

УДК 575.162:575.164: 616-06

# Генетический взгляд на феномен сочетанных заболеваний человека

В.П. Пузырев\*, М.Б. Фрейдин

Научно-исследовательский институт медицинской генетики Сибирского отделения Российской академии медицинских наук, 634050, Томск, ул. Набережная реки Ушайки, 10

\*E-mail: valery.puzirev@medgenetics.ru

**РЕФЕРАТ** Феномен полипатии был обозначен в качестве самостоятельного объекта исследований французскими клиницистами в рамках учения об «артритизме» в конце XIX в. В первой половине XX в. немецкие ученые выделяли «синтропии», т.е. сочетания заболеваний со сходными патофизиологическими механизмами, и «дистропии», т.е. болезни, которые редко наблюдаются совместно у одного пациента. В данной статье синтропия и дистропия определяются как общий и неслучайный естественный феномен, имеющий эволюционно-генетическую основу. Гены, которые участвуют в развитии синтропии, называются синтропными, если же гены совместно участвуют в патофизиологическом механизме заболевания и в то же время препятствуют одновременному проявлению определенных фенотипов, то они называются дистропными. В данной работе уделяется внимание генетической природе этого феномена. Для того чтобы найти синтропные гены, как это будет показано для сердечно-сосудистых заболеваний в качестве примера, можно воспользоваться базой данных общего доступа HuGENet.

**Ключевые слова:** синтропия, дистропия, синтропные и дистропные гены, геном, феном, HuGENet.

## ВВЕДЕНИЕ

Глобальные эпидемиологические исследования заболеваний человека в последние годы дали множество результатов, среди которых есть три важнейших наблюдения, связанных с полипатией и феноменом полиморбидности, т.е. с ситуациями, когда пациент одновременно страдает несколькими заболеваниями. Во-первых, всего лишь 30 хронических мультифакториальных заболеваний составляют 65 % всех болезней, которыми страдает человек, с учетом заболеваемости и смертности в современных популяциях [1]. В западно-европейских популяциях риск пострадать от такого заболевания на протяжении жизни составляет около 60 % [2]. Во-вторых, полипатия весьма характерна для клинической картины у современных пациентов. У пациентов старше 65 лет зачастую наблюдается более 10 близкородственных заболеваний; совместное протекание болезней чаще встречается у женщин, чем у мужчин, во всех возрастных группах [3]. И наконец, генетико-эпидемиологические исследования частых мультифакториальных заболеваний указывают на то, что в их появлении и развитии существенную роль играют наследственные факторы. Роль генетических или наследственных факторов может быть различной, но даже при низких уровнях наследуемости ( $h^2 = 20-30\%$ ) могут быть идентифицированы генетические факторы, влияющие на подверженность инфекционным агентам, таким как вирусы, бактерии, гельминты и паразиты [4].

## СОЧЕТАННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ: СИНТРОПИЯ И ДИСТРОПИЯ

Термин «полипатия» обозначает различные сочетания заболеваний и синдромов у одного пациента, включая слу-

чайно возникшие состояния (травмы, ятрогенные болезни и т.д.). Однако существуют особые случаи полипатии, которые объединены под общим названием «синтропии», предложенным немецкими педиатрами М. Pfaundler и L. von Seht. Они определили синтропию как «взаимную склонность и притяжение» двух заболеваний, а «взаимное отталкивание» они назвали дистропией [5]. По мнению тех же авторов, любой синдром может рассматриваться в качестве синтропии, поскольку он подразумевает селективное сродство тех признаков, из которых он состоит. Еще одна особенность общности патологических состояний – это синхрония, т.е. одновременное появление двух заболеваний.

В качестве доказательства концепции синтропии Pfaundler и von Seht собрали и проанализировали около 30 тыс. историй болезней детей начиная с 1906 г. Они ввели индекс синтропии (S), который характеризовал, насколько чаще встречается наблюдаемое сочетание болезней, чем это ожидается с учетом случайных совпадений. В результате они нашли множество случаев синтропий с высоким S индексом, включая такие пары, как «врожденная болезнь сердца – ревматизм суставов» ( $S = 58.55$ ); «психопатия – энурез» ( $S = 15.31$ ); «гипертиреоз – нефропатия» ( $S = 4.94$ ) и «нефрит – экссудативная эритема» ( $S = 4.59$ ).

В последние годы было опубликовано несколько работ, в которых сходная идея была проверена и подтверждена с использованием современных методов статистики [6–8]. В этих работах ясно продемонстрированы случаи учащенного или более редкого, по сравнению со случайным, существования некоторых заболеваний.

На самом деле, полипатия привлекала интерес исследователей еще раньше, так, в XIX в. французский клиницист

Шарль Бушар ввел концепцию «артритизма», которую он определил как специфическую подверженность группе заболеваний, возникающих у пациента и членов его семьи, отдельно или в различных сочетаниях [9]. По мнению автора данной концепции, эти заболевания имели сходный фундаментальный эффект на метаболизм, а именно его замедление (брадитрофия).

Наряду с синтропными взаимодействиями между болезнями описаны и антагонистические, т.н. «дистропные» заболевания. Примерами дистропных заболеваний служат легочный туберкулез и митральный стеноз, сахарный диабет I типа и язва желудка, лимфопролиферативные и миелопролиферативные процессы [3], туберкулез легких и бронхиальная астма [9].

