

Гастроэнтерология XXI века с позиций многомерной биологии

Е.И. Ткаченко, Л.С. Орешко, С.И. Ситкин

СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Научные достижения последних десятилетий существенно дополнили наши представления о биологической природе человека, его взаимодействии с окружающим материальным миром и сущности формирующих заболеваний как следствия нарушений гармонии этого взаимодействия.

Эти вопросы приобретают все более острый характер. Это связано с тем, что человеческая популяция, являющаяся продуктом биологической эволюции, последние сто лет активно формирует из биосферы ноосферу – сферу человеческого разума (В.И. Вернадский). Есть основание считать, что этот процесс ускорится. Человечество стало решающей геологической силой, но, к сожалению, антропогенные воздействия на природу превысили пределы ее собственной устойчивости. Произошло изменение климата, биоразнообразия флоры и фауны, загрязнение воздуха, почвы, морских и речных акваторий, возник недостаток пресной воды, истончение озонового слоя планеты и т.п. Причем глобальные изменения системы «Земля» невозможно объяснить простыми причинно-следственными отношениями. Последствия деятельности человека взаимодействуют между собой на различных уровнях и в различных масштабах. Все это требует разработки глобальной стратегии и этики взаимодействия человека с природой и новой системы наук об окружающей среде, биологической природе человека, его здоровье и болезнях, в частности, такой науки, как многомерная биология (рис. 1).

В частности, метаболомика позволяет провести системный анализ направленности метаболизма, количества и соотношения различных метаболитов, оценить влияние различных видов лечения с подбором индивидуальной терапии.

Использование методов геномики позволит внедрить в практику методы идентификации мутаций, приводящих к развитию тех или иных заболеваний. Они основаны на полимеразной цепной реакции и идентификации маркерных генов, характерных для различных болезней. Кроме того, геномика патологий позволяет определить интенсивность синтеза РНК и белков, характерных для различных патологий, с помощью изучения транскрипционных профилей, характеризующих экспрессию всех случайных генов (эти технологии основаны на так называемых ДНК-микрочипах).

Изучение транскриптома (набора РНК) с помощью компьютерных методов распознавания образов позволяет оценить качественный и количественный профиль синтезируемых рибо-

сомальных, транспортных и м-РНК и кодируемых ими белков, а количественный анализ их во времени позволяет оценить эффективность лечения. Предполагается, что каждая болезнь имеет свой уровень транскрипции набора генов. Важным открытием биологии было обнаружение большого числа различных РНК, не являющихся рибосомальными, транспортными и не кодирующими белки, однако регулирующих на уровне трансляции экспрессию генов. Это так называемые микроРНК, состоящие из 19–22 нуклеотидов. Они способны выключать синтез определенных белков, разрушать их м-РНК за счет имеющихся участков, комплементарных участкам м-РНК, подлежащим инактивации. Оказалось, что при различных заболеваниях набор этих микроРНК различен, что может иметь диагностическое значение.

Изучение протеома клеток различных органов, проводимое с помощью методов двумерного электрофореза высокого разрешения с последующей масс-спектрометрией белков, позволяет проанализировать количество и концентрацию до 10 000 белков с определением маркеров и белкового профиля здоровых и больных.

Качественный и количественный анализ такого большого количества информации о белках-метаболитах, их взаимоотношениях, определяющих профиль той или иной патологии, потребовал применения сложных приемов математической обработки данных с применением ЭВМ, основанных на принципах современной информационной теории биоинформатики. Все это – методологическая основа медицины XXI века.

К нарушениям, вызывающим различные заболевания человека, привели неблагоприятные воздействия первичных внешних факторов регуляции (воды, почвы, воздуха, климата) и внутренних факторов (эндоэкологии, системы регуляции симбиоза, оксидантно-антиоксидантной системы). Это закономерно вызывает изменения вторичного уровня регуляции, обусловленного нервной, гормональной, иммунной системами.

Указанные факторы в процессе ноосферогенеза приводят к формированию заболевания по трем принципиальным направлениям, связанным с нарушениями нервной системы, инфекциями и различными нарушениями метаболизма (рис. 2).

