

ПРОБЛЕМНЫЕ СООБЩЕНИЯ

Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека*

ПУЗЫРЕВ В.П.

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 клинической медицине феномен *полипатии* как самостоятельный объект исследования впервые обозначен французскими клиницистами конца XIX века в учении об «артритизме». В первой половине XX века немецкие педиатры среди всех полипатий выделили *синтропии* — сочетания болезней с общими патофизиологическими механизмами и *дистропии* — сочетания болезней, редко встречающихся одновременно у одного индивида. В настоящей работе дано определение *синтропии* (*дистропии*) как природно-видового явления, неслучайного и имеющего эволюционно-генетическую основу. Гены, вовлеченные в развитие синтропии, названы *синтропными* генами, в то время как гены, соучаствующие в патофизиологических механизмах, препятствующих сочетанию определенных фенотипов — *дистропными* генами. Подчеркивается перспективность изучения патогенетики данного феномена для систематики нозологического разнообразия болезней, определения «сферы компетенции» генов и их полиморфных вариантов.

Ключевые слова: синтропии, гены синтропии, феномен

Введение

Среди важных итогов глобальных эпидемиологических исследований болезней человека, на наш взгляд, 3 положения особенно обращают на себя внимание.

Во-первых, из общего числа всех болезней, которыми страдает человечество, всего 30 болезней мультифакториальной природы составляют 65%, определяя уровень заболеваемости и смертности в современных популяциях [27]. Пожизненный риск (lifetime risk) в отношении этих мультифакториальных заболеваний (МФЗ) в западных популяциях оценивается в 60% [18].

Во-вторых, типичной характеристикой клинической картины болезней современного пациента признается полипатия (полиморбидность, множественные болезни) — случаи, когда больной страдает одновременно несколькими болезнями. Не менее 40% лиц в возрасте 15—75 лет имеют одновременно две болезни, а 4 болезни сочетаются у каждого пятого терапевтического больного [17]. По другим данным, у пациентов старше 65 лет отмечается 8—14 болезней, патогенетически связанных между собой [3]. Во всех возрастных группах сочетанность болезней выше у женщин, чем у мужчин [6].

Наконец, в-третьих, генетико-эпидемиологические исследования в отношении всех болезней указывают на важность наследственных факторов в их возникновении и развитии. Относительный вклад наследственности в общий фенотип разных болезней различается, но даже в тех случаях, когда он не очень высок, появилась возможность описать наследственную компоненту в терминах конкретных генов. В этом смысле впечатляют результаты геномных исследований инфекционных забо-

леваний — для них известен этиологический фактор (конкретный возбудитель — вирусы, бактерии и т.д.), но даже при невысоком коэффициенте наследуемости ($h=20—30\%$) уже выявлены гены, участвующие в формировании болезней как исхода взаимодействия инфекционного патогена и генома «хозяина» [25, 36].

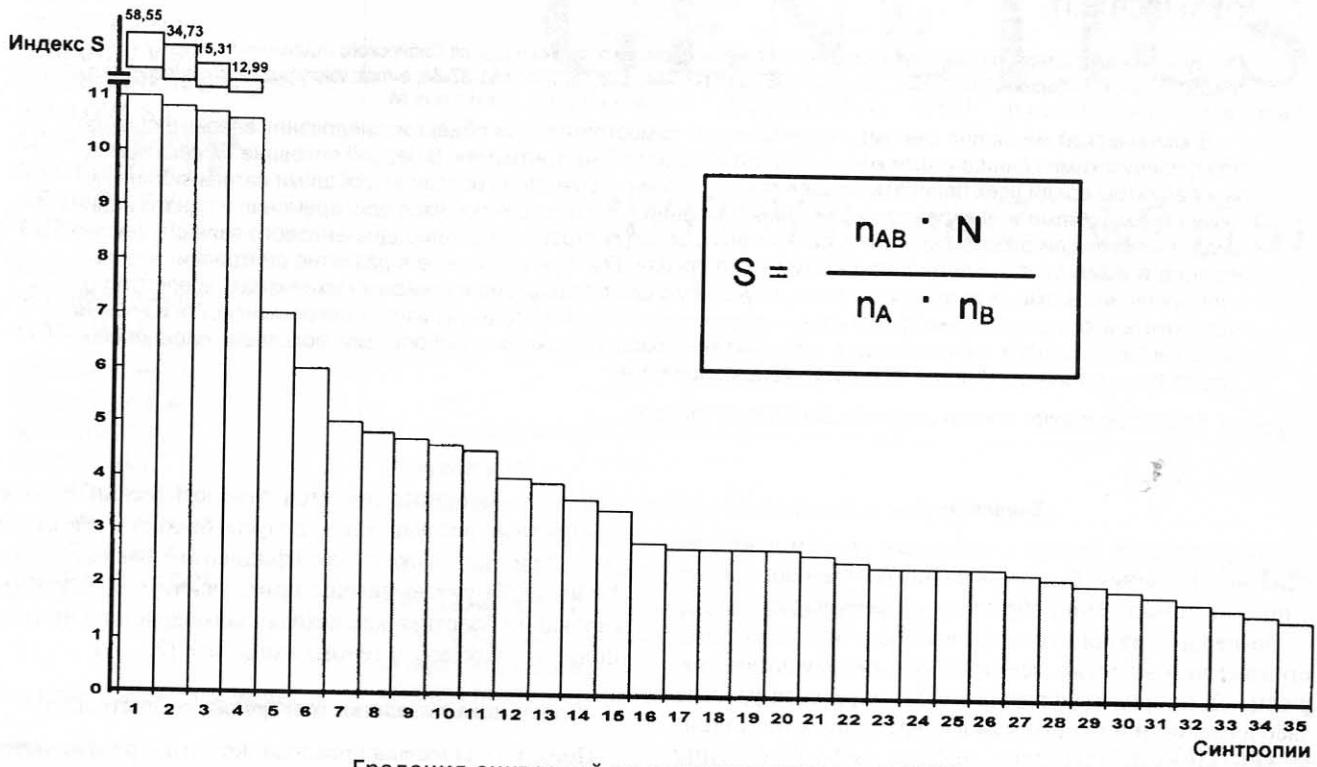
Сочетанная патология (синтропии vs. дистропии)

