

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ SCIENTIFIC REVIEWS

УДК 616.307-08-615-33

© Е.И. Ткаченко, 2012

ПРЕДИКТИВНО-ПРЕВЕНТИВНО-ПЕРСНИФИЦИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА XXI ВЕКА PREDICTIVE-PREVENTIVE THE PERSONIFIED MEDICINE OF THE XXI CENTURY

Е.И. Ткаченко
E.I. Tkachenko

Северо-Западный государственный медицинский университет им И.И. Мечникова, Санкт-Петербург
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint-Petersburg

Контакт: Е.И. Ткаченко, e-mail: tkachenkoe@mail.ru

Внедрение в клиническую практику последних достижений многомерной биологии позволяет оценивать не только структуру и функцию органов, но и применять новые предикторы молекулярного уровня, связанные с оценкой генома, метаболома, протеома, микробиома, осуществляющие возможность предиктивно-протективно-персонифицированного лечебно-диагностического подхода в медицине.

Ключевые слова: диагностика, многомерная биология, микробиота.

Introduction in clinical practice of the last achievements of high dimensional biology allows to estimate not only structure and function of internal organs, but also to apply the new prediktors of molecular level, which are connected with a genome, methabolome, proteome, and microbiome assessment and also carrying out possibility of predictive – protective the personified approach of treatments and diagnostics in medicine

Key words: diagnostics, high dimensional biology, microbiota.

Последние столетие происходит активное формирование из биосферы ноосферы – сферы человеческого разума [1]. Человеческая популяция в процессе своего развития, став решающей экологической силой, изменила природу (систему Земля) и, как следствие, вызвала ряд отрицательных влияний на здоровье человека. Специалистами обсуждается отрицательное влияние факторов так называемой стоп-эволюции на здоровье человека [2]. Предполагается сокращение рождаемости, продолжительности жизни, ухудшение качества первичного здоровья. Под первичным здоровьем понимается «совокупность врожденной предрасположенности к заболеваниям с врожденным резервом саногенных процессов» [2].

К факторам стоп-эволюции относят отрицательные антропогенные и техногенные факторы, влияющие на экологию, изменения в питании, ряд социальных и медицинских факторов: снижение рождаемости, нарушение фертильности, негативные последствия преобразования общественных и семейных отношений, выжи-

вание лиц с генетическими и приобретенными дефектами здоровья, ранее не совместимыми с жизнью, чрезмерная фармакотерапия, стрессы, аддикции и ряд других. Негативное влияние на человека этих факторов приобретает все более острый характер. Происходит дальнейшее изменение климата, истончение озонового слоя, атмосферы, уменьшение биоразнообразия флоры и фауны, загрязнение воздуха, почвы, морских и речных акваторий и т.п. Эти факторы взаимодействуют между собой на различных уровнях и в различных масштабах. Все это нарушает регуляцию гомеостаза организма. К первичному уровню этой регуляции относят внешние факторы экологии (вода, воздух, почва, пища). Указанные факторы вызывают изменения вторичного уровня регуляции, связанного с нервной, гормональной, гуморальной, иммунной системами [3].

Следствием отрицательного воздействия указанных факторов является формирование заболеваний по трем принципиальным направлениям (рис. 1). Во-первых, это группа со-

стояний и заболеваний, связанных с психологической и социальной адаптацией (неврозы, психозы, аддикции). Во-вторых, это болезни, имеющие в основе метаболические, генетические и эпигенетические расстройства, ишемическая и гипертоническая болезни, сахарный диабет, опухоли, аллергия и т.п.

В-третьих, это различные инфекции, в том числе дисбиоз (дисбактериоз) и их последствия [4].

Вместе с тем, накопленные в последние десятилетия научные факты о биологической сущности человека, его эндогенном микробиоценозе (микробиоте) и окружающем материальном мире позволили сформировать принципиально новые подходы к диагностике, лечению и профилактике заболеваний.

Они основаны на применении так называемой многомерной биологии (high dimensional biology), возможности которой возводят медицину на новый уровень.