Известно множество хорошо изученных синтропных заболеваний, например сердечно-сосудистые заболевания [10, 11]; иммуно-зависимые болезни (аллергические заболевания, аутоиммунные болезни) [12–14]; эндокринные заболевания, в т.ч. сочетание сахарного диабета, аутоиммунного тиреоидита и глютеновой энтеропатии [15, 16]; психиатрические заболевания, в т.ч. большие депрессивные расстройства и биполярные расстройства [17], наркомания и другие зависимости [18, 19].

Для того чтобы оценить роль генетики в синтропии, мы должны вернуться к определению: синтропия – это природный общий неслучайный феномен, имеющий эволюционную и генетическую основу, при котором у пациента или у его ближайших родственников одновременно проявляются два или более патологических состояния [20]. Синтропии являются лишь частью известных полипатий. Они включают в себя этиологически и патогенетически связанные сочетания заболеваний, отличающиеся от случайных сочетаний.

Неслучайные сочетания патологий у пациента или его родственников могут ясно свидетельствовать об общих генах, которые влияют на подверженность этим заболеваниям. Генетические исследования многофакторных заболеваний укрепляют уверенность в том, что у таких сочетаний (синтропий) имеется общая генетическая основа, особенно в тех случаях, когда сочетания болезней чаще встречаются в семьях с этими заболеваниями, чем в общей популяции.

В связи с этим мы предположили, что на фоне огромного числа признаков человеческого фенома можно выделить анализируемый массив, который включает большое число взаимосвязанных патологических признаков, синтропий, изучение генетической основы которых может быть очень важным. Гены, кодирующие такие синтропные признаки, называются синтропными генами [20].

### **СИНТРОПНЫЕ ГЕНЫ (ОБЩИЙ ВЗГЛЯД НА ЯВЛЕНИЕ)**

Эпидемиологические исследования комплексных заболеваний человека дают очень убедительные примеры синтропий (континуум сердечно-сосудистых заболеваний, аллергические болезни, аутоиммунные заболевания). Однако для всех синтропий важно выделить группы генов, которые будут определять те или иные патофизиологические пути, а также позволят предсказывать риск синтропии для носителей тех или иных сочетаний генов. Для множества заболеваний и признаков продемонстрирована физическая кластеризация генов предрасположенности в человеческом

геноме [21–23]. Однако синтропные гены не всегда входят в состав кластера сцепленных генов, а, скорее, представляют собой набор функционально взаимодействующих генов, разбросанных по геному, имеющих общую систему регуляции и находящихся под контролем одного и того же биохимического или физиологического регуляторного пути.

Аутоиммунные заболевания были одной из первых групп болезней, которые изучались, исходя из предположения об общности генетических детерминант их развития. В клинической картине аутоиммунных заболеваний много общих признаков, сходны также подходы к терапии, распространенность среди населения, половое соотношение (75 % пациентов с аутоиммунными заболеваниями – лица женского пола) и встречаемость в семьях. К.G. Becker и его соавторы выдвинули гипотезу, что в некоторых случаях клинически различные аутоиммунные заболевания могут находиться под контролем одной и той же группы предрасполагающих генов [21]. Они сравнили данные о сцеплении из 23 опубликованных общегеномных скринингов аутоиммунных и иммуно-зависимых заболеваний человека (рассеянный склероз, болезнь Крона, псориаз, астма, диабет I типа) и животных (экспериментальный аутоиммунный энцефаломиелит, воспалительный артрит крыс, диабет I типа крыс, диабет I типа мышей, индуцированная *Bordetella pertussis* гистаминовая сенситизация, иммунный ответ на экзогенные антигены, системная красная волчанка мышей); также были проанализированы данные скринингов не-аутоиммунных заболеваний (диабет II типа, шизофрения, биполярное расстройство, лептин-зависимое ожирение, гипертензия). Было продемонстрировано, что основная масса (около 65 %) положительных сцеплений для иммуно-зависимых заболеваний человека распадается на 18 четких кластеров, и, кроме того, для различных болезней иммунитета человека имеются перекрывающиеся локусы предрасположенности. Похожая картина наблюдалась и для экспериментальных моделей аутоиммунных заболеваний и болезней иммунитета. Некоторую часть аутоиммунных локусов-кандидатов для разных болезней невозможно было отнести к четким кластерам, и эти единичные локусы, по мнению авторов, могут быть независимыми, специфическими генами предрасположенности, или играть роль в тканевом и органном тропизме, или же просто быть ложноположительными результатами. В контрольной группе не связанных с иммунитетом заболеваний сцепление с аутоиммунными и иммунными кластерами встречалось редко.

Необходимость скринирования «иммунологического генома» для обнаружения генетических основ инфекционных, воспалительных и аутоиммунных заболеваний была заявлена в начале 1990-х годов [24]. Похожая задача стояла перед генетиками и в отношении длительных клинических наблюдений, свидетельствовавших в пользу того, что существуют другие иммунологические синтропии, в т.ч. псориаз, псориазный артрит, атопический дерматит и астма. Однако еще в догеномный период развития науки было показано, что псориаз – это яркий пример Th1-опосредованного заболевания (клеточный иммунитет), контролируемого экспрессией гена IFN- $\gamma$ , в отличие от Th2-опосредованных заболеваний (гуморальный иммунитет), таких как астма, для которых важна экспрессия гена IL-4. Геномные исследова-

