

ГЕНЫ СИНТРОПИЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ КОНТИНУУМ

В.П. Пузырев, О.А. Макеева, М.В. Голубенко

ГУ Научно-исследовательский институт медицинской генетики
Томского научного центра СО РАМН, Томск, Россия,
e-mail: valery.puzurev@medgenetics.ru

Опыт изучения в постгеномный период генетики сложно наследуемых признаков, к которым относятся и широко распространенные заболевания человека, свидетельствует о том, что феном, а не геном является главной проблемой в генетических исследованиях их природы. Эту трудность (противоречие) предвидел в начале XX в. отечественный генетик А.С. Серебровский, сформулировавший положение о единстве бесконечного числа признаков и конечного числа генов, вошедшее имплицитно в разработку современных программ феномных исследований широко распространенных заболеваний. Ранее, во второй половине XIX в., французский клиницист Ш. Бушар обратил внимание на часто встречающийся феномен сочетания определенных болезней у индивида и его родственников, в последующем обозначенных как синтропии – сочетания у одного индивида клинически различных болезней с общим патогенезом. Высказано предположение, что синтропии есть природно-видовое явление, неслучайное и имеющее под собой эволюционно-генетическую основу. В статье обосновывается, что выборка из бесконечного числа признаков фенома человека, составляющая суть отдельных синтропий, однородных по механизмам формирования совокупностей признаков, параметров, болезней и факторов риска, может быть оптимальным объектом поиска для них общих генетических детерминант, названных нами «генами синтропий» («синтропные гены»). Приводятся результаты исследования таких генов для одной из синтропий – болезней сердечно-сосудистого континуума.

Введение

Среди основных разделов медико-биологических знаний (генетика человека, молекулярная биология, популяционная генетика, сравнительная эволюционная генетика, функциональная геномика и биология клетки, эпидемиология, медицина, биоинформатика), вклад которых важен для понимания наследственных основ возникновения и развития широко распространенных заболеваний человека, две области – генетика человека и медицина – обрамляют проблему реализации генов в фенотипе. Задача первой, генетики человека, – установление соотношения (корреляции) генотипов и фенотипов *in vivo*, а другой, медицины, – дальнейшие систематизация и уточнение клинических фенотипов в стремлении уменьшить их этиологическую гетерогенность (Risch, 2005).

При исследовании в направлениях: генетика–фенетика, ген–фен, генотип–фенотип, генофонд–фенофонд, геном–феном, геномика–фено-

мика просматривается важное различие между геномом и феномом. Оно состоит в том, что во время как геном человека ограничен и состоит из приблизительно 3 млрд пар оснований, хотя и со сложной гаплотипической архитектурой генов, а предел фенома зависит от того, как далеко мы хотим продвигаться в его описании. На эту особенность, отмеченную К. Paigen и J.T. Eppig (2000) при обосновании проекта «Феном мыши», еще раньше, в 1939 г., указывал выдающийся отечественный генетик А.С. Серебровский, обсуждая вопрос о «единстве бесконечного числа признаков и конечного числа генов» (Серебровский, 1973). Следовательно, прежде всего феном, а не геном является главной проблемой в генетических исследованиях комплексных болезней и признаков (Cambien *et al.*, 1999).

Ранее нами (Пузырев, 1991) было высказано положение о том, что объектом генетического исследования может быть избрана не отдельная нозологическая форма мультифакториального заболевания (МФЗ), а совокупность тех из них,

которые одновременно встречаются у одного больного или его ближайших родственников. Такие неслучайные сочетания, мегаформы патологии, названные синтропиями, были предметом исследования клиницистов еще в 20-е годы ушедшего столетия (Lange, 1965). С появлением возможности описания наследственной компоненты подверженности к МФЗ в терминах конкретных генов, накоплением данных о генетической основе отдельных форм патологии было высказано предположение об общих генетических факторах таких синтропий (Пузырев, 2000). В последующем они получили название «гены синтропий» (синтропные гены).

В настоящей работе представлены обоснование для данного подхода, история формирования концепции синтропных болезней и результаты анализа болезней сердечно-сосудистого континуума в данном аспекте.

Проблема сочетанности заболеваний (синтропии–дистропии)

В современной клинической медицине широко обсуждается феномен сочетания болезней у одного человека (полипатии, множественность болезней). До 20 % терапевтических больных имеют одновременно 4 болезни; у больных старше 60 лет выявляется не менее 3–4 заболеваний и во всех возрастных группах сочетанность болезней выше у женщин, чем у мужчин (Крылов, 2000).

Однако проблема множественных болезней у человека не нова и, вероятно, впервые была обозначена во второй половине XIX в. в концепции «артритизма» Шарлем Бушаром (С. J. Bouchard), поддержанной и другими представителями французской школы патологов и клиницистов (см.: Сахаров, Тареев, 1975). Сам термин происходит от греческого «artron» – «сустав» и обозначает, что у пациентов с болезнями суставов (артриты, подагра, ревматизм) имеются и другие болезни: диабет, ожирение, камни желчных и мочевых путей, ранний атеросклероз, мигрень, невралгии, бронхиальная астма, экзема и некоторые дерматозы. Эта особенная склонность к целому ряду заболеваний, казалось бы, имеющих между собой мало общего, встречается в различных комбинациях или последовательно как у одного и того же инди-

видуума, так и среди многих членов одной и той же семьи. Предполагалось, что в основе таких сочетаний лежат расстройства обмена веществ с характером его понижения (брадитрофия), а в отношении их этиологии подчеркивалась, в первую очередь, роль наследственности.

Понятие артритизма в условиях критического к нему отношения продолжает до сих пор сохранять известный *raison d'être*, пройдя в 20-е годы XIX в. период всплеска дискуссии о «второй болезни» в России (см.: Смольяников, 1979) и рождения в Германии понятия «синтропии» – по сути внимание к прежней, но и сегодня загадочной для патологов проблеме полипатий. В 1921 г. немецкий педиатр М. Пфаундлер предложил «взаимную склонность, притяжение» двух болезненных состояний, называть синтропией, «взаимное отталкивание» – дистропией (Lange, 1965). Позднее отечественные патологи среди этиологически и патологически связанных сочетаний болезней (синтропий, «семейств болезней») выделяли последовательные патологические процессы («цепь болезней») и параллельные процессы. Для болезни, развивающейся на фоне продолжающейся первой болезни (парапроцессы) или возникающей после ее излечения (метапроцессы), обсуждалась равноправность употребления наряду с термином «синтропии» других терминов – «конгломераты болезней», «нозологические мегаформы» (Лифшиц, Амеджанов, 1980). Для этой категории сочетаний болезней в отличие от случайных сочетаний (ассоциации, «соседство болезней») предполагаются общие механизмы их развития, которые обозначены для разных сочетаний болезней как «сумма болезней гомеостаза» (Дильман, 1968), «болезни адаптации» (Казначеев, 1980), «сердечно-сосудистый континуум» (Dzau, Braunwald, 1991; Беленков, Мареев, 2002), синдром «Х» или «метаболический синдром» (Reaven, 1988), апудопатии (Кветной, 1981; Писарев, Киричек, 1990) и др.

