

## Синтропные гены болезней сердечно-сосудистого континуума

Пузырев В.П.

директор института, руководитель лаборатории популяционной генетики

Степанов В.А.

зам. директора по научно-исследовательской работе, руководитель лаборатории эволюционной генетики

Макеева О.А.

руководитель группы организации научных исследований и информации

ГУ Научно-исследовательский институт медицинской генетики Томского научного центра Сибирского отделения РАМН  
634050 г.Томск, Набережная р.Ушайки, 10; тел.: 8(382-2) 51-37-44; факс: 8(382-2) 51-37-44; e-mail: valery.puzrev@medgenetics.ru

В соответствии с определением синтропии как природно-видового явления, неслучайного и имеющего эволюционно-генетическую основу сочетания двух и более патологических состояний (нозологий или синдромов) у индивидуума, болезни сердечно-сосудистого континуума (ССК) – коронарная болезнь, артериальная гипертония, инсульт, метаболический синдром, дислипидемия, ожирение и сахарный диабет 2-го типа – обозначены как синтропия ССК. Совокупность функционально взаимодействующих (корегулируемых) генов всего пространства генома человека, вовлеченных в общий для данной синтропии патогенез, названа *синтропными генами (генами синтропии)*. В работе принят поиск генов, которые могли бы быть отнесены к генам синтропии ССК, в одной из наиболее полных и развивающихся геномных баз данных HuGENet. Согласно принятому критерию оценки ассоциаций «ген–болезнь», из 2110 генов, представленных в этой базе данных как имеющие отношение к указанным патологиям, 16 отнесены к генам синтропии ССК. Все они вовлечены в метаболические пути, которые являются основными в патогенезе семи болезней ССК. Отмечена недостаточность метаанализов (всего 83 для генов синтропий), представлены результаты первых полногеномных исследований ассоциаций генов и синтропных групп заболеваний.

**Ключевые слова:** синтропия, синтропные гены, болезни сердечно-сосудистого континуума, метаанализ, полногеномное исследование ассоциаций

### Введение

В 1991 г. на семинаре экспертов клиницистов и патофизиологов – специалистов в области кардиологии США было проанализировано состояние знаний о сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ). Руководители семинара Виктор Дзау и Евгений Браунвальд предложили концепцию ССК – гипотезу, в рамках которой ССЗ рассматриваются как цепь событий, вызванных многочисленными факторами риска, связанными и не связанными между собой, прогрессирующих через многочисленные физиологические метаболические пути и приводящих к развитию конечной стадии заболевания сердца (рис. 1) [20]. Было предположено, что вмешательство в любое звено цепи событий, ведущих к ССЗ, изменяет патофизиологические процессы, обеспечивая защиту сердца. Участники семинара поддержали предложенную гипотезу, обозначили область нерешенных вопросов, отметили необходимость накопления фактов по механизмам развития патологического процесса, а также по клиническим вопросам (полиморфизм проявлений, реакция на лекарственные препараты).

Спустя 15 лет на очередной научной встрече были проанализированы новые данные по проблеме и констатировано, что исходная концепция ССК, получившая дополнительные доказательства, может быть расширена включением в данный континуум еще трех патологических состояний: нарушения мозгового кровообращения, болезни периферических сосудов и болезни

почек [18, 19]. На рис. 2 отражена динамика представлений о цепи событий в развитии патологического процесса. Авторы концепции вновь подчеркивают, что составляющие континуума, приводящие к прогрессированию ССЗ, перекрываются, переплетаются, взаимодействуют в виде последовательности дискретных или tandemных событий. Именно эта решающая характеристика данного континуума подвигла нас в свое время к от-



Рис. 1. Континуум сердечно-сосудистых болезней [20]

