



ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ГЕНЕТИКА ЧЕЛОВЕКА

СТАТЬИ ЭТОЙ РУБРИКИ НАПИСАНЫ ПО МАТЕРИАЛАМ ДОКЛАДОВ
НА V ШКОЛЕ ПО ЭКОЛОГИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКЕ ДЛЯ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ СПбГУ, ЛЕТО 2010 ГОДА

УДК 575:599.9

© В. С. Баранов

Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта Северо-Западного отделения РАМН, Санкт-Петербург, Россия

✿ Рассматриваются современное состояние предиктивной (персонализированной) медицины, сложности, связанные с поиском генов-кандидатов комплексных заболеваний, с анализом межгенных взаимодействий и адекватной интерпретацией результатов генетического тестирования. Отмечается необходимость объективной оценки значения результатов ППИ для клиники, возможности, условия и объем их внедрения в практическую медицину.

✿ **Ключевые слова:** предиктивная персонализированная медицина; генетическое тестирование; комплексные болезни; генетический паспорт.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, ЭКОГЕНЕТИЧЕСКИЕ БОЛЕЗНИ И ПРЕДИКТИВНАЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА

СОКРАЩЕНИЯ

ППМ — предиктивная (персонализированная) медицина; **ГТ** — генетическое тестирование; **ГП** — генетический полиморфизм; **SNP** — single nucleotide polymorphism; **МФЗ** — мультифакторное заболевание; **ФГМ** — функциональный генетический модуль; **ГКРЗ** — генетическая карта репродуктивного здоровья.

ВВЕДЕНИЕ

Революционные достижения генетики человека, связанные с расшифровкой генома, успешным завершением программы НарМар (гаплоидный геном), бурным развитием биоинформатики и нанотехнологии, успехи в создании высокоэффективных методов анализа генома, знаменуют начало новой эры — эры геномики, а наступивший XXI век, позволяющий назвать веком генетики (Collins, 1999; Collins et al., 2001). Впечатляющие итоги *сравнительной и функциональной геномики*, способствовали ее широкому внедрению в медицину, привели к появлению и быстрому развитию *медицинской геномики*, в которой проблемы классической медицины: диагностика, профилактика и лечение решаются на уровне нуклеиновых кислот и продуктов их экспрессии — РНК и белков (Баранов и др., 2000; Баранов и др., 2005; Бочков, 2001). Профилактическим направлением молекулярной медицины стала *предиктивная (персонализированная) медицина* (ППМ), основные особенности которой *индивидуальный характер* (геном каждого человека индивидуален) и *профилактическая направленность* (анализ генома возможен на любой стадии онтогенеза, задолго до начала заболевания). Основные положения ППМ и *генетического тестирования* (ГТ), как методической основы ППМ, а так же концепция «*генетического паспорта*» были сформулированы еще в 1999 г. (Баранов и др., 1999).

1.2. Полиморфизм генов как основа ППМ

Геномы всех людей, за исключением однояйцевых близнецов, различны. Выраженные популяционные, этнические и, главное, индивидуальные особенности геномов как в их *смысловой части (экзоны)*, так и в их *некодирующих последовательностях (межгенные промежутки, интроны)*, обусловлены *мутациями, приводящими к генетическому полиморфизму (ГП)*. Последние определяют как *менделевский признак, встречающийся в популяции, по крайней мере, в 2 вариантах с частотой не менее 1 % для каждого* (Фогель и др., 1989). ГП может быть количественным либо качественным.

Количественный ГП представлен факультативными элементами, на долю которых приходится более 50 % всего генома. Это микро- и минисателлитная

Поступила в редакцию 21.10.2010.
Принята к публикации 12.07.2011.

ДНК, образующая tandemные повторы (STR — Short Tandem Repeats), ретротранспозоны, повторы большей протяженности с вариабельной по нуклеотидному составу внутренней структурой — VNTR (Variable Number Tandem Repeats). Наконец, в последние годы благодаря новым методам ДНК-анализа (сравнительная геномная гибридизация, полногеномный скрининг ассоциаций) в геноме человека показано наличие полиморфизма по большим фрагментам ДНК (1-50 МгБ). Так называемое Варьирующее число копий (Copy Number Variation — CNV).

Качественный ГП представлен преимущественно одонуклеотидными заменами (ОНЗ) — single nucleotide polymorphism (SNP). Это самый частый ГП встречается примерно через каждые 300–400 п. о. Соответственно, общее число SNP во всем геноме человека оценивается величиной порядка $10-13 \times 10^6$. Геномы разных людей по этому ГП обнаруживают удивительное сходство (99,9%). **Стабильные сочетания нескольких SNP на одной нити ДНК (гаплоидный геном)**, позволило их использовать как специфические молекулярные маркеры в программе НарМар (Гаплоидная карта) (см. ниже).

Предполагается, что около половина всех SNP (5 млн) приходится на смысловую (экспрессирующуюся) часть генома. Именно эти замены нередко представляют собой аллельные варианты генов, ассоциированных с различными мультифакторными заболеваниями (МФЗ). Им принадлежит основная роль в ГП человека (Баранов, 2009; Пузырев, 2003; Пузырев и др., 2007).

На сегодняшний день хорошо известно, что полиморфизм характерен практически для всех генов человека. Установлено, что он имеет выраженную этническую и популяционную специфику. Полиморфизмы, затрагивающие смысловые части генов, нередко приводят к замене аминокислот и к появлению белков с новыми функциональными свойствами. Особенно существенное влияние на экспрессионную активность генов могут иметь замены или повторы нуклеотидов в регуляторных (промоторных) областях генов. Наследуемые полиморфные изменения генов играют решающую роль в определении уникального биохимического профиля каждого человека, в его наследственной предрасположенности к различным МФЗ.

2. ПРОГРАММА «ГАПЛОИДНЫЙ ГЕНОМ» (НАРМАР)

Решающая роль в изучении ГП принадлежит международному проекту по картированию гаплоидного генома человека — получению его Гаплоидной карты — НарМар.

Цель проекта — составить генетическую карту распределения одонуклеотидных замен (SNP) в гаплоидном наборе всех 23 хромосом человека (Минайчева и др., 2004). Суть проекта в том, что при анализе распределения уже известных SNP у ин-

дивидуумов нескольких поколений, соседние или близко расположенные в ДНК одной хромосомы SNP наследуются блоками. Такой блок SNP представляет собой **галотип — набор аллелей нескольких локусов, расположенных на одной хромосоме** (отсюда и название проекта НарМар). При этом каждый из картированных SNP выступает как самостоятельный молекулярный маркер. По сцеплению таких SNP-маркеров с исследованным признаком (болезнью, симптомом) определяются наиболее вероятные места локализации генов-кандидатов, мутации (полиморфизмы) которых ассоциированы с тем или иным МФЗ. Обычно для картирования выбирают 5 или 6 SNP, тесно сцепленных с уже известным менделирующим признаком. Хорошо охарактеризованные ОНЗ с частотой редких аллелей не менее 5% получили название **маркерных SNP (tagSNP)** (Gabriel et al., 2002).

Благодаря НарМар, которая включает SNP не только уже известных генов, но и SNP еще не идентифицированных генов, ученые получили в руки мощный универсальный навигатор, необходимый для углубленного анализа генома каждого индивидуума, для быстрого и эффективного картирования генов, аллельные варианты которых предрасполагают к различным МФЗ (см. ниже).

