

Роль генетических маркёров и нутриентов в развитии многофакторных заболеваний

Кучер А.Н.

ФГБНУ «НИИ медицинской генетики», 634059, г.Томск, Набережная реки Ушайки, д.10; aksana.kucher@medgenetics.ru
Национальный исследовательский Томский государственный университет, 634050, г.Томск, пр. Ленина, д.36

В кратком обзоре рассматриваются вопросы взаимоотношений генетических маркёров и нутриентов с точки зрения их значимости для развития многофакторных заболеваний. Приводятся примеры генетически обусловленных индивидуальных особенностей в уровне ряда нутриентов; вовлечённости нутриентов в метаболические пути (в частности, в фолат-зависимый метаболизм одноуглеродных соединений) и функционирование отдельных генов; а также данные об ассоциациях нутриентов и задействованных в регуляции уровня нутриентов генов (и полиморфных вариантов) с заболеваниями многофакторной природы.

Ключевые слова: гены, нутриенты, генетические ассоциации, нутригеномика, многофакторные заболевания

Введение

Неинфекционные болезни занимают ведущее место в структуре заболеваемости и смертности населения, при этом регистрируется рост распространённости различных заболеваний данной категории как в России, так и в мире [1, 9]. Неинфекционные заболевания в большинстве случаев имеют многофакторную природу, и в основе их развития лежат многочисленные генетические и средовые факторы. Значит, изменения как генетической структуры популяций, так и средовых факторов могут выступать в качестве причины увеличения частоты регистрации данных патологий.

Формирование генетического разнообразия популяций происходило на протяжении многих поколений, в результате чего образовались генофонды, адаптированные к конкретной среде обитания. В настоящее время наблюдается стремительное преобразование структуры популяций: большинство населения проживает в урбанизированных популяциях, миграционные процессы значимы для обширных территорий и многочисленных регионов мира. Изменяется и среда обитания — с одной стороны, она становится более комфортной (менее зависимой от природно-климатических условий), с другой — более агрессивной (активно вводятся в обиход лекарственные препараты, пищевые добавки и новые химические вещества) и т.д. Но, пожалуй, наиболее стремительно происходит изменение образа жизни (высокие психоэмоциональные нагрузки, малоподвижный образ жизни, несбалансированное питание и т.д.). Всё это может приводить к распространению болезней цивилизации — гипертонии, ишемической болезни сердца, сахарного диабета, ожирения и многих других. Но остаётся нерешённым вопрос, какие из стремительно меняющихся в современном обществе факторов оказывают наиболее значимое влияние на рост числа неинфекционных заболеваний, которые рассматриваются ВОЗ как главная проблема для здоровья в XXI веке [1].

Среди факторов, которые могут влиять на риск развития заболеваний многофакторной природы в современных популяциях, не последняя роль принадлежит характеру питания. В случае длительного использования несбалансированных диет или несоответствия характера питания генетически обусловленным потребностям организма, могут возникать те или иные патологические состояния. J.R. Speakman [41] предложил очень простую схему, объясняющую распространённость ожирения в современных популяциях, но эта схема наглядно демонстрирует и потенциальные возможности развития других заболеваний (рис. 1). Так, при активном образе жизни и сбалансированном питании людям для компенсации энергозатрат и обеспечения организма полезными веществами (нутриентами) необходимо употребить некоторый объём пищи (на рис. 1, столбцы А). Если ведётся малоподвижный образ жизни (что характерно для большинства представителей современных популяций), потребности в энергозатратах снижаются, и для их удовлетворения необходимо меньшее количество пищи, но при этом объёме организм будет недополучать необходимые для нормальной жизнедеятельности питательные вещества (на рис. 1, столбцы В), что может неблагоприятно сказаться на здоровье; если объём потребления продуктов увеличить до уровня, обеспечивающего минимально необходимые потребности питательных веществ, организм будет потреблять избыточное количество калорий, что приведет к развитию ожирения (рис. 1, столбцы С). Столбцы D и E (рис. 1) иллюстрируют ситуацию, когда питание несбалансированное (также является характерной чертой современного общества): в первом случае (D) организм недополучает питательные вещества (что может привести к развитию той или иной патологии), во втором (E) — потребляет избыточный объём калорий (что может привести к развитию ожирения). В современном обществе подавляющее большинство жителей ведёт малоподвижный образ жизни (необходимо меньше энергозатрат), но повышенные

