, при изучении саги бета-казеина А1 и “молочного дьявола”, статья Кост и соавторов будет, вероятно, восприниматься как величайшее достижение за эти пять лет. Дело не только в самих результатах, но и в том, что русские открыли новый путь, которым теперь могут следовать другие ученые. Например, дверь

⁵⁸ URL: <https://keithwoodford.wordpress.com/2010/02/20/russian-breakthrough-unravels-bcm7-mysteries>

в новую область исследований открывает осознание, что значимо не только усвоение БКМ7, но и способность конкретного организма к быстрому метаболизму и выведению “дьявола”».

В 2014 г. доктор Соколов и доктор Кост опубликовали еще одну статью в англоязычном журнале «Пептиды» (первым автором значится доктор Соколов; соавторами выступили еще десять ученых). Статья называлась: «Повышенный уровень БКМ-7-иммунореактивного материала в моче детей с аутизмом» [96].

Читатель вспомнит, что тема аутизма подробно обсуждалась в главе 8. Согласно ключевому сообщению в главе 8 данные в отношении связи аутизма с казеинами и БКМ7 противоречивы. Поистине, противоречиво почти все, что связано с аутизмом! Соответственно, в конце главы, предоставив свидетельства, которыми мы располагаем, я сказал, что читатели должны решить для себя, в какой мере убедительны сделанные выводы. Я также отметил, что следует различать два разных вопроса: гипотезу о БКМ7 как о причине развития *синдрома* и гипотезу о БКМ7 как о факторе, усугубляющем *симптомы* аутизма.

В статье Соколова, Кост и соавторов рассматриваются оба эти вопроса, хотя и не строго в этих терминах. В качестве отправной точки авторы принимают факт, что БКМ7 прикрепляется не только к опиоидным, но и к серотониновым рецепторам. Исследования взаимодействия с серотониновыми рецепторами проводились под руководством доктора Соколова, и их результаты опубликованы [97], в том числе на английском языке, но, пожалуй, не получили внимания, которого заслуживали, со стороны англоязычных ученых. Российские исследователи, разумеется, знали о роли серотониновых рецепторов в развитии центральной нервной системы. Кроме того, в собственных предыдущих исследованиях они выявили, что БКМ7 проникает в кровотоки младенцев, также как они, вероятно, располагали информацией из трудов Кейда и его группы (см. главу 8), что, проникнув в кровоток, БКМ7 преодолевает ГЭБ. Российские ученые были также заинтересованы в исследованиях аутизма. Таким образом, были заложены основания для исследования вопроса о проникновении БКМ7 в кровотоки у детей, в конкретном случае — у детей в возрасте 4–8 лет.

Подход, который приняли российские ученые, можно назвать опосредованным, поскольку они решили измерять содержание БКМ7 в моче, а не в крови. Впрочем, здесь присутствует логика; кровь представляет собой сложную среду, и отдельные пептиды легче выделить в моче. Конечно, если БКМ7 содержался в моче, то он мог попасть в мочу только через кровь.

В исследовании российских ученых приняли участие три группы детей: 5 детей с синдромом Каннера (классическая форма аутизма, при которой у пациентов наблюдается дефицит коммуникативных способностей и неспособность к обучению), 5 детей с синдромом Аспергера (лица со сниженными навыками социального взаимодействия, но в остальном нормальные и нередко одаренные) и 10 здоровых детей.

Результаты оказались вполне однозначными. У детей во всех трех группах в моче был обнаружен БКМ7, но у детей с синдромом Аспергера уровень пептида был выше, чем у здоровых детей, а у детей с синдромом Каннера — выше, чем у детей с синдромом Аспергера. Более того, у детей с аутизмом (обе группы) наблюдалась связь между уровнем выделенного с мочой БКМ7 и выраженностью симптомов аутизма. Учитывая статистическую значимость исследования, несмотря на небольшое число участников, разумно сделать вывод о неслучайном характере результатов.

Учитывая неутрачивающие споры вокруг аутизма и причин его развития, описанное исследование само по себе не следует считать окончательным. Однако оно показательно. Авторы, вероятно, подразумевали это, заявив, что «главная цель настоящего исследования состояла в том, чтобы продемонстрировать, что казоморфины со всей определенностью обнаруживаются в моче. Будущие исследования с большей выборкой прояснят различия, наблюдаемые между группами пациентов с синдромом Каннера и синдромом Аспергера».

В 2014 г., сразу после публикации статьи, я написал на своем сайте⁵⁹:

«Лично для меня указанная статья обладает важным доказательным значением. В ней показано, что у детей, больных аутизмом, также как у детей без аутизма, молекула БКМ7 проникает из кишечника в кровоток, причем БКМ7, который не был расщеплен в крови и тканях, в конце концов выводится с мочой».

Я глубоко в этом убежден. Ключевая важность исследования состоит в опровержении позиции ЕАБПП о всасывании БКМ7 в кровоток. Если в первой из упомянутых статей российских ученых это показано для младенцев, то в последней результаты получены для детей в возрасте 4–8 лет.

Поразмыслив, я пришел к выводу, что в статье на моем сайте я пропустил еще одно важное достоинство этой статьи. Речь идет о выводах

⁵⁹ URL: <https://keithwoodford.wordpress.com/2014/08/11/bovine-beta-casomorphin-7-bcm7-in-urine>

авторов относительно серотонинергической системы. В то время как в англоязычном мире мы сосредоточились на опиоидных эффектах БКМ7, российские ученые обратили наше внимание на неврологические механизмы, связанные с серотонином и серотонинергической системой. Ясно, что для полного понимания опиоидных характеристик БКМ7 нам еще многое предстоит узнать — это длительное научное путешествие. Но лет через 20, поверьте, мы оглянемся и признаем, что именно эти российские ученые заложили важные основы нашего понимания дополнительных неврологических эффектов БКМ7, которые имеют неопиоидную природу, но связаны с так называемыми рецепторами серотонина 5HT₂.

Завершая повествование об исследованиях Кост и Соколова, важно подчеркнуть, что путь науки не бывает прямым. Все ученые развивают собственные исследования на основе работ коллег. В мире информационных технологий взаимодействие между учеными, ведущими исследования в разных странах, заметно упростилось, но установление связей между независимыми группами в смежных областях все еще затруднено.

Рассматривая достижения российских ученых, следует упомянуть о связи открытий, сделанных в России, с исследованиями, проводящимися в Польше. Кстати, российские и польские ученые ссылаются друг на друга в своих статьях. Здесь, в частности, мне хотелось бы рассмотреть одну работу, опубликованную в апреле 2011 г. в журнале «Нейропептиды» [102]. Автор-корреспондент статьи — доктор Елизавета Костыра.

Польское исследование посвящено изучению младенцев, переживших угрожающее жизни апноэ (задержку или остановку дыхания), которых родителям и/или врачам удалось спасти. Образцы крови этих детей сравнивали с результатами анализа крови здоровых младенцев. Основные выводы заключались в том, что у детей «с повышенным риском» уровень коровьего БКМ7 в крови был в 3 раза выше, чем у здоровых детей. Из предшествующих экспериментов на животных моделях было известно, что БКМ7 выступает ингибитором дыхания, но в указанной работе содержались первые прямые доказательства относительно человека. Результаты были статистически значимы при $p < 0,001$, т.е. вероятность получения ложного заключения, подобного этому, из-за случайных факторов была менее, чем 1 на 1000.

Любопытно, что у детей, входящих в группу риска, уровень фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП4) был на 42% ниже, чем у здо-

ровых младенцев. ДПП4 – это единственный фермент, способный отсечь два первых аминокислотных остатка в цепи БКМ7, причем именно эти аминокислоты существенны с точки зрения опиоидных свойств. Этот результат также обладал статистической значимостью $p < 0,001$, т.е. вероятность получения результата случайным образом исключительно мала.

Эти результаты тем более интригуют, если учесть, что у здоровых детей вариации в уровне БКМ7 были положительно связаны с активностью ДПП4. Другими словами, у здоровых детей в организме естественно увеличивается активность ДПП4 при высоком уровне БКМ7. Но у детей младшего возраста, подверженных риску, уровень ДПП4 был, фактически, намного ниже. Это свидетельствует о том, что у детей, подверженных риску, наблюдается дефицит способности быстро реагировать на повышенный уровень БКМ7, в частности, производить достаточное количество единственного фермента, который может его расщеплять.

В статье доктора Костыры содержатся и другие интересные и потенциально важные идеи. В течение исследования младенцы получали три вида питания, которые определяли их матери. Не удивительно, что у тех младенцев, которые получали детские смеси с высоким содержанием казеина, обнаруживался значительно более высокий уровень БКМ7, чем у тех, которые получали детскую смесь преимущественно (но не исключительно) на основе сыворотки. Этого следовало ожидать, учитывая, что БКМ7 высвобождается только из казеина, но не из сыворотки. Однако несколько интригующим могло показаться то обстоятельство, что у детей в возрасте 1–4 мес, которые, судя по всему, были исключительно на грудном вскармливании, в крови также обнаруживался БКМ7 из коровьего молока. Как это могло произойти?

Польские исследователи и другие ученые уже довольно давно исследуют вопрос о том, каким образом фрагменты белка (в частности, но не только коровий БКМ7) могут попасть из желудка матери в грудное молоко. Возможно, БКМ7 переносится через кровь, но нельзя исключать и того, что он может попасть в молоко и другими путями, включая лимфатическую систему. Это повышает вероятность того, что БКМ7 – проблема не только для младенцев, получающих питательные смеси, но и для детей на грудном вскармливании. Быть может, для того, чтобы организм кормящей матери был свободен от коровьего БКМ7, ей необходимо употреблять коровье молоко, которое не содержит бета-казеин А1?

Исследование апноэ, проведенное польской группой ученых во главе с Костырой, вполне согласуется с российскими исследованиями под руководством Кост, которые обсуждались ранее в этой главе. В труде Кост показано, что у детей с задержкой психомоторного развития не только обнаруживается высокий уровень БКМ7 в крови по сравнению с младенцами, у которых темпы развития нормальные, но у них также снижена способность метаболизировать или выводить БКМ7 между приемами пищи. Кост и ее команда не рассматривают механизмы этих процессов, но очевидная гипотеза состоит в недостатке производства ДПП4, а также в неспособности повышать уровень ДПП4 в ответ на высокий БКМ7. Так что статья Костыры, в которой подтверждается, что у некоторых детей снижена способность продуцировать и повышать уровень ДПП4, дает весьма логичное объяснение вышеприведенным данным.

Таким образом, в этой главе показано, что БКМ7 из коровьего молока связан как с неврологическими, так и с респираторными заболеваниями у младенцев, а также с неврологическими расстройствами у детей. Данные, по существу, относятся к эпидемиологии и основаны на статистически значимых ассоциациях, а не на двойных слепых клинических исследованиях. Те представители молочной промышленности, которые воспринимают подобные результаты как угрозу, немедленно заявляют об отсутствии данных рандомизированных клинических исследований, зная, что по этическим соображениям они никогда не будут проводиться. Поэтому они продолжают утверждать, что «доказательств нет». В конечном счете, анализируя доступные свидетельства, потребители сами должны принять решение, сколько еще дыма потребуется для того, чтобы убедиться в наличии пожара.

Глава 16

Непереносимость молока

В 2007 г. в первом издании «Дьявола в молоке» я, пожалуй, не уделил вопросам непереносимости молока достаточно внимания. Я знал о важности этой проблемы, т.к. множество корреспондентов сообщали мне о том, что переваривают молоко А2 и не переносят «обычное» молоко. Учитывая большое число лиц, сообщавших мне об этом, сомнений в достоверности информации у меня не возникало. Кроме того, я знал, что БКМ7 из бета-казеина А1 почти наверное замедляет прохождение пищи через пищеварительную систему вследствие его воздействия на контролирующую перистальтику рецепторы мю-опиоидов, и это ведет к целому каскаду неблагоприятных событий и (или) реакций, по-разному проявляющихся у разных людей, начиная от вздутия, скопления газов и до запоров, а в некоторых случаях и до диареи. Я также предположил, что бета-казеин А1 усугубляет проблемы непереносимости лактозы у лиц с дефицитом фермента лактазы. Объяснение заключается в том, что задержка транспорта через пищеварительную систему приводит к усилению ферментации лактозы. Но сомневающимся невозможно убедить исключительно логикой и наблюдениями. Именно поэтому я не стал тогда настаивать на своих выводах.

Я также осознавал, что проще выявить роль бета-казеина А1 и БКМ7 в развитии непереносимости молока, чем определить воздействие бета-казеина А1 на развитие ССЗ и диабета 1-го типа. Это связано с тем, что непереносимость можно выявить за короткий промежуток времени и сделать ее предметом клинического исследования. Напротив, заболевания, развивающиеся за долгие годы, практически неподвластны изучению в рамках клинических исследований.

Теперь, 9 лет спустя, история о непереносимости молока становится научно обоснованной. В связи с этим мы рассмотрим ряд статей, которые, на мой взгляд, обладают ключевым значением с точки зрения исследования непереносимости.

Во-первых, необходимо упомянуть ряд принципиально важных научных работ, начиная с публикации итальянца Ивано де Нони, который провел лабораторные исследования выделения БКМ7 из раз-

личных молочных продуктов. Работы де Нони были опубликована в 2008 и 2010 гг. в «Журнале химии пищевых продуктов» [110, 111]. Де Нони продемонстрировал, что под воздействием желудочно-кишечных ферментов, при отсутствии патологий пищеварения, БКМ7 выделяется только из бета-казеина А1, но не из бета-казеина А2. Он также обнаружил, что объемы выделяющегося БКМ7 схожи в случае молока, сыра, мороженого и смесей детского питания.

Описанные выводы важны не только в свете самого открытия, но и по причине того, кто его совершил. Де Нони фактически принадлежал к когорте «ортодоксальных» ученых и числился первым в списке авторов отчета ЕАБПП, в котором выражалось явное пренебрежение таким фактором риска для здоровья, как бета-казеин А1. Мне ничего не известно о личном мнении Нони по этому поводу, но если учесть, что отчет опубликован за авторством 8 человек, то разнообразие мнений исключать нельзя. А ключевой аспект здесь в том, что именно собственное исследование Нони по выделению БКМ7 из бета-казеина А1 (а не из бета-казеина А2) послужило основой для столь определенного вывода о выделении пептида из молока и перевело отчет из разряда догадок в область установившейся науки. Так был заложен один из важных кирпичиков доказательной базы.

Другая важная статья вышла в свет в 2013 г. Исследование было проведено французскими учеными во главе с доктором Рашель Бутру. Группа исследовала высвобождение пептидов из молока при переваривании. Участники исследования пили молоко, а затем из желудка и кишечника аспирировалось переваренное содержимое. Авторы ничего не знали о различиях между бета-казеинами А1 и А2, и поэтому не тестируют молоко на эти два белка. Но по результатам проведенного анализа, с учетом обнаруженных пептидов, мы знаем, что исследовалась смесь А1 и А2. В пищеварительной среде исследователи обнаружили значительное содержание БКМ7, достаточное, по их словам, для оказания фармакологического воздействия, а БКМ7, как мы уже знаем, может выделяться только из бета-казеина А1.

Важно, что статья Р. Бутру опубликована в «Американском журнале клинического питания» [106]. Это очень влиятельный журнал, предназначенный широкой научной общественности. По идее, каждую статью следует оценивать по ее достоинствам, но на практике, для привлечения внимания, существенно издание, в котором статья опубликована.

Итак, к 2013 г. в «Журнале химии пищевых продуктов» были опубликованы две статьи, подтверждающие разнообразие молочных про-

дуктов, из которых выделяется БКМ7, а в «Американском журнале клинического питания» была опубликована статья, продемонстрировавшая, что объемы БКМ7, которые высвобождаются в кишечнике человека из молока, содержащего смесь А1 и А2, достаточны для оказания фармакологического воздействия.

Первое исследование на животных, в котором непосредственно сравнивалось воздействие бета-казеинов А1 и А2 на пищеварение, было проведено в Индии, а результаты опубликованы в «Европейском журнале питания» [132]. Ведущим автором был доктор Мохаммед Раис уль-Хак. В данном исследовании четыре группы мышей получали обычную для грызунов пищу, но с добавлением, соответственно, бета-казеина А1, бета-казеина А2, смеси А1/А2 или физиологического раствора (в контрольной группе). Вес пищевых добавок составлял 85 мг.

В этом исследовании Раис уль-Хак и соавторы получили статистически значимые различия для 11 показателей пищеварительной функции, в том числе для ряда маркеров воспаления, различных антител и иммунорегулирующих факторов. Здесь, для краткости, я рассмотрю только два из них: кишечинальную миелопероксидазу (МПО) и интерлейкин-4 (ИЛ-4). Но важны и остальные соединения, среди которых моноцитарный хемотаксический белок-1, IgE, IgG, IgG1, IgG2a, IgA, толл-подобные рецепторы-2 и -4.

