

© В. П. ПУЗЫРЕВ, 2011
УДК 616-092:575.21/.22

B. P. Пузырев^{1,2}

ФЕНОМО-ГЕНОМНЫЕ ОТНОШЕНИЯ И ПАТОГЕНЕТИКА МНОГОФАКТОРНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

¹Учреждение РАМН НИИ медицинской генетики Сибирского отделения РАМН, ²ГОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет, Томск

¹634050 Томск, ул. Набережная реки Ушайки, 10; e-mail:valery.pusyrev@medgenetics.ru. ²634050 Томск, Московский тракт, 2

В исследовании феномо-геномных отношений при многофакторных заболеваниях рассматривается несколько этапов и соответствующих им понятий и концепций: "артиритизм", синтропии и синтропные гены, дизисом, ортологичные фенотипы (фенологии). Излагаются итоги собственных исследований по синтропным генам подверженности многофакторным заболеваниям (МФЗ), анализу статуса метилирования ДНК в области атеросклеротических бляшек человека и полногеномному анализу астмы. Высказано предположение о том, что ишемическое перекрестное прекондиционирование является механизмом поддержания устойчивого сочетания болезней сердечно-сосудистого континуума — особой формы синтропии. Два направления в генетике МФЗ становятся лидирующими — онтогенез МФЗ и эпигенетическая наследственность.

Ключевые слова: многофакторные заболевания, синтропии, фенологии, эпигенетика, прекондиционирование.

V.P. Puzyrev

PHENOME-GENOME RELATIONS AND PATHOGENETICS OF MULTIFACTORIAL DISEASES

Research Institute of Medical Genetics SB RAMS, Siberian State Medical University, Tomsk

This study of phenome-genome relations in multifactorial diseases is focused on the principal notions and concepts, such as "arthritism", syntropies and syntropic gene, diseosome, orthologic phenotypes (phenologs). The results of original investigations into syntropic

genes responsible for predisposition to multifactorial diseases are presented along with analysis of DNA methylation in atherosclerotic plaques and whole-genome analysis of asthma. A hypothesis is proposed that ischaemic preconditioning may be a mechanism underlying the stable cardiovascular disease continuum as a special form of synthropy. Two principal lines of research on genetics of multifactorial disease are distinguished, viz. ontogenesis of multifactorial diseases and epigenetic inheritance.

Ключевые слова: multifactorial diseases, synthropy, phenologs, epigenetics, preconditioning.

Болезни человека многофакторной природы, сложно наследуемые и широко распространенные составляют важную проблему медицины, на решении которой в прошедшее 10-летие были сосредоточены самые современные геномные подходы (концептуальные и технологические). Понимание, что расположение генов на хромосомах является важнейшей особенностью нашей анатомии, дало название "неовезалианская основа медицины XXI века" [1]. Именно на "анатомическом" этапе развития геномики стали обсуждать и обосновывать наряду с социальной медициной другие направления ее развития — геномную и индивидуализирован-

ную, названные Н. П. Бочковым (2001) "новой философией медицины" [2].

Однако, как и в истории медицины, когда вслед за анатомией Везалия (1543) появились новые направления — физиология Гарвея (1628) и патологическая анатомия Морганти (1761), так и на современном этапе "генетизированной" медицины вслед за анатомией генома возникли функциональная геномика и патологическая анатомия генома человека. В этом концептуальном пространстве и развивается сейчас генетика многофакторных заболеваний (МФЗ), но, как замечено, именно в этой области медицины "мы медленно и мучительно движемся по пути прогресса" [3].

Надежды в понимании природы МФЗ справедливо начинают связывать с исследованием онтогенетических и эволюционных аспектов развития этой группы патологии у человека, но на новой методической основе, включая геномные и другие "омные" технологии. О перспективности изучения одновременно вариабельности фенотипических, генетических и онтогенетических параметров, основываясь на представлениях о единстве эволюционного и онтогенетического процессов, указывалось и ранее в обзора отечественных [4] и зарубежных [5] генетиков. Сегодня это направление исследований активно поддерживается [6—8]. Некоторым направлениям и результатам исследований МФЗ в этой области посвящена настоящая статья.

Феном и генетическая структура заболеваний

Феном человека по аналогии с геномом можно определить как совокупность всех признаков и свойств человека. Возможность полного фенотипического представления человека всегда вызывала сомнения — ведь очевидна "бездна" признаков вида *Homo sapiens*. Однако с вступлением в постгеномную эру потребность продвижения в этом направлении оказалась неотложной. Фенотипирование, а не генотипирование представляется барьером к исследованию феномо-геномных отношений [9, 10]. Правда, возникает дискуссионный вопрос по поводу возможности полнофеномного скрининга человека — "вымысел или будущее" [11]. Наряду с проектами "Феном приматов" [12] и "Феном мыши" [13] появляется проект "Феном человека" [14]. По объему финансирования и кооперативности в исполнении последний проект не стал аналогом геномному, но феномика (так обозначают исследования фенома) становится важным инструментом в картировании генов болезней и создания новых лекарственных средств, выдвигает новые парадигмы, полезные для решения проблемы "Nature or nurture".

Бесконечно-конечное противоречие и "феногеном"

Между геномом и феномом существуют концептуальные взаимоотношения, на которые первым обратил внимание выдающийся отечественный генетик А. С. Серебровский в 1939 г., выдвинувший тезис о "бесконечно-конечном противоречии" во взаимоотношении генотип—фенотип и

"единстве бесконечного числа признаков и конечного числа генов". Лишь спустя 60 лет, на пике геномной эры, мысль о "бесконечно-конечном противоречии" фиксируется у авторов одного из феноменных проектов: "Важное различие между геномом и феномом состоит в том, что в то время как геном ограничен (приблизительно 3 млрд пар оснований у человека), феном — нет (его предел зависит от того, как далеко мы хотим двигаться)" [13]. Обсуждая этот вопрос, А. С. Серебровский заметил: "Многое значит тезис Моргана о том, что каждый ген влияет на все признаки, можно лишь подчеркнуть, что на разные признаки с разной силой" [15]. Другими словами, в "фенотипическом окне" (термин А. С. Серебровского) разные локусы генома проявляются не единовременно и неравно [16]. Сегодня моргановская реплика имеет продолжение: "картина, открывающаяся с самых передовых рубежей развития биологии, еще раз свидетельствует о том, что организм — это динамически устойчивая и целостно функционирующая системы взаимообусловленных ... отношений между геномом и феномом, которую можно рассматривать как "феногеном" [17].

Но в таком "феногеноме", как "связи всего во всем" [18], присутствуют и иные взаимоотношения, соответствующие принципу "единства целого при свободе частей". М. Д. Голубовский, специально анализировавший такой паттерн взаимоотношений, проявление этого принципа видит в наблюдаемой "удивительной параллели между эволюцией генетических и физиологических систем" [19]. Суть этой запараллеленности состоит в "блочности" организации генома (факультативный и облигатный компоненты наследственной системы) и физиологических систем (универсальные функциональные блоки), находящихся во взаимодействии с окружающей средой [19, 20].

