

А.Т.Быков¹, А.А.Дюжиков², Т.Н.Маляренко¹

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ ПЕРСОНАЛИЗАЦИИ ПРОГНОЗА, ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НЕКОТОРЫХ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Кубанский государственный медицинский университет¹
г. Краснодар, Российская Федерация,
Ростовский центр кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии²,
г. Ростов-на-Дону, Российская Федерация

Широко представлена генетическая информация для персонализации прогноза, профилактики и лечения некоторых социально значимых, в частности, сердечно-сосудистых заболеваний.

Обсуждается современная проблема генетического риска, эффективность физических нагрузок, персонализированного питания, использования данных фармакогеномики.

Ключевые слова: генетический риск заболеваний, персонализация прогноза, профилактики и фармакотерапии.

А.Т.Быков, А.А.Дюжиков, Т.Н.Маляренко

GENETIC INFORMATION FOR PERSONALIZATION OF PREDICTION, PREVENTION AND TREATMENT OF SOME SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES

It is represented genetic information for the personalization of prediction, prevention and treatment some cardiovascular and other socially significant diseases, and discussed an efficacy of use of training exercise, personalized nutrition and treatment.

Key words: genetic risk of some cardiovascular and other diseases, personalized medicine.

Открытие в 2007 году двумя независимыми исследовательскими группами варианта 9p21, первого генетического фактора, ассоциирующегося с коронарной болезнью сердца [8, 18], расценивается как генетическая революция по отношению к этому распространённому заболеванию, которая катализировала наступление эпохи геномики [23, 24]. Достижения фундаментальной науки позволили выявить и десятки других вариантов генетического риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [9, 17, 24], а также сотни вариантов, связанных с риском более 160 заболеваний. На основе достижений в геномике и внедрения тестирования генетического профиля индивидов стало придаваться большое значение персонализированному прогнозу и профилактике ССЗ и других заболеваний.

Нами ставилась цель рассмотреть генетический аспект снижения риска некоторых социально значимых заболеваний.

Роль генетического тестирования для прогнозирования заболеваний

Персонализированная медицина требует такого генетического тестирования, которое предельно чётко прогнозирует риск заболевания. Не вызывает сомнений возможность персонализации профилактики и терапии при риске моногенных заболеваний, например, фенилкетонурии и врождённых форм рака, при которых генетическое тестирование является основой для информации индивидов о будущем состоянии их здоровья и принятия решения по специфическим воздействиям, таким как диетические ограничения или превентивная хирургия. Открытие новых генетических факторов риска (ФР) может способствовать улучшению прогноза мультигенных заболеваний, но достаточно ли этого для персонализированной медицины? Некоторые авторы не считают доказанным, что открытие новых генов улучшает прогноз полигенных заболеваний и даёт возможность контролировать риск в такой же степени, как и риск моногенных заболеваний [10]. В наибольшей мере точный прогноз затруднён у бессимптомных пациентов, когда полное выявление путей развития патологии невозможно. При абсолютном риске многофакторных заболеваний необходима дифференци-

альная профилактика и терапевтические стратегии для различных групп генов. Прогноз таких заболеваний бесполезно устанавливать по отдельному генетическому варианту. Необходимо одновременное тестирование множества генетических локусов, составление генетического профиля индивида, а также учёт внешнесредовых факторов риска, тогда результат прогноза полигенных заболеваний будет фактом, а не фикцией [12]. Влияние внешнесредовых факторов осложняет точность генетического прогноза комплексных заболеваний, усугубляя их риск или уменьшая его (например, регулярные физические нагрузки).

Сложность однозначного прогноза комплексных заболеваний состоит ещё и в том, что, например, из 40 протестированных у индивидов вариантов на 10 выявленных генотипов риска приходится 30 защитных генотипов, уменьшающих этот риск [11, 25]. Кроме того, в ассоциацию генов с риском возникновения ССЗ могут вносить помехи дизлипидемия, гипертензия и даже курение. А.С. Janssens с соавторами [13] подчёркивают, что выявление генетического риска заболеваний зачастую имеет значимое преимущество перед традиционными ФР, однако при обсуждении результатов тестирования необходимо обращать внимание на внешнесредовые факторы риска [14].