Эти предельно общие типы синтропий имеют внутреннюю структурированность, описываемую в терминах отдельных нозологий или их эндофенотипов. Доказательство неслучайности подобных сочетаний (болезней и признаков), обоснование биологической реальности таких взаимоотношений патологических феноти-

пов – трудная задача. Первые доказательства основывались на клинических материалах и клинико-генеалогических сведениях (чаще анамнестических), однако уже на этом этапе широко использовались как общепринятые статистические методы анализа, так и специально разработанные (индекс синтропии) и были попытками осмысленной количественной оценки проблемы синтропии (Lange, 1965). Использовался и материал вскрытий умерших больных, иногда достаточно большой по объему и тщательно унифицированный по методикам анализа биопсионного материала. Так, было проведено исследование в течение трех лет по вопросу синтропии между раковыми заболеваниями и атеросклерозом брюшного отдела аорты на основе 2800 случаев вскрытий (Lange *et al.*, 1966), кстати, отвергнувшее популярную в то время гипотезу о негативной синтропии (дистропии) между раком и атеросклерозом. Однако, по-видимому, более всего в доказательстве реальности синтропий пригоден проспективный подход, опирающийся на положение о том, что заболевание – это динамический феномен. Этот подход стал важнейшей частью в проведении исследований по эпидемиологии хронических неинфекционных заболеваний. Начавшиеся в середине 40-х годов прошлого столетия и активно осуществляемые по сей день, часто крупные проспективные и мультидисциплинарные исследования предоставили надежные факты о реальности феномена синтропии для определенных категорий болезней. Более того, эти данные стали теоретической основой для разработки интегрированных программ профилактики таких заболеваний, дополнительным способом уяснения этиологических и патологических аспектов конкретных форм патологии.

Убедительных и доказательных примеров синтропий к сегодняшнему дню немного. Однако предпосылки к успешному поиску таких феноменов существуют, особенно если этот поиск будет ориентироваться не только на конечные фенотипы (болезни), но и эндофенотипы, смещая при этом акцент в исследованиях с дихотомии к динамичной идее процесса. Основания для этого есть в итогах физиологических исследований. Так, утверждается, что система регуляторных пептидов образует функциональ-

ный континуум (Ашмарин, Королева, 2002); на уровне механизмов регуляции экспрессии генов эпигенетические процессы при развитии нервной системы составляют единый континуум (Анохин, Судаков, 2001); основу физиологической ориентации жизнедеятельности составляют функциональные блоки, число которых ограничено, а в ходе эволюции имеет место рекомбинация этих блоков с целью выбора оптимальных комбинаций (Уголев, 1982).

Накапливаются данные и исследуются механизмы иных вариантов взаимоотношений различных болезней у одного человека, называемых негативными синтропиями или дистропиями. Так, исследование среди норвежских детей показало крайне редкую встречаемость у больных с атопической экземой сахарного диабета 1-го типа (Stene, Joner, 2004); у африканских детей перенесенная корь предотвращает развитие атопии (Taylor-Robinson, 1998), что нашло подтверждение и в других группах населения, для которых отмечено, что перенесенные инфекции в детстве (корь, гепатит А, туберкулез) предотвращают развитие астмы и атопии (von Hertzen, Naahtela, 2000). Некоторые другие примеры дистропий приведены в обзоре А.А. Крылова (2000).

Возвращаясь к проблеме подходов выбора таких признаков из бесконечного их числа в феноме человека, для которых был бы эффективным поиск генетических детерминант, отметим, как нами формулировалось ранее (Пузырев, 1991, 2000), что синтропии представляют именно такую совокупность признаков. Предполагается, что достаточно большое число взаимосвязанных признаков, лежащих в основе патогенеза нозологически разных заболеваний, может определяться конечным числом общих генов.

Наследственная основа синтропий (гены синтропий)

Как уже подчеркивалось, с общепатологических позиций синтропии представляют собой такие группы (сочетания) болезней, в возникновении (этиология) и развитии (патогенез) которых лежат общие закономерности, «общий корень», по образному выражению М. Штерн (Stern, 1995). Наряду с объясняющей

общепатологической гипотезой о неслучайности существования синтропий просматривается эволюционный аспект трактовки накопления в современных популяциях человека определенного спектра болезней, своеобразной «патологической панорамы».

Более широкое распространение сегодня ряда заболеваний рассматривается с точки зрения эволюционных перспектив. Так, рост в урбанизированных популяциях артериальной гипертензии связывают с тем, что ответная реакция по принципу «все или ничего» на опасные ситуации, поддерживаемая отбором в примитивных популяциях, стала редко возможной в цивилизованном обществе – физиологические механизмы реагирования, «заложенные» в геноме на предыдущих этапах эволюции человека, оказываются «вредными» в современном обществе. Другое объяснение – эволюционно оптимальная синхронизация и координация развития и перфузии органов-мишеней во время постнатального периода нарушается из-за современной склонности к переяданию. В отношении сахарного диабета заслуживает внимания давнишняя гипотеза «экономичного генотипа» охотников/собирателей в примитивных популяциях, по которой механизмы хранения и утилизации пищи, «отработанные» отбором, сегодня неэффективны в условиях избытка продуктов питания (Neel, 1962). Оригинальные эволюционные гипотезы высказаны и в отношении других болезней – рака, астмы, неблагоприятных реакций на лекарственные препараты и т. д. (Schork *et al.*, 1998). Эти гипотезы позволяют рассматривать синтропии как природно-видовое явление, неслучайное и имеющее эволюционно-генетическую основу (Пузырев, 2003).

Систематизация результатов изучения генетической основы широко распространенных заболеваний все убедительнее приближает исследователей к обоснованности предположения о том, что нередко клинически различные заболевания, но объединенные по критерию их синтропности, могут контролироваться общим набором генов подверженности. Такие общие гены, определяющие подверженность к конкретным синтропиям, были названы нами синтропными (гены синтропий). Распознавание этих генов, общих для часто сочетаемых

заболеваний, могут привести, на наш взгляд, к общим критериям ранней диагностики и стратегиям терапии.