дования этих заболеваний подтвердили: астма, по крайней мере отчасти, вызвана иными молекулярно-генетическими механизмами, чем псориаз. На сегодняшний день проведено множество общегеномных исследований на предмет сцепления и несколько геномных ассоциативных скринингов для астмы, и было выявлено несколько генных районов, в т.ч. на хромосомах 2q33, 5q23–31, 6p24–21, 11q12–13, 12q24–12, 13q14–12. С помощью позиционного клонирования было обнаружено 8 новых генов предрасположенности к астме: *ADAM33* (дезинтегрин и металло-протеиназа-33), *DPP10* (дипептидил пептидаза-10), *PHF11* (белок-11 с растительным гомеодоменным пальцем), *GPR1A* (G белок-связанный рецептор астмы), *HLA-G* (антиген гистосовместимости), *CYFIP2* (цитоплазматический белок 2, взаимодействующий с белком, кодирующим умственную отсталость при хрупкой X-хромосоме), *IRAKM* (киназа, ассоциированная с рецептором интерлейкина 1), *OPN3* (опсин-3) [25, 26]. Было показано, что локусы, выявленные с помощью геномных скринингов, для астмы и для атопического дерматита редко перекрываются [12, 27]. В то же время общегеномные скрининги на предмет сцепления выявили множество локусов, сцепленных с атопическим дерматитом и псориазом, а также выявили общие локусы предрасположенности для этих болезней на хромосомах 1q21, 3q21, 17q25 and 20p12 [28]. Соответственно, в вышеупомянутой предполагаемой синтропии из четырех предположенных заболеваний астма существенно отличается от трех других болезней по генетическим признакам.

Конечно, данные предположения – это всего лишь изложение общей концепции синтропии и ее генетической основы (синтропные и дистропные гены). Генетическая основа этого феномена, как уже было отмечено, должна быть исследована с использованием современных методов молекулярной биологии и генетики, функциональной геномики и биоинформатики. Такие концепции должны послужить подспорьем для выявления генетической основы известных мультифакториальных заболеваний человека.

Похожая концепция взаимосвязанной сети заболеваний была высказана и протестирована в недавнем исследовании Rzhetsky A. et al. [7]. Они проанализировали 1.5 миллиона историй болезни с 161 заболеванием и предложили подход, который позволил оценить величину генетического перекрытия между этими заболеваниями. Основываясь на полученных результатах, Rzhetsky A. и его соавторы заключили, что «фенотипы заболеваний образуют в высшей степени связную сеть сильных парных корреляций» и предположили, что это можно немедленно начать использовать в ходе исследований, связанных с генетическим картированием, включающих множество на первый взгляд несвязанных фенотипов.

### СИНТРОПНЫЕ ГЕНЫ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО КONTИНУУМА

Основываясь на введенных понятиях и определениях, мы попытаемся определить синтропные гены для хорошо изученной группы синтропных заболеваний – болезней сердечно-сосудистого континуума (ССК), в т.ч. для коронарной болезни (КБ), артериальной гипертензии (АГ), инсульта, метаболического синдрома (МС), дислипидемии (ДЛ), ожирения и инсулин-независимого сахарного диабета (ИНСД).

Понятие ССК было впервые введено в 1991 г. [10] По этой теории сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) представляют собой последовательную цепь событий, определяемых множеством связанных и несвязанных факторов риска, развивающихся по множеству физиологических и метаболических механизмов и в итоге приводящих к развитию финальных стадий заболеваний сердца. Участники континуума (заболевания и симптомы) перекрываются и взаимодействуют друг с другом путем единичных и тандемных событий по ходу прогрессии ССЗ [10, 11]. В данном контексте мы и относим эту группу патологических состояний к синтропиям.

Мы воспользовались общедоступным исследовательским ресурсом HuGE Navigator, чтобы выявить гены, участвующие в развитии семи болезней, относящихся к ССК (сокращения обозначены выше). Ресурс HuGE Navigator дает доступ к постоянно обновляемой базе данных по эпидемиологии человека, в которой также содержатся данные по популяционной встречаемости генетических вариантов, связям болезнь-ген, взаимодействиям между генами и окружающей средой, а также результаты генетических тестов. Этот ресурс обеспечивается Эпидемиологической сетью генома человека (Human Genome Epidemiology Network (HuGENet™)), добровольной международной коллаборацией, которая имеет целью оценивать влияние изменений генома человека на здоровье и ход болезней на популяционном уровне. С 2001 г. HuGENet™ поддерживает базу данных опубликованных популяционных эпидемиологических исследований, которые индексируются и обрабатываются базой данных PubMed [29].

По данным базы HuGENet, число генов, изученных на данный момент в связи с семью исследуемыми ССЗ, варьировало от 162 для ДЛ до 466 для АГ. HuGE Navigator ранжирует эти гены в соответствии с соотношением между числом исследований, давших положительный результат для данной ассоциации, и общим числом опубликованных на эту тему работ.

Чтобы придать большую значимость связи между генами и болезнью, мы учитывали только те гены, для которых этот показатель был больше или равен 0.01. Максимальные показатели для различных генов, ассоциированных с изучаемыми болезнями, были 4.1 для ДЛ, 1.60 для КБ, 1.12 для АГ, 1.02 для инсультов, 1.01 для МС, 0.74 для ожирения и 0.36 для ИНСД.