Генетический риск заболеваний

Гипертрофическая кардиомиопатия. Изучая заболевания, контролируемые одним геном, в том числе, гипертрофическую кардиомиопатию, A.L.Cirino и С.У.Но [3] проследили наследуемые молекулярные пути, включённые в ремоделирование сердца, которые вызывают аритмии и внезапную сердечную смерть. При анализе ДНК были идентифицированы лежащие в основе этого моногенного заболевания генетические дефекты, например, мутации. Как известно, гипертрофическая кардиомиопатия – это аутосомное доминантное расстройство, характеризующееся гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) с нарушением упорядоченности миоцитов и фиброзом. Клиническая манифестация – от низкой толерантности к физической нагрузке, боли в груди до повышения риска внезапной сердечной смерти. Частота необъяснимой гипертрофической кардиомиопатии

составляет 1/500, и мутации генов в саркомерах выявляются примерно у 55-70% таких индивидов, что делает это заболевание наиболее доказанным наследуемым кардиоваскулярным расстройством. Однако даже в случаях клинически установленной гипертрофической кардиомиопатии, но при отсутствии мутаций генов в одном саркомере, не позволяет подтвердить клинический диагноз, или следует считать, что эта патология не генетической этиологии. При выявленных мутациях генов у большинства членов одной семьи, но не обнаруженных мутациях у отдельных её представителей, им сообщается об отсутствии индивидуального риска, а если мутации выявляются у всех, то даётся заключение о 50%-ом риске развития этого заболевания и рекомендации по его профилактике [3]. В целом, генетическое тестирование индивидов с гипертрофической кардиомиопатией является эффективным путём идентификации относительного риска и первичной профилактики внезапной сердечной смерти.

Удлиненный интервал Q-T. Выявление на ЭКГ удлиненного интервала Q-T и клиническое подтверждение этого синдрома ассоциируется с врожденной предрасположенностью к аритмиям и внезапной сердечной смерти в связи с нарушением реполяризации желудочков. По крайней мере, 8 генов связывают с синдромом удлиненного Q-T, хотя преобладающими являются 3 типа генов, вызывающих дефекты в натриевых и калиевых каналах. Для практических целей тестируют 5 генов, мутации которых объясняют примерно 70% случаев синдрома удлиненного Q-T разных типов. У пациентов с синдромом удлиненного Q-T типа 1, например, этот интервал не укорачивается при тахикардии и высвобождении катехоламина в ситуациях увеличенной адренергической активности в связи с генетическим дефектом *KCN1*, но поддается лечению β -блокаторами. Синдром удлиненного Q-T типа 3 вызывается мутациями в *SCN5A*, кодирующем кардиальные натриевые каналы, и ассоциируется с пролонгацией Q-T при брадикардии.

Артериальная гипертензия. В патогенезе артериальной гипертензии (АГ) принимают участие не менее 150 генов, в которых описано множество полиморфизмов, однако клинически значимые результаты получены для небольшого числа аллелей. С повышенным риском развития АГ ассоциируется полиморфизм в генах ангиотензин превращающего фермента (*ACE*, c.2306-118_2306-117ins288) и в гене ангиотензиногена (*AGT*, pM235T). Аллельный вариант гена *NOS3*, кодирующего эндотелиальную NO-синтазу, продуктом которой является NO (эндотелиальный гипотензивный фактор), приводит к значительному снижению экспрессии NO-синтазы и, как следствие, к снижению устойчивости к гипертензивным влияниям со стороны внешней и внутренней среды организма.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) также является гетерогенной патологией. В патогенезе ИБС и ИМ ведущая роль принадлежит атеросклерозу, который в значительном числе случаев является результатом нарушения синтеза и обмена различных липопротеидов, но установлена также роль мутаций в рецепторах к ним. Семейная гиперхолестеринемия развивается в результате мутаций в генах аполипопротеина В (*apoB*) и рецептора к липопротеинам низкой плотности (*LDLR*). Гомозиготность по аллелю $\epsilon 2/\epsilon 2$ гена *apoE* также может привести к семейной гиперхолестеринемии. Генетическому риску ИБС, ассоциированному с 9p21 и с другими вариантами, а также идентификации новых факторов, только в последние 2-3 года посвящено множество исследований в разных странах [1, 4]. Перспективам развития генетики ИБС и ИМ в XXI веке в аспекте их прогнозирования и профилактики посвящена работа R.Roberts и A.F.R.Stewart [24], которые привели список 36 вариантов генетического риска, указывающих на генетическую предрасположенность

к развитию коронарной болезни сердца. Более 50% этих генетических вариантов встречаются у половины индивидов анализируемой популяции, 10 вариантов генетического риска - у 75%, а ассоциирующихся с низким риском ИБС - у 6-17%. Примечательно, что генетический риск ИБС реализуется независимо от общих ФР, например, высокого уровня холестерина. Это предрасполагает к разработке новых медикаментозных и диетических факторов, нацеленных на различные молекулярные мишени, и которые в будущем будут играть основную роль в управлении ИБС и ИМ.

Установлено, что вариант 9h21 обуславливает тяжесть ИБС, ассоциируется с нарушениями структуры сосудистой стенки и вносит вклад в патогенез атеросклероза, но практически не влияет, как 9p21.3, на раннее развитие ИМ [1].