МПО – это фермент, который содержится в нейтрофилах, представляющих собой тип лейкоцитов. МПО общепризнан как классический маркер воспаления. Из рис. 7, воспроизведенного из статьи Раиса уль-Хака, очевидно, что при отсутствии разницы между контрольной группой и группой А2А2 уровень МПО для групп А1А2 и А1А1 существенно выше. Общий символ «а» для контрольной группы и группы А2А2 указывает на то, что все кажущиеся различия между этими группами статистически незначительны. Однако, поскольку для других групп избраны иные символы, следует заключить, что уровень МПО для групп А1А2 и А1А1 содержит статистически значимые отличия как от других групп, так и друг от друга. Черточка над столбцом каждой группы называется «планкой погрешности» и обеспечивает визуальную индикацию степени достоверности, свидетельствующей о реальности и воспроизводимости явных различий. В тексте статьи сообщается:

«Питание в группах с бета-казеином А1А1 и А1А2 увеличивало активность МПО в кишечнике мышей ($p < 0,01$), соответственно, на 204,20% и 43,54%, по сравнению с животными в контрольной группе».

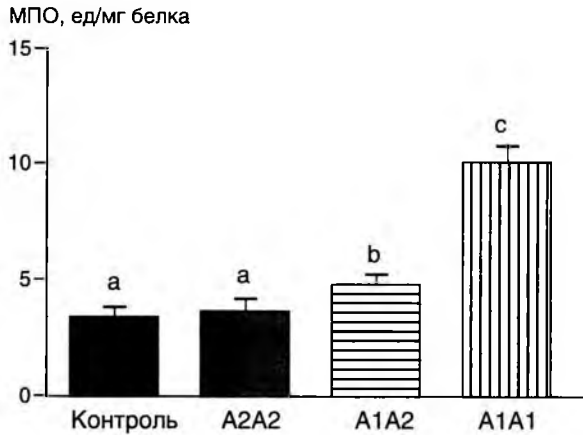


Рис. 7. Уровень интестинальной МПО в группах мышей, получавших пищу с добавлением физиологического раствора (контроль), бета-казеина А1, бета-казеина А2, смеси А1/А2 [132].

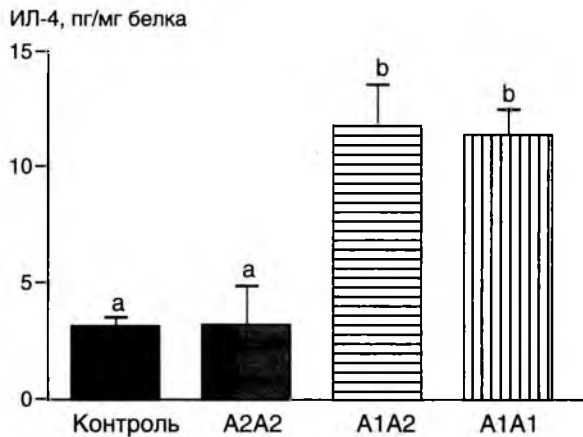


Рис. 8. Уровень ИЛ-4 в группах мышей, получавших пищу с добавлением физиологического раствора (контроль), бета-казеина А1, бета-казеина А2, смеси А1/А2 [132].

Перейдем к рассмотрению ИЛ-4 – сигнальной молекулы, которая ведет к развитию Т-клеток определенного типа, называемых клетками Th2. Рост производства Th2 означает иммунный ответ, т.е. реакцию организма на чужеродное вещество. Чрезмерное производство ИЛ-4 связано также с некоторыми видами аллергических реакций, включая экзему, астму и уртикарию (крапивницу).

Данные рис. 8 свидетельствуют об отсутствии различий в производстве ИЛ-4 между контрольной группой и группой А2А2 (обеим

группам присвоен символ «а»). При этом значения для групп А1А1 и А1А2 существенно выше. В тексте статьи сообщается:

«В данном исследовании выявлено увеличение ($p < 0,01$) уровня ИЛ-4 в содержимом кишечника мышей при потреблении бета-казеина в группах А1А1 и А1А2, соответственно, на 266,12% и 277,41%, по сравнению с мышами из контрольной группы».

Данные, указанные в процентах, могут ввести в замешательство. Увеличение на 266% означает, что показатель возрос в 3,66 раза.

Конечно, результаты исследований на мышах не доказывают, что те же процессы протекают в организме человека, но подтверждают, что по крайней мере у мышей наличествуют важные различия в пищеварительном и аутоиммунном ответе на бета-казеины А1 и А2. Поэтому этот шаг очень важен для дальнейших исследований.

Еще одно важное исследование на грызунах было проведено в «Агрисерч», Новозеландском полугосударственном научно-исследовательском институте. Я буду называть это исследование «Агратс». Оно финансировалось в равных долях «А2М» и правительством Новой Зеландии. Большое значение имеет сам факт одобрения и государственного финансирования указанного исследования. Исследовательская работа была проведена раньше, чем опыты уль-Хака, но результаты были опубликованы позже, поэтому я рассматриваю исследования именно в такой последовательности. Я сам вошел в число пяти авторов статьи.

Статья об исследовании «Агратс» была опубликована в 2014 г. в «Международном научном журнале о пищевых продуктах и питании» 105]. В отличие от исследования Раиса уль-Хака, во время которого мыши получали обычный корм с добавлением бета-казеина А1 или А2, в данном исследовании рацион крыс на 40% состоял из молока с бета-казеином типа А1 или А2.

Первый аналитический вывод по результатам данного исследования состоял в том, что бета-казеин А1 замедляет прохождение пищи через пищеварительную систему крыс по сравнению с бета-казеином А2. Кроме того, было продемонстрировано, что описанный эффект носит опиоидный характер, и его можно нейтрализовать посредством опиоидного антагониста налоксона. Именно такой результат мы ожидали получить — приятно, когда предположения подтверждаются статистически значимым результатом.

Второй вывод исследования «Агратс» заключался в том, что молоко, потребляемое крысами и содержащее бета-казеин А1, увеличивает

уровень маркера МПО в толстой кишке. Такие данные соответствуют и служат подтверждением ранее опубликованной работы Раиса уль-Хака.

Третьим важным аспектом исследования «АгРатс» стало то, что продуцирование ДПП4 в тощей кишке увеличивалось на 44% в случаях, когда крысы получали питание с бета-казеином А1. О важности ДПП4 говорилось в предыдущей главе — это единственный известный пищеварительный фермент, способный расщеплять БКМ7.

Нам до сих пор не все известно об истинном назначении описанной регуляции за исключением того, что речь идет, вероятно, о реакции организма, направленной на нейтрализацию воздействия БКМ7. При этом мы знаем, что ДПП4 дезактивирует инкретиновые гормоны, и это очень важно для регулирования уровня инсулина. В этой связи заметим, что современные лекарственные препараты для терапии диабета 2-го типа, так называемые «глиптины», действуют как ингибиторы ДПП4. На этом основании можно выдвинуть интересную гипотезу о связи бета-казеина А1 с диабетом 2-го типа.

Меня часто спрашивают, почему с тех пор, как в 1990-е годы впервые заговорили о проблеме А1 и А2, не было проведено ни одного клинического исследования, в котором напрямую бы сравнивались бета-казеины А1 и А2. Ответ заключается в том, что получение разрешения и финансирование таких исследований представляет собой очень сложную процедуру. Комиссии по этике, как правило, предпочитают сначала проводить исследования на животных. Такого же мнения придерживаются финансирующие организации, учитывая, особенно, чрезвычайную дороговизну клинических исследований.

Первые клинические исследования, целью которых было изучение непереносимости у человека, были проведены в Университете Кертина в Западной Австралии. Результаты опубликованы в «Европейском журнале лечебного питания» [116]; я был одним из четырех соавторов статьи. В статье мы упомянули о «предварительном характере» исследования, и это означало не что иное, как наличие у нас гипотез, требующих проверки, а также отсутствие ясного понимания в отношении числа участников, необходимого для получения статистически значимых результатов. Определенную сложность представлял собой сбор данных относительно состояния пищеварительной системы участников.

Статья в «Европейском журнале лечебного питания» стала примером так называемого «перекрестного исследования», в ходе которого все участники в течение 2 нед получали молоко, содержащее либо бета-казеин А1, либо бета-казеин А2, а затем следовал двухнедельный

период без употребления молока (период «отмывки»), после чего в течение еще 2 нед участники употребляли молоко, содержащее бета-казеин другого типа. Участники не знали, какое молоко они пьют в конкретный период – так называемый принцип «слепого исследования». Преимущество исследования перекрестного типа состоит в том, что из него исключается фактор случайных вариаций и предвзятости, а также повышается вероятность получения статистически достоверных результатов при относительно небольших размерах выборки.

Первоначальный замысел состоял в том, что участниками исследования станут лица с умеренной непереносимостью молока, но это оказалось неосуществимым. В рамках протокола изначально предусматривалось, что участники будут употреблять до 750 мл молока в день, но от этого отказалось бы большинство лиц, которые считают, что у них непереносимость молока. В итоге к исследованию был привлечен 41 участник, а полностью исследование прошли 36 из них. До начала исследования 8 участников считали, что у них непереносимость молока, а 28 не испытывали проблем с переносимостью молока.

Участникам исследования было предложено ежедневно оценивать консистенцию своих каловых масс с использованием так называемой Бристольской шкалы кала. После анализа собранных описанным образом результатов было обнаружено, что стул был более жидким при употреблении молока А1 в сравнении с молоком А2, и что различия были статистически значимыми и, следовательно, вряд ли обусловлены случайностью.

Существует мнение, что результаты должны быть обратными. Если бета-казеин А1 замедляет транспорт пищи, то это должно приводить к запору. Но в таких рассуждениях игнорируют эффект воспаления. Мы считаем, что происходит следующее: воспаление приводит к увеличению содержания жидкости в стуле и, следовательно, к разжижению стула, а в некоторых случаях и к диарее. Самым важным для нас аспектом стало выявление различия, а также понимание, что такое различие обнаруживается у лиц, ранее не задумывавшихся о наличии у себя неблагоприятной реакции на молоко.

Я расскажу о другом исследовании, подтвердившем полученные нами результаты. Но прежде мне хотелось бы остановиться еще на некоторых деталях вышеописанного исследования. Мы обнаружили, в частности, что у лиц, находившихся на «стадии А1» (т.е. употреблявших молоко А1), возникала устойчивая корреляция ($p=0,001$) между уровнем боли и дискомфорта в желудке и последующим расслаблением кишечника, подтвердившая гипотезу об обусловленности различий в

состоянии стула провоспалительным эффектом. Подобная корреляция на «этапе А2» (при употреблении молока А2) не наблюдалась.

Публикация статьи привлекла к исследованию повышенный интерес со стороны средств массовой информации, особенно в Австралии, но зазвучали и многочисленные критические отзывы. Это не стало для нас неожиданностью. В основном критические замечания относились к слишком маленькому размеру выборки. Но такие критики не принимают во внимание высокую достоверность результатов перекрестного исследования. Кроме того, если бы численность участников была недостаточной, то нам не удалось бы получить статистически значимые результаты. Математическая статистика учитывает размер выборки.

Со временем указанное исследование будет рассматриваться как шаг вперед. Оно позволило сформировать платформу для дальнейших исследований, предусматривающих более масштабные анализы с использованием более совершенных технологий.

Второе клиническое исследование, проведенное для изучения пищеварительного эффекта, осуществлено в Шанхае под руководством ученых из Медицинской школы Фуданьского университета. Фуданьский университет признан одним из трех лучших китайских университетов. Статья была опубликована издательством «БиоМед Централ» в «Журнале питания» [117]. В исследованиях участвовали 45 человек, и все они считали, что страдают от умеренной непереносимости молока. В Китае большинство взрослых людей считают, что у них непереносимость молока, поэтому изучить такую группу было очень важно. Участники ежедневно употребляли по две порции молока объемом 250 мл, причем это было либо молоко из магазина, содержащее смесь бета-казеинов А1 и А2 (по оценкам, в соотношении 42:58), либо «чистое» молоко А2.

Основной новой технологией, использованной в указанном исследовании, стали эндоскопические капсулы, которые после проглатывания проходят через пищеварительную систему, делая снимки и собирая данные, передающиеся на устройство записи цифровых данных. Капсульный эндоскоп выводится через задний проход.

В ходе исследования были собраны огромные объемы данных, но для меня самым впечатляющим результатом стало то, что молоко с содержанием бета-казеина А1 замедляло прохождение всего объема пищи через ЖКТ в среднем на 6,3 ч (с 34 до 40 ч). Приведенные результаты имели очень высокий уровень статистической значимости ($p < 0,001$), что исключает вероятность случайного совпадения. Было также установлено, что каловые массы отличаются большей разжи-

женностью при употреблении бета-казеина А1 по сравнению с А2, что в точности согласуется с нашими результатами, полученными в Кертинском исследовании. Подтверждение предыдущих результатов – важный этап научного обоснования.

Результаты из Китая продемонстрировали также, что бета-казеин А1 вызывает воспаление, сопровождающееся увеличением числа ключевых провоспалительных маркеров в крови. Примечательно, что результаты свидетельствовали и о том, что на «этапе А1» время иммунной реакции у участников увеличивалось по сравнению с «этапом А2». Это согласуется с предыдущими свидетельствами в пользу тезиса, что БКМ7 проникает в головной мозг и может «затуманивать рассудок». Еще один результат связан с особенным профилем жирных кислот в каловых массах, что также может свидетельствовать о воспалительном процессе.

Полученные в Китае результаты не исчерпывают тему непереносимости. Дополнительные исследования для подтверждения этих результатов необходимо проводить не только в Китае, но и в других странах. Кроме того, потребуются исследования не только со взрослыми участниками, но и с младенцами и детьми. Такие исследования в настоящее время ведутся, и мне поступают сведения о некоторых весьма интересных результатах. Но пока результаты не опубликованы, нам всем следует запастись терпением. Существует также потребность в дополнительных исследованиях степени влияния пептида на время иммунной реакции, «затуманенность сознания» и профили жирных кислот в каловых массах. Объем неизученного только возрастает.

На данном этапе можно сказать, что все доказательства указывают в одном направлении. А именно, можно утверждать, что бета-казеин А1 оказывает влияние на систему пищеварения. К возникающим эффектам следует относить замедление транспорта пищи, что влечет за собой целый каскад событий, связанных со вздутием, болью в животе и метеоризмом, степень которых индивидуальна у разных людей, т.к. одни люди более восприимчивы к белку, чем другие. Очевидно также то, что многие из тех, которые ранее считали, что страдают от непереносимости молока по причине дефицита фермента лактазы и, следовательно, непереносимости лактозы, в действительности не переносят бета-казеин А1. А провоспалительные маркеры можно назвать «неопровержимыми уликами».

В настоящее время накоплены свидетельства в пользу тезиса, что бета-казеин А1 усугубляет проблемы непереносимости лактозы у многих людей, несмотря на то, что «молоко А2» содержит столько же

лактозы, сколько «молоко А1». Причина в том, что плохо усваиваемая лактоза проходит через более длительный период ферментации и, следовательно, вызывает неблагоприятные реакции перед выведением через кишечник. Я и мои коллеги писали об этих особых проблемах для здоровья в статье, написанной по заказу и опубликованной в 2015 г. в журнале «Питательные вещества» [125]. Заказ, поступивший от ведущего научного журнала, наглядно свидетельствует о том, что проблема бета-казеина становится в научной литературе общепризнанной, хотя полемика вокруг нее не утихает.

По моему мнению, изучение проблем непереносимости бета-казеина А1 в значительной степени представляет собой средство достижения цели. Ведь посредством краткосрочных клинических исследований легче всего изучить именно проблемы непереносимости и связанные с ними проблемы пищеварения. Поэтому есть надежда, что такие исследования со временем убедят представителей мировой молочной промышленности в необходимости перехода на поголовье крупного рогатого скота, молоко которого полностью свободно от бета-казеина А1. Тем самым отрасль поможет человеку справиться с целым рядом хронических нарушений здоровья, а это, в долгосрочной перспективе, не менее, если не более важно. Но это — тема следующей главы.

Глава 17

Хронические заболевания

Хронические заболевания развиваются на протяжении длительного времени, представляют собой существенную опасность для здоровья и часто необратимы. Читателю должно быть известно, что отправной точкой в научных спорах о сопоставлении бета-казеинов A1 и A2 послужили диабет 1-го типа и ССЗ. Однако позже внимание научного сообщества переместилось на пищеварительную систему, в основном из-за непосредственного отклика потребителей, а также из-за относительной простоты доказательной базы. Напротив, доказать причинность хронических заболеваний посредством двойных слепых клинических исследований крайне сложно или невозможно. Хронические заболевания прогрессируют в течение многих лет.

Поиск причин развития хронических заболеваний представляет собой самую большую проблему в науке о здоровье. Многие из хронических заболеваний обладают аутоиммунной природой. Диабет 1-го типа, безусловно, относится к этой категории, а теперь растет осознание того, что в эту категорию входят также ССЗ. Не подлежит сомнению, что высокое артериальное давление выступает важным фактором риска. Но что вызывает высокое артериальное давление?

