**Эволюция и происхождение болезней**

Внимательное изучение человеческого тела внушает благовейный трепет, - в равной мере с недоумением. Глаза, например, долго были объектом восхищения, с чистой живой тканью роговицы, изгибающейся по оптимальному радиусу, с радужкой, настраивающейся на яркость и хрусталиком, настраивающемся на расстояние. Восхищение таким совершенством вскоре уступает место испугу. Вопреки всякой целесообразности, кровеносные сосуды и нервы проходят по внутренней поверхности сетчатки так, что создают "слепое" пятно в точке их выхода.

Тело это клубок таких вопиющих противоречий. Цепочки ДНК направляют развитие 10 триллионов клеток, составляющих взрослый организм, но затем приводят к его постепенному износу и, в конечном счете, смерти. Наша иммунная система может идентифицировать миллионы чужеродных субстанций, хотя многие бактерии могут убить нас.

В действительности же, такая непоследовательность приобретает смысл только когда мы исследуем эту уязвимость через призму эволюции. Эволюционная биология, конечно, является фундаментом всей биологии, а биология - фундаментом медицины. Как ни удивительно, эволюционную биологию только недавно начали рассматривать как базовую медицинскую науку.

Изучение медицинских проблем в эволюционном контексте было названо "дарвиновской медициной". Большинство медицинских исследований направлено на изучение болезни отдельных людей и поиск подходящей терапии. Эти усилия обычно направлены на непосредственное изучение анатомии и физиологии тела в его настоящем виде. Напротив, дарвиновская медицина спрашивает, почему тело устроено так, что мы уязвимы для рака, атеросклероза, депрессии, астмы и т. д., предлагая таким образом более широкий контекст для проведения исследований.

Эволюционные объяснения недостатков нашего тела можно разделить лишь на несколько категорий. Во первых, некоторые факторы дискомфорта, такие как боль, жар, кашель, рвота, тревога, - не болезни, а защитные механизмы. Во вторых, конфликты с другими механизмами, [Escherichia coli](http://falcon.cc.ukans.edu/%7Ejbrown/ecoli.html) или крокодилами, например, - факты жизни. В третьих, некоторые обстоятельства, например изобилие жиров в рационе, проявились совсем недавно, и естественный отбор еще почти не имел с ним дело. В четвертых, тело может оказаться жертвой компромисса между "полезностью" некого свойства и его "стоимостью"; классический пример - ген серповидной анемии, который также защищает от малярии.

**Защитные механизмы.**

Возможно, наиболее очевидно полезный защитный механизм - кашель; люди, которые не могут очищать легкие от посторонних веществ, могут умереть от воспаления легких. Способность испытывать боль также полезна. Существуют редкие люди, которые чувствуют боль, даже не испытывают дискомфорта от длительного нахождения в одном положении. Их постоянная неподвижность вызывает отек тканей с последующим распадом. Рис. Малый аппендикс

Эти люди обычно умирают в детстве от инфекций и повреждений тканей. Кашель или боль обычно считают болезнью или травмой, но на самом деле они скорее не проблема, а часть ее решения.

Не так очевидна защитная роль повышенной температуры, тошноты, рвоты, диареи, тревоги, усталости, чихания и воспаления. Даже некоторые физиологи не знают о полезность высокой температуры. За счет простого увеличения скорости метаболизма, жар повышает температуру в "термостате" тела, что способствует разрушению патогенных организмов. Работа [Matthew J. Kluger](http://www.lrri.org/resmklug.htm) показала, что даже холоднокровные ящерицы при инфекциях стараются выбирать более теплые места, где температура их тела на несколько градусов выше обычного.

Тошнота у беременных долго считалась побочным эффектом беременности. Однако проявления тошноты совпадает с быстрым ростом и дифференциацией тканей плода, когда тот наиболее уязвим для токсинов. И беременные женщины при этом ограничивают потребление потенциально опасной, но вкусной пищи. Для подтверждения того, что тошнота у беременных защищает плод от токсинов независимый исследователь Margie Profet исследовала статистику по беременностям. Оказалось, что у женщин, которых не тошнит во время беременности, чаще бывают выкидыши. (Ее теория также предсказывает больший процент больных детей у женщин, беременность которых не сопровождалось тошнотой.)