Фибрилляция предсердий и ишемический инсульт. С фибрилляцией предсердий ассоциируются два варианта риска: 4q25 и 16q22 в *PITX2* и *ZFX3H*, а недавно установлено, что они являются также ФР кардиоэмболического инсульта, но не других подтипов ишемического инсульта [7]. Большое внимание уделяется и другим генетическим ФР, ассоциирующимися с ишемическим инсультом [17]. С увеличенным риском ишемического инсульта ассоциируется фактор 7z21 и полиморфизм в генах *ITGA2*, *HDAC9*, *GPIBA*, *ITGB3*, *FGB*, *PRKCH*, *AGTRL1*. Есть мнение, что генетическое тестирование целесообразно в профилактических целях при наличии родственников 1-2 степени родства, перенесших ишемический инсульт [16]. Выявление полиморфизма этих генов, увеличивающего риск инсульта, позволяет разрабатывать программу индивидуальной профилактики этого заболевания.

Венозная тромбозия как осложнение тромбоза глубоких вен - гетерогенное состояние. К увеличению риска развития тромбоза могут привести изменения в нескольких генах, особенно в присутствии провоцирующих факторов. Ответственными за риск тромбоза глубоких вен наиболее часто являются изменения в генах свёртывания крови *F2(c.97G>A)* и *F5(c.1601G>A)*, а также полиморфизм в генах фолатного цикла.

Наследственная природа дефектов клапанов сердца установлена, например, для бикуспидального аортального клапана и пролапса митрального клапана (ПМК). Врожденные формы этих пороков выявляются уже у новорожденных в виде нарушений структуры клапанов. Эти наследственные пороки могут формироваться изолированно или как часть клинического генетического синдрома (Марфана и других). Как указывают в своей обзорной статье R.Pagand et al. [21], бикуспидальный аортальный клапан - наиболее частая форма врожденных пороков сердца, выявляющаяся почти у 1,4% всей популяции, в 3 раза чаще у мужчин, и в 35% этот порок вызывает серьезные осложнения, включая аортальный стеноз, регургитацию клапана, эндокардит, аневризму восходящей аорты и её расслоение, коарктацию аорты. Семейное тестирование продемонстрировало врожденную природу формирования бикуспидального аортального клапана, который выявляется в семьях в среднем у 9% - 24% родственников. Генетическая гетерогенность бикуспидального аортального клапана включает мутации генов, кодирующих факторы транскрипции, матриксы внеклеточных протеинов и механизмы регуляции пролиферации, дифференциации, адгезии и апоптоза клеток.

ПМК ассоциируется с мутациями генов эластина и коллагена. Генетическое тестирование членов семей с идиопатическим доминантным паттерном наследственности ПМК выявило полиморфизмы, ассоциирующиеся с регургитацией митрального клапана, в частности, локусы на хромосомах *xp.16.p11.2-p12.1*, *xp.11p15.4*, *xp.13q31.3-q31.2*. Для членов семей с миксоматозной дистрофией митрального клапа-

на характерна мутация филамин А гена (хр.хq28). Мутации в гене фибриллина-1 (*FBN-1*) и, реже, в *TCF- β* рецептор-2 (*TGFBR2*) вызывают синдром Марфана типа I и II соответственно, при котором ПМК – общее явление.

В последние годы генетические исследования большой международной группы учёных позволили получить данные по идентификации важной роли генетических вариаций на локусах *LPA* в патогенезе заболеваний клапанов сердца. Установлено, что *LPA* генотип с длительным повышением содержания Lp(a) в циркулирующей крови при идентификации одного полиморфизма в гене, регулирующем уровень Lp(a), ассоциируется не только с риском коронарной болезни, но и с удвоенным риском аортального стеноза в результате кальцификации аортального клапана, а также с кальцификацией митрального кольца (при выявлении двух полиморфизмов), что предопределяет необходимость замены клапанов у взрослых людей [6]. Соавтор работы, директор исследований генома в Национальном институте сердца, легких и крови в Национальном институте здоровья США профессор Chg. O'Donnell отметил, что медикаментов для профилактики или замедления развития аортального стеноза нет, и поставил вопрос о необходимости разработки новых терапевтических средств.