По словам Фрэнсиса Коллинса, директора Национального института по изучению генома человека (США): «Уже при обсуждении программы "Геном человека" 20 лет назад я мечтал о времени, когда геномный подход станет инструментом для диагностики, лечения и предупреждения тяжелых распространенных болезней, страдающие которыми больные переполняют наши больницы, клиники и кабинеты врачей. Успехи НарМар проекта позволяют сделать серьезный шаг навстречу этой мечте уже сегодня» (Collins, 2006).

3. ГЕНЫ И БОЛЕЗНИ ЧЕЛОВЕКА

Известно, что около 1,5% болезней человека обусловлены мутациями отдельных генов. Это наследственные болезни, точность диагностики которых очень высока и приближается к 100%.

Все остальные болезни, в том числе и такие частые как сердечно-сосудистые, онкологические, психические и даже инфекционные, являются результатом сочетанного эффекта неблагоприятных внешних факторов и индивидуальных особенностей генома, каким-то образом, делающих человека чувствительным к заболеванию. Отсюда и их название — мультифакторные (сочетанные или комплексные) заболевания (МФЗ). В последние годы успехи цивилизации, связанные с научными и техническими достижениями, существенно изменили и во многом усилили влияние неблагоприятных экологических факторов на здоровье человека. Появилась большая группа заболеваний, в патогенезе которых влияние токсических пищевых, техногенных и др. вредных факторов

прослеживается особенно отчетливо. К ним относятся сердечно-сосудистые, онкологические и аутоиммунные заболевания, на долю которых приходится до 70 % смертности. Их нередко определяют как «**экогенетические болезни**». Причина их возникновения кроется не только в ухудшении экологических условий, но и в повышенной индивидуальной чувствительности к действию повреждающих факторов. **Мутантные гены (аллели), которые совместимы с рождением и жизнью, но при определенных неблагоприятных условиях способствуют развитию того или иного МФЗ получили название «генов предрасположенности» (Баранов, 2000).**

Сочетания различных генов, обеспечивающих метаболические процессы в норме или вовлеченных в развитие конкретной комплексной патологии, получили название «**генных сетей**». В каждой из таких сетей выделяют главные (центральные) гены, и дополнительные (вспомогательные) гены, так называемые гены-модификаторы. Дальнейшее развитие концепция генных сетей получила в исследованиях **функциональных генетических модулей МФЗ**. С этой целью в серии исследований были сопоставлены различные МФЗ и гены, продукты которых участвуют в патогенезе этих болезней (International HarMap Consortium, 2003). В результате масштабного исследования 1264 МФЗ и ассоциированных с ними 1777 генов было установлено, что для каждого МФЗ характерен свой специфический набор генов — генная сеть или т. н. **функциональный генетический модуль (ФГМ)**, в котором различают центральные и периферические гены. Дальнейший анализ показал, что ФГМ разных болезней связаны между собой многими разными генами (1); мутации различных генов могут приводить к одинаковым МФЗ, а мутации (полиморфизмы) одного гена могут быть ассоциированными с разными МФЗ (2); мутации центральных (эссенциальных) генов ФГМ чаще ассоциированы с опухолями и ранней смертностью (3); мутации (полиморфизмы) периферических генов ФГМ играют основную роль в фенотипической изменчивости и развитии МФЗ (4); наличие перекрывающихся ФГМ МФЗ доказывает патогенетическую близость разных МФЗ и свидетельствует в пользу представлений о «синтропии» — сочетании патогенетически родственных «семейных» МФЗ (5) (Пузырев, 2008). Совпадение многих МФЗ по большому числу ассоциированных генов наглядно продемонстрировано при сравнении генов-кандидатов, ассоциированных с различными аутоиммунными заболеваниями (Nippert et al., 2008; Zhernakova et al., 2009). Около трети выявленных локусов ассоциированы с двумя, тремя и более заболеваниями. Наличие общих генов-кандидатов, ассоциированных с целиакией, болезнью Крона, рассеянным склерозом, псориазом, ревматоидным артритом, системной красной волчанкой, сахарным диабетом 1-го типа, неспецифическим язвенным колитом доказывает патогенетическое сходство этих

аутоиммунных заболеваний (Пузырев, 2008; Zhernakova et al., 2009).

Выяснение ФГМ каждого МФЗ, идентификация в ней центральных генов и генов-модификаторов, анализ ассоциации их аллелей с заболеванием, разработка на этой основе комплекса профилактических мероприятий для лиц, относящихся к группе высокого риска, а в последствии и для конкретного пациента является главной задачей предиктивной (предсказательной) медицины (Баранов и др., 2000).

4. СТРАТЕГИЯ ПОИСКА ГЕНОВ «ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ»

Поиск генов-кандидатов МФЗ осуществлялся двумя способами — **анализ ассоциаций и анализ сцепления**. Основой **метода ассоциаций** является поиск молекулярных маркеров, тесно сцепленных с МФЗ (Аульченко, 2006). Для этого, исходя из патофизиологии МФЗ, сравнивают частоту аллелей предполагаемого гена-кандидата у больных и в группе контроля. Такой путь, весьма длительный и дорогостоящий, не гарантирует, что выявленные аллельные различия являются главными в патогенезе заболевания. Он также не исключает, что какие-то важные гены пропущены, и что клинически разные формы болезни могут иметь разный паттерн генов-кандидатов.

Метод сцепления основывается исключительно на позиционном картировании локуса и не требует наличия предварительной гипотезы о патофизиологии болезни. Метод эффективен при анализе семей с несколькими больными сибсами и при наличии обширных родословных. Он направлен на обнаружение у пациентов блока молекулярных маркеров, которые передаются от родителей больным потомкам, но не передаются здоровым. Метод позволяет выявить сцепление МФЗ с достаточно протяженным (1–10 Мб) участком хромосомы, идентификация причинного гена в котором является нелегкой и нередко неразрешимой задачей.

Более продвинутым и широко используемым в настоящее время является **метод полногеномного анализа ассоциаций (Genome Wide Association Studies — GWAS)**. Метод явился настоящим прорывом в генетических исследованиях МФЗ. Он основан на использовании программы HarMap в сочетании с техникой биочипов высокого разрешения. В результате выполнения проекта HarMap в геноме человека были созданы карты гаплотипов — устойчивых сочетаний SNP в пределах однонитевой (гаплоидной) последовательности ДНК (International HarMap Consortium, 2003). Другим важным техническим достижением стали ДНК-биочипы высокой плотности, позволяющие генотипировать тысячи SNP-сайтов в одном образце ДНК. Зная точное положение каждого SNP на физической карте гаплоидного

генома, можно не только идентифицировать ген-кандидат, но и определить все SNP, ассоциированные с МФЗ (Gabriel et al., 2002).

Принципом метода GWAS является сканирование сотен тысяч маркеров, расположенных на всех хромосомах человека. Благодаря картам гаплотипов, полученных в рамках проекта ХарМар, дизайн современных чипов включает максимальное количество ключевых снипов (tag SNPs) и позволяет оценить частоту, как единичных маркеров, так и гаплотипов по всей длине молекулы ДНК. Например, широко используемые чипы фирмы Иллюмина (www.illumina.com), включающие в себя 310 000 снипов (Illumina Har310K), позволяют оценить частоту 81 % частых полиморфизмов в европейской популяции. Следующая разработка той же компании включает в себя 550 000 точечных полиморфизмов (Illumina Har550K) и покрывает более 90 % частых полиморфизмов (Hindorf et al., 2009).