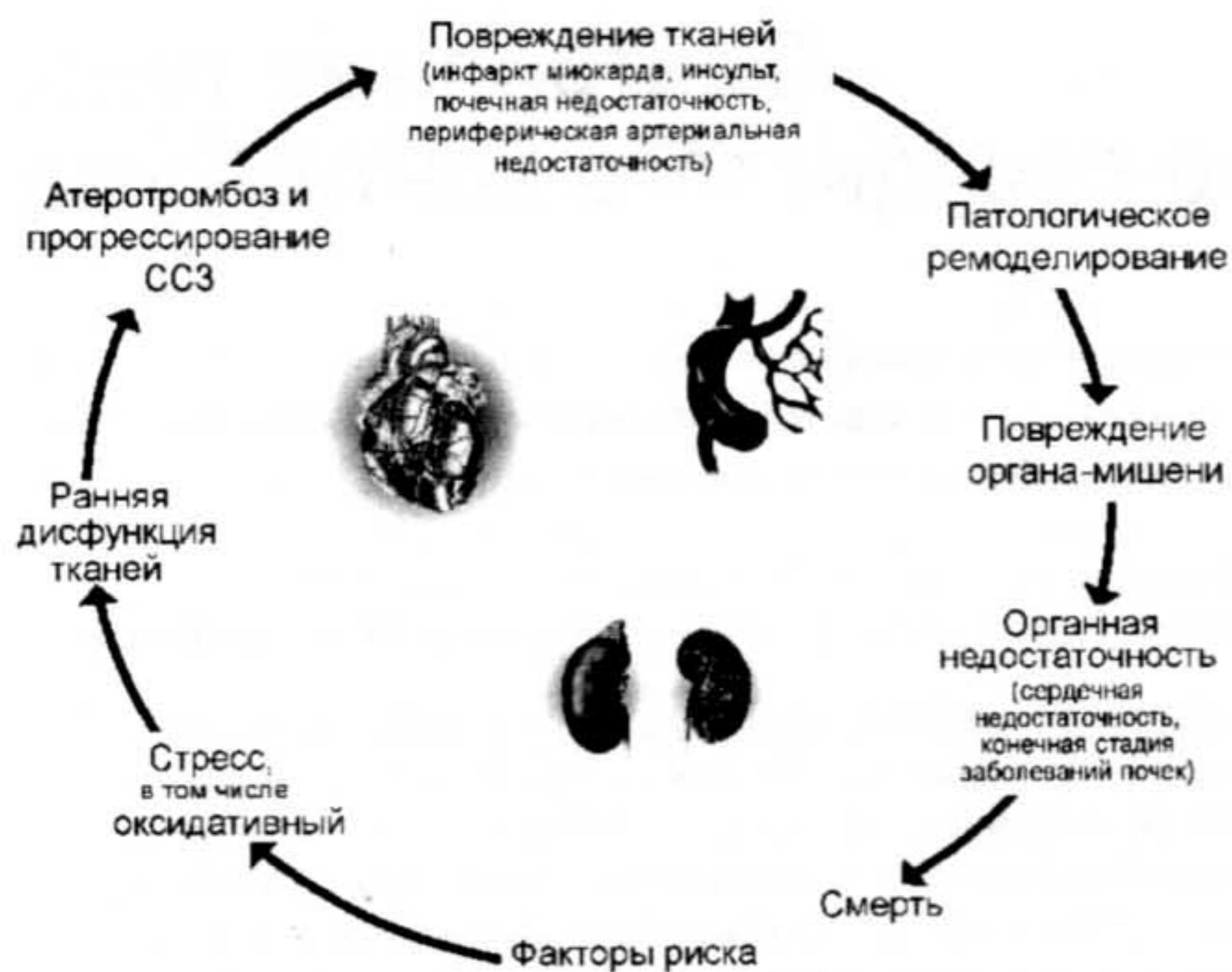


Рис. 2. Сердечно-сосудистый и почечный патофизиологический континуум [18, 19]



Рис. 3. Кумулятивная частота публикаций по исследованию генетических ассоциаций для четырех основных составляющих синдропии ССК в HuGENet

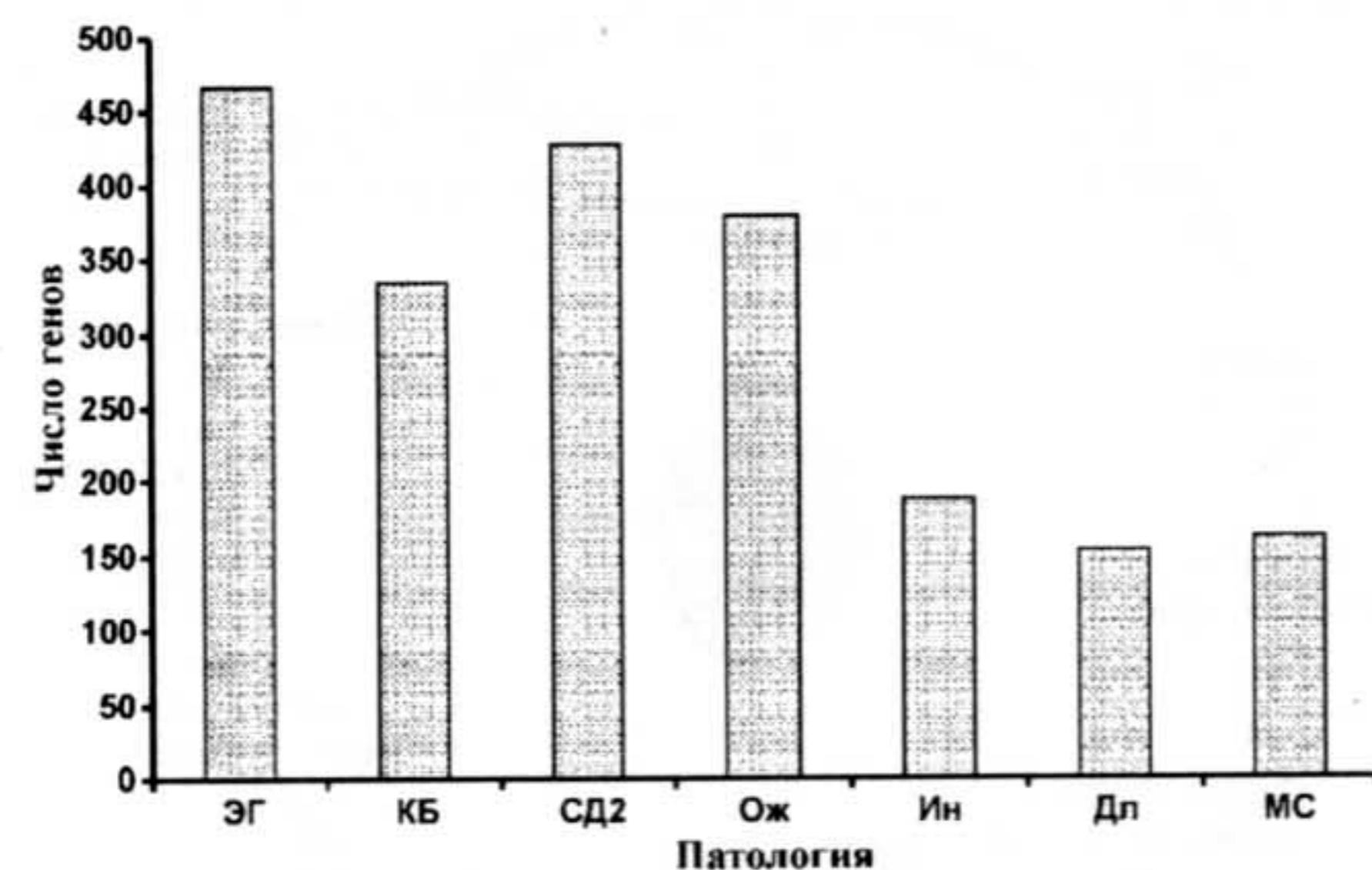


Рис. 4. Общее число исследованных генов синдропии ССК в HuGENet: ЭГ – эссенциальная гипертония; КБ – коронарная болезнь; СД2 – сахарный диабет, тип 2; Ож – ожирение; Ин – инсульт; Дл – дислипидемия; МС – метаболический синдром, Х

несению такой совокупности патологических состояний к синдропии [4, 6, 7].