Понятие *полипатии* предполагает самые разные сочетания болезней, синдромов у одного больного, в том числе и случайных (травмы, ятрогении и пр.). Но существуют особенные формы полипатии, которые объединены термином *синтропии*, предложенным немецкими педиатрами М. Пфаундером и В. фон Зехтом [43]. «Взаимную склонность», «притяжение» (attraction) двух болезненных состояний они называли *синтропией*, а «взаимное отталкивание» (repulsion) — *дистропией*; вместе с тем, промежуточные, в известной степени случайные и «нейтральные состояния» также получили свое название — *нейтропии* [43]. По мнению этих же исследователей, термин *синдром* также можно считать синтропией, поскольку означает «избирательное родство» составляющих его признаков. Другое свойство единения патологических состояний — появление как минимум двух болезней одновременно у одного пациента (синхронии). Таким образом, *синтропия*, *синдром*, *синхрония* (три «с») — понятия родственные и главным фактором, их объединяющим, является сходный патогенез — то, что в отношении атеросклероза, диабета и ожирения названо *общий корень* [47].

* Работа выполнена при поддержке грантов РФФИ №07-04-01613-а, №07-04-01526-а, №08-04-01814-а

Ко времени обоснования концепции синтропии ее авторы накопили и проанализировали около 30 тыс. историй болезней детей начиная с 1906 г. Ими предложен индекс синтропии (S), показывающий, во сколько раз найденное число комбинаций болезней отличается от теоретически

ожидаемого. Если $S=1$ или незначительно отличается от единицы, то нет оснований предполагать «особые» взаимоотношения между исследуемыми парами болезней. Если $S>1$ или $S<1$, то можно утверждать о синтропных или соответственно дистропных отношениях таких болезней.



$$S = \frac{n_{AB} \cdot N}{n_A \cdot n_B}$$

№	Синтропия	№	Синтропия
1.	Порок сердца + ревматизм суставов	19.	Нейропатия + хорея
2.	Порок сердца + хорея	20.	Запор + судороги (дети)
3.	Психопатия + энурез	21.	Нейропатия + сколиоз
4.	Хорея + ревматизм суставов	22.	Ангина + нефрит
5.	Геморрагический диатез + узловатая эритема	23.	Сосудистая дистония + нефрит
6.	Геморрагический диатез + порок сердца	24.	Геморрагический диатез + хорея
7.	Нефропатия + гипertiреоз	25.	Туберкулез + гипertiреоз
8.	Нефрит + узловатая эритема	26.	Сколиоз + гипertiреоз
9.	Нефропатия + сосудистая дистония	27.	Туберкулез + экссудативная эритема
10.	Геморрагический диатез + желтуха	28.	Порок сердца + гипertiреоз
11.	Порок сердца + нефрит	29.	Рахит + сколиоз
12.	Нейропатия + энурез	30.	Желтуха + гельминтоз
13.	Нейропатия + нефрит	31.	Ангина + ревматизм сосудов
14.	Рахит + спазмофилия	32.	Нейропатия + гельминтоз
15.	Дистрофия + экламсия	33.	Гипertiреоз + ревматизм сосудов
16.	Нейропатия + геморрагический диатез	34.	Гипertiреоз + нефрит
17.	Нефрит + ревматизм суставов	35.	Энтерит + желтуха
18.	Туберкулез + сколиоз		

