

А. Р. Аветисов

ОНТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ И ЕЕ РОЛЬ В РАЗВИТИИ МЕДИЦИНЫ XXI ВЕКА

Белорусский государственный медицинский университет

Рассматриваются современные модели медицины. Анализируется их взаимосвязь и влияние на структуру заболеваемости.

Неоспоримые успехи медицины XX века большей частью были связаны с развитием экологического направления, т.е. борьбой с разрушительным влиянием физических, химических и биологических факторов окружающей среды на здоровье человека. Особенно ярко эти факты проявляются на примере борьбы с биологическими факторами и в частности, с инфекционной заболеваемостью. Известно, что до середины XX века именно инфекцией и болезнями связанные с ними являлись определяющей причиной смертности всего населения. Так, в конце XIX – начале XX века эпидемия туберкулеза охватывала всю Европу. Болели не только представители низших слоев населения, но и члены королевских фамилий: представители дома Романовых, А. Чехов, М. Горький, Ф. Шопен и многие другие. В России во время Первой мировой войны на полях сражений погибло около 1,7 миллиона солдат, а за тот же период в тылу от туберкулеза умерло около 2 миллионов человек [1]. В целом начало века Россия встретила эпидемиями натуральной оспы, холеры, чумы, кишечных инфекций, сыпного и возвратного тифа, малярии и других болезней. Открытия Л. Пастера, Д. Листера, Р. Коха, А. Флеминга и многих других ученых привели к революции в борьбе с инфекционными заболеваниями и профилактике их возникновения. Невзирая на существующие объективные трудности в борьбе с некоторыми инфекциями, смертность от воздействия биологических факторов окружающей среды уже давно не находится на передовых позициях.

Воздействие физических и химических факторов окружающей среды также доминировали на протяжении длительного времени. В XX веке именно экологическая модель медицины объясняла и продолжает объяснять развитие многих заболеваний. Наиболее яркими примерами являются различные экологические модели обоснования развития опухолевых заболеваний, где первопричиной называются, и не без основания, физические, химические и биологические факторы, потенциально обладающие канцерогенным действием на клеточный геном. В связи с этим появились широко известные теории вирусного и химического канцерогенеза. Аналогичная ситуация сложилась вокруг внутренних болезней, акушерства и гинекологии, хирургической патологии.

Однако со временем пришло понимание, что одной экологической модели недостаточно для объяснения всего спектра патологии и причин смертности. Появились аккумуляционная и генетическая модели медицины. Аккумуляционная модель объясняла развитие заболеваний как следствие накоп-

ления ошибок в организме, в том числе и в клеточном геноме, в результате чего наблюдался переход количества накопившихся повреждений в новое качество – болезнь [2]. Генетическая же модель сегодня отчетливо выходит на передовые позиции. В связи с расшифровкой человеческого генома медицина ожидает очередного прорыва. Однако еще до расшифровки генетического кода человека принимались успешные попытки лечения некоторых следствий его поломок. Так, в 1996 г. В. J. Druker и соавт. получили вещество STI-571, которое ингибирует последствия образования химерного гена Bcr-Abl (t9-22). Сейчас этот препарат зарегистрирован и с большим успехом используется более чем в 35 странах мира под торговым названием Glivec® (Gleevec®) [6]. Современный список антибластических препаратов – модуляторов апоптоза значительно расширился, эффективность их применения растет. В целом результаты последних экспериментов с генетически модифицированным индуктором апоптоза p53 у мышей позволяют предположить, что p53 в дополнение к его роли гена, предотвращающего развитие рака в организме, активно вмешивается в процесс старения [7]. В рамках генетической модели медицины появились препараты, с успехом применяемые при некоторых формах рака молочной железы, яичников, желудка. Например, препарат, блокирующий активность рецепторного белка HER-2 (ErbB2), который является продуктом онкогена *neu*. Качество подобных препаратов также растет, поэтому есть все основания полагать, что они станут неотъемлемой частью терапии опухолей.