психоэмоциональные нагрузки требуют большего потребления ряда микро- и макроэлементов. В то же время характер питания также стремительно меняется — в диете преобладают высококалорийные рафинированные продукты, с низким содержанием жизненно необходимых макро- и микроэлементов [2, 3]. В итоге, дефицит нутриентов широко распространен. Например, у пожилых австралийцев потребление от рекомендуемой нормы составляет: селена — 5%, кальция — 10%, железа — 11%, витамина А — 7%, витамина D — 10% (цит. по [29]); по данным многоцентрового исследования, проведённого в России, 47,8% пациентов лечебных учреждений имеют дефицит магния [6] и т.д.

Известно, что дефицит ряда микроэлементов (человеку для нормального функционирования организма требуется приблизительно 40 различных микроэлементов) приводит к развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы (витамины группы В, витамин Е, каротиноиды; кальций, магний и др.), онкопатологии (фолаты, каротиноиды), дефектов невральки трубки (фолаты), изменению массы костей (витамин D); дефицит витаминов (В₁₂, В₆, фолиевая кислота, никотиновая кислота) и некоторых металлов (Fe, Zn) может приводить к различным повреждениям ДНК; к повреждениям, характерным для радиационного воздействия (радиационная мимикрия), приводит дефицит витамина С (при этом увеличивается риск развития онкопатологии и катаракты (в 4 раза)) и витамина Е (увеличивается риск развития рака толстой кишки (в 2 раза), болезней сердца (в 1,5 раза), иммунной дисфункции) и др. (цит. по [26]). При этом следует иметь в виду, что в зависимости от генетических особенностей индивиды могут иметь различные потребности в макро- и микроэлементах, необходимых для нормального функционирования организма.

Причина генетических различий в потребности индивидов в тех или иных питательных веществах — различные средовые условия, в которых происходила эволюция популяций, выходцами из которых они являются. Например, экологические параметры (в частности, «полярный регион») оказались ассоциированы с SNP, локализованными в генах, продукты которых вовлечены в энергетический метаболизм (*ME2*, *ME3*); в популяциях, где главным компонентом диеты являются клубни и корнеплоды, специфичными оказались распределения частот аллелей в генах, задействованных в метаболизме крахмала и сахарозы (*GAA*, *GBE1*, *GBA3*), в биосинтезе фолатов (*MTRR*), а при преобладании в питании злаков — в гене *PLRP2* (гидролизует галактолипиды — главный компонент триглицеридов у растений); индивиды из популяций, в которых традиционно в диете высока доля крахмалсодержащих продуктов, в среднем имеют большее число копий гена *AMY1*, чем те, в питании которых доля таких продуктов невысока (этот ген кодирует амилазу слюны, а число копий гена положительно коррелирует с уровнем ами-

лазы) [23, 37]. И таких данных, доказывающих роль конкретных средовых факторов в детерминации особенностей генотипической структуры популяций, накапливается все больше (см. [12, 22, 23]). Интересно, что в ряде случаев для генов и полиморфных вариантов, для которых установлена зависимость частоты регистрации аллелей от экологических факторов или типа диеты, зарегистрированы ассоциации с болезнями или патогенетически значимыми признаками (табл. 1).

Нутригенетика и нутригеномика

Рассматривать взаимодействия «нутриенты — генетические особенности» можно с двух точек зрения: во-первых, употребление специфических пищевых компонентов в случае некоторых генетических особенностей может привести к развитию болезни, во-вторых, потребность в тех или иных нутриентах может быть генетически детерминирована. В качестве примеров для первой ситуации можно привести такие наследственные заболевания, как фенилкетонурия (токсический эффект фенилаланина у лиц с мутацией в гене фенилаланингидроксилазы — *PAH*), галактоземия (нарушение превращения галактозы в глюкозу, в результате мутации гена, ответственного за синтез галактозо-1- фосфатуридилтрансферазы — *GALT*) и др., второй — наследственные формы гипомagneмии (известны гипомagneмии 1, 2, 3, 4, 5 и 6 типа) (см. [34]). Как особенности ответа на те или иные нутриенты, так и потребности в них могут определяться не только редкими вариантами (приводящими к развитию моногенных наследственных заболеваний), но и полиморфными вариантами.