Примечание. 1–35 — пары болезней (синтропий); А и В — обозначение двух отдельных болезней; N — общее число анализируемых болезней; n_A и n_B — число лиц, страдающих болезнями А и В соответственно; n_{AB} — число случаев сочетания А и В синтропии (пары болезней)

На рисунке представлено распределение синдропий по величине индекса синдропии вплоть до $S=1,5$. Конечно, с позиций современной медицины почти через столетие некоторые приведенные сочетания болезней могут быть отвергнуты, другие — выстроены в иные отношения, например «болезнь + осложнение». Но это не отрицает идею существования синдропии.

Параллельно с немецкими клиницистами, развивавшими в 20–30-е годы XX века концепцию синдропии, российские патологи, обсуждая проблему сочетанных болезней, употребляли термин *вторая болезнь* и отличали ее от синдропии. Позднее А.В. Смольянников [16] резюмировал, что «...вторая болезнь протекает в отрыве от первого заболевания, по собственным патогенетическим закономерностям, и имеет характер самостоятельной нозологической единицы, требующей особых терапевтических воздействий» [16].

Уместно заметить, что интерес к полипатиям и анализу этого феномена отмечен еще раньше, в XIX веке — в учении об «артритизме» (*arthritismus*) французских клиницистов [21]. Шарль Бушар [21] определял «артритизм» как особое предрасположение к ряду заболеваний, встречающихся то изолированно, то в различных комбинациях или последовательно как у одного и того же индивидуума, так

и среди многих членов одной семьи. Он имел сведения о таких болезнях, как подагра, сахарный диабет, ожирение, камни желчного пузыря и мочевых путей, ранний атеросклероз, артриты, мигрень, невралгии, экзема и некоторые дерматозы. Сочетаясь по-разному у одного индивидуума и сходно поражая близких родственников, они, по мнению авторов учения, в основе своей имели расстройство обмена веществ, его понижение (брадитрофия).

Наряду с синдропными взаимоотношениями между болезнями известны и антагонистические (дистропные) болезни). Примерами дистропий являются исключение сочетаний или редкая сочетанность туберкулеза легких и митрального стеноза; сахарного диабета I типа и язвенной болезни, пролиферативных процессов лимфоидного и миелоидного типов [6]; туберкулеза легких и бронхиальной астмы [21].

Некоторые предположения и наблюдения клиницистов по синдропно-дистропным отношениям патологии были подвергнуты специальной ревизии. Так, на основании кропотливого исследования, включавшего в себя около 3 тыс. аутопсий, распространенная в то время гипотеза о дистропии «рак — артериосклероз» была опровергнута [38]. Напротив, у мужчин среднего возраста с карциномой бронхов крайне тяжело протекал артериосклероз. Позднее на этом

Таблица

Болезни человека, рассматриваемые с точки зрения эволюционных перспектив [46]

Болезнь/ состояние	Гипотезы
Сахарный диабет	Механизм хранения и утилизации пищи, которые были оптимальными и поддерживались отбором в примитивных популяциях охотников/собирателей, в современную эру избытков продуктов оказались "вредными". Концепция "экономичных генотипов".
Пищевой дефицит	Люди утратили способность к синтезу некоторых жизненно важных веществ (например, витаминов) и теперь существенно зависят от получения их извне.
Гипертензия	Ответная реакция по принципу "все или ничего" на потенциально опасные стимулы, поддерживаемая отбором в примитивных популяциях, включала физиологические механизмы, потенциально "вредные" в современном обществе. Эволюционно оптимальная синхронизация и координация развития и перфузии органов-мишеней во время постнатального развития нарушается из-за современной склонности к перееданию.
СПИД	Вирус человеческого иммунодефицита, вызывающий СПИД, эволюционировал из вируса, который всего лишь вызывал недостаток иммунного ответа у других видов, но в дальнейшем сформировались механизмы быстрого его мутирования, особенно в направлении формирования устойчивости к лекарственным препаратам или избегания надзора со стороны иммунной системы.
Рак	Механизмы репарации ДНК и иммунного надзора, в норме используемые для сохранения клетки, в современном урбанизированном обществе были извращенно стимулированы токсинами, диетами и пр.
Миопия	Слабое зрение в обычных условиях дает громадную потерю селективного преимущества, однако изобретение современных корректирующих линз сделало возможным сохранение гена, имеющего отношение к миопии, и привело к общему ослаблению зрительных способностей человека.
Неблагоприятная реакция на лекарства	Гены метаболизма лекарственных препаратов играют важную роль в утилизации всех "ксенобиотиков" в человеческом организме. Эти гены формировались в результате коэволюционных процессов между растениями и животными. Новые синтезированные вещества не всегда имеют оптимальную генетическую основу для их метаболизма.
Устойчивость к про- тивотуберкулезным препаратам	Антибиотики, используемые для борьбы с возбудителем туберкулеза, фактически стимулировали эволюцию патогена, позволившую создать "избегающих мутантов" в отношении современных антибактериальных препаратов.
Астма	Первобытный аграрный стиль жизни давал преимущества таким особенностям легких, которые могли противостоять стимуляции плесени и дрожжей; в современном урбанизированном окружении, содержащем множество новых, носящихся в воздухе веществ и дыхательных стимуляторов, эти особенности оказались "гиперреактивными".

