

В.С. Баранов

НИИ акушерства и гинекологии  
им. Д.О. Отта РАМН,  
Санкт-Петербург

✿ Обзор суммирует результаты многолетних исследований, посвященных изучению роли полиморфизмов генов системы детоксикации в происхождении, прогрессии и эффективности лечения таких частых мультифакториальных заболеваний, как эндометриоз, бронхиальная астма, привычное невынашивание, гестозы, алкогольный цирроз печени, рак легких, хронический обструктивный бронхит и другие. Показана достоверная ассоциация функционально неполноценных аллелей генов суперсемейства глутатион-трансфераз (GSTM1(0), GSTT1(0), GSTP1(s)), а также медленной формы N-ацетил трансферазы (NAT-2) с этими заболеваниями. Функционально неполноценные аллели генов коллагена (COL1A1) и рецептора витамина D (VDR3) обнаруживают четкую ассоциацию с состоянием минеральной плотности костей и, соответственно, с остеопорозом. Около 5–7% жителей северо-западного региона РФ имеют неблагоприятное сочетание аллелей генов семейства детоксикации (GSTM1 0/0; GSTT1 0/0; GSTP1 s/s) и около 15% функционально неполноценные аллели генов COL1A1 и VDR3. Выявление с помощью генетических тестов таких лиц задолго до манифестации заболевания, дополнительное соответствующими медицинскими рекомендациями, диспансерным наблюдением и мониторингом могло бы составить предмет важных социальных и медицинских программ по профилактике этих частых заболеваний. Широкому практическому внедрению таких программ должны предшествовать массовые эпидемиологические исследования по генетическому тестированию. Предлагается Генетическая карта репродуктивного здоровья, цель которой — раннее выявление и профилактика осложнений беременности и патологии плода у женщин репродуктивного возраста.

✿ **Ключевые слова:** генетическое тестирование, полиморфизм, гены «предрасположенности», генетический паспорт.

## ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА И ПРЕДИКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

### ВВЕДЕНИЕ

Расшифровка генома человека [1], завершившаяся в июне 2000 г. созданием «чернового» [23], а в апреле 2003 г. окончательного варианта [24] всей последовательности гигантской ( $33 \times 10^9$  пар нуклеотидов) молекулы ДНК, представляет собой не только огромный вклад генетики в фундаментальные науки о человеке, но и явилась решающей предпосылкой к возникновению нового научно-практического направления — молекулярной медицины [20].

Последнюю можно определить как медицину, в которой кардинальные проблемы практического здравоохранения, связанные с диагностикой, профилактикой, лечением наследственных и наиболее распространенных мультифакториальных болезней (сердечно-сосудистые заболевания, диабет, различные опухоли и др.) решаются на молекулярном уровне с использованием нуклеиновых кислот (ДНК, РНК) и продуктов их экспрессии (белков) [2, 3]. Основу методологии молекулярной медицины составляют современные представления о структуре генома человека, его генах, их функциональных взаимодействиях, о так называемых генных сетях — генных ансамблях, обеспечивающих те или иные функции организма или морфогенетические процессы [12]. Внедрение молекулярной медицины в практическое здравоохранение настоятельно требует овладения знаниями молекулярной биологии и генетики не только учеными всех разделов медицинской науки, но и врачами разных специальностей, организаторами здравоохранения. Ее главные отличительные особенности — профилактическая направленность и индивидуальность, то есть ориентация на конкретного человека [5, 20].

В рамках молекулярной медицины по-новому решаются вопросы, связанные с оценкой действия факторов внешней среды на геном человека, то есть проблемы экологической генетики человека. Представляется очевидным, что реакция организма и, соответственно, реакция генома на различные экзогенные (экологические) факторы в значительной мере определяется его структурно-функциональными характеристиками, такими как функциональные особенности генов метаболизма, генов системы репарации ДНК и др. Значение экологических факторов в патологии человека особенно велико в этиологии мультифакториальных болезней — наиболее распространенных болезней человека [8, 9]. Раздел молекулярной медицины, изучающий индивидуальные особенности генома, взаимодействие средовых и генетических факторов в возникновении мультифакториальных болезней и получил название предиктивной медицины [4, 5].

### ПРЕДИКТИВНАЯ МЕДИЦИНА

Представляет собой одно из направлений молекулярной медицины, основанное на результатах и методах расшифровки генома человека, которые позволяют выявлять людей с повышенной чувствительностью к тому или иному заболеванию, адекватно интерпретировать полученные результаты и разрабатывать на основании полученных данных эффективные схемы индивидуальной профилактики и лечения. Основная цель предиктивной медицины — научить человека жить в гармонии со своими генами [4].

Составление «генной сети» каждого заболевания, идентификация в ней «главных» и «вспомогательных» генов, анализ ассоциации их полиморфиз-

мов с конкретным заболеванием, разработка на этой основе комплекса профилактических мероприятий для конкретного пациента составляют стратегическую основу предиктивной медицины [5].