Вопросам индивидуальных реакций на приём нутриентов в зависимости от генетических особенностей населения занимаются специалисты в области нутригенетики. Другое направление исследований — нутри-

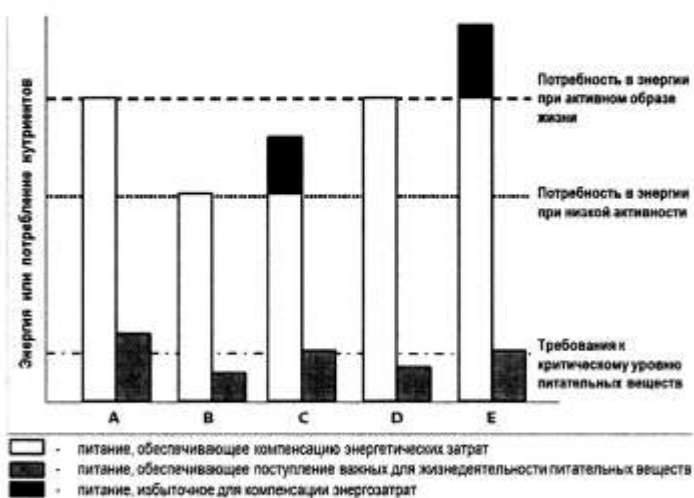


Рис. 1. Схематическое изображение уровня потребления энергии и нутриентов в зависимости от образа жизни и характера питания. Схематически приведены уровни потребления энергии и нутриен-

геномика — стремится обеспечить генетическое понимание того как химический состав диеты (т.е. питание) определяет баланс между здоровьем и болезнью посредством изменения экспрессии и/или структуры генов у индивидов [26]. J. Karut и R.L. Rodriguez [26] сформулировали пять основных положений нутригеномики:

- 1) обычный химический состав пищи влияет на геном человека либо напрямую, либо опосредованно;
- 2) при определённых условиях у некоторых индивидов особенности питания могут выступать в качестве серьезного фактора риска ряда заболеваний;
- 3) некоторые регулируемые питательными веществами (диетой) гены, вероятно, играют роль в определении начала, прогрессии и/или клинической картины течения хронических заболеваний;
- 4) степень влияния диеты на баланс между болезнью и здоровьем может определяться индивидуальными генетическими особенностями;
- 5) подбор диеты, основанный на знаниях о пищевых потребностях, обеспеченности каждого отдельного организма нутриентами и генотипе («индивидуализированное питание») может быть использован для предупреждения, облегчения течения или лечения хронических заболеваний.

Нутригеномика и нутригеномика — активно развивающиеся направления, которые в дальнейшем могут значительно расширить понимание механизмов функционирования генома (в том числе и через взаимодействие генов и нутриентов), а также закономерностей формирования здоровья и развития многофакторных болезней (см., например, [14, 18, 20, 21, 33]).

Ассоциированность генетических маркёров с уровнем нутриентов

Как показали многочисленные исследования (в том числе и GWAS, см. табл. 2), уровень нутриентов в организме (чаще оценка содержания нутриентов проводится в сыворотке крови) может различаться у индивидов с различными генетическими вариантами. Такая ситуация наблюдалась, в частности, в отношении уровня витаминов в сыворотке крови — А, В₆, В₁₂, D, Е, фолиевой кислоты, а также такого нутриента как магний (табл. 2). Известны и другие примеры генетической обусловленности в потребности нутриентов: rs2236225 в гене *MTHFD1* — развитие дефицита холина при его низком содержании в употребляемой пище; rs12325817 гена *PEMT* — большая потребность в холине у женщин [16, 27] и др.