Другое состояние, тревога, очевидно, возникло как защита в опасных ситуациях, как стимул к бегству. В 1992 г в исследованиях Lee A. Dugatkin были оценены преимущества страха у рыбок гуппи. Он классифицировал их как "робких", "обычных" и "смелых", в зависимости от их реакции на присутствие большеротого окуня (smallmouth bass). "Робкие" прятались, "обычные" уплывали подальше, "смелые" оставались на месте, разглядывая окуня. Затем каждая из групп гуппи были оставлены в аквариуме наедине с окунем. Через 60 часов уцелело 40 процентов "застенчивых", 15 процентов "обычных". Вся группа смелых лишилась жизни, способствую распространению не своих генов, а генов окуня.

Отбор по генам, связанным с тревожным поведением предполагает, что некоторые люди испытывают чересчур тревожны, и это действительно так. Также следует предполагать наличие людей с заниженным уровнем тревожности. Трудно дать количественную оценку подобных синдромов, так как немногие люди станут обращаться к психиатру с невыраженными опасениями. Но если поискать, люди с патологическим отсутствием тревоги могут быть найдены в травматологических отделениях, тюрьмах и в рядах безработных.

Полезность таких обычных и неприятных состояний, как диарея, жар, и тревога не очевидна. Поэтому зачастую люди наносят ущерб своему здоровью, блокирую, обычно лекарствами, созданные естественным отбором защитные механизмы. Herbert L. DuPont из [University of Texas at Houston](http://www.uthouston.edu/) и Richard B. Hornick из [Orlando Regional Medical Center](http://www.orhs.org/facilitiesfolder/ormc.html) исследовали диарею, вызванную инфекцией Shigella и выяснили, что люди, принимающие лекарства против диареи, болели дольше и с большим процентом осложнений, чем больные, принимающие только плацебо. В другом примере, приведенном Eugene D. Weinberg из [Indiana University](http://www.indiana.edu/), попытки скорректировать недостаток железа в организме привели к увеличению уровня инфекционных заболеваний, особенно амебиозом, в некоторых частях Африки. Хотя для большинства здоровых людей железо является необходимым компонентом рациона, оно может навредить инфицированным людям с недостаточным питанием. В организме этих людей недостаточно белка для связывания железа, которое в свободном виде используется инфекционными агентами.

Как возражение против полезности защитных механизмов можно выдвинуть тот факт, что многие часто испытывают состояния тревожности, боли, жара, диареи, тошноты без всякой видимой причины. Объяснение требует анализа регуляции защитных ответов в терминах теории обнаружения сигнала. Циркулирующий в природе токсин может попасть в желудок. Организм может отвергнуть его за счет рвоты, но заплатив некоторую цену. Цена ложной тревоги, - рвоты, когда на самом деле токсина в организме нет, только несколько калорий. Но наказанием за единичный случай несрабатывания защиты при интоксикации может быть смерть.

Таким образом, натуральный отбор организует защитные механизмы, следую стратегии, которую мы называем "принцип детектора дыма". Противопожарная сигнализация, которая гарантированно поднимет спящее семейство в случае пожара, обязательно будет поднимать ложную тревогу, всякий раз, когда на плите подгорает тост. Многочисленные "ложные срабатывания" в человеческом теле довольно неприятны и в большинстве случаев в них нет необходимости. Но лишь до тех пор пока не запылает настоящий "пожар".

**Эволюция вирулентности.**

Человечество выигрывало гигантские битвы в войне против патогенных организмов с использованием антибиотиков и вакцин. Наши победы казались окончательными и в 1969 г. американских хирург William H. Stewart сказал: "Пришло время закрыть книгу инфекционных заболеваний". Но враг, а также сила естественного отбора, оказались недооцененными. Печальная реальность состоит в том, что патогенные организмы могут приспособиться к любому вновь изобретенному реагенту.

Устойчивость к антибиотикам - классическая демонстрация натурального отбора. Бактерии, которым посчастливилось обладать геном, который позволяет им процветать в присутствие антибиотика, размножаются быстрее других, и соответствующий ген быстро распространяется. Как показал нобелевский лауреат Joshua Lederberg из [Rockefeller University](http://www.rockefeller.edu/), эти гены могут даже "перепрыгивать" в другие виды бактерий, распространяясь на кусках инфекционных ДНК. Сейчас некоторые штаммы туберкулеза в Нью-Йорке устойчивы ко всем видам антибиотиков, у больных с такими штаммами шансов выжить не больше, чем у больных туберкулезом в прошлом веке.