Справедливости ради необходимо отметить, что впервые термин «предиктивная медицина» был применен еще 25 лет назад лауреатом Нобелевской премии Ж. Доссе, прозорливо угадавшим ассоциацию определенных антигенов главного комплекса гистосовместимости HLA с некоторыми частыми заболеваниями. Однако реально второе рождение предиктивной медицины происходит только сейчас, когда уже расшифрована молекулярная структура не только комплекса HLA, но и многих тысяч других генов человека [20].

Установлено, что практически все гены человека имеют в своей структуре молекулярные отличия (полиморфизмы), приводящие к синтезу белков с несколько измененными структурными и функциональными характеристиками. Тестирование функциональных полиморфизмов различных генов человека, вовлеченных в генную сеть того или иного мультифакторного заболевания, составляет молекулярную основу предиктивной медицины. Каждый человек генетически неповторим и, соответственно, для каждого человека характерен свой уникальный биохимический портрет. Именно его особенности предопределяют врожденную предрасположенность человека к тем или иным заболеваниям. Болезни выбирают нас еще до нашего рождения [2, 4].

Тестируя полиморфизмы генов, выясняя сильные или слабые звенья своего генома, мы можем узнать, какая патология и с какой вероятностью ожидает каждого из нас в будущем. Автор знаменитой модели двухспиральной молекулы ДНК лауреат Нобелевской премии Д.Д. Уотсон так образно выразил эту мысль: «Было принято считать, что наша судьба скрыта в наших звездах. Однако теперь мы точно знаем, что она записана в наших генах». Тестируя гены, мы можем заглянуть в нашу судьбу, оценить слабые и сильные стороны своего здоровья. Важно, однако, подчеркнуть, что генетическое тестирование дает возможность только выявить имеющиеся в геноме тенденции к развитию будущих болезней, повышенную чувствительность человека к тем или иным заболеваниям, но не ставит окончательный диагноз. Тем не менее этой информации достаточно, чтобы исходя из современного врачебного опыта наметить пути их ранней профилактики.

Генетическое тестирование наследственной предрасположенности уже достаточно широко практикуется во многих частных лабораториях и диагностических центрах Западной Европы и Америки. Созданы большие корпорации типа Myriad Genetics (США), Genogense Diagnostics (Австрия), Syona (Великобритания) по производству соответствующих диагностикомов и тестированию образцов, присланных по почте. Генетическое тес-

тирование в целях выявления наследственной предрасположенности к различным мультифакториальным болезням в России только начинается и пока сосредоточено лишь в единичных лабораториях Санкт-Петербурга, Москвы, Уфы, Томска и Новосибирска. Список болезней с наследственной предрасположенностью, для которых уже реально генетическое тестирование, в Санкт-Петербурге включает более 25 нозологий, в том числе и такие распространенные, как ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, гипертония, рак молочной железы, рак легкого, рак предстательной железы, наркомания, бронхиальная астма, остеопороз и некоторые другие [6].

### ГЕНЫ СИСТЕМЫ ДЕТОКСИКАЦИИ

Деградация и выведение из организма всех инородных веществ (ксенобиотиков), включая лекарственные препараты, осуществляется системой особых генов — генов метаболизма, ранее называемых генами детоксикации или генами «внешней среды» [5, 20].

Именно эти гены, точнее их полиморфные варианты, определяют индивидуальные особенности реакции организма на различные химические препараты и пищевые продукты. Генетические полиморфизмы (мутации), которые приводят к полному отсутствию соответствующего белка, либо к появлению ферментов с измененной, как правило, более низкой, чем в норме, активностью и являются причиной выраженной индивидуальной варибельности реакции организма на лекарственные препараты, промышленные загрязнения, сельскохозяйственные яды и пр. [20, 22].

Многочисленные эпидемиологические исследования указывают на то, что практически все широко распространенные заболевания, включая почти 90% всех раков, в той или иной мере связаны с неблагоприятными внешними факторами, среди которых видное место принадлежит курению и продуктам питания. Различные химические токсины, воздействуя на организм, могут провоцировать начало этих заболеваний. Гены, детерминирующие реакцию организма на канцерогены и экзотоксины, кодируют белки, которые по-разному взаимодействуют с канцерогенами. Поэтому в зависимости от особенностей генома различные индивидуумы могут сохранять устойчивость или, наоборот, обнаруживать повышенную чувствительность к этим повреждающим агентам [22].