Полногеномный скрининг ассоциаций проводится на больших когортах больных и контроля (более 1500–2000 человек), что обеспечивает высокую достоверность ($p < 0,000005$) результатов, и включает в себя несколько этапов. На первом — в результате полногеномного скрининга выявляются сотни ассоциаций, большинство из которых после сотен тысяч независимых тестов оказываются ложноположительными. На следующем этапе, тем же методом анализируются ассоциации в независимой когорте пациентов и контролей. Только результаты, подтвержденные в репликационной когорте, считаются достоверно положительными. Всего в настоящее время методом GWAS проведено сканирование ассоциаций около 300 различных МФЗ. Результаты этих исследований суммированы на сайте Национального института здоровья (США) — <http://www.genome.gov/GWastudies/index.cfm?#1>. Данные включают результаты GWAS, полученные с достоверностью $p < 1 \times 10^{-5}$ и содержащие не менее 100 000 SNP. Они регулярно обновляются после публикации очередных результатов (Hidalgo et al., 2009; Hindorf et al., 2009).

Начиная с 2007 г., когда появилась первая фундаментальная работа по поиску генов-кандидатов МФЗ с помощью метода GWAS, на эту тему опубликовано свыше 350 сообщений, в которых зарегистрировано сцепление с 1640 SNP, ассоциированных с 89 МФЗ (Hindorf et al., 2009; Gabriel et al., 2002).

Полногеномный анализ ассоциаций в комплексных заболеваниях очень популярен и успешно применяется в течение последних нескольких лет.

Таким образом, метод GWAS уверенно становится основным в поисках генов-кандидатов при всех МФЗ. К сожалению, вследствие отсутствия репрезентативных ДНК-банков МФЗ и высокой стоимости метода, эта революционная технология только начинает внедряться в России.

4. ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПАСПОРТ

В настоящее время во многих диагностических центрах России широко применяются молекулярные методы с целью диагностики генных болезней, пренатальной диагностики генных и хромосомных болезней, выявления гетерозиготного носительства патологических мутаций в семьях высокого риска, для досимптоматической диагностики болезней с поздней манифестацией и с целью идентификации личности (геномная дактилоскопия). Постепенно набирает силу и генетическое тестирование в рамках предиктивной медицины. Очевидно, что в результате этих исследований происходит накопление данных как о геноме отдельных индивидуумов, так и о целых семьях, то есть *de facto* формируются индивидуальные и семейные базы ДНК-данных. Таким образом, **генетический паспорт представляет собой индивидуальную базу ДНК-данных, отражающую уникальные генетические особенности каждого человека, его предрасположенность к тем или иным наследственным, мультифакторным и другим заболеваниям (Баранов и др., 2000; Баранов и др., 2005; Баранов, 2000; Баранов, 2009).**

Информация, содержащаяся в этом поистине уникальном документе, должна помочь избежать жизненных коллизий, связанных с игнорированием индивидуальных особенностей генома, то есть специфических характеристик своей наследственности. Такие данные позволяют полнее реализовать свои генетические способности и представляют несомненную ценность для потомков.

Повсеместное внедрение в современную медицину методов генетического тестирования сделало генетический паспорт вполне реальным. Он уже существует *de facto*, и число, составляющих его ГТ, быстро увеличивается. Вместе с тем, приступать к формированию и, особенно, практическому использованию генетического паспорта можно только при соблюдении достаточно строгих требований. Последние включают:

- Хорошо изученную генную сеть каждого МФЗ;
- Достоверные клинические и популяционные данные, подтверждающие вклад соответствующих генов-маркеров в патогенез МФЗ;
- Репрезентативные данные для популяции своего региона или соответствующей этнической группы, доказывающие ассоциацию тестируемых генов-маркеров с МФЗ;
- Взвешенную интерпретацию результатов ГТ наследственной предрасположенности;
- Рекомендации по результатам ГТ (по данным генетического паспорта);
- Мониторинг отдаленных результатов состояния здоровья пациента после ГТ и назначения рекомендаций врача-генетика;
- Конфиденциальность, доступность, юридическая и правовая защищенность для пациента, прошедшего ГТ.

ГЕНЕТИЧЕСКАЯ КАРТА РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ

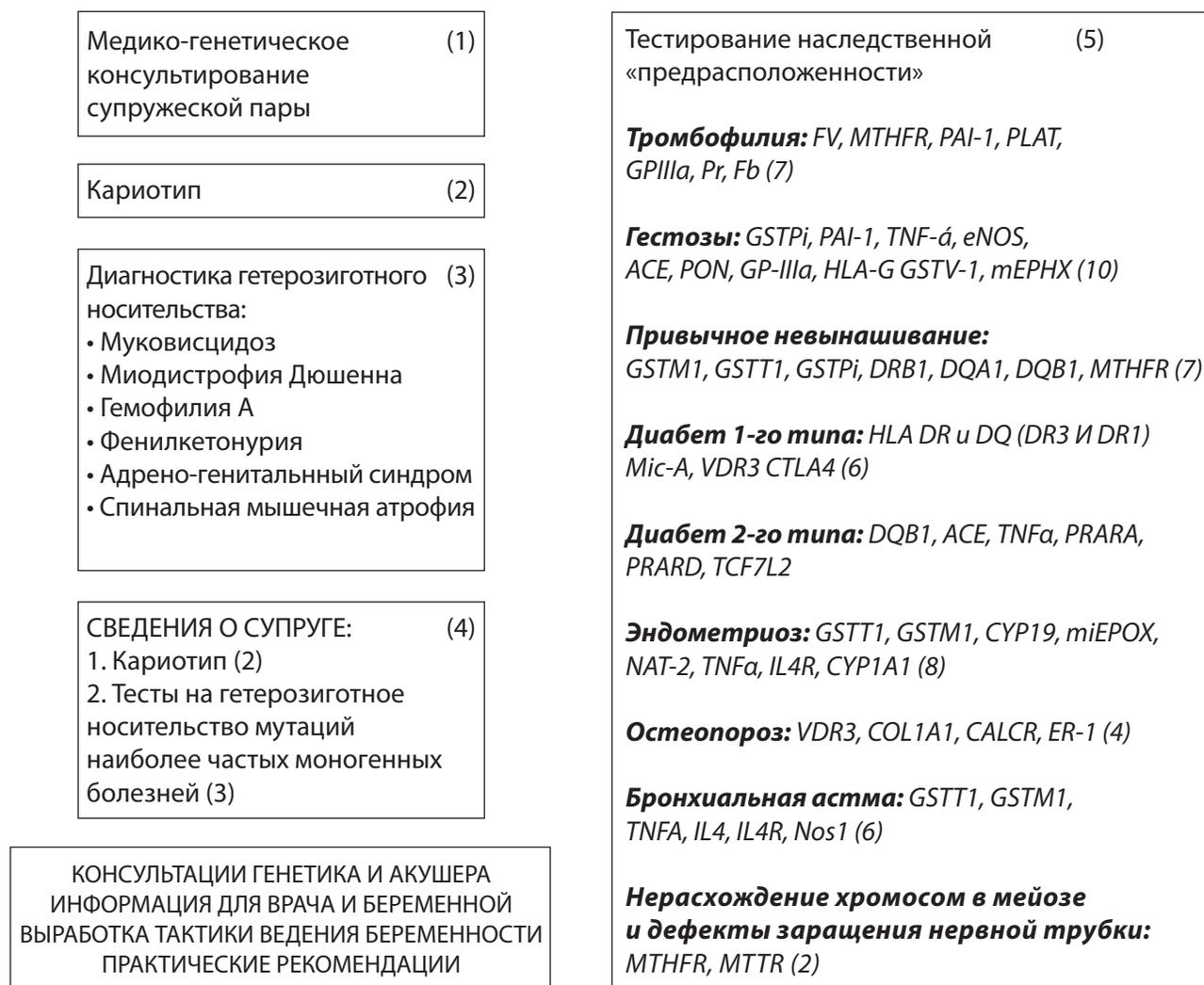


Рис. 1. Генетическая карта репродуктивного здоровья

Генетическая карта в полном варианте должна включать результаты исследования не только генов предрасположенности, но и бессимптомного носительства мутаций генов наиболее частых наследственных болезней (гемофилии, муковисцидоза, фенилкетонурии и др.). В настоящее время диагностические возможности существующих молекулярных лабораторий России, в том числе и Санкт-Петербурга, позволяют обеспечить достаточно полный набор необходимых генетических тестов.