Среди первых форм патологии, исследованных с точки зрения общих генетических детерминант в их развитии, были аутоиммунные заболевания. Имеется много общих элементов в клиническом фенотипе аутоиммунных заболеваний, методах их терапии, сходны популяционные частоты и соотношения полов (75 % пациентов с аутоиммунными заболеваниями – женщины), нередко сообщения о семейных случаях различных аутоиммунных заболеваний. К. Беккер с соавт. (Becker *et al.*, 1998) приводят результаты анализа сцепления в 23 исследованиях, посвященных полногеномному скринингу аутоиммунных заболеваний человека (рассеянный склероз, болезнь Крона, псориаз, астма и диабет 1-го типа) в сравнении с неаутоиммунными заболеваниями (диабет 2-го типа, шизофрения, биполярный психоз, лептин-зависимое ожирение и гипертензия), а также на животных моделях заболеваний (аутоиммунный энцефалит у мышей, воспалительный артрит у крыс, диабет 1-го типа у мышей и крыс, красная волчанка у мышей). Было показано, что большинство (около 65 %) положительно ассоциированных локусов у человека группируется неслучайным образом в 18 кластеров и имеет место перекрывание локусов подверженности для различных аутоиммунных заболеваний у человека. Сходная закономерность отмечена и для экспериментальных моделей аутоиммунных/иммунных заболеваний. Те кандидатные локусы, которые не попали в идентифицированные кластеры (синглетоны), по мнению авторов, могут быть независимыми и вносить свой вклад в подверженность к заболеванию, тканевой или органной тропизм, хотя и высоко вероятно ложноположительная ассоциация. В контрольной группе болезней (неаутоиммунных) человека взаимосвязь с аутоиммунными кластерами была редкостью. Впервые на необходимость скринирования/сканирования «иммунологического генома» как детекции генетических основ инфекционных, воспалительных и аутоиммунных заболеваний указывалось в начале 1990-х гг. (Epplen, 1992).

Сходная задача была сформулирована генетиками в связи с давнишним наблюдением клиницистов о существовании другой синтропии,

включающей псориаз, псориатический артрит, атопический дерматит и астму. Однако еще в догеномный период изучения отдельно каждого из этих заболеваний было установлено, что псориаз является четким примером *Th*-1 (клеточный иммунитет) заболевания, характеризующегося экспансией *INF*-гамма, в отличие от заболеваний *Th*-2 типа (гуморальный иммунитет), например, астмы, для которой характерна экспансия *IL*4. Геномные исследования этих заболеваний по сути подтвердили это положение: астма, хотя бы частично, но является результатом иных молекулярно-генетических механизмов. Так, к настоящему времени для астмы проведено 11 полногеномных исследований, которые согласованно идентифицировали несколько локусов, содержащих гены подверженности к заболеванию, включая хромосомы 2, 4, 5, 6, 7, 11, 12, 13 и 16, в том числе тонким картированием и позиционным клонированием идентифицированы три новых гена подверженности к астме: *ADAM33* (ген мембранно-связанной цинк-зависимой металлопротеиназы на хромосоме *20p13*), *PHF11* (ген-модулятор транскрипции на хромосоме *13q14*) и *DPP10* (ген пролинпептидазы на хромосоме *2q14*) (Weiss, Raby, 2004). Было показано, что локусы астмы и атопического дерматита, идентифицированные геномным сканированием, практически не перекрываются (Bowcock, Cookson, 2004). В то же время недавний анализ 12000 транскриптов показал, что большинство из исследованных генов сходно экспрессируются при атопическом дерматите и псориазе (Nakatani *et al.*, 2001). Следовательно, в предполагаемой ранее синтропии, включавшей 4 болезни, астма в генетической основе существенно отличается от других 3 заболеваний.

В последние годы широко исследуется новый класс патологических состояний – серпинопатии, которые являются следствием сходных молекулярных механизмов (Crowther *et al.*, 2004). К семейству сериновых протеаз – серпинам (*serpin* – *serin protease inhibitors*) относятся α_1 – антитрипсин (*AAT*), определяющий эластические свойства легочной ткани; антитромбин, контролирующий свертывание крови; *C*₁-ингибитор, регулирующий реакции каскада системы комплемента; различные ингибиторы плазминогена, активация которых ингибирует

процессы фибринолиза. Семейство этих протеаз характеризуется более чем 30 %-й сиквенсной гомологичностью с *AAT* и сохранением третичной структуры (Crowther *et al.*, 2004). Мутации генов данных протеаз являются причиной таких заболеваний, как эмфиземы легких, болезни печени, некротизирующий панникулит, нефрит и другие. Общий механизм их развития позволяет разные болезни отнести к одной синтропии, а общие гены, лежащие в основе их развития, отнести к синтропным.

Систематика болезней человека в настоящее время носит описательный характер, классификации далеки от идеальных – сущностных. Примером сущностной классификации является периодическая система Д.М. Менделеева. Собственно, это единственный пример. Возможно, подход к классификации патологий человека через выделение синтропий и соответствующих им генов может оказаться плодотворным.

Концепция сердечно-сосудистого континуума

Эпидемиология хронических неинфекционных заболеваний в мире начиналась с патологии сердечно-сосудистой системы полвека назад. За этот период многочисленные проспективные наряду с клиническими и экспериментальными, исследования привели к созданию теории единого сердечно-сосудистого континуума, или непрерывного развития сердечно-сосудистых заболеваний от факторов риска до гибели пациента.

Основополагающими для формирования концепции сердечно-сосудистого континуума стали работы Дзау и Браунвальда начала 1990-х годов (Dzau, Braunwald, 1991). Авторы обратили внимание на связь между гипертензией и другими сердечно-сосудистыми заболеваниями. Действительно, артериальная гипертензия, ГЛЖ (гипертрофия левого желудочка), сахарный диабет 2-го типа, ожирение и дислипидемия – каждый из этих факторов в отдельности является самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний, однако чаще всего наблюдается сочетание (синтропность) всех этих патологических состояний у одного человека, а нередко и у ближайших родственников больных. Дальнейшие исследования

привели к пониманию роли ремоделирования сердца как необходимой стадии развития континуума. Ремоделирование при артериальной гипертензии, с одной стороны, является компенсаторной реакцией, дающей сердцу возможность работать в условиях повышенного давления, а с другой – одним из этапов прогрессирования изменений, приводящих к формированию дисфункции левого желудочка и развитию сердечной недостаточности (Levy *et al.*, 1990; Post *et al.*, 1994).