Большинство ксенобиотиков, попадая в организм, не оказывает прямого биологического эффекта, но вначале подвергается различным превращениям, так называемой биотрансформации. Биотрансформация ксенобиотиков завершается их выведением из организма. Как правило, она представляет собой многоступенчатый, «каскадный» процесс, в котором одновременно или поочередно участвуют многие ферменты детоксикации. В наиболее типичном варианте биотрансформация самых

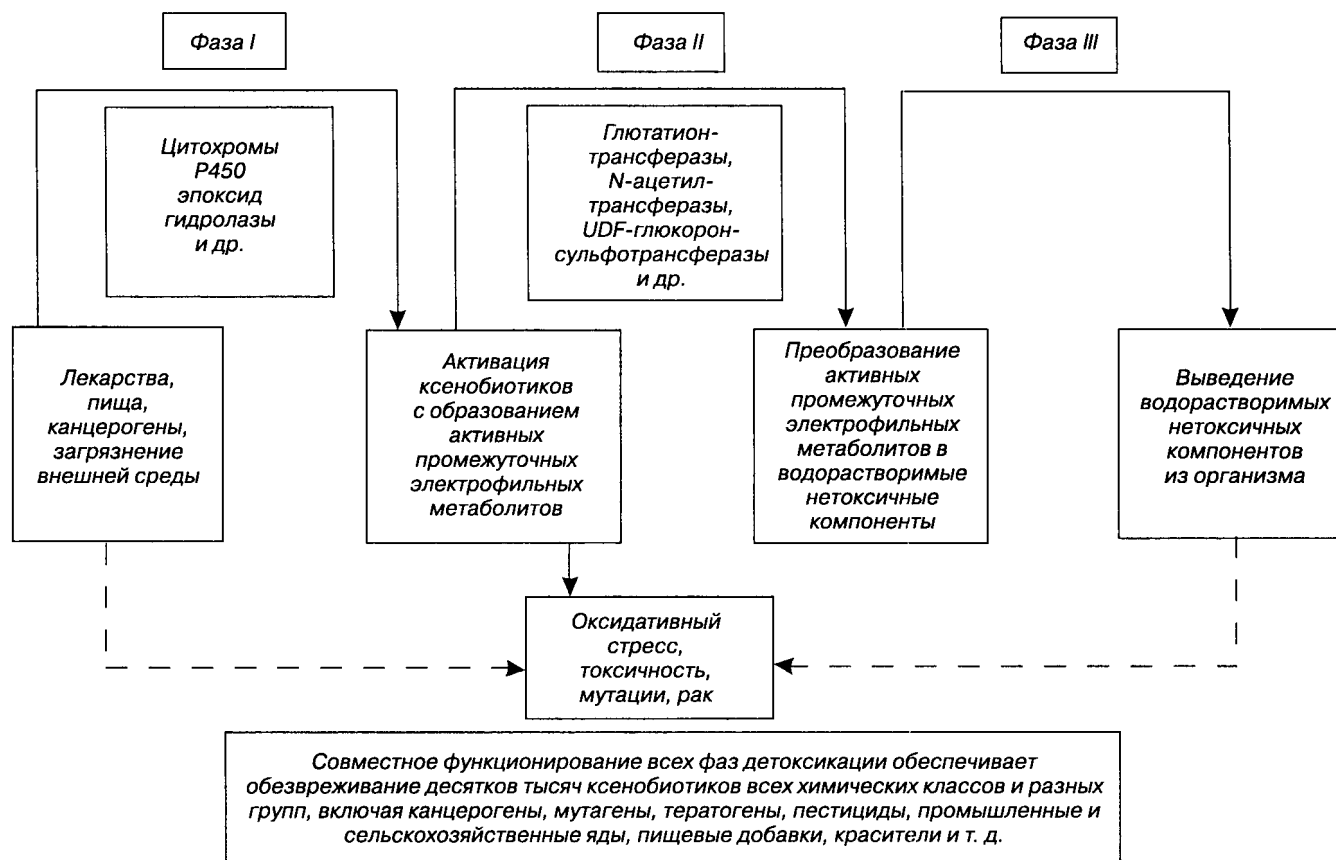


Рис. 1. Фазы детоксикации ксенобиотиков

разных ксенобиотиков представлена трехэтапным процессом (рис. 1), включающим активацию (фаза 1), детоксикацию (фаза 2) и выведение (фаза 3) [2, 22].

Гены, кодирующие ферменты детоксикации, характеризуются значительным полиморфизмом первичной молекулярной структуры, обнаруживают существенные популяционные, этнические и расовые вариации, связанные с историческими сложившимися традициями, различиями продуктов питания, географической среды обитания, эпидемиями инфекционных заболеваний и пр. [13, 22].

Риск каждого заболевания или патологического состояния возрастает при неблагоприятных сочетаниях функционально неполноценных вариантов нескольких генов, обеспечивающих разные фазы детоксикации. Это позволяет объединить их в группы, наиболее полно на сегодняшний день характеризующие патогенез того или иного заболевания. Типичными представителями фазы 1 являются гены систем цитохромов и гидролаз, фазы 2 — гены семейства трансфераз (глютатион-трансферазы, сульфанилтрансферазы, ацетилтрансферазы и др.).

Многие частые заболевания провоцируются неблагоприятными сочетаниями генов детоксикации, точнее

наличием в организме функционально неполноценных вариантов этих генов, которые приводят к синтезу излишне активных или, наоборот, что встречается чаще, функционально ослабленных форм таких ферментов.

Роль генов системы детоксикации в провокации некоторых распространенных болезней, в том числе и в акушерско-гинекологической патологии, подробно изучается в лабораториях авторов уже в течение многих лет. Рассмотрим основные результаты этих исследований.

#### ЗАБОЛЕВАНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПОЛИМОРФНЫМИ ВАРИАНТАМИ ГЕНОВ СИСТЕМЫ ДЕТОКСИКАЦИИ

Эндометриоз — одно из наиболее распространенных женских заболеваний, которым страдают от 10 до 55% всех женщин. Помимо выраженного болевого синдрома, болезнь не редко ведет к бесплодию и может осложняться злокачественным перерождением эктопически расположенных островков децидуальной ткани. В серии исследований нами было установлено, что эндометриоз чаще развивается у женщин с нулевыми аллельными вариантами генов фазы II детоксикации глютатион-трансферазы M1 и T1 (GSTM1 0/0 и GSTT1 0/0) в со-

четании с медленной формой N-ацетилтрансферазы (NAT-2) [11, 17, 18]. Важно отметить, что в отдельности положительную ассоциацию с эндометриозом обнаруживал только нулевой вариант гена GSTT1. Вместе с тем при сочетании в генотипе женщины функционально неполноценных аллелей сразу двух различных генов метаболизма GSTT1 и GSTM1 или GSTT1 и NAT2, вероятность болезни возрастает в 4 и даже в 10 раз соответственно [11]. Дальнейшие исследования показали, что женщины с неблагоприятным генотипом не только имеют больше шансов заболеть, но их лечение с помощью гормональных и иммуномодулирующих препаратов менее эффективно, чем больных с нормальными вариантами этих же генов [17].

Таким образом, тестирование генов фазы II системы детоксикации GSTM1, GSTT1 и NAT2 может рассматриваться не только как метод выявления женщин с наследственной предрасположенностью к этому тяжелому заболеванию, но и как метод прогнозирования результатов эффективности гормонотерапии и выработки стратегии медикаментозной терапии.

Высокодостоверная корреляция функционально неблагоприятных аллелей генов детоксикации (GSTM1, GSTT1) установлена в отношении такого частого и тяжелого заболевания, как бронхиальная астма [21] и тяжелый хронический обструктивный бронхит [19]. Так, сочетание нулевых генотипов генов GSTT1 и GSTM1 среди больных атопической бронхиальной астмой встречается в 4 раза чаще, чем в среднем у населения северо-западного региона России. Как показывают наши исследования, риск заболеть бронхиальной астмой у лиц с генотипом GSTM1 0/0–GSTT1 0/0 почти в 7 раз выше, чем в среднем в популяции. Четкая ассоциация функционально неполноценных аллелей генов системы детоксикации, особенно генотипа GSTT1 0/0, с атопической бронхиальной астмой подтверждена в исследованиях и других авторов [10]. Наличие столь высокой положительной корреляции открывает реальные возможности для предиктивного тестирования этого заболевания у детей в семьях высокого риска. Раннее досимптоматическое выявление таких носителей открывает широкие перспективы для эффективной профилактики этого тяжелого заболевания.

Наши наблюдения также показывают, что сочетание в геноме сразу нескольких нулевых аллельных вариантов GSTM1 0/0; GSTT1 0/0 с медленной формой плацентарной глутатионтрансферазы (GSTP1) встречается в 3 раза чаще у женщин с привычным невынашиванием, которым страдают 10–25% всех женщин [7]. Поэтому у бесплодных супружеских пар, страдающих привычным невынашиванием, целесообразно наряду с другими лабораторными и клиническими тестами проводить анализ аллельных вариантов генов системы детоксикации.

Интересно, что полиморфизм гена плацентарной формы глутатионтрансферазы (GSTP1), согласно нашим наблюдениям, обнаруживает положительную ассоциацию не только с привычным невынашиванием, но и с развитием гестозов. Наряду с другими генами, составляющими генную сеть этой тяжелой акушерской патологии (ACE, eNOS, PLAT, PAI-1, TNF- $\alpha$ ), его целесообразно тестировать для выявления женщин групп повышенного риска гестоза [15].

Установлено, что у курильщиков с делециями в генах GSTM1 и GSTT1 и, как следствие, с отсутствием этих ферментов, риск заболеть раком легких примерно в 3 раза выше по сравнению с курильщиками без дефицита этих ферментов. У них же почти в 4 раза выше риск цирроза печени на фоне употребления алкоголя. Еще выше (почти в 20 раз) риск рака молочной железы у курящих женщин с дефицитом GSTM1 и медленной формой N-ацетилтрансферазы (NAT-2).

Все эти наблюдения свидетельствуют о том, что факторы внешней среды играют важную роль в этиологии таких частых социально значимых заболеваний, как эндометриоз, гестозы, хронический обструктивный бронхит и привычное невынашивание, цирроз печени, рак легких и молочной железы. Тестирование соответствующих генов позволяет не только выявить лиц с повышенным риском этих заболеваний, но и оптимизировать стратегию их лечения.