В настоящее время практическое применение находят только некоторые составляющие генетического паспорта (тестирование гетерозиготного носительства, геномная дактилоскопия, кариотипирование). Реже и только в семьях высокого риска проводится тестирование наследственной предрасположенности к бронхиальной астме, диабету или остеопорозу.

Более продвинутой на пути клинического внедрения является *Генетическая карта репродуктивного*

здоровья, которая представляет собой итог многолетних комплексных исследований репродуктивной функции женщин, проводимых в Институте акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН (Санкт-Петербург) (Баранов и др., 2009). Карта рекомендована к применению в Центре планирования семьи, а также в родовых и других отделениях института. Она широко используется на консультативных амбулаторных приемах врачами генетиками и врачами акушерами-гинекологами нашего института. Помимо анализа кариотипа и тестирования на носительство мутаций тяжелых наследственных заболеваний у супругов, планирующих ребенка, важное прогностическое значение имеет исследование женщины по генным панелям заболеваний, осложняющих беременность, развитие плода, роды и послеродовой период (гестозы, привычное невынашивание, варикозная болезнь, фето-плацентарная недостаточность) (рис. 1). Для гинекологов и эндокринологов большой интерес

представляет тестирование наследственной предрасположенности к эндометриозу, аденомиозу и постменопаузальному остеопорозу.

Особое внимание обращено на тестирование наследственных форм тромбофилии, для диагностики которой был разработан специальный микробиочип «Фиброчип» (Глотов и др., 2007). Клинические испытания Генетической карты репродуктивного здоровья (ГКРЗ), проводимые в НИИАГ им. Д. О. Отта СЗО РАМН, сосредоточены преимущественно на отдельных нозологиях таких как эндометриоз (прогноз заболевания и выбор оптимальной тактики лечения), наследственные тромбофилии, факторы невынашивания беременности и плацентарной недостаточности, гестоз (прогноз и профилактика). Накапливаемая в ходе проспективного тестирования информация о генетических маркерах акушерской патологии является основанием для более широкого внедрения ГКРЗ в клиническую практику.

Согласно рекомендациям ВОЗ, генетическое тестирование должно проводиться с учетом добровольного, сознательного согласия тестируемого, то есть по достижении им совершеннолетия. Формально это означает, что важная генетическая информация может стать доступной сравнительно поздно, когда ее польза для обследуемого и его близких родственников уже в значительной мере утрачена.

Во всяком случае, в семьях с высоким риском диабета 1-го типа, бронхиальной астмы, синдрома внезапной смерти, нарушений сердечной проводимости и ритма, метаболического синдрома и ожирения, а также при ряде других нозологий вполне оправдано упреждающее генетическое тестирование уже в раннем возрасте (Баранов, 2009). Естественно, что проводиться оно может только с согласия родителей, по направлению врача-педиатра и после консультации семьи врачом-генетиком, компетентным в вопросах предиктивной медицины.

Несмотря на известные ограничения юридического и морально-этического плана, недостаток информации о генных сетях различных метаболических процессов и МФЗ, несовершенство клинической интерпретации результатов генетического тестирования составление генетического паспорта любого объема для дееспособных граждан следует приветствовать. Данный медицинский документ может оказать существенную помощь при проведении экспертизы состояния здоровья, а также оценки потенциального риска развития ряда МФЗ у членов семьи высокого риска (Баранов, 2009).

5. ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ТЕСТИРОВАНИЯ МФЗ

Тестирование генных ассоциаций, то есть поиск генов-кандидатов, сцепленных с различными МФЗ, уже приобрело массовый характер и широко представлено во всем мире, включая ведущие лаборатории и генетичес-

кие центры России. Согласно мировым данным, тысячи полиморфных сайтов тестируются ежедневно для установления ассоциации с болезнями (Seng et al., 2008). Для каждого частого МФЗ уже идентифицированы около 100 главных генов-кандидатов и изучены функционально значимые полиморфные сайты.

В последние годы для поиска генов-маркеров МФЗ все шире применяется метод полногеномного поиска ассоциаций (GWAS) (Kronenberg, 2008, Lee et al., 2008). С помощью этого метода уже идентифицированы сотни новых генов-кандидатов и анонимных SNP-сайтов, сцепленных с наиболее частыми МФЗ (Kronenberg, 2008). Сравнение особенностей распределения аллельных вариантов у больных и у здоровых уже привело к понятию «*геномный профиль МФЗ*», соответствующий *распределению по геному SNP-аллелей, характерное для определенного заболевания*. При этом необязательным становится даже идентификация самих генов-маркеров, а результаты записываются номерами tagSNP, обнаруживших при полногеномном скрининге достоверное сцепление с МФЗ. Например, в обширном проспективном исследовании исландской популяции выявлены 22 варианта геномных профилей риска рака простаты. Наибольшее сцепление ($OR=1,23$; $P=6,7 \times 10^{-12}$) было установлено для SNP rs11228565 локуса 11q13. Наличие 4-х вариантов риска SNP rs10934853 (3q21.3); rs16902094 и (8q24.21); rs8102476 (19q13.2) увеличивало вероятность рака простаты у носителей в 2,5 раза в сравнении с популяционным (Gundmundsson et al., 2009)!

Главные проблемы, возникшие на пути внедрения результатов ГТ наследственной предрасположенности в клиническую практику, следующие:

1. полнота выявления всех генов-кандидатов генной сети (ФГМ) МФЗ;
2. доказательство достоверности их ассоциации с МФЗ;
3. медицинская оценка результатов ГТ;
4. клиническая значимость предиктивного (упреждающего) ГТ.

5.1. Полнота выявления генов-кандидатов ФГМ конкретного МФЗ

Традиционные методы поиска генов-кандидатов (полногеномный анализ сцепления и анализ ассоциаций) позволили выявить отдельные маркерные гены для многих МФЗ. Однако достоверность таких ассоциаций, равно как и полнота выявления всех генов-кандидатов МФЗ этими методами были недостаточны (см. раздел 3).

Основные надежды в решении данной проблемы сегодня возлагаются на метод полногеномного исследования ассоциаций — метод GWAS. Однако множество таких ассоциаций, в действительности, оказываются случайными и могут быть дискриминированы только в результате повторного (репликативного) GWAS-анализа, проведенного на других когортах больных с тем же МФЗ

и других группах популяционного контроля. В большинстве случаев выявленный SNP сайт расположен в межгенных участках ДНК и, по сути, может рассматриваться лишь как молекулярный маркер, сцепленный с одним или даже несколькими соседними генами. Недавно установлено, что внегенные SNP, в действительности, могут существенно влиять на функцию гена-кандидата, изменяя конформацию хроматина и нарушая связывание факторов транскрипции (Katsnelson, 2010).