На протяжении длительного времени считалось, что ССЗ вызывают насыщенные жиры. В недавнее время внимание научного и медицинского сообщества сместилось с потребления насыщенных жиров на избыточное потребление сахара и связанное с этим ожирение, метаболические заболевания и диабет 2-го типа. Однако существуют веские доказательства в пользу того, что, возможно, злодей скрывается в молоке.

В 2014 г. в «Британском медицинском журнале» была опубликована важная статья Карла Михаэльссона и его коллег из шведского Университета Упсалы: «Потребление молока и переломы у мужчин и женщин: когортные исследования» [24]. Основной акцент в статье сделан на данных Шведского маммографического исследования, в котором участвовали 61 439 женщин на протяжении в среднем 20,1 года (за это время скончалась 15 431 участница). У лиц, потреблявших более

3 стаканов молока в день, общий риск смерти был на 93% выше, чем у лиц, потреблявших более одного стакана. С точки зрения ССЗ риск был выше в 2,49 раза (выше на 149%), а с точки зрения рака — на 44%.

При анализе общей популяции в 61 439 человек общий риск смерти статистически возрастал на 15% за каждый дополнительный стакан молока в день.

Эти результаты вызвали серьезные разногласия, и неудивительно, что поставить исследование Михаэльссона под сомнение пытались различные группы ученых. Здесь, как и с любым типом эпидемиологического исследования, одно дело — это доказать ассоциации, в данном случае между молоком и смертностью, а другое дело — это доказать причинность. Можно предположить, что больные люди чаще пьют молоко. Однако данные показывают, что такие лица начали употреблять молоко в относительно больших количествах за много лет до смерти, без каких-либо очевидных признаков заболеваний на то время. Кроме того, Михаэльссон и его коллеги — признанные эксперты в указанном типе анализа, а их результаты статистически очень надежны, в значительной степени благодаря большому числу участников когортного исследования.

Михаэльссон и коллеги сообщили об аналогичных результатах в отношении мужчин, но с меньшим числом участников и в течение более короткого периода исследования. Среди мужчин, которые потребляли больше молока, также были обнаружены более высокие показатели смертности, но данный эффект в отношении мужчин был значительно ниже, чем у женщин. Михаэльссон и коллеги признают очевидные аномалии в разнице результатов между мужчинами и женщинами, но отмечают, что в когорте женщин, проходивших исследование в течение более короткого периода, эти результаты также оказались менее выраженными. Возможно, для получения стойкого эффекта требуется время.

Итак, в пору задаться вопросом: что в Швеции вызывает столь тревожную ситуацию, связанную с молоком?

Профессор Михаэльссон и его коллеги ничего не знали о проблеме A1 и A2 — я переписывался с Михаэльссоном по этому вопросу — и предположили в своей статье, что проблема заключается в физиологической неспособности шведов и, возможно, других этнических групп Северной Европы, переваривать галактозу. Галактоза выделяется при переваривании лактозы. Однако данных в поддержку данной гипотезы не существует. Она была просто выдвинута в качестве одного из возможных объяснений повышенной смертности.

В исследовании Михаэльссона есть еще один сегмент данных, который помогает сузить поиски причин. Группа Михаэльссона проверила одну из подгрупп в когорте по признакам окислительного стресса. Исследователи обнаружили положительную связь между потреблением молока и уровнем 8-iso-PGF2a в моче (маркер окислительного стресса) и ИЛ-6 в сыворотке (маркер воспаления). Поэтому необходимо со всей определенностью искать молекулу, которая относится к числу провоспалительных окислителей.

Свидетельства, которые я намереваюсь привести, указывают на высокую вероятность патогенной роли бета-казеина А1 и его производной БКМ7. Но прежде я позволю себе напомнить читателю о важных эпидемиологических данных, представленных в первой части книги, которые связывают бета-казеин А1 и БКМ7 с множеством аутоиммунных заболеваний и воспалительных состояний. Эти эпидемиологические данные представляют собой необычайно важную «улику».

Эпигенетика — это новая область науки, открывающая дверь к биологическим механизмам, лежащим в основе многих процессов в организме. Эпигенетика показывает нам, что немалая часть научных данных из тех, которые мы считали устоявшимися, подлежат пересмотру.

Со времени открытия Уотсоном и Криком двойной спирали ДНК в 1953 г. генетики руководствовались убеждением, что первичная ДНК внутри генов контролирует все процессы в организме. Гены передаются из поколения в поколение, причем каждый человек получает половину генов от матери и половину — от отца. Теория гласит, что после идентификации полного генома того или иного человека мы будем располагать полной «генетической схемой» для этого человека.

Научные свидетельства того, что действительность гораздо сложнее, начали появляться около 30 лет назад. Мир постепенно пришел к осознанию, что гены могут «включаться» и «выключаться» в силу ряда факторов, и что в некоторых случаях экспрессия гена может кодироваться через поколения. Изучение путей и причин «включения» и «выключения» генов факторами, которые не связаны с ДНК, в настоящее время называется эпигенетикой.

Ключевым механизмом активирующего или блокирующего воздействия на экспрессию генов представляется «метилирование». По существу, к ДНК прикрепляется химическая метка. Метилирование обладает ключевым значением для ряда заболеваний, включая рак и атеросклероз, а также для процессов старения. Нам еще многое предстоит узнать, но уже теперь ясно, что все факторы, влияющие на ме-

тилирование ДНК, увеличивая или уменьшая его, имеют последствия для здоровья человека.

Доктор Малав Триведи уже более 5 лет изучает эффекты метилирования бета-казеина А1, занимаясь исследованиями вначале в Бостоне, совместно со своим научным руководителем доктором Ричардом Детом, а в недавнее время – во Флориде. Его научные статьи, разумеется, адресованы специалистам. Соответственно, людям неосведомленным или даже ученым из других областей знания, которые не понимают язык эпигенетики, читать их нелегко. При этом его сообщения имеют фундаментальное значение и дают представление о многогранности эффектов бета-казеина А1 и БКМ7. Ясно, что БКМ7 включает и включает многие гены.

Триведи и его коллеги нашли убедительные доказательства того, что ключевой механизм, посредством которого БКМ7 включает и включает эти гены, связан со снижением поглощения аминокислоты цистеина, что, в свою очередь, уменьшает в организме количество глутатиона [9, 34]. Глутатион – это очень важный антиоксидант, обнаруживаемый во всех клетках. Наряду с этим Триведи обнаружил, что БКМ7 изменяет экспрессию различных генов, в том числе тех, которые связаны с желудочно-кишечной функцией и развитием мозга. Триведи начинал с лабораторных исследований с использованием отдельных клеток, затем перешел к экспериментам на животных, а в недавнее время завершил эпидемиологическое исследование с включением данных о человеке из Шанхайского исследования Джанкина (оно рассматривалось в предыдущей главе). Здесь мы имеем результаты по фундаментальным биохимическим механизмам, которые определяют все эмпирические данные, приведенные в книге.

Еще одна линия доказательств связана с работой профессора Т. Колина Кэмпбела из Корнельского университета штата Нью-Йорк: данные сведены воедино в известной книге «Китайское исследование», написанной им совместно с сыном [5]. Фактически лишь часть этого исследования относится к Китаю. Главной целью книги было выявление влияния на организм животных белков и, в частности, казеина, с точки зрения развития онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний. Практически все доказательства в исследованиях Кэмпбела относятся к казеину, хотя он и распространяет результаты на другие животные белки.

По существу, корпус свидетельств Кэмпбела опирается на результаты более чем 100 научных статей, согласно которым некая составная часть казеина разрушает ферментативные процессы в клетках, и это

создает среду, благоприятную для развития опухолей. Кэмпбел ни разу не использует слово «эпигенетика», и это не удивительно, если учесть, что книга написана в 2005 г. Но в обратной перспективе становится очевидно, что его результаты полностью согласуются с эпигенетическими эффектами.

Кэмпбел также не упоминает о бета-казеинах А1 и А2. Маловероятно, что он знал об этих двух вариантах белка. Кэмпбел выступает поборником вегетарианской диеты, полностью свободной от продуктов животного происхождения. У этой диеты много последователей, включая бывшего президента США Билла Клинтона, который уверился в важности исследований Колина Кэмпбела под влиянием своей дочери Челси. Ирония в том, что исследования Кэмпбела, в действительности, специфичны именно для казеина. Соответственно, встает ключевой вопрос относительно компонента казеина, который мог бы выступать значимым фактором в развитии патологического процесса.

В эпигенетическом сюжете, связанном с бета-казеинами А1 и А2, множество неожиданных поворотов и открытий, причем в будущем их станет еще больше. Это объясняется новизной самой дисциплины. Можно с уверенностью сказать, что эпигенетика стремится объяснить, как и почему эффекты бета-казеина А1 и БКМ7 столь разнообразны с точки зрения многих заболеваний человека. Согласно аналогии, которую за последние 10 лет я использовал много раз, фрагменты мозаичной загадки становятся на места. Путь науки не бывает прямым, и некоторые части мозаики, быть может, расположены неправильно. Но большая картина представляется вполне ясной.

Что касается конкретных исследований диабета 1-го типа, здесь нет драматических новостей. Следует, однако, отметить, что профессор Карен Дуайер из Университета Монаша в Австралии сообщила на семинаре, что она и ее коллеги обнаружили эпигенетические свидетельства, связанные с бета-казеином А1 и диабетом 1-го типа у мышей, и что этот фактор может передаваться от поколения к поколению. Таким образом, это перспектива многообещающая – или пугающая, в зависимости от угла зрения. Я сотрудничаю с профессором Дуайер, но не непосредственно по этому проекту, так что мне, как и всем остальным, придется ожидать публикации результатов исследования.

Что касается исследований ССЗ, то теперь мы располагаем интересными сведениями о связи БКМ7 с антителами к окисленному ЛПНП, которые были нам недоступны в ту пору первого издания «Дьявола в молоке». В главе 2 я разъяснил, что окисленный ЛПНП прилипает к стенкам артерий и ведет к образованию липидных бля-

шек. Я также представил свидетельства того, как БКМ7 окисляет ЛПНП. Кроме того, я упомянул доктора Стейнерову и ее коллег из Чехии, которые показали, что у младенцев, получавших коровье молоко, во много раз выше содержание антител к окисленному ЛПНП, чем у младенцев на грудном вскармливании. Я говорил также о том, что Стейнерова постулировала причинную роль бета-казеина А1, но не стал развивать эту мысль. Я просто сказал, что на этом пути предстоит еще много открытий. Теперь я расскажу читателям о развитии этой линии исследований.

В первом исследовании Стейнеровой, посвященном рассматриваемой теме, было показано, что у некоторых младенцев в первые месяцы жизни обнаруживается повышенный уровень антител к окисленному ЛПНП, тогда как у других значения антител к окисленному ЛПНП снижаются по сравнению с уровнем при рождении. В первой статье, опубликованной в 1999 г., Стейнерова и ее коллеги не смогли объяснить полученные результаты [53].

Позже, в 2001 г. Стейнерова и соавторы сообщили, что в соответствии с дальнейшими исследованиями возрастающий уровень антител обнаруживался именно у младенцев, получавших молочные смеси, тогда как у детей на грудном вскармливании уровень понижался. Фактически, к 3 месяцам жизни у младенцев, получавших смеси, было почти в 50 раз больше антител к окисленному ЛПНП, чем у детей на грудном вскармливании. Авторы не высказали предположений относительно того, какой компонент в составе молочной смеси мог вызывать такое повышение уровня антител [55].

Затем в 2004 г. Стейнерова и соавторы сообщили на страницах журнала «Атеросклероз», что рассматривают гипотезу, в соответствии с которой повышенный уровень антител вызван БКМ7 из бета-казеина А1 [47]. Дополнительные доказательства были представлены в 2006 г., но публикация в журнале «Чешская педиатрия» [54] не была широко доступна англоязычным читателям. Соответственно, сила доказательств в исследованиях Стейнеровой стала очевидной, только когда она сделала доклад на XV Международном симпозиуме по атеросклерозу в 2009 г. в США. У Стейнеровой были не только новые данные, подтверждавшие ее оригинальные результаты (хотя на этот раз уровень окисленного ЛПНП у младенцев, получавших детскую смесь, был только в 18 раз выше, чем у младенцев на грудном вскармливании), но и результаты, опубликованные на чешском языке, показавшие, что у младенцев, получавших детское питание, был повышен уровень антител к БКМ7 и к бета-казеину А1, тогда как этого не наблюдалось

у детей на грудном вскармливании. Не менее важно то, что уровень антител к бета-казеину А2 был намного ниже. К сожалению, на английском языке эти ключевые данные изданы только как тезисы к конференции и, следовательно, недоступны для представителей более широкого научного сообщества, не читающих по-чешски.

Впрочем, независимо от языковой проблемы, определенная слабость присуща и самому аргументу. Все указанные результаты основаны на эпидемиологии. Эпидемиологические исследования выявили связь между бета-казеином А1 и БКМ7, с одной стороны, и высоким уровнем окислительного стресса, с другой. Статистический анализ продемонстрировал, что вероятность случайного получения результатов мала. Однако при этом необходимо подчеркнуть, что клинические исследования в указанной области не проводились.

Относительно опытной части Стейнерова и коллеги замечают следующее. В статье 2006 г., опубликованной в журнале «Педиатрия», они сообщали, что у поросят, получавших бета-казеин А1, был значительно более высокий и статистически значимый уровень антител к окисленному ЛПНП, чем у животных, которые получали бета-казеин А2. Иными словами, можно утверждать, что они установили причинно-следственную связь.

Итак, какие еще изъяны усматривают в исследованиях Стейнеровой? Критики, которые склонны отрицать связь между БКМ7 и развитием различных заболеваний, могут опереться на три потенциальных аргумента. Первый состоит в том, что речь идет об экспериментах на свиньях, а не о клинических исследованиях с участием людей. Это правда. Однако данные эпидемиологических исследований человека и результатов экспериментов на животных моделях указывают в одном направлении. Во-вторых, замечание критиков может заключаться в том, что Стейнерова опубликовала недавнюю статью не в западном журнале высокого качества, а в обзорном медицинском журнале на чешском языке. Да, и это правда. При этом, если результаты исследования не будут, в конечном итоге, опубликованы на английском языке, то они не привлекут такого внимания, которого заслуживают. Третье потенциальное замечание критика может сводиться к тому, что у свиней, которые были заколоты в возрасте 6 мес, не наблюдались заболевания сердца. Это тоже правда; но следует учитывать, что развитие ССЗ занимает много времени.

В заключение следует сказать, что исследования Стейнеровой служат дополнительным – и, по правде говоря, леденящим сердце подтверждением результатов предшествующего корпуса исследований

связи БКМ7 с развитием ССЗ, предпринятых такими учеными, как Маклахлан, Лаугесен и Эллиот, Бриггс и Кэмпбел, и рассмотренных ранее в этой книге. Эти результаты также согласуются с исследованиями Кост и соавторов, показавших, что у младенцев, получавших питание на основе детских смесей, БКМ7 всасывается в кровотоки, а также то, что дети, у которых БКМ7 не расщепляется или не выводится из организма достаточно быстро, скорее всего, страдают от задержек развития. К сожалению, отсутствие публикации ключевых данных на английском языке сильно ограничивает влияние исследований Стейнеровой на тенденции развития научной мысли.

Я сам вовлечен в продолжающиеся исследования связи между бета-казеином А1, БКМ7 и антителами к окисленному ЛПНП, и меня очень волнует то, что мы наблюдаем. Я уверен, что Стейнерова выявила исключительно важные закономерности развития ССЗ в целом. Ключевым значением эти результаты обладают, скорее, для лиц старшего возраста, чем для младенцев, у которых, в силу возраста, сосуды пока еще не подвержены атеросклеротическим изменениям. Но подробное изучение этого предмета — дело будущего.

Помимо диабета 1-го типа и ССЗ бета-казеин А1 и, следовательно, БКМ7 могут быть связаны с широким диапазоном хронических воспалительных и аутоиммунных заболеваний. В ряде случаев БКМ7 выступает не единственной причиной заболевания, а одним из патогенных факторов. Кропотливая работа по установлению фактов причастности данного пептида к заболеваниям — это задача для будущих исследователей-медиков.

Глава 18

Путь в будущее

Взаимоотношения между бета-казеинами А1 и А2 останутся в ближайшие годы предметом споров. Это неизбежно, учитывая, насколько высоки ставки для крупной молочной промышленности. Будут предприниматься всевозможные попытки «замутить воду».

Под угрозой находится существование многих молочных ферм, а молочная промышленность имеет большой политический вес во многих странах. Можно ожидать, что уловки молочного бизнеса окажутся очень похожи на игры, в которые на протяжении многих десятилетий играли табачные компании.