Появились препараты генонаправленного действия (генная терапия). Среди существующих методов лечения генная терапия считается наиболее перспективным методом, поскольку позволяет с высокой избирательностью встраивать в “больные” соматические клетки организма генетические конструкции, способные восстанавливать функции поврежденных генов (позитивная генная терапия) или же, наоборот, блокировать их аномальное действие либо гиперэкспрессию (негативная генная терапия). В зависимости от способа введения больному генетических конструкций различают: 1) собственно генную терапию, когда генетические дефекты компенсируют переносом рекомбинантной ДНК в клетки *in vivo*; 2) генно-клеточную терапию, при которой осуществляют трансфекцию ДНК *ex vivo* (клетки извлекают из организма, в них встраивают нужный ген, и после культивирования *in vitro* клетки вновь возвращают реципиенту); 3) клеточную терапию, основанную на подсадке больному нормальных клеток, экспрессирующих ген, необходимый для ле-

чения [7]. Для переноса генов используются такие методы, как трансфекция, липофекция, электропорация, микроинъекция и др. Наиболее эффективными для проведения генной терапии сегодня считаются вирусные векторы, не способные к репликации в клетках-мишенях. В силу значимости последних достижений вполне логичным выглядит предположение о том, что пациентам с генетическими дефектами в ближайшем будущем будет оказываться вполне адекватная генотерапевтическая помощь.

Невзирая на успехи современной медицины, заметны и ее труднопреодолимые проблемы. Так, перечень основных болезней, значительно увеличивающих риск смерти, остается довольно постоянным: ожирение, атеросклероз, гипертония, сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология и ее осложнения, мозговые инсульты, иммунодепрессия, злокачественные новообразования. Ежегодные конгрессы и симпозиумы специалистов по перечисленным проблемам указывают на один и тот же непреложный факт: с возрастом растет риск развития данных заболеваний, а вместе с ними и риск смерти. Называются факторы (преимущественно экологические), способствующие снижению суммарного риска для той или иной патологии, проводятся сотни исследований с большой доказательной базой. Однако сегодня является доказанным лишь то, что почти все изученные внешние и внутренние факторы увеличивают лишь среднюю продолжительность жизни, не влияя на максимальную. В данном контексте «почти» относится к калорийности питания, т.к. в опытах на животных уже давно доказан факт увеличения максимальной продолжительности жизни популяции при соблюдении полноценной, но гипокалорийной диеты [2,5]. Другим фактором с доказанной эффективностью в отношении увеличения максимальной продолжительности жизни, который пока сложно применить в обычной практике, является контроль продукции мелатонина. Способность мелатонина увеличивать продолжительность жизни мышей впервые была установлена еще в 1987 году [9], однако этот факт пока не получил должного распространения на практике.

Сталкиваясь с влиянием многочисленных экологических, генетических и аккумуляционных факторов и находя им объяснение, современная медицина пока не в состоянии существенно повлиять на ситуацию с основными неинфекционными заболеваниями человека, вышедшими на первые места по причинам смертности. Необходим прорыв как в новых знаниях, так и в новых методах. Необходим качественно новый подход. Примерно такой, какой был в борьбе с инфекциями, когда были открыты основные механизмы развития и принципы борьбы с этой патологией. Известны ли направления работы для кардинального изменения сложившейся ситуации? Попробуем обратиться к концепции четырех моделей медицины, которые предложил еще в 1986 году В.М. Дильман [2]. В вышеизложенных примерах рассмотрено три из четырех моделей медицины. Отсутствует лишь онтогенетическая модель.

С точки зрения формирования 10 главных «нормальных» неинфекционных болезней человека (ожирение, диабет, иммуносупрессия, канкрофилия, аутоиммунные расстройства, гиперадаптоз, депрессия, артериальная гипертензия, климакс) В.М. Дильман считал онтогенетическую модель не менее важной, чем экологическая, генетическая и аккумуляционная модели. Объединение целого спектра заболеваний в понятие «нормальных» болезней отражает их общий этиопатогенез, отсутствие четких границ между ними, взаимосвязь не только друг с другом, но и с процессом старения [3, 4, 10]. Одним из многочисленных подтверждений подобной связи может быть факт двадцатилетнего наблюдения за пациентами с изолированной систолической АГ, у которых к концу срока наблюдения отмечены не только значимое (более чем в 2 раза) увеличение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (29%), но и существенное (в 1,65 раза) увеличение общей смертности, главным образом вследствие онкологических заболеваний [11,12].