На сегодняшний день метод GWAS, дополненный секвенированием сцепленных локусов, анализом экспрессии входящих в него генов рассматривается как наиболее эффективный метод идентификации генов-кандидатов, составляющих ФГМ каждого МФЗ (Kronenberg, 2008). Возможности тестирования наследственной предрасположенности не только по аллельным вариантам генов-предрасположенности, но и по геномному профилю tagSNP (Colhoun et al., 2003) значительно укрепляют позиции предиктивной медицины.

5.2 Достоверность ассоциации генов-кандидатов с конкретным МФЗ

В настоящее время уже существует около 1024 клинических ГТ на МФЗ. Более 300 из них находятся на стадии доклинических и клинических испытаний (Beggs et al., 2007; Brand et al., 2008). Для многих МФЗ уже идентифицированы «главные» гены, вовлеченность которых в ту или иную патологию подтверждена исследованиями многих лабораторий на репрезентативных группах больных. К таковым, например, относятся болезнь Альцгеймера (*TOMM40-523*, *APOE4*), диабет 2-го типа (*PPARG*, *TCF7L2*, *KCNJ11*), старческая дегенерация желтого пятна сетчатки (*CFH*), системная красная волчанка (*JRF5*), рак простаты (регион JF1H), сахарный диабет 1-го типа (*IL2RA*, *CD25*, *PTPN22*), аутоиммунный тиреоидит (*CTLA4*), болезнь Гиршпрунга (*RET*), болезнь Крона (*NOD2*, *CARD15*), ревматоидный артрит (*PTPN22*) (Brand et al., 2008; Furness et al., 2008). Тем не менее, отношение к ГТ остается достаточно скептическим, что в значительной мере определяется отсутствием строгих статистических доказательств достоверности результатов ГТ.

Одной из важных причин такого несоответствия являются сравнительно небольшие выборки групп больных и здоровых. В лучшем случае они ограничиваются сотнями субъектов, тогда как для получения статистически достоверных данных требуется сравнительный генетический анализ нескольких тысяч здоровых и больных (Goh et al., 2007).

Другой причиной варибельности генных ассоциаций могут быть популяционные различия аллельных частот для одних и тех же генов-кандидатов. Неслучайно выявленные аллельные различия, доказывающие значимость той или иной ассоциации при объединении данных разных работ, выполненных на группах больных и контро-

ля других популяций, нередко усредняются и становятся статистически недостоверными.

Необходимость больших выборок диктуется сравнительно **невысокой частотой величины относительного риска — OR**, которая показывает насколько чаще встречается изучаемое заболевание у лиц с определенной аллелью или набором разных аллелей соответствующих генов-маркеров, по сравнению с индивидуумами с другими аллелями тех же генов-кандидатов (Аульченко, 2006). Обычно для уже известных генов-маркеров, ассоциированных с МФЗ, величина OR не превышает 1,5, а чаще находится в пределах 1,16–1,2. Так, неблагоприятные аллельные варианты гена-кандидата *PTPN22* при диабете и системной красной волчанке и гена *NOD2* при болезни Крона увеличивают относительный риск заболевания (OR) лишь в 2–3 раза. Для большинства других ассоциаций OR варьирует от 1,1 до 1,5 (Аульченко, 2006; Lee et al., 2008). В силу этого реальный вклад каждого гена-маркера в развитие МФЗ сравнительно невелик. Поэтому для строгого доказательства наличия ассоциации требуются обширные генетические исследования.

Появление метода GWAS кардинально меняет ситуацию с проблемой достоверности предиктивного ГТ. Так, при оценке риска инфаркта миокарда путем ГТ 85 SNP соответствующих генов кандидатов достоверность выявленных ассоциаций возросла до $p < 0,0000001$ (Zhernakova et al., 2009). А достоверность ассоциации гена *TCF7L2* с диабетом 2-го типа была почти невероятной: $p < 10^{-48}$! (Kronenberg, 2008). Другим важным фактором, доказывающим состоятельность выявленной ассоциации, является ее репликативность, то есть воспроизводимость результатов ГТ в работах других исследователей. Однако полного совпадения результатов GWAS даже одного и того же МФЗ, но на разных когортах больных и контроля зачастую не наблюдается.

Причины такой варибельности весьма многообразны: аллели, ассоциированные с одним и тем же МФЗ, в разных популяциях могут быть разными (1); частоты аллелей в разных популяциях могут быть примерно одинаковы, но их вклад в патогенез конкретного МФЗ может быть различным (2); патогенетические различия МФЗ могут быть обусловлены особенностями действия разных внешних факторов в разных географических условиях (3); неточности клинического диагноза, приводящие к ошибкам при формировании клинических групп (4); генетическая стратификация изучаемой популяции (наличие в ней субпопуляций с исходно различной частотой анализируемых аллелей) (5) (Seng et al., 2008). Следует упомянуть и ряд других факторов, затрудняющих правильную оценку наблюдаемой ассоциации генотип-фенотип, даже, если она вполне достоверная статистически: отмеченная ассоциация может относиться не к идентифицированному гену или SNP-маркеру, но к гену или локусу (аллели) тесно сцепленному с еще неизвестным локусом (аллелью), продукт которого вовлечен в патогенез МФЗ

(1); выявленная ассоциация может, в действительности, касаться не самого гена-кандидата, а другого гена, продукт которого функционально компенсирует эффект мутантного гена (*эпистатическое взаимоотношение генов*) (2); практически малоизученными остаются не только ген-генные взаимодействия, но и взаимодействия генов-кандидатов с факторами внешней среды (3); патогенез любого МФЗ может быть результатом нарушения функции генов не одной, а чаще разных генных сетей (4); наряду с типичными для МФЗ полигенными формами, нередко встречаются и отдельные моногенные формы (остеопороз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, различные онкологические заболевания) (5) (Гинтер, 2003). Естественно, что все перечисленные факторы существенно затрудняют корректную идентификацию генов-маркеров и оценку их объективного вклада в патогенез заболевания.

Признавая все эти ограничения и реально существующие сложности в идентификации генов-маркеров МФЗ, важно обратить внимание на следующие обстоятельства: для всех МФЗ взаимоотношения генотип-фенотип всегда носят вероятный характер, а не являются строго детерминированными, то есть точность ДНК-диагностики МФЗ, в отличие от моногенных болезней, никогда не приблизится к 100 % (1); группы больных и здоровых при анализе методом GWAS включают тысячи человек, что гарантирует высокую достоверность полученных результатов и выявление практически всех локусов и генов-кандидатов, ассоциированных с МФЗ (2); в подавляющем большинстве маркерные гены и локусы, выявленные методом GWAS, всегда включают ассоциации, ранее установленные другим методами (3). Все эти положения нуждаются в дальнейших уточнениях и проверках, однако уже сейчас они дают основание для более масштабных доклинических и клинических испытаний уже идентифицированных генов-кандидатов частых МФЗ (Баранов, 2009).

Наиболее рациональным на современном этапе развития предиктивной медицины в России представляется сопоставление уже известных генов-кандидатов МФЗ, идентифицированных в работах отечественных авторов, с соответствующими панелями генов-кандидатов, выявленными методом GWAS (1); тестирование аллельных частот новых генов-кандидатов на уже существующих выборках больной—здоровый (ДНК-банки) (2); формирование новых панелей генов МФЗ, исходя из полученных данных (3) (Баранов, 2009).