По определению авторов термина, *синдропия* представляет собой сочетание двух и более патологических состояний (болезней, синдромов) у одного индивидуума [38], встречающихся у его ближайших родственников чаще, чем в популяции, а также такие патологические состояния, которые имеют общий патогенез. Содержание термина *синдропия* уточняется другими синонимичными характеристиками — конгломераты болезней, мегазоологии, семейства болезней [1]. Обсуждаются гипотезы о вовлеченности общих генов в развитие таких сочетаний болезней [3, 8, 45]. Следовательно, логично предположение, что синдропия — это природно-видовое явление, неслучайное и имеющее эволюционно-генетическую основу, а гены, составляющие наследственную основу синдропии, можно назвать *синдропными генами*, или *генами синдропии* [5]. Совокупность патологических состояний, которые составляют ССК, обозначены нами как *синдропия ССК*.

В настоящей работе предпринят поиск генов, которые могли бы быть отнесены к генам синдропии ССК, в одной из наиболее полных и развивающихся геномных баз данных HuGENet ([www.hugenavigator.net](http://www.hugenavigator.net)).

#### Материал и подходы к исследованию

Материалом для исследования послужили выборки информации из базы знаний HuGENet о генах, вовлеченных в механизмы развития семи болезней и патологических синдромов, которые являются составляющими ССК: эссенциальной гипертензии (ЭГ), коронарной болезни (КБ), сахарного диабета 2-го типа (СД2), ожирения (Ож), дислипидемии (Дл), инсульта (Ин) и метаболического синдрома (МС), в соответствии с концепцией болезней ССК [18–20].

Отметим, что база HuGENet представляет собой постоянно обновляемый и поддерживаемый международной группой исследователей ресурс о значении вариабельности генома в генетической и молекулярной эпидемиологии болезней человека. Основу базы данных составляют публикации о популяционных и эпидемиологических исследованиях, выбранных экспертами из PubMed статей о популяционных частотах генетических вариантов, ассоциациях генов и болезней, взаимодействиях «ген–ген», «ген–среда», генетическом тестировании. Для публикаций по данной проблеме отмечается постоянный рост, что иллюстрируется рис. 3 для четырех болезней, включенных в настоящее исследование. На период с 2000 по июль 2008 г. в среднем ежегодно публикуется для ЭГ, КБ, Ож, СД2 по 252, 192, 170, и 133 статьи соответственно.

На текущий момент (июль 2008 г.) в базе HuGENet в отношении включенных в исследование семи форм патологии информация о числе изученных и представленных в базе генов варьирует от 162 генов для МС до 466 — для ЭГ (рис. 4). Веб-навигатор базы данных, имеющий

2 оболочки (генопедия и фенопедия), позволяет находить информацию, отталкиваясь от названия генов (генопедия) или болезней (фенопедия). При поиске генов, изучаемых в связи с каким-либо заболеванием, навигатор базы HuGENet ранжирует найденные гены в зависимости от найденного балла, который рассчитывается по формуле:

$$\text{Балл} = \frac{H}{\Sigma H_i} + \frac{GA}{\Sigma GAI} + \frac{GWAS}{\Sigma GWAS_i} + \frac{MA}{\Sigma MA_i} + \frac{GT}{\Sigma GT_i},$$

где:

$H$  — общее число статей в базе, в которых изучался данный ген при данной болезни (один или наряду с другими);  
 $\Sigma H_i$  — общее число статей в базе, посвященных данной болезни;

$GA$  — число исследований генетических ассоциаций с участием данного гена при данной болезни ( $GASs$  — genetic association studies);

$\Sigma GAI$  — общее число исследований ассоциаций для данной болезни;

$GWAS$  — число полногеномных исследований ассоциаций с участием данного гена при данной болезни ( $GWASs$  — genomewide association studies);

$\Sigma GWAS_i$  — общее число полногеномных исследований ассоциаций для данной болезни;

$MA$  — число статей по метаанализу ( $MA$ ) ассоциаций с участием данного гена при данной болезни;

$\Sigma MA_i$  — общее число статей по  $MA$  ассоциаций при данной болезни;

$GT$  — число статей по генетическому тестированию с участием данного гена при данной болезни, в том числе работы по разработке и усовершенствованию методов генотипирования или использованию генетического мар-

кера с целью скрининга или анализа наследственной предрасположенности к заболеванию ( $GT$  — genetic test);  
 $\Sigma GT_i$  — общее число статей по генетическому тестированию при данной болезни.

Выборка генов для данной болезни ранжируется навигатором по убыванию балла. Дополнительным критерием для ранжирования (при одинаковом балле для двух или более генов) является наличие данных для моделей болезни на животных. В настоящей работе из общего массива данных  $GASs$ , представленных в HuGENet, включены лишь те гены, для которых величина балла была равна или превышала 0,01. Максимальные значения по отдельным и разным генам, ассоциированным с анализируемыми фенотипами, были: для  $Dl$  — 4,1;  $KB$  — 1,60;  $EG$  — 1,12;  $I$  — 1,02;  $MC$  — 1,01;  $OJ$  — 0,74;  $CD2$  — 0,36.