В заключение этого раздела следует обратить внимание на то, что согласно нашим данным среди населения Северо-западного региона России и Санкт-Петербурга частота лиц с заведомо неблагоприятным сочетанием аллелей системы детоксикации (GSTT1, GSTM1, NAT2s) составляет около 7–10%. В свете рассмотренных данных складывается впечатление, что уже сейчас целесообразно проведение массового генетического тестирования населения в целях выявления лиц групп повышенного риска всех вышеперечисленных заболеваний. Их своевременная, досимптоматическая профилактика кажется доступной и оправданной. Однако реальная ситуация не представляется столь однозначной. Мы вернемся к ее рассмотрению в заключительной части обзора.

### ГЕНЫ, ОТВЕТСТВЕННЫЕ ЗА ПРОЧНОСТЬ КОСТЕЙ

Прочность костной ткани в значительной мере обусловлена содержанием солей кальция. Нарушение минеральной плотности костей ведет к тяжелому и весьма частому заболеванию — остеопорозу. По своей медицинской значимости остеопороз занимает четвертое место среди неинфекционных заболеваний после сердечно-сосудистой, онкологической патологии и диабета. Потеря МНП не редко сопровождается многими патологическими состояниями организма, закономерно развивается после

операций, сопровождающихся удалением яичников. Является серьезным осложнением здоровья космонавтов при длительных космических полетах.

Минеральная плотность костной ткани (МПКТ), как и развитие всей кости, зависит от функции многих генов, т. е. генная сеть остеопороза, равно как и морфогенез костной ткани весьма сложна. Нами изучены полиморфизмы трех основных генов, продукты которых играют важную роль в метаболизме костной ткани, а именно: гена альфа I цепи коллагена Тип 1 (COL1A1), гена рецептора витамина D (VDR-3) и гена рецептора кальцитонина (CALCR) [14]. Результаты наших исследований доказывают безусловную ассоциацию функционально ослабленных аллелей генов COL1A1 и VDR-3 с уровнем потери МПКТ. Сделан вывод, что тестирование полиморфизмов этих генов задолго до наступления менопаузы у женщины и преклонного возраста у мужчин позволяет с большой вероятностью выявить лиц с наследственной врожденной предрасположенностью к остеопорозу. Именно у таких индивидов, согласно нашим данным, вероятность остеопороза в 10–15 раз выше, чем в среднем в популяции. Принимая во внимание, что в среднем 3–10% всего населения северо-западного региона РФ имеют неблагоприятное сочетание полиморфизмов этих генов, именно у них профилактику остеопороза следует начинать задолго до появления первых симптомов заболевания. По-видимому, аллельные варианты генов необходимо учитывать и при отборе кандидатов для длительных космических полетов.

#### ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ

В настоящее время во многих диагностических центрах России уже широко применяются молекулярные методы в целях диагностики генных болезней, выявления гетерозиготного носительства патологических мутаций в семьях высокого риска, для досимптоматической диагностики болезней с поздней манифестацией и для целей геномной дактилоскопии (идентификации личности). Постепенно набирает силу и генетическое тестирование в рамках предиктивной медицины. Очевидно, что в результате этих анализов происходит накопление генетических данных как о геноме отдельных индивидуумов, так и о целых семьях, то есть постепенно формируются индивидуальные и семейные базы ДНК-данных. Такая база ДНК-данных и может рассматриваться как «генетический паспорт». Информация, содержащаяся в этом поистине уникальном документе, должна помочь избежать жизненных коллизий, связанных с игнорированием индивидуальных особенностей генома, то есть своей наследственности. Она позволяет полнее реализовать врожденные генетические способности и представляет несомненную ценность

для потомков. Такая информация может реально помочь человеку жить в гармонии со своими генами». Она может быть полезной для врачей не только в разработке эффективных мер профилактики, но и при выборе оптимальной стратегии лечения многих тяжелых заболеваний.

Повсеместное внедрение в современную медицину методов молекулярной диагностики уже сделало реальной идею генетического паспорта. В той или иной форме он уже существует *de facto*. При этом число генетических тестов, составляющих его основу, уже достигает 100 и продолжает быстро увеличиваться.

Важно отметить, что генетический паспорт в своем полном варианте должен включать результаты не только исследования генов «предрасположенности», но и тестирования бессимптомного носительства мутаций генов наиболее частых наследственных болезней (гемофилия, муковисцидоз, фенилкетонурия и мн. др.). Кроме того, такой паспорт должен содержать информацию о кариотипе пациента, а также его уникальный генетический номер. В настоящее время диагностические возможности существующих молекулярных лабораторий и центров России, в том числе и Санкт-Петербурга, позволяют обеспечить достаточно полный набор таких генетических тестов [6].

Не трудно предвидеть, что уже в ближайшем будущем такой генетический паспорт может обрести право гражданства, а генетическое тестирование станет столь же обыденным и популярным, как и любые другие лабораторные анализы (например, определение группы крови, резус-фактора, наличие инфекций и пр.).