Был обнаружен 21 ген, ассоциированный со всеми ССК-заболеваниями (табл. 1). Конечно, число генов, связанных с любой конкретной болезнью, включаемой в ССК-синтропию, намного больше. Однако если говорить обо всей ССК-синтропии в целом, то, по данным HuGENet и при принятых нами критериях, только этот 21 ген можно считать контролирующим развитие и структуру ССК-синтропии, и эти гены можно называть синтропными генами ССК. Особого внимания заслуживают два факта. Во-первых, большая часть этих генов хорошо изучена и изучается в течение многих лет. Во-вторых, они обуславливают генетическую основу патофизиологического континуума механизмов, участвующих в данной синтропной группе заболеваний, включая нарушения липидного метаболизма, ренин-ангиотензин-альдостероновую систе-

Таблица 1. Синтропные гены для континуума сердечно-сосудистых заболеваний

Порядковый номер	Обозначение гена	Продукт гена	Хромосомная локализация
1	ABCA1	АТФ-связывающий кассетный транспортер 1 (ATP-binding cassette transporter 1)	9q22-q21
2	ACE	Ангиотензин I-превращающий фермент (Angiotensin I-converting enzyme)	17q23
3	ADIPOQ	Адипоцит-специфический секреторный белок (Adipocyte-specific secretory protein)	3q27
4	ADRB2	$\beta_2$ -адренергический рецептор ( $\beta_2$ -adrenergic receptor)	5q32-q34
5	AGT	Ангиотензиноген (Angiotensinogen)	1q42-q43
6	AGTR1	Ангиотензиновый рецептор 1 (Angiotensin receptor 1)	3q21-q25
7	APOA1	Аполипопротеин А1 (Apolipoprotein A1)	11q23
8	APOE	Аполипопротеин Е (Apolipoprotein E)	19q13.2
9	CETP	Транспортный белок холистерилового эфира (Cholesteryl ester transfer protein)	16q21
10	ESR1	Эстрогеновый рецептор 1 (Estrogen receptor 1)	6q25.1
11	GNB3	Бета-3 G-связывающий белок (Beta-3 G-binding protein)	12p13
12	IL6	Интерлейкин-6 (Interleukin-6)	7p21
13	LIPC	Печеночная липаза С (Hepatic lipase C)	15q21-q23
14	LPL	Лipoproteиновая липаза (Lipoprotein lipase)	8p22
15	LTA	Лимфотоксин- $\alpha$ (Lymphotoxin- $\alpha$ )	6p21.3
16	MTHFR	Метилентетрагидрофолат редуктаза (Methylenetetrahydrofolate reductase)	1p36.3
17	NOS3	Эндотелиальная NO-синтаза (Endotelial NO-synthase)	7q36
18	PPARG	Рецептор- $\gamma$ активируемый пероксисомным пролифератором (Peroxisome proliferator-activated receptor- $\gamma$ )	3p25
19	SERPINE1	Ингибитор 1 активатора плазминогена (Plasminogen activator inhibitor 1)	7q21.3-q22
20	SELE	Селектин Е (Selectin E)	1q23-q25
21	TNF	Фактор некроза опухолей $\alpha$ (Tumor necrosis factor- $\alpha$ )	6p21.3

му, симпатoadрeналиновyю систему, процессы воспаления и работу эндотелия.

Результаты исследований генетических ассоциаций (genetic association studies (GAS)) довольно противоречивы из-за гетерогенности выборок (этническое разнообразие, возрастные и половые различия), небольшого размера выборок (данные масштабных исследований стали появляться только недавно), нечетких клинических критериев при формировании группы больных. С учетом этого принято считать, что GAS должны сопровождаться мета-анализом, а также полногеномными ассоциативными исследованиями (genome-wide association studies (GWASs)). Эти факторы были учтены при создании HuGENet, где гены, упоминаемые в GWAS и работах по мета-анализу, получают повышающие коэффициенты.

В базе HuGENet была найдена 91 работа по мета-анализу для 21 гена и 7 болезней. Показатели различаются для разных болезней, и максимальные значения были получены для генов *MTHFR* и *APOE* (18 и 13 работ, соответственно). Для генов *SELE*, *ESR1*, и *SERPINE1* пока не было проведено работ по мета-анализу. Среди изучаемых болезней чаще всего выполнялся мета-анализ следующих: КБ, инсульт, АГ и ожирение – 28, 21, 17 и 13 работ, соответственно.

Во время выполнения данной работы в HuGENet было найдено 13 работ по мета-анализу гена *APOE*, КБ и инсульта. Новейшие исследования [30] охватили 203 работы, вы-

полненные с 1970 по 2007 г., и предоставили окончательные доказательства существенной связи генетических вариантов гена *APOE* с КБ и инсультом. Для носителей аллеля E4 риск развития КБ на 20 % выше, чем для людей без такового, а уровни холестерина в липопротеине низкой плотности возрастают в следующем ряду (по наличию аллелей гена *APOE*): E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4, E4/E4. Показатель отношения шансов OR (odds ratio) для развития КБ у носителей аллеля E4 равен 1.06 (95 % CI 0.99-1.13). В обзоре, охватившем 500 работ [31], была отмечена прямая и ясная ассоциация между *APOE* и инсультом у азиатов (китайцев, японцев и корейцев), но такой связи не было выявлено у европейцев. Также была подтверждена связь между инсультом и другими генами (*ACE I/D*, *MTHFR 677C/T*). Таким образом, три фенотипа ССК-синтропии связаны с *APOE*, и эта связь подтверждается результатами мета-анализа.