### Результаты и обсуждение

В табл. 1 приводится список 16 генов, для каждого из которых обнаружены ассоциации со всеми семью формами патологии, составляющими синдропию ССК. Конечно, число генов-кандидатов, вовлеченных в развитие каждой из «синдропных» болезней (отдельных болезней, составляющих синдропию ССК), значительно больше. Но только в отношении 16 генов в соответствии с избранными критериями ранжирования, принятыми в базе HuGENet, можно утверждать, что ими контролируются развитие и структура всей синдропии ССК. Именно этим генам дано название *синдропные гены, гены синдропии ССК*. Две особенности обращают на себя внимание.

Во-первых, большинство из этих генов изучено достаточно полно — это давно и активно исследуемые гены.

Во-вторых, они составляют наследственную основу патофизиологического континуума механизмов разви-

Общие гены синдропии «сердечно-сосудистый континуум»

Таблица 1

№ п/п	Символ гена	Продукт гена	Локализация на хромосоме	OMIM
1	ABCA1	АТФ-связывающий кассетный переносчик 1, подсемейство A	9q22-q21	600046
2	ACE	Ангиотензин 1-конвертирующий фермент	17q23	106180
3	ADRB2	$\beta_2$ -адренергический receptor	5q32-q34	109690
4	AGT	Ангиотензин 1	1q42-q43	106150
5	AGTR1	Рецептор ангиотензина 2, тип 1	3q21-q25	106165
6	APOA1	Аполипопротеин А1	11q23	107680
7	APOE	Аполипопротеин Е	19q13.2	107741
8	CETP	Белок переносчик эфиров холестерина	16q21	118470
9	GNB3	G-белок, $\beta$ -субъединица 3	12p13	139130
10	IL6	Интерлейкин 6	7p21	147620
11	LIPC	Печеночная липаза	15q21-q23	151670
12	LPL	Липопротеинлипаза	8p22	609708
13	MTHFR	Метилентетрагидрофолат-редуктаза	1p36.3	607093
14	NOS3	Эндотелиальная синтаза оксида азота	7q36	163729
15	SELE	Селектин Е	1q23-q25	131210
16	TNF	Фактор некроза опухолей $\alpha$	6p21.3	191160

тия данной группы болезней (синдром), включая дисфункции таких гомеостатических систем, как метаболизм липидов, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, симптоадреналовая система, воспаление, эндотелиальная функция.

Однако следует отметить, что GASs порой противоречивы по своим результатам, и это объясняется гетерогенностью анализируемых выборок для «случая» и «контроля» (этническая неоднородность, возрастно-половые различия), небольшой численностью выборок (« mega-исследования » появились относительно недавно), нечеткостью клинических критериев в формировании групп больных. В связи с этим предполагается, что GASs должны быть дополнены проведением MA получаемых генетических ассоциаций, а также полногеномными ассоциативными исследованиями (GWASs). Этот принцип поддерживается и в базе HuGENet: генам, фигурирующим в полногеномном или метаанализе, присваивается более высокий балл, чем генам, изученным только методом анализа ассоциаций.

### Метаанализ генов синдрома ССК

Общее число MA, проведенных в отношении 16 генов и 7 форм патологии и зафиксированных в базе HuGENet, представлено в табл. 2. Количество их варьирует, и наибольшее — для генов метилентетрагидрофолат-редуктазы (*MTHFR*) и аполипопротеина (*APOE*); их нет пока для гена селектина E (*SELE*). Наиболее изученные методом MA ассоциации — КБ, Ин, ЭГ, Ож, для которых проведено 26, 20, 17 и 12 исследований соответственно.

Из 83 MA в базе HuGENet на текущий момент имеется 13 по гену *APOE* в отношении КБ и Ин. По-видимому, недавний анализ Bennet с соавторами, охватывающий 203 исследования за период с 1970 по 2007 гг., дает окончательное доказательство значимой ассоциации генетических вариантов гена *APOE* с КБ и Дл [12]. У носителей аллеля E4 риск развития КБ на 20% выше, чем у всех остальных, а уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) увеличивается в направлении носительства E2/E2, E2/E3, E2/E4, E3/E3, E3/E4, E4/E4; обратные отношения с риском КБ складываются для ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Относительный риск (OR) развития КБ у носителей аллеля E4 составляет 1,06 при 95%-ном уровне доверительного интервала 0,99–1,13. В обзоре 500 публикаций [9] делается заключение о значимой и однозначной ассоциации *APOE* и Ин у представителей азиатских популяций (китайцы, японцы, корейцы) в сравнении с европейцами, а также Ин с другими генами — *ACE* (I/D) и *MTHFR* (C677T). Таким образом, 3 фенотипа синдрома ССК — КБ, Ин, Дл — проявляют связь с геном *APOE*, подтверждаемую MA.

В отношении другого достаточно плотно подвергнутого MA гена — *MTHFR* и, прежде всего, его полиморфного варианта C677T, с пятью фенотипами синдрома

ССК (КБ, ЭГ, Ин, СД2, Ож) ассоциация чаще подтверждается [10, 15, 28, 48, 50], чем отрицается [30]. Утверждается, что полиморфизм гена *MTHFR* является независимым фактором риска ЭГ [39].

Ассоциации полиморфизмов гена *ACE* с ССЗ исследуются давно и накоплен огромный материал. Однако MA этих отношений начал проводиться недавно: в базе HuGENet семь таких работ. В одном из MA 118 исследований подтверждена положительная ассоциативная связь *ACE* (I/D) с КБ и СД2 [51]. Однако есть MA, не подтверждающие такие отношения *ACE* и ССЗ [10, 27]. Относительно другого гена этой же ренин-ангиотензиновой системы — гена ангиотензина I (*AGT*) MA показал достоверные ассоциации полиморфизма M235T с ЭГ, КБ, Ож, Ин, и в отношении каждого из них генотип TT увеличивает риск этих патологических состояний [34, 35].