В каком же возрасте следует подумать о собственном генетическом паспорте? Согласно рекомендациям ВОЗ, генетическое тестирование должно проводиться с учетом добровольного, сознательного согласия тестируемого. Формально это означает, что важная генетическая информация может быть получена сравнительно поздно, когда ее полезность для тестируемого и его близких родственников уже в значительной мере утрачена. Однако, принимая во внимание ее значение для здоровья ребенка, гармоничного формирования его личности, рационального питания, эффективного образования, спортивных занятий, оптимальной профориентации и пр., составление такого генетического паспорта уже в раннем возрасте сегодня кажется вполне оправданным.

Нельзя исключить, что по мере решения этических и социальных проблем, связанных с исследованиями генома человека, генетическое тестирование будет проводиться значительно чаще и в более раннем возрасте, чем рекомендуется в настоящее время.

Не может, однако, вызывать возражений составление генетического паспорта любого объема после достижения сознательного возраста. Уже сейчас все бо-

лее популярной становится идея генетического тестирования для будущих супругов, спортсменов-профессионалов, людей экстремальных профессий и лиц, просто заинтересованных в информации о собственном геноме. Серьезно обсуждается большая практическая значимость генетического паспорта беременной, названного нами «Генетической картой репродуктивного здоровья». Карта рассчитана на семью, планирующую ребенка, либо на женщину ранних сроков беременности. Вариант генетической карты, уже применяемый в НИИ АГ им. Д.О. Отта РАМН приведен на рис. 2. Важное место в ней, как и в «общегражданском» генетическом паспорте, отводится тестированию генов системы детоксикации [3].

Напомним, что максимальная польза от генетического паспорта (генетической карты) может быть получена только в том случае, если генетическое тестирование будет завершаться полноценной консультацией высококвалифицированного специалиста по медицинской генетике вместе с семейным врачом. Их рекомендации должны касаться не только конкретной патологии, но носить значительно более развернутый характер, содержать информацию, необходимую для максимально эффективной полноценной и здоровой творческой жизни тестируемого. В случае установления фактов наследственной предрасположенности к тому или иному заболеванию особенно важным представляется разработка комплекса конкретных рекомендаций для тестируемого, его лечащего врача, а также лечебно-профилактических мероприятий по предотвращению

развития заболевания. К сожалению, именно эта область предиктивной медицины пока остается наименее изученной. Технические возможности генетического тестирования сегодня пока сильно опережают возможности полноценного консультирования.

Последнее объясняется не только отсутствием подготовленных специалистов, но, прежде всего, необходимостью популяционных исследований, доказывающих диагностическую ценность тестируемых генов полиморфизмов.

Важнейшую помощь практикующим врачам в правильной интерпретации результатов генетического тестирования может оказать наличие специальной компьютеризированной программы, суммирующей уже известные результаты предиктивной медицины и предлагающей алгоритмы профилактики наиболее частых мультифакториальных болезней. В настоящее время подготавливается русская версия такой программы [4].

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Среди других генов, определяющих повышенную чувствительность человека к различным заболеваниям, важное место принадлежит генам системы детоксикации. Учитывая их универсальность в процессах инактивации ксенобиотиков и эндогенных токсинов, важную роль в транспорте гормонов и других процессах клеточного метаболизма, тестирование аллельных вариантов этих генов может быть рекомендовано при самых различных патологических состояниях. Оно несомненно