На рис. 1 показано, как события, происходящие вследствие воздействия известных факторов риска, таких, как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия, диабет, развиваясь по нескольким возможным сценариям, приводят к ремоделированию сердца. Таким образом, становится очевидным, что многие сердечно-сосудистые заболевания патогенетически связаны между собой. Их сочетание формируется в онтогенезе либо параллельно, либо последовательно, и они могут быть отнесены, по нашему мнению, к синдромам. Изучение генетики ремоделирования в контексте поиска синтропных генов может иметь важнейшее значение в понимании генетических основ

сердечно-сосудистых заболеваний, поскольку именно ремоделирование в конечном итоге приводит к формированию хронической сердечной недостаточности и определяет прогноз болезни. С позиции существования синтропных генов неслучайным выглядит тот факт, что одни и те же гены исследуются при чрезвычайно широком круге патологических состояний. В основе сочетанности патологий может лежать феномен плеiotропии генов. Например, для гена *ACE*, играющего ключевую роль в регуляции активности ренин-ангиотензиновой системы, показаны ассоциации не только с целым рядом сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензией, коронарным атеросклерозом, инфарктом миокарда, инсультом, венозными тромбозами, ГЛЖ), но и с ожирением, нефропатией, ревматоидным артритом и ревматическим пороком сердца, осложнениями сахарного диабета 1-го и 2-го типов, осложнениями беременности, такими, как преэклампсия и гестоз, болезнью Альцгеймера, раком молочной железы и т. д. (рис. 2). Только изучению полиморфного варианта по вставке/отсутствию *Alu*-элемента (полиморфизм I/D) в 16-м интроне гена посвящено более

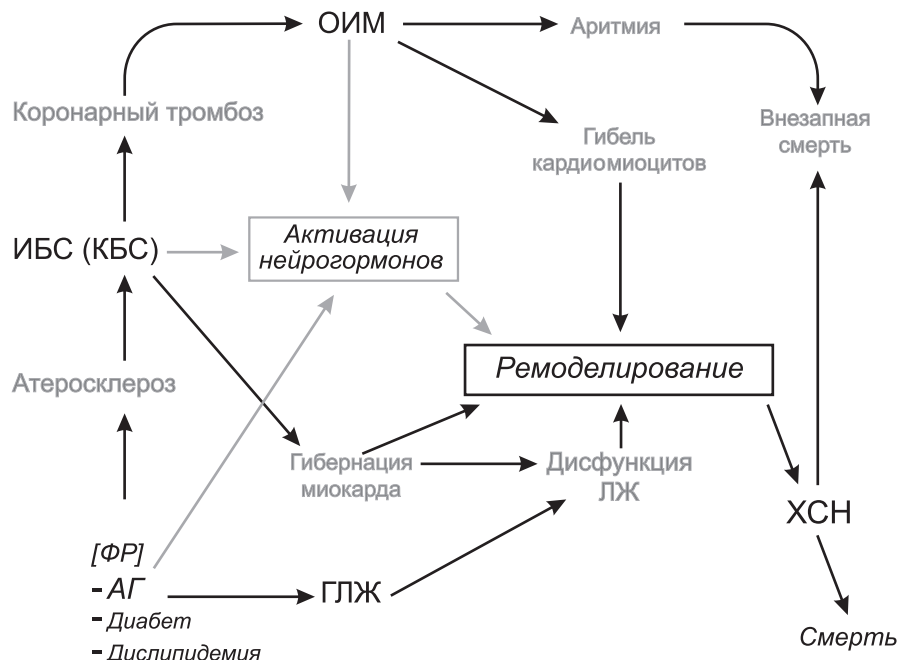


Рис. 1. Сердечно-сосудистый континуум (Беленков, Мареев, 2002).

ОИМ – острый инфаркт миокарда, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, ФР – факторы риска, АГ – артериальная гипертензия, ИБС (КБС) – ишемическая (коронарная) болезнь сердца.

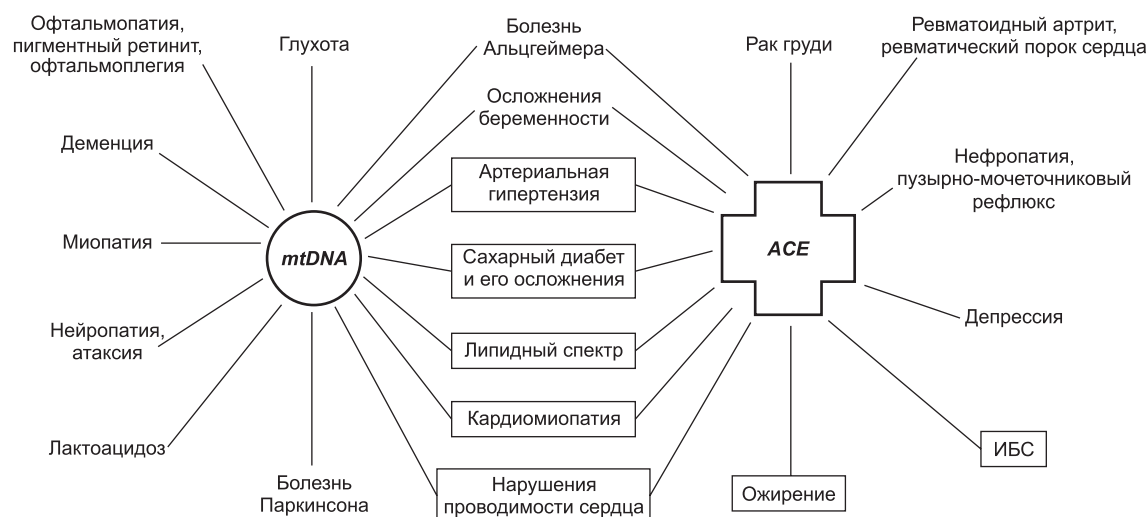


Рис. 2. Плейотропные и синтропные эффекты генов на примере митохондриальной ДНК (*mtDNA*) и гена ангиотензинпревращающего фермента (*ACE*).

Выделены фенотипы, входящие в сердечно-сосудистый континуум.

1000 работ (Luft, 2004). Полиморфизмы в гене ангиотензиногена (*AGT*) стоят на втором месте по количеству работ, посвященных изучению ассоциаций с различными заболеваниями, насчитывая более 500 публикаций.