Применение в медицине многомерной биологии (геномики, эпигеномики, транскриптомики, рнмики, протеомики, метаболомики, биоинформатики) позволяет изменить философию и концепцию практического здравоохранения. Если раньше медицина основное внимание уделяла заболеваниям человека и их диагностике, то, с позиции многомерной биологии, появилась возможность на молекулярном уровне определять индивидуальную предрасположенность к заболеваниям. Происходит формирование принципиально новой стратегии, получившей название предиктивно-превентивно-персонализированной медицины. Предполагается, что ее практическая реализация позволит увеличить

продолжительность жизни на 10–15 лет [5]. Вместе с тем, установлено, что человек — сложное симбиотическое сообщество, включающее многие виды различных микроорганизмов, принимающих участие в регуляции метаболического фенотипа всего организма. При этом нарушения метаболического соотношения макроорганизма, просветной микрофлоры и микрофлоры биопленок, выходящие за пределы компенсаторных возможностей надорганизма, приводят к развитию различных (не только инфекционных) заболеваний, поскольку микробиота соучастна в регуляции всех основных функций надорганизма.

В то же время установлено, что многие заболевания человека обусловлены не только последствиями мутационных изменений в линейной структуре ДНК-хромосом, но и являются результатом кооперативных взаимоотношений генома, эпигенома и окружающей среды. В отличие от мутационных, эпигенетические изменения связаны не с нарушением нуклеотидной последовательности ДНК, а с ее модификацией, в результате ДНК- и гистон-ацетилирования, метилирования, фосфорилирования и других воздействий. При этом эпигенетические модификации сохраняются обычно на протяжении нескольких клеточных генераций и могут быть причиной последующих заболеваний. Принципиальная обратимость эпигенетических изменений позволяет надеяться на разработку связанных с ними лечебно-профилактических мероприятий.

Подсчитано, что организм человека имеет около 25 000 генов, а количество генов его микробиоты примерно на два порядка больше. Поэтому различные нарушения микробного гомеостаза, прежде всего, связанные с кишечными симбиотическими микроорганизмами, их многочисленные низкомолекулярные метаболиты при эпигеномном репрограммировании и посттрансляционных модификациях сейчас рассматриваются как важнейшие факторы формирования заболеваний [3].

Изучение эпигенетики макроорганизма и его микробиоты — перспективные научные направления, а накопленные факты о микробиоте человека, на наш взгляд, диктуют необходимость выделения нового учения — клинической микробиотологии. Принципы структурно-функциональной организации микробиоты следующие.

1. Человек с общебиологических позиций — надорганизм, включающий геном, метаболитом и протеомом макроорганизмов, взаимозависимый от генотипа, возраста, пола, диеты, внешних воздействий и осуществляющий двойной контроль внутренней среды.

2. Микробиота распределена в виде микробных сообществ локусов и существует в виде планктона и биопленок, прикрепленных к стенке органа в пристеночном слое муцина.

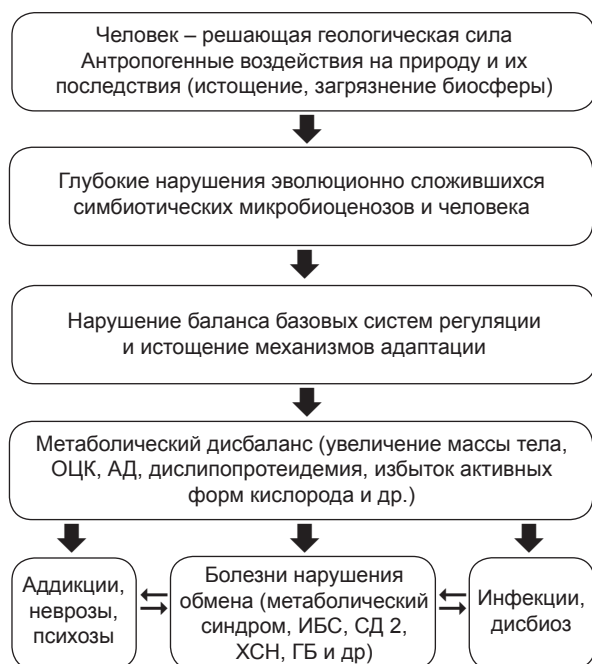


Рис. 1. Пути формирования болезней человека в процессе эволюции биосферы в ноосферу

3. Микробы в биопленке сбалансированы по видовому составу и функциональному распределению. Их социальное поведение (quorum sensing), отличное от индивидуального, обусловлено единой генетической системой сообщества, определяющей их трофические, метаболические и регуляторные связи между собой и с организмом хозяина.

4. «Парацитология биопленки» — структуры, похожей на орган, обеспечивает стабильное функционирование всего организма и его здоровья, участие в патогенезе и саногенезе различных заболеваний.

5. Метаболические и регуляторные взаимосвязи хозяина и микробиоты (синергизм, мутуализм, комменсализм, синтрофия, паразитизм, конкуренция) — единое целое.