В клиническом контексте складывающиеся феномо-геномные взаимоотношения и реакции взаимодействия генетической и физиологической систем, блочно организованных, со средой могут объяснять феномен полипатии (коморбидности), особенно неслучайные сочетания болезней у человека. Исследования в этом направлении концентрируются вокруг представления о ландшафте болезней человека, возможности составления карт родственных "болезненных" фенотипов, анализа их генетической структуры [21].

Ландшафт заболеваний человека

Проблемы множественных болезней (сочетаний болезней) у человека не нова в клинической медицине, а доказательства фенотипических связей ранее основывались главным образом на клинико-эпидемиологических исследованиях. Теперь они дополнены результатами геномных и биоинформационных исследований. Основные этапы изучения феномо-геномных связей в отношении МФЗ представлены на рис. 1.

Во второй половине XIX века французский клиницист Шарль Бушар (C. Bouchard) предложил концепцию "артритизма", утверждавшую, что пациенты с болезнями суставов (артриты, подагра,

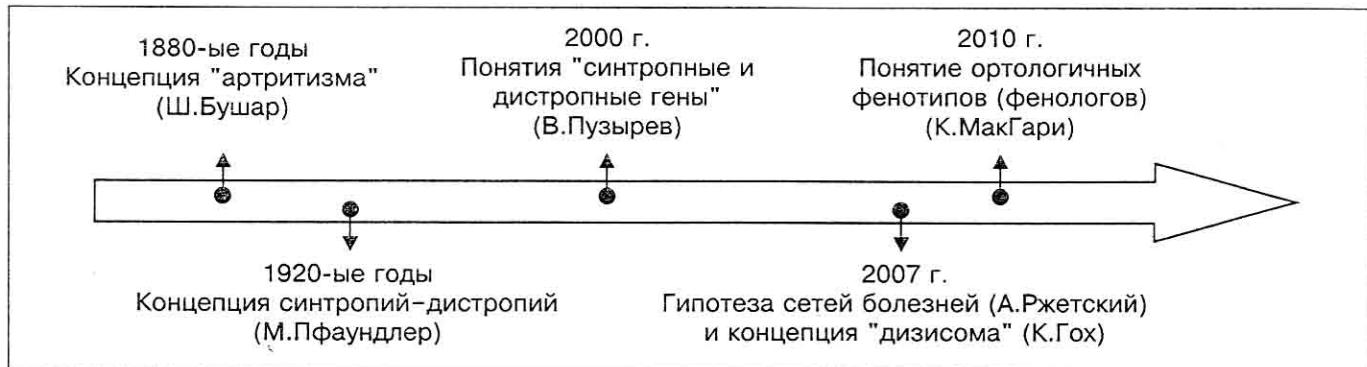


Рис. 1. Этапы изучения феномо-геномных отношений в патогенетике МФЗ.

ревматизм) имеют и другие болезни: диабет, ожирение, камни желчных и мочевых путей, ранний атеросклероз [22]. Эти заболевания, казалось бы, имеющие между собой мало общего, встречаются в различных комбинациях или последовательно как у одного и того же индивидуума, так и среди членов одной семьи. Предполагалось, что в основе таких сочетаний лежат расстройства обмена веществ (брадитрофия), а в отношении их этиологии подчеркивалась в первую очередь роль наследственности. Позднее, в 70-е годы XX века эта концепция была оценена как "имеющая только исторический интерес" [22]. Однако сегодня этот феномен стал снова предметом исследования, но уже с позиций конкретных данных по геномному исследованию сочетаний болезней [23, 24].

В 1920-е годы, опираясь на информацию из 30 тыс. историй болезней, немецкий педиатр М. Пфаундер предложил "взаимную склонность, притяжение" (attraction) двух болезней называть синтропией, а "взаимное отталкивание" (repulsion) — дистропией [25]. Для этой категории неслучайных сочетаний болезней в отличие от случайных сочетаний (ассоциации, "соседство болезней") предлагаются общие механизмы их развития, очевидные из их названий: "сумма болезней гомеостаза" [26], "болезни адаптации" [27], "болезни сердечно-сосудистого континуума" (ССК) [28], "метаболический синдром" [29] и др. Примерами дистропических заболеваний служат туберкулез легких и бронхиальная астма (БА), туберкулез легких и митральный стеноз, лимфопролиферативные и миелопролиферативные процессы и др. [30–32]. По мере развития и включаемости геномных подходов в анализ феномена полипатии накапливаются данные о наличии общих генов, которые вовлечены в синтропную конкретную группу заболеваний. Такие гены названы синтропными. Более строго, синтропные гены есть набор функционально взаимодействующих корегулируемых генов, локализованных во всем пространстве генома человека, вовлеченных в общий для данной синтропии биохимический и физиологический путь [31]. В случае, когда регуляторные связи приводят к взаимоисключению на клиническом уровне (дистропии), такие гены названы дистропными в отношении соответствующих фенотипов.

Сходная концепция взаимосвязанной сети генов и заболеваний была недавно высказана и протестирована в исследовании А. Rzhetsky и соавт. [33]. Они проанализировали 1,5 млн историй болезни со 161 заболеванием и предложили подход, позволивший оценить величину генетического перекрывания между этими заболеваниями. Основываясь на полученных результатах, авторы заключили, что "фенотипы заболеваний образуют в высшей степени связную сеть сильных парных корреляций", и предположили, что это можно немедленно использовать в ходе исследований, связанных с генетическим картированием, включающих множество на первый взгляд не связанных фенотипов.

Другой метод был предложен К. Goh и соавт. [34], которые смоделировали корреляционную сеть генетически связанных заболеваний, имеющих общие "причинные" гены. В этой работе представлена глобальная сеть взаимодействия между генами и заболеваниями, основанная на данных генетических ассоциаций 1248 болезней и 1777 генов, и предложен термин "дизисом" для ее обозначения. Внутри этой сети можно выделить функциональные модули, блоки генов, специфические для разнородных заболеваний. Сеть была основана главным образом на анализе баз данных по моногенным болезням. Однако подобные исследования представляются перспективными и для МФЗ [35].

Наконец, недавняя работа К. McGary и соавт., предложившая новый метод, который количественно и систематически позволяет идентифицировать неочевидную эквивалентность (паритет) между фенотипами у различных видов, основываясь на перекрывании наборов ортологических генов у человека, мыши, дрожжей, червя и растений [36].