Весьма противоречивы данные MA по ассоциации гена липопротеиновой липазы (*LPL*) и ССЗ. При небольшом их числе (7 в данной базе) они касаются анализа отдельных многочисленных полиморфизмов этого гена. Но результаты одного из MA указывают на вариант Asn291Ser гена *LPL*, который ассоциирует с КБ, СД2 и Дл (гипертриглицеридемия и низкий уровень ХС в ЛПВП) [24]. Заслуживает внимания MA, впервые сообщивший о межгенном взаимодействии генов *APOE* и *LPL*: у носителей одновременно аллеля E4 гена *APOE* и аллеля X гена *LPL* (т.е. у лиц с генотипами E4/\**APOE* и S447X *LPL*) OR развития инсульта и инфаркта миокарда составляет 2,2 (p=0,01) [11].

Из генов, имеющих отношение к воспалению, в группу генов синдрома ССК вошли два: *IL6* и *TNF*. По ним в базе HuGENet 5 и 7 MA соответственно. В отношении гена *IL6* проанализированы ассоциации с СД2 и КБ. Ни в одном MA не подтверждены ассоциации, полученные в отдельных исследованиях [25, 36, 42]. Для гена *TNF* имеются MA практически для всех (кроме Дл) фенотипов, включенных в синдром ССК. Анализ 31 исследования по МС и полиморфизму G-308A гена *TNFα* показал, что у носителей аллеля -308A риск развития ожирения на 23% выше, чем в контрольной группе, у них значительно повышенны систолическое давление и уровень инсулина плазмы крови [44]. Этот же полиморфизм в отношении других болезней (КБ и Ин) показывает устойчивые ассоциации только в азиатских популяциях: у лиц с генотипом GG на 40% меньше риск инсульта, чем в контрольной группе [37].

Для остальных 16 генов и семи фенотипов имеются единичные MA (табл. 2), и их изучение данным методом представляется важным. В целом же, можно выделить несколько общих положений по GASs.

Во-первых, как отдельные (индивидуальные, первичные) GASs, так и статистический синтез количественных результатов многих, порой нескольких сотен, исследований ассоциаций болезней и полиморфизмов генов (MA) выявляют слабые, чаще в пределах OR 1,2–1,3, ассоциации. Чем меньше частота аллеля исследуемого гена в по-

пуляции, тем больший размер выборок как больных, так и контроля необходим. Мощность всех предыдущих исследований недостаточна для выявления, например, OR=1,2 при частоте аллеля 0,1 и требуются сотни тысяч индивидуумов, чтобы выявить эффект такой силы [13].

Во-вторых, обнаруживаются более сильные синергетические эффекты при тестировании взаимодействий «ген — ген». Таких исследований известно немного. Показано, что у афроамериканцев—гомозигот по аллелям Del 322-325 и Arg 329 Gly соответственно генов *ADRA2C* и *ADRB1* (ген  $\alpha$ -2C адренергического и ген  $\beta$ 1 адренергического рецепторов) относительный риск КБ составляет 10,11 (при 95%-ном доверительном интервале

2,11–48,53); для белого населения не обнаружено таких взаимоотношений [32, 43]. Colombo с соавторами показали синергетический эффект генов системы эндотелинов *EDN1 Asn Asn* и *EDRATT* — у гомозигот по этим аллелям данных генов OR составлял 8,6 (95%-ный доверительный интервал 1,5–48,1) в отношении развития сердечной недостаточности [17].

В-третьих, МА как статистический синтез количественных результатов нескольких исследований, посвященных одному и тому же вопросу, осуществляется в соответствии со стандартными требованиями к нему [33], редко приводит к единодушному мнению об анализируемых ассоциациях генетических маркеров с болезнями и

Таблица 2

## Метаанализ генетических ассоциаций с синдропией ССК, по данным HuGENet

Символ генов	ЭГ	КБ	СД2	Ож	Дл	МС	Ин	Всего
<i>ABCA1</i>	—	2	—	—	—	—	—	2
<i>ACE</i>	3	3	—	1	—	—	3	10
<i>ADRB2</i>	—	—	—	1	—	—	—	1
<i>AGT</i>	4	1	—	1	—	—	1	7
<i>AGTR1</i>	—	1	—	—	—	—	—	1
<i>APOA1</i>	—	1	—	—	—	—	—	1
<i>APOE</i>	—	5	—	—	—	—	8	13
<i>CETP</i>	—	2	—	—	—	—	—	2
<i>GNB3</i>	2	—	—	2	—	1	—	5
<i>IL6</i>	—	1	2	2	—	—	—	5
<i>LIPC</i>	—	1	—	—	—	—	—	1
<i>LPL</i>	—	3	1	1	1	—	1	7
<i>MTHFR</i>	4	5	1	2	—	—	6	18
<i>NOS3</i>	3	—	—	—	—	—	—	3
<i>SELE</i>	—	—	—	—	—	—	—	—
<i>TNF</i>	1	1	1	2	—	1	1	7
Всего	17	26	5	12	1	2	20	83

Таблица 3

## Синдропные гены сочетаний болезней, по данным GWAS (2007—2008 гг.)

Локализация на хромосоме	Символ	Продукт гена	Сочетания фенотипов	Литература
9p21.3	<i>CDKN2A/B</i>	Циклин-зависимые протеинкиназы	Сахарный диабет 2 типа Коронарная болезнь	[24, 32, 42, 47, 50]
16q12.2	<i>FTO</i>	2-оксиглутарат-зависимая окигеназа (деметилаза)	Ожирение Сахарный диабет 2 типа	[22, 42, 47, 50]
1q43	<i>RYR2</i>	Райнодиновый рецептор (тетramer RYR2 полипептидов) кальциевого канала кардиомиоцитов	Эссенциальная гипертензия Коронарная болезнь	[47]
	<i>CHRM3</i>	Мускариновый ацетилхолиновый рецептор M3		
	<i>ZP4</i>	Гликопротеин 4 блестящей оболочки яйцеклетки		
1p31.3	<i>ANGPTL3</i>	Ангиопоэтиновый-3 протеин (специфический ростовой фактор сосудистого эндотелия)	Эссенциальная гипертензия Дислипидемия	[27, 30, 48]
	<i>DOCK7</i>	Белок-дедикатор цитокинеза		
	<i>ATG4C</i>	Аутофагин 3		
	<i>PBX4</i>	Пре-бета лейкемический транскрипционный фактор		