Сторонники «молока А2» или, скажем так, сторонники молока, свободного от бета-казеина А1, набирают вес и, в конце концов, одержат победу. Доказательства роли бета-казеина А1 и БКМ7 продолжают умножаться. Однако, ввиду научной сложности этой теории, пройдет время, прежде чем ее примет широкая общественность.

Все молочные фермы и хозяйства в конечном счете избавятся от пород крупного рогатого скота (генетического варианта), которые производят молоко с содержанием бета-казеина А1. Совместными усилиями этого можно достичь примерно за два поколения коров. Учитывая, что каждое поколение коров приблизительно равно 5 годам, через 12 лет мы могли бы, по существу, быть избавлены от А1. Но на практике это, конечно, не произойдет настолько быстро.

Среди людей, которые профессионально занимаются распространением на рынках молока, свободного от бета-казеина А1, есть разница во взглядах. Некоторые, включая меня, видят в этом проблему здравоохранения. Другие рассматривают молоко А2 как путь к коммерческому успеху. У этой последней группы наличествует стимул отстаивать права интеллектуальной собственности, включая торговые марки и патенты. Я расцениваю торговые марки и связанные с ними схемы гарантии качества как законные и важные. Однако мне не нравится, когда патенты используются держателями для ограничения конверсии поголовья третьими лицами или для ограничения прав третьих лиц продавать молоко, которое свободно от бета-казеина А1.

Учитывая предпринимаемые в настоящее время клинические исследования, я ожидаю, что в научном сообществе — волей или неволей — утвердится консенсус относительно опиоидных характеристик БКМ7 из бета-казеина А1 и связанной с ним непереносимостью. Однако на стороне промышленности по-прежнему будет немало ученых, распространяющих лживые, по существу, суждения и вводящих в заблуждение широкую общественность.

Что же касается воздействия БКМ7 на целый ряд воспалительных и аутоиммунных заболеваний, то мне представляется, что важные открытия в этой области будут сопровождать нас на протяжении ближайших 20 лет. В конце концов мы добьемся правды. А затем, оглядываясь назад на странные игры и многочисленные помехи на пути науки, будем только удивленно покачивать головами. Все крепки задним умом.

Библиография

Приведенные ниже адреса сайтов и научные публикации могут послужить отправной точкой для лиц, заинтересованных в дальнейшем изучении вопросов, поднятых в книге. Библиография не содержит исчерпывающий список литературы, относящейся к бета-казеину А1 и «молочному дьяволу», но включает все известные мне и представляющие важность с точки зрения наших современных знаний публикации.

Ученые, пишущие научные статьи, обращаются к профессиональной аудитории и поэтому пользуются особым языком, изобилующим терминами. По этой причине многие из этих статей непросто читать.

В некоторых случаях из названия статьи не очевидна связь исследования с БКМ7 и бета-казеином. В таких случаях я сопровождаю ссылку краткой аннотацией.

В противоположность научным статьям материалы сайтов чаще всего рассчитаны на широкого читателя. Однако опубликовать текст в сети может каждый. Поэтому я привожу ссылки только на те сайты, которые, на мой взгляд, созданы заслуживающими доверия организациями. Разумеется, информационный запрос посредством поискового сервера (например, «Google») позволит найти массу информации, но часть ее, увы, окажется полным вздором.

Веб-сайты

Корпорация А2 (A2 Corporation)

www.a2corporation.com

Научные обзоры, представленные на этом сайте, отличаются подробной библиографией и содержат дополнительные ссылки, которых нет в настоящем списке литературы.

А2 Молоко

www.a2moloko.ru

Сайт компании, занимающейся производством и маркетингом молока А2 в России.

Молоко А2 Австралия (A2 Milk Australia)

www.a2australia.com.au

Сайт компании, занимающейся маркетингом молока А2 в Австралии.

**Сеть по аутизму и диетологической терапии
(Autism Network for Dietary Intervention)**

www.autismndi.com

Полезный информационный сайт относительно диеты и аутизма, содержащий как научные данные, так и неподтвержденные сведения.

Direct-MS

www.direct-ms.com

Информационный сайт, содержащий сведения о питании при рассеянном склерозе. Вопросы, связанные с молоком А2, не рассматриваются.

**Гарвардская школа общественного здоровья
(Harvard School of Public Health)**

www.hsph.harvard.edu/nutritionsource

Сайт содержит полезный обзор вопросов, связанных с молоком в контексте питания человека.

Страница Кита Вудфорда на сайте Линкольнского университета

www.lincoln.ac.nz/story1057.html

Содержит информацию о молоке А2, а также о других вопросах агробизнеса, о которых я писал в рамках своей профессиональной деятельности.

Публикации

Молоко и казоморфины

1. Andiran F., Dayi S., Mete E. Cows milk consumption in constipation and anal fissure in infants and young children. *Journal of Paediatric Child Health*. 2003; 39(5): 329–331.
2. Becker A., Hempel G., Greksch G., Matthies H. Effects of beta-casomorphin derivatives on gastrointestinal transit in mice. *Biomedica Biochimica Acta*. 1990; 49(110): 1203–1207.
3. Brantl V., Teschemacher L. Beta casomorphins and related peptides. Weinheim: VCH; 1994.
4. Brantl V., Teschemacher H. A material with opioid activity in bovine milk and milk products. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 1979;

- 306(3): 301–304. [Ранняя публикация, в которой сообщается, что соединения с опиоидной активностью, резистентные к воздействию пептидаз, обнаруживаются в «определенных смесях детского питания, переваренном казеине и коровьем молоке в существенно разных количествах».]
5. Campbell T.C., Campbell T.M. The China study: Startling Implications for Diet, Weight Loss and Long-Term Health. Dallas; 2015.
 6. Chabance B., Marteau P., Rambaud J.C., Migliore-Samour D., Boynard M., Perrotin P., Guillet R., Jolles P., Fiat A.M. Casein peptides release and passage to the blood in humans during digestion of milk or yogurt. *Biochimie*. 1998. 80(2): 155–165. [В статье рассматривается проникновение в кровотоки пептидов, но не БКМ7 непосредственно.]
 7. Claustre J., Toumi F., Trompette A., Jourdan G., Guignard H., Chayvialle J.A., Plaisancie P. Effects of peptides derived from dietary proteins on mucus secretion in rat jejunum. *American Journal of Physiology, Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2002; 283(3): G521–G528. [Обнаружено, что БКМ7 воздействует на секреторную функцию кишечника в связи с опиоидной активностью.]
 8. Defilippi C., Gomez E., Charlin V., Silva C. Inhibition of small intestine motility by casein: a role of beta casomorphins? *Nutrition*. 1995; 119(6): 751–754.
 9. Deth R., Clarke A., Ni J., Trivedi M. Clinical evaluation of glutathione concentrations after consumption of milk containing different subtypes of β -casein: results from a randomized, cross-over clinical trial. *Nutritional Journal*. 2016; 15(1): 82.
 10. Dettmer K., Hanna D., Whetstone P., Hansen R., Hammock B.D. Autism and urinary exogenous neuropeptides: development of an online SPE–HPLC–tandem mass spectrometry method to test the opioid excess theory. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*. 2007; 388(8): 1643–1651.
 11. Dubynin V.A., Malinovskaya I.V., Ivleva Y.A., Andreeva L.A., Kamenskii A.A., Ashmarin I.P. Delayed behavioral effects of beta-casomorphin-7 depend on age and gender of albino rats. *Bulletin of Experimental Biological Medicine*. 2000; 130(11): 1031–1034. [Прослеживается воздействие БКМ7 на развитие головного мозга молодых крыс.]
 12. Hartwig A., Teschemacher H., Lehmann W., Gauly M., Erhardt G. Influence of genetic polymorphisms in bovine milk on the occurrence of bioactive peptides. In: *Milk Protein Polymorphism*, International Dairy Federation Special Publication 9702. Brussels, 1997: 459–460.
 13. Hedner J., Hedner T. Beta-casomorphins induce apnea and irregular breathing in adult rats and newborn rabbits. *Life Science*. 1987; 41(20): 2303–2312.
 14. Henschen A., Lottspeich F., Brantl V., Teschemacher H. Novel opioid peptides derived from casein (beta-casomorphins). II. Structure of active components from bovine casein peptone. *Hoppe Seylers Z Physiological*

- Chemistry*. 1979; 360(9): 1217–1224. [В этой публикации был впервые выявлен БКМ7 и его опиоидные характеристики.]
15. Herrera-Marschitz M., Terenius L., Grehn L., Ungerstedt U. Rotational behaviour produced by intra nigral injections of bovine and human beta-casomorphin in rats. *Psychopharmacology (Berlin)*. 1989; 99(3): 357–361. [В статье показано, что БКМ5 из коровьего молока в 10 раз сильнее человеческого БКМ5, и что для нейтрализации коровьего БКМ7 требуется в 10 раз больше налоксона, чем для нейтрализации воздействия морфия.]
 16. Hill J.P. The influence of consumption of A1 beta-casein on heart disease and Type 1 diabetes. *The New Zealand Medical Journal*. 2003; 116(1169): U346.
 17. Huynh M.L., Walsh B.J., Clarke A.J. A MS approach to determine the relative content of beta casein variants in milk. 31st Lorne Conference on Protein Structure and Function. Melbourne; 2006.
 18. Iacono G., Cavataio F., Montalto G., Florena A., Tumminello M., Sore-si M., Notarbar-tolo A., Carroccio A. Intolerance of cow's milk and chronic constipation in children. *New England Journal of Medicine*; 1998; 339(16): 1100–1104.
 19. Jinsmaa Y., Yoshikawa M. Enzymatic release of neocasomorphin and be-ta-casomorphin from bovine beta-casein. *Peptides*. 1999; 20(8): 957–962.
 20. Kim T.G., Choung J.J., Wallace R.J., Chamberlain D.G. Effects of in-tra-abomasal infusion of beta-casomorphins on circulating concentra-tions of hyperglycaemic insulin and glucose in dairy cows. *Comparative Biochemistry and Physiology Part A*. 2000; 127(3): 249–257. [Введение бета-казоморфинов в желудок коровы снизило ответ инсулина на инфузии глюкозы.]
 21. Koch G., Wiedemann K., Teschemacher H. Opioid activities of human beta-casomorphins. *Naumyn-Schmiedeberg's Pharmacology*. 1985; 331(4): 351–354.
 22. Lindstrom L.H., Lyrenas S., Nyberg F., Terenius L. Beta-casomorphins in post-partum psychosis. In: F. Nyberg and V. Brantl (eds.), *Beta-casomor-phins and related peptides*. Uppsala: Fyris Tryck; 1990: 157–162.
 23. Meisel H., Fitzgerald R.J. Opioid peptides encrypted in intact milk protein sequences. *British Journal of Nutrition*. 2000; 84, Suppl. 1: S27–S31.
 24. Michaëlsson K., Wolk A., Langenskiöld S., Basu S., Warensjö Lemming E. et al. Milk intake and risk of mortality and fractures in women and men: cohort studies. *British Medical Journal*. 2014; 349: g6015.
 25. NHMRC 2003. Infant Feeding Guidelines for Health Workers. Canberra: Australian Health and Medical Research Council.
 26. Noni I., FitzGerald R.J., Korhonen H.J.T., Le Roux Y., Livesey C.T., Thorsdottir I., Tomé D., Witkamp R. Review of the potential health impact of β -casomorphins and related peptides. *Scientific Report*. 2009; 231: 1-107.

27. Norris C.S., Darragh A., Booth C., Boland M.J., Hill J.P. Human milks release beta-casomorphin-7 during simulated digestion. *Poster paper presented at the 2003 International Dairy Federation Conference*.
28. Norris C.S., Coker C.J., Boland M.J., Hill J.P. Analysis of the water-soluble fraction of a selection of cheeses for beta-casomorphin, its precursors and its analogues. *Australian Journal of Dairy Technology*. 2003; 58: 201.
29. Ramabadrhan K., Bansinath M. Opioid peptides from milk as a possible cause of sudden infant death syndrome. *Medical Hypotheses*. 1988; 27(3): 181–187.
30. Shah N.P. Effects of milk-derived bioactives: an overview. *British Journal of Nutrition*. 2000; 84, Suppl. 1: S3–S10.
31. Sun Z., Zhang Z., Wang X., Cade R., Elmir Z., Fregly M. Relation of B-casomorphin to apnea in sudden death syndrome. *Peptides*. 2003; 24(6): 937–943.
32. Svedberg J., de Haas J., Leimenstoll G., Paul F., Teschemacher H. Demonstration of beta-casomorphin immunoreactive materials in *in vitro* digests of bovine milk and in small intestine contents after bovine milk ingestion in adult humans. *Peptides*. 1985; 6(5): 825–830.
33. Taira T., Hhilakivi L.A., Aalto J., Hilakivi I. Effect of beta casomorphin on neonatal sleep in rats. *Peptides*. 1990. 11(1): 1–4.
34. Trivedi M.S., Shah J.S., Al-Mughairy S., Hodgson N.W., Simms B., Trooskens G.A. et al. Food-derived opioid peptides inhibit cysteine uptake with redox and epigenetic consequences. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 2014; 25(10): 1011-1018.

Сердечно-сосудистые заболевания

35. Beaglehole R., Jackson R. Balancing research for new risk factors and action for the prevention of chronic diseases. *New Zealand Medical Journal*. 2003; 116(1168): U291.
36. Biong A.S., Veierod M.B., Ringstad J., Thelle D.S., Pedersen J.I. Intake of milk fat, reflected in adipose tissue fatty acids and risk of myocardial infarction: a case control study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2006; 60(2): 236–244.
37. Briggs R.D., Rubenberg M.L., O'Neal R.M., Thomas W.A., Hartroft W.S. Myocardial infarction in patients treated with Sippy and other high-milk diets *Circulation*. 1960; 21: 538–542.
38. Chin-Dusting J., Shennan J., Jones E., Williams C., Kingwell B., Dart A. Effect of dietary supplementation with beta-casein A1 or A2 on markers of disease development in individuals at high risk of cardiovascular disease. *British Journal of Nutrition*. 2006; 95(1): 136–144.
39. Crawford R.A., Boland M.J., Hill J.P. Changes over time in the association between deaths due to ischaemic heart disease and some main food types. *Australian Journal of Dairy Technology*. 2003; 58: 188.

40. Elwood P.C., Pickering J.E., Fehily A.M., Hughes J., Ness A.R. Milk drinking, ischaemic heart disease and ischaemic stroke 1. Evidence from the Caerphilly cohort. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2004; 58(5): 711–717.
41. Hill J.P., Crawford R.A., Boland M.J. Milk and consumer health: a review of the evidence for a relationship between the consumption of beta-casein A1 with heart disease and insulin-dependent diabetes mellitus. *Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production*. 2002; 62: 111–114.
42. Hill J.P. The influence of consumption of A1 beta-casein on heart disease and Type 1 diabetes. *New Zealand Medical Journal*. 2003; 116(1169): U346.
43. Hill J.P., Boland M., Crawford R.A., Norris C.S. Changes in milk consumption are not responsible for increase in the incidence of type-1 diabetes or decrease in the incidence of deaths due to ischaemic heart disease. *Australian Journal of Dairy Technology*. 2003; 58: 188.
44. Laugesen M., Elliott R. Ischaemic heart disease, Type 1 diabetes, and cow milk A1 beta-casein. *New Zealand Medical Journal*. 2003; 116(1168): U295.
45. Laugesen M., Elliott R. The influence of consumption of A1 beta-casein on heart disease and Type 1 diabetes – the authors reply. *New Zealand Medical Journal*. 2003. 116(1170): U367.
46. Libby P. Atherosclerosis: the new view. *Scientific American*. 2002; 286(5): 46–55. [В статье популярным образом изложена теория о связи между ССЗ и воспалением артерий.]
47. Libby P., Ridker P.M., Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105(9): 1135–1143.
48. Mann J., Skeaff M. Beta-casein variants and atherosclerosis – claims are premature. *Atherosclerosis*. 2003; 170(1): 11–12.
49. McLachlan C., Olsson F. Setting the record straight: A1 beta-casein, heart disease and diabetes. *New Zealand Medical Journal*. 2003; 116(1170): U375.
50. McLachlan C.N. Beta-casein A1, ischaemic heart disease mortality, and other illnesses. *Medical Hypotheses*. 2001; 56(2): 262–272.
51. Owen C.G., Whincup P.H., Odoki K., Gilg J.A., Cook D.G. Infant feeding and blood cholesterol: a study in adolescents and a systematic review. *Pediatrics*. 2002; 110(3): 597–608.
52. Steinerova A., Koretvivka M., Racek J., Rajdl D., Trefil L., Stozicky F., Rokyta Z. Letter to the Editor: Significant increase in antibodies against oxidized LDL particles (IgoxLDL) in three-month old infants who received milk formulae. *Atherosclerosis*. 2004; 173(1): 147–148.
53. Steinerova A., Racek J., Stozicky F., Tatzber F., Lapin A. Autoantibodies against LDL in the first phase of life. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*. 1999; 37(9): 913–917.
54. Steinerova A., Stozicky F., Korotvicka M., Racek J., Tatzber F. Představuje umělá výživa kojence riziko rozvoje aterosklerózy v pozdějším věku? *Čes-slov. Pediat*. 2006; 61(9): 519–523.