Рядом исследователей высказывается мнение, что результаты тестирования генов для оценки риска различных заболеваний, особенно полигенных, всё ещё противоречивы, и остаются сомнения по их валидности, прогностической значимости и пользы для клинической практики, а также относительно биоэтического аспекта тестирования персонального генома [14, 19]. Во многом это обусловлено продолжающейся идентификацией новых генетических разновидностей. Кроме того, возможен и нежелательный психологический аспект трактовки пациентами результатов генетического тестирования, когда они не хотят ничего предпринимать для профилактики и снижения риска заболевания, так как «он постоянно записан в генах». Установлено также, что индивиды могут испытывать тревожность, если у них на основе генетического тестирования обнаруживается риск развития определённых заболеваний, и самостоятельно начать применять излишние для них воздействия на здоровье. Многие пациенты, у которых не обнаружен генетический риск заболевания, считают, что они могут соблюдать такой образ жизни, который им захочется, и также не предпринимают никаких мер профилактики. При этом не учитывается, что внешнесредовые факторы, такие как диета, курение, физическая пассивность могут зачастую оказывать наибольшее влияние на риск заболеваний по сравнению с генетическим риском [14]. Однако заинтересованность населения в информации о своём генотипе нарастает, и получение её может мотивировать человека оценить свой образ жизни, своё поведение для того, чтобы снизить выявленный риск заболевания. Уже опубликованы результаты влияния полученной пациентами индивидуальной генетической информации на здоровьесберегающее поведение, способствующее снижению риска развития, например, сердечно-сосудистой патологии, болезни Альгейцмера и других заболеваний. M.Ouzounian с соавторами [20] описали одно из своих наблюдений: у мужчины 43 лет без симптомов сердечно-сосудистых заболеваний, но с отягощённым семейным анамнезом по ИМ и ИБС, профиль генома/протеома характеризовал 5-кратный риск ИМ, 3-кратный риск СН и высокий риск развития фенотипа по этим заболеваниям. Для предупреждения негативного влияния этих рисков был разработан индивидуальный план профилактики, включающий изменение поведения и соответствующую рискам фармакотерапию, и эта стратегия успешно реализовывалась, в частности, в связи с высокой мотивацией пациента.

Ассоциации генетического риска с факторами внешней среды

Организм обладает, по крайней мере, тремя основными стратегиями адаптации к внешней среде, обеспечивающими выживание. Одна стратегия адаптации к новым условиям внешней среды – это изменения в последовательности определённых полипептидов в ДНК (от появления новых генов до полиморфизма прежних генов). Полиморфизм происходит не менее чем в течение 5000 лет. Вторая адаптивная стратегия к внешнесредовым изменениям осуществляется в относительно короткий срок через эпигенетические модификации, в процессе которых происходит декорирование нуклеотидов, например, метилирование. Эти модификации завершаются изменением экспрессии генов (адаптацией к внешней среде). Финальная стратегия адаптации к изменившейся внешней среде – это экспрессия прежних генов в течение часов, дней или недель; в процессе адаптации происходят изменения в уровне протеинов или их каталитической активности. Способность продуцировать адаптивные изменения в экспрессии генов зависит не только от наследственных генов, но и от физической активности / неактивности и любых эпигенетических изменений, происходящих в жизни человека.

Отметим, что экспрессия генов определяет трансляцию информации, закодированной в гене протеина. Изменения в экспрессии генов в скелетной мускулатуре при тренирующих физических нагрузках не вызывают подобных изменений в репродуктивных клетках, обеспечивающих врождённую адаптацию, так как только изменения в секвенции ДНК в репродуктивных клетках передаются по наследству. В целом, изменения в последовательности ДНК, эпигенетическая модификация ДНК и экспрессия генов могут способствовать адаптации организма к новым условиям внешней среды.

Ещё около 45 лет назад не было известно, может ли физическая активность изменять экспрессию генов для обеспечения биохимической адаптации к физическим нагрузкам, но в конце XX века были проведены исследования, показавшие участие генов в таких адапционных процессах, также как и в дизадаптации при гиподинамии. Позже были получены экспериментальные данные об увеличении на протяжении 12-15 генераций благоприятных отличий во множестве биохимических и физиологических показателей у потомства нетренированных крыс с высокой работоспособностью по сравнению с потомством крыс с исходно низкой работоспособностью, определённой при тредмил-тесте. Экстраполируя эти данные на человека, было предположено, что нарушенная регуляция оксидативных путей в митохондриях может быть общим фактором, связывающим сниженную общую аэробную ёмкость организма человека с метаболическими и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Есть мнение, что генетически детерминированная низкая аэробная работоспособность предопределяет риск развития повышенного уровня глюкозы, жиров, АД – группы нарушений, которые в сочетании с гиподинамией, иммунным воспалением и нарушением метаболизма приводят к атеросклерозу и связанным с ним заболеваниям.