же аутопсионном материале были подтверждены гипотезы по синтропиям: язва желудка + тяжелый артериосклероз, сахарный диабет + карцинома желчных путей [35]. Наряду с патологоанатомическими исследованиями данной проблемы важную информацию по синтропным (дистропным) болезням представляют результаты эпидемиологических исследований хронических заболеваний, начатых во Фремингемском проекте в середине прошлого века и продолжающихся сегодня. Именно такой эпидемиологический подход особенно пригоден для выявления синтропии.

Не претендуя на исчерпывающее перечисление известных болезней-синтропий, назовем лишь те из них, механизмы единения которых проясняются: болезни сердечно-сосудистого континуума [1, 8, 10, 11, 29, 30]; иммунозависимые болезни + атопии, аутоиммунные болезни [13, 26, 33, 49]; эндокринные болезни + сахарный диабет, аутоиммунный зоб, целиакия [5, 28, 34]; нейропсихические болезни + шизофrenия и наркомания, аддиктивные состояния [4].

Уточним определение термина *синтропия*, заострив внимание на генетической компоненте сущности этого феномена. *Синтропия* — это природно-видовое явление сочетания двух и более патологических состояний (нозологии или синдромов) у индивидуума и его ближайших родственников, неслучайное и имеющее эволюционно-генетическую основу [9, 12, 44, 45]. Синтропии составляют лишь часть всех известных полипатий. Они включают в себя этиологически и патогенетически связанные сочетания болезней («семейства болезней»), для которых обсуждалась равноправность употребления других терминов: *конгломераты болезней*, *нозологические мегаформы* в отличие от случайных сочетаний, которые обозначались как *ассоциации, соседство болезней* [7].

Неслучайность сочетания отдельных форм патологии (нозологии, синдромов), объединенных сходством патогенеза у индивидуума и его ближайших родственников — одно это может служить указанием на возможность участия общих генов подверженности развитию отдельных патологических составляющих и формированию конкретной синтропии. Патогенетика отдельных форм патологии, особенно их геномное изучение, добавляет уверенности утверждению об общих генетических «корнях» таких сочетаний (синтропии). О неслучайности и устойчивости сочетаний определенных болезней свидетельствуют генетико-эпидемиологические исследования МФЗ: такие сочетания чаще встречаются в семьях больных данной группой заболеваний, чем в популяциях, которым принадлежат эти семьи.

В нашем определении подчеркивается, что синтропии, включающие в себя те или иные сочетания заболеваний, могут иметь эволюционно-генетическую основу. В отношении некоторых болезней человека, рассматриваемых с точки зрения эволюционных перспектив, формулируются эволюционные гипотезы [46]. Сводка некоторых из них приведена в таблице.

Многие механизмы хранения и утилизации, способность к синтезу некоторых жизненно важных веществ, от-

ветные реакции на многообразные и потенциально опасные стимулы, эволюционно-оптимальные координации и синхронизации постнатального развития поддерживались естественным отбором в примитивных популяциях охотников и собирателей, отражаясь в структуре генофондов популяций и индивидуальных генотипов. Эволюционные гипотезы современных широко распространенных болезней предполагают, что взаимодействие быстрых изменений окружающей среды (социальной и природной, появление совершенно новых ксенобиотических и «психозойных» факторов) с медленно меняющимися во времени биологическими свойствами организма человека обуславливает современную картину болезней — характер течения, «омоложение», структуру их сочетаний, толерантность к терапии.