Таблица 1

Гены, подверженные отбору в популяциях человека, предполагаемые селективные факторы, и ассоциированные с генами болезни (патогенетически значимые признаки)*

Ген	Предполагаемый фактор отбора	Фенотип (болезнь/признак)
<i>CYP3A5</i>	Климат: солевой обмен	Гипертония, преэклампсия, уровень некоторых метаболитов в крови
<i>AGT</i>		
<i>LEPR</i>	Климат: устойчивость к холоду	Нарушение метаболизма, ожирение, С-реактивный белок
<i>FABP2</i>		
<i>GNB3</i>		
<i>FADS2</i>	Экология	Липидные показатели (триглицериды, общий холестерин и др.), ответ на лечение статинами, метаболический синдром, уровень гликированного гемоглобина, ЭКГ-параметры, ревматоидный артрит
<i>TNXB</i>	Диета: мясо-молочные продукты	Количество эозинофилов, возрастная макулярная дегенерация, системная красная волчанка, уровень фосфолипидов
<i>KCNQ1</i>	Диета: клубни и корнеплоды	Сахарный диабет типа 2
<i>MTRR</i>		Метаболизм фолатов
<i>ICOS</i>	Климат: температура зимой	Ферменты печени (АСТ, АЛТ), глютеновая болезнь
<i>TMEM212</i>	Климат: Относительная влажность летом	Индекс массы тела, биполярные расстройства, шизофрения, ответ на терапию блокаторами рецепторов ангиотензина
<i>GLI3</i>	Климат: Температура зимой	Возрастная макулярная дегенерация, аллергический ринит, артериальное давление
<i>ADRA2A</i>	Климат: Осадки зимой и солнечное излучение летом	Уровень глюкозы натощак, агрегация тромбоцитов
<i>POLD3</i>		

Примечание. * Составлено по [22-24, 36, 44, 45]

**Полиморфные варианты, показавшие ассоциации
с уровнем некоторых витаминов в организме человека и потреблением нутриентов (по данным GWAS*)**

Витамины и нутриенты	rs	Ген	Другие признаки, ассоциированные с SNP	Другие признаки, ассоциированные с генами
1	2	3	4	5
Витамин B ₁₂	492602	<i>FUT2</i>	Уровень общего холестерина	Уровень гомоцистеина, болезнь Крона, уровень ферментов печени, биполярные расстройства, общий холестерин
	1047781		Маркёры онкопатологии	
	602662		—	
	2298585	<i>MS4A3</i>	—	Болезнь Альцгеймера
	526934	<i>TCN1</i>	—	—
	3760776	<i>FUT6</i>	Маркёры онкопатологии, уровень N-гликанов	Уровень карциноэмбрионального антигена
	41281112	<i>CLYBL</i>	—	Ревматоидный артрит, окружность талии, гиперреактивность/дефицит внимания
	1801222	<i>CUBN</i>	—	Уровень гомоцистеина, выделение альбумина с мочой, общий объём головного мозга, диастолическое давление
	11254363		—	
	9473555	<i>MUT</i>	—	Уровень гомоцистеина
	10515552	—	—	—
	12377462	—	—	—
Витамин B6	4654748	<i>NBPF3</i>	Активная форма перидоксаль-5'-фосфата	Уровень фосфора, печеночные ферменты
Витамин D	2282679	<i>GC</i>	Недостаточность витамина D	Неалкогольный гепатоз, уровень метаболизма
	3829251	<i>NADSYN1</i>	—	Недостаточность витамина D
	2060793	<i>CYP2R1</i>	—	Недостаточность витамина D
Витамин A	10882272	<i>FFAR4</i>	—	—
	1667255		—	
Витамин E	964184	<i>ZPR1 (ZNF259)</i>	Изменение в уровне альфа-токоферола в ответ на приём витамина E, уровень общего холестерина, липопротеиды высокой плотности; липопротеиды низкой плотности, триглицериды, активность липопротеин-ассоциированной фосфолипазы 2, гипертриглицеридемия; ишемическая болезнь сердца	Ишемический инсульт, метаболический синдром, ассоциированные с ожирением признаки, триглицериды — артериальное давление, окружность талии — триглицериды
	2108622	<i>CYP4F2</i>	Уровень глицеролфосфохолина, уровень альфа-токоферола, поддерживающая доза варфарина и аценокумарола	—
	11057830	<i>SCARB1</i>	—	Активность и уровень липопротеин-ассоциированной фосфолипазы 2, почечно-клеточная карцинома
Фолат	982393	<i>FIGN</i>	—	—
	153734	<i>PRICKLE2-AS1</i>	—	Кальцификация коронарных артерий
Магний	4072037	<i>MUC1</i>	Рак пищевода, рак желудка	—
	13146355	<i>SHROOM3</i>	Параметры функционирования почек	Показатели функционирования почек (скорость клубочковой фильтрации, уровень креатинина и др.), хронические заболевания почек
	7965584	—	—	—
	11144134	<i>TRPM6</i>	—	—
	3925584	—	Хронические заболевания почек	—