Физическая активность вовлекает в координированное функционирование несколько физиологических систем, активизирует в них метаболические процессы. Если базальный уровень метаболизма составляет 160-290 мл O_2 /мин., то во время физической нагрузки он у малоподвижных молодых людей может увеличиваться в 10 раз, а у элитных спортсменов – в 20 раз. Это подтверждает, что аэробные метаболические пути адаптации поддерживают высокие метаболические запросы физической активности. Приток кислорода к нижним конечностям во время максимальной нагрузки

увеличивается в 40 раз, что намного больше, чем к верхним конечностям. Эта особенность закреплена генетически (в прошлом для выживания людям нужно было быстро передвигаться) и отражает адаптацию генов к внешней среде [2]. Но постепенно нарастающая у людей гиподинамия привела, как мы уже говорили, к изменению экспрессии генов, вызывая неполноценную адаптацию и развитие различных заболеваний.

Относительно концепции взаимодействия «окружающая среда – гены» применительно к заболеваниям человека отмечается, что каждый индивид наследует специфическую комбинацию ассоциирующихся с определёнными заболеваниями генов, что при сочетании с компонентами внешней среды формирует относительный риск превышения порога клинических проявлений заболеваний. Гиподинамия представляет своего рода неблагоприятный фактор внешней среды и является ФР развития дизадаптивных изменений экспрессии генов [2]. Когда риск заболевания превышает порог биологической значимости, человек заболевает. Каждый индивид обладает своим собственным набором уязвимых к заболеваниям генов, которые взаимодействуют с фактором гиподинамии. При этом и возникают нарушения экспрессии этих генов, что способствует формированию фенотипа того или иного хронического заболевания. Недостаточная физическая активность населения, особенно в развитых странах, в связи с внедрением достижений техники в повседневную жизнь человека, повсеместно отражается на здоровье индивидов. В США, например, недостаточный уровень физической активности совсем недавно выявлялся у 50% взрослого населения; 25% людей, только что достигших репродуктивного возраста, были физически совершенно пассивны во время досуга, а примерно две трети школьников 9-12 классов не испытывали и минимальной потребности в физической активности. Хотя большинство современных детей и подростков в развитых странах не нуждаются в физической активности для выживания, им для сохранения здоровья остро необходимы физические нагрузки в часы досуга, иначе дизадаптивные изменения экспрессии генов приведут к распространённому формированию фенотипов тех или иных заболеваний.

Например, генетические вариации нуклеарного фактора 4-альфа гена гепатоцитов ассоциируются с прогнозом диабета типа 2, особенно в сочетании с ожирением или гиподинамией. Хорошей иллюстрацией повышенного риска развития такого полигенного заболевания, как диабет типа 2, на фоне гиподинамии и семейного анамнеза, отягощённого этим заболеванием, может служить рис. 1.

На рис. 1 показано, что женщины, относящиеся к группе с наименьшей физической активности, имеют вдвое больший относительный риск развития этого заболевания по сравнению с наиболее физически активными женщинами. Во всех анализируемых группах женщин, если хотя бы у одного из родителей в анамнезе был диабет типа II, относительный риск этого заболевания был намного выше, чем при родителях без диабета, и этот риск у женщин с наименьшей физической активностью был на 65% выше, чем у высоко физически активных женщин. Таким образом, врождённый риск диабета типа 2 усугубляется недостаточной физической активностью. В возникновении диабета типа 2 большое значение имеет уменьшение плотности субсарколемных митохондрий и их функций при гиподинамии, то есть физическая неактивность может играть роль триггера метаболических дисфункций в организме, в том числе, снижения чувствительности к инсулину.

Влияние изменения образа жизни (уменьшение массы тела, диета, физическая активность) в рамках Программы профилактики диабета оказалось вдвое эффективнее, чем

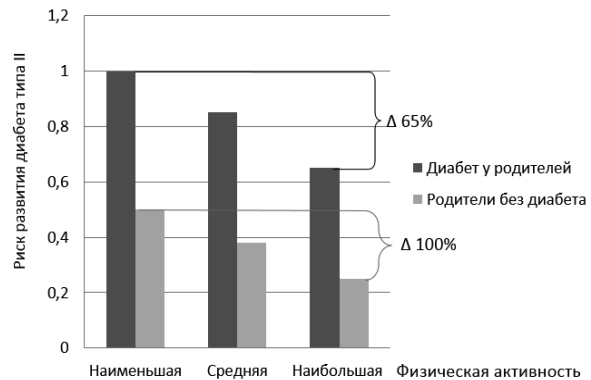


Рис. 1. Относительный риск развития диабета типа 2 у женщин с разным уровнем физической активности в зависимости от наличия / отсутствия этого заболевания у одного или обоих родителей

воздействие лекарств на уровень гликированного гемоглобина, который, как известно, отражает среднюю концентрацию глюкозы в крови за предыдущие 2-3 месяца. Кроме того, у большинства пациентов группы изменения образа жизни, ставший нормальным в результате предпринятых мероприятий уровень глюкозы сохранялся таким и в последствии.

