

15-ЛЕТНИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

А. Трофимова, доктор медицинских наук,
С. Трофимова, доктор медицинских наук, профессор
Клиника предиктивной медицины «Древо жизни»
Санкт-Петербургского Института биорегуляции и геронтологии
E-mail: alexander.trofimov@gmail.com

Представлены результаты 15-летнего клинического применения молекулярно-генетического тестирования с целью профилактики возрастной патологии. Опыт свидетельствует о перспективности этого метода как с научной, так и с практической точки зрения.

Ключевые слова: молекулярно-генетическое тестирование, генетический паспорт, пептидные биорегуляторы.

Итогом международной программы «Геном человека» стала полная расшифровка нуклеотидной последовательности всех 23 пар хромосом человека. Эти исследования обеспечили возможность точной молекулярной диагностики и определения предрасположенности человека не только к хромосомным болезням (синдромы Дауна, Патау, Эдвардса и т.д.), но и к таким полигенным заболеваниям, как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет, болезнь Альцгеймера и ряд онкологических заболеваний. Информация об особенностях ДНК конкретного человека была положена в основу индивидуального генетического паспорта, который содержит информацию об особенностях структуры ДНК, индивидуальной предрасположенности человека к ряду заболеваний, а также рекомендации для пациента и его лечащего врача по их профилактике.

Сегодня во многих диагностических центрах Европы и Америки генетическое тестирование наследственной предрасположенности к ряду мультифакториальных заболеваний уже широко применяется. В России тестирование на генетическую предрасположенность еще не столь распространено, однако в Санкт-Петербургском институте биорегуляции и геронтологии генетическое тестирование осуществляется уже более 15 лет. Первые исследования в области создания генетического паспорта были начаты в 1995 г. профессором Е.И. Шварцем и коллегами из Национального института старения (Балтимор, США). Результаты этих исследований к 2001 г. были обобщены в методических рекомендациях по клиническому использованию генетического тестирования в работе клиник, ориентированных на предиктивную медицину. По словам профессора В.С. Баранова, под редакцией которого разработаны методические рекомендации, «составление генной сети для каждого мультифакториального заболевания, идентификация в ней центральных генов и генов-модификаторов, анализ ассоциации их полиморфизмов с конкретным заболеванием, разработка на этой основе комплекса про-

филактических мероприятий для конкретного пациента составляют стратегическую основу нового, быстро развивающегося направления – предиктивной (предсказательной) медицины» [1].

Эти научные разработки и методические рекомендации легли в основу работы клиники предиктивной медицины «Древо жизни» Санкт-Петербургского института биорегуляции и геронтологии. Генетическое тестирование – неотъемлемая часть диагностики у каждого пациента клиники, такая же обязательная диагностическая процедура, как клинический, биохимический анализы крови или электрокардиография. Мы исследуем генетическую предрасположенность пациентов ко многим мультифакториальным заболеваниям. Молекулярно-генетический анализ позволяет выявлять наследственные варианты (полиморфизмы) генов, которые совместимы с жизнью, однако в сочетании с неблагоприятными внешними факторами (лекарства, пищевые продукты, вредные привычки, загрязнение окружающей среды, инфекции) могут быть причиной таких патологических состояний и заболеваний, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, остеопороз, сахарный диабет, бронхиальная астма, некоторые онкологические заболевания и др.

Риск развития каждого заболевания или патологического состояния возрастает при взаимодействии нескольких генов, вовлеченных в патогенез заболевания, что позволило объединить их в группы, наиболее полно его характеризующие. Сочетание генов, отвечающих за развитие заболеваний, получило название генной сети [2]. В каждой из таких сетей выделяют главные (центральные) гены, обеспечивающие координацию функций остальных элементов, и дополнительные (вспомогательные), называемые генами-модификаторами, которые ускоряют и усугубляют патологический процесс.

С 1995 г. более 3000 пациентов прошли генетическое тестирование по генетическому паспорту, из них более половины – пациенты Медицинского центра Института биорегуляции и геронтологии. В течение многих лет они находились под постоянным контролем врачей Медицинского центра, что дало возможность оценить влияние проводимых лечебно-профилактических мероприятий на их здоровье с учетом выявленных у них генетических предрасположенностей к развитию патологии.