Таблица 2 (окончание)

1	2	3	4	5
Магний	7197653	<i>PRMT7</i>	—	—
	2592394	—	—	—
	448378	<i>MECOM</i>	Систолическое артериальное давление	Остеопороз, показатели функционирования почек, показатели функционирования лёгких, диастолическое артериальное давление, старение
	4561213	<i>LUZP2</i>	—	Болезнь Альцгеймера, биомаркёры статуса железа
Углеводы	197273	<i>TANK</i>	—	Ответ на противовирусную терапию, уровень образования
	10163409	<i>FTO</i>	—	Индекс массы тела, вес, ожирение, окружность талии, подкожная жировая ткань, метаболический синдром, диабет типа 2, липопротеиды низкой плотности, меланома, остеоартрит, уровень глобулина, связывающего половые гормоны, менархе
	838145	<i>IZUMO1</i>	—	—
Жиры	838145	<i>IZUMO1</i>	—	—
Белки	838133	<i>FGF21</i>	Уровень гомоцистеина	—
	1421085	<i>FTO</i>	Ожирение	См. выше

Примечание. * – составлено по [16, 24]

Для ассоциированных с уровнем тех или иных нутриентов полиморфных вариантов генов зарегистрированы также ассоциации с заболеваниями и клинически значимыми признаками, в том числе — заболеваниями сердечно-сосудистой системы, нарушением обменных процессов, онкозаболевания и другими (табл. 2). Поскольку при полногеномных ассоциативных исследованиях оказавшиеся информативными варианты могут маркировать регион локализации функционально значимого гена для соответствующей патологии, дополнительную информацию можно получить при анализе выявленных ассоциаций хромосомных регионов с заболеваниями. В этом отношении очень показательны результаты, полученные для полиморфных вариантов, генов (табл. 2) и хромосомных вариантов, для которых установлена ассоциация с уровнем магния (см. [24]).

Дефицит магния (который широко распространён в современных популяциях) может выступать в качестве фактора риска развития большого числа заболеваний, причём уже разработаны и используются в лечебной практике рекомендации для лечения ряда болезней препаратами магния [6, 8, 11, 13]. С другой стороны, было установлено, что гипомагниемия ассоциирована с рядом полиморфных вариантов (в том числе и с вариантами, локализованными в гене, мутации в котором приводят к развитию моногенной формы гипомагниемии — *TRPM6*) [24, 32]. При этом наблюдается удивительное соответствие между спектром заболеваний, при которых регистрируется дефицит магния, с одной стороны, и перечнем болезней, для которых установлены ассоциации

либо непосредственно с вариантами, показавшими связь с уровнем магния в сыворотке крови, либо с регионами локализации этих вариантов, с другой. Так, дефицит магния регистрируется при таких состояниях как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, нарушение сердечного ритма, пролапс митрального клапана, тромбозы, дислипидемии, избыточный вес, метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе и сахарный диабет, остеопороз, бронхиальная астма, неврологические, психические заболевания и др., и для этих же патологий (а также патогенетически значимых при данных заболеваниях признаков) установлены ассоциации с хромосомными регионами локализации ассоциированных с уровнем магния полиморфных вариантов.

В ряде случаев для полиморфных вариантов, ассоциированных с уровнем тех или иных нутриентов, показаны существенные различия по частоте регистрации аллелей у представителей различных расовых групп населения (см. рис. 2А, приведены данные по NCBI [25]). Например, по rs964184 гена *ZNF259* (ассоциирован с уровнем витамина E) частота аллеля С варьирует в пределах 0,125—0,900, по rs1047781 гена *FUT2* (ассоциирован с уровнем витамина B₁₂) аллель Т не регистрировался в обследованных выборках европеоидов и достигал величины 0,478 у представителей других групп населения (рис. 2А). Отчётливые межрасовые различия по частоте аллельных вариантов зарегистрированы также для rs10882272, локализованного

в гене *FFAR4* (для данного SNP установлена ассоциация с уровнем витамина А) (см. рис. 2В). Ген *FFAR4* кодирует рецептор свободных жирных кислот 4, он взаимодействует с омега-3 жирной кислотой, регулирует внутриклеточную концентрацию Ca^{2+} , гомеостаз, секрецию пептидов в желудочно-кишечном тракте, определяет предрасположенность к ожирению и вкусовые предпочтения.