55. Steinerova A., Stozicky F., Racek J., Tatzber F., Zima T., Setina R. Antibodies against LDL in infants. *Clinical Chemistry*. 2001; 47(6): 1137–1138. [Показана статистически устойчивая корреляция ($p < 0,001$) между уровнем антител к ЛПНП при грудном или искусственном вскармливании.]
56. Tailford K.A., Berry C.L., Thomas A.C., Campbell J.H. A casein variant in cow's milk is atherogenic. *Atherosclerosis*. 2003; 170(1): 13–19.
57. Torreilles J., Guerin M.C. Casein-derived peptides promote peroxidase-dependent oxidation of human blood low-density lipoproteins. *Comptes Rendus Seances de la Société Biologie Fil.* 1995; 189(5): 933–942. (In French).
58. Venn B.J., Skeaff C.M., Brown R., Mann J.I., Green T.J. A comparison of the effects of A1 and A2 beta-casein protein variants on blood cholesterol concentrations in New Zealand adults. *Atherosclerosis*. 2006; 188(1): 175–178.

Диабет

59. Beales P.E., Elliott R.B., Flohé S., Hill J.P., Kolb H., Pozzilli P., Wang G.S., Wasmuth H., Scott F.W. A multi-centre, blinded international trial of the effect of A(1) and A(2) beta-casein variants on diabetes incidence in two rodent models of spontaneous Type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2002; 45(9): 1240–1246.
60. Birgisdottir B.E., Hill J.P., Thorsson A.V., Thorsdottir I. Lower consumption of cow milk protein A1 beta-casein at 2 years of age, rather than among 11–14-year-old adolescents, may explain the lower incidence of type 1 diabetes in Iceland than in Scandinavia. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2006; 50(3): 177–183.
61. Birgisdottir B.E., Hill J.P., Harris D.P., Thorsdottir I. Variation in consumption of cow milk proteins and lower incidence of Type 1 diabetes in Iceland vs the other 4 Nordic countries. *Diabetes, Nutrition and Metabolism*. 2002; 15(4): 240–245.
62. Elliott R., Wasmuth H., Bibby N., Hill J. The role of beta-casein variants in the induction of insulin-dependent diabetes in the non-obese diabetic mouse and humans. In: *Milk Protein Polymorphism*. 1997; Special Issue 9702: 445–453.
63. Elliott R.B. Diabetes – a man-made disease. *Medical Hypotheses*. 2006; 67(2): 388–391. [В статье рассматриваются продукты гликирования, включая гликированный БКМ7, как возможная причина роста заболеваемости диабетом.]
64. Elliott R.B., Martin J.M. Dietary protein: a trigger of insulin-dependent diabetes in the BB rat? *Diabetologia*. 1984; 26(4): 297–299.
65. Elliott R.B., Harris D.P., Hill J.P., Bibby N.J., Wasmuth H.E. Type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus and cow milk: casein variant consumption. *Diabetologia*. 1999; 42(3): 292–296.

66. Hill J.P., Crawford R.A., Boland M.J. Milk and consumer health: a review of the evidence for a relationship between the consumption of beta-casein A1 with heart disease and insulin-dependent diabetes mellitus. *Proceedings of the New Zealand Society of Animal Production*. 2002; 62: 111–114.
67. Hill J.P. The influence of consumption of A1 beta-casein on heart disease and Type 1 diabetes. *New Zealand Medical Journal*. 2003; 116(1169): U346.
68. Hill J.P., Boland M., Crawford R.A., Norris C.S. Changes in milk consumption are not responsible for increase in the incidence of type-1 diabetes or decrease in the incidence of deaths due to ischaemic heart disease. *Australian Journal of Dairy Technology*. 2003; 58: 188.
69. Hoppe C., Mølgaard C., Vaag A., Barkholt V., Michaelsen K.F. High intakes of milk, but not meat, increase s-insulin and insulin resistance in 8-year-old boys. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2005; 59(3): 393–398.
70. Laugesen M., Elliott R. Ischaemic heart disease, Type 1 diabetes, and cow milk A1 beta-casein. *New Zealand Medical Journal*. 2003; 116(1168): U295.
71. Laugesen M., Elliott R. The influence of consumption of A1 beta-casein on heart disease and Type 1 diabetes – the authors reply. *New Zealand Medical Journal*. 2003; 1169(1170): U367.
72. Norris J.M., Barriga K., Klingensmith G., Hoffman M., Eisenbarth G.S., Erlich H.A., Rewers M. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. *Journal of the American Medical Association*. 2003; 290(13): 1713–1720.
73. Onkamo P., Vaananen S., Karvonem M., Tuomelihto J. Worldwide increase in incidence of Type 1 diabetes – the analysis of the data on published incidence trends. *Diabetologia*. 1999; 42(5): 1395–1403.
74. Padberg S., Schumm-Draeger P.M., Petzoldt R., Becker F., Federlin K. The significance of A1 and A2 antibodies against beta-casein in Type 1 diabetes mellitus. *Deutsch Medizinische Wochenschrift*. 1999; 124(50): 1518–1521. [Обнаружены убедительные свидетельства ($p < 0,001$) повышенного уровня антител к бета-казеину A1 при диабете 1-го типа.]
75. Pozzilli P., Signore A., Williams A.J., Beales P.E. NOD mouse colonies around the world – recent facts and figures. *Immunology Today*. 1993; 14(5): 193–196.
76. Pozzilli P. Product derived from milk substantially free of beta casein from non-human mammals and relative use. United States Patent 6,750,203. 2004. PCT Pub No WO97/24371.
77. Pozzilli P. Beta-casein in cow's milk: a major antigenic determinant for type 1 diabetes? *Journal of Endocrinological Investigation*. 1999. 22(7): 562–567.
78. Scott F.W., Kolb H. A1 beta-casein milk and Type 1 diabetes: causal relationship probed in animal models. *New Zealand Medical Journal*. 2003. 116(1170): U368.

Библиография

79. Thorsdottir I., Birgisdottir B.E., Johannsdottir I.M., Harris D.P., Hill J., Steingrimsdottir L., Thorsson A.V. Different beta-casein fractions in Iceland vs Scandinavian cow's milk may influence diabetogenicity of cow's milk in infancy and explain the low incidence of insulin-dependent diabetes mellitus (IDDM) in Iceland. *Pediatrics*. 2002; 106(4): 719–724.
80. Virtanen S., Läärä E., Hyppönen E., Reijonen H., Räsänen L., Aro A., Knip M., Ilonen J., Akerblom H.K. Cow's milk consumption, HLA-DQB1 genotype, and Type 1 diabetes: a nested case-control study of siblings of children with diabetes. *Diabetes*. 2000; 49(6): 912–917. [Впоследствии в журнале «Диабет» (сентябрь 2000 г.) был опубликован список опечаток к статье.]

Аутизм, шизофрения и развитие нервной системы

81. Cade R., Privette M., Fregly M., Rowland N., Sun Z., Zele V., Wagemaker H., Edelstein C. Autism and schizophrenia: intestinal disorders. *Nutritional Neuroscience*. 2000; 3(1): 57–72.
82. Christison G.W., Ivany K. Elimination diets in autism spectrum disorders: any wheat amongst the chaff. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*. 2006; 27(2Suppl): S162–S171.
83. Dohan F.C. Genetic hypothesis of idiopathic schizophrenia: its exorphin connection. *Schizophrenia Bulletin*. 1988; 14(4): 489–494. [Дохан был первым исследователем, который установил связь между шизофренией и питанием. Его первая статья об этом датируется 1966 г.]
84. Elder J.H., Shankar M., Shuster J., Theriaque D., Burns S., Sherrill L. The gluten-free casein-free diet in autism: results of a preliminary double blind clinical trial. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. 2006; 36(3): 413–420.
85. Knivsberg A.M., Reichelt K.L., Høien T., Nødland M. A randomized, controlled study of dietary intervention in autistic syndromes. *Nutritional Neuroscience*. 2002; 5(4): 251–261.
86. Knivsberg A.M., Reichelt K.L., Nødland M. Reports on dietary intervention in autistic disorders. *Nutritional Neuroscience*. 2001; 4(1): 25–37.
87. Knivsberg A.M., Reichelt K.L., Nodland M., Hoiien T. Autistic syndromes and diet: a follow-up study. *Scandinavian Journal of Education Research*. 1995; 39: 223–236.
88. Kost N.V., Sokolov O.Y., Kurasova O.B., Dmitriev A.D., Tarakanova J.N., Gabaeva M.V., Zolotarev Y.A., Dadayan A.K., Grachev S.A., Korneeva E.V., Mikheeva I.G., Zozulya A.A. Beta-casomorphins-7 in infants on different type of feeding and different levels of psychomotor development. *Peptides*. 2009; 30(10): 1854–1860.
89. New Zealand Dairy Research Institute. 2001. Milk containing beta-casein with proline at position 67 does not aggravate neurological disorders. In-

- ternational Patent Number WO 02/19832 A1. (PCT/NZ01/00186). [Эта патентная заявка была впоследствии отозвана.]
90. Panksepp J. A neurochemical theory of autism. *Trends in Neuroscience*. 1979; 2: 174–177.
 91. Reichelt K.L., Ekrem J., Scott H. Gluten, milk proteins, and autism: dietary intervention effects on behaviour and peptide secretion. *Journal of Applied Nutrition*. 1990; 42: 1–11.
 92. Reichelt K.L., Knivsberg A.M. Can the pathophysiology of autism be explained by the nature of the discovered urine peptides? *Nutritional Neuroscience*. 2003; 6(1): 19–28.
 93. Reichelt K.L., Skjeldal O. IgA antibodies and Rett syndrome. *Autism*. 2006; 10(2): 189–197.
 94. Reichelt W.H., Ek J., Stensrud M., Reichelt K.L. Peptide excretion in celiac disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. 1998; 26(3): 305–309.
 95. Shattock P., Kennedy A., Rowell F., Berney T. Role of neuropeptides in autism and their relationships with classical transmitters. *Brain Dysfunction*. 1990; 3: 328–346.
 96. Sokolov O., Kost N., Andreeva O., Korneeva E., Meshavkin V., Tarananova Y., Dadayan A., Zolotarev Y., Grachev S., Mikheeva I., Varlamov O., Zozulya A. Autistic children display elevated urine levels of bovine casomorphin-7 immunoreactivity. *Peptides*. 2014; 56: 68-71.
 97. Sokolov O.Y., Pryanikova N.A., Kost N.V., Zolotarev Y.A., Ryukert E.N., Zozulya A.A. Reactions between beta-casomorphins-7 and 5-HT₂-serotonin receptors. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2005; 140(5): 582-584.
 98. Sponheim E., Myhre A.M., Reichelt K.L., Aalen O.O. Urine peptide patterns in children with milder types of autism. *Tidsskrift for den Norske Laegeforening*. 2006; 26(11): 1475–1477. [Статья на норвежском языке; доступна аннотация на английском.]
 99. Sun Z., Cade J.R. A peptide found in schizophrenia and autism causes behavioural changes in rats. *Autism*. 1999; 3(1): 85–95. [Статья об исследовании, в котором сообщается о кардинальных изменениях в поведении крыс при введении БКМ7.]
 100. Sun Z., Cade J.R., Fregly M.J., Privette R.M. Beta casomorphin induces Fos-like immunoreactivity in discrete brain regions relevant to schizophrenia and autism. *Autism*. 1999; 3(1): 67–83. [В этом труде содержатся свидетельства того, что БКМ7 может преодолевать гематоэнцефалический барьер, активировать опиоидные рецепторы и воздействовать на участки мозга, подобные тем, которые поражаются при шизофрении и аутизме.]
 101. Sun Z., Cade J.R. Findings in normal rats following administration of gliadorphin-7 (GD-7). *Peptides*. 2003; 24(2): 321–323. [Установлено, что глиадорфин (ГД7) воздействует только на три участка головного мозга]

против 45 участков в случае БКМ7. ГД7 проникал в клетки мозга посредством «диффузии через околожелудочковые структуры», тогда как БКМ7 преодолевал ГЭБ посредством пассивного транспорта (опосредованной диффузии). ГД7 не вызывал изменений в поведении животных, тогда как БКМ7 становился причиной их «странного поведения».]

102. Wasilewska J., Sienkiewicz-Szłapka E., Kuźbida E., Jarmołowska B., Kaczmarski M., Kostyra E. The exogenous opioid peptides and DPPIV serum activity in infants with apnoea expressed as apparent life threatening events (ALTE). *Neuropeptides*. 2011; 45(3): 189-195.
103. Wei J., Hemmings G.P. Gene, gut and schizophrenia: the meeting point for the gene-environment interaction in developing schizophrenia. *Medical Hypotheses*. 2005; 64(3): 547–552.

Аллергии, непереносимость и аутоиммунные заболевания

104. Agranoff B.W., Goldberg D. Diet and the geographical distribution of multiple sclerosis. *Lancet*. 1974; 2(7888): 1061–1066.
105. Barnett M.P., McNabb W.C., Roy N.C., Woodford K.B., Clarke A.J. Dietary A1 β -casein affects gastrointestinal transit time, dipeptidyl peptidase-4 activity, and inflammatory status relative to A2 β -casein in Wistar rats. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*. 2014; 65(6): 720–727.
106. Boutrou R., Gaudichon C., Dupont D., Jardin J., Airinei G., Marsset-Baglieri A., Benamouzig R., Tomé D., Leonil J. Sequential release of milk protein-derived bioactive peptides in the jejunum in healthy humans. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 2013. 97(6): 1314–1323.
107. Bushara K.O. Neurologic presentation of coeliac disease. *Gastroenterology*. 2005; 128(4 Pt2): S92–S97.
108. Chen H., Zhang S.M., Hernan M.A., Willett W.C., Ascherio A. Diet and Parkinson's disease: a potential role of dairy products in men. *Annals of Neurology*. 2002; 52(6): 793–801.
109. Chen H., O'Reilly E., McCullough M.L., Rodriguez C., Schwarzschild M.A., Calle E.E., Thun M.J., Ascherio A. Consumption of dairy products and risk of Parkinson's disease. *American Journal of Epidemiology*. 2007; 165(9): 998–1006.
110. De Noni I. Release of β -casomorphins 5 and 7 during simulated gastro-intestinal digestion of bovine β -casein variants and milk-based infant formulas. *Food Chemistry*. 2008; 110(4): 897-903.
111. De Noni I., Cattaneo S. Occurrence of β -casomorphins 5 and 7 in commercial dairy products and in their digests following *in vitro* simulated gastro-intestinal digestion. *Food Chemistry*. 2010; 119(2): 560–566.
112. Dorman J.S., Steenkiste A.R., Burke J.P., Songini M. Type 1 diabetes and multiple sclerosis: together at last. *Diabetes Care*. 2003; 26(11): 3192–3193.

113. Eaton W., Mortensen P.B., Agerbo E., Byrne M., Mors O., Ewald H. Coeliac disease and schizophrenia: population based case control study with linkage of Danish national registers. *British Medical Journal*. 2004; 328(7437): 438–439.
114. Gearry R.B., Richardson A., Frampton C.M., Collett J.A., Burt M.J., Chapman B.A., Barclay M.L. High incidence of Crohn's disease in Canterbury, New Zealand: results of an epidemiologic study. *Inflammatory Bowel Disease*. 2006; 12(10): 936–943.
115. Geissler A., Andus T., Roth M., Kullmann F., Caesar I., Held P., Gross V., Fuerbach S., Scholmerich J. Focal white-matter lesions in brains of patients with inflammatory bowel disease. *Lancet*. 1995; 345(8954): 897–898.
116. Ho S., Woodford K., Kukuljan S., Pal S. Comparative effects of A1 versus A2 beta-casein on gastrointestinal measures: a blinded randomised cross-over pilot study. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2014; 68(9): 994–1000.
117. Jianqin S., Leiming X., Lu X., Yelland G.W., Ni J., Clarke A.J. Effects of milk containing only A2 beta casein versus milk containing both A1 and A2 beta casein proteins on gastrointestinal physiology, symptoms of discomfort, and cognitive behavior of people with self-reported intolerance to traditional cows' milk. *Nutrition Journal*. 2016; 15: 35.
118. Lai B.C.L., Tsui J.K.C. Epidemiology of Parkinson's disease. *British Columbia Medical Journal*. 2001; 43(3): 133–137.
119. Lauer K. The risk of multiple sclerosis in the USA in relation to sociogeographic features: a factor analytic study. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1994; 47(1): 43–48.
120. Malekzadeh R., Sachdev A., Fahid A. Coeliac disease in developing countries: Middle East, India, and North Africa. *Best Practice Research in Clinical Gastroenterology*. 2005; 19(3): 351–358.
121. Malosse D. Correlation between milk and dairy product consumption and multiple sclerosis prevalence: a worldwide study. *Neuroepidemiology*. 1992; 11(4): 304–312.
122. Marrosu M.G., Cocco E., Lai M., Spinicci G., Pischedda M.P., Contu P. Patients with multiple sclerosis and risk of Type 1 diabetes mellitus in Sardinia: a cohort study. *Lancet*. 2002; 359(9316): 1461–1465.
123. Marrosu M.G., Lampis R., Costa G., Zavattari P., Contu D., Fadda E., Cocco E., Cucca F. The co-inheritance of Type 1 diabetes and multiple sclerosis in Sardinia cannot be explained by genotype variation in the HLA region alone. *Human Molecular Genetics*. 2004; 13(23): 2919–2924.
124. Monetini L., Cavallo M.G., Manfrini S., Stefanini L., Picarelli A., Di Tola M., Petrone A., Bianchi M., La Presa M., Di Giulio C., Baroni M.G., Thorpe R., Walter B.K., Pozzilli P. Antibodies to bovine beta-casein and other autoimmune diseases. *Hormonal and Metabolic Research*. 2002; 34(8): 455–459.