В рассмотрении вопросов о синтропиях, их патогенетике и предположения о существовании некой совокупности общих генов в их основе следует указать еще на одну проблему, с которой столкнулись исследователи в изучении генетики сложных признаков и МФЗ. Она была сформулирована в 1939 г. выдающимся отечественным генетиком А.С. Серебровским [15] и обозначена им как «бесконечно-конечное противоречие», противоречие между бесконечным числом признаков и конечным числом генов. Сегодня это противоречие просматривается в трудности равнокачественного описания гено-фенотипических отношений — фенотипическую компоненту, как оказалось, не удается описать так же точно, полно и достоверно, как генотипическую. Поэтому справедливо утверждение, что в исследовании гено-фенотипических отношений не генотипирование, а фенотипирование составляет главную проблему [24, 32]. Тезис Серебровского практически дословно звучит в одной из дискуссионных статей по феноменному проекту: «...в то время как геном человека ограничен и состоит приблизительно из 3 млрд пар оснований, предел фенома зависит от того, как далеко мы хотим идти» [42].

В этом аспекте рассуждений нам представляется обоснованным предположить, что на фоне бескрайне огромного числа признаков фенома человека в нем можно выделить достаточно четкий сектор, включающий немалое число взаимосвязанных патологических признаков, — синтропию, генетику которой предполагается изучить. Соответствующие такой синтропии гены названы *синтропными* [9, 44].

Синтропные гены (общий взгляд на проблему)

Эпидемиологические исследования МФЗ человека предоставляют, как нами указывалось выше, достаточно надежные варианты синтропии (континуум сердечно-сосудистых болезней, атопии, аутоиммунные болезни). Но для каждой из синтропий важно «собрать» гены в группы, которые определяют патофизиологические пути формирования данной синтропии, а также позволяют сделать прогноз развития (устойчивости) синтропии у носителей таких сочетаний генов. Распространенный термин *генный кластер* как группа физически сцепленных генов недостаточно четко определен, а входящие в кластер гены разно-

функциональны («засоренность кластера шумами»), чтобы объяснить одновременно всеми входящими в него генами физиологическую основу определяемых ассоциаций «генный кластер — фенотип» [41]. В этом смысле синтропные гены не принадлежат к кластеру генов, физически скрепленных, но представляют собой набор функционально взаимодействующих генов, локализованных во всем пространстве генома человека, корегулируемых генов, вовлеченных в общий для данной синтропии биохимический, физиологический путь. Такое представление о кластеризации генома человека по генам подверженности заболеваниям доказано в отношении целого ряда форм патологии и признаков человека [14, 19, 23, 41].

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), нередки сообщения о семейных случаях различных аутоиммунных заболеваний. К. Беккер с соавторами [19], предложившие гипотезу о том, что в некоторых случаях клинически различные аутоиммунные заболевания могут контролироваться общим набором генов подверженности, приводят результаты анализа скрепления в 23 исследованиях, посвященных полногеному 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, лептина зависимое ожирение и гипертония), а также моделям заболевания на животных (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 кластерах и имеет место перекрывание локусов подверженности различным аутоиммунным заболеваниям 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 заболеванию, тканевой или органный тропизм, хотя и высоковероятна 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 годов [31].

Сходная задача была сформулирована генетиками в связи с давнишним наблюдением клиницистов о существовании другой синтропии, включающей в себя псориаз, псориатический артрит, атопический дерматит и астму. Одна-

ко еще в дагеномный период изучения отдельно каждого из этих заболеваний было установлено, что псориаз является четким примером Th-1 (клеточный иммунитет) заболевания, контролируемого экспрессией гена INF- β , в отличие от заболеваний Th-2 типа (гуморальный иммунитет), например астмы, для которой характерны нарушения экспрессии гена *L4*. 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 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 астме: *ADAM33* (ген мембрально-связанной цинкзависимой металлокарбонатазы на хромосоме 20p13), *RHF11* (ген-модулятор транскрипции на хромосоме 13q14) и *DPP10* (ген пролинпептидазы на хромосоме 2q14) [48]. Было показано, что локусы астмы и атопического дерматита, идентифицированные геномным сканированием, практически не перекрываются [22, 26]. В то же время недавний анализ 12 тыс. транскриптов показал, что большинство из исследованных генов сходно экспрессируется при атопическом дерматите и псориазе [40]. Следовательно, в предполагаемой ранее синтропии, включавшей в себя 4 болезни, астма по генетической основе существенно отличается от других трех заболеваний.

Следует упомянуть большое разнообразие терминов, описывающих наборы генов, которые функционируют в одном и том же процессе (генетические модули): синтагмы или генные кассеты [37], синэкспрессирующиеся группы генов [41], мультигенные семейства генов [2]. Они отражают общий взгляд на кластеризацию генома человека по генам, вовлеченным в патологический процесс. И если такие наборы генов вовлечены в формирование синтропии, то они могут быть названы *синтропными генами*. В том случае, когда регуляторные связи складываются так, что особенностью их являются альтернативные отношения, объясняющие взаимоисключения на клиническом уровне таких фенотипов (дистропий), то такие гены следует назвать *дистропными* в отношении соответствующих фенотипов.