5.3 Оценка результатов предиктивного ГТ

Оценка результатов генетического тестирования должна проводиться с учетом уже накопленных знаний по генным сетям конкретных МФЗ, популяционных, гендерных и возрастных особенностей частот полиморфных аллелей изучаемых генов (Баранов, 2009). Учитывая сугубо вероятностный характер генетических прогнозов

при тестировании наследственной предрасположенности к МФЗ, определенную помощь в оценке риска наследственной предрасположенности уже сегодня может дать достаточно простой метод балльных оценок, который применяется в ряде западных стран (Harvard School of Public Health) и уже используется в некоторых отечественных центрах, проводящих генетическое тестирование (Глотов и др., 2007; Минайчева и др., 2004). Суть метода заключается в следующем: каждый вариант генотипа оценивается в условных баллах в зависимости от того, являются ли выявленные аллели протективными или, наоборот, предрасполагающими к развитию патологии. С этой целью аллели с измененной функциональной активностью гена присваивается 1 балл, нормальной (частой) аллели дикого типа — 0 баллов. Затем записывается генотип по каждому тестируемому гену-кандидату, полученные величины складываются и делятся на число протестированных генов. Условно оценивают риск заболевания как средний, низкий или высокий. При наличии патогенетически сложных МФЗ, включающих несколько разных метаболических цепей, подсчет ведется для каждой генной сети отдельно, а полученные оценки складываются. Некоторые варианты балльных оценок помимо обсчета баллов генотипов включают также условные баллы для различных экзогенных факторов (вредные воздействия, привычки, прием лекарственных препаратов и пр.), антропометрические показатели, а также физическую активность, пол, вес (Hindorff et al., 2009).

Информация по результатам ГТ подготавливается врачом-генетиком совместно со специалистом, проводившим молекулярный анализ, и передается лечащему врачу и пациенту. Сопоставление этого заключения с результатами клинических, лабораторных и инструментальных исследований позволяет более объективно оценить риск развития того или иного МФЗ и предложить максимально эффективную программу его профилактики и лечения.

Ответ может быть более объективным, если есть возможность сравнить полученные результаты с данными по генетическому тестированию близкого родственника уже имеющего данное МФЗ. Однако, в любом случае, ответ будет носить сугубо вероятностный характер.

Существенную помощь в правильной интерпретации результатов ГТ могут оказать специальные компьютерные программы. Таковые уже разработаны и широко используются для сравнения геномных профилей больных с МФЗ, контрольной группы и пациента, что позволяет оценить риск наследственной предрасположенности к МФЗ конкретного человека (Berry et al., 2007). Создана карта, которая облегчает врачам понимать результаты ГТ, находить генные вариации, соответствующие определенным заболеваниям и отслеживать их передачу по наследству. Считается, что такая карта поможет снизить стоимость поиска генов предрасположенности к тому или иному МФЗ, а также сделает реальной разработку ин-

дивидуального лечения. Согласно зарубежным данным, уже разработаны и достаточно широко используются ГТ для оценки наследственной предрасположенности к сердечно-сосудистым заболеваниям, венозным тромбозам, гиперлипидемии, атеросклерозу (Humphries et al., 2004). Важно подчеркнуть, что эти исследования пока не имеют статуса тестов, рекомендуемых для клинического применения, однако они уже начали применяться клиницистами. В таком же состоянии находятся уже более 1000 предиктивных ГТ, многие из которых проходят доклинические и клинические испытания. Объектами ГТ являются такие гены как *APOE4*, гомозиготность по которому в 14 раз увеличивает риск болезни Альцгеймера, ген *Filaggrin*, мутации которого R501X или 2282del14 в 4 раза увеличивают риск атопической экземы и тяжелых форм бронхиальной астмы, неблагоприятные аллели гена *CDKN22a2b* (на 64 % увеличивают риск ИМ) и 4a/4b аллели гена *IN*, наличие которых вдвое увеличивает риск диабета 2-го типа. Однако клиническое значение этих генетических тестов остается неясным, их полезность для врачей и пациентов нуждается в более строгих доказательствах (Meltzer et al., 2008).

16 августа 2007 года успешно прошел сертификацию и получил официальное одобрение Администрации по контролю за пищевыми продуктами и лекарственными препаратами США (Food & Drug Administration) первый предиктивный генетический тест для расчета индивидуальной дозы антикоагулянта варфарина. Тест представляет собой анализ генов *CYP2C9*, *VKORC1*, вовлеченных в метаболизм варфарина, с учетом возраста, пола и веса пациента.

В 2008 г. Комиссией EuroGentest в Европе разработано положение о стандартизации ГТ и подготовлена необходимая документация для сертификации тех генетических анализов, которые по результатам клинических испытаний могут быть уже переведены в разряд ГТ, рекомендованных для клинического применения (Furness et al., 2008, Nippert et al., 2008).

5.4 Рекомендации по результатам генетического тестирования

Реальная польза от ГТ может быть только в том случае, если оно завершается полноценной консультацией квалифицированного специалиста по медицинской генетике с предоставлением соответствующих рекомендаций лечащему врачу и пациенту. ГТ может иметь практическую значимость при соблюдении следующих условий: результаты ГТ основаны на анализе генов, ассоциация которых с соответствующим заболеванием показана в популяции данного региона (1), обследуемый является членом семьи высокого риска, где уже есть больной с данной патологией (2), данные ГТ прошли адекватный статистический анализ (3). Эффективность использования такой информации во многом определяется уровнем генетических знаний врачей, их умением применять по-

лученные данные для диагностики, профилактики и лечения заболевания, а также готовностью самого пациента следовать рекомендациям врачей по результатам генетического тестирования (Погребенкова и др., 2007). Но даже при соблюдении этих условий, результаты ГТ наследственной предрасположенности следует интерпретировать очень осторожно. По возможности, ГТ должно быть дополнено соответствующими биохимическими анализами, позволяющими оценить функциональную активность исследованных генов. Следует помнить, что более объективная информация может быть получена при тестировании генов, контролирующих лишь какой-то один метаболический процесс, то есть относящихся к одной генной сети. Так, уже сегодня на основании генетического тестирования достаточно объективно можно оценить функциональное состояние систем детоксикации, свертывания крови, липидного или углеводного обменов, ренин-ангиотензиновой системы и других. Значительно более сложными для оценки результатов и прогноза наследственной предрасположенности являются МФЗ, обусловленные повреждениями сразу нескольких генных сетей.

Основные трудности широкого внедрения предиктивной медицины в клиническую практику связаны с отсутствием объективных данных, доказывающих полезность для пациента досимптоматического тестирования наследственной предрасположенности к МФЗ.

Согласно Генетическому досье (Gene Dossier), недавно разработанному Службой генетического тестирования Великобритании (United Kingdom Genetic Testing Network — www.ukgtn.nhs.uk), сертификация каждого нового ГТ должна включать информацию об аналитической точности использованного молекулярно-генетического метода (1), клинической достоверности ГТ, то есть о его способности диагностировать или предсказывать наличие или отсутствие определенного фенотипа (2), клинической полезности ГТ (3), его этическом, юридическом и социальном соответствии, то есть ГТ должен быть ориентирован на определенную популяцию и нацелен на решение конкретной задачи (4) (www.labtestonline.org).