Потребление макронутриентов также может различаться в зависимости от генотипических особенностей (табл. 2). По данным метаанализа GWAS с уровнем по-

требления белка установлена ассоциация rs1421085 (ген *FTO*), для которого ранее была показана ассоциация с более высокими значениями индекса массы тела, а rs838145 (локализован в интроне гена *IZUMO1*) был ассоциирован с высоким уровнем потребления углеводов и низким уровнем потребления жиров [43]. Что касается последнего из упомянутых SNP, то авторы отнесли к категории кандидатного ген фактора роста фибробластов *FGF21* (локализован вблизи гена *IZUMO1*), продукт которого вовлечён в метаболизм глюкозы и липидов, так как данный полиморфный вариант был ассоциирован

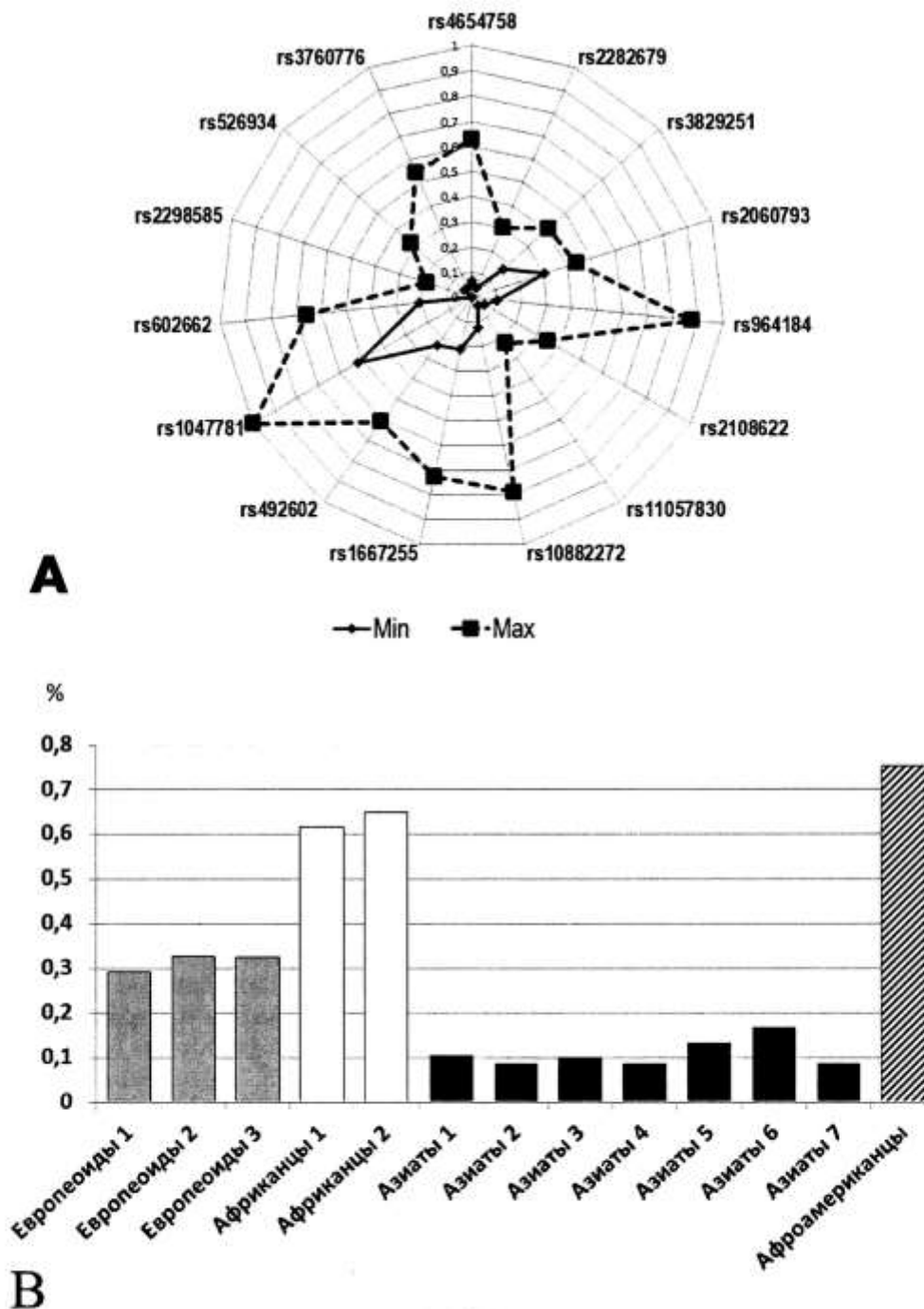


Рис. 2. Минимальные и максимальные значения частот аллелей по SNP, для которых установлены ассоциации с уровнем витаминов (А) и распределение частоты аллеля А по rs10882272, локализованному в гене *FFAR4*, у представителей различных рас (В).

с концентрацией циркулирующего белка FGF21 (но не с уровнем мРНК). Особенности питания были выявлены у пациентов с сахарным диабетом типа 2, имеющих генотип AA по rs99939609 гена *FTO*: для них было характерно повышенное потребление жиров и низкий уровень потребления клетчатки [42].

Нутриенты могут модулировать ассоциации с патологическими состояниями, как это было показано, в частности, для полиморфных вариантов генов *PLIN*, *FTO*, *MC4R* [28, 35, 40]. Так, недостаточность витамина D способствует увеличению веса у детей, обладающих рисковым аллелем rs9939609 гена *FTO*, но такой зависимости не зарегистрировано у детей с нормальным потреблением витамина. Несмотря на то, что не установлено зависимости ряда антропометрических показателей, информативных для оценки ожирения (окружность талии и бедер, индекс массы тела) от генотипов по полиморфному варианту 11482G/A (rs894160) гена *PLIN*, у лиц, в питании которых был высокий уровень потребления сложных углеводов, более редкий аллель (A) выступал в качестве протективного для развития ожирения, а у индивидов с низким уровнем потребления сложных углеводов, напротив, данный аллельный вариант показал ассоциацию с риском развития ожирения. Только у лиц, не придерживающихся средиземноморской диеты, показан риск развития сахарного диабета типа 2 у обладателей производных аллелей по rs9939609 гена *FTO* и rs17782313 гена *MC4R*, по сравнению с обладателями предковых аллелей.

