

16. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension// J. Hypertension – 2003, Vol. 21, - P. 1011-1053.

17. Lewington S., Clarke R., Qizibash N. Age – specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality// Lancet, 2002, Vol. 360, - P. 1903-1913.

18. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. US Department of Health and Human Service. NiH Publication. -N 03-5233, 2003 – 34p.

19. Vasan R., Larson M., Leip E. Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertension participants in the Framingham Heart Study// Lancet, 2001, Vol. 358, P. 1682-1686.

В.С.БАРАНОВ

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ. КОМУ И ЗАЧЕМ ОН НУЖЕН

Статья посвящена изложению возможностей генетического тестирования наследственной предрасположенности человека к различным заболеваниям, что будет способствовать развитию предиктивной медицины.

Стаття присвячена викладу можливостей генетичного тестування спадкової схильності до різних захворювань, що буде сприяти розвитку предиктивної медицини.

The article is denoted interpretation of possibilities of genetic testing hereditary predisposition person to different diseases that will promote a development an predictive medicine.

Успехи в расшифровке генома человека привели к возникновению ряда новых научных направлений, давших начало одноименным международным программам, таким как «Функциональная геномика», «Генетическое разнообразие человека», «Этические, правовые и социальные аспекты исследований генома человека». Эти направления активно проникают в различные сферы жизни общества, что позволяет говорить о быстро нарастающей «генетизации» человечества XXI века.

«Генетизация» медицины привела к появлению молекулярной медицины. Последняя, в свою очередь, дала начало новым направлениям медицинской науки, одним из которых является предиктивная (предсказательная) медицина. Ее, в отличие от медицины лечебной и даже превентивной, уместно рассматривать как первый и наиболее ранний этап активного воздействия человека на свой организм с целью своевременной коррекции потенциально возможной патологии или патологического процесса.

Концептуальную основу предиктивной медицины составляют представления о генетическом полиморфизме. В отличие от мутаций, приводящих к патологическим изменениям и снижающих жизнеспособность, генетический полиморфизм проявляется в фенотипе менее отчетливо. Вместе с тем, генетический полиморфизм далеко не всегда является нейтральным, значительно чаще он приводит к появлению белковых продуктов с несколько измененными физико-химическими свойствами и, соответственно, параметрами функциональной активности.

Особенности спектров полиморфизма разных генов в зависимости от географических условий, диеты, расовой (этнической) принадлежности и пр. указывают на действие естественного отбора, т.е. в определенных условиях полиморфизм генов может предрасполагать, либо, наоборот, препятствовать проявлению различных заболеваний. Гены, аллельные варианты которых при наличии определенных условий предрасполагают к определенным заболеваниям, получили название генов предрасположенности.

Таким образом, «гены предрасположенности» - это мутантные гены (аллели), которые совместимы с рождением и жизнью в постнатальном периоде, но при определенных неблагоприятных условиях способствуют развитию того или иного заболевания. Именно аллельные варианты генов «предрасположенности» составляют основу таких частых заболеваний как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС), остеопороз, диабет, бронхиальная астма, опухоли и пр. Сочетания аллельных вариантов различных генов, вовлеченных в развитие каждой конкретной патологии, получили название «генных сетей».

Составление генной сети для каждого мультифакториального заболевания, идентификация в ней центральных генов и генов-модификаторов, анализ ассоциации их полиморфизма с конкретным

заболеванием, разработка на этой основе комплекса профилактических мероприятий для конкретного пациента составляют основу предиктивной медицины.

В настоящее время, как показывает анализ мировой литературы, уже могут применяться в клинической практике около 150-200 генетических тестов и разработаны панели генетических тестов для многих наиболее частых мультифакториальных болезней.