патологическими признаками. Более того, энергичная критика в адрес МА, математически суммирующих разные исследования, воплощается в образную аналогию: «4 яблока и 5 апельсинов остаются четырьмя яблоками и пятью апельсинами, а не девятью яблоко-апельсинами» [22]. Однако МА наряду с другими методами ассоциативных исследований и проверки воспроизводимости ассоциаций остается важным инструментом в изучении генетики мультифакториальных заболеваний (МФЗ) [16].

Полногеномные исследования генетических ассоциаций (GWASs), в отличие от GAsSs, которые проверяют гипотезу о патогенетической основе возможной связи полиморфизма гена и болезни, включают в себя сканирование генома с плотным набором SNP (вплоть до 1 млн) в одном исследовании для поиска функциональных вариантов генов. GWASs — по сути, те же GAsSs, их версия, но масштабная по охвату включенности генома человека и при отсутствии сведений о функции и расположении связанных с болезнью генов на хромосомах.

В HuGNet накоплено к настоящему времени всего 176 GWASs. Из них 34 исследования (19,3%) касаются тех фенотипов, которые входят, согласно нашему определению, в структуру синдромии ССК. Нас интересовал вопрос, есть ли случаи, когда сигнал от одного и того же локуса хромосомы ассоциирует одновременно с несколькими болезнями, составляющими синдрому ССК. Их немного: эти сведения приведены в табл. 3.

### Заключение

Прогнозируется возрастание активности в изучении генетических ассоциаций в направлении как поиска связи МФЗ с генетическими вариантами отдельных генов (генов-кандидатов), так и осуществления полногеномных исследований ассоциаций [51]. Основанием для такого прогноза являются увеличение доступности картированных SNP, завершение проекта «НарМар», развитие микрочиповых технологий генотипирования и биоинформатики. Однако требуется объяснить сложившуюся ситуацию — малоуспешный поиск генетических маркеров риска возникновения и развития МФЗ в сравнении с более успешной детекцией фенотипических биомаркеров риска заболеваний, уже клинически используемых [14].

Действительно, OR большинства исследуемых аллельных вариантов генов, ассоциируемых с МФЗ, как в GAsSs, так и GWASs редко достигал значений 1,15–1,50 — чаще выявляются слабые ассоциации, клиническое применение которых оценивается как малоперспективное [14]. Однако нельзя исключить, что слабый эффект (низкие значения OR) может быть следствием гено-фенотипической гетерогенности обследуемых популяций, в которых присутствуют индивидуумы и с высокими эффектами соответствующих генов. В связи с этим положением предполагается, что подход к организации исследований, названный *сфокусированные (well focused) исследования* [13], может обеспечить обнаружение более сильных

и надежных ассоциаций аллельных вариантов генов с патологическими фенотипами, например у молодых пациентов среди лиц с явной отягощенной семейной историей или у пациентов, часто госпитализируемых. На наш взгляд, исследование общих генов определенных синдромий представляет вариант таких «сфокусированных» исследований, могущих выявить гены с сильными эффектами и ранжировать их по эффектам в отношении патофизиологического континуума.

Далее уместно подчеркнуть, что сотни ассоциаций генов с болезнями человека, для которых отмечены слабые эффекты, безусловно доказаны. Важно, что такие полиморфизмы ДНК, не являясь прямой причиной болезни, интегрируются в генные сети, в которых они могут приобретать триггерные свойства, управляя молекулярными и клеточными сетями, формируя комплексные фенотипы. Эффекты генов, вовлеченных в формирование предрасположенности к болезни, должны рассматриваться в широком биологическом контексте [40].

Наконец, следует рассмотреть перспективность рассмотрения эффектов генов в аддитивных моделях патогенетики МФЗ с позиций синергетики, исследующей существенно нелинейные процессы. Именно нелинейная динамика дает объяснение, почему малые причины могут иметь большие следствия [2]. Обнаруживаемые на популяционном уровне слабые эффекты генов у части индивидуумов могут получить резонансное усиление, стать катастрофическим событием в эстафетном распространении патологического процесса. Анализ нелинейных феноменов может быть самостоятельной областью исследований в современной медицине, ориентированной на персонифицированную диагностику и терапию.

### Список литературы

1. Лившиц А.М., Ахмеджанов М.Ю. Проблема диагноза в настоящее время // Тер. архив. — 1980. — №9. — С. 91–97.
2. Малинецкий Г.Г., Курдюмов С.П. Синергетика и прогноз. Настоящее и будущее // Новое в синергетике: взгляд в третье тысячелетие. — М.: Наука, 2002. — С. 29–81.
3. Пузырев В.П. Медико-генетическое исследование населения приполярных регионов. — Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1991. — 200 с.
4. Пузырев В.П. Состояние и перспективы геномных исследований в генетической кардиологии // Вестн. РАМН. — 2000. — №7. — С. 28–33.
5. Пузырев В.П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим // Мед. генетика. — 2003. — Т. 2, №12. — С. 498–508.
6. Пузырев В.П., Макеева О.А., Голубенко М.В. Гены синдромий и сердечно-сосудистый континуум // Вестн. ВОГиС. — 2006. — Т. 10, №3. — С. 479–491.
7. Пузырев В.П., Фрейдин М.Б., Кучер А.Н. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека. — Томск: Печатная мануфактура, 2007. — 320 с.
8. Сергеев А.С. Анализ фенотипических корреляций между качественными признаками. Сообщение I. Генетический анализ структуры связей между мультифакториальными признаками // Генетика. — 1980. — Т. 16, №9. — С. 1667–1676.