С учётом вышеприведённых данных вполне ожидаемым является то, что ответ на приём макро- и микронутриентов также может быть генетически детерминированным. Так, при проведении полногеномного ассоциативного исследования J. M. Majum с соавторами [30] выявили ряд SNP, включая три независимых локуса (rs964184, rs12272004, rs7834588), ассоциированных с уровнем альфа-токоферола в сыворотке крови в ответ на длительный приём витамина E, причём, два первых из трех указанных вариантов локализованы вблизи генов, задействованных в транспорте и метаболизме витамина E (*BUD13*, *CYP4F2*), а третий — в гене *NKAIN3* (Na⁺/K⁺ transporting ATPase interacting 3). Более выраженное снижение веса в ответ на низкокалорийную диету (с высоким содержанием как мононенасыщенных, так и полиненасыщенных жиров) наблюдалось у лиц, гомозиготных по аллелю Tgr64 полиморфного варианта Tgr64Arg гена *ADRB3*, по сравнению с обладателями других генотипов, а улучшение таких показателей как уровень холестерина, липопротеинов низкой плотности, триглицеридов, глюкозы, инсулина и др. было более значимо у обладателей гетерозиготных генотипов по данному полиморфному варианту [17]. Установлено также, что у здоровых мужчин полиморфный вариант 211377C/G гена адипонектина (*ADIPOQ*) может выступать в качестве фактора, обуславливающего различия в чувствительности к инсулину после применения ди-

ты, обогащённой мононенасыщенными жирными кислотами, и диеты, обогащённой углеводами [36].

Кроме того, ассоциированные с уровнем нутриентов хромосомные регионы были также информативны при оценке атипичных реакций на приём лекарственных препаратов [24]. Например, ассоциация с тиазид-индуцированными неблагоприятными реакциями у больных гипертонией зарегистрирована для регионов 3q26.2 и 11q23.3, в которых локализованы гены, ассоциированные с уровнем магния (*MECOM*, *LUZP2*), при этом тиазидные диуретики могут являться причиной развития гипомagneмии.