Ген *MTHFR* и его полиморфный вариант C677T также были проверены с помощью мета-анализа на предмет ассоциации с пятью ССК-фенотипами (КБ, АГ, инсульт, ИНСД, ожирение). В пользу такой ассоциации говорит больше работ [32–36], чем против нее [37]. Важно, что полиморфизм *MTHFR* является независимым фактором риска для АГ [38].

Ассоциация гена *ACE* с ССЗ изучалась в течение долгого времени, и накоплена масса данных. Однако мета-анализ гена и данной группы заболеваний был начат только не-

давно. В базе HuGENet имеется 7 публикаций на эту тему. Мета-анализ 118 исследований I/D полиморфизма гена ACE подтвердил ассоциацию КБ и ИНСД [39]; однако наряду с этим имеются результаты мета-анализа, которые не подтверждают эту ассоциацию [36, 40]. Мета-анализ другого гена ренин-ангиотензиновой системы, AGT, показал достоверную ассоциацию между полиморфизмом M235T и КБ, АГ, ожирением и инсультом. Во всех случаях 235T/Т генотип был ассоциирован с повышенным риском заболевания [41, 42].

Для ассоциации гена LPL и ССЗ результаты мета-анализа носят противоречивый характер. Имеется 7 примеров такого анализа, где изучено несколько случаев независимого множественного полиморфизма в этом гене. Результаты одного исследования идентифицировали ассоциацию между мутацией Asn291Ser и КБ, ИНСД и ДЛ (гипертриглицеридемия и низкий уровень холестерина в липопротеинах высокой плотности) [43]. Также опубликованы результаты мета-анализа, которые впервые показали взаимодействие между генами APOE и LPL [44]. В этом исследовании было установлено значение OR 2.2 для инсульта и развития разрыва миокарда для пациентов, одновременно имеющих APOE\* E4 и LPL\*447X (S447X полиморфизм) ( $p = 0.01$ ).

Три гена, необходимые для развития воспаления, оказались также важными для ССК-синтропии, это были гены IL6, TNF и LTA. Для гена LTA было сделано только одно мета-аналитическое исследование (для КБ); однако для генов IL6 и TNF, 5 и 7 мета-аналитических исследований, соответственно, цитируется в HuGENet. Мета-анализ IL6 был проведен на предмет ассоциации с ИНСД и КБ, и было подтверждено отсутствие такой ассоциации [45–47]. Для гена TNF был проведен мета-анализ всех заболеваний, вовлеченных в ССК-синтропию, за исключением ДЛ. Анализ 31 исследования метаболического синдрома и -308G/A полиморфизма гена TNF показал, что -308A аллель связан с 23 %-ным риском ожирения; также было показано существенное увеличение уровня систолического давления и уровня инсулина в плазме [48]. Тот же полиморфизм показал стабильную ассоциацию с КБ и инсультом в азиатской популяции: для пациентов с генотипом -308G/G риск инсульта был на 40 % меньше, чем для пациентов с другими генотипами [49].

Для других синтропных генов и фенотипов ССК имеются только единичные примеры мета-аналитических исследований, и дальнейшие исследования с помощью этого метода являются крайне необходимыми.

Основываясь на информации о генах, которые встречаются или не встречаются вместе, мы провели иерархический кластерный анализ болезней синтропной группы ССК, чтобы установить их возможные генные взаимоотношения. Было обнаружено два плотных кластера: один состоял из АГ, КБ, инсульта и ДЛ, а другой из МС, ожирения и ИНСД (рис. 1).

Кажется рациональным, что АГ, КБ, инсульт и ДЛ образуют плотный кластер, из-за того что имеют общие гены предрасположенности. Это было доказано в работе Dzaou V. с соавт. [11], где они ввели понятие ССК. Для этих четырех компонентов ССК было показано перекрытие основных регуляторных путей при развитии фенотипа (липидного

метаболизма, ренин-ангиотензин-альдостерон и адренергической системы, окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции) [34, 41].

Однако МС, ожирение и ИНСД имеют как общие, так и специфические черты в патогенезе. Их общей чертой является использование инсулинового метаболизма как основного пути регуляции. Несмотря на это, МС отличается гиперинсулинемией и инсулиновой резистентностью, в то время как ИНСД характеризуется нарушением функции клеток поджелудочной железы и инсулиновой резистентностью [50, 51]. Эти отличительные черты могут быть связаны с взаимоотношениями между МС, ИНСД, ожирением и другими исследованными ССЗ, которые и отражаются в кластерной диаграмме.

Подход, предлагаемый выше, принципиально может быть применен к любой синтропной группе заболеваний. Может быть интересным проанализировать генетические кластеры в пределах всего многообразия заболеваний человека с целью формирования естественной генетической системы для их классификации.