6. Микробиота человека наследственно обусловлена, генетически детерминирована, индивидуальна, специфична.

7. Микроорганизмы биопленок и пробиотиков биологически несовместимы, но пробиотики влияют на социальное поведение микробиоты (конкуренция за рецепторы, метаболиты, выделение энтероцинов, снижение pH и др.).

8. Микробиота — первичный защитный барьер организма.

9. Инфекционные процессы полимикробны, протекают с участием представителей микробиоты и механизма транслокации микроорганизмов.

10. Метаболиты микроорганизмов — фактор здоровья и долголетия (плазмалоген из мембраны анаэробов как регулятор обмена холестерина, липидов, окисления ПЖК, витамины и др.).

11. Принципы лечения заболеваний:

— коррекция микробиоты (про-, пре-, сим-, син-, метабиотики);

— применение агонистов (антагонистов) рецепторов;

— коррекция метаболического профиля заболевания.

С позиции многомерной биологии, последовательность событий при формировании заболеваний можно представить следующим образом: гены (человека и его микробиоты) — ДНК — РНК — белки-метаболиты — биохимические и физиологические процессы — болезни. Этап данного подхода в процессе формирования лечебно-профилактических мероприятий представлены на рисунке 2.

• I Определение предрасположенности к заболеваниям:

- Определение мутаций в генах в доклиническую стадию
- Определение меркерных генов в патологии (геномика человека и его микробиоты)

• II а) Определение биологических индикаторов заболеваний:

- Определение эпигенетического репрограммирования клеточного генома (эпигеномика)
- Определение для каждого заболевания качественного и количественного профиля всех синтезированных РНК, синтеза кодируемых ими белков, а также рибосомальных транспортных и других РНК
- Определение микроРНК (19–22 нуклеотида, комплиментарных участку м-РНК, подлежащему инактивации) (транскриптомика, РНомика)

• II б) Определение специфических нозологических профилей метаболизма:

- Определение белков, соотношение концентраций метаболитов, связанных с энергетикой, метаболизмом, структурой и функцией органов

• III Изучение состояния эндогенного микробиоценоза и его регуляторных влияний (микробиомика)

• IV Определение состояния структуры и функции органов (традиционное клиничко-лабораторное обследование)

• V Диагностика:

- Построение многомерной компьютерной модели болезни на основе адекватного для различных болезней комплекса маркеров с нужными характеристиками (чувствительность, специфичность, предсказательная способность)

• VI Лечение (молекулярная терапия)

• VII Профилактика

Рис. 2. Единая многомерная биология. Этапы диагностики, лечения и профилактики заболеваний

Таким образом, применение многомерной биологии в медицине позволяет для оценки здоровья использовать новые предикторы молекулярного уровня и перейти от системы здравоохранения, ориентированной в первую очередь на лечение заболеваний, к системе здравосбережения, основанной на изучении индивидуальных особенностей организма, генетических индикаторов скрытой патологии, начальных функциональных изменений, молекулярной терапии с коррекцией эпигеномных, метаболических изменений, микробиоты, что составляет основу новой стратегии: предиктивно-превентивной-персонифицированной медицины [5, 6].

Литература

1. *Вернадский В.И.* Биосфера и ноосфера / В.И. Вернадский. — М.: Айрис Пресс, 2003. — 572 с.
2. *Один В.И.* Кризис геронтологии: к вопросу о первичном здоровье в XXI веке / В.И. Один // Успехи геронтологии. — 2011 — Т. 24, №1. — С. 11–23.
3. *Шендеров Б.А.* Индигенная микробиота и эпигеномика человека. — молекулярные основы клинической медицины / Б.А. Шендеров // Материалы II Российского конгресса 18–20 мая 2012 г. — 2012. — С. 86–88.
4. *Ткаченко Е.И.* Новое учение — клиническая микробиотология. Одиннадцать принципов структурно-функциональной организации микробиоты / Е.И. Ткаченко // Донозоология и здоровый образ жизни. — 2011. — № 2 (9). — С. 17–21.
5. *Бодрова Т.* Медицинская наука и практическое здравоохранение завтра; возможности превентивно-профилактического направления / Т. Бодрова [и др.] // Молекулярные основы клинической медицины : материалы II Российского конгресса 18–20 мая 2012 г. — 2012. — С. 34–35.
6. *Мезенцев С.А.* Пути обновления (как оздоровить человека, медицину и жизнь общества) / С.А. Мезенцев, С.А. Никифоров, А.И. Иванов. — М., 2008. — 420 с.