Особая роль в этом принадлежит микробиоте. Нами сформулированы шесть правил биологической этики взаимодействия человека и его микробиоты в аспекте формирования заболеваний, основанных на восьми принципах взаимоотношений человека и природы в процессе ноосферогенеза (рис. 3, 4).

| | |
|------------------------------|---|
| Геномика (ДНК) | Идентификация генов и определение предрасположенности и метаболического профиля болезней |
| Протеомика | Идентификация и количественное определение всех индивидуальных белков различных тканей и клеток |
| Транскриптомика (РНК) | Идентификация матричных РНК, кодирующих белки, определение каждой индивидуальной м-РНК и закономерностей экспрессии генов, кодирующих белки; определение транскрипционного профиля болезней |
| РНомика | Идентификация всех не кодирующих РНК, определение количества каждой индивидуальной нк-РНК, закономерностей экспрессии всех нк-РНК, регуляция экспрессии генов на уровне трансляции |
| Метаболомика | Идентификация и определение количества всех синтезируемых метаболитов; определение направленности изменения метаболизма |
| Биоинформатика | Использование математической и вычислительной техники для анализа биологических процессов на клеточном и молекулярном уровнях |

Рис. 1. Многомерная биология (high dimensional biology) как основа медицины XXI века.

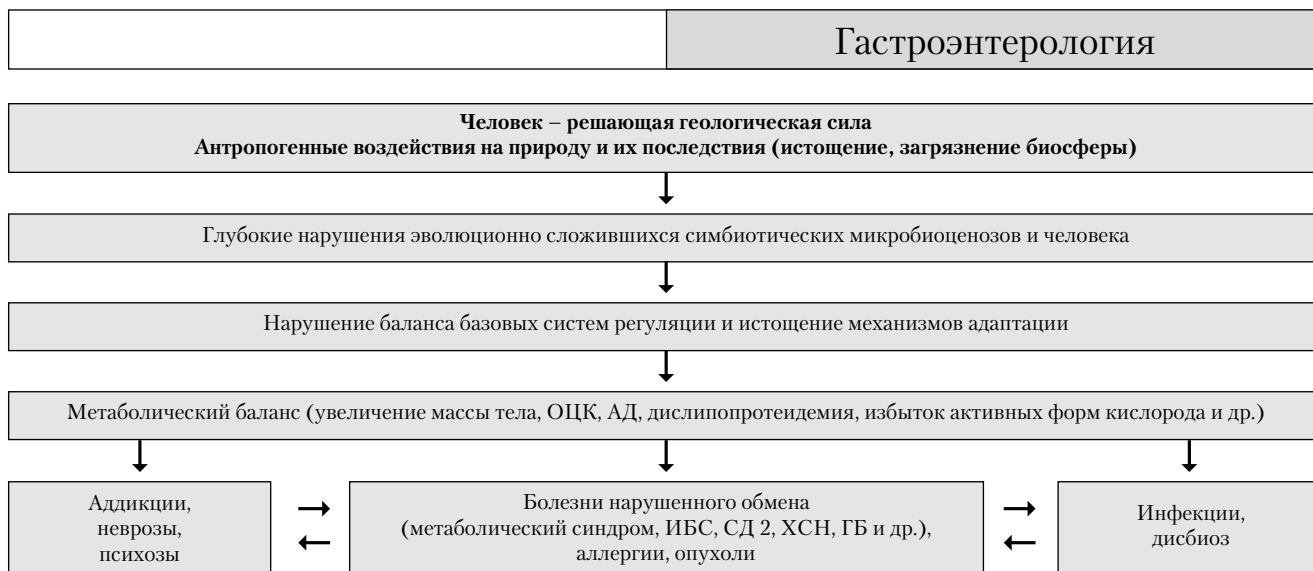


Рис. 2. Этапы формирования болезней человека в процессе эволюции биосферы в ноосферу.