Конечно, вышеизложенное представляет собой лишь общий контур концепции синтропий и их генетических основ (синтропные и дистропные гены). Феномен устойчивых сочетаний болезней у человека был открыт в конце XIX — начале XX веков и исследовался доступными в то время методами. Сегодняшняя эпидемиология хронических болезней человека ревизует прежние факты, фиксирует внимание на новых сочетаниях, но сама научная идея о неслучайности подобных сочетаний продолжает жить, побуждая к постановке новых вопросов, стимулируя новые направления исследований. Генетическая составляющая этого феномена, подмеченная в прежние времена, должна и может стать предметом сегодняшних исследований, опирающихся на достижения молекулярной биологии.

гии и генетики, функциональной геномики и биоинформатики. Выражаясь юридическим языком, «по вновь открывшимся обстоятельствам», появившимся в современной генетике, вместе с гегелевским предложением «мыслить известное» (в данном случае — феномен синтропии) открываются новые аспекты в изучении сложной проблемы генетики распространенных заболеваний человека.

Следует отметить возвращающийся интерес к систематике нозологического разнообразия болезней человека, переоценке представлений о различных формах патологии человека, разработке новых классификаций болезней, основанных на новых знаниях, полученных молекулярной биологией, эмбриологией и клинической медициной. Платформа для дискуссий по этим вопросам и методические приемы анализа клинических фенотипов в данном аспекте давно известны и успешно апробированы. Инициатором этой работы в конце 60-х годов прошлого века был В. Маккьюсик [39], назвавший исследователей, классифицирующих патологические фенотипы на основе цитогенетических и молекулярно-генетических методов, «объединителями» и «разделителями» (*lumpers and splitters*). Сегодняшние систематики патологии человека также опираются на принципы, сформулированные в дискуссиях о «генетической нозологии» [20, 23]. Описание синтропных и дистропных генов, вовлеченных в развитие сочетающихся болезней или болезней, редко встречающихся одновременно у одного индивидуума и в его родословной, предполагает получение полезной информации по патогенетике соответствующего круга болезней.

Заключение

Феном, по аналогии с термином *геном*, определяется как точное фенотипическое представление вида [32]. В этом случае феномике, как и геномике в отношении генома, предстоит обрисовать структуру фенома, вариабельность фенотипических (морфологических, биохимических, физиологических или характеристик развития организма) составляющих фенома. Осуществимость этой задачи — труднейшая проблема, исходя из тезиса Серебровского о «бесконечно-конечной» структуре фенотипа [15].

Взгляд на патологический фенотип с позиций неслучайных сочетаний «болезненных» признаков, образующих синтропию, не совпадает с клинической традицией, когда в центре внимания — диагноз, нозология. При «синтропном» подходе из фенома, этого бесконечного числа признаков, предполагается выборка таких взаимосвязанных признаков, которые контролируются общими генами. Путь к опознанию таких (синтропных) генов мало отличается от того, как осуществляется генетический анализ любого неменделевского признака. Однако, вероятно, потребуется существенно больший объем популяционных выборок, чтобы достичь оптимального уровня доказательности связи «ген — фен». Кроме того, важна унифицированность в описании фенотипов (стандартизация). Это очень кропотливая работа, и, похоже, генетиками она стала решаться просто, полагаясь на качество и добросовестность

клиницистов и эпидемиологов, — вступление в ассоциации с теми эпидемиологическими программами, которые десятилетиями осуществляются в разных регионах мира.

Наша гипотеза о существовании единого поля действия конечного числа генов подверженности синтропным заболеваниям может быть полезной не только в вопросах уточнения этиологии и патогенеза этих болезней, но и в определении «сферы компетенции» изучаемых генов, их полиморфизмов и ансамблей генов/полиморфизмов, т.е. в решении тех вопросов, которые составляют суть функциональной геномики.