Суть метода заключается в следующем. Ортологи, два гена, дивергировавшие от общего предка (от одного предкового гена), детерминируют в настоящее время один и тот же признак у двух и большего числа современных видов. Межвидовые фенотипы, которые детерминируются ортологическими генами, названы ортологическими фенотипами или фенологами. Фенологи проявляют поразительную эволюционную сохранность ("законсервированность") геновых сетей, их детерминирующих. Если доказано, что перекрывание ортологов у двух видов статистически значимо, то среди такой группы ортологов у двух сравниваемых организмов могут быть

Таблица 1

Примеры из более чем 6200 фенологов, идентифицированных при сопоставлении болезней человека (Hs) и мутантных фенотипов у мыши (Mm), дрожжей (Sc), *Caenorhabditis elegans* (Ce) и *Arabidopsis thaliana* (At)

Вид 1	Фенотип 1	Вид 2	Фенотип 2	<i>n</i> 1	<i>n</i> 2	<i>k</i>	<i>p</i>
Hs	X-сцепленная кондуктивная слепота	Mm	Движение животного по кругу	47	50	12	$2 \cdot 10^{-20}$
Hs	Синдром Барде—Бидля	Mm	Отсутствие хвоста сперматозоида	11	5	4	$8 \cdot 10^{-13}$
Hs	Синдром Зелльвегера	Sc	Редуцированное число пероксисом	8	6	4	$1 \cdot 10^{-9}$
Hs	Предрасположенность к аутизму	Mm	Аномальное социальное поведение	5	16	3	$1 \cdot 10^{-8}$
Hs	Синдром Рефсума	At	Дефектный импорт белков в пероксисомный матрикс	4	5	2	$1 \cdot 10^{-5}$
Hs	Умственная отсталость	At	Дефекты развития семядоли	13	5	2	$1 \cdot 10^{-4}$
Hs	Гемолитическая анемия	Sc	Чувствительность к гидроксимочевине	11	23	3	$2 \cdot 10^{-4}$
Hs	Амиотрофический латеральный склероз	Sc	Повышенная устойчивость к вортманнину	2	34	2	$2 \cdot 10^{-4}$

Примечание. *n*1 — число ортологов у вида 1 с фенотипом 1; *n*2 — число ортологов у вида 2 с фенотипом 2; *k* — число перекрывающихся ортологов у двух видов.

гены, составляющие генетическую основу сходных признаков, или это может предсказывать даже абсолютно новые генофенотипические ассоциации. Примеры фенологов, идентифицированных при сопоставлении болезней человека и мутантных фенотипов модельных организмов, приведены в табл. 1.

Авторы предполагают дрожжевую модель для дефектовangiогенеза, "червяковую" — для рака груди, мышнюю — для аутизма, растительную — для дефекта развития нервного валика, ассоциированного с синдромом Ваарденбурга. Таким образом, ортологичный фенотип (фенолог) предсказывает уникальные гены, ассоциированные с болезнями. По сути, это путь радикального увеличения числа генофенотипических ассоциаций на ландшафте заболеваний как у человека, так и у модельных организмов.

Геном и патогенетика МФЗ

Среди трех перспективных задач в исследовании генетических основ патологии первая заключается в документировании разнообразия мутаций и полиморфных вариаций в народонаселении всего мира; две другие — это идентификация эффектов генов-модификаторов в отношении возраста начала и тяжести течения болезни и оценка влияния различных мутаций на риск заболевания и выбор оптимальной терапии. Ни одна из этих задач в отношении широко распространенных болезней много-

факторной природы до конца не решена. Казалось, что первая из них близка к завершению, особенно в отношении одного из вариантов генетической изменчивости — однонуклеотидному полиморфизму (SNP). Получены данные по огромному числу этносов, народов и народностей. Однако SNP не исчерпывает все генетическое ДНК-разнообразие: в анализ структуры подверженности к МФЗ включаются новые типы геномной изменчивости. Другая задача — идентификация эффектов SNP и их влияния на риск заболевания — решалась с использованием полногеномного ассоциативного исследования (GWAS — genome-wide association study).

Полногеномные ассоциативные исследования

Прошло 6 лет с тех пор, как первое GWAS, в котором использовали коммерческий генотипирующий чип, исследовавший 100 тыс. SNP по всему геному, идентифицировало распространенный рисковый аллель (фактор комплемента CFH) с большим эффектом (отношение шансов — OR для аллеля — 4,6, а для гомозиготного фенотипа — 7,4) для старческой дегенерации сетчатки в небольшой выборке (96 больных и 50 лиц контрольной группы) [37]. К настоящему времени опубликовано более 700 GWAS, в которых сообщается об ассоциациях более чем 2000 SNP или генетических локусов для 90 МФЗ. Среди них едва ли не самое крупное касается БА — "GABRIEL" [38]. Результаты геном-

Таблица 2

Однонуклеотидные полиморфизмы (SNP), ассоциированные с БА (возраст начала до 16 лет) и АР

Фенотип	Хромосома	Ген	ОНП	Позиция ОНП от начала хромосомы, п. о.	Аллели		Отношение шансов (95% ДИ)*	Достигнутый уровень значимости (<i>p</i>)
					референсный	альтернативный		
БА	20q13.12	<i>YWHAB</i>	rs2425656	42939661	G	A	0,32 (0,20—0,50)*	$1,99 \cdot 10^{-7}$
	1q32.1	<i>PPP1R12B</i>	rs3817222	200731383	C	T	2,62 (1,80—3,83)	$2,18 \cdot 10^{-7}$
	1q32.1	<i>PPP1R12B</i>	rs12734001	200657537	C	T	2,53 (1,75—3,64)	$2,79 \cdot 10^{-7}$
Аллергический ринит	2q36.1	<i>KCNE4</i>	rs1597167	223752494	A	G	2,64 (1,77—3,94)	$3,69 \cdot 10^{-7}$

Примечание. * — указано для альтернативного аллеля в отношении риска заболевания; ДИ — доверительный интервал.

Таблица 3

Распространенные аллеи с большим эффектом, обнаруженные в GWAS (по Ch. S. Ku, 2010 [41])

Болезнь	Название гена	rs	OR	OMIM	Регион
Старческая дегенерация сетчатки	<i>CFH</i>	380390-C	4,60	134370	1q31
Эксфолиативная глаукома	<i>LOXL1</i>	382942-G	20,10	153456	15q24.1
Болезнь Крона	<i>IL23R</i>	10889677	2,13	607562	1p31.3
Рак яичка	<i>KILTG</i>	3782179 4474514	3,08 3,07	184745	12q22

ного анализа ассоциаций для аллергических заболеваний в популяции русских жителей Западной Сибири, проведенного в рамках этого исследования, были представлены недавно [39]. Конечная (скорректированная) выборка в исследовании составила 686 человек, и было проанализировано 583 563 SNP-маркера.

Установлена ассоциация детской формы БА с тремя SNP, а аллергического ринита (AP) — с одним маркером (табл. 2). Гены, расположенные в данных регионах — *YWHAB* и *PPP1R12B* для астмы и *KCNE4* для AP, являются новыми генами-кандидатами для этих заболеваний. Кроме того, в данной выборке в отношении некоторых аллергических заболеваний отмечено "перекрывание" генов, т. е. SNP, маркирующие гены *ACPL2* (3q23), *BAT1* (6p21.33), *MAG12* (7q21.11), проявили тенденцию к ассоциации с несколькими фенотипами: детской БА, AP, атопической сенсибилизацией и аллергическим дерматитом. По нашей терминологии эти гены можно отнести к синтропным генам.