1. Гармоничные отношения человека с окружающим миром и эндоэкологией – решающее условие его социального благополучия и здоровья.
2. Человеческий организм + микробиота есть надорганизм.
3. Большинство структурно-функциональных изменений – болезней внутренних органов – есть следствие нарушения взаимоотношений организма человека и его микробиоты.
4. Микроорганизмы, сосуществующие по принципам мутуализма или комменсализма, для формирования заболеваний внутренних органов требуют дополнительных факторов риска.
5. Для лечения и профилактики заболеваний внутренних органов необходимы про(пре)биотики.
6. Применение пробиотиков для лечения хронических инфекций вместо антибиотиков – перспективный путь терапии.

Рис. 3. Люди и микроорганизмы. Шесть правил биологической этики взаимоотношений в аспекте формирования заболеваний человека.

Полученные учеными различных специальностей данные о локальных и системных эффектах микробиоты, ее трофических путях, взаимоотношениях внутри микробного сообщества и с организмом человека позволили рассматривать микробиоту как систему (по мнению некоторых – отдельный орган), соучаствующую в поддержании здоровья и развитии различных заболеваний. Имеющиеся многочисленные экспериментальные и клинические данные позволяют сформулировать систему взглядов и теоретических положений как основу нового учения – клинической микробиологии. Одиннадцать принципов структурно-функциональной организации микробиоты представлены в таблице 1.

Получены данные о штаммовой и нозологической специфичности микробиоты для каждого индивидуума, участии

всего микробного сообщества в инфекционных процессах, нарушении «чувства кворума» (социального поведения) микробиоты при патологии, условности деления микроорганизмов на патогенные и непатогенные. Активно изучается социальное поведение микроорганизмов, которое некоторые авторы сравнивают с социальным поведением высших млекопитающих, а также регуляторные и метаболические связи человека и его микробиоты (рис. 4).

Микробиота человека сконцентрирована на две трети в толстой кишке, где она существует в виде планктонной (просветной) и пленочной форм, архитектура и система отношений которых сейчас интенсивно изучаются. Есть основание считать, что человек – это сложный биологический суперорганизм, включающий геном хозяина и его микробиоты, геном которой,

1. Создание ноосферы – сферы разума – цель мирового движения.
2. Биосфера и ноосфера – саморегулирующаяся система при корректном поведении человека. Человек стал решающей биологической силой и изменил лик природы.
3. Пагубный антропоцентризм ведет к глобальной экологической, духовной и информационной катастрофе.
4. В основу формируемого учения о биологической культуре, определяющей корректное поведение человека в ноосфере, необходимо положить идею гармонии человека с окружающим макро- и микромиром.
5. Экологизация всей жизнедеятельности человека имеет глобальный характер, что требует глобальности сознания власти, создания мирового правительства для формирования жизнеспособной среды обитания.
6. Биологическая эволюция требует роста научных знаний – основного богатства ноосферного человека.
7. Человечество нуждается в великих идеях для обеспечения перехода от биосферы к ноосфере.
8. Россия – страна пророков.

Рис. 4. Основы взаимодействия человека и природы в процессе ноосферогенеза.

Таблица 1. Одиннадцать принципов структурно-функциональной организации эндогенного микробиоценоза

| | |
|-----|--|
| 1. | Человек с общебиологических позиций – надорганизм, включающий геном, метаболом и протеом микроорганизмов, 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. |
| 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. | «Паразитология 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 пробиотические микроорганизмы биологически несовместимы, но пробиотики влияют на «социальное поведение» микробиоты (конкуренция за рецепторы, метаболиты, выделение антерицинов, снижение рН 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: <ul style="list-style-type: none"> – коррекция микробиоты (про-, пре-, сим-, син-, метабиотики); – применение агонистов (антагонистов) рецепторов; – коррекция метаболического профиля заболевания. |

как и количество клеток, примерно на два порядка больше, чем у человека. При этом метаболический фенотип человека как биологического суперорганизма зависит от метаболизма микробиоты, состав которой с возрастом изменяется.

