Реферат

Проблемы современной физиогенетики

В начале нынешнего века авторитетный научный журнал Nature, подводя итоги развития биологической науки в XX веке, выделил три кардинальных открытия - синтез нуклеиновых кислот, расшифровка генома и открытие стволовых клеток - определившие современные представления о живой материи.

Одним из кардинальных направлений развития медицины конца XX века явилась активная разработка Международной научной программы «Human Genome Project» (Геном человека), принятой Международной генетической организацией HUGO (Human Genome Organization) в 1995 году. Расшифровка генома человека в июне 2000 года создала предпосылки для бурного развития молекулярной медицины - науки, изучающей закономерности диагностики, профилактики и лечения пациентов с наследственными и мультифакториальными заболеваниями с использованием нуклеиновых кислот (ДНК, РНК) и продуктов их экспрессии (белков). Программа «Геном Человека» включает в себя три основных раздела:

- картирование и сканирование генома человека (в «черновом» варианте выполнено в 2000 году);

- структурно-функционатьное изучение генома;

- медицинскую генетику и генную терапию.

Важнейшим итогом Программы явилась идентификация аллельных вариантов (полиморфизмов) генов, определяющих уникальное генетическое своеобразие каждого человека, и детерминирующих его предрасположенность к различным частым мультифакториальным заболеваниям.

В рамках активной разработки второго и третьего разделов программы, задолго до полной расшифровки всего генома человека, были установлены генетические маркеры (мутантные гены) и генетическая изменчивость локуса (полиморфизм) для более чем 25 мультифакториальных неинфекционных заболеваний, таких как гииертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, бронхиальная астма, остеопороз, онкологические заболевания и др.

В настоящее время существуют апробированные системы для определения риска развития этих заболеваний, учитывающие индивидуальный и семейный анамнез, данные инструментальных и лабораторных исследований. Генотипические характеристики пациента имеют ряд преимуществ, по сравнению с другими факторами риска: они не изменяются в течении жизни и являются немодифицируемыми факторами риска в отличие от других (например, курение, ожирение, гиперхолестеринемия, повышенное АД). В связи с этим в медицинской литературе генетические маркеры справедливо называют «генами предрасположенности» или «генетическими детерминантами».

Параллельно с определением генетического «паспорта» человека, врачи начали исследования эффективности различных видов фармакотерапии больных в зависимости от полиморфизма генов. В этих работах была установлена зависимость лечебных эффектов фармакологических препаратов от вида полиморфизма гена, кодирующего данное звено патогенеза заболевания. Наиболее значимые зависимости индивидуальной чувствительности пациентов к фармакотерапии от полиморфизма генов были выявлены для ангиангинальных, гипертензивных и бронхолитических препаратов. Это положило начало развитию фармакогенетики, а разработка новых лекарств на основе данных о функции генома составила основу фармакогеномики, которые признаны перспективными направлениями современной клинической фармакологии.

Выраженные лечебные эффекты физических факторов в комплексной терапии больных с перечисленными выше мультифакториальными заболеваниями, наряду с немногочисленными публикациями о различной эффективности физических методов лечения, свидетельствуют о наличии генетической основы индивидуальной чувствительности больных к лечебным физическим факторам. Вместе с тем публикации по опенке роли полиморфизма генов в формировании эффектов лечебных физических факторов и их влиянии на геном человека отсутствуют!. Проблема генетической детерминации индивидуальной чувствительности больных к лечебным физическим факторам (поиска физиогенетических коррелятов лечебных эффектов) к настоящему времени получила свое разрешение в ряде экспериментальных и клинических работ, выполненных преимущественно на кафедре курортологии и физиотерапии Военно-медицинской Академии им. С.М. Кирова. Они заложили генетические основы физиотерапии и позволили сформировать ее новый раздел - физиогенетику.

**Определение**

*Физиогенетика -* раздел физиотерапии, изучающий генетические основы индивидуальной чувствительности больных к лечебным физическим факторам, закономерности их влияния на функциональные свойства генома (экспрессию, нестабильность, межгенные взаимодействия и др.) и связанные с ним различные звенья патогенеза заболевания.