9. Ariyaratnam R., Casas J.P., Whittaker J. et al. Genetics of ischaemic stroke among persons of non-European descent: a meta-analysis of eight genes involving approximately 32,500 individuals // *PloS medicine*. — 2007. — №4. — e131.
10. Banerjee I., Gupta V., Ganesh S. Association of gene polymorphism with genetic susceptibility to stroke in Asian population: a meta-analysis // *J. Hum. Genet.* — 2007. — Vol. 52, №3. — P. 205—219.
11. Baum L., Ng N.K., Wong K.S., Tomlinson B. et al. Association of apolipoprotein Y exon 4 and lipoprotein lipase S447X polymorphisms with acute ischemic stroke and myocardial infarction // *Clin. Chem. Lab. Medic.* — 2006. — Vol. 44, №3. — P. 274—281.
12. Bennet A.M., Di Angelantonio E., Ye Z., Wensley F. et al. Association of apolipoprotein E genotypes with lipid levels and coronary risk // *IAMA*. — 2007. — Vol. 298, №11. — P. 1300—1311.
13. Cambien F. 2006. About mega-studies, genetics and cardiovascular diseases // [http://genecanvas.idf.inserm.fr/readarticle.php?article\\_id=265](http://genecanvas.idf.inserm.fr/readarticle.php?article_id=265)
14. Cambien F., Tiret L. Genetic of cardiovascular diseases. From single mutation to whole genome // *Circulation*. — 2007. — Vol. 116. — P. 1714—1724.
15. Casas J.P., Hingorani A.D., Bautista L.E., Sharma P. Meta-analysis of genetic studies in ischemic stroke: thirty-two genes involving approximately 18,000 cases and 58,000 controls // *Archives Neurology*. — 2004. — Vol. 61, №11. — P. 1652—1661.
16. Chanock S.J., Manolio T., Bjehnke M. et al. Replicating genotype—phenotype associations // *Nature*. — 2007. — Vol. 447, №6. — P. 655—660.
17. Colombo M.G., Ciofini E., Pazadossi U. et al. Et-1 Lys 198 Asn and ET(A) receptor H323H polymorphisms in heart failure. A case—control study // *Cardiology*. — 2006. — Vol. 105. — P. 246—252.
18. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R., Hayes D.L., Manson J.E., Plutzky J., Popma J.J., Stevenson W. 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. — Vol. 114. — P. 2850—2870.
19. Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R., Hayes D.L., Manson J.E., Plutzky J., Popma J.J., Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patients outcomes: Part II: clinical trial evidence (acute coronary syndromes through renal disease) and future directions // *Circulation*. — 2006. — Vol. 114. — P. 2871—2891.
20. Dzau V.J., Braundwald E. et al. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement // *Am. Heart J.* — 1991. — Vol. 121. — P. 1244—1262.
21. Flayling T.M., Timpson N.J., Weedon M.N. et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity // *Science*. — 2007. — Vol. 316. — P. 889—894.
22. Greenhalgh T. Meta-analysis is blunt and potentially misleading instrument for analyzing methods of service delivery // *BMJ*. — 1998. — Vol. 317. — P. 396—398.
23. Helgadottir A., Thorleifsson G., Monolescu A. A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction // *Science*. — 2007. — Vol. 316. — P. 1491—1493.
24. Hu Y., Lin W., Huang R., Zhang X. A systematic review and meta-analysis of the relationship between lipoprotein lipase Asn 291 Ser variant and diseases // *J. Lipid. Res.* — 2006. — Vol. 47, №9. — P. 1908—1914.
25. Huth C., Heid I.M., Vollmert C., Gieger C. et al. IL6 gene promoter polymorphisms and type 2 diabetes: joint analysis of individual participants' data from 21 studies // *Diabetes*. — 2006. — Vol. 55, №10. — P. 2915—2921.
26. Kathiresan S., Melander O., Guiducci C. et al. Six new loci associated with blood low-density lipoprotein cholesterol or triglycerides in humans // *Nat. Genet.* — 2008. — Vol. 40, №2. — P. 189—197.
27. Kitsios G., Zintzaras E. Genetic variation associated with ischemic heart failure: a HuGE review and meta-analysis // *Amer. J. Epidemiol.* — 2007. — Vol. 166, №6. — P. 619—633.
28. Klerk M., Verhoeven P., Clark R. et al. MTHFR 677C->T polymorphisms and risk of coronary heart disease: a meta-analysis // *IAMA*. — 2002. — Vol. 288, №16. — P. 2023—2031.
29. Levy D., Larson M.G., Benjamin E.J. et al. Framingham heart study 100 K Project: genome-wide associations for blood pressure and arterial stiffness // *BMC Med. Genet.* — 2007. — №18. — Suppl. 1:S3.
30. Lewis S.I., Ebrahim S., Smith D.G. Meta-analysis of MTHFR 677C->T polymorphism and coronary heart disease: does totality of evidence support causal role for homocysteine and preventive potential of folate? // *BMJ*. — 2005. — Vol. 331, №11. — P. 1053.
31. McPherson R., Pertsemlidis A., Kavaslar N. et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease // *Science*. — 2007. — Vol. 316. — P. 1488—1491.
32. Metra M., Zani C., Covolo L. et al. Role of  $\beta$ 1- and  $\alpha$ 2c-adrenergic receptor polymorphisms and their combination in heart failure: a case control study // *Eur. J. Heart Fail.* — 2006. — Vol. 8. — P. 131—135.
33. Moher D., Cook D.J., Eastwood S. For the QUOROM Group Improving the quality of reports of meta-analyses of randomized controlled trials: the QUOROM statement // *Lancet*. — 1999. — Vol. 354. — P. 1896—1900.
34. Mondry A., Loh M., Liu P., Nagel M. Polymorphisms of the insertion/deletion ACE and M235T AGT genes and hypertension: surprising new findings and meta-analysis of data // *BMC nephrology*. — 2005. — Vol. 6, №1. — P. 1.
35. Navarro-Lopez F. Genes and coronary heart disease // *Rev. Esp. Cardiol.* — 2002. — Vol. 55. — P. 413—431.
36. Oi L., von Dam R.M., Meigs J.B. et al. Genetic variation in IL6 gene and type 2 diabetes: tagging-SNP haplotype analysis in large-scale case—control study and meta-analysis // *Hum. Mol. Genet.* — 2006. — Vol. 11. — P. 1914—1920.
37. Pereira T.V., Rudnicki M., Franco R.F., Pereira A.C., Krieger J.E. Effect of the G-308A polymorphism of tumor necrosis factor alpha gene on the risk of ischemic heart disease and ischemic stroke: a meta-analysis // *Amer. Heart. J.* — 2007. — Vol. 153, №5. — P. 821—830.
38. Pfaundler M., V. von Seht L. Weiteres über Syntropie kindlicher Krankheitstypen // *Zeitschr. f. Kinderheilk.* — 1921. — Bd. 30. — S. 298—313.
39. Qian X., Lu Z., Tan M., Liu H., Lu D. A meta-analysis of association between C677T polymorphism of methylenetetrahydrofolate reductase gene and hypertension // *Eur. Hum. Genet.* — 2007. — Vol. 15, №12. — P. 1239—1245.
40. Schadt E.E. Embracing the complexity of common human diseases through technology integration // *Nat. Milestones*. — 2007. — №10. — P. S24.
41. Scott L.J., Mohl K.L., Bonnycastle L.L. et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants // *Science*. — 2007. — Vol. 316. — P. 1341—1345.
42. Sie M.P., Sayed-Tabatabaei F.A., Oei H.H. et al. Interleukin 6-174 g/c promoter polymorphism and risk of coronary heart disease: results from the Rotterdam study and a meta-analysis // *Arterioscl., Thromb. and Vascul. Biol.* — 2006. — Vol. 26, №1. — P. 212—217.
43. Small K.M., Wagoner L.E., Levin A.M. et al. Synergistic polymorphisms of  $\beta$ 1 and  $\alpha$ 2c-adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure // *N. Engl. J. Med.* — 2002. — Vol. 347. — P. 1135—1142.