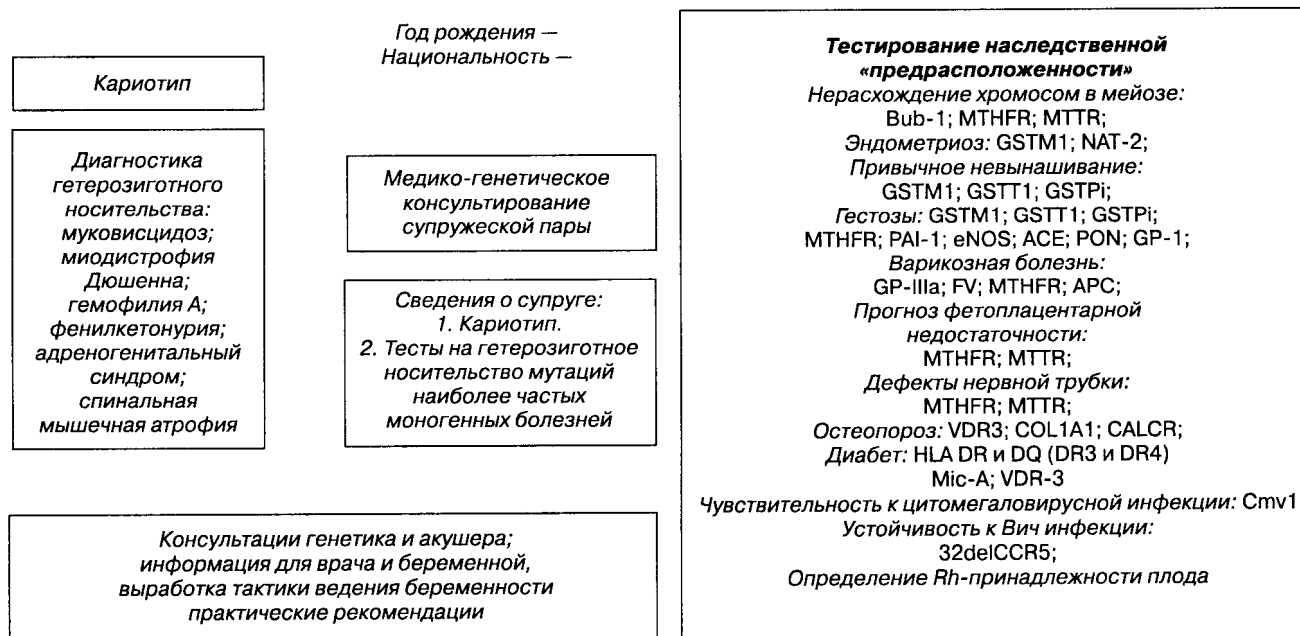


Рис. 2. Генетическая карта репродуктивного здоровья

показано в популяционных исследованиях при оценке токсического действия на человека вредных экологических факторов, в особенности промышленных и сельскохозяйственных ядов, оценки особенностей индивидуальной чувствительности к лекарственным препаратам, выбора оптимальной стратегии медикаментозной терапии. Вместе с тем достаточно высокая частота функционально неполноценных вариантов этих генов в популяции наводит на мысль о наличии каких-то определенных эволюционных преимуществ их полиморфизма для человека. В частности, например, более эффективная терапия ряда заболеваний (кроме эндометриоза) при отсутствии некоторых ферментов фазы II системы детоксикации в связи с более длительным пребыванием метаболически активных форм фармпрепаратов в организме. Несмотря на определенные расовые и этнические различия, в популяциях, безусловно, существует определенный сбалансированный полиморфизм различных аллелей (вариантов) генов системы детоксикации. Точные причины, поддерживающие такое равновесие, требуют дальнейшего изучения. Полученные результаты могут иметь не только важное практическое значение, но и представлять существенный интерес для фундаментальной науки — экологической генетики. В настоящее время нами уже проводятся исследования по сравнению частот функционально неблагоприятных аллелей разных генов, в том числе и генов системы детоксикации в разных возрастных группах — от новорожденных до лиц в возрасте старше 80 лет.

Согласно прогнозам авторитетных специалистов, «золотой век» предиктивной медицины наступит только через десять лет, когда будет накоплено достаточно информации о генетических сетях разных заболеваний и реальной предиктивной ценности различных генетических тестов.

Проведение обширных эпидемиологических исследований по тестированию генов «предрасположенности» с последующим длительным наблюдением над людьми с различными генотипами по генам детоксикации или по другим генам «предрасположенности» могло бы иметь решающее значение для оценки прогностической ценности таких тестов. Именно такие исследования в 2003 году начаты в Великобритании, где уже принято решение о создании Биобанка образцов ДНК 500 000 британцев. Эти образцы будут протестированы на самые разные генетические полиморфизмы, а сами доноры ДНК будут находиться под наблюдением врачей в течение 10–20 лет. Предполагается, что в результате такого исследования будут получены объективные результаты о предиктивной ценности соответствующих генетических тестов.

Нет, однако, сомнений в том, что уже сегодня, работая в области предиктивной медицины, скрупулезно со-

поставляя данные генетического анализа с результатами лабораторных и клинических исследований, можно не только существенно укрепить научные основы этого многообещающего научного направления постгеномной эры, но уже принести ощутимую практическую пользу в деле профилактики многих тяжелых недугов.