Другой пример генетического локуса с плейотропным эффектом – митохондриальный геном человека. Известны так называемые митохондриальные болезни, обусловленные мутациями в митохондриальной ДНК. Митохондриальные болезни – пример, иллюстрирующий общую генетическую основу для, казалось бы, не связанных друг с другом заболеваний. Например, сочетание диабета и нейросенсорной глухоты у носителей мутации A3243G: 61 % пациентов с диабетом и мутацией A3243G в гене тРНК лейцина (UUR) имели глухоту (Kadowaki *et al.*, 1994).

В основе всех митохондриальных болезней лежит один базовый дефект – недостаточность системы синтеза АТФ. Для большинства болезней можно выделить общие эндофенотипы, например, лактат-ацидоз – накопление молочной кислоты в тканях, вызванное активацией анаэробного дыхания вследствие недостаточного аэробного синтеза АТФ. Другие эндофенотипы многих митохондриальных синдромов – «рваные красные волокна» при микроскопическом исследовании биоптата мышц, а также снижение

активности ферментов дыхательной цепи. Неблагоприятные последствия мутаций для тканей и органов зависят от энергетической потребности тканей и от уровня гетероплазии – доли мутантных мтДНК от общего числа молекул мтДНК в клетке. Сильнее всего страдают мышечная и нервная ткани. Среди характерных симптомов – миопатия, кардиомиопатия, атаксия, пигментный ретинит, глухота, офтальмоплегия, нарушения сердечной проводимости, сахарный диабет (Краснопольская, Захарова, 1998). Наряду с синдромами, вызываемыми патологическими мутациями мтДНК, открытым остается вопрос о роли «нормального» популяционного полиморфизма мтДНК в патогенезе мультифакториальных состояний. Известен феномен накопления соматических мутаций мтДНК с возрастом. Логично предположить, что такие болезни, как диабет, нейродегенеративные расстройства пожилых (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона), сердечно-сосудистые заболевания содержат в своей генетической основе и митохондриальный компонент. Митохондриальный геном человека характеризуется очень высокой вариабельностью в популяциях, и этот полиморфизм активно изучается в эволюционно-генетическом аспекте. Вместе с тем многие «маркерные» полиморфизмы представляют собой миссенс-замены или же замены в

генах рибосомальных и транспортных РНК. Например, полиморфизм A10398G (+DdeI) ведет к замене треонина на аланин в третьей субъединице NADH-дегидрогеназы. Эта замена характеризует митохондриальные гаплогруппы J, K (европеоидные), M, Y, B5 (монголоидные). Трансверсия C5178A (-AluI), ведущая к замене лейцина на метионин во второй субъединице NADH-дегидрогеназы, является определяющей для азиатско-специфичной гаплогруппы D. Миссенс-полиморфизмы – это вероятные кандидаты с точки зрения их функциональной значимости. Исследования, посвященные роли полиморфизмов мтДНК в формировании подверженности к распространенным заболеваниям, относительно немногочисленны. Однако и для гаплогруппы J, и для гаплогруппы D была показана ассоциация с долгожительством в некоторых популяциях (Niemi *et al.*, 2003). Для гаплогрупп J и K был выявлен протективный эффект в случае болезни Паркинсона (van der Walt *et al.*, 2003). Интересны ассоциации, полученные для популяционных вариантов в регуляторных участках мтДНК: ассоциация варианта T16189C с сахарным диабетом 2-го типа (Poulton *et al.*, 2002), ассоциация полиморфизма T16519C (+HaeIII16517) с уровнем триглицеридов (Hegele *et al.*, 1997), с отягощенным акушерским анамнезом – гипоксией плода (Голубенко и др., 2000), артериальным давлением (Фрейдин и др., 1999), нарушениями сердечной проводимости (Никулина и др., 2003), ассоциация 9-нуклеотидной делеции V межгенного района с интервальными оценками ЭКГ (Фрейдин и др., 1999). Учитывая то, что для перечисленных позиций характерны повторные мутации, и они, таким образом, не маркируют определенные гаплогруппы или линии мтДНК, можно предположить, что некоторые регуляторные полиморфизмы мтДНК могут иметь функциональное значение и вносить вклад в предрасположенность к распространенным заболеваниям. Спектр этих фенотипов, относящихся к сфере компетенции митохондриальной генетики (Пузырев и др., 2001), может включать нейродегенеративные и сердечно-сосудистые заболевания, а также диабет.

Приведенный пример только для двух локусов (ядерного и митохондриального) показывает, что спектр плейотропных эффектов гена

ACE и мтДНК частично перекрывается (рис. 2). Это иллюстрирует сложную связь между множеством генов и множеством признаков. Анализ подобных связей позволит обозначить совокупности фенотипов, на которые влияют определенные группы генов с синтропными эффектами.

Гены болезней сердечно-сосудистого континуума

Нами проведено исследование наследственной компоненты ремоделирования сердца, включавшее анализ (1) больных с эссенциальной гипертонией (ЭГ); (2) больных, имеющих сочетание артериальной гипертонии и сахарного диабета 2-го типа (СД2); и (3) больных с моногенной формой гипертрофии миокарда – гипертрофической кардиомиопатией (ГКМП). Для анализа были выбраны 9 ключевых генов, регулирующих гипертрофический ответ миокарда на разных этапах (см. рис. 3): *ACE* – ген ангиотензин I-превращающего фермента; *AGTR1* – рецептора к ангиотензину II 1-го типа; *NOS3* – ген эндотелиальной синтазы оксида азота; *TNF* – фактора некроза опухолей альфа; *GNB3* – $\beta 3$ -субъединицы G-белка; *MYH7* – тяжелой цепи β миозина; *MYBPC3* – миозинсвязывающего белка C; гены кальцинеуринового пути – *GATA4* и *PPP3CA*, кодирующие транскрипционный фактор, – GATA-связывающий белок-4 и ген кальцинеурина A альфа соответственно.