А теперь о болезнях, доступных для генетического тестирования. Генетическое тестирование наследственной предрасположенности уже достаточно широко практикуется во многих частных лабораториях и диагностических центрах Западной Европы и Америки. Генетическое тестирование с целью выявления наследственной предрасположенности к различным мультифакториальным болезням в России только начинается и сосредоточено в единичных медико-генетических лабораториях Санкт-Петербурга, Москвы, Уфы, Томска и Новосибирска. Список болезней с наследственной предрасположенностью и соответствующими им генными сетями и аллельными вариантами отдельных генов, включает более 25 болезней, в том числе и такие распространенные, как ишемическую болезнь сердца (ИБС), сахарный диабет, гипертоническая болезнь, рак молочной железы, рак легкого, рак предстательной железы, наркоманию, бронхиальную астму, остеопороз и некоторые другие.

Важно подчеркнуть, что генетическое тестирование проводится только для тех болезней, для которых в предварительных исследованиях среди больных Северо-Западного региона уже была показана неслучайная ассоциация неполноценного аллеля с соответствующей болезнью, и были проведены подсчеты эмпирического риска развития заболевания. Важно подчеркнуть, что само наличие неблагоприятного аллеля не позволяет судить ни о времени начала заболевания, ни о его тяжести. Нельзя также утверждать, что обследуемый наверняка заболеет именно этой болезнью. Генетическое тестирование в досимптоматический период дает возможность выявить существующие пока только в геноме наследственные тенденции к развитию будущих болезней и, исходя из современного врачебного опыта, наметить пути их ранней профилактики.

В результате обследования пациент любого возраста может получить информацию о возможном риске развития у него указанных заболеваний, а врач, принимая во внимание результаты молекулярно-генетического анализа, - разработать тактику патогенетически обоснованной упреждающей терапии, то есть внести необходимую медикаментозную коррекцию врожденного метаболического дефекта.

Так, назначение ингибиторов ангиотензинконвертирующего фермента (АКФ) и антагонистов рецепторов к ангиотензину II у пациентов с выявленным DD-генотипом ACE (angiotensin converting enzyme), артериальной гипертензией и начальными признаками поражения органов-мишеней обусловлено способностью этих препаратов противодействовать пролиферативным и прессорным эффектам ангиотензина II не только в сосудистой системе, но и в кардиомиоцитах. Данный подход следует рассматривать как наиболее адекватную медикаментозную профилактику дисфункции и гипертрофии левого желудочка, гипертонической болезни, ИБС и застойной сердечной недостаточности у лиц с DD-генотипом ACE. Например, уже сейчас возможно прогнозировать развитие ишемической болезни сердца в результате выявления генетической предрасположенности к дислипидемии с развитием атеросклероза сосудов, к нарушению свертывающей системы крови и процесса фибринолиза, к дисфункции эндотелия и ремоделированию сосудистой стенки, гипертрофии и ремоделированию миокарда левого желудочка. В ряде случаев у пациента ожидается высокий риск развития инфаркта миокарда до 40-50 лет, причем вероятность развития данной формы ИБС при определенных аллельных вариантах генов резко возрастает в случае чрезмерной физической нагрузки. А генетически детерминированные венозные тромбозы нередко становятся осложнениями хирургических вмешательств, переломов, приема контрацептивных препаратов и т.п.

Развитие гипертонической болезни прогнозируется с учетом возможного повышения тонуса резистивных сосудов вследствие усиления образования ангиотензина II, обусловленного генетически детерминированным возрастанием синтеза ангиотензиногена и увеличением активности АКФ.

Известна высокая частота встречаемости аллеля E4 гена аполипопротеина E у лиц, страдающих болезнью Альцгеймера. Исследование аллельных вариантов указанного гена может позволить судить о риске развития болезни Альцгеймера.

Следует отметить, что выявление лиц группы высокого риска до появления признаков заболевания имеет принципиальное значение для правильного медико-генетического консультирования с последующим проведением своевременной и адекватной упреждающей терапии.

Установлено, что у курильщиков, имеющих делеции в генах GSTM1 и GSTT1 и, как следствие, отсутствие этих ферментов, риск заболеть раком легких примерно в 3 раза выше по

сравнению с курильщиками без дефицита этих ферментов. Еще выше (почти в 20 раз) риск рака молочной железы у курящих женщин с дефицитом GSTM1 и медленной формой N-ацетилтрансферазы (NAT-2).