Похожий подход недавно был использован Toktamani A. с соавт. [8], которые показали высокий уровень корреляции между SNP (single nucleotide polymorphism, однонуклеотидный полиморфизм), значимыми в GWAS для КБ, АГ и ИНСД, а также для биполярных расстройств (БР) и ряда иммуно-зависимых заболеваний. В частности, было показано, что среди 1000 наиболее значимых SNP (статистическая значимость по ассоциации с заболеванием) имеются 57 общих для КБ и ИНСД, 81 общих для АГ и ИНСД и 63 общих для АГ и КБ. Эти генетические корреляции между заболеваниями были высоко значимыми. Также была обнаружена сильная корреляция между аутоиммун-

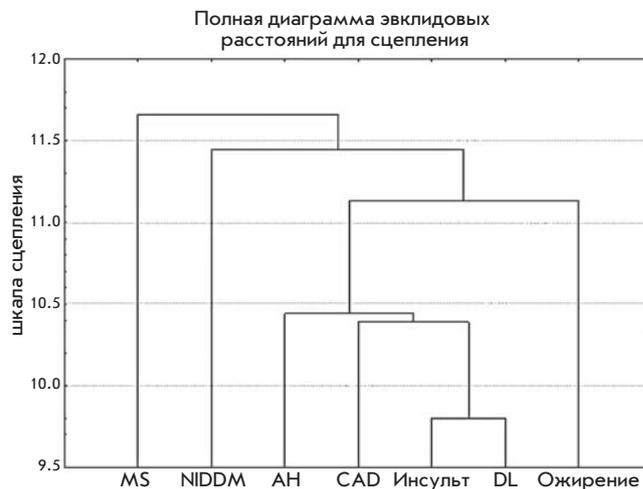


Рис. 1. Дендрограмма кластеров, обнаруженных среди членов континуума сердечно-сосудистых заболеваний, основанная на количестве общих/не общих генов, ассоциированных с этими заболеваниями. Условные обозначения: MS – метаболический синдром; NIDDM – инсулин-независимый сахарный диабет; АН – артериальная гипертензия; CAD – коронарная болезнь; DL – дислипидемия

ными заболеваниями, такими как ревматоидный артрит и инсулин-зависимый диабет. Интересно, что была обнаружена сильная генетическая корреляция БР, КБ и ИНСД, а также между АГ и болезнью Крона, на первый взгляд несвязанными заболеваниями. Это позволяет предполагать существование каких-то неожиданных связей между этими заболеваниями и дает аргументы в пользу подхода, основанного на генетических корреляциях, для построения естественной классификации болезней.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

«Феном» по аналогии с термином «геном» определяется как точное фенотипическое представление о виде [52]. Оно включает морфологические, биохимические, физиологические и онтогенетические характеристики организма. Феномика пытается определить степень вариабельности в феноме, однако это сталкивается с большими трудностями. То, как выглядит патологический фенотип с точки зрения неслучайного сочетания патологических признаков (синтропии), не соответствует клинической традиции придавать центральное значение конкретному диагнозу, нозологии. В синтропном подходе из бесконечного количества признаков фенома выбираются взаимосвязанные признаки, контролируемые общими генами. Путь к открытию таких синтропных генов не отличается существенным образом от обычного генетического анализа любого менделевского признака. Однако для получения более надежных данных в связи ген-фен потребуются существенно большие выборки. Более того, унификация (стандартизация) фенотипа является критической и очень трудоемкой задачей, которая зависит от клиницистов и эпидемиологов, вовлеченных в текущие эпидемиологические исследования в различных районах мира.

В этом отношении также необходимо отметить хорошо известный феномен плейотропного действия гена, т.е. множество фенотипических эффектов одного гена. Ряд недавних публикаций обсуждает эту проблему применительно к заболеваниям человека и выдвигает идею, сходную с концепцией синтропии [53, 54]. По-видимому, плейотропность является одним из базовых факторов в развитии синтропии. Сумма плейотропных эффектов гена формирует физиологическую область его действия, которая может быть описана как генная сеть или, в более общем смысле, биологическая сеть. Перекрытие полей действия разных генов формирует мета-поле, которое служит основой для раз-

вития группы заболеваний, связанных с действием этих генов. Учитывая общую генетическую основу, связанную с взаимодействием ограниченного числа генов, эти заболевания имеют тенденцию группироваться вместе, формируя синтропную группу. В то же время эти заболевания фенотипически различимы, поскольку различные части мета-поля действия гена будут иметь решающее значение для разных заболеваний.

В настоящее время прогнозируется увеличение числа исследований генетических ассоциаций как для генокандидатов, так и на основе GWAS [39]. Эти прогнозы связаны с большей доступностью картированных SNP, успешным завершением проекта НарМар, развитием микрочиповых технологий генотипирования и эволюцией статистических и биоинформационных методов. Однако поиск генетических маркеров риска сложных заболеваний не настолько прямолинеен, как детекция фенотипических маркеров, используемых в настоящее время в клинической практике [55].

В действительности OR, приписываемый большинству аллелей, ассоциированных со сложными заболеваниями, как в GAS, так и GWAS редко достигает значений 1.15–1.50. Обычно обнаруживаются даже более слабые ассоциации, применимость которых в клинической практике оценивается как низкая [55]. Однако нельзя исключить, что слабые эффекты являются следствием генетической и фенотипической гетерогенности исследуемых популяций, где также имеются индивидуумы с более сильными эффектами соответствующих генов. Принимая это во внимание, был предложен более целенаправленный подход к организации исследований, который должен помочь обнаружить более сильные и значимые ассоциации аллелей с патологическими фенотипами, например у более молодых пациентов, или среди лиц с явной семейной кластеризацией, или у пациентов, часто подвергающихся госпитализации [56]. По нашему мнению, анализ общих генов для данной синтропной группы дает возможность для такого целенаправленного исследования, которое может быть полезным для открытия генов с сильными эффектами и ранжирования их по эффекту в отношении патофизиологического континуума. ●