Было использовано два подхода: во-первых, изучались ассоциации полиморфных генетических вариантов с эхокардиографическими параметрами (такими, как масса миокарда ЛЖ, индекс массы миокарда ЛЖ, толщина задней стенки ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки, конечный диастолический размер и индекс ремоделирования), которые являются важными эндофенотипами, определяющими тип ремоделирования левого желудочка, и, во-вторых, с качественным показателем – наличием/отсутствием ГЛЖ (исследование «случай–контроль»). Для восьми из девяти изученных генов были выявлены ассоциации с параметрами ЛЖ, причем ген тяжелой цепи β миозина был вовлечен в формирование гипертрофии сердца во всех трех патологических выборках, а полиморфные варианты генов ми-

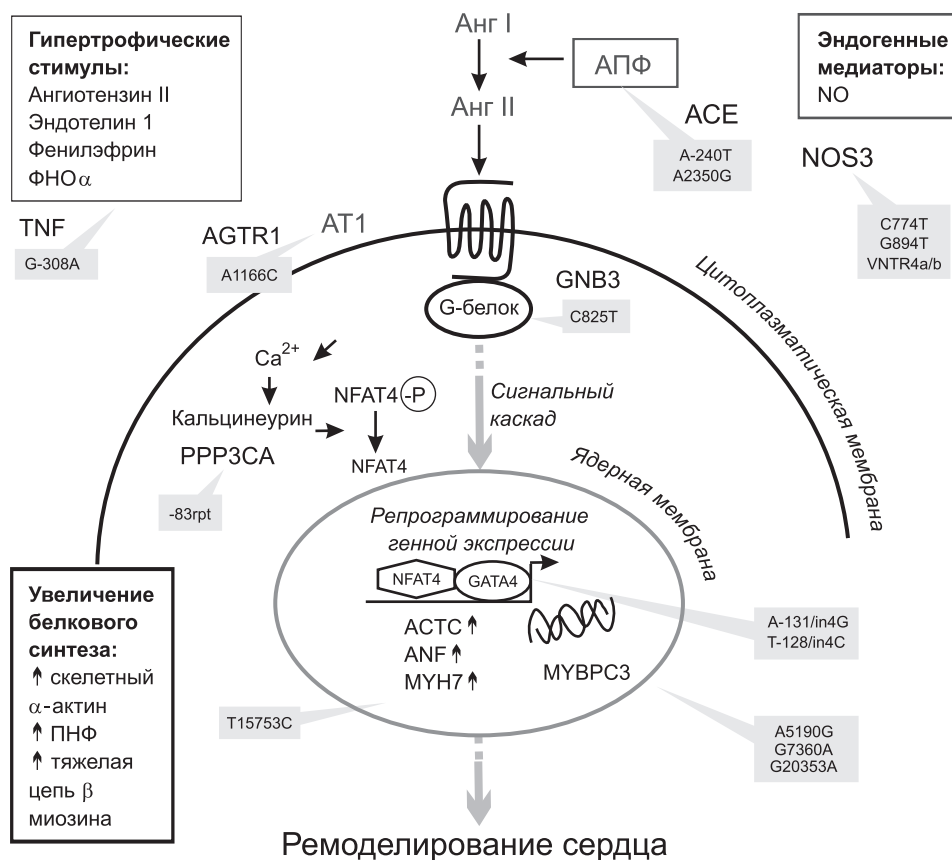


Рис. 3. Схема гипертрофического ответа, изученные гены и полиморфизмы.

озинсвязывающего белка C, *GATA4*, эндотелиальной синтазы оксида азота и $\beta 3$ -субъединицы G-белка показали ассоциации с параметрами миокарда одновременно в двух обследованных выборках (ЭГ и ГКМП, ЭГ и АГ в сочетании с СД2 или АГ в сочетании с СД2 и ГКМП). Методом «случай–контроль» были установлены ассоциации с фенотипом ГЛЖ (или ГКМП) для 4 генов, причем 2 из них были общими для двух выборок (ген эндотелиальной синтазы оксида азота – для артериальной гипертонии, сочетающейся с СД2, и для ГКМП, а ген рецептора к ангиотензину II – для эссенциальной гипертонии и ГКМП).

Таким образом, большая часть исследованных генов, с которыми получены ассоциации, составляют группу синтропных генов, хотя вклад отдельных полиморфизмов и их эффекты значительно варьируют. Механизм взаимосвязи может быть обусловлен координированной экспрессией этих генов, образующих единую генную сеть. Можно предположить следующую цепочку событий (см. схему на рис. 3): наслед-

ственно обусловленная повышенная активность ренин-ангиотензиновой системы (например, связанная с наличием определенных аллелей гена *ACE*) приводит к повышенному образованию ангиотензина II. Взаимодействие последнего с рецепторами 1-го типа (ген *AGTR1*) на поверхности кардиомиоцитов через G-белок-зависимые механизмы (*GNB3*) запускает внутриклеточный сигнальный путь, активирующий Ca/кальмодулин-зависимую протеинкиназу – кальцинеурин (*PPP3CA*). Кальцинеурин дефосфорилирует фактор NFAT4, который, получая способность транслоцироваться в ядро, взаимодействует с фактором транскрипции типа цинковых пальцев – GATA-связывающим белком 4 (*GATA4*) и активирует транскрипцию генов гипертрофического ответа (*MYH7*, *ACE*, *AGTR1*, *TNF* и т. д.).

Установление различий в структуре генетической компоненты подверженности к гипертрофии миокарда при разных пусковых механизмах (специфические гены для каждого вида гипертрофии) может служить ориентиром для патогенетической терапии и

стать в будущем основой для этиологической (молекулярной) классификации. В частности, выявлено, что при эссенциальной гипертензии определяющая роль принадлежит полиморфным вариантам генов ренин-ангиотензиновой системы (*ACE* и *AGTR1*), они детерминируют около 6–8,5 % межиндивидуальной вариабельности индекса массы миокарда ЛЖ и влияют на параметры артериального давления, в то время как при сочетании артериальной гипертензии с сахарным диабетом наибольший вклад в генетическую предрасположенность к ГЛЖ вносят функциональные варианты гена эндотелиальной синтазы оксида азота (*NOS3*) – до 8 %. При ГКМП наиболее существенная роль в определении тяжести фенотипа принадлежит генам сократительных белков: показано, что не только мутации, но и полиморфные варианты последовательности генов *MYH7* и *MYBPC3* влияют на степень гипертрофии ЛЖ. Впервые было показано, что вклад генов сократительных белков не ограничивается только ГКМП: при эссенциальной гипертензии, сопровождающейся развитием ГЛЖ, полиморфизм в 24-м экзоне *MYH7* (T15753C) отвечает за 11 % варьирования индекса массы миокарда ЛЖ, а G20353A в 30-м экзоне *MYBPC3* – за 13 %.