Список литературы

1. Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю. Сердечно-сосудистый континум // Журн. серд. недост. — 2002. — Т. 3, №1. — С. 7—11.
2. Голубовский М.Д. Век генетики: эволюция идей и понятий. — СПб.: Борей Апт, 2000. — 262 с.
3. Ивашин В.Т., Минасян Г.А., Уголов А.М. Теория функциональных блоков и проблемы клинической медицины. — Ленинград, 1990. — 303 с.
4. Кербиков О.В. О специфичности взаимной связи психопатологических синдромов // О.В. Кербиков. Избранные труды. — М.: Медицина, 1971. — С. 115—127.
5. Кондратьева Е.И., Пузырев В.П., Назаренко Л.П., Рудко А.А., Янкина Г.Н., Лошкова Е.В. Клинико-генетические параллели при целиакии у детей Томска // Педиатрия, фармакология. — 2007. — Т. 4, №5. — С. 25—31.
6. Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний // Клиническая медицина. — 2000. — №1. — С. 56—58.
7. Лившиц А.М., Ахмеджанов М.Ю. Проблема диагноза в настоящее время // Тер. архив. — 1980. — №9. — С. 91—97.
8. Мельников А.Ю., Хоменко В.Л., Сивков С.И., Петровичева Г.В. Гипертоническая болезнь, ожирение, сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца как синтропия // Советская медицина. — 1990. — №10. — С. 74—77.
9. Пузырев В.П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим // Мед. генетика. — 2003. — Т. 2, №12. — С. 498—508.
10. Пузырев В.П., Макеева О.А., Пузырев К.В. Синтропные гены и сердечно-сосудистый континум // Кардиоваскул. терапия и профил. — 2003. — Т. 2, №3. — С. 266—267.
11. Пузырев В.П., Карпов Р.С. Генетика артериальной гипертонии // Руководство по артериальной гипертонии / Под ред. Е.И. Чазова, И.Е. Чазовой. — М.: Медиа Медика, 2005. — С. 61—78.
12. Пузырев В.П., Макеева О.А., Голубенко М.В. Гены синтропии и сердечно-сосудистый континум // Вестн. ВОГиС. — 2006. — Т. 10, №3. — С. 479—491.
13. Пузырев В.П., Фрейдин М.Б., Кучер А.Н. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека. — Томск: Печатная мануфактура, 2007. — 320 с.
14. Свердлов Е.Д. Некоторые принципы организации сигнальных систем клетки: геном — инструктор или исполнитель? // Вестн. РАМН. — 2001. — №10. — С. 8—18.
15. Серебровский А.С. Некоторые проблемы органической эволюции. — М.: Наука, 1973. — 168 с.
16. Смольянников А.В. Современная клиника и проблема «второй болезни» // Архив патологии. — 1979. — №7. — С. 20—25.
17. Эльштейн Н.В. Вопросы совершенствования диспансеризации населения в работе главных терапевтов // Сов. здравоохран. — 1985. — №9. — С. 3—7.
18. Baird P.A., Anderson T.W., Newcombe H.B., Eowry R.B. Genetic studies in children and young adult population study // Am. J. Hum. Genet. — 1988. — Vol. 42. — P. 677—693.