Лечебно-профилактические мероприятия, проводимые с учетом результатов генетического тестирования, включали в себя диагностические, диетические рекомендации, рекомендации по режиму физической активности, биорегулирующую терапию. Мы использовали опыт некоторых зарубежных генетических лабораторий по назначению диет, физической активности, дополнительных диагностических мероприятий, а также результаты 30-летних научных разработок нашего Института по использованию пептидных биорегуляторов с целью коррекции выявленной генетической предрасположенности к заболеваниям.

Термин «пептидная биотехнология» появился более 50 лет назад, однако активно это направление медицины стало развиваться лишь в последние 2 десятилетия. Первый синтетический пептид окситоцин был создан американским биохимиком Винсентом дю Виньо в 1953 г., за что в 1955 г. он получил Нобелевскую премию по химии. В России лекарственные препараты на основе коротких пептидов активно стали создаваться в 70-е годы XX века сначала в Военно-медицинской академии, а затем –

в Санкт-Петербургском Институте биорегуляции и геронтологии под руководством проф. В.Х. Хавинсона. Сначала эти вещества, названные пептидными биорегуляторами, выделяли из разных тканей. В.Х. Хавинсон предложил создавать пептидные биорегуляторы, исходя из данных аминокислотного анализа аминокислотных экстрактов, состоящих из 2–4 аминокислот [3].

Короткие пептиды, состоящие не более чем из 20 аминокислотных остатков с молекулярной массой до 3,5 кДа, являются сигнальными молекулами, участвующими в регуляции гомеостаза на различных уровнях организации живой материи. Установлено, что синтезированные короткие пептиды обладают свойствами природных пептидных биорегуляторов. Более того, они оказывают специфическое действие в значительно более низких концентрациях, чем пептидные экстракты [4, 5]. Воздействуя на экспрессию генов, пептиды стимулируют синтез белка в клетках организма и регулируют функциональную активность органов и систем. Воздействие пептидных биорегуляторов на ДНК препятствует возникновению хромосомных aberrаций, обеспечивая генетическую стабильность на протяжении всей жизни. Таким образом, в результате регуляторных процессов, несмотря на действие патогенетических факторов, предупреждаются или ослабляются повреждения ДНК, мутации и патологические трансформации и усиливается восстановление клеточного гомеостаза [6]. Отличительной особенностью биорегулирующей терапии является ее физиологическое регулирующее действие на обменные процессы в клетке, которые, как известно, нарушаются при заболеваниях и в процессе старения. Пептидные биорегуляторы не дают побочных эффектов и не вызывают аллергических реакций, так как состоят из природных аминокислот, присутствующих в норме в нашем организме [7, 8].

Несмотря на высокую эффективность лекарственных препаратов на основе коротких пептидов, механизм их биологической активности долгое время оставался предметом дискуссий. Только в настоящее время благодаря развитию эпигенетики и пептидной биотехнологии можно предложить схему взаимодействия пептидов с мембраной клетки и ДНК, позволяющую объяснить их высокую биологическую активность. Один из наиболее вероятных механизмов активации генов короткими пептидами: пептиды селективно связываются с промоторными сайтами генов, что делает эти сайты недоступными для ферментов ДНК-метилтрансфераз, и в результате промотор останется неметилированным, а это является решающим элементом активации большинства генов. Экспериментально выявленная возможность проникновения коротких пептидов в цитоплазму, ядро и ядрышко клеток и их участие в механизмах эпигенетической регуляции экспрессии генов объясняет их высокую биологическую активность и успешное применение в качестве лекарственных препаратов, оказывающих физиологически адекватное воздействие на клетки. Создание лекарственных препаратов на основе коротких пептидов – пептидная биотехнология – является актуальным направлением современной молекулярной

биологии и фармакологии [9]. Врач, принимая во внимание результаты молекулярно-генетического анализа, может назначить не только дополнительные диагностические обследования, дать диетические рекомендации и рекомендации по физической активности, но и подобрать патогенетически обоснованную предиктивную терапию, используя пептидные биорегуляторы.

Благодаря результатам молекулярно-генетического тестирования, накопленным за 15 лет, нам удалось провести ретроспективный анализ влияния патогенетической терапии на состояние здоровья наших пациентов. 1-ю группу (основную) составили пациенты, которым было проведено молекулярно-генетическое исследование и которые в течение всех последующих лет получали биорегулирующую терапию, а также придерживались всех рекомендаций, данных с учетом генетической предрасположенности к развитию у них заболеваний. Во 2-ю группу (контрольную) вошли пациенты, также получившие генетический паспорт, но они в силу ряда обстоятельств не смогли посещать наш Медицинский центр и, следовательно, получать биорегулирующую терапию. Однако спустя годы нам удалось восстановить контакт с этими пациентами и получить информацию о состоянии их здоровья. Результаты ретроспективного анализа представлены в таблице.