Информация, извлечённая из функционального генома, должна использоваться как для первичной профилактики, так и для терапии. Для тех пациентов, кто не может выполнять физические упражнения (при параличах, слабости или при запрете повышенной физической активности), для профилактики заболеваний неправильного образа жизни следует использовать диетические и/или фармакологические воздействия.

Проблема изучения дизадаптации вследствие взаимодействия физической пассивности и генов имеет социальное значение. Понимание процессов этого взаимодействия на молекулярном уровне позволит осуществлять идентификацию ответственных за развитие заболеваний молекул, раннее выявление риска и первичную профилактику ряда хронических заболеваний через двигательную активность [2].

На общем фоне выделяются пока что единичные исследования влияния полученной генетической информации на двигательное и пищевое поведение индивидов. D.E.Nielsen и A.El-Sohemy [19] отмечают, что ограничения подобных исследований состоят в том, что оценки индивидуального генетического риска не специфически связаны с образом жизни пациентов, и советы, даваемые пациентам, не персонализированы, поэтому и критикуется генетическое тестирование в целом. Но недавний опрос читателей журнала Nature показал, что 27% респондентов, изменивших диету, образ жизни или внесших коррективы в принимаемые медикаменты в соответствии со своим геномом, подтвердили, что генетическая информация может повлиять на поведение.

Относительно генной терапии следует иметь в виду, что при хронических заболеваниях мультигенного характера (коронарная болезнь, инсульт, АГ, пороки сердца, диабет типа 2, остеопороз, деменция и другие), в манифестацию которых вносит вклад гиподинамия и другие факторы внешней среды, в терапии нуждаются многие гены, что на данном этапе развития науки не представляется возможным [22]. Кроме того, даже в высокоразвитых странах государство не может финансово обеспечить множественной генной терапией миллионы людей с подобными заболеваниями. Пока что, по-видимому, возможно проведение индивидуальной

генной терапии при некоторых моногенных заболеваниях. На данном этапе роль регуляторов генов может выполнять ежедневная физическая нагрузка.

Нутригеномика: перспективы персонализированного питания

В последнее время начала активно развиваться нутригеномика, изучающая взаимоотношения между генами и диетой, выявляющая, как нутриенты действуют на функции генов, а также как генетические вариации влияют на пищевое поведение человека, его пищевые предпочтения. Нутригеномика – это наука о генетически обусловленной способности организма усваивать те или иные виды пищи и возможности с помощью нутриентов влиять на активность дефектных генов. В ряде стран, например, в Канаде, исследователи начали уделять более пристальное внимание взаимосвязям генома и питания. Выявлен интересный парадокс: пациенты в основном верят, что индивидуализированная согласно геному диета может помочь снизить унаследованный риск заболеваний, а профессионалы настроены более скептически, в том числе потому, считают они, что полученная при тестировании индивида генетическая информация не всегда понятна. Каковы же данные рандомизированных контролируемых серий по адаптации диеты к генетическому профилю индивида, и какие возможны рекомендации по изменению питания? По результатам исследования канадских специалистов по генетике и питанию D.E.Nielsen и A.El-Sohemy [19] были разработаны рекомендации по ежедневному рациону, которые по ряду пунктов отличались от общепринятых. Например, общая рекомендация по потреблению кофеина звучит так: для женщин детородного возраста – максимум 300 мг/день, а для взрослых мужчин – максимум 400 мг/день. Для людей, прошедших генетическое тестирование, в текст рекомендаций сделана вставка: если у Вас выявлена CC версия CYP1A2 гена, то следует ограничить потребление кофеина не менее чем до 200 мг/день. Далее указывается, что кофеин содержится в кофе, чае, энергетических напитках. Одна небольшая (225 мл) чашечка кофе содержит около 100 мг кофеина, а такая же чашечка чая – около 50 мг кофеина. В 355 мл колы (1 бутылочка) – около 30 мг кофеина, а в энергетических напитках содержание кофеина колеблется от 80 до 200 мг в зависимости от ёмкости тары и фирмы-изготовителя». Для 95% людей, получивших диетические рекомендации, они были понятны, причём для 86% они были новыми, и эти люди хотели больше знать о сути этих рекомендаций. Только 9% из них считали, что генетическая информация, данная им, вызывала беспокойство. Это исследование продемонстрировало, что люди интересуются нутригеномикой, и что диетические рекомендации (конечно, не только в отношении потребления кофе), данные на основе их собственного генома, более полезны, чем общие для всех рекомендации. Результаты этого исследования показывают, что молодые взрослые люди могут позитивно воспринять наступление новой эры персонализированного питания, что становится возможным благодаря успехам в персонализации генома.