Многие люди, включая многих физиологов и ученых, до сих пор придерживаются устаревшей теории, согласно которой патогенные организмы становятся менее опасными после длительного "сожительства" с организмом "хозяином". На первый взгляд, это имеет смысл. Патогенный организм который быстро убивает своего "хозяина", может не найти себе нового, поэтому естественный отбор должен благоприятствовать меньшей вирулентности. Например, сифилис, когда он только появился в Европе, был высоко вирулентен, но прошло несколько веков, и это заболевание стало протекать в среднем в более мягкой форме.

Для "агентов заболевания", которые распространяются напрямую от человека к человеку, предпочтительна низкая вирулентность, так как она позволяет "хозяину" оставаться активным и распространять заболевание. Но некоторые болезни, как малярия, распространяются через промежуточное звено, - комаров, причем распространяются через людей с пониженной активностью даже лучше. В этом случае высокая вирулентность дает селективное преимущество.

В случае с холерой общественное водоснабжение играет роль москитов. Когда вода для пития и купания загрязняется нечистотами больных людей, отбор способствует увеличению вирулентности, так как из-за диареи патогенный организм интенсивно распространяется , не смотря на то, что организм "хозяин" быстро умирает. Но было доказано, при улучшении санитарных условий естественный отбор играет против классической Vibrio cholerae bacteria в пользу другого биотипа. В этой ситуации мертвый "хозяин" - тупик для развития патогена. Но менее больной и более мобильный "хозяин", способный заражать других в течении более продолжительного времени, является эффективным средством передвижения для организма с меньшей вирулентностью.

**Новое окружение, новые угрозы.**

Подобные рассуждения должны быть важны для выработки общего подхода к безопасности. Эволюционная теория предсказывает, что стерилизованные шприцы и пропаганда безопасного секса не только спасут многочисленных людей от СПИДА. Если поведение людей замедлит распространение СПИДа, штаммы вируса, которые не убьют своего хозяина, имеют преимущество перед более вирулентными разновидностями, которые умирают вместе с "хозяином".

Конфликты с другими организмами не ограничиваются патогенами. Зачастую представители собственного рода являются более опасными для людей, чем хищники и ядовитые змеи. Мы нападаем друг на друга не для того, чтобы утолить голод, а что бы получить полового партнера, территорию и другие ресурсы.

Даже глубоко личные человеческие отношения имеют медицинскую подоплеку. Репродуктивные интересы матери и ребенка, например, вначале совпадают, но вскоре расходятся. Как заметил Robert L. Trivers в классической работе 1974 г., когда ребенку исполняется несколько лет, генетический интерес матери - снова забеременеть, тогда как ребенку "выгодно", чтобы мать заботилась только о нем. Даже когда ребенок еще находится в утробе матери, он конкурирует с ней за жизненные ресурсы. С точки зрения выгоды матери, оптимальный вес плода несколько меньше, чем соответствующий интересам ребенка и его отца. Это разногласие, судя по работе David Haig из [Harvard University](http://www.harvard.edu/), приводит к конфликтам относительно кровяного давления и уровня сахара в крови между матерью и плодом, что часто приводит к диабету и повышенному давлению у беременных.

**Новое окружение.**

Статистика современных больниц дает нам грустные свидетельства того, что большинство болезней человечество навлекло на себя само. Сердечные приступы, например, происходят от атеросклероза, - проблемы возникшей в начале этого века, которая почти не встречалась среди охотников и собирателей. Рецепт профилактики сердечных приступов известен: ограничение жирной пищи, обилие овощей, и физическая нагрузка каждый день. Но производство гамбургеров процветает, диетическая еда томится на полках магазинов, а спортивные тренажеры используются чаще в качестве дорогих вешалок. Треть американцев весят больше нормы, и этот процент возрастает.

Все мы знаем, что для нас полезно. Почему же большинство продолжает делать нездоровый выбор?

Наши решения относительно диеты и физических упражнений принимаются в условиях, совершенно отличных от тех, в которых существовали наши предки. В африканской саванне, откуда вышло современное человечество, соль, жир и сахар были редкими и дорогими. Люди, имеющие возможность потреблять много жира и сахара, имели преимущество и в естественном отборе. Они чаще выживали в голодное время, чем их худые собратья. И мы, их последователи, несем в себе тенденции потреблять продукты, которые в наше время никак не назовешь редкими. Эти желания, усиленные рекламой конкурирующих пищевых корпораций, легко парализуют наш интеллект и волю.