*Работа частично поддержана РФФИ  
(грант 07-04-01613, 07-04-01526, 08-04-01814).*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Czeizel A. The baseline data of the Hungarian Congenital Malformation Register, 1970–1976. // Acta Paediatr Acad Sci Hung. 1978. V. 19. P. 149–156.
- Baird P.A., Anderson T.W., Newcombe H.B., Lowry R.B. Genetic studies in children and young adults: population study. // Am. J. Hum. Genet. 1988. V. 42. P. 677–693.
- Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний. // Клини. мед. 2000. Т. 78. С. 56–58.
- Hill A.V.S. Aspects of genetic susceptibility to human infectious diseases. // Annu Rev. Genet. 2006. V. 40. P. 469–486.
- Pfaundler M., von Seht L. Weiteres über Syntropie kindlicher Krankheitszustände. // Z Kinderheilkd. 1921. V. 30. P. 298–313.
- Williams F.M.K., Cherkas L.F., Spector T.D., MacGregor A.J. A common genetic factor underlines hypertension and other cardiovascular disorders. // BMC Cardiovascular Disorders. 2004. V. 4. P. 20.
- Rzhetsky A., Wajngurt D., Park N., Zheng T. Probing genetic overlap among complex human phenotypes. // Proc. Natl. Acad. Sci USA. 2008. V. 104. P. 11694–11699.
- Torkamani A., Topol E.J., Schork N.J. Pathway analysis of seven common diseases assessed by genome-wide association. // Genomics. 2008. V. 92. P. 265–272.
- Bouchard Ch. Lecons sur les maladies par ralentissement de la nutrition. 1890. Librairie F. Savy, Paris.
- Dzau V.J., Braundwald E. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement. // Am. Heart J. 1991. V. 121. P. 1244–1263.
- Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). // Circulation. 2006. V. 114. P. 2850–2870.
- Cookson W. The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium. // Nat. Rev. Immunol. 2004. V. 4. P. 978–988.
- Gregersen P.K., Behrens T.W. Genetics of autoimmune diseases—disorders of immune homeostasis. // Nat. Rev. Genet. 2006. V. 7. P. 917–928.
- Wellcome Trust Case Control Consortium & The Australo-Anglo-American Spon-