Библиография

125. Pal S., Woodford K., Kukuljan S., Ho S. Milk intolerance, Beta-casein and lactose. *Nutrients*. 2015; 7(9): 7285–7297.
126. Park M., Ross G.W., Petrovich H., White L.R., Masaki K.H., Nelson M.D., Tanner C.M., Curb J.D., Planchette P.L., Abbott R.D. Consumption of milk and calcium in midlife and the future risk of Parkinson's disease. *Neurology*. 2005; 64(6): 1051–1056.
127. Reichelt K.L., Jensen D. IgA antibodies against gliadin and gluten in multiple sclerosis. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2004; 110(4): 239–241. [Также обнаружен значительно повышенный уровень антител к казеину у пациентов с рассеянным склерозом.]
128. Ross G.W., Abbott R.D., Petrovitch H., Morens D.M., Grandinetti A., Tung K.H., Tanner C.M., Masaki K.H., Blanchette P.L., Curb J.D., Popper J.S., White L.R. Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson's disease. *Journal of the American Medical Association*. 2000; 283(20): 2674–2679.
129. Shabo Y., Barzel R., Margoulis M., Yagil R. Camel milk for food allergies in children. *Israel Medical Association Journal*. 2005; 7(12): 796–798.
130. Smith W.B., Thompson D., Kummerow M., Quinn P., Gold M.S. A2 milk is allergenic. *Medical Journal of Australia*. 2004; 181(10): 574.
131. Sun Z., Zhang Z., Wang X., Cade R., Elmir Z., Fregly M. Relation of beta-casomorphin to apnea in sudden infant death syndrome. *Peptides*. 2003; 24(6): 937–943.
132. Ul Haq M.R., Kapila R., Sharma R., Saliganti V., Kapila S. Comparative evaluation of cow β -casein variants (A1/A2) consumption on Th2-mediated inflammatory response in mouse gut. *European Journal of Nutrition*. 2014; 53(4): 1039–1049.
133. Ventura A., Magazzu G., Greco L. Duration of exposure to gluten and risk for autoimmune disorders in patients with celiac disease. SIGEP Study Group for Autoimmune Disorders in Celiac disease. *Gastroenterology*. 1999; 117(2): 297–303. [Показано, что у пациентов с целиакией и болезнью Крона повышена частота других аутоиммунных заболеваний по сравнению с контрольной группой лиц того же возраста.]
134. Winer S., Astsaturov I., Cheung R., Gunaratnam L., Kubiak V., Cortez M.A., Moscarello M., O'Connor P.W., McKerlie C., Becker D.J., Dosch H.M. Type 1 diabetes and multiple sclerosis patients target islet plus central nervous system autoantigens; nonimmunized non obese diabetic mice develop autoimmune encephalitis. *Journal of Immunology*. 2001; 166(4): 2831–2841.
135. Zoghbi S., Trompette A., Claustre J., El Homsy M., Garzon J., Jourdain G., Scaozec J., Plaisancie P. Beta-casomorphin-7 regulates the secretion and expression of gas-trointestinal mucins through a mu-opioid pathway. *American Journal of Physiology. Gastrointestinal and Liver Physiology*. 2006; 290(6): G1105–G1113.

Генетика крупного рогатого скота

136. Bradley D.G., Loftus R.T., Cunningham P., MacHugh D.E. Genetics and domestic cattle origins. *Evolutionary Anthropology*. 1998; 6: 79–86.
137. Formaggioni P., Dummer A., Malacarne M., Mariani P. Milk protein polymorphism: detection and diffusion of the genetic variants in *Bos* genus. *Universiti degli Studi de Parma, Annali della Facolta di Medicina Veterinaria*. 1999. XIX.
138. Ng-Kwai-Hang K.F., Grosclaude F. Genetic polymorphism of milk proteins. In: Fox P.F. and McSweeney P.L.H. (eds), *Advanced Dairy Chemistry*. New York: Kluwer Academic/Plenum Publishers; 2002; 7: 37–814.
139. Woodford K.B. A2 milk and farmer decisions. *Primary Industry Management*. 2004; 7(3): 26–27.
140. Morris C.A., Hickey S.M., Cullen N.G., Prosser C.G., Anderson R.M., Tate M.L. Associations between beta-casein genotype and milk yield and composition in grazing dairy cows. *New Zealand Journal of Agricultural Research*. 2005; 48: 441–450.

Промышленность, маркетинг и общий обзор

141. Australian Broadcasting Corporation. 2003. White Mischief. Доступно по ссылке: <http://www.abc.net.au/4corners/content/2003/transcripts/s820943.htm>
142. Clarke A.J., Allison A.J. Further research for consideration in ‘the A2 milk case’. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2006; 60(7): 921–924.
143. Cone D.H. Secret memo reveals Fonterra’s alarm. *National Business Review*. 2003. URL: <http://www.sharechat.co.nz/features/nbr/article.php/569e538>.
144. Harvard School of Public Health. 2006. Calcium and milk. URL: <http://www.hsph.harvard.edu/nutritionsources/calcium.html>
145. MacNeill I. Marketing of dairy messages. *Australian Journal of Dairy Technology*. 2003; 58(2): 126–128.
146. Truswell A.S. The A2 milk case: a critical review. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2005; 59(5): 623–631.
147. Truswell A.S. Reply: the A2 milk case. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2006; 60(7): 924–925.
148. Woodford K.B. The A2 milk debate: searching for the evidence. *Primary Industry Management*. 2004; 7(4): 29–33.
149. Woodford K.B. A2 milk. Guest editorial in *Bioscience News*, 2004.
150. Woodford K.B. A2 milk debate unlikely to go away. *Food New Zealand*. 2004. April: 12.
151. Woodford K.B. A critique of Truswell’s A2 milk review. *European Journal of Clinical Nutrition*. 2006; 60(3): 437–439.

Приложения

Приложение 1

Принципы медицинского исследования

Основы научного метода

Фундаментальная медицина основана на научном методе. Ключевой элемент научного метода – в том, что наука должна быть доказательной и объективной. Соответственно, задача исследований – проверка гипотез, которые сами сформированы на базе предварительных знаний, логических рассуждений и наблюдений.

Исследования должны быть построены таким образом, чтобы могла быть доказана истинность или ложность гипотез. Однако результаты исследований часто приводят не столько к доказательству «истинного» или «ложного» в абсолютном смысле, а к более изощренной или сложной гипотезе, которая нуждается в дополнительной проверке. Это согласуется с представлениями о том, что наука движется вперед шажками. Ожидается, что ученые сохраняют и делятся с миром накопленными данными, а также методологией, чтобы другие могли тщательно изучать и развивать их труды.

Рандомизированные исследования

Рандомизированные исследования – это наиболее убедительная форма исследования для доказательства причинно-следственной связи между лечением и клинической эффективностью. Они подразумевают случайное разделение участников исследования, по меньшей мере, на две группы, одна из которых подвергается «лечению», а другая группа служит «контрольной», и ее члены получают плацебо. Там, где это возможно, участники исследования не знают о том, получают ли они лечение (активный препарат) или контроль (такое исследование именуется слепым, а его участники «заслеплены» или «маскированы»). Желательно, чтобы сами исследователи также не знали о том, кто из участников получает лечение, а кто получает плацебо, до тех пор, пока не будут завершены все анализы (т.е. исследователи должны быть заслеплены). Таким образом устраняется предвзятость исследователя, которая может быть либо подсознательной, либо сознательной. Подсознательная предвзятость тем более нежелательна при оценке субъективных показателей (например, «хорошего самочувствия»).

Перекрестные (кроссоверные) исследования представляют собой особую форму рандомизированного исследования, на протяжении которого одни участники изначально получают активное лечение, а другие — плацебо, а затем группы меняются через определенное время, например, через шесть недель.

Рандомизированные исследования показательны и эффективны в случае краткосрочного лечения с применением лекарственных средств, т.к. в таком случае не представляет трудности «замаскировать» группы и исследователей с точки зрения применения препарата или плацебо. Однако для долгосрочных научных проектов, таких как изучение аутоиммунных заболеваний, период латентности которых может составлять 30 лет и более, рандомизированные исследования сложны или невозможны. Кроме того, для многих исследований, таких как сравнение курения с отказом от курения или потребления молока с отказом от потребления молока, может оказаться невозможным «заслепление» участников для определения терапевтического эффекта.

Клинические исследования

Клинические исследования — это тип рандомизированного исследования в целях оценки эффективности фармацевтических препаратов и некоторых иных форм клинического вмешательства. Обычно они включают три фазы.

Фаза 1 включает в себя тестирование лечения в группах здоровых добровольцев. Основное внимание уделяется безопасности лечения, а не его эффективности.

Исследованию первой фазы обычно предшествуют доклинические эксперименты на животных.

Фаза 2 включает в себя оценку воздействия препарата на умеренное число людей (возможно, несколько сотен).

Фаза 3 включает крупномасштабные рандомизированные исследования. Все исследования с участием людей требуют одобрения со стороны соответствующего регулирующего органа. Общая длительность процесса от доклинических экспериментов до завершения исследования по Фазе 3 составляет обычно 10 или более лет.

Эпидемиологические исследования в нескольких странах

Такие исследования называются также экологическими. Они основаны на статистическом анализе взаимосвязей между заболеваниями (уровнем заболеваемости) в разных странах и различными факторами питания и образа жизни в этих странах. Эти исследования, если они проведены должным образом, могут быть очень эффективны в сборе свидетельств, но сами по себе считаются недостаточными для доказательства причинно-

следственных связей. Здесь ключевой отправной точкой следует считать обеспечение согласованности критериев, используемых для измерения и сравнения заболеваемости в разных странах. Для таких заболеваний, как диабет 1-го типа, это не составляет труда, но задача может быть весьма проблематичной для таких сложных случаев, как рассеянный склероз и болезнь Паркинсона.

Второй вопрос заключается в риске смешивания и, как следствие, искажения результатов в силу различий в образе жизни между странами. Поэтому в исследованиях, проведенных надлежащим образом, оценивают целый комплекс факторов, а не только один предполагаемый фактор. Кроме того, в хорошо построенных исследованиях предпринимаются попытки сравнивать страны с аналогичным общим уровнем развития и схожими стандартами здравоохранения. Эпидемиологи используют статистические процедуры для проверки того, могут ли установленные отношения быть следствием реального эффекта или же они отражают случайные изменения.

Когортные исследования

Когортные исследования – это еще одна разновидность эпидемиологических исследований. Обычно они представляют собой долгосрочные исследования больших групп людей (как правило, исчисляемых тысячами) длительностью до 30 лет или даже больше. Участники вольны выбирать образ жизни и рацион питания, но при этом ведут соответствующие записи, отражающие их режим. На протяжении ряда лет эпидемиологи анализируют различные заболевания, которые развиваются у участников исследования, и проводят статистические тесты, чтобы определить, какие заболевания связаны с факторами образа жизни. Некоторые из наиболее содержательных исследований были проведены в группах специалистов в области здравоохранения, которые, как правило, лучше других людей соблюдают протокол наблюдения в течение длительного периода времени.

Одна из проблем когортных исследований состоит в том, что определенные факторы образа жизни, как правило, связаны друг с другом. Например, люди, заботящиеся о своем здоровье, не склонны курить и, как правило, занимаются физическими упражнениями, принимают препараты витаминов и пьют молоко с пониженным содержанием жира. Поэтому вычленение причинности может оказаться очень сложной задачей.

Исследования типа «случай – контроль»

Исследование типа «случай – контроль» подразумевает сравнение группы пациентов, страдающих конкретным заболеванием, с группой схожих по возрасту и социально-экономическому статусу лиц, у которых это

заболевание не обнаружено. Сравнение может заключаться в том, чтобы побудить отдельных лиц из группы исследуемых пациентов и из группы контроля описать свой образ жизни за много лет, чтобы попытаться выявить факторы, отличающие больных участников от здоровых. Проблема здесь состоит в обеспечении относительной достоверности информации на основе воспоминаний. Другой подход заключается в проведении биохимических анализов в разных группах, призванных определить, например, различия в уровне антител к конкретным белкам.

Анализ отдельных клинических случаев

Относящиеся к этой категории доказательства в наименьшей степени подтверждены научно, т.к. они не сопровождались контролем и основаны на предполагаемой точности отзыва. Тем не менее на практике многие врачи полагаются на истории болезни, включая собственный опыт в клинике. Истории клинических случаев и наблюдения должны включать как можно более подробную информацию о типе, времени, образе и условиях терапевтического вмешательства. Хорошо документированные истории болезни и наблюдения, несмотря на их ограниченность, публикуются во многих рецензируемых журналах. В англоязычной литературе ученые, которые не доверяют историям болезни и клиническим наблюдениям, иногда ссылаются на них как на «анекдотические». Термин «анекдотический» лучше зарезервировать для ситуаций, когда сведения о типе, времени, образе и условиях терапевтического вмешательства недоступны. Истории болезни, как правило, намного более надежны, если доступны объективные данные о состоянии пациента (например, лабораторные анализы крови, наличие диареи и т.д.), а не субъективные суждения (например, «общее самочувствие»).

Исследования на животных

Учитывая трудности в проведении клинических исследований с участием людей, заместительные исследования часто проводят на животных моделях. Эти эксперименты подлежат одобрению органами надзора за благополучием животных. Проблема с использованием животных моделей заключается в том, что биохимические процессы в организме животных и человека могут протекать по-разному. Однако человеку и животным присуще и много общего. Поэтому несмотря на то, что исследования на животных сами по себе не могут служить доказательством процессов и явлений в организме человека, они могут стать источником важных данных и научных открытий. Эксперименты на животных часто проводятся с использованием доз исследуемых веществ, которые намного выше, чем в рационе питания человека, с целью достижения быстрого эффекта.

Лабораторные исследования *in vitro*

In vitro означает «в пробирке» (в отличие от *in vivo* — «в живом организме»). Подобные исследования обычно включают биохимический анализ тканей или веществ, взятых у людей или животных. К экспериментам *in vitro* относится и анализ продуктов пищеварения, в частности, когда продукты питания подвергаются воздействию специфических пищеварительных ферментов. Такие исследования особенно ценны для изучения основополагающих научных (в частности, биохимических) механизмов различных процессов, но при интерпретации их результатов необходимо проявлять известную осторожность, поскольку условия в живом организме и в искусственной среде не всегда одинаковы.

Статистическая значимость

Статистика — это важная область, нередко вызывающая смущение не только среди людей непосвященных, но и среди многих ученых. Статистические процедуры используются для проверки достоверности данных, проанализированных на выборке людей (участников исследования), и, следовательно, для заключения о применимости результатов к общей популяции.

Причина, по которой статистике уделяется такое пристальное внимание, состоит в том, что разные люди по-разному реагируют на один и тот же препарат, соединение или пищевой продукт. Следовательно, необходимо исследовать, могла ли выявленная разница в реагировании на препарат или иное соединение быть вызвана отбором конкретных участников исследования с особенностями восприимчивости.

Когда статистики говорят, что результат значителен при $p < 0,05$ (или, иначе говоря, на уровне 5%), то это означает, что в отсутствие действительной разницы в широком срезе популяции между группой лечения и контроля вероятность получения результата «случайным» образом, путем случайного выбора конкретных участников исследования составит менее 1 на 20. А если результат значителен при $p < 0,01$, то, если нет реальной разницы между группами лечения и контроля, получение подобного результата случайным образом составит менее 1 на 100 исследований.

В классической статистике, используемой в медицинской науке, уделяется большое значение предотвращению ситуации, когда, как нам представляется, мы обнаружили реальное различие, а в действительности различие отсутствует. Это называется ошибкой 1-го типа. Такая ошибка возникает, когда мы утверждаем, что последствия исследования «значительны», подразумевая, что различие относится к общей популяции, тогда как на самом деле (хотя это неизвестно исследователю), различие вызвано случайностью и, следовательно, вряд ли окажется повторяемым во время дальнейших исследований.