Люди имеют легкий доступ к различным наркотикам, особенно к алкоголю и табаку, которые ответственны за большое число болезней и преждевременных смертей. И хотя люди всегда использовали психоактивные вещества, проблема получила широкое распространение только в новых условиях: доступность концентрированных наркотиков и новые, прямые способы их потребления (в частности - инъекции). Большинство этих веществ, включая никотин, кокаин и опиум, появились в процессе естественного отбора среди растений для защиты растений от насекомых. Так как люди разделяют общее эволюционное наследие с насекомыми, многие из этих субстанций также влияют на нашу нервную систему.

Эта перспектива предполагает, что не только неполноценные люди и больные общества подвержены опасности наркотиков; каждый из нас уязвим, так как наркотики и наша биохимия имеют долгую историю взаимодействия.

Относительно недавнее, стремительное распространение рака молочной железы, вероятно, является результатом изменившихся условий среды. Boyd Eaton и его коллеги из [Emory University](http://www.emory.edu/) сообщают, что частота заболевания раком молочной железы в "несовременных" обществах гораздо меньше, чем в США. Они выдвинули гипотезу, критическим фактором является промежуток времени между первой менструацией и первой беременностью, что связано с общим числом менструальных циклов в течение жизни.

В обществах охотников и собирателей, первая менструация случалась в возрасте около 15 лет или позже, через несколько лет следовала беременность с несколькими годами ухода за ребенком, затем вскоре новая беременность. Менструации, и связанный с ними высокий уровень отрицательно влияющих на клетки груди гормонов, были возможны только в течение периода между окончанием вскармливания ребенка и новой беременностью.

В современных же обществах первые месячные проходят у девочек в 12-13 лет, - вероятно из-за высокого содержания жиров в пище, что позволяет даже очень юной женщине выносить ребенка; а первая беременность случается через десятки лет после этого или никогда. Женщина в обществе охотников и собирателей имела в течение жизни 150 менструальных циклов, тогда как у современной женщины это число - 400 и более. Из этого не следует, что первая беременность должна проходить до 20 лет, но вероятно, некоторая симулирующая беременность, гормональная терапия может снизить риск рака молочной железы. Опыты по проверке этой идеи проводятся в [University of California at San Diego](http://www.ucsd.edu/).

**Компромиссы и принуждения.**

Компромиссы присущи любой адаптации. Если бы кости рук были в три раза толще, они бы никогда не ломались, но люди превратились бы в неуклюжих существ, вечно занятых поиском источников кальция.

Такие компромиссы существуют на генетическом уровне. Если мутация дает репродуктивное преимущество в общем, ее частота в популяции будет стремиться к росту, даже если она приводит к болезням. Люди с двумя копиями гена серповидных клеток (sickle cell gene), например, испытывают страшные боли и умирают в молодости. Люди с двумя копиями "нормального" гена с большей вероятностью умрут от малярии. Но люди, имеющие и тот, и другой ген, защищены от обеих болезней. В районах с высоким уровнем малярии такие люди наиболее жизнеспособны. Что является здоровой аллелью в таких условиях? Вопрос не имеет ответа. Не существует одного нормального человеческого генома, - есть только гены.

Многие другие вызывающие болезни гены также могут оказаться полезными, по крайней мере, в некоторых условиях. Так как цистовидный фиброз (cystic fibrosis) является причиной смерти одного из двух с половиной тысяч кавказцев, можно предположить, что ответственный за эту болезнь ген должен быть удален из генофонда. Но он продолжает существовать. Недавние исследования Gerald B. Pier из [Harvard Medical School](http://www.med.harvard.edu/) дали этому объяснение, - единичная копия гена цистовидного фиброза уменьшает вероятность заболеть брюшным тифом - болезнью с 15 процентной смертностью.

Старение - еще один из примеров генетических компромиссов. В 1957 г. один из авторов настоящей статьи (Williams) предположил, что гены, вызывающие старение и смерть тем не выбраковываются отбором, так как они вызывают другие эффекты, дающие преимущества в молодости, когда сила отбора сильнее. Например, гипотетический ген, управляющий метаболизмом кальция, таким образом, что кости быстрее восстанавливаются при переломах, но который также вызывает постепенное отложение кальция на стенках артерий. Влияние таких генов с множественными эффектами наблюдалось на примере фруктовых мух и мучных жуков, но для людей пока не обнаружено конкретных примеров. Другим примером может служить подагра, возникающая, когда сильный антиоксидант, мочевая кислота, образует кристаллы, оседающие в суставах. Антиоксиданты, как известно, замедляют старение, и уровень мочевой кислоты у различных видов приматов обнаруживает корреляцию с их средней продолжительностью жизни. Вероятно, высокий уровень мочевой кислоты выгоден большинству людей, так как замедлят старение, тогда как меньшинство расплачивается за это подагрой.