Исследование онкогена L-MYC показало взаимосвязь его полиморфизма с развитием пролиферативных процессов, в основном, в легких и в молочных железах, а также с быстрым вовлечением в процесс метастазирования лимфатических узлов. Продуктом гена CYP-19 является ароматаза. Как известно, ферментный комплекс ароматазы отвечает за превращение андрогенов C19 в эстрогены. Изменение активности гена CYP-19 является важным механизмом аутокринной регуляции роста опухоли. Исследование аллелей генов CYP-17 и CYP-19 позволяет прогнозировать риск развития опухолей преимущественно в молочных железах. Изучение аллелей гена p53 позволяет судить о полноценности его супрессорной функции в случае развития пролиферативных процессов в организме. Распределение аллелей гена аденорецептора коррелирует с активностью соответствующего рецептора, а повышенная андрогенная стимуляция является одной из причин развития рака предстательной железы и характеризуется быстрым метастазированием первичной опухоли.

Изучение полиморфизма таких генов позволяет анализировать особенности индивидуальной предрасположенности к остеопорозу, эндометриозу, ВИЧ-инфекции, ко многим онкологическим заболеваниям. Аллельный полиморфизм многих других генных локусов обнаруживает несомненную ассоциацию с диабетом, атеросклерозом, гипертонической болезнью, ИБС, многими психическими заболеваниями.

Таким образом, в настоящее время уже на основе имеющихся данных вполне оправданно тестирование многих генов, ассоциацию аллелей которых с тяжелыми заболеваниями можно считать доказанной.

Наш собственный опыт и анализ состояния проблемы в мире убеждают в том, что уже сегодня возможности предиктивной медицины весьма значительны. В ближайшие годы прогнозируется бурный рост этого нового направления.

Индивидуальный подход к пациенту, основанный на научной интерпретации результатов генетического исследования и их сопоставления с данными клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования позволяет осуществить раннюю диагностику генетически детерминированных заболеваний и предложить максимально эффективную схему профилактических и лечебных мероприятий для предупреждения развития патологического процесса.

Таким образом, сегодня каждый человек может получить достаточно полную информацию об уникальных особенностях своего генома, в том числе и о состоянии своих генов «предрасположенности».

Итак, что такое «генетический паспорт»?

В настоящее время во многих диагностических центрах России широко применяются молекулярные методы с целью диагностики генных болезней, выявления гетерозиготного носительства патологических мутаций в семьях высокого риска, для досимптоматической диагностики болезней с поздней манифестацией и с целью идентификации личности (геномной дактилоскопии). Постепенно набирает силу генетическое тестирование в рамках предиктивной медицины. Очевидно, что в результате этих исследований происходит накопление генетических данных как о геноме отдельных индивидуумов, так и о целых семьях, то есть постепенно формируются индивидуальные и семейные базы ДНК-данных. Такая база ДНК-данных и является «генетическим паспортом». Информация, содержащаяся в этом поистине уникальном документе, должна помочь избежать жизненных коллизий, связанных с игнорированием индивидуальных особенностей своего генома, то есть своей наследственности. Она позволяет полнее реализовать свои врожденные генетические способности и представляет несомненную ценность для потомков.

Повсеместное внедрение в современную медицину методов молекулярной диагностики уже сделало реальной идею создания генетического паспорта. Он уже существует *de facto*, и число генетических тестов, составляющих его основу, быстро увеличивается.

Важно отметить, что генетическая карта в полном варианте должна включать результаты исследования не только генов предрасположенности, но и бессимптомного носительства мутаций генов наиболее частых наследственных болезней (гемофилии, муковисцидоза, фенилкетонурии и др.). Кроме того, такой паспорт должен содержать информацию о *кариотипе пациента, а также его* уникальный генетический номер. В настоящее время диагностические возможности существующих молекулярных лабораторий и центров России, в том числе и Санкт - Петербурга, позволяют обеспечить достаточно полный набор таких генетических тестов.