Обозначим три итоговых момента GWAS, очевидных из их короткой истории. Во-первых, следует констатировать, что GWAS хорошо зарекомендовали себя в идентификации новых генетических локусов для многих заболеваний. Но особенно важно то, что больше всего идентифицированных генов и генетических локусов было из числа тех, для которых не предполагалось наличие ассоциаций, т. е. полученные результаты обеспечивают новое понимание биохимических и физиологических путей, соучаствующих в патогенезе МФЗ. Например, обнаружены 3 новых гена, которые связаны с болезнью Крона: *IL23R*, *ATG16L1* и *IRGM* [40]. Среди них главная роль отводится *IL23R* и биохимическому пути, лежащему в основе патофизиологии этого хронического воспалительного заболевания. Другой пример — локус 9p21, ассоциирующийся одновременно с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом 2-го типа, ожирением, аневризмой брюшной аорты и внутричерепной аневризмой. В блоке неравновесия по сцеплению в этом локусе находятся 2 гена-кандидата — *CDKN2A* и *CDKN2B*, относящиеся к генам регуляции клеточного цикла [41]. Этот путь патогенеза — известный в канцерогенезе, но новый в атерогенезе.

Во-вторых, необходимо констатировать поразительную редкость распространенности рисковых аллелей с большим эффектом, превышающим 2,0 по критерию OR. До настоящего времени известно только небольшое число болезней, для которых GWAS обнаружили достаточно большой эффект (табл. 3).

Наконец, лишь небольшое количество рисковых аллелей представляет собой несинонимичные SNP в экзонах, которые могут изменять структуру и функцию белка. Большинство же SNP расположено в интранах, межгенных регионах или регионах, свободных от генов. Некоторые из них являются лишь суррогатными маркерами, которые "месят" функциональные варианты. Но такие SNP могут быть и функциональными, так как их локализация может совпадать с некоторыми регуляторными элементами, которые уже известны, например энхансерами, инсуляторами, сайтами связывания транскрипционных факторов и последовательностями, кодирующими микроРНК. Так, ассоциация SNP rs6983269, расположенного в локусе 8q24, с раком прямой кишки и предстательной железы была "тайной" с момента ее открытия, потому что рисковый аллель находится в межгенном промежутке, локализованном на расстоянии более 300 кб от ближайшего аннотированного гена (ген *MYC*). Но недавно было показано, что область, содержащая рисковый аллель, является транскрипционным энхансером, который взаимодействует сprotoонкогеном *MYC* [42, 43]. Это открывает новые области исследования патогенеза заболеваний, а также представляет новые доказательства биологической и функциональной роли генетических вариантов в некодирующих регионах.

"Недостающая наследуемость" и стратегии поиска основных причин МФЗ

Генетические ассоциативные исследования МФЗ, их метаанализ и сопоставление результатов исследований у человека с результатами экспериментальных работ показывают, что эффект подавляющего большинства SNP как наиболее активно изучаемого полиморфизма небольшой, а общая доля их в структуре наследственного компонента предрасположенности к МФЗ не превышает 10—12%. Эти два обстоятельства, которые "охлаждают" наши оптимистические клинические ожидания, привели к формулировке проблемы "недостающей наследуемости" ("missing heritability"). Где искать эту "недостающую наследуемость"? В двух недавних публикациях (одна из них — комментарий к данной проблеме семи ведущих генетиков [44], другая — обстоятельный обзор [45]) авторы обсуждают направления поиска и приводят первые, пока немногочисленные результаты исследований.

Во-первых, наряду с гипотезой CV/CD (common variant/common disease), по которой генетическую основу частых заболеваний составляют частые генетические варианты, предполагается важная роль

Таблица 4

Зависимость аналитических подходов от распространенности генетических вариантов генов подверженности МФЗ
(Cirulli, Golstein, 2010 [45])

Тип класса	Частота миорного аллеля	Использование для анализа
Очень распространен- ный	Между 5—50%	Подлежит ассоциативному анализу с использованием текущих методов ассоциаций полногеномного анализа
Незначительно рас- пространенный	Между 1—5%	Подлежит ассоциативному анализу с использованием вариантов, каталогизированных в проекте "1000 геномов"
Редкий (но не час- тный)	Менее чем 1%, но все еще полиморфный в одной популяции чело- века или более	Подлежит ресеквенированию при крайних значениях фенотипов, а также исследованию косегрегации в семьях
Частный	Ограничен пробандами и близкими родственниками	Трудно анализировать, кроме как через косегрегацию в семьях. Поскольку доказательства скрепления (по определению) будут скромными, открытие будет ограничено самыми распознаваемыми вариантами

редких SNP, малодоступных для GWAS. Их влияния на риск МФЗ предполагаются более значительными, чем частых полиморфизмов генов. Однако это предположение потребует доказательства с применением новых технологий (полногеномное секвенирование) и известных аналитических подходов для mendелевских признаков в семейных исследованиях и исследовании крайних значений признаков (табл. 4). С доказательством значения редких вариантов генов в структуре предрасположенности к МФЗ можно предполагать, что причины mendелевских и распространенных болезней могут быть более сходными, чем предполагалось ранее, и это дает перспективу будущим исследованиям.

Во-вторых, присутствует иная, "не-SNP", генетическая вариабельность — вариации числа копий генов (CNV — copy-number variants). Предполагается, что 8% в общей популяции являются носителями крупных (более 500 кб) делеций или дупликаций, аллельная частота которых составляет около 0,05%. Эти варианты находятся под сильным давлением отбора, влияют на транскрипцию и вносят вклад в имеющееся многообразие болезней. Такой геномный баланс (крупные CNV) могут затрагивать многие гены и сигнальные пути у отдельного индивида. Например, показано, что такие CNV влияют на риск шизофрении существенно больше, чем распространенные SNP, связанные с болезнью: три редкие делеции имели OR 2,7, 11,5 и 14,8, в то время как 13% SNP имели OR > 2 и 1% — OR > 10. Точная идентификация многокопийных вариантов (CNV) и инверсий затруднена из-за отсутствия надежных методов, но уже известно, что такая генетическая вариабельность богата представлена в генах, регулирующих детоксикацию лекарств, иммунитет и взаимодействие с факторами среды.

В-третьих, исследования генетики МФЗ практически не учитывают эффекты родительского происхождения уже известных вариантов генов предрасположенности, а также трансгенерационные генетические эффекты. Показано, что некоторые варианты подверженности злокачественным новообразованиям и сахарному диабету 2-го типа (СД2) вносят вклад в риск развития заболевания только тогда, когда наследовались от определенного родителя, и вариант обнаруживался, когда он либо увеличивал, либо снижал риск СД2 в зависи-

мости от родительского происхождения. При СД2 около 13—14% наследуемости, связанной с известными вариантами, может зависеть от эффекта родительского происхождения. Исследования по трансгенерационным эффектам в отношении сложных признаков, в том числе МФЗ, привлекают тем, что в этих случаях генотип индивидов в предыдущих поколениях лучше предсказывает фенотип, чем собственный генотип человека. Пока лучшие доказательства трансгенерационных генетических эффектов получены на мышах и показаны в отношении пигментации, эмбриогенеза, роста, поведения, особенностей метаболизма. Оказалось, что эти эффекты являются частыми и обычно также сильны, как при традиционном наследовании. Для человека эти эффекты нелегко обнаружить, так как они не выявляются при традиционных ассоциациях: генотип — фенотип, включая использование полногеномных исследований.