Данный термин предложен нами на основании результатов исследования роли генетических факторов в индивидуальных реакциях организма пациентов на лечебные физические факторы. В процессе этих исследований удалось выявить взаимосвязь феномена диссоциации лечебных эффектов физических факторов с полиморфизмом генов, определяющих наработку белков-«мишеней» их воздействия. Такая связь отражает фундаментальное свойство фингерпринта (наследственного отпечатка) - наличия у индивидуума неповторимой наследственной основы биохимической индивидуальности человека, обусловленного его геномом и определенную генетическую детерминированность реакций организма на лечебные физические факторы.

Достижения молекулярной медицины не оставляют сомнений в том, что аллельные полиморфизмы определяют особенности реакций каждого человека на лечебные физические факторы, а также ответственны за индивидуальную чувствительность к ним. В этой части физиогенетика находится в русле основных звеньев развития предиктивной медицины - персонализации и профилактической направленности.

Физиогенетика зародилась в результате поиска причин различных лечебных эффектов одного и того же лечебного физического фактора в популяции пациентов - диссоциации лечебных эффектов. Лечебные эффекты физических методов лечения в популяции пациентов формируются, как правило, по трем различным вариантам. В первой, наиболее многочисленной когорте (60-70% пациентов), происходит последовательное монотонное улучшение клинико-функциональных показателей в течение каждой последующей процедуры без ухудшения. В другой когорте (20-30% пациентов) в течение первых 3-5 процедур происходит стабилизация («плато») или ухудшение клинико-функциональных показателей после 3-6 процедур с последующей положительной динамикой. Наконец, в третьей малочисленной когорте (до 10% пациентов) происходит немонотонное изменение (прирост и снижение) клинико-функциональных показателей после каждой процедуры в течение первых 3-5 процедур курса с последующей положительной динамикой.

**Направления развития**

Физиогенетика изучает особенности индивидуальных реакций организма и его метаболизма на лечебные физические факторы в зависимости от функциональных особенностей индивидуальных генов. Она базируется на двух фундаментальных закономерностях - различий видов энергии действующих лечебных физических факторов и неодинаковых реакциях на них органов-мишеней, клеток и молекул-акцепторов.

Целью физиогенетики является изучение генетических аспектов оценки эффективности действия лечебных физических факторов на организм пациентов с различными (преимущественно мультифакториальными) заболеваниями. Реакция больного на лечебный физический фактор может зависеть от генетических особенностей (аллелей генов) больного, определяющих следующие молекулярные механизмы:

- избирательное поглощение энергии фактора определенными молекулами, максимум спектра поглощения которых совпадает с длиной волны излучения;

- биофизические (электрические, магнитные, механические и теплофизические) свойства тканей, определяющие глубину эффективного действия физического фактора;

- плотность и особенности распределения молекулярных «мишеней» (рецепторов, молекул) действия физических факторов;

- базовый уровень метаболизма (метаболическая теплопродукция органа), определяющий тепловой или информационный механизм воздействия лечебного физического фактора.

На основе параметров биофизических свойств тканей, ассоциированных с определенными аллелями генов, можно рассчитать силовые характеристики действующих факторов в тканях и количественно оценить процессы, происходящие при их воздействии на ткани.

Основными *задачами* физиогенетики являются:

- выявление высокозначимых корреляций полиморфизма генов, участвующих в развитии различных звеньев патогенеза заболеваний, с лечебными эффектами физических факторов;

- определение функционально неблагоприятных аллелей генома больных для конкретных лечебных физических факторов;включение генетических маркеров в схемы оптимизации физиотерапевтической помощи больным с наиболее изученными мультифакториальными заболеваниями;

- анализ роли всей совокупности генов мультфакториальных заболеваний и проводимой медикаментозной терапии в реализации лечебных эффектов физических факторов.

Физиогенетика как наука включает в себя три основных *направления* научных исследований:

- анализ генетических систем, ответственных за механизм действия лечебных физических факторов в организме, их полиморфизма и его корреляции с различными видами реакций в когортах популяций на физические факторы;

- анализ генных сетей, включающих гены, кодирующих органы (клетки, молекулярные ансамбли)-мишени воздействия лечебных физических факторов в организме, их полиморфизма и роли этого полиморфизма в различной эффективности физиотерапии;

- развитие программ лечения, основанных на модуляции физическими факторами процессов введения в организм повой генетической информации, исправляющей наследственные или приобретенные генетические дефекты или подавления генетических изменений, связанных с воздействием инфекционных агентов или неблагоприятных факторов среды (физиомодифицированная генная терапия).

Стремительный рост объема информации о структуре и функциях генома позволяет произвести анализ молекулярных механизмов, составляющих основу индивидуальных реакций на лечебные физические факторы.