Существуют и другие факторы, способствующие ускоренному старению. Например, сильный иммунитет защищает нас от инфекций, но при этом является причиной почти не заметного повреждения тканей. Также возможно, что большинство генов, вызывающих старение независимо от возраста не приносят никаких преимуществ, - они не ухудшают репродуктивную функцию настолько, чтобы естественный отбор выбраковал их.

Так как эволюция протекает только в направлении, определенном вектором времени, всякие изменения в строении организма опираются на уже существующие структуры. Как отмечено в начале этой статьи, глаз у позвоночных устроен не лучшим образом. Но глаз кальмара свободен от этого дефекта, - в нем сосуды и нервы находятся сбоку от глазного яблока, проникая в него в нужном месте и препятствуя отслоению сетчатки. Человеку же с глазами просто не повезло; сотни миллионов лет тому назад, у наших предков, слой клеток, который стал светочувствительным, был расположен иначе, чем у предков кальмара. Это различие в расположении клеток и определило два различных направления эволюции, которая, как известно, необратима.

Аналогично можно объяснить, почему простой акт глотания может представлять угрозу для жизни. Наши дыхательные и пищеварительные пути пересекаются потому, что у наших далеких предков - двоякодышащих рыб, отверстие для вдыхания воздуха располагалось по понятным причинам на кончике морды и вело в некое пространство, разделяемое с пищеварительными путями. Поэтому нам приходится мириться с возможностью того, что пища может закупорить наши легкие.

Путь естественного отбора может привести даже к фатальному тупику, как в случае с аппендиксом, этим рудиментом, который наши предки использовали в пищеварении. Так как он уже давно не выполняет этой функции, и при этом может в случае инфекции убить своего хозяина, следует ожидать, что естественный отбор удалит его. Реальность сложнее. Аппендицит возникает, когда воспаление вызывает опухоль, которая пережимает артерию, несущую кровь к аппендиксу. Кровоток защищает от размножения бактерий, так что всякое уменьшение кровотока способствует инфекции, которая еще больше увеличивает опухоль. Когда кровоток полностью перекрывается, свободное размножение бактерий приводит к разрыву аппендикса. Узкий аппендикс в особенности может стать жертвой такого сценария, так что парадоксальным образом естественный отбор способствует большому аппендиксу. Таким образом, эволюционный анализ показывает, что некоторые "слабые места" в организме могут даже поддерживаться силой естественного отбора.

**Эволюция дарвиновской медицины.**

Не смотря на силу парадигмы Дарвина, эволюционную биологию только сейчас начали признавать как науку, важную для медицины. Большинство болезней уменьшают жизнеспособность, так что может показаться, что естественный отбор может объяснить только здоровье, но не болезнь. Дарвиновский подход имеет смысл только тогда, когда объектами исследований становятся те черты, которые делают нас уязвимыми для болезни. Предположение о том, что естественный отбор максимизирует здоровье, также неверно, - отбор максимизирует репродуктивный успех генов, даже если этот успех сопряжен с ухудшением здоровья индивидуума - носителя генов.

Принятие дарвиновской медицины зачастую затруднялось неправильным ее пониманием. Эволюционный подход к функциональному анализу часто считали чем-то наподобие наивной телеологии или витализма. И конечно, где бы эволюция и медицина не упоминались вместе, возникал призрак евгеники. Исследования уязвимости человека перед болезнями, проведенные с точки зрения дарвинизма, могут принести людям большую пользу, но это еще не значит, что мы должны пытаться улучшить собственный биологический вид. Напротив, этот подход предупреждает, что видимые генетические дефекты могут иметь еще не выявленное адаптивное значение, что не существует одного "нормального" генома, и что представление о "нормальности" является упрощенческим.

Эволюционный подход дает глубокий анализ связи между болезнью и здоровьем, может интегрировать несовместимые подходы в медицине и предложить новые способы терапии. Его универсальность и сила должны привести к признанию эволюционной биологии как базовой медицинской науки.

Кальманович Дмитрий