В основе этих двух эффектов лежит эпигенетическая наследственность, молекулярными механизмами которой служат метилирование ДНК и модификация гистонов. Однако предполагаются и другие возможности: комбинации малых РНК; РНК-связывающие белки, участвующие в "редактировании РНК"; доступность микроРНК к мРНК-мишеням и др.

Эпигенетика и онтогенез МФЗ

Значение эпигенетической наследственности и изменчивости в возникновении и развитии широко распространенных заболеваний давно ожидалось и оценивалось [46], однако только в отношении опухолевых заболеваний к настоящему времени накоплены строгие доказательства ковариации между ними и метилированными регионами ДНК [47, 48]. Предложена концептуальная модель участия эпигенома в развитии болезней сердечно-сосудистой системы [49], которая вполне приемлема в отношении многих других болезней многофакторной природы (рис. 2). Становится очевидным, что наряду с генетической изменчивостью определенный вклад в формирование патологического фенотипа может вносить и эпигенетическая вариабельность генома. В то же время количественная оценка этого вклада пока весьма затруднительна. С одной стороны, это может быть связано с существованием строго детерминированных циклов эпигенетиче-

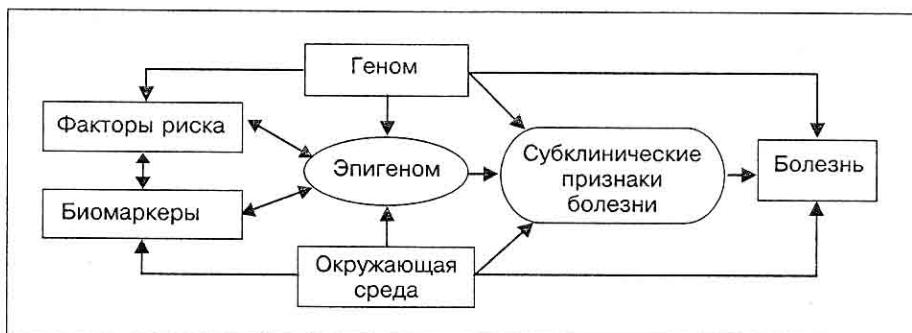


Рис. 2. Концептуальная модель участия эпигенома в развитии болезни многофакторной природы.

ского репрограммирования генома в онтогенезе, обусловливающих элиминацию накопленных в предыдущем поколении эпигенетических изменений. С другой стороны, степень нормальной эпигенетической вариабельности соматических клеток и тканей в течение жизни также пока остается фактически не определенной. На примере эпигенетических явлений инактивации X-хромосомы и геномного импринтинга у мышей было показано, что в ходе онтогенеза в нормальных тканях происходит потеря эпигенетического контроля супрессии генов с частотой, на один–два порядка превышающей частоту соматических мутаций ДНК [50]. Эти данные позволяют высказать предположение, что вклад эпигенетической изменчивости, затрагивающей активность генов, в формирование патологического фенотипа может оказаться заметно более высоким, чем роль структурных вариаций генома.

Лишь недавно появилась принципиальная возможность крупномасштабного измерения эпигенетической информации и ее вариабельности в ходе онтогенеза с использованием микрочиповых технологий, одновременно анализирующих статус метилирования отдельных CpG-сайтов большого числа генов. Появление и развитие таких подходов были расценены как революция в технологии анализа метилирования ДНК и эпигенетической биоинформатики в последние 10 лет [51]. В одном из недавних исследований [7] при анализе около 4,5 млн CpG-сайтов впервые удалось измерить степень эпигенетической вариабельности генома у 74 индивидов в возрасте 69–96 лет на протяжении 11-летнего периода наблюдений. В ходе исследования была обнаружена чрезвычайно высокая межиндивидуальная вариабельность по уровню мети-

лирования ДНК в 227 регионах, названных авторами "вариабельно метилированными регионами" (variably methylated regions — VMR). Интересно, что эти регионы оказались локализованными в пределах генов, контролирующих процессы развития и морфогенеза, включая гены из всех четырех гомеобоксных кластеров (табл. 5). Вклад (OR) метилированных генов соответствующих регионов варьировал от 3,63 до 43,31, что заметно выше, чем это наблюдается для структурных вариантов генов. Такая неслучайная ассоциация вариабельно метилированных регионов поддерживает гипотезу авторов исследования, что эпигенетическая изменчивость генов, вовлеченные в процессы развития, обеспечивает наилучшую адаптацию организма к изменяющимся условиям среды.

Интересно, что более половины вариабельно метилированных сайтов (119 из 227 — 52%) сохранили уровень своего метилирования на протяжении 11-летнего периода наблюдений. Это свидетельствует в пользу предположения о том, что некоторые структурно-функциональные характеристики эпигенома вполне могут являться генетически детерминированными, а раз так, то они могут рассматриваться как своего рода персонализированные эпигенетические профили. Соответственно встает вопрос о том, в какой степени такие профили могут выступать предикторами развития мультифакториального заболевания. Для поиска ответа на этот вопрос была исследована корреляция уровня метилирования VMR с таким легко измеряемым фенотипом, как индекс массы тела, вовлеченный в формирование многих мультифакториальных патологий. В результате было выявлено 13 сайтов, локализованных вблизи генов, рассматриваемых в качестве кандидатных для развития ожирения и сахарного диабета. В 4 VMR уровень метилирования однозначно и с сопоставимой степенью связи коррелировал с индексом массы тела в двух различных возрастных точках. Как оказалось, эти 4 сайта были локализованы вблизи генов *PM20D1*, *MMP9*, *PRKG1* и *RFC5*. Гены металлопептидаз и матрикса металлопротеиназ (*MMP9* и *PM20D1*) участвуют в регуляции функционирования адипоцитов у человека. Ген *PRKG1* играет важную роль

Таблица 5

Функциональные категории генов с высокой межиндивидуальной вариабельностью по уровню метилирования CpG-сайтов

Функциональная категория, согласно базе данных Gene Ontology	Гены	Отношение шансов (OR)	p
Формирование переднезаднего паттерна	HOXA5, HOXB6, HOXD8, HOX10, HOXA1	7,04	0,0011
Сегментация бластодермы	HOXB6, HOXD8	43,31	0,0019
Детерминация переднезадней оси эмбриона	HOXB6, HOXD8	43,31	0,0019
Распознавание нейронов	FOGX1, NTM	17,31	0,0082
Процессы спецификации паттернов	HOXA5, FOXG1, LEF1, HOXC10, MYF6, HOXA1	3,63	0,0086
Развитие плаценты	ESX1, LEF1, CDX4	7,47	0,0096
Интраэпителиальный транспорт в аппарате Гольджи	COPZ1, GABARAPL2	15,74	0,0096

Таблица 6

Дифференциально метилированные CpG-сайты в атеросклеротических бляшках аорты и сонной артерии