В ближайшем будущем такой генетический паспорт может быть рекомендован к применению в клинической практике, а генетическое тестирование станет столь же рутинным, как и другие лабораторные анализы (определение группы крови и резус-фактора, тесты на инфекционные болезни и пр.).

Согласно рекомендациям ВОЗ, генетическое тестирование должно проводиться с учетом добровольного, сознательного согласия тестируемого. Формально это означает, что важная генетическая информация может быть получена сравнительно поздно, когда ее полезность для обследуемого и его близких родственников уже в значительной мере утрачена. Однако, принимая во внимание значение этих данных для здоровья ребенка, гармоничного формирования его личности, рационального питания, эффективного образования, спортивных занятий, оптимальной профориентации и пр., составление такого генетического паспорта в раннем возрасте представляется вполне оправданным уже сегодня.

Нельзя исключить, что по мере решения этических и социальных проблем, связанных с исследованиями генома человека, генетическое тестирование будет проводиться значительно чаще и в более раннем возрасте, чем рекомендуется в настоящее время.

Составление генетического паспорта любого объема для дееспособных граждан должно приветствоваться. Данный медицинский документ оказал бы существенную помощь при проведении экспертизы состояния здоровья подростков, а также оценки потенциального риска развития ряда заболеваний у юношей призывного возраста.

Чрезвычайно актуальным представляется генетическое тестирование для будущих супругов, спортсменов-профессионалов, людей экстремальных профессий и лиц, просто заинтересованных в информации о собственном геноме. Seriously обсуждается большая практическая значимость генетической карты беременной.

Реальная польза от генетического паспорта может быть получена только в том случае, если генетическое тестирование будет завершаться полноценной консультацией высококвалифицированного специалиста по медицинской генетике, с соответствующими рекомендациями для лечащего врача и для пациента. Эти рекомендации должны касаться не только конкретной патологии, но и носить значительно более развернутый характер, содержать информацию, необходимую для максимально эффективной полноценной и здоровой творческой жизни обследуемого. В случае установления фактов наследственной предрасположенности к тому или иному заболеванию особенно важной представляется разработка комплекса конкретных диагностических манипуляций и лечебно-профилактических рекомендаций, направленных на предотвращение развития прогнозируемых заболеваний у обследуемого.

Существенную помощь в правильной интерпретации полученных результатов может оказать компьютерная программа SESAM (System Expert Spécialisée aux Analyses Médicales), разработанная в 1998-1999 гг. во Франции. Эта компьютерная программа уже сейчас используется в повседневной медицинской практике. Программа SESAM основана на интерпретации результатов генетического тестирования, а также результатов биохимических, серологических, иммунологических анализов (всего свыше 80 тестов) при помощи специальной компьютерной программы и включает собственно экспертную систему, программу обучения и тренинга для практических врачей, раздел медицинского консультирования и справочник для населения.

Подобная программа пока отсутствует в России, и её разработка является важной задачей отечественной медицинской генетики. Появление данной программы в системе Интернет уже сегодня могло бы стать серьезным стимулом для врачей к быстрому внедрению принципов и методов предиктивной медицины в клиническую практику и в нашей стране.

Необходимость такой программы продиктована всем ходом становления и развития предиктивной медицины. Действительно, информация об особенностях аллельного паттерна генов из разных генных сетей позволит врачу-генетику получить достаточно объективную информацию о предрасположенности человека к тому или иному заболеванию, более обоснованно судить о его медицинском прогнозе, более аргументировано проводить медико-генетическое консультирование по вопросам специального образования, выбора профессии, занятий спортом и пр.