### Литература

1. Баев А.А. Геном Человека // Итоги Науки и техники. ВНИИТИ, 1990. — С. 4–33.
2. Баранов В.С. Гены предрасположенности или болезни, которые нас выбирают // Наука в России. — 2003. — № 1. — С. 27–31.
3. Баранов В.С., Айламазян Э.К. Молекулярная медицина — новое направление в диагностике, профилактике и в лечении наследственных и мультифакториальных болезней // Мед. Акад. Ж. — 2001. — Т. 3. — С. 33–43.
4. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э. Научные основы предиктивной медицины // В кн. «Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике». — Новосибирск: Альфа-Виста, 2003. Вып. 4. — С. 3–19.
5. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены «предрасположенности». (Введение в предиктивную медицину). — СПб.: Интермедика, 2000. — 271 с.
6. Баранов В.С., Хавинсон В.Х. (ред.). «Определение генетической предрасположенности к некоторым мультифакториальным заболеваниям. Генетический паспорт. — СПб.: ИКФ-«Фолиант», 2001. — 48 с.
7. Беспалова О.Н., Аржанова О.Н., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. и др. Генетические факторы предрасположенности к привычному невынашиванию беременности ранних сроков // Журн. акушерства и женских болезней. — 2001. — Т. 2. — С. 8–13.
8. Бочков Н.П. Клиническая генетика. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. — 447 с.
9. Гинтер Е.К. Медицинская генетика. — М.: Медицина, 2003. — 448 с.
10. Вавилин В.А., Макарова С.И., Сафронова О.Г. и др. Полиморфизм ферментов биотрансформации ксенобиотиков и предрасположенность к atopическим заболеваниям у детей // В кн. «Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике». — Новосибирск: Альфа-Виста. — 2003. Вып. 4. — С. 98–106.
11. Иващенко Т.Э., Швед Н.Ю., Крамарева Н.А., Айламазян Э.К. и др. Анализ полиморфных аллелей генов, кодирующих ферменты I и 2 фазы детоксикации у больных эндометриозом // Генетика. — 2002. — Т. 38. — № 11. — С. 1–5.
12. Колчанов Н.А., Ананько Е.А., Колпаков Ф.А. и др. Генные сети // Мол. Биол. — 2000. — Т. 34. — № 40. — С. 533–544.
13. Ляхович В.В., Вавилин В.А. Фармакогенетика сегодня // В кн. «Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике». Новосибирск: Альфа-Виста. — 2003. Вып. 4. — С. 20–27.
14. Москаленко М.В., Асеев М.В., Зазерская И.Е. и др. Анализ ассоциации аллелей гена COL1A1 с развитием остеопороза // Генетика. — 2002. — Т. 38. — № 12. — С. 1699–1703.
15. Мозговая Е.В., Милышева О.В., Иващенко Т.Э., Баранов В.С. Полиморфизм генов, участвующих в регуляции функции эндотелия и его связь в развитии гестоза // Мед. Генетика. — 2003. — Т. 2. — № 7. — С. 324–330.
16. Пузырев В.П. Геномная медицина — настоящее и будущее // В кн. «Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике». Новосибирск: Альфа-Виста. — 2003. Вып. 3. — С. 3–26.
17. Швед Н.Ю., Иващенко Т.Э., Крамарева Н.Л. и др. Ассоциация аллельных вариантов некоторых генов детоксикации с результатами лечения больных эндометриозом // Мед. Генет. — 2002. — Т. 1. — № 5. — С. 242–245.

18. Baranov V.S., Ivaschenko T.E., Bakay M.A. et al. 1996. Proportion of GSTM1 0/0 genotype in some Slavic populations and its correlation with cystic fibrosis and some multifactorial diseases // *Humun Genet.* — Vol. 97. — P. 516–520.
19. Baranova H., Perriot J., Albuissou E. et al. Peculiarities of the GSTM1 0/0 genotype in French heavy smokers with various types of chronic bronchitis // *Hum. Genet.* 1997. — Vol. 99. — P. 822–826.
20. Collins F.S., McKusick V.A. Implications of the Human Genome Project for medical science // *JAMA.* — 2001. — Vol. 285. — № 5. — P. 540–544.
21. Ivaschenko T.E., Sideleva O.G., Baranov V.S. Glutathione-S-transferase micro and theta gene polymorphisms as new risk factors of atopic bronchial asthma // *J. Mol Med.* — 2002. — Vol. 80(1). — P. 39–43.
22. Nebert D.W. Polymorphisms in drug metabolizing enzymes. What is their clinical relevance and why do they exist? // *Am. J. Hum. Genet.* — 1997. — Vol. 60. — P. 265–271.
23. The Human Genome. *Nature.* — 2001. — Vol. 409. — P. 813–958.
24. The Human Genome. *Nature.* — 2003. — Vol. 421. — P. 396–453.

#### Ecological genetics and predictive medicine

V.S. Baranov

The D.O. Ott Science Research Institute of obstetrics and gynecology RAMS, Saint Petersburg.

✿ THE SUMMARY: The review highlights present state and some future perspectives of new but quickly expanding area of predictive medicine. Its basic background dealing with molecular testing of genetic polymorphisms as well as its practical and theoretical implications are discussed. Original data concerning the involvement of the genes participating in Phase 1 and Phase 2 of detoxification systems as well as of the genes controlling mineral bone density in the origin, progression and treatment efficiency of some common multifactorial diseases such as endometriosis, bronchial asthma, alcoholic cirrhosis, habitual miscarriages, gestosis, lung cancer, chronic bronchitis and osteoporosis are briefly outlined. Of special theoretical and practical value of these studies is an identification of highly nonrandom association of particular functionally inferior alleles of the genes belonging to glutathione-S-transferase super-gene family (GSTM1 (0), GSTT1 (0), GSTP1 (s) as well as N-acetyl transferase — NAT-2 (s) with some of these diseases. Molecular testing of the relevant alleles might be recommended as feasible predictive test for personal predisposition evaluation, for estimation of remote prognosis and for the treatment strategy in at least some of these diseases. Early identification of these individuals by means of genetic screening supplemented with subsequent adequate social and medical care should be considered as feasible social program for efficient prevention of these diseases at the national level. Relying on these data as well as on the polymorphism studies and common mutation identification of other genes the idea of Genetic Form for the Pregnant Women is suggested and briefly discussed.

✿ KEY WORDS: genetic testing, polymorphism, predisposition genes, «gene pass».