Ген	CpG-сайт*	β , сонная артерия	β , аорта	Сонная артерия vs. аорта		Продукт гена
				diff score	$\Delta\beta$	
<i>H19</i>	cg15886040	0,66	0,02	374,34	0,64	H19, некодирующая РНК на хромосоме 11
<i>TBX1</i>	cg03402455	0,54	0,14	102,21	0,40	Белок TBX1, изоформа A
<i>HOXA11</i>	cg17466857	0,06	0,71	-371,33	-0,65	Гомеобоксный белок A11
	cg08479590	0,13	0,53	-102,16	-0,40	
<i>HOXA5</i>	cg05640017	0,13	0,66	-206,87	-0,53	Гомеобоксный белок A5
<i>KRAS</i>	cg26129757	0,03	0,51	-181,51	-0,48	Белок с-K-ras2
<i>MAP3K1</i>	cg00468724	0,01	0,38	-116,91	-0,37	Митогенактивированный белок киназы 1
<i>AXIN1</i>	cg24498552	0,31	0,84	-206,98	-0,53	Аксин 1
<i>AATK</i>	cg02979355	0,99	0,57	374,34	0,42	Алоптозассоциированная тирозинкиназа
<i>GSTM1</i>	cg17452244	0,83	0,42	109,49	0,41	Глутатион-S-трансфераза M1, изоформа 2
<i>STK23</i>	cg02910024	0,63	0,28	72,45	0,35	Серин/треонинкиназа 23

Приложение. β — уровень метилирования CpG-сайта; diff score — достоверность различий в уровне метилирования CpG-сайта; $\Delta\beta$ — разность в уровнях метилирования между CpG-сайтом аорты и сонной артерии; * — локализация CpG-сайта, согласно аннотации производителя микрочипа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GPL9183>.

в характере усвоения пищи и энергетическом балансе организма, а также детерминирует особенности пищевого поведения у мышей. Ген *RFC5* кодирует одну из субединиц белкового комплекса, обеспечивающего ДНК-зависимую АТФазную активность. Дисфункция данного гена приводит к дефектам репарации ДНК и может иметь отношение к формированию хорошо известных, но пока плохо объясненных диабетических осложнений, связанных с повреждениями ДНК. Таким образом, подобные исследования наглядно убеждают в том, что персонализированные эпигеномные профили вполне могут выступать информативными маркерами риска МФЗ.

Известно, что для различных органов или тканей фиксируется регионспецифический статус метилирования ДНК. В продолжение наших давних работ по генетике атеросклероза и его клинических проявлений нами изучен профиль метилирования ДНК в области атеросклеротических бляшек человека и представлены предварительные результаты [52]. Проведен количественный анализ уровня метилирования 1505 CpG-сайтов 807 генов в образцах атеросклеротических бляшек аорты и сонной артерии с использованием микрочипа на платформе GoldenGate Methylation Cancer Panel I ("Illumina", США). Установлено дифференциальное метилирование 103 (7%) CpG-сайтов 90 (11%) генов. В соответствии со строгими критериями различий по уровню метилирования ($\Delta\beta > 34\%$; $p < 0,00001$) дифференциальное метилирование установлено для 11 CpG-сайтов 10 генов (табл. 6). В тканях аорты по сравнению с сонной артерией регистрировалось гипометилирование CpG-сайтов генов *H19* и *TBX1*, а для генов гомеобоксных белков (*HOXA11* и *HOXA5*), белка с-K-ras2 (*KRAS*) и митогенактивированного белка киназ (*MAP3K1*), напротив, было отмечено гиперметилирование. По менее строгим критериям показано различие еще по 10 генам (*ICAM1*, *GSTM1*, *IGFBP1*, *POMC*, *APOA1*, *ILRN*, *INS*, *LTA*, *MMP3*, *THBS2*), которые вовлечены в патогенез нескольких заболеваний (коронарная болезнь, артериальная гипертензия, ожирение), от-

носимых к синдрому — болезням сердечно-сосудистого континуума.

Таким образом, в патогенетике МФЗ все более активно исследуются не только унаследованные гены предрасположения, но и соматический мутагенез и эпимутации, приобретенные в ходе индивидуального развития. Этот аспект патогенетики МФЗ назван "онтогенезом болезни" (disease ontogeny), и высказана гипотеза о том, что судьба возникающих мутаций (и эпимутаций), их пенетрантность определяются отбором, идущим вследствие многообразных изменений в соответствующих тканях [8].

Коморбидность (синдром) и геномика прекондиционирования

Нами была высказана гипотеза о том, что сочетания нескольких болезней у человека, особенно на начальных этапах развития, неслучайны потому, что носят адаптивный (протективный, саногенетический) характер, а одним из механизмов, способствующих их формированию, поддерживающих, в частности, такую синдрому, как болезни ССК, является феномен ишемического прекондиционирования [53].

Суть его заключается в том, что практически любой стимул, способный причинить повреждение, присутствующий в организме в дозе, близкой к порогу этого повреждения, но не достигающий его, способен защитить орган (ткань) от последующих действий повреждающего стимула [54]. В отношении такого повреждающего стимула, как ишемия органа (ткани), этот феномен получил название "ишемического прекондиционирования", или "ишемической толерантности". Показано, что метаболическая адаптация миокарда к транзиторной ишемии (прекондиционирование) представляет собой защитный механизм, который включается во время одного или нескольких коротких эпизодов сублетальной ишемии и предохраняет миокард от повреждения при повторяющихся ишемических атаках [55]. Также описано ишемическое прекондиционирование в мозге [56, 57].

Таблица 7

Синдромные гены болезней ССК

Символ гена	Продукт гена	Локализация на хромосоме	OMIM*
<i>ABCA1</i>	АТФ-связывающий кассетный переносчик 1, подсемейство А	9q22–q21	600046
<i>ACE</i>	Ангиотензин-1-конвертирующий фермент	17q23	106180
<i>ADRB2</i>	β ₂ -Адренергический receptor	5q32–q34	109690
<i>AGT</i>	Ангиотензин I	1q42–q43	106150
<i>AGTR1</i>	Рецептор ангиотензина II, тип 1	3q21–q25	106165
<i>APOA1</i>	Аполипопротеин A1	11q23	107680
<i>APOE</i>	Аполипопротеин E	19q13.2	107741
<i>CETP</i>	Белок переносчик эфиров холестерина	16q21	118470
<i>GNB3</i>	G-белок, β-субъединица 3	12p13	139130
<i>IL6</i>	Интерлейкин-6	7p21	147620
<i>LIPC</i>	Печеночная липаза	15q21–q23	151670
<i>LPL</i>	Липопротеинлипаза	8p22	609708
<i>MTHFR</i>	Метилентетрагидрофолатредуктаза	1p36.3	607093
<i>NOS3</i>	Эндотелиальная синтаза оксида азота	7q36	163729
<i>SELE</i>	Селектин E	1q23–q25	131210
<i>TNF</i>	Фактор некроза опухолей α	6p21.3	191160
<i>PPARG</i>	γ-Рецептор, активируемый пролифератором пероксисом	3p25	601478
<i>ADIPOQ</i>	Адипонектин C1Q	3q27	605441
<i>ESR1</i>	Рецептор эстрогена 1	6q25.1	133430
<i>LTA</i>	α-Лимфотоксин	6p21.3	153440
<i>SERpine 1</i>	Ингибитор плазменного активатора 1	7q21.3–q22	173360

Примечание. * — номер в каталоге Маккьюиска OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.