Британский фонд Wellcome Trust, ранее финансировавший программу Геном человека, в 2008 г. начал финансирование проекта, направленного на улучшение и усиление доказательной базы генетического тестирования, а также подготовку справочника для координации и интеграции в клиническую практику ГТ с необходимыми разъяснениями их полезности для врачей и пациентов. При этом оценка клинической полезности ГТ приравнивается к фазе III клинических испытаний, однако остается не ясным, должны ли они оплачиваться государством или фирмами, разрабатывающими и рекламирующими ГТ (Furness et al., 2008, Nippert et al., 2008).

Окончательная цель проекта — перевести предиктивную медицину из области научных исследований осо-

бенностей генетического полиморфизма и идентификации генов-маркеров МФЗ, на уровень доказательной медицины.

Итогом всякого ГТ должна быть не только информация об особенностях аллельных вариантов генов той или иной метаболической цепи, но и соответствующие рекомендации для пациента и врача (Brand et al., 2008). «Генетическая» переориентация всего здравоохранения уже происходит в развитых странах Западной Европы и Америки. В скором будущем она достигнет и России. Значительное повышение уровня генетических знаний, особенно в области предиктивной медицины, у врачей всех специальностей — важнейшее условие эффективного внедрения достижений медицинской генетики и геномики в систему здравоохранения РФ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Благодаря впечатляющим успехам геномики, появлению новых, высокоэффективных методов молекулярного анализа стремительное развитие получил поиск генов-маркеров, ассоциированных с МФЗ. Идентифицированы тысячи новых генов-маркеров, аллельные варианты которых предрасполагают к развитию патологических процессов (1); созданы генетические панели большинства частых хронических заболеваний (2); идентифицированы гены-маркеры, определяющие тяжесть течения болезни, предрасположенность к тем или иным осложнениям (3).

Обширная информация по генотипированию частых хронических заболеваний у жителей РФ накоплена к этому времени и во многих научных центрах РФ (Институт медицинской генетики СО РАМН (Томск), Научный центр медицинской генетики РАМН (Москва), Биологический Научный центр РАН (Уфа), НИИ Общей генетики им. Н. И. Вавилова РАН (Москва), Институт молекулярной генетики РАН (Москва), Институт молекулярной медицины РАМН и др.) В лаборатории НИИАГ им. Д. О. Отта СЗО РАМН изучены аллельные частоты 80 генов-маркеров у 5000 больных с различными МФЗ.

Как индивидуальная база ДНК-данных, генетический паспорт уже существует *de facto*, постепенно усложняясь по мере выявления все новых генных маркеров, увеличения числа генных сетей и панелей генов предрасположенности, определяющих наследственную склонность к МФЗ. После появления технологии GWAS число генов-кандидатов стремительно увеличивается. Для каждого МФЗ с помощью этой технологии определяется характерный **генетический профиль**, соответствующий распределению по геному более 30–500 000 SNP. Сравнение генетических профилей больных с таковым у здоровых позволяет определить предрасположенность тестируемого к соответствующему заболеванию.

Очевидно, что к результатам ГТ пока следует относиться с большой осторожностью. Клиническую полезность такого тестирования, даже при использовании

технологии GWAS, еще требуется доказать. Особую озабоченность вызывает отсутствие сведений о том, каким образом и какие именно факторы внешней среды провоцируют развитие МФЗ у конкретного человека. С этой целью перед научным сообществом уже поставлена задача количественно оценить генетические и экзогенные факторы риска и их комбинации в патогенез МФЗ (Brand et al., 2008). Несмотря на все отмеченные сложности, внедрение предиктивной медицины в клиническую практику научно оправдано и стратегически неизбежно.

В заключение отмечу, что появление новых, высокоэффективных методов секвенирования ДНК, сделало реальным полное «прочтение» текста индивидуального генома. Уже сегодня в России можно получить полный сиквенс своего генома за неделю, заплатив только около 8000 \$. Следует, однако, отметить, что полностью секвенированный индивидуальный геном вряд ли в обозримом будущем заменит генетический паспорт, который значительно удобнее и практичнее для повседневной работы специалиста-генетика и врача, использующего данные ГТ. Полногеномный сиквенс, безусловно, будет иметь значение для более углубленного анализа уникальных особенностей индивидуального генома, то есть он может играть роль универсального генетического справочника каждого человека, тогда как в ГП будет содержать информацию о состоянии генов-предрасположенности частых МФЗ. Предполагается, что в течение ближайших 2–3 лет каждый человек сможет получить полную карту своего гнома всего за 1000 долларов, а стоимость генетического паспорта с комментариями специалиста-интерпретатора составит около 1300 долларов. Следовательно, наряду с обычными важнейшими тестами медицинского и антропометрического обследования личная медицинская карта каждого человека будет включать и результаты ГТ, число которых будет неизменно увеличиваться. При этом, по мнению академика В. П. Пузырева, ГТ должны не подменять, а лишь дополнять результаты других лабораторных исследований (Пузырев, 2003; Пузырев, 2008).

Предвидя такое развитие событий, в странах Западной Европы и Америки уже ведется большая работа по интеграции геномики в исследования национального (общественного) здоровья, политику и практику. Знания генома необходимо интегрировать в доктрину здоровья каждой страны, при этом основное внимание отводится именно предиктивной медицине. Для этого, однако, еще надо разобраться, какую клиническую ценность представляет «повышенная генетическая чувствительность» и каким образом количественно, с соблюдением принципов доказательной медицины, оценить генетические и экзогенные риски (Brand et al., 2008).

Главная задача современной геномики — оценить значение результатов ГТ для клиники, определить условия их внедрения в практическую медицину. Возможные пути решения данной проблемы в РФ включают: сопос-

тавление имеющихся результатов ГТ МФЗ отечественных популяций с мировыми данными их полногеномного скрининга (1), создание репрезентативных (не менее 1000 образцов) ДНК-банков — на каждое МФЗ (2); тестирование на отечественных коллекциях ДНК новых генов-кандидатов (3); создание центров по внедрению полногеномного скрининга GWAS (4).

Внедрение технологии общегеномного скрининга для идентификации всех генов-кандидатов МФЗ, сравнение индивидуального аллельного профиля генов-кандидатов обследуемого с таковыми у больных данным МФЗ и заведомо здоровых, подкрепленные отдаленными результатами проспективного генетического тестирования откроют человечеству широкий путь в новую и так много обещающую эру предиктивной медицины. Проникновение геномики в общество и в медицину идет полным ходом, его можно ускорить, но остановить уже нельзя.