Фармакогеномика для персонализированной медицины

Мы не можем не упомянуть, что геномика открывает перспективы индивидуализированной медицины, управления, при необходимости, генетическим профилем каждого человека не только для профилактики, но и для лечения. Представляется необходимым дальнейшее развитие фармакогеномики, учитывая невосприимчивость 30-60% пациентов к рекомендуемым лекарствам, неполной эффективности медикаментов или даже искажённых реакций на них, чреватых значительным ухудшением состояния здоровья [15]. Установлено, что антикоагуляционный препарат

варфарин имеет узкий диапазон между эффективностью и токсичностью, и опасность осложнений заключается в большой вариативности эффективной для индивидов дозы. Риск кровотечений при приёме рекомендуемых доз варфарина ассоциируется с полиморфизмом в цитохроме P450 CYP2C9. CYP2C9 – это фермент, ответственный за метаболизм варфарина, и выявление полиморфизма свидетельствует о нарушении его метаболизма. В Англии, например, частота фенотипа сниженного метаболизма варфарина составляет около 3%. Риск осложнений в виде кровотечений или, наоборот, тромбозов сосудов и тромбэмболии особенно велик при подборе эффективной дозы варфарина в течение первого года лечения. Однако за проблемы с дозированием варфарина ответственны и другие особенности генотипа или негенетические факторы, так как CYP2C9 ассоциируется с указанными осложнениями только в 10-20% случаев их развития. Например, при дефиците протеина С или его кофактора, протеина S, после введения варфарина отмечается развитие некроза тканей.

Можно приводить и другие примеры связи неэффективности или осложнений при использовании многих лекарственных препаратов с генотипом / фенотипом, но это не входит в задачу данной статьи. Однозначно одно – персонализированная лекарственная терапия должна основываться на результатах тестирования фармакогенома [5, 17].

В заключение отметим, что генетическая информация по риску заболеваний и выбору подходящих для индивида лекарств воспринимается индивидами более серьёзно, чем сведения по нутригеномике. Однако, в Англии, например, осведомлённость населения по генетическому тестированию низкая (13-24%). В Европе заинтересованность населения в проведении тестирования персонального генома составляет в разных странах 50-66%. Исследования, проведенные в последнее время в Великобритании и США, выявили, что молодых взрослых людей эта проблема затрагивает ещё совершенно недостаточно. Необходимо широкое распространение научно-обоснованной, но понятной для населения информации по значению тестирования индивидуального генома для выявления наследственных тенденций к развитию ряда распространённых хронических заболеваний с целью планирования путей их прогноза и ранней профилактики ещё в досимптоматический период, а при клинической манифестации заболевания – подбора адекватных геному медикаментов.

Прогресс в технологиях определения генома обеспечил возможность информации индивидов относительно генетических особенностей их родословной, риска развития заболеваний, а также о способности метаболизировать нутриенты и лекарства. Однако генетическое тестирование пока что не всем доступно: например, в США его стоимость составляет от \$99 до \$2000, в Швейцарской Академии антивозрастной медицины, по программе «Ваш генетический паспорт», – 8750 швейцарских франков, в Московском центре молекулярной генетики, стоимость отдельных тестов на данный момент составляет от 500 до 2000 рублей, а тестирование генетического профиля сердечно-сосудистых заболеваний – 7000 рублей.

Внедрение генетического скрининга знаменует собой начало новой парадигмы в профилактике, в первую очередь, заболеваний сердца. Генетическое тестирование индивидов с семейной историей кардио- и цереброваскулярных заболеваний или с другими факторами риска их развития должно проводиться в том возрасте, когда ещё возможна эффективная профилактика: у мужчин во вторую-третью декаду жизни, если не раньше, у женщин – перед пятой декадой [22].

Геномика и нутригеномика являются также составля-

ющими современной превентивной антивозрастной медицины. В эру геномики персонализированная медицина включает генетическую информацию для достижения дополнительного успеха профилактических и терапевтических стратегий в аспекте эффективности, безопасности и продолжительности лечения.

Персонализированная медицина на основе генетики и эпигенетики может сыграть ведущую роль в национальных и глобальных реформах здравоохранения уже в ближайшем будущем, особенно в отношении кардио- и церебрососудистых заболеваний, бичу современности.