Развитие этой идеи просматривается в следующих направлениях, которые очевидны из обзоров [54, 57]. Во-первых, ишемическое прекондиционирование было продемонстрировано для других, кроме миокарда и мозга, органов — легких, печени, почек, скелетных мышц. Более того, доказано дистанционное прекондиционирование, под которым понимают короткий сублетальный для клеток эпизод ишемии одного органа, защищающий другие органы от последующего длительного и тяжелого эпизода ишемии. Например, ишемия конечностей индуцирует толерантность в самом органе, но также и в другом — сердце. Во-вторых, индуктором ишемической толерантности (прекондиционирования) могут быть не только ишемия, но и другие стимулы — воспаление, аноксия (гипоксия), свободнорадикальное окисление, цитокины, каспазы и др. (перекрестное прекондиционирование).

В связи с этим двумя направлениями в развитии парадигмы ишемического прекондиционирования рассмотрим одну из синдропий, "семейство" (конгломерат) болезней — болезни "ССК", которые представляют собой цепь событий, определяемых большим числом факторов риска, развивающихся по множеству физиологических и метаболических механизмов, приводящих в итоге к развитию финальных стадий заболевания сердца [28]. Авторы этой концепции называют компонентами такого континуума несколько патологических состояний: коронарную болезнь, артериальную гипертензию, инсульт, метаболический синдром, дислипидемию, ожирение и инсулиннезависимый сахарный диабет. Основываясь на данных базы HuGNet (Human Genome Epidemiology Network) [58], проведен анализ генетических ассоциаций для около 2,5 тыс. генов с указанными выше патологическими со-

стояниями, образующими синдропию ССК [31]. Общими для этих семи патологий оказался 21 ген, они были названы синдромными генами болезней ССК (табл. 7).

Как показывает анализ данных литературы, продукты некоторых из этих синдромных генов могут быть триггерами, которые индуцируют в силу перекрестного прекондиционирования ишемическую толерантность в мозге и миокарде. Это известно в отношении цитокинов TNF-α и IL-1A [59, 60]. Кроме того, появились факты, что ишемическое прекондиционирование перепрограммирует реакцию генома на ишемию. Изменяется не только количество экспрессированных генов (оно уменьшается при ишемии с прекондиционированием), но и спектр "работающих" генов — среди них при ишемии с прекондиционированием преобладают те, продукты которых участвуют в метаболизме и клеточном транспорте. Авторы этих данных предложили исследуемую ими область назвать "геномикой прекондиционирования" [61]. В этом направлении накапливаются новые данные [62, 63].

В заключение раздела заметим, что синдропии как частный случай коморбидности могут быть рассмотрены с позиций гипотезы "адаптивного компромисса": организмы всегда лишь относительно приспособлены и далеки от совершенства; оптимизация реальных систем возможна лишь как нахождение компромисса между противоречивыми требованиями оптимизации различных параметров; ни одна система не может быть оптимизирована одновременно более чем по одному параметру [6]. У определенной части (не у всех) представителей популяции благодаря сложившейся синдропии ССК человек адаптирован к условиям существования, а нередко такая синдропия в своих "мягких"

проявлениях сохраняется и у долгожителей. Исходя из метафоры (гипотезы) "адаптивного компромисса", возникают вопросы: приносят ли такие сочетания "пользу или вред"; какова тактика коррекции одновременно всех уклонений, входящих в синдропию; какова допустимая степень терапевтической активности (агgressивности)? А может быть все вредно и все полезно, но только время делает вредное вредным, а полезное полезным.

Работа выполнена при поддержке ФЦП "Научные и научно-педагогические кадры инновационной России" (гос. контракты № 02.740.11.02.84; № П-1288; № П-259) и гранта РФФИ (№ 10-04-00674а).