Ошибки 2-го типа противоположны указанной. Они имеют место, когда утверждается отсутствие существенных различий, но на самом деле реальные различия между группами лечения и контроля (неизвестные исследователям) присутствуют, причем такие различия в результате случайного отбора участников либо вообще не выявлены, либо идентифицированы, но не как существенные.

В статистическом анализе между ошибками 1-го и 2-го типа всегда существует компромисс. Пытаясь уменьшить вероятность ошибки 1-го типа до значения 1 из 20, мы неизбежно увеличиваем вероятность возникновения ошибок 2-го типа.

Соответственно, если установленные различия считаются несущественными, это не означает, что они недействительны. Это означает лишь то, что эксперимент оказался недостаточно мощным для достижения уверенности в реальности измеренных различий. Если эти различия выглядят потенциально важными, то принцип научного поиска требует проведения дополнительных исследований с большей мощностью. Один из способов повысить эффективность статистического исследования — это значительно увеличить число участников.

Разумеется, существуют и другие факторы, помимо ошибок 2-го типа, которые могут привести к неспособности идентифицировать реальные различия. Если исследование спроектировано ненадлежащим образом, если сделаны неправильные измерения, или измерительное оборудование неправильно откалибровано, то результаты окажутся искаженными, и никакая статистическая методика не поможет исправить ошибку (отсюда высказывание: «что ввел, то и получил»). Кроме того, если исследование по какой-либо причине спроектировано с низким уровнем дискриминативности, можно быть заранее уверенным в том, что результаты окажутся статистически незначимыми.

Корреляция и причинность

Один из принятых принципов статистики заключается в том, что сама по себе корреляция между двумя переменными не означает, что между ними существует причинно-следственная связь. На это есть две причины. Во-первых, корреляция может быть вызвана случайным «шумом» в данных. Соответственно, когда обнаруживается очевидная корреляция между переменными, необходимо проведение тестов для определения ее значимости.

Даже если отношения будут признаны значимыми и, следовательно, вряд ли случайными, необходимо проявлять крайнюю осторожность, утверждая, что А вызвано В. Не исключено, что В вызвано А, или что А и В вызваны неким третьим фактором, С.

Возможно, ключевой вывод состоит в том, что хотя существенные корреляции не доказывают причинности, их никогда не следует отбра-

сывать как несущественные. Статистическая значимость подразумевает низкую вероятность случайного получения таких результатов.

Экспертная оценка

Экспертная оценка (рецензирование) — это процесс, в соответствии с которым научная работа рассматривается до ее публикации учеными, как правило, независимыми от авторов исследования. Экспертов-рецензентов выбирают редакторы журналов, причем их имена обычно неизвестны авторам.

Процесс экспертной оценки призван предупредить ситуацию, при которой ученые делают выводы, не опирающиеся на данные. Вначале рецензент, как правило, изучает логику исследовательской гипотезы. Затем он рассматривает протокол и методы исследования в отношении их целесообразности. Затем рассматриваются результаты и адекватность статистических методов. От рецензентов, как правило, не требуется изучать сами исходные данные или оценивать добросовестность проведения работы.

Чаще всего редакция журнала приглашает двух независимых друг от друга рецензентов для проведения обзора и представления отчета о качестве исследования. Затем редактор решает принять статью, отклонить ее или потребовать внесения изменений.

Экспертная оценка — это важная часть науки, но и она может стать «лотереей». Рецензенты, чаще всего, очень занятые люди, которые нередко считают рецензирование обузой. Эта процедура, несомненно, отсеивает большое количество псевдонаучных материалов, но некоторые из них все же попадают в печать. Напротив, история науки свидетельствует о том, что иногда важные открытия и выводы, которые противоречат установившейся теории, попадают в «ловушку» в процессе оценки, и проходит немало времени, прежде чем весть о них достигает научной общественности.

Принципы экспертной оценки разделяют почти все ученые. Однако споры об усовершенствовании процесса рецензирования не утихают.

Общая картина

Единого рецепта медицинских исследований не существует. Некоторые проблемы подлежат изучению посредством рандомизированных исследований, и если это возможно, то именно последние должны использоваться для развития науки. Но если бы наука принимала только результаты рандомизированных исследований, ее прогресс был бы очень медленным.

В действительности, прогресс науки и медицины достигается с помощью сочетанных подходов. Они включают в себя экологическую эпи-

демиологию, когортные исследования, исследования отдельных клинических случаев, исследования типа «случай-контроль», анамнестические исследования (истории болезни), опыты на животных и исследования *in vitro*. При поиске ответов на проблемы заболеваний, которые грозят человечеству, нам необходимо использовать каждый инструмент, имеющийся в нашем распоряжении.

Приложение 2

Меморандум о «Корпорации А2»

**(на имя Уоррена Ларсена, генерального директора
Молочного совета Новой Зеландии)**

Резюме

По моему мнению:

Научная ценность утверждений «Корпорации А2», будто молоко А1 в высокой степени коррелирует с сердечно-сосудистыми заболеваниями, невелика.

Утверждение о том, что «Корпорация А2» способна обойти патентную ситуацию Совета, в высшей степени сомнительно.

Научного подтверждения факту воздействия молока А1 или А2 на развитие заболеваний или нарушения здоровья по-прежнему нет, хотя этот предмет входит в число исследований, финансируемых Молочным советом Новой Зеландии.

В настоящее время неправомерно делать заявления о воздействии молока А1 или А2 на здоровье или использовать подобные аргументы в рекламе.

Доступны растущие, но неподтвержденные свидетельства в пользу гипотезы, что высвобождаемые из молока пептиды могут быть связаны с развитием определенных психических заболеваний.

Если бы средства массовой информации (или «Корпорация А2») сумели обобщить информацию, содержащуюся в настоящем документе, то они могли бы посеять панику на всем рынке потребления молока или поспешить с выводами относительно воздействия А1 и А2 еще до того, как этот вопрос будет прояснен окончательно.

В целом данный меморандум может составить основу для доводов в пользу производства молока и молочных продуктов типа А2 для лиц, входящих в группу риска. Но критерии такой группы риска все еще стоят под вопросом, что делает приоритетным проведение диагностических исследований. В отношении решения данного вопроса некоторую определенность вносит присутствие бета-казоморфина-7 в моче.

Молочная промышленность Новой Зеландии обладает всеми возможностями для производства молока А1 или А2 без внешней помощи.

Молоко А2 может быть выведено на рынок и продаваться через специализированные торговые предприятия (аптеки/магазины здорового пи-

тания); тем самым будет обеспечена изолированность от сети реализации нормального молока.

***Действительно ли «Корпорация А2»
совершила научные открытия?***

«Корпорация А2» утверждает, что владеет правами интеллектуальной собственности в отношении корреляции между потреблением молока А1 и ССЗ. Насколько нам известно, это основывается только на эпидемиологических данных.

НИИМЖ оспаривает такие результаты эпидемиологических исследований, не обнаруживая связи, о которой заявляет «Корпорация А2».

«Корпорация А2» пыталась опубликовать эти данные, но безуспешно. Это означает, что рецензенты в журналах, в которые были представлены данные, не удовлетворены научной стороной дела.

Они представили заявления так называемых рецензентов, которые высоко отзываются об их работе. Я полагаю, что эти рецензенты не осознали, что данные, используемые для достижения заключений, неадекватны.

Неадекватность данных о фактическом количестве потребляемого варианта А1 в конкретной стране заставляет подвергнуть сомнению утверждения «Корпорации А2».

«Корпорация А2» утверждает, что согласно их данным казеин проникает в кровоток, и в этом корень проблемы. Этот факт общеизвестен и вряд ли связан с их утверждениями.

«Корпорация А2» предложила ряд возможных механизмов в обоснование своих наблюдений. Ни один из них не представляется вероятным и свидетельствует о недостаточном понимании химических процессов, связанных с молоком, и физиологии со стороны «Корпорации А2».

***Может ли «Корпорация А2» обойти патент
Молочного совета Новой Зеландии?***

«Корпорация А2» утверждает, что патенты, полученные Советом, не покрывают генотипирование животных и их отбор.

Патент Совета со всей определенностью покрывает генотипирование (типирование по ДНК) и фенотипирование (типирование по молоку).

Патент Совета обладает также исчерпывающей полнотой в отношении отбора животных, и мы много раз обсуждали эту тему с Дугом Калунгом из Эй-Джи-Парк, чтобы убедиться в отсутствии брешей и лазеек. Брешей не существует, и мы убеждены, что патент может быть защищен в суде.

Патентная ситуация Молочного совета Новой Зеландии предваряет патентные претензии «Корпорации А2».

Патент Молочного совета Новой Зеландии охватывает класс разновидностей молока А1 (А1, В и С и др.) и молоко типа А2 (А2 и А3 и др.).

Патент «Корпорации А2» охватывает только молоко А1, тогда как другое молоко, в частности А2, якобы не представляет собой проблемы. На наш взгляд, такой подход объясняется тем, что «Корпорация А2» не понимала и не понимает основу возможных различий в биологической активности молока А1 и А2.

Можно утверждать, что «Корпорация А2» получила от НИИМЖ/ Боба Эллиота некую информацию (состав исландского молока) и концепцию изучения взаимосвязи между потреблением вариантов молока и заболеваниями до того, как они стали общедоступными. Разрешение на это не было дано ни Молочным советом, ни НИИМЖ; Боб Эллиот утверждает, что он также не давал на это разрешения.

Совершил ли научные открытия Молочный совет Новой Зеландии?

Начало этой истории положил телефонный разговор между Бобом Эллиотом и мной в 1993 г. Боб позвонил в НИИМЗ и попросил к телефону специалиста, который что-то знает о коровах. Боб сказал мне, что казеин может выступать триггером развития диабета и спросил, одинаковы ли все коровы. Выяснив, что диабет – это аутоиммунное заболевание, и зная о том, что из молочного бета-казеина высвобождается иммунореактивный пептид, а также о различиях в последовательности данного пептида в бета-казеине А1 и А2, я предположил в разговоре с Бобом, что во влиянии двух этих типов казеина с точки зрения развития диабета могут быть различия, хотя в то время мне представлялось это слишком натянутой версией.

В рамках финансируемого Советом проекта НИИМЖ предоставил казеины А1 и А2 Эллиоту для добавления к питанию экспериментальных мышей с повышенной восприимчивостью к диабету.

Диабет развился только у тех мышей, которые получали казеин А1.

Данный результат лег в основу совместного патента Молочного совета Новой Зеландии и Новозеландского фонда детского здоровья.

Результаты широко освещались в прессе.

Вскоре после этого группа исследователей из Германии показала, что биоактивный пептид бета-казоморфин-7 (БКМ7) может высвобождаться только из вариантов типа А1 (А1, В и С и др.), но не вариантов типа А2 (А2, А3 и др.).

С точки зрения механизма химических реакций это вполне логично, принимая во внимание различия между А1 и А2: пролин в 67-м положении в варианте А2 делает эту связь резистентной к гидролизу пищеварительными ферментами, в отличие от гистидина в том же положении в варианте А1.

В рамках финансируемого Молочным советом проекта мы наняли немецкого исследователя для изучения, совместно с Бобом Эллиотом, влияния БКМ7 на активность иммунных клеток человека.

БКМ7 ингибировал активность иммунных клеток у пациентов с пограничным диабетом и фактически активировал иммунные клетки у здоровых участников.

Эта работа легла в основу второго патента Молочного совета в отношении потенциальной диагностики диабета, а также недавней патентной заявки Молочного совета Новой Зеландии относительно потенциального положительного эффекта молока А1.

Исследование широко освещалось в прессе.

Очевидно, что Исландия представляет собой исключительный случай страны с наиболее высоким уровнем потребления молока на душу населения и весьма умеренным уровнем распространенности диабета.

НИИМЖ установил сотрудничество с исландскими исследователями для изучения состава исландского молока в рамках проекта, финансируемого Молочным советом.

В отличие от молока в большинстве других стран, которое содержит приблизительно равное количество вариантов А1 и А2, исландское молоко состоит приблизительно на 75% из А2 и только на 25% – из А1.

В рамках исследования, финансируемого Молочным советом, изучалось отношение между потреблением молока А1 и диабетом в ряде стран, относительно которых мы располагаем нижеследующей, относительно достоверной информацией:

1. Статистика заболеваемости диабетом в этих странах.
2. Количество А1 и других вариантов бета-казеина в молоке, доступном в продаже.
3. Ограниченный импорт молока (<5%) из других стран.

Наблюдалась устойчивая взаимосвязь между потреблением молока А1 и диабетом, причем корреляция усиливалась при сопоставлении молока А1 + В и распространенности диабета. То есть потребление на душу населения двух наиболее распространенных вариантов, из которых может высвободиться БКМ-7, коррелирует с диабетом. Результаты исследования опубликованы в международном журнале «Диabetология».

Тем не менее при построении корреляции был сделан ряд допущений (это обычная практика): как и во всех эпидемиологических исследованиях корреляция не доказывает причинно-следственных связей.

В рамках финансирования Молочного совета НИИМЖ сотрудничает с группой исландских ученых для более детального изучения состава молочных продуктов в Скандинавии и их взаимосвязи с диабетом в этих странах. В общем, сохраняются, по-видимому, прежние отношения (статья в «Диabetологии»). Эта работа принята к публикации в международном журнале «Педиатрия».

Для проверки и повторения результатов, полученных Бобом Эллиотом в экспериментах с кроликами, Совет финансировал проведение большого многоцентрового международного исследования – «Пища и диабет»

(ПИД). В рамках исследования крысы и мыши с повышенной восприимчивостью к диабету получали кодированное соответствующим образом питание в Окленде (лаборатория Эллиота), Канаде и Великобритании. В исследовании приняли участие и группы из Италии, Германии и США.

В рамках ПИД не удалось устойчиво повторить результаты, полученные ранее Эллиотом; по существу, они наблюдались только в эксперименте на крысах в канадской лаборатории.

Важным результатом исследования следует назвать то, что во всех лабораториях уровень заболеваемости диабетом был гораздо выше в группах, получавших питание на основе зерновых, а не на основе молока.

Важным результатом исследования стало и то, что «Прегестимил» также часто вел к развитию диабета у подопытных животных.

С тех пор НИИМЖ установил, что в «Прегестимиле» высокое содержание БКМ7. За пределами новозеландской молочной промышленности об этом результате неизвестно; о нем сообщается в конфиденциальном отчете НИИМЖ.

Обратите внимание, что из содержащих глютен зерновых культур также может выделяться БКМ7-подобный пептид.

Результаты исследования ПИД были представлены на двух крупных международных конференциях по диабету; в настоящее время готовится статья для публикации в международном журнале.

Исследования на крысах, проведенные учеными из США, позволили выявить, что БКМ7 связывается с клетками головного мозга посредством клеточных опиоидных рецепторов.

Исследователи из США обнаружили, что при введении ВКМ7 крысам у животных наблюдались значительные изменения в поведении, несколько схожие с симптомами шизофрении. Эффект БКМ7 удавалось нейтрализовать препаратом «Налоксон», который препятствует связыванию БКМ7 с опиоидными рецепторами.

Примечательно, что воздействие А1 на развитие диабета в колонии мышей Эллиота также удавалось блокировать путем добавления «Налоксона» к питьевой воде. Этот результат опубликован.

НИИМЖ продемонстрировал взаимосвязь между потреблением А1 и случаями летального исхода вследствие психических заболеваний. Указанные выводы основаны только на эпидемиологических исследованиях, однако нельзя исключать, что БКМ7 оказывает отрицательное воздействие на мозговую функцию, как следует из проведенных в США экспериментов на крысах. Эта корреляция послужила основой для патентной заявки Молочного совета НЗ (охватывает психические заболевания, включая аутизм и шизофрению).

Существуют косвенные подтверждения того, что исключение молока и глютенсодержащих злаков из рациона питания может снизить или смягчить симптомы аутизма у некоторых детей.

Согласно недавнему патенту, полученному компанией в США, БКМ7 и эквивалентные пептиды из глютена обнаруживались в моче у двух третей детей с аутизмом, но не обнаруживались у здоровых детей.

Патент может лечь в основу диагностических тестов, адресованных лицам, которые входят в группу риска с точки зрения потребления разновидностей молока А1.

Приоритетной представляется также разработка методики диагностического анализа на основе ДНК человека, который позволил бы выявлять дефект в ферменте, который у нормальных людей должен расщеплять БКМ7. Считается, что это фермент ДПП4 и что он, возможно, отсутствует или поврежден у больных аутизмом (и, возможно, у больных шизофренией и диабетом).

В рамках финансирования Молочного совета НИИМЖ проводил исследования совместно с Оклендским университетом: на сегодняшний день БКМ7 не обнаружен в образцах мочи ограниченного числа здоровых людей.

Мы получили одобрение комиссии по этике относительно введения в питание пациентов с аутизмом молока А1 и А2 и анализа их мочи на предмет выявления БКМ7. Исследования будут проводиться в начале 2001 г. при финансовой поддержке Молочного совета.