В ряде случаев, особенно при досимптоматическом тестировании, полученные результаты могут повлечь за собой конкретные рекомендации по профилактике того или иного заболевания. По мере уточнения и увеличения числа генных сетей различных мультифакториальных заболеваний все более объективная информация может быть получена с помощью генетического тестирования и в отношении таких частых и трудных для лечения заболеваний как диабет, остеопороз, эндометриоз, астма, атеросклероз и многие другие. Показательно, что по инициативе Всемирной Организации

Здравоохранения уже изданы серии методических рекомендаций по доклиническому выявлению лиц высокого риска тромбофилии, гиперхолестеринемии, гемохроматоза, дефицита альфа1-антитрипсина.

Идентификация всех генов человека, открытие с помощью биоинформатики новых генных сетей, неизмеримо увеличит возможности генетического тестирования наследственной предрасположенности и медико-генетического консультирования.

Наконец, надо отметить, что предиктивная медицина, то есть медицина, основанная на клиническом понимании функций генома, его составных частей - генных ансамблей и индивидуальных генов, только делает первые шаги. По мере идентификации новых генов и генных сетей, выяснения их функций с помощью протеомики, новых данных о метаболических путях, информации о молекулярных механизмах, лежащих в основе тех или иных морфогенетических процессов, равно как и отдельных заболеваний, особенно мультифакториальных, роль предиктивной медицины в здравоохранении будет стремительно возрастать.

Важно также обратить внимание на наметившийся в последнее время разрыв между реальными возможностями генетического тестирования как комплекса молекулярных методов и явным недостатком продуманных клинических рекомендаций, которыми должно завершаться каждое генетическое тестирование. Широкое привлечение к решению этих вопросов специалистов по медицинской генетике, компетентных в вопросах диспансеризации и фармакотерапии, а также врачей-клиницистов соответствующего профиля (кардиологов, онкологов, пульмонологов, акушеров-гинекологов и др.), владеющих основами профилактической (предиктивной) медицины, в настоящее время представляется особенно актуальным.

Более того, следует подчеркнуть, что любое генетическое тестирование в рамках предиктивной медицины оправдано лишь в том случае, когда его результаты подкреплены серьезными медицинскими рекомендациями. Само по себе генетическое тестирование, не подкрепленное квалифицированной медико-генетической консультацией, а при необходимости, и рекомендациями соответствующих специалистов, лишено смысла и, по большому счету, может быть только вредным.

Контакт: 199034, Санкт-Петербург,
Менделеевская линия, 3,
Т/ф: 07 (812) 328-04-87,
E-mail: baranov@vb2475.spb.edu

А. Л. Васильчук

ЕНІОАНАТОМІЯ МЕРИДІАНІВ ПЕЧІНКИ

З позиції еніоанатомії розглядаються утворення, топографія, будова, структура, функції, терапевтичні значення, наслідки структурно-функціональних порушень, надлишку і недостатчі енергій у меридіанах печінки.

С позиции ениоанатомии рассматриваются образование, топография, строение, структура, функции, терапевтическое значение, последствия структурно-функциональных нарушений, излишек и недостаток энергий в меридианах печени.

From enioanatomy's position, the following is distinguished: creation, topography, constitution, structure, function, therapeutic significance, consequences of structural and functional disorders, of excess and lack of energy in liver meridian.

Утворення меридіана печінки розпочинається виростами внутрішніх оболонок усіх тонкоматеріальних тіл (ТМТ) від тильної поверхні бічного краю середини дистальної фаланги великого пальця стопи, початковою точкою да-дунь (F 1), локалізованою на тильній стороні дистальної фаланги, трохи латерально від середини прихованого краю нігтя великого пальця стопи (мал. 1). До виростів внутрішніх оболонок спрямовуються окремі відгалуження вершин чакрових конусів пальцевої чакри першого пальця стопи, мікроканали лівого зіркового каналу зліва і правого зіркового каналу справа, утворюючи початок і основу меридіана шляхом проникнення чакрових і зіркових мікроканалів до внутрішніх просторів оболонкових мікроканалів; злиття чакрових і зіркових мікроканалів з оболонковими мікроканалами в оболонково-чакрові та оболонково-зіркові; з'єднання