Литература

1. *Аульченко Ю. С., Аксенович Т. И.*, 2006. Методологические подходы и стратегии картирования генов, контролирующих комплексные признаки человека // Вестник ВОГиС. № 10. С. 189–202.
2. *Баранов В. С.*, 2000. Программа «Геном человека» как научная основа профилактической медицины // Вестник РАМН. № 10. С. 27–37.
3. *Баранов В. С.*, 2009. Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб: Изд-во Н-Л. 528 с.
4. *Баранов В. С., Айламазян Э. К.*, 2009. Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности. Генетическая карта репродуктивного здоровья. Методические рекомендации / под ред. Э. К. Айламазяна. СПб. 67 с.
5. *Баранов В. С., Асеев, М. В., Баранова Е. В.*, 1999. Гены предрасположенности и генетический паспорт // Природа. № 3. С. 17–27.
6. *Баранов В. С., Баранова Е. В., Иващенко Т. Э. и др.*, 2000. Геном человека и гены предрасположенности. Введение в предиктивную медицину. СПб.: «Интермедика». 263 с.
7. *Баранов В. С., Киселев Л. Л.*, 2005. Геном человека и молекулярная медицина // Геномика — медицине / Ред. В. И. Иванов, Л. Л. Киселев. М.: ИКЦ «Академкнига». С. 4–13.
8. *Бочков Н. П.*, 2001. Вклад генетики в медицину // Рос. Мед. Вестн. № 4. С. 4–13.
9. *Гинтер Е. К.*, 2003. Медицинская генетика. М.: Медицина. 447 с.
10. *Готов А. С., Иващенко Т. Э., Образцова Г. И. и др.*, 2007. Зависимость между возникновением стабильной артериальной гипертензии у детей и полиморфизмом генов ренин-ангиотензиновой и кинин-брадикининовой систем // Молекулярная биология. Т. 41. № 1. С. 18–25.
11. *Минайчева Л. И., Степанов В. А., Пузырев В. П., и др.*, 2004. Проблемы внедрения достижений геномной медицины в клиническую практику // Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике / Новосибирск: «Альфа Виста». С. 115–120.
12. *Погребенкова В. В., Макеева О. А.*, 2007. Анализ востребованности услуг по генетическому тестированию болезней с наследственной предрасположенностью среди населения и врачей г. Томска // Генетика человека и патология. Томск: Печатная литература. С. 103–105.
13. *Пузырев В. П.*, 2003. Генетика мультифакториальных заболеваний — между прошлым и будущим // Мед. Генетика. Т. 2. № 12. С. 498–508.
14. *Пузырев В. П., Фрэйдин М. Б., Кучер А. Н.*, 2007. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека. Томск: Изд-во Печатная мануфактура. 320 с.
15. *Пузырев В. П.*, 2008. Генетический взгляд на феномен сочетанной патологии у человека // Мед. генетика. Т. 8. № 9. С. 3–9.
16. *Фогель Ф., Мотульски А.*, 1989. Генетика человека. М.: Мир. Т. 1. 308 с.
17. *Berry T. A., Williams J. K.*, 2007. Risk reduction and health promotion behaviors following genetic testing for adult-onset disorders // Genetic Testing. Vol. 11. N 2. P. 111–117.
18. *Brand A., Brand H., Baumen T. C.*, 2008. The impact of genetics and genomics on public health // Eur J Hum Genet. Vol. 16. P. 5–13.
19. *Colhoun H. M., McKeigue P. M., Davey Smith G.*, 2003. Problems of reporting genetic association with complex outcome // Lancet. Vol. 361. P. 865–871.
20. *Collins F. S.* Delivering on the Dream // The Scientist. Magazine of the Life Sciences. 2006. URL: <http://classic.the-scientist.com/2006/2/1/46/1/> (дата обращения: 15.03.2009).
21. *Collins F. S.*, 1999. Shattuck Lecture Medical and Societal Consequences of the Human Genome Project // New Engl. J. Med. Vol. 341. N 1. P. 28–37.
22. *Collins F. S., McKusick V. A.*, 2001. Implication of human genome project for medical sciences // J. Am. Med. Ass. Vol. 285. N 5. P. 540–544.
23. *Furness P., Zimmern R. L., Wright C. et al.* The evaluation of diagnostic laboratory tests and complex biomarkers // Summary of a Diagnostic Summit 14–15 January 2008. URL: www.phgfoundation.org/file/3998/ (дата обращения: 17.09.2010).
24. *Gabriel S. B., Schaffner S. F., Nguyen H. et al.*, 2002. The structure of haplotype blocks in the human genome // Science. Vol. 296. N 5576. P. 2225–2229.

25. Goh K. I., Cusick M. E., Valle D. et al., 2007. The human disease network // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol. 104. N 21. P. 8685–8690.
26. Gundmundsson J., Sulem P., Gudbjartsson D. F. et al., 2009. Genome-wide association and replication studies identify four variants associated with prostate cancer susceptibility // Nature Genetics. Vol. 41. P. 1122–1126.
27. Hidalgo C. A., Blumm N., Barabasi A-L. et al., 2009. A dynamic network approach to the study of human phenotype // PLoS Computational Biology. Vol. 5. Is 41–11. e1000353. URL: www.ploscombiol.org (дата обращения: 14.06.2009).
28. Hindorf L. A., Sethupathy P., Junkins H. A. et al., 2009. Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits // Proc Natl Acad Sci USA. Vol. 106. P. 9362–9367.
29. Humphries S. E., Ridker P. M., Talmud P. J., 2004. Genetic testing for cardiovascular disease susceptibility: Clinical management tool or possible misinformation? // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. Vol. 24. N 4. P. 628–636.
30. International HapMap Consortium, 2003. The International HapMap Project // Nature. Vol. 426. P. 789–796.
31. Katsnelson A. “Epigenetics” drives phenotype? // The Scientist. Magazine of the Life Sciences. 2010. URL: http://classic.the-scientist.com/blog/display/57224/ (дата обращения: 15.07.2010).
32. Kronenberg F., 2008. Genome-wide association studies in aging-related processes such as diabetes mellitus, atherosclerosis and cancer // Ann. Rev. Biogerontology. Vol. 43. Iss. 1. P. 39–43.
33. Lee D. S., Park J., Kay K. A. et al., 2008. The implication of human metabolic network topology for disease comorbidity // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. Vol. 105. N 29. P. 9880–9885.
34. Meltzer D., Hogarth S., Liddel K. et al., 2008. Genetic tests for common diseases: new insights, old concerns // Brit. Med. J. Vol. 336. P. 590–593.
35. Nippert I., Kristoffersson U., Schmidtke J. et al., 2008. Capacity building of the transfer of the genetic/genomic knowledge into practice and prevention: the CAPABILITY international collaborative network // Eur J Hum Genet. Vol. 16, Supp. 1.2, P. 421–427.
36. Seng K. Ch., Seng Ch. K., 2008. The success of the genome-wide association approach: a brief story of long struggle // Eur J Hum Genet. Vol. 16. P. 554–564.
37. Zhernakova A., van Diemen C. C., Wijmenga C., 2009. Detecting shared pathogenesis from the shared genetics of immune-related diseases // Nat Rev Genet. Vol. 10. P. 43–55.

GENE POLYMORPHISM, ECOGENETIC DISEASES AND PREDICTIVE PERSONALIZED MEDICINE

Baranov V. S.

✿ **SUMMARY:** The problems concerned with identification of genes involved in the origin of complex diseases, analysis of their epistatic (gene to gene) interactions and adequate interpretation of genetic testing results in Predictive Personalized Medicine (PPM) are reviewed. The practical meaning of already available PPM data, the options and volume of their feasible clinical implications are discussed.

✿ **KEY WORDS:** Predictive Personalized Medicine; genetic testing; complex diseases; genome wide association studies.

✿ Информация об авторах

Баранов Владислав Сергеевич — проф., чл.-корр. РАМН, заведующий лабораторией. Лаборатория пренатальной диагностики врожденных и наследственных заболеваний человека. НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН. 199034, Россия, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, д. 3. E-mail: iagmail@ott.ru.

Baranov Vladislav Sergeevich — professor, chl.-corr. Russian Academy of Medical Sciences, head of the laboratory, lab. of prenatal diagnosis of congenital and inherited diseases, D. O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 199034, Russia, Saint Petersburg, 3, Mendeleevskaya line. E-mail: iagmail@ott.ru.