Следует заметить, что темп детекции генов, имеющих отношение к тем или иным болезням-синдромам, может быть существенно увеличен с использованием современных технологий. Так, недавно был предложен биочип для генотипирования индивидов на подверженность к сердечно-сосудистым заболеваниям по 35 биаллельным маркерам 15 генов, участвующих в нескольких биохимических путях, – липидный и гомоцистеиновый метаболизм, регуляция уровня давления, тромбоз, адгезия лейкоцитов (Cheng *et al.*, 1999). На самом деле генов-участников патологического процесса, названного сердечно-сосудистым континуумом, значительно больше.

Заключение

«Феном», по аналогии с термином «геном», определяется как точное фенотипическое представление вида (Freimer, Sabatti, 2003). Тогда феномике, как и геномике в отношении генома, предстоит обрисовать схему структуры фенома, обозначить вариабельность феноти-

пических (морфологических, биохимических, физиологических или характеристик развития организма) составляющих фенома. Осуществимость этой задачи – труднейшая проблема, исходя из тезиса о «бесконечности признаков». Концепция синтропий и синтропных болезней, не совпадающая с клинической традицией (где в центре внимания диагноз, нозология), предлагает, на наш взгляд, некий способ приближения к структурированию сложного фенома. Диагноз представляет лишь вершину айсберга фенотипических вариаций в человеческих популяциях, включающих также эндофенотипы (промежуточные фенотипы, субклинические признаки). «Не обращая внимания на диагноз» – такая переориентация на конгломераты болезней (синтропии), как предполагается, позволит выделить общие биологические связи и общие генетические детерминанты, присущие существенной выборке из фенома человека.

В то же время, оглядываясь назад на скромные успехи исследований ассоциаций кандидатных генов с фенотипом (отдельными признаками и болезнями), которые представляют малую часть генома и фенома, следует принять во внимание необходимость исчерпывающего тестирования генетической изменчивости по всему геному, включая весь спектр не только кодирующих, но и некодирующих вариантов генома, анализа блочной структуры неравновесия по сцеплению, паттернов совместного наследования аллелей в гаплотипе для популяций, в которых изучается наследственная компонента подверженности к заболеваниям человека (Crawford *et al.*, 2004; Hirschhorn, Daly, 2005). Завершение международного проекта «НарМар» будет способствовать этому. Для постижения феноменологии осуществления генов, лежащих в основе широко распространенных заболеваний, важно развитие «омных» технологий (транскриптом, ORFом – набор открытых рамок считывания, метаболом, протеом, интерактом, локализом), которые будут способствовать «наведению моста» между геномом и феномом (Vidal, 2001).

Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента РФ «Ведущие научные школы» (НШ-840-2003.4) и гранта РФФИ № 04-04-48532.

Литература

- Анохин К.В., Судаков К.В. Молекулярно-генетические механизмы системной организации поведения // Журн. неврол. и психиатрии. 2001. № 10. С. 53–58.
- Ашмарин И.И., Королева С.В. Закономерности взаимодействия и функциональный континуум нейропептидов (на пути к единой концепции) // Вестн. РАМН. 2002. № 6. С. 40–48.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континуум // Журн. серд. недост. 2002. Т. 3. № 1. С. 7–11.
- Голубенко М.В., Косьянкова Т.В., Еремина Е.Р. и др. Полиморфизм ядерного и митохондриального генома в популяции бурят и у женщин-буряток с отягощенным акушерским анамнезом // Генетика человека и патология / Под ред. В.П. Пузырева. Томск: СТТ, 2000. Вып. 5. С. 251–260.
- Дильман В.П. Старение, климакс, рак. М., 1968. 378 с.
- Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации. Новосибирск: Наука, 1980. 191 с.
- Кветной И.М. APUD-система (вопросы структурно-функциональной организации, гистогенез, патологии) // Архив. патол. 1981. Т. XLIII. № 1. С. 81–87.
- Краснопольская К.Д., Захарова Е.Ю. Современные достижения в диагностике и профилактике митохондриальных болезней // Журн. неврологии и психиатрии. 1998. № 8. С. 49–56.
- Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний // Клин. медицина. 2000. № 1. С. 56–59.
- Лифшиц А.М., Амеджанов М.Ю. Проблема диагноза в настоящее время // Терапевт. архив. 1980. № 9. С. 91–97.
- Никулина С.Ю., Шульман В.А., Воротникова Ю.В. и др. Связь полиморфизма некодирующих областей митохондриального генома человека с первичными нарушениями сердечной проводимости // Терапевт. архив. 2003. № 10. С. 75–78.
- Писарев А.А., Киричек Л.М. APUD-система и перспектива использования нейропептидов в клинике (обзор литературы) // Врачеб. дело. 1990. № 10. С. 69–75.
- Пузырев В.П. Молекулярно-генетическое исследование населения приполярных регионов. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1991. 200 с.
- Пузырев В.П. Состояние и перспективы исследований в генетической кардиологии // Вестн. РАМН. 2000. № 7. С. 28–33.
- Пузырев В.П., Голубенко М.В., Фрейдин М.Б. Сфера компетенции митохондриальной генетики // Вестн. РАМН. 2001. № 10. С. 31–37.
- Пузырев В.П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим // Мед. генетика. 2003. Т. 2. № 12. С. 498–508.
- Сахаров Г.П., Тареев В.М. Артритизм // БМЭ. 1975. Т. 2. С. 216.
- Серебровский А.С. Некоторые проблемы органической эволюции. М.: Наука, 1973. 168 с.
- Смолянников А.В. Современная клиника и проблема «второй болезни» // Архив. патол. 1979. № 7. С. 20–25.
- Уголев А.М. Гипотеза о возможности эволюции и специализации функций на основе рекомбинации и транспозиции элементарных функциональных блоков // Журн. неврологии и психиатрии. 1982. Т. 18. № 1. С. 11–26.
- Фрейдин М.Б., Пузырев В.П., Салюков В.Б., Голубенко М.В. Связь полиморфизма некодирующих областей митохондриального генома человека с изменчивостью уровня артериального давления и величин интервальных оценок ЭКГ // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 1999. Т. 127. Прил. 1. С. 82–84.
- 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. 1998. V. 95. P. 9979–9984.
- Bowcock A.M., Cookson W.O.C.M. The genetics of psoriasis, psoriatic arthritis and atopic dermatitis // Hum. Mol. Genet. 2004. V. 13. Review Issue 1. R43–R55.
- Cambien F., Poirier O., Nicand V. *et al.* Sequence diversity in 36 candidate genes for cardiovascular disorders // Am. J. Hum. Genet. 1999. V. 65. P. 183–191.
- Cheng S., Grow M., Pallaud C. *et al.* A multilocus genotyping assay for candidate markers of cardiovascular disease risk // Genome Res. 1999. V. 9. P. 936–949.
- Crawford D.C., Carlston Ch.S., Rieder M.J. *et al.* Haplotype diversity across 100 candidate genes for inflammation, lipid metabolism, and blood pressure regulation in two populations // Am. J. Hum. Genet. 2004. V. 74. P. 610–622.
- Crowther D.C., Belorgey D., Miranda E. *et al.* Practical genetics: alpha-1-antitrypsin deficiency and serpinopathies // Europ. J. Hum. Genet. 2004. V. 12. P. 167–172.
- Dzau V., Braunwald 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.
- Eppelen J.T. On genetic component in autoimmunity: a critical review based on evolutionary oriented rationality // Hum. Genet. 1992. V. 90. P. 331–341.
- Freimer N., Sabatti Ch. The Human genome project // Nat. Genet. 2003. V. 34. P. 15–21.