Мы также спрашиваем согласия комиссии по этике относительно проведения схожего исследования с участием больных диабетом. Исследование также будет финансироваться Молочным советом Новой Зеландии.

Планируется также проведение исследований с включением молока А1 и А2 в рацион питания и изучением факторов, которые могут быть связаны с ССЗ. Таким образом, мы надеемся предоставить доказательства, которые подтвердят или опровергнут заявления «Корпорации А2».

В молочной промышленности Новой Зеландии имеются все возможности, необходимые для производства молока, не содержащего А1. В ограниченных объемах наладить производство молока А2 можно относительно быстро, применяя генотипирование коров и отбор животных в специализированные стада.

К сему также прилагается мой предыдущий меморандум, в котором рассматривается ситуация вокруг А1 и А2.

Джереми Хилл
8 октября 2000 г.

Приложение 3
Бета-казеины A1 и A2 в молоке
и здоровье человека
(Резюме доклада профессора Б. Свинберна
Новозеландскому управлению по контролю
качества продуктов питания, 2004 г.)

Около 25–30% белка в молоке коров – это β -казеин, представленный одним или несколькими вариантами в зависимости от генотипа животного. Один из вариантов именуется A1-казеином, и высказывалось предположение, что он может вызывать или усугублять диабет 1-го типа (который чаще всего встречается у детей), сердечно-сосудистые заболевания, шизофрению и аутизм. Вторая основная форма β -казеина называется A2, и предполагается, что она не играет роли в развитии этих заболеваний. В отчете рассматриваются свидетельства относительно гипотезы о том, что состав молока A1/A2 служит причиной или, напротив, защитным фактором при этих заболеваниях.

Наиболее убедительные свидетельства представлены в отношении диабета 1-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний. Основным исследованием, в котором раскрываются отношения с типом потребляемого молока, было сопоставление статистики по 20 странам. В странах с самым высоким потреблением β -казеина A1 обнаружены самые высокие показатели заболеваемости диабетом 1-го типа и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Корреляция была очень сильной, хотя результаты подобных сравнительных исследований между странами трудно интерпретировать. Этим заболеваниям сопутствует и множество других факторов, а информация усредняется только для населения одной страны. Было проведено еще несколько клинических исследований и исследований на животных, которые содержат определенные свидетельства в пользу этой гипотезы. Для вынесения положительного суждения о том, что состав молока A1/A2 важен для здоровья человека, требуется проведение дальнейших исследований и, в особенности, клинических исследований.

Свидетельств в отношении роли β -казеина A1 при шизофрении и аутизме гораздо меньше. У некоторых пациентов с аутизмом симптомы смягчаются при назначении диеты, свободной от казеина и глютена.

Гипотеза A1/A2 одновременно интригует и, если справедливость ее будет доказана, ведет к важным последствиям для здравоохранения. К ней следует относиться серьезно и констатировать необходимость дальнейших исследований. Кроме того, соответствующие ведомства правительства несут ответственность за донесение информации о состоянии доказательной базы до широкой общественности, включая неопределенность в современном статусе доказательств. На этой стадии не представляются обязательными дальнейшие меры и действия в сфере охраны общественного здоровья, включая изменения в диетологических рекомендациях или в требованиях по содержанию этикеток молочных продуктов. Необходимо также осуществлять контроль над соответствием любых заявлений относительно молока A2 с общей нормативной базой в отношении пищевых продуктов.

Переход на поголовье молочного скота, которое состояло бы, главным образом, из коров A2 — это перспективная возможность для молочной промышленности и связанных с ней отраслей, причем такое решение необходимым образом должно приниматься на коммерческой основе. Переход на поголовье A2 существенно улучшит ситуацию в здравоохранении в случае, если гипотеза A1/A2 будет доказана, причем негативное воздействие такого перехода крайне маловероятно.

Что касается личного выбора, то каждый человек волен снизить потребление или устранить бета-казеин A1 из своего питания (или питания своих детей) в качестве меры предосторожности. Возможно, что такая мера обладает особой актуальностью для лиц, входящих в группу риска относительно упомянутых заболеваний (диабет 1-го типа, ишемическая болезнь сердца, аутизм и шизофрения). Однако необходимо принимать во внимание, что польза от такого подхода небесспорна и остается предметом, требующим дополнительных исследований.

Об авторе

Кит Вудфорд – профессор экономики и управления фермерским хозяйством и агробизнеса в Линкольнском университете. Он часто выступает в средствах массовой информации с комментариями по вопросам агробизнеса.

Кит Вудфорд получил магистерскую степень по сельскохозяйственным наукам от Линкольнского университета и докторскую степень от Университета Квинсленда. В течение 20 лет он жил в Австралии, занимаясь научной и преподавательской деятельностью в Университете Квинсленда, и вернулся в Новую Зеландию в 2000 г. Он участвовал в ряде исследовательских проектов в области образования, развития сельского хозяйства и изучения рынка более чем в 20 странах Азиатско-тихоокеанского региона, при финансировании со стороны различных организаций и агентств развития, включая Агентство по международному развитию Новой Зеландии, Агентство по международному развитию Австралии, Программу развития Организации Объединенных Наций, Азиатский банк развития и «Каритас Австралия».

Кит занимается альпинизмом. В молодые годы он совершал восхождения на вершины в Гималаях, Андах и в Антарктике. Во время катастрофы новозеландского самолета DC10, врезавшегося в гору Эребус в 1979 г., он работал в Антарктике инструктором-спасателем и в составе группы из трех человек первым прибыл на место гибели самолета; впоследствии он участвовал в расследовании обстоятельств катастрофы.

Кит Вудфорд и его семья живут в Крайстчерче (Новая Зеландия); Кит по-прежнему увлечен альпинизмом.

Послесловие научного редактора

Впервые я вплотную столкнулся с бета-казоморфинами в 1991 г., когда по поручению заведующего кафедрой физиологии человека и животных биологического факультета МГУ им. М.В. Ломоносова академика РАМН Игоря Петровича Ашмарина начал исследовать и описывать их опиоидные свойства. В течение следующих 15 лет были опубликованы несколько десятков статей и тезисов докладов, защищены три кандидатские и одна докторская диссертации. Последняя принадлежит автору данных строк и называется «Постнатальная нейротропная активность бета-казоморфинов (регуляция поведения взрослых и новорожденных млекопитающих)».

При этом мы (я и мои сотрудники) не сомневались, что бета-казоморфины – важный и полезный компонент белков молока. А как же иначе? Ведь они присутствуют в бета-казеинах коровы и козы, человека и шимпанзе, слона и ламантина, лошади и т.д. Работая на белых крысах и вводя однократно и длительно исследуемые препараты в малых дозах внутрибрюшинно (минуя кишечник), мы обнаружили способность бета-казоморфинов защищать экспериментальных животных от стресса, улучшать обучение, усиливать привязанность детенышей к матери.

Так пришло понимание, что для новорожденных белки молока являются источником не только строительных материалов, но и регуляторных соединений («экзогормонов»). Бета-казоморфины, действующие на опиоидные рецепторы, в этом смысле не одиноки – в альфа-казеинах, например, обнаружены фрагменты, активирующие ГАМК-А-рецепторы («казозепины»). Наиболее важные результаты наших работ обобщены в монографии «Бета-казоморфины и их роль в регуляции поведения»¹.

Мы, конечно же, думали и о «темной стороне» активности бета-казоморфинов. На нее указывали отдельные публикации, связывавшие экзогенные опиоидные пептиды («экзорфины») с нарушениями рабо-

¹ Дубынин В.А., Каменский А.А. Бета-казоморфины и их роль в регуляции поведения. М.: КМК; 2010. URL: http://www.rfbr.ru/rffi/ru/books/o_26835.

ты кишечника, аутизмом и даже синдромом внезапной смерти новорожденных. Мы считали (да и сейчас продолжаем считать), что данные проявления выходят за рамки «предусмотренных» эволюцией физиологических функций бета-казоморфинов. Нам удалось исследовать одно из таких проявлений – особый вариант материнской депрессии (снижения уровня родительской мотивации), который развивается, если деградация казеинов происходит в воспаленной молочной железе самки. После введения лактирующим крысам бета-казоморфинов было обнаружено значимое снижение материнской заботы, блокировавшееся налоксоном.

Но в случае новорожденных действие бета-казоморфинов оставалось для нас важным и полезным. В 2012–2014 гг. был выполнен цикл работ, показавший, что эти пептиды способны улучшать состояние детенышей крыс в вальпроатной модели аутизма. И, конечно, я с интересом и симпатией отнесся к данным доктора биологических наук О.Ю. Соколова с коллегами, обнаруживших, что дефицит бета-казоморфинов материнского молока ухудшает психомоторное развитие младенцев.

В последние годы наша небольшая исследовательская группа довольно плотно переключилась на изучение «крысиных» моделей нарушений материнско-детского взаимодействия. В качестве соединений, корректирующих проявления соответствующих патологий, исследуются синтетические аналоги фрагментов адренкортикотропного гормона, вазопрессина, окситоцина. Бета-казоморфины оказались немного в стороне от наших «магистральных» научных интересов.

И тем эффективнее произошло их «возвращение» – в форме книги Кита Вудфорда «Дьявол в молоке». Начав ее читать, я некоторое время был наполнен скепсисом и недоверием: слишком много сейчас появилось околонушной литературы, пугающей читателя различными опасностями питания, экологии, технического прогресса. Однако очевидно высокий уровень квалификации автора, его скрупулезность и внимание к деталям (ведь именно в них – «дьявол») быстро развеяли сомнения. Благодаря Киту Вудфорду, мы по сути становимся соучастниками захватывающего научного расследования. В нем сплелись анализ физиологических механизмов интереснейшего феномена, затрагивающего одновременно нервную, иммунную и эндокринную системы; забота автора о благе человечества (именно так, масштаб событий действительно планетарный); экономические интересы больших и малых коммерческих организаций – производителей и дистрибьюторов молока.

Небольшое примечание: насколько я понимаю, в английском варианте название книги воспринимается менее драматично, поскольку поговорка о «дьяволе, кроющемся в деталях», общеизвестна. В русском переводе бета-казоморфин – это, скорее, «мелкий бес» или даже «падший ангел», изменивший в результате мутации свою изначальную физиологическую функцию.

Итак, что же выясняется? Анализируя бета-казоморфины, нужно смотреть на их первичную структуру несколько «шире» (см. таблицу). Тогда можно увидеть, что к ключевому гептапептиду YPFPGPI с N-конца примыкают легко отщепляемые пепсином либо химотрипсином валин, изолейцин, лейцин; со стороны C-конца «семерка», напротив, практически во всех случаях защищена пролином. В результате при переваривании вырезается не бета-казоморфин-7, а более длинные фрагменты, которые не столь активно проходят через стенку кишечника. Тем не менее в небольших количествах они, очевидно,

Первичная структура фрагментов бета-казеинов ряда млекопитающих, включающих бета-казоморфины (отмечены жирным шрифтом)

Ссылка	Биологический вид	Фрагмент
БОРЕОЗУТЕРИИ, ЛАВРАЗИОТЕРИИ		
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/AQY78355.1	A1 бычий	V YPFPGPI HNS
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/AQY78356.1	A2 бычий (то же у яка и буйвола)	V YPFPGPI PNS
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/AAA30906.1	Коза (то же у овцы)	V YPFTGPI PNS
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_001075321.1	Лошадь (то же у осла)	V YPYAEPV PYA
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/XP_011358988.1	Летучая лисица	V YPYAERI PYT
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/XP_007087025.1	Тигр	V YPYAETI PSP
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/XP_003985389.1	Кошка	V YPYAERI PYP
БОРЕОЗУТЕРИИ, ЭУАРХОНТОГЛИРЫ		
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_001882.1	Человек	I YPFVEPI PYG
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/XP_001143844.2	Шимпанзе (то же у макак)	I YPFVEPI PYG
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/XP_006163653.1	Тупайя	L YPYLQST PSS
АФРОТЕРИИ		
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/XP_004383417.1	Ламантин	V YPYAERI PYT
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/XP_023408996.1	Слон	V YPF AERI PYT

проходят и оказывают стресспротекторное и прочее физиологически благоприятное действие на новорожденных.

Исключение составляют бета-казеины А1 молока коровы. В них сразу после бета-казоморфина-7 располагается гистидин, резко увеличивающий вероятность появления активной молекулы гептапептида. И тогда даже минимальных повреждений стенки кишечника достаточно, чтобы запустился «порочный круг»: бета-казоморфины, действуя на опиоидные рецепторы ЖКТ, замедляют перистальтику, что усиливает воспалительные процессы (здесь особенно впечатляют данные Раиса уль-Хака с соавторами), еще больше «продырявливают» стенку кишечника и т.д. (рис. 9).

Хроническое воспаление само по себе неблагоприятно, что многократно показано для самых разных заболеваний (вплоть до онкологических). В ЖКТ оно легко может перерасти в целиакию – и тогда к развитию патологии подключаются аутоиммунные процессы. А «под ударом» оказываются самые разные системы: сердце и сосуды (ИБС), эндокринные железы, опорно-двигательный аппарат и т.д.



Рис. 9. Основные пути развития эффектов бета-казоморфинов, возникающих в ЖКТ в результате переваривания А1-казеинов.

Но это еще не все. Поскольку на фоне воспалительных процессов в ЖКТ проникновение в кровь бета-казоморфинов из А1-казеинов нарастает, гептапептид усиливает «опиоидное давление» на ЦНС. Результатом могут стать нарушения деятельности мозга, усиление симптоматики психиатрических и аутистических расстройств; у детей — замедление психомоторного развития (вновь сошлемся на работы О.Ю. Соколова с соавторами). Особо следует отметить свойство бета-казоморфинов активировать фермент ДПП4 (может способствовать развитию диабета), а также «оксидантное» действие этих пептидов в отношении цистеина. О связи материнской депрессии и опиоидных фрагментов молочных белков сказано выше.

Каков же выход? В случае взрослых он очевиден: по возможности удалить из питания А1-казеины, по крайней мере в тех случаях, когда в ЖКТ имеют место воспалительные процессы. В случае новорожденных важно убрать А1-казеины хотя бы из детского питания (заменителей материнского молока). При этом, конструируя такие заменители, важно все же не забывать об адаптивно полезных бета-казоморфинах (как пишет Кит Вудфорд во второй части книги — «хороших пептидах») — экзогенных опиоидных регуляторов, сформированных эволюционным процессом для детенышей, прежде всего млекопитающих, рождающихся зрячими. Как сделать так, чтобы они появились в составе заменителей материнского молока, созданных на основе соевых белков или глобулинов молочной сыворотки? Этот вопрос заслуживает не меньшего внимания, чем ограничение (а лучше — выведение) из рациона человечества А1-казеинов.

Подведем итог. Бета-казоморфины входят в состав казеинов молока многих млекопитающих. Они в небольших количествах проникают в организм новорожденных, оказывая благотворное антистрессорное действие, усиливая привязанность к матери. Однако, как указывал еще Парацельс, все определяет доза. При переваривании А1-казеинов возникает серьезный избыток бета-казоморфинов, и это может нарушать перистальтику кишечника, способствовать формированию и усилению очагов воспаления в стенках ЖКТ. Параллельно нарастает проникновение бета-казоморфинов в кровь, их воздействие на специфические опиоидные рецепторы, некоторые ферменты и др. Все эти события повышают вероятность развития сердечно-сосудистых заболеваний, эндокринных и аутоиммунных патологий, нарушений деятельности нервной системы. Исследователи многих стран постепенно увеличивают доказательную базу, свидетельствующую о проблемах переваривания А1-казеинов. Однако по ряду причин это происходит

Дьявол в молоке

весьма медленно; обычному же человеку, столкнувшемуся с проблемами усвоения молока, порой некогда ждать окончательной «научной ясности». И если отказываться от привычного питания не хочется — каждый волен попробовать молоко А2, а затем, прислушавшись к собственным ощущениям, сказать: «Пожалуй, никакой разницы нет» или «Да, мне стало лучше!».

Вячеслав Дубынин,
доктор биологических наук, профессор кафедры
физиологии человека и животных биологического
факультета МГУ имени М.В. Ломоносова

Научно-популярное издание

Кит Вудфорд

**Дьявол в молоке.
Болезнь, здоровье и политика.
Молоко А1 и А2**

Выпускающий редактор *Ольга Устинкова*
Научный редактор *Вячеслав Дубынин*
Дизайнер *Анна Зевакина*

Подписано в печать 18.06.2018.
Формат 70×100 1/16. Бумага офсетная. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 20. Тираж 500 экз.
Заказ 05-18.

АНО «Издательство РАМН»
www.iramn.ru

Отпечатано в ЗАО «Издательство ИКАР»
121069, г. Москва, Хлебный пер., д. 2/3, стр. 2.
+7 (495) 978-35-99. www.ikar-publisher.ru