19. Becker K.G., Simon R.M., Bailey-Wilson J.E., Freidlin B., Biddison W.E., McFarland H.F., Trent J.M. Clustering of non-major histocompatibility complex susceptibility candidate loci in human autoimmune diseases // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 1998. — Vol. 95. — P. 9979—9984.
20. Biesecker L.G. Lumping and splitting: molecular biology in the genetics clinic // Clin. Genet. — 1998. — Vol. 53. — P. 3—7.
21. Bouchard Ch.L. cons. sur les maladies par ralentissement de la nutrition. — Paris, 1890. — 412 p.
22. Bowcock A.M. The genetics of proriasis and autoimmunity // Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. — 2005. — №6. — P. 93—122.
23. Brunner H.G., van Driel M.A. From syndrome families to functional genomics // Nat. Genet. — 2004. — Vol. 5. — P. 545—551.
24. Cambien F., Poirier O., Nicand V. et al. Seqence diversity in 36 candidate genes for cardiovascular disorders // Am. J. Hum. Genet. — 1999. — Vol. 65. — P. 183—191.
25. Casanova J.-L., Abel L. Human genetics of infections diseases: a unified theory // The EMBO Journal. — 2007. — Vol. 26. — P. 915—922.
26. Cookson W. The immunogenetics of asthma and eczema: anew focus on the epithelium // Nat. Rev. Immunol. — 2004. — Vol. 4, №12. — P. 979—988.
27. Czeizel A. The baseline data of the Hungarian Congenital Malformation Register, 1970—1976 // Acta Paediatr Acad Sci Hung. — 1978. — Vol. 19(2). — P. 149—156.
28. Doolan A., Donaghue K., Fairchild J., Wong M., Williams A. Use of HLA typing in diagnosing celiacs disease in patients with type 1 diabetes // Diab. Care. — 2005. — Vol. 8, №4. — P. 806—809.
29. 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 evidevce (risk factors through stable coronary artery disease) // Circulation. — 2006. — Vol. 114. — P. 2850—2870.
30. Dzau V.J., Braundwald E. and Participant. Resolved and unresolved issues in the prevention and treatment of coronary artery disease: a workshop consensus statement // Am. Haart J. — 1991. — Vol. 121. — P. 1244—1262.
31. Epplen J.T. On genetic component in autoimmunity: a critical review based on evolutionary oriented rationality // Hum. Genet. — 1992. — Vol. 90. — P. 331—341.
32. Freimer N., Sabatti Ch. The Human genome project // Nat. Genet. — 2003. — Vol. 34. — P. 15—21.
33. Gregersen P.K., Behrens T.W. Genetics of autoimmune diseases-disorders of immune homeostasis // Nat. Rev. Genet. — 2006. — Vol. 7, №12. — P. 917—927.
34. Hanukoglu A., Mizrahi A., Dalai I., Admoni O., Rakover Y. et al. Extrapancreatic autoimmune manifestations in type 1 diabets patients and their first-degree relatives // Diab. Care. — 2003. — Vol. 26. — №4. — P. 1235—1240.
35. Hempel K.-J., Lange H.-J. Ergebnisse von Syntropieuntersuchungen am Obductionsgut // Beitr. path. Anat. — 1968. — Vol. 137. — P. 203—237 [Abstract «Syntropies in Autopsy Material»].
36. Hill A.V.S. Aspects of genetic susceptibility to human infections diseases // Annu. Rev. Genet. — 2006. — Vol. 40. — P. 469—486.
37. Huang F. Syntagms in development and evolution // Int. J. Dev. Biol. — 1998. — Vol. 42. — P. 487—494.
38. Lange H.-J., Hempel K.-J., Muller K.H. Untersuchung zur Frage der Syntropie zwischen Carcinom und Arteriosklerose an 2800 Sectionsfallen // Frankfurter Zeitschrift fur Pathologic. — 1966. — Vol. 75. — P. 362—374.
39. McKusick V.A. On lumpers and splitters or the nosology of genetic disease // Birth Defects. — 1969. — №5. — P. 23—32.
40. Nakatani T., TCaburagi 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. — Vol. 107. — P. 353—358.
41. Niehrs Ch., Pollet N. Synexpression groups in eukariotes // Nature. — 1999. — Vol. 402. — P. 483—487.
42. Paigen K., Eppig J.T. A mous phenome project // Mammalian Genome. — 2000. — Vol. 11. — P. 715—717.
43. Pfaundler M.V., von Seht L. Weiteres iiber Syntropie kindlicher Krankheitzustande // Zeitschr. f. Kinderheilk. — 1921. — Bd. 30. — S. 298—313.
44. Puzyrev V.P. Phenome and syntropic genes // European Hum. Genet.: Abst. Conference. — Amsterdam, 2006. — P. 287.
45. Puzyrev V.P. Syntropies as Phenome Components. Syntropic genes // Int. II Congress Hum. Genet.: Workshop Abstr. — Brisbane, 2006. — P. 1587.
46. Schork N.J., Cardon L.R., Xu X. The future of genetic epidemiology // Trends in Genet. — 1998. — Vol. 14. — P. 266—271.
47. Stern M.P. Diabetes and cardiovascular disease / The «common soil» hypothesis // Review Diabet. — 1995. — Vol. 44, №4. — P. 369—374.
48. Weiss S.T., Raby B.A. Asthma genetics 2003 // Hum. Mol. Genet. — 2004. — Vol. 13. — Review Issue 1. — R83—R89.
49. Wellcome Trust Case Control Consortium and Australo-Anglo-American Spondylitis Consortium. Assotiation scan of 14,500 nonsynonymous SNPs in four diseases identifies autoimmunity variants // Nat. Genet. — 2007. — Vol. 39, №11. — P. 1329—1337.

Genetic view on the phenomenon of combined pathology in human

Puzyrev V.P.

Research Institute for Medical Genetics, Tomsk Scientific Centre, Siberian Branch, Russian Academy of Medical Sciences
634050 Tomsk, Nab. Ushayky, 10, tel.: 8(382-2) 51-37-44; fax: 8(382-2) 51-37-44; e-mail: valerv.puzyrev@medgenetics.ru.

The phenomenon of polyopathy as an independent subject was designated for the first time by French clinicians at the end of XIX century in the doctrine of «arthritis». In the first half of the XX century German pediatricians distinguished syntropies among all polypathis — combinations of diseases with common pathophysiological mechanisms; and dystropies — diseases which rarely combine in one single individual. In the current work we define syntropies (dystropies) as natural-specific phenomenon, nonrandom and having evolutionary-genetic bases. Genes implicated in the development of syntropy are denoted as syntropic genes, whereas genes participated in pathophysiological mechanisms which prevents the combination of particular phenotypes — as dysiropic genes. The perceptiveness of the studies of pathogenetics of given phenomena for systematization of nosologic diversity of diseases, sphere of competence of the genes and their polymorphic variants is emphasized.