Литература

1. *Ardissino, D., Berzuini C., Merlini PA., et al.* Influence of 9p21.3 genetic variants on clinical and angiographic outcomes in early onset myocardial infarction // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2011. Vol. 58. P 426-434.
2. *Booth, F.W., Lees S.J.* Fundamental questions about genes, inactivity, and chronic diseases // *Physiol. Genomics.* 2007. Vol. 28. P 146-157.
3. *Cirino, A.L., Ho C.Y.* Genetic testing in cardiac disease: from bench to bedside // *Cardiovasc. Med.* 2006 Sept. Vol. 3. No. 9i. P 462-464.
4. *Dandona, S., Stewart A.F., Roberts R.* Genomics in coronary artery disease: past, present and future // *Can. J. Cardiol.* 2010. Vol. 26 (suppl. A). P 56A-59A.
5. *Degoma, E.M., Rivera G., Lilly S.M., et al.* Personalized vascular medicine: individualizing drug therapy // *Vasc. Med.* 2011. Vol. 16. P 391-404.
6. *Forbes.* Pharma & Healthcare. 2.06. 2013. Comments to article in *New England J. Med.* 7 Febr. 2013.
7. *Gudbjartsson, S., Holm H., Gretarsdottir S., et al.* A sequence variant in *ZFHX3* on 16q22 associated with atrial fibrillation and ischemic stroke // *Nat. Genet.* 2009. Vol.41. P 876-878.
8. *Helgadóttir, A., Thorleifsson G., Manolescu A., et al.* A common variant on chromosome 9p21 affects the risk of myocardial infarction // *Science.* 2007. Vol. 316. P 1491-1493.
9. *Hernesniemi, J.A., Seppälä I., Lyytikäinen L.-P., et al.* Genetic profiling using genome-wide significant coronary artery disease risk variants does not improve the prediction of subclinical atherosclerosis // *PLoS ONE.* January 2012. Vol. 7. Issue 1. e 28931. P.1-10.
10. *Janssens, A.C.J., Aulchenko Y.S., Elefante S., et al.* Predictive testing for complex diseases using multiple genes: fact or fiction? // *Genet.*

Med. 2006. No. 8. P 395-400.

11. *Janssens, A.C.J., Moonesinghe R., Yang Q., et al.* The impact of genotype frequencies on the clinical validity of genomic profiling for predicting common chronic diseases // *Genet. Med.* 2007. No. 9. P 528-535.
12. *Janssens, A.C.J., van Duijn C.M.* An epidemiological perspective on the future of direct-to-consumer personal genome testing // *Investigative Genetics.* 2010. Vol. 1. P 1-10.
13. *Janssens A.C.J., Van Duijn C.M.* Genome-based prediction of common diseases: advances and prospects // *Hum. Molec. Genetics.* 2008. Vol. 17. Iss. R2. P.R166-R173.
14. *Janssens, A.C.J., Wilde A.A.M., van Langen I.M.* The sense and nonsense of direct-to-consumer genetic testing for cardiovascular disease // *Neth. Heart J.* 2011. Vol. 19. P 85-88.
15. *Jørgensen, J.T.* A challenging drug development process in the era of personalized medicine // *Drug discov. Today.* 2011. Vol. 16. P 891-897.
16. *Kubo, M.* Genetic risk factors of ischemic stroke identified by a genome-wide association study // *Brain Nerve.* 2008 Nov. Vol. 60. No. 11. P 1339-1346.
17. *Markus, H.S.* Stroke genetics: prospects for personalized medicine // *BMC Med.* 2012. No. 10. P.113-121.
18. *McPerson, R., Pertsemilidis A., Kavalari N., et al.* A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease // *Science.* Vol. 316. P 1488-1491.
19. *Nielsen, D.E., El-Soehy A.* A randomized trial of genetic information for personalized nutrition // *Genes Nutr.* 2012. No. 7. P 559-566.
20. *Ouzounian, M., Lee D.S., Gramolini A.O., et al.* Predict, prevent and personalize: Genomic and proteomic approaches to cardiovascular medicine // *Can. J. Cardiol.* 2007. Vol. 23 (Suppl. A). P. 28A-33A.
21. *Padang, R., Bagnall R., Semsarian Chr.* Genetic basis of familial valvular heart disease // *Circulation: Cardiovasc. Genetics.* 2012. No.5. P 569-580.
22. *Roberts, R.* Personalized medicine: a reality within this decade // *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2008. Mar. Vol. 1. No. 1. P 11-16.
23. *Roberts, R., Stewart A.F.R.* 9p21 and the genetic revolution for coronary artery disease // *Clin. Chemistry.* 2012. Vol. 58. No. 1. P 104-112.
24. *Roberts, R., Stewart A.F.R.* Genetics of CAD in the 21st century // *Clin. Cardiol.* 2012. Vol. 35. No. 9. P 536-540.
25. *Wray, N.R., Goddard M.E., Visscher P.M.* Prediction of individual genetic risk to disease from genome-wide association studies // *Genome Res.* 2007. Vol. 17. P 1520-1528.

Поступила 20.08.2013 г.