Установлено, что сообщества микроорганизмов предпочитают существовать в виде прикрепленных к стенке органов биопленок, сбалансированных по видовому составу и функциональному распределению. Эти консорциумы, по данным молекулярно-генетических исследований, имеют устойчивую, генетически связанную внутри сообщества структуру, специфическую для каждого индивидуума. Она включает муцин – пептидогликан бокаловидных клеток эпителия кишечника,

сходный с полисахаридной защитной капсулой этих микробов. Исследования показали, что поведение микроорганизмов в биопленках по сравнению с поведением в чистых культурах отличается. Консорциум микроорганизмов организует единую генетическую систему, определяющую его социальное поведение, а также регуляторные, энергетические, метаболические, трофические связи между собой и организмом хозяина. Это стабильная система, трудно поддающаяся влиянию извне, в частности, пробиотических микроорганизмов, которые являются чужеродными и отторгаются, т.к. не имеют «пароля» для входа в биопленку. Вместе с этим, вопросы взаимодействия микроорганизмов в биопленке и в просвете кишечника,

| | |
|------|--|
| I. | Определение предрасположенности к заболеваниям: <ul style="list-style-type: none"> – определение мутаций в генах на доклинической стадии; – определение маркерных генов патологии (геномика человека и его микробиоты). |
| II. | Определение биологических индикаторов заболеваний: <ul style="list-style-type: none"> – 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, комплементарных участку м-РНК, подлежащему инактивации) (транскриптомика, РНомика); |
| III. | Определение специфических нозологических профилей метаболизма: <ul style="list-style-type: none"> – определение белков, соотношения концентраций метаболитов, связанных с энергетикой, метаболизмом, структурой и функцией органов; – построение протеома, характерного для болезни (протеомика). |
| IV. | Изучение состояния эндогенного микробиоценоза и его регуляторных влияний (микробиомика). |
| V. | Диагностика: <ul style="list-style-type: none"> – построение многомерной компьютерной модели болезни на основе определенного адекватного для различных болезней комплекса маркеров с нужными характеристиками (чувствительность, специфичность, предсказательная способность). |
| VI. | Лечение (молекулярная терапия). |
| VII. | Профилактика. |

Рис. 5. Единая многомерная медицина. Этапы диагностики, лечения и профилактики.

влияние на них пробиотиков, метаболитов, необходимых для их роста и развития, пробиотиков-продуцентов различных метаболитов и антибактериальных веществ (энтероцинов), изменяющих «чувство кворума», сейчас находятся в центре внимания многих исследователей. Стало очевидным, что поддержание микробиологического статуса организма человека (надорганизма) – одно из решающих условий здоровья, а исходя из установленных свойств микробиоты, можно считать, что дисбиоз – закономерное следствие любой патологии, а в ряде случаев и ее причина. Подтверждением справедливости этого утверждения является анализ изменения структуры заболеваемости за истекшее столетие: от инфекционной патологии к так называемой терапевтической, всплеск которой совпал с началом применения антибиотиков, изменивших микробиоту, ее регуляторные влияния и, как следствие, структуру и функции различных органов. Это позволило нам сформулировать представление о так называемых «терапевтических инфекциях»: слабовирулентной и слабопатогенной микрофлоре, сосуществующей с организмом хозяина на принципах комменсализма или мутуализма, но при наличии дополнительных факторов риска способной приводить к различным терапевтическим заболеваниям. Таким образом, патологию внутренних органов мы рассматриваем как следствие нарушений коопе-

ративного взаимодействия микробиоты, транзитной микрофлоры и организма хозяина.

С позиций многомерной биологии последовательность событий при формировании заболеваний, этапы диагностики, лечения и профилактики можно представить следующим образом: гены (человека и его микробиоты) – ДНК – РНК – белки-метаболиты – биохимические и физиологические процессы – болезни – индивидуальное лечение – профилактика (рис. 5).

ЛИТЕРАТУРА

1. *Вернадский В.И.* Биосфера и ноосфера. М.: «Айрис-Пресс», 2003. – 572 с.
2. *Дисбиоз кишечника.* Руководство по диагностике и лечению / Под ред. проф. Е.И. Ткаченко, проф. А.Н. Суворова. – СПб.: СпецЛит, 2007. – 238 с.
3. *Олескин А.В.* Нейрохимия, симбиотическая микрофлора и питание (биополитический подход) // Гастроэнтерология Санкт-Петербурга. – 2009. – № 1. – С. 8–16.
4. *Шендеров Б.А.* Функциональное питание и его роль в профилактике метаболического синдрома. М.: «ДеЛи принт», 2008. – 318 с.