Существование генетической основы индивидуальной чувствительности пациентов к лечебным физическим факторам и их влияния на нестабильность и экспрессию генов требует учета закономерностей их влияния на функциональные свойства генома (экспрессию, нестабильность, межгенные взаимодействия и др.) и связанными с ним различные звенья патогенеза заболевания, определения функционально неблагоприятных аллелей генома больных для применения конкретных лечебных физических факторов.

Физиогенетика является одним из перспективных направлений индивидуализации физиотерапии и позволяет на генном уровне определить ведущие причины и пути развития заболевания, активированные патогенетические (нейрогуморальные, клеточные, гемодинамические, трофические и т.д.) звенья и затем выбрать наиболее эффективно действующий на эти звенья физический фактор. На сегодняшний день в этом направлении ведется интенсивный научный поиск.

Планирование перспективных исследований но физиогенегике представляет значительные трудности, поскольку она представляет раздел физиотерапии, направленный на максимальную индивидуализацию применения физических факторов, что предусматривает отсутствие рандомизации больных.

Очевидно, что с увеличением числа экспрессированных генов вероятность их участия в патогенезе заболеваний будет возрастать, что, на первый взгляд, существенно снижает вероятность корректного прогноза эффектов лечебных физических факторов. Однако большинство болезней характеризуется типичным паттерном экспрессии генов в пораженных тканях или организме («генной сетью»). Это позволяет разрабатывать комплексы лечебных физических факторов, существенно повышающих эффективность физиотерапии пациент ов.

На основе оценки сочетания аллельных полиморфизмов, отражающих взаимодействие генов («генных сетей»), появляется возможность разработки индивидуальной терапии, ориентированной на ведущие звенья патогенеза заболевания. Данное положение развивает принцип индивидуализации и закладывает основы персонализированной физиотерапии, учитывающей функциональное состояние аллелей многих сотен генов предрасположенности. Ее продуктивное развитие возможно при расширении количества исследованных полиморфизмов различных генов или целого генома (физиогеномика).

Практическое применение данных физиогенетического анализа полезно как для пациентов, так и специалистов. Оно имеет важное значение для прогноза лечебных эффектов, повышает эффективность физиотерапии и физиопрофилактики, несет высокую предиктивную ценность и сегодня не имеет альтернативных подходов.

**Практическое значение**

Реализация на практике результатов геномных проектов делает доступной более широкую оценку вклада генетического полиморфизма в реализацию эффектов лечебных физических факторов у больных различными заболеваниями. Карта полиморфизмов генов может быть использована для обнаружения аллелей, важных для развития различных заболеваний и реакций пациентов на физические факторы. Сегодня достижения в клинической генетике связывают с выделением аллелей (вариантов) различных генов, оценкой их частоты и обнаружением связей определенных аллелей с фенотипическими проявлениями и попыткой выявления прогностических признаков.

Вероятностный характер реализации аллельных полиморфизмов генов предрасположенности неоднозначно определяет развитие заболевания и может быть неблагоприятным для здоровья. С друг ой стороны, мутации в структурных генах, кодирующих белки терминальной дифференцировки, закономерно ведут к моногенным наследственным заболеваниям.

Стремительное накопление знаний о роли генотипа и генетической предрасположенности в патогенезе сердечнососудистых заболеваний позволяет сформулировать новые физиотерапевтические подходы и рассчитывать на дальнейшую интеграцию молекулярного подхода в клиническую практику. Данные физиогенетики позволяют принимать решение о назначении лечебных физических факторов и прогнозировать лечебный эффект, исходя из индивидуального профиля генной экспрессии пациента (фингерпринта).

Маловероятна роль оценки полиморфизма одного-двух генов: скорее всего, будет иметь значение выяснение полиморфизма целого комплекса генов, значение которых установлено. Результаты изучения парного взаимодействия полиморфизмов различных генов подчеркивают необходимость весьма значительного расширения выборки пациентов (до 1000 человек) ввиду выраженной разнородности встречаемости того или иного генного полиморфизма и требуют дополнительного анализа. Следует также учитывать различающуюся роль некоторых факторов в разных популяциях.