Как видно из таблицы, предиктивная терапия снижала частоту возникновения заболеваний, к которым у пациентов была предрасположенность по данным молекулярно-генетического тестирования. Так, если в контрольной группе число пациентов со вновь диагностированным сахарным диабетом увеличилось на 24,6%, то в основной – только на 7,0%, что в 3,5 раза меньше. Остеопороз также возник в основной группе в значительно меньшем проценте случаев (2,5), чем в контрольной группе, в которой численность пациентов с диагностированным остеопорозом увеличилась на 13,5%. То есть можно говорить о явном преимуществе комплексного подхода к профилактике возрастной патологии с использованием молекулярно-генетического тестирования и пептидической коррекции.

Результаты 30-летних клинических исследований пептидных биорегуляторов в ведущих научно-медицинских учреждениях страны и за рубежом показали их высокую клиническую эффективность и полную безопасность. Установлено, что комплексное применение биорегуляторов способствует восстановлению основных физиологических функций сердечно-сосудистой, бронхолегочной, иммунной систем, нормализации функции печени, углеводного обмена, уровня мелатонина, длины теломер. Восстановление основных физиологических функций организма приводит к повышению психической, физической рабо-

Результаты предиктивной терапии с учетом генетического тестирования

Гены и полиморфизмы	Основная группа (n=548)		Контрольная группа (n=492)	
	число больных с заболеванием на момент тестирования, %	число больных с заболеванием на момент осмотра, %	число больных с заболеванием на момент тестирования, %	число больных с заболеванием на момент осмотра, %
Сахарный диабет (<i>PPARG, KCNJ11, TCF7L2, NOS3, ACE</i>)	25,8	32,8	24,3	48,9
Остеопороз (<i>CALCR, COL1A1, VDR</i>)	35,4	37,9	37,1	50,6

тоспособности, снижению уровня заболеваемости и, самое главное, согласно результатам 15-летних клинических исследований, – к снижению на 45% смертности в группе людей, ежегодно получавших комплекс пептидов на протяжении этого времени [7].

Таким образом, применение молекулярно-генетического тестирования с целью профилактики возрастной патологии перспективно как с научной, так и с практической точки зрения.

Литература

1. Определение генетической предрасположенности к некоторым мультифакториальным заболеваниям. Генетический паспорт. Методические рекомендации / СПб: ИКФ «Фолиант», 2001; 48 с.
2. Колчанов Н.А., Ананько Е.А., Колпаков Ф.А. и др. Генные сети // Молекулярная биология. – 2000; 34 (4): 533–44.
3. Хавиносон В.Х., Серый С.В., Малинин В.В. Средство, обладающее иммуномодулирующей активностью. Патент РФ № 2080120. 1997.
4. Морозов В.Г., Хавинсон В.Х., Малинин В.В. Пептидные тимомиметики / СПб: Наука, 2000; 157 с.
5. Khavinson V. Peptides and Ageing // Neuroendocrinol. Letters. – 2002; 23 (Suppl. 3): 144 p.
6. Хавинсон В.Х., Молекулярные основы пептидергической регуляции старения / СПб: Наука, 2011; 174 с.
7. Anisimov V., Khavinson V. Peptide bioregulation of aging: results and prospects // Biogerontology. – 2010; 11 (2): 139–49.
8. Khavinson V., Malinin V. Gerontological Aspects of Genom Peptide Regulation / Basel (Switzerland): Karger AG, 2005; 104 p.
9. Хавинсон, В.Х., Соловьев, А.Ю., Тарновска С.И. и др. Механизм биологической активности коротких пептидов: проникновение в клетку и эпигенетическая регуляция экспрессии генов // Успехи современной биологии. – 2013; 133 (2): 197–203.

15 YEARS' EXPERIENCE WITH MOLECULAR GENETIC EXAMINATION USED IN CLINICAL PRACTICE

A. Trofimova, MD; Professor S. Trofimova, MD

«The Tree of Life» Predictive Medicine Clinic, Saint Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology

The paper gives the results of 15 years' clinical application of molecular genetic testing to prevent age-related disease. Our experience suggests that this method is promising from both scientific and practical standpoints.

Key words: molecular genetic testing, genetic passport, peptide bioregulators.