ЛИТЕРАТУРА

1. McKusick V. A. The anatomy of the human genome. A new-Visional basis for medicine in the 21-st century. *J. A. M. A.* 2001; 286: 2289–2295.
2. Бочков Н. П. Генетика человека и клиническая генетика. Вестн. РАМН 2001; 10: 5–8.
3. Сверлов Е. Д. Биологический редукционизм и "Медицина XXI века". *Пат. физиол.* 2010; 3: 3–23.
4. Алтухов Ю. П., Корочкин Л. И., Рычков Ю. Г. Наследственное биохимическое разнообразие в процессах эволюции и индивидуального развития. *Генетика* 1996; 32 (11): 1450–1473.
5. Гильберт С. Ф., Опиц Д. М., Раф Р. А. Новый синтез эволюционной биологии и биологии развития. *Онтогенез* 1997; 28 (5): 325–343.
6. Расницын А. П. Процесс эволюции и методология систематики. Труды Рус. энтомол. о-ва 2002; 73: 1–108.
7. Feinberg A. P., Irizarry R. A., Fradin D. et al. Personalized epigenomics signatures that are stable over time and covary with mass index. *Sci. Translat. Med.* 2010; 2 (49): 1–7.
8. Gottlieb B., Beitel L. K., Alvarado C., Trifiro M. A. Selection and mutation in the "new" genetics: an emerging hypothesis. *Hum. Genet.* 2010; 127: 491–501.
9. Cambien F. The epidemiologist, genetics and system biology. *Eur. J. Epidemiol.* 2004; 19 (3): 201–203.
10. Venter J. C. Multiple personal genomes await. *Nature* 2010; 464: 676–677.
11. Gerlai R. Phenomics: Fiction or future? *Trends Neurosci.* 2002; 25 (10): 506–509.
12. Varki A., Wills C., Perlmuter D. et al. Great ape genome project? *Science* 1998; 282 (9): 239–240.
13. Paigen K., Eppig J. T. A mouse genome project. *Mammalian Genome* 2000; 11: 715–717.
14. Freimer N., Sabatti Ch. The human genome project. *Nat. Genet.* 2003; 34: 15–21.
15. Серебровский А. С. Некоторые проблемы органической эволюции. М.: Наука; 1973.
16. Лабас Ю. А., Хлебович В. В. "Фенотипическое окно" генома и прогрессивная эволюция. В кн.: Соленоидные адаптации водных организмов. Л.: Наука; 1976. 4–25.
17. Маликов В. Г., Голенищев Ф. Н. Системная концепция формообразования и проблема вида. Труды Зоол. ин-та РАН 2009; Прил. 1: 117–140.
18. Тарантул В. З. Геном человека. М.: Изд-во КМК; 2003.
19. Голубовский М. Д. Век генетики: эволюция идей и понятий. СПб.: Борей Арт; 2000.
20. Ивашин В. Т., Минасян Г. А., Уголов А. М. Теория функциональных блоков и проблемы клинической медицины. Л.: Наука; 1990.
21. Linghu B., Delisi Ch. Phenotypic connection in surprising places. *Genome Biol.* 2010; 11 (4): 116–118.
22. Сахаров Г. П., Тареев Е. М. Артритизм. В кн.: БМЭ. М.: 1975; т. 2: 216.
23. Torkamani A., Topol E. J., Schork N. J. Pathway analysis of seven common diseases assessed by genome-wide association. *Genomics* 2008; 92: 265–272.
24. Williams F. M., Cherkas L. F., Spector T. D., MacGregor A. J. A common genetic factor underlies hypertension and other cardiovascular disorder. *BMC Cardiovasc. Disord.* 2004; 4 (1): 20.
25. Pfaundler M., von Seht L. Weiteres über Syntropie kindlicher Krankheitzzustände. *Z. Kinderheilk.* 1921; 30: 298–313.
26. Дильман В. П. Старение, климакс, рак. М.; 1968.
27. Казначеев В. П. Современные аспекты адаптации. Новосибирск: Наука; 1980.
28. Dzau V. J., Antman E. M., Black H. R. et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patients outcomes: Part I: pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation* 2006; 114: 2850–2870.
29. Reaven G. M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
30. Крылов А. А. К проблеме сочетаемости заболеваний. *Клин. мед.* 2000; 1: 56–59.
31. Пузырев В. П. Вопросы вокруг идентифицируемых генов подверженности распространенным болезням человека. В кн.: Масленников А. Б. (ред.). Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Новосибирск: Альфа Виста Н; 2009; вып. 13: 3–16.
32. Puzyrev V. P., Makeeva O. A., Freidin M. B. Syntropy, and personalized medicine. *Personalized Med.* 2010; 7 (4): 399–405.
33. Rzhetsky A., Wajngurt D., Park N., Zheng T. Probing genetic overlap among complex human phenotypes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2008; 104: 11694–11699.
34. Goh K., Cusik M. E., Valle D. et al. Human disease network. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2007; 104 (22): 88685–88690.
35. Баранов В. С. Геномика на пути к предиктивной медицине. *Acta Naturae* 2009; 3: 77–88.
36. McGary K. L., Park T. J., Woods J. O. et al. Systematic discovery of nonobvious human disease models through orthologous phenotypes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2010; 107 (14): 6544–6549.
37. Klein R. J., Zeiss C., Chew E. Y. et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science* 2005; 308: 385–389.
38. Moffar M. F., Gut I. G., Demenais F. et al. A large-scale, consortium-based genome-wide association study of asthma. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363 (13): 1211–1221.
39. Фрейдлин М. Б., Брагина Е. Ю., Федорова О. С. и др. Полигеномный анализ ассоциаций аллергических заболеваний у русских жителей Западной Сибири. *Молекул. биол.* 2011; 45 (3): 466–474.
40. Mathew C. G. New links to pathogenesis of Crohn disease provided by genome-wide association scans. *Nat. Rev. Genet.* 2008; 9: 9–14.
41. Ku Ch. S., Loy Y., Pawitan Y., Chia K. S. The pursuit of genome-wide association studies: where are we now? *J. Hum. Genet.* 2010; 55: 195–206.
42. Pomerantz M. M., Ahmadiyeh N., Jia L. et al. The 8q24 cancer risk variant rs6983267 shows long-range interaction with MYC in colorectal cancer. *Nat. Genet.* 2009; 41: 882–884.
43. Tuupanen S., Turunen M., Lehtonen R. et al. The common colorectal cancer predisposition SNP rs6983267 at chromosome 8q24 confers potential to enhanced Wnt signaling. *Nat. Genet.* 2009; 41: 885–890.
44. Eichler E. E., Flint J., Gibson G. et al. Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex disease. *Nat. Rev. Genet.* 2010; 11: 446–450.
45. Cirulli E. T., Goldstein D. B. Uncovering the roles of rare variants in common diseases through whole-genome sequencing. *Nat. Rev. Genet.* 2010; 11: 415–426.
46. Bjornsson H. T., Fallin M. D., Feinberg A. P. An integrated epigenetic and genetic approach to common human disease. *Trends Genet.* 2004; 20: 350–358.
47. Esteller M. Epigenetics in cancer. *N. Engl. J. Med.* 2008; 358: 1148–1159.
48. Залетаев Д. В., Немцова М. В., Бочков Н. П. Метилирование ДНК как этиологический фактор канцерогенеза. Вестн. РАМН 2002; 4: 6–11.
49. Baccarelli A., Rienstra M., Benjamin E. J. Cardiovascular epigenetics. Basic concepts and results from animal and human studies. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2010; 3 (3): 567–573.
50. Bennett-Baker P. E., Wilkowsky J., Burke D. T. Age-associated activation of epigenetically repressed genes in the mouse. *Genetics* 2003; 165: 2055–2062.
51. Laird P. W. Principles and challenges of genome-wide DNA methylation analyses. *Nat. Rev. Genet.* 2010; 11 (3): 191–203.
52. Назаренко М. С., Пузырев В. П., Лебедев И. Н. и др. Профиль метилирования ДНК в области атеросклеротических бляшек человека. *Молекул. биол.* 2011; 45 (4): 856–864.
53. Пузырев В. П., Фрейдлин М. Б. Генетический взгляд на феномен сочетанных заболеваний человека. *Acta Naturae* 2009; 3: 57–63.

54. Цейтлин А. М., Лубнин А. Ю., Зельман В. Л., Элиава Ш. Ш. Ишемическая толерантность (перекондиционирование) мозга. Анетезиол. и реаниматол. 2008; 2: 41–47.
55. Murry C. E., Jennings R. B., Reimer K. A. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemia myocardium. Circulation 1986; 74: 1124–1136.
56. Kitagawa K., Matsumoto M., Tagaya M. et al. "Ischemic tolerance" phenomenon found in the brain. Brain Res. 1990; 528: 21–24.
57. Obrenovich T. P. Molecular physiology of preconditioning-induced brain tolerance to ischemia. Physiol. Rev. 2008; 88: 211–247.
58. Yu W., Gwinn M., Glynn M. et al. A navigator of human genome epidemiology. Nat. Genet. 2008; 40: 124–125.
59. Coste S. C., Heldwein K. A., Tobar-Dupres E., Stenzel-Poore M. P. IL-1alpha and TNFalpha down-regulate CRH receptor-2 mRNA expression in the mouse heart. Endocrinology 2001; 142 (8): 3537–3545.
60. Rosenzweig H. L., Lessov N. S., Henshall D. C. et al. Endotoxin preconditioning prevents cellular inflammatory response during ischemic neuroprotection in mice. Stroke 2004; 35: 2576–2581.
61. Stenzel-Poore M. P., Stevens S. L., Simon R. P. Genomics of preconditioning. Stroke 2004; 35 (1, Suppl.): 2683–2686.
62. Ломиворотов В. В., Караськов Ф. М. Прекондиционирование в кардиохирургии. Новосибирск: Акад. изд-во "Гео"; 2010.
63. Sergeev P., da Silva R. Lucchinetti. Trigger-dependent gene expression profiles in cardiac preconditioning: evidence preconditioning. Anesthesiology 2004; 100: 474–488.

Поступила 29.03.11

В. П. Пузырев — дир. ин-та, зав. каф. медицинской генетики, д-р мед. наук, проф., акад. РАМН, засл. деят. науки РФ.