При оценке эффекта взаимодействия двух и более генов генетические предикторы эффективности физических факторов нельзя признать окончательными для оценки ожидаемого лечебного эффекта Нами при увеличении количества исследуемых генов были выявлены разные клинические признаки, с которыми ассоциирована большая или меньшая эффективность физиотерапии. Кроме того, у человека гены, кодирующие структуру многих ферментов, рецепторов и других белков, входящих в различные регуляторные нейрогуморатьные системы организма, характеризуются наличием одного или нескольких структурных полиморфизмов. Такие полиморфизмы не приводят к трансформации первичной структуры белка и, соответственно, к очевидным патологическим последствиям, но могут оказывать существенное влияние на степень их функциональной активности.

**Перспективы развития**

Результаты проведенных комплексных многоплановых исследований подтверждают наличие генетической основы индивидуальной чувствительности пациентов к лечебным физическим факторам и их влияния на нестабильность и экспрессию генов.

В научных публикациях появляется все больше фактов, свидетельствующих о генетической детерминации эффектов различных, в том числе физических лечебных факторов, что создает перспективы развития индивидуализированной и персонифицированной физиотерапии как самостоятельных разделов персонализированной медицины. Нашей школой установлена зависимость лечебных эффектов как искусственных так и природных физических факторов у больных с патологией сердечнососудистой системы от характера полиморфизма генов, кодирующих синтез белков, регулирующих основные функции сердца и сосудов.

Сегодня уже выявлено значительное число генов, полиморфизм которых варьирует реакции организма на лечебные физические факторы. Необходимость его дальнейшего расширения очевидна, так как помогает избежать неэффективных методов воздействия или его осложнений.

Полученные результаты анализа генетических полиморфизмов позволяют не только определить ключевой генетический механизм возникновения болезни, а также возможность прогноза лечебного эффекта физических факторов и помочь в разработке эффективных программ физиотерапевтической помощи и санаторно-курортного лечения. Исследования аллельного полиморфизма «генов предрасположенности» представляются намного более выполнимой задачей, чем молекулярно-генетический анализ генома конкретного человека. Идентификация детерминант генетической предрасположенности к конкретной нозологической форме позволит полностью расшифровать звенья его молекулярного патогенеза, что приведет к разработке новых, специфических лечебных мероприятий, обладающих избирательным воздействием на ключевые звенья патогенеза. Следовательно, стратегия физиотерапии в новом столетии обязательно будет включать определение «генетического паспорта» пациентов перед начатом физиотерапии. По справедливому замечанию академика Е.Д.Свердлова [2000] «... характерной особенностью медицины следующего века станет ее превентивный и персонализированный характер. В результате медицинские методы из стандартизованных и усредненных превратятся в групповые и индивидуальные».

Директор National Human Genome Research Institute и руководитель геномной программы в США доктор F. Collins представил свой прогноз долгосрочного развития клинической генетики и медицины в целом:

*2020 год*

- создание лекарств от сахарного диабета, гипертонии и других заболеваний, разработанных на основе геномной информации;

- терапия онкологических заболеваний, направленная на свойства раковых клеток;

- изменение диагностики психических заболеваний, появление новых способов их лечения, изменение отношения общества к таким заболеваниям.

*2030 год*

- секвенирование генома индивида за < $ 10ОО;

- каталогизация генов старения;

- замена экспериментов на человеческих клетках экспериментами на компьютерных моделях.

*2040 год*

- предрасположенность к большинству заболеваний определяется при или до рождения;

- эффективная профилактическая медицина с учетом индивидуальных особенностей;

- молекулярный мониторинг болезней;

- генная терапия большинства болезней;

- замена лекарств продуктами генов, вырабатываемыми организмом в ответ на терапию.

Данный прогноз ориентирован на ключевую роль генетической информации и ее реализации в биологических процессах, в самом существовании живых организмов и уверенность в принципиальной возможности ее использования для диагностики, превентивной медицины, контроля и улучшения здоровья человека. В практической реализации многих из положений данного прогноза важную роль призваны сыграть и физические методы лечения.

**Литература**

физиогенетика

1. Баранов B.C., Баранова Е.В.. Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». ({Введение в предикативную медицину). - СПб: Интермедика, 2000.

2. Пономаренко Г.Н. Физиогенетика. - СПб. Балтика, 2005.

3. Пономаренко Г.Н. Основы доказат ельной терапии. - К: Куприянова, 2005.

4. Энцикюпедический словарь терминов употребляемых в физиотерапии (физической медицине) / Под ред. В.В.Оржешковского и Э.А.Колссника. - Киев, 2004.