Онтогенетическая модель трактует появление 10 главных неинфекционных заболеваний и смертность от них как следствие развития организма. Онтогенез – это программа *non-stop* с постоянным увеличением мощности трех основных гомеостатов организма: адаптационного, репродукционного и энергетического [4, 5]. Однако в последнее время появились данные [13], которые косвенно подтверждают вторичность роли увеличения мощности энергетического гомеостата. В частности, тормозящее влияние вентромедиального ядра гипоталамуса на латеральное («ядро голода») зависит от уровня кортизола в крови, т.е. от состояния адаптационного гомеостата. Кортизол препятствует проникновению глюкозы в вентромедиальное ядро и, тем самым, ослабляет тормозящее влияние на латеральное. Увеличение мощности адаптационного гомеостата, следовательно, приводит к состоянию «хронического голода». Таким образом, можно предположить, что ведущими являются изменения адаптационного и репродуктивного гомеостата. Учитывая многофакторность воздействия избыточной продукции стероидных гормонов в целом и кортизола в частности, становится возможным предположение о необходимости пересмотра понятия о нормальном возрастном уровне стероидных гормонов. Так, отказ от постулата возрастной нормы кортизола позволит, прежде всего, отказаться от извечных споров в кардиологии, эндокринологии и неврологии о первичности инсулинорезистентности или гипертензии в патогенезе развития диабета, ИБС, гипертонии, метаболического синдрома. Большие надежды возлагаются на новые методы исследований, в частности на тканеспецифическое нокаутирование генов [14]. Благодаря избирательному действию на экспрессию того или иного гена в определенном органе появилась реальная возможность проверки научных гипотез, связанных с развитием основных неинфекционных заболеваний человека, увеличивающих риск смерти.

Что дает нам понимание роли онтогенетической

модели медицины в развитии заболеваний и смертельного исхода вследствие закономерных причин развития? Прежде всего, стимул к разработке совершенно новых подходов в медицине. Помимо развития интегрального направления в медицине, где учитываются пока лишь три модели, появилась реальная возможность изучения и влияния различных факторов на онтогенетическую модель. Основы уже заложены. Более того, изучение всех четырех моделей медицины уже внесено в учебный процесс некоторых медицинских вузов, что также указывает на рост интереса к интегральной медицине. Будем надеяться, что современные методы исследования и рост интереса к данной области знаний в скором времени дадут свои результаты в борьбе с наиболее распространенной патологией и причинами смертности населения.

Литература

1. Пантелеев А.М. Туберкулез: новое лицо старой болезни // «Шаги» 2005, № 4(21), – стр. 5-12.

2. Дильман В.М. Четыре модели медицины. – Л.: Медицина. – 1987. – 287 с.
3. Дильман В.М. Эндокринологическая онкология. Л.: Медицина, 1983. – 387 с.
4. Дильман В.М. Почему наступает смерть. Л.: Медицина, 1972. – 159 с.
5. Дильман В.М. Большие биологические часы. – М: Знание, 1986. – 256 с.
6. O'Hare T, Corbin AS, Druker BJ // Targeted CML therapy: controlling drug resistance, seeking cure. // *Curr Opin Genet Dev.* 2006 Feb;16(1):92-9. Epub 2005 Dec 15. Review.
7. Фильченков А.А., РС. Стойка Апоптоз и рак // Тернополь: ТДМУ, 2006. – 524 с.
8. Зеленин АВ, Кайгородов ВА, Прасолов ВС. Генная терапия сегодня и завтра. // *Мол биол* 1998; 32: 219-28.
9. Pierpaoli W, Maestroni GJ. Melatonin: a principal neuroimmunoregulatory and anti-stress hormone: its. anti-aging effects. // *Immunol Lett.* 1987 Dec;16(3-4):355-61. Review.
10. Анисимов В. Н. Молекулярные и физиологические механизмы старения. // СПб.: Наука, 2003. — 468 с.
11. Хирманов В.Н., Тюрина Т.В.: Влияют ли ингибиторы АПФ на метаболические и опухолевые механизмы старения и смерти? // *Гедеон Рихтер в СНГ, 2000-0, № 1, с. 28 – 29.*
12. Хирманов В.Н., Т.В. Тюрина: ИАПФ — возможности становления новой стратегии лечения и профилактики наиболее распространенных заболеваний человека // *Гедеон Рихтер в СНГ, 2000, № 2, стр 27-28.*
13. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. – М.: Медиа Медика, 2004. – 168 с.
14. Панков Ю.А. — Революционные перемены в эндокринологии // *Проблемы эндокринологии, 2005, т.51, №6, стр. 3-8.*

РЕПОЗИТОРИЙ БГМУ