- dylitis Consortium. Association scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants. // *Nat. Genet.* 2007. V. 39. P. 1329–1337.
15. Hanukoglu A., Mizrahi A., Dalal I. et al. Extraprostatic autoimmune manifestations in type 1 diabetes patients and their first-degree relatives. // *Diabetes Care.* 2003. V. 26. P. 1235–1240.
  16. Doolan A., Donaghue K., Fairchild J., Wong M., Williams A.J. Use of HLA typing in diagnosing celiac disease in patients with type 1 diabetes. // *Diabetes Care.* 2005. V. 28. P. 806–809.
  17. Harvey M., Belleau P., Barden N. Gene interactions in depression: pathways out of darkness. // *Trends Genet.* 2007. V. 23. P. 547–556.
  18. Decker K.P., Ries R.K. Differential diagnosis and psychopharmacology of dual disorders. // *Psychiatr. Clin. North. Am.* 1993. V. 16. P. 703–718.
  19. Li M.D., Burmeister M. New insights into the genetics of addiction. // *Nat. Rev. Genet.* 2009. V. 10. P. 225–231.
  20. Пузырев В.П. Геномные исследования в генетической кардиологии: состояние и перспективы. // *Вестн. РАМН.* 2000. № 7. С. 28–33.
  21. Becker K.G., Simon R.M., Bailey-Wilson J.E. et al. Clustering of non-major histocompatibility complex susceptibility candidate loci in human autoimmune diseases. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1998. V. 95. P. 9979–9984.
  22. Niehrs C., Pollet N. Synexpression groups in eukaryotes. // *Nature.* 1999. V. 402. P. 483–487.
  23. Brunner H.G., van Driel M.A. From syndrome families to functional genomics. // *Nat. Rev. Genet.* 2004. V. 5. P. 545–551.
  24. Eppel J.T. On genetic components in autoimmunity: a critical review based on evolutionarily oriented rationality. // *Hum. Genet.* 1992. V. 90. P. 331–341.
  25. Moffatt M.F. Genes in asthma: new genes and new ways. // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2008. V. 8. P. 411–417.
  26. Postma D.S., Koppelman G.H. Genetics of asthma: where are we and where do we go? // *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009. V. 6. P. 283–287.
  27. Bowcock A.M. The genetics of psoriasis and autoimmunity. // *Annu. Rev. Genomics Hum. Genet.* 2005. V. 6. P. 93–122.
  28. Bowcock A.M., Cookson W.O.C.M. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis, and atopic dermatitis. // *Hum. Mol. Genet.* 2004. V. 13. Spec. № 1. P. 43–55.
  29. Yu W., Gwinn M., Clyne M., Yesupriya A., Khoury M.J. A Navigator for Human Genome epidemiology. // *Nat. Genet.* 2008. V. 40. P. 124–125.
  30. Bennet A.M., Di Angelantonio E., Ye Z. et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk. // *JAMA.* 2007. V. 298. P. 1300–1311.
  31. Ariyaratnam R., Casas J.P., Whittaker J. et al. Genetics of ischaemic stroke among persons of non-European descent: a meta-analysis of eight genes involving approximately 32,500 individuals. // *PLoS Med.* 2007. V. 4. P. 131.
  32. Wu A.H., Tsongalis G.J. Correlation of polymorphisms to coagulation and biochemical risk factors for cardiovascular diseases. // *Am. J. Cardiol.* 2001. V. 87. P. 1361–1366.
  33. Klerk M., Verhoef P., Clarke R. et al. MTHFR Studies Collaboration Group; MTHFR 677C ->T polymorphisms and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. // *JAMA.* 2002. V. 288. P. 2023–2031.
  34. Casas J.P., Hingorani A.D., Bautista L.E., Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls. // *Arch. Neurol.* 2004. V. 61. P. 1652–1661.
  35. Zintzaras E., Chatzoulis D.Z., Karabatsas C.H., Stefanidis I. The relationship between C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and retinopathy in type 2 diabetes: a meta-analysis. // *J. Hum. Genet.* 2005. V. 50. P. 267–275.
  36. Banerjee I., Gupta V., Ganesh S. Association of gene polymorphism with genetic susceptibility to stroke in Asian population: a meta-analysis. // *J. Hum. Genet.* 2007. V. 52. P. 205–219.
  37. Lewis S.J., Ebrahim S., Smith D.G. Meta-analysis of MTHFR 677C->T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? // *BMJ.* 2005. V. 331. P. 1053.
  38. Qian X., Lu Z., Tan M., Liu H., Lu D. A meta-analysis of association between C677T polymorphism of the methylenetetrahydrofolate reductase gene and hypertension. // *Eur. J. Hum. Genet.* 2007. V. 15. P. 1239–1245.
  39. Zintzaras E., Lau J. Trends in meta-analysis of genetic association studies. // *J. Hum. Genet.* 2008. V. 53. P. 1–9.
  40. Kitsios G., Zintzaras E. Genetic variation associated with ischemic heart failure: a HuGE review and meta-analysis. // *Am. J. Epidemiol.* 2007. V. 166. P. 619–633.
  41. Navarro-Lopez F. Genes and coronary heart disease. // *Rev. Esp. Cardiol.* 2002. V. 55. P. 413–431.
  42. Mondry A., Loh M., Liu P., Nagel M. Polymorphisms of the insertion/deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data. // *BMC. Nephrol.* 2005. V. 6. P. 1.
  43. Hu Y., Lin W., Huang R., Zhang X. A systematic review and meta-analysis of the relationship between lipoprotein lipase Asn 291 Ser variant and diseases. // *J. Lipid. Res.* 2006. V. 47. P. 1908–1914.
  44. Baum L., Ng H.K., Wong K.S. et al. Association of apolipoprotein E exon 4 and lipoprotein lipase S447X polymorphisms with acute ischemic stroke and myocardial infarction. // *Clin. Chem. Lab. Med.* 2006. V. 44. P. 274–281.
  45. Huth C., Heid I.M., Vollmert C. et al. IL6 gene promoter polymorphisms and type 2 diabetes: joint analysis of individual participants' data from 21 studies. // *Diabetes.* 2006. V. 55. P. 2915–2921.
  46. Qi L., van Dam R.M., Meigs J.B. et al. Genetic variation in IL6 gene and type 2 diabetes: tagging-SNP haplotype analysis in large-scale case-control study and meta-analysis. // *Hum. Mol. Genet.* 2006. V. 15. P. 1914–1920.
  47. Sie M.P., Sayed-Tabatabaei F.A., Oei H.H. Interleukin 6 -174 g/c promoter polymorphism and risk of coronary heart disease: results from the Rotterdam study and a meta-analysis. // *Arterioscler. Tromb. Vasc. Biol.* 2006. V. 26. P. 212–217.
  48. Sookoian S.C., Gonzalez C., Pirola C.J. Meta-analysis on the G-308A tumor necrosis factor alpha gene variant and phenotypes associated with the metabolic syndrome. // *Obes. Res.* 2005. V. 13. P. 2122–2131.
  49. Pereira T.V., Rudnicki M., Franco R.F., Pereira A.C., Krieger J.E. Effect of the G-308A polymorphism of tumor necrosis factor alpha gene on the risk of ischemic heart disease and ischemic stroke: a meta-analysis. // *Am. Heart. J.* 2007. V. 153. P. 821–830.
  50. Reaven G.M. The insulin resistance syndrome. // *Curr. Atheroscler. Rep.* 2003. V. 5. P. 364–371.
  51. Eckel R.H., Grundy S.M., Zimmet P.Z. The metabolic syndrome. // *Lancet.* 2005. V. 365. P. 1415–1428.
  52. Freimer N., Sabatti C. The Human phenotype project. // *Nat. Genet.* 2003. V. 34. P. 15–21.
  53. Goh K.-I., Cusick M.E., Valle D. et al. The human disease network. // *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 2007. V. 104. P. 8685–8690.
  54. Tyler A.L., Asselbergs F.W., Williams S., Moore J.H. Shadows of complexity: what biological networks reveal about epistasis and pleiotropy. // *BioEssays.* 2009. V. 31. P. 220–227.
  55. Cambien F., Tiret L. Genetic of cardiovascular diseases. From single mutation to whole genome. // *Circulation.* 2007. V. 116. P. 1714–1724.
  56. Cambien F. About mega-studies, genetics and cardiovascular diseases. In: *Prospects and limitations of very large cohort studies.* Available via GeneCanvas. [http://genecanvas.idf.inserm.fr/readarticle.php?article\\_id=265](http://genecanvas.idf.inserm.fr/readarticle.php?article_id=265). 2006.