- 
44. Sookoian S.C., Gonzalez C., Pirola C.J. Meta-analysis on the G-308A tumor necrosis factor alpha gene variant and phenotypes associated with the metabolic syndrome // *Obes. Res.* — 2005. — Vol. 13, №12. — P. 2122—2131.
45. Stern M.P. Diabetes and cardiovascular disease. The «common soil» hypothesis // *Review Diabet.* — 1995. — Vol. 44, №4. — P. 369—374.
46. Wellcome Trust Case Control Consortium (WTCCC). Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls // *Nature.* — 2007. — Vol. 447. — P. 661—678.
47. Willer C.J., Sanna S., Jackson A.U. et al. New by identified loci that influence lipid concentrations and risk of coronary artery disease // *Nat. Genet.* — 2008. — Vol. 40, №2. — P. 161—169.
48. Wu A.H., Tsongalis G.J. Correlation of polymorphisms to coagulation and biochemical risk factors for cardiovascular diseases // *Am. J. Cardiology.* — 2001. — Vol. 87, №12. — P. 1361—1366.
49. Zeggini E., Weedon M.N., Lindgren C.V. et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes // *Science.* — 2007. — Vol. 316. — P. 1336—1341.
50. Zintzaras E., Chatzoulis D.Z., Karabatsas C.H. et al. The relationship between C677T methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphism and retinopathy in type 2 diabetes: a meta-analysis // *J. Hum. Genet.* — 2005. — Vol. 50, №6. — P. 267—275.
51. Zintzaras E., Lau J. Trends in meta-analysis of genetic association studies // *J. Hum. Genet.* — 2008. — Vol. 53, №6. — P. 1—9.

## Syntropic genes of cardiovascular disease continuum

Puzyrev V.P., Stepanov V.A., Makeeva O.A.

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk Scientific Center of the Siberian Division of RAMS  
634050, Tomsk, 10 Nab. Ushaiki  
Phone: 7(382-2)512228; fax: 7(382-2)513744; e-mail: valery.puzyrev@madgenetics.ru

In the accordance with the term definition of syntropy as a natural specific phenomenon of the combination of two or more pathology states (nosology or syndrome) in an individual as a nonrandom and having evolutionary and genetic background, the cardiovascular disease continuum (CVDC): the coronary heart disease, arterial hypertension, stroke, metabolic syndrome, dyslipidemia, obesity, and diabetes type 2 has been defined as syntropy of CVDC. A pool of functionally interacting (co-regulated) genes from the entire human genome space which are involved in the common for this syntropy pathogenesis has been denoted as syntropic genes (genes of syntropy). In current publication we fulfilled a search for genes which can be referred as syntropic genes of CVDC in one of the most complete and progressively developing genomic databases — HuGENet. According to the accepted in HuGENet criteria for gene-disease associations evaluation, 16 of 2110 genes which are presented in the database as relevant to above mentioned pathology states can be attributed as syntropic genes. All of them are related to metabolic pathways which are known to play basic role in those 7 diseases of CVDC. The insufficiency of meta-analyses (83 in all for syntropic genes) and pioneering whole genome association studies results are presented.