- Hegele R.A., Zinman B., Hanley A.J.G. *et al.* A common mtDNA polymorphism associated with variation in plasma triglyceride concentration // *Am. J. Hum. Genet.* 1997. V. 60. P. 1552–1555.
- Hirschhorn J.N., Daly M.J. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits // *Nat. Genet.* 2005. V. 6. P. 95–108.
- Kadowaki T., Kadowaki H., Mori Y. *et al.* A subtype of diabetes mellitus associated with a mutation of mitochondrial DNA // *New Engl. J. Med.* 1994. V. 330. P. 962–968.
- Lange H.-J. Sintropie von krankheiten // *Method. Inform. Med.* 1965. V. 4. № 3. P. 141–145.
- Lange H.-J., Hempel K.-J., Muller K.-H. Untersuchung zur frage der syntropie zwischen carcinoma und arteriosklerose an 2800 sektionsfallen // *Frankfurter Zetschrift fur Pathologie.* 1966. V. 75. P. 362–374.
- Levy D., Garrison R.J., Savage D.D. *et al.* Prognostic implications of echocardiographically determined left ventricular mass in the Framingham Heart Study // *N. Engl. J. Med.* 1990. V. 322(22). P. 1561–1566.
- Luft F.C. Geneticism of essential hypertension // *Hypertension.* 2004. V. 43. P. 1155–1159.
- Nakatani T., Kaburagi Y., Shimada Y. *et al.* CCR4 memory CD4+ T/lymphocytes are increased in peripheral blood and lesional skin from patients with atopic dermatitis // *J. All. Clin. Immunol.* 2001. № 107. P. 353–358.
- Neel J.V. Diabetes mellitus: «a thrifty» genotype rendered detrimental by progress? // *Am. J. Hum. Genet.* 1962. V. 14. P. 353–362.
- Niemi A.-K., Hervonen A., Hurme M. *et al.* Mitochondrial DNA polymorphisms associated with longevity in a Finnish population. // *Hum. Genet.* 2003. V. 112. P. 29–33.
- Paigen K., Eppig J.T. A mouse phenome project // *Mammalian Genome.* 2000. V. 11. P. 715–717.
- Post W.S., Larson M.G., Levy D. Cardiac structural precursors of hypertension, the Framingham Heart Study // *Circulation.* 1994. V. 90. P. 79–185.
- Poulton J., Luan J., Macaulay V. *et al.* Type 2 diabetes is associated with a common mitochondrial variant: evidence from a population-based case-control study // *Human. Mol. Genet.* 2002. V. 11. № 13. P. 1581–1583.
- Reaven G.M. Role of insulinresistance in human disease // *Diabetes.* 1988. V. 37. P. 1595–1607.
- Risch N. The SNP endgame: a multidisciplinary approach // *Am. J. Hum. Genet.* 2005. V. 76. P. 221–226.
- Schork N.J., Cardon L.R., Xu X. The future of genetic epidemiology // *Trends Genet.* 1998. V. 14. P. 266–271.
- Stene L.C., Joner G. Atopic disorders and risk of childhood-onset type 1 diabetes in individuals // *Clin. Exptl Allergy.* 2004. V. 34. № 2. P. 201.
- Stern M.P. Diabetes and cardiovascular disease. The «common soil» hypothesis // *Diabetes.* 1995. V. 44. № 4. P. 369–374.
- Taylor-Robinson A.W. Malaria-specific IgE as a risk factor for cancer and atopy // *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 1998. V. 59(2). P. 181.
- van der Walt J., Nicodemus K.K., Martin E.R. *et al.* Mitochondrial polymorphisms significantly reduce the risk of Parkinson disease // *Am. J. Hum. Genet.* 2003. V. 72. P. 804–811.
- Vidal M. A biological atlas of functional maps // *Cell.* 2001. V. 104. P. 333–339.
- von Hertzen L.C., Haahtela T. Could the risk of asthma and atopy be reduced by a vaccine that induces a strong T-helper type 1 response? // *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2000. V. 22. P. 139–142.
- Weiss S.T., Raby B.A. Asthma genetics 2003 // *Hum. Mol. Genet.* 2004. V. 13. Review Issue 1. R83–R89.

GENES OF SYNTROPIES AND CARDIOVASCULAR CONTINUUM

V.P. Puzyrev, O.A. Makeeva, M.V. Golybenko

Research Institute of Medical Genetics of Tomsk Scientific Center, SB of Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk, Russia, e-mail: valery.puzyrev@medgenetics.ru

Summary

In the postgenomic era, the experience in studying genetics of complex traits, including common diseases, has led to the conception that the major problem in exploration of genetic basis for these traits is not genome but phenome. This contradiction was foreseen by A.S. Serebrovsky, the geneticist who stated the idea about unity of infinity of traits and finiteness of genes. This statement was included implicitly in the programs of phenomic investigations of common diseases. As long ago as in the first half of XIX century French clinician C. Buchar had noticed frequent simultaneous occurrence of certain diseases in an individual and the individual's relatives. This phenomenon was later designated as syntropy – that is combination of clinically different diseases having common pathogenetic mechanism and occurring in the same individual. The assumption was made that syntropy is a natural phenomenon having evolutionary genetic basis. In the paper, it is proved that a set chosen from the infinity of traits from the human phenome so that it constitutes the core of the syntropies (which are homogenous in relation to mechanisms of traits aggregate formation, parameters, diseases and risk factors), could be an object for search of common genetic determinants, which we call genes for syntropy (or syntropic genes). Results are presented on investigation of such syntropic genes for one syntropy, i.e. cardiovascular continuum.