Влияние нутриентов на функционирование генома

Не только потребности в макро- и микронутриентах могут зависеть от генетических вариантов тех или иных генов, но сами нутриенты оказывают влияние на функционирование генов, что достигается посредством различных механизмов:

1) нутриенты могут непосредственно взаимодействовать с рецептором, который связывается с ДНК и индуцирует экспрессию генов (например, взаимодействие витамина D с геном рецептора витамина D (*VDR*), кальция — с кальцинурином) и т.д.;

2) нутриенты участвуют в эпигенетических модификациях (на уровне регуляции транскрипции (посредством метилирования ДНК и гистонов) и трансляции (посредством остановки трансляции мРНК с помощью микро-РНК) [31, 46].

В обзоре M.D. Lucock с соавторами [29] приведены гены, эффект которых в той или иной степени зависит от компонентов пищи, в том числе *SLC24A5* (витамин D), *AMY1* (крахмал), *LCT* (лактоза), *ALDH2* (алкоголь), *ACE* (соль), кластер генов *FAD* (полиненасыщенные жирные кислоты), *C282Y* (железо), *AGT* (мясо), *CYP450* и *GST* (растительные алкалоиды и другие ксенобиотики) и др. Известно, что и макронутриенты (жиры, белки, алкоголь) и микронутриенты (витамин E) изменяют уровень экспрессии многих микро-РНК и вовлечены в фолат-зависимый метаболизм одноуглеродных соединений (витамины B₁₂, B₆, B₂, фолат, Zn, Se, белок и др.), играющий ключевую роль в процессах метилирования ДНК и гистонов (рис. 3).

Эпигенетическая модификация генома как причина развития многофакторных болезней — одно из активно развивающихся направлений современных геномных исследований [19, 31, 39]. Предложено несколько моделей формирования риска болезни на основании изменения ДНК:

1) модель формирования риска независимо от эпигенетических механизмов (эта модель преобладала в исследованиях по изучению генетики многофакторных болезней до настоящего времени);

2) гены могут выступать в качестве посредников эпигенетических модификаций других генов (т.е. измене-

ния в генах, управляющих «эпигенотипом»; например, в генах фолатного цикла, что может сказаться на поддержании метилирования ДНК);

3) модель, где эффект генетического варианта будет зависеть от его эпигенетического контекста (подробнее — см. [19]).

Из трёх моделей, две так или иначе учитывают эпигенетические изменения в организме. Следует отметить, что с возрастом довольно интенсивно происходит накопление эпигенетических изменений (более выражены, чем соматические геномные нарушения), и это может быть одним из объяснений накопления многофакторных болезней у пожилых людей. В исследовании В.С. Christensen с соавторами [15] выявлено около 300 локусов, для которых характерен возраст-зависимый характер метилирования, и для многих из этих генов зарегистрированы ассоциации с многофакторными заболеваниями, «накапливающимися» у лиц пожилого возраста (например, для гена *ESR1* — с онкозаболеваниями, внезапной остановкой сердца, ожирением, минеральной плотностью костей и др., *TERT* — с онкозаболеваниями, минеральной плотностью костей и др.,

MGMT — с метаболическими маркерами атеросклероза и т.д.

Для генов, продукты которых задействованы в процессах метилирования, также известны ассоциации с многочисленными заболеваниями многофакторной природы и клинически значимыми биохимическими показателями. Так, полиморфные варианты, локализованные в гене *SHMT*, ассоциированы с различными онкологическими заболеваниями; в гене *MTRR* — с дефицитом фолиевой кислоты и витамина B_{12} , гипергомоцистеинемией, онкопатологией, тромбозом; в гене *COMT* — с различными психическими заболеваниями (шизофрения, болезнь Альцгеймера и др.), гипертонией, ишемией миокарда, метаболитами крови; в гене *CBS* — с уровнем гомоцистеина, уровнем микроэлемента Se в крови; в гене *MTHFR* — с уровнем гомоцистеина, сахарным диабетом 1 типа и 2 типа, гипертонией, гиперхолестеринемией, атеросклерозом, инфарктом миокарда, инсультом и т.д. [24, 47]. Одним из наиболее изученных генетических вариантов является C677T в гене *MTHFR*, замена C на T приводит к снижению ферментативной активности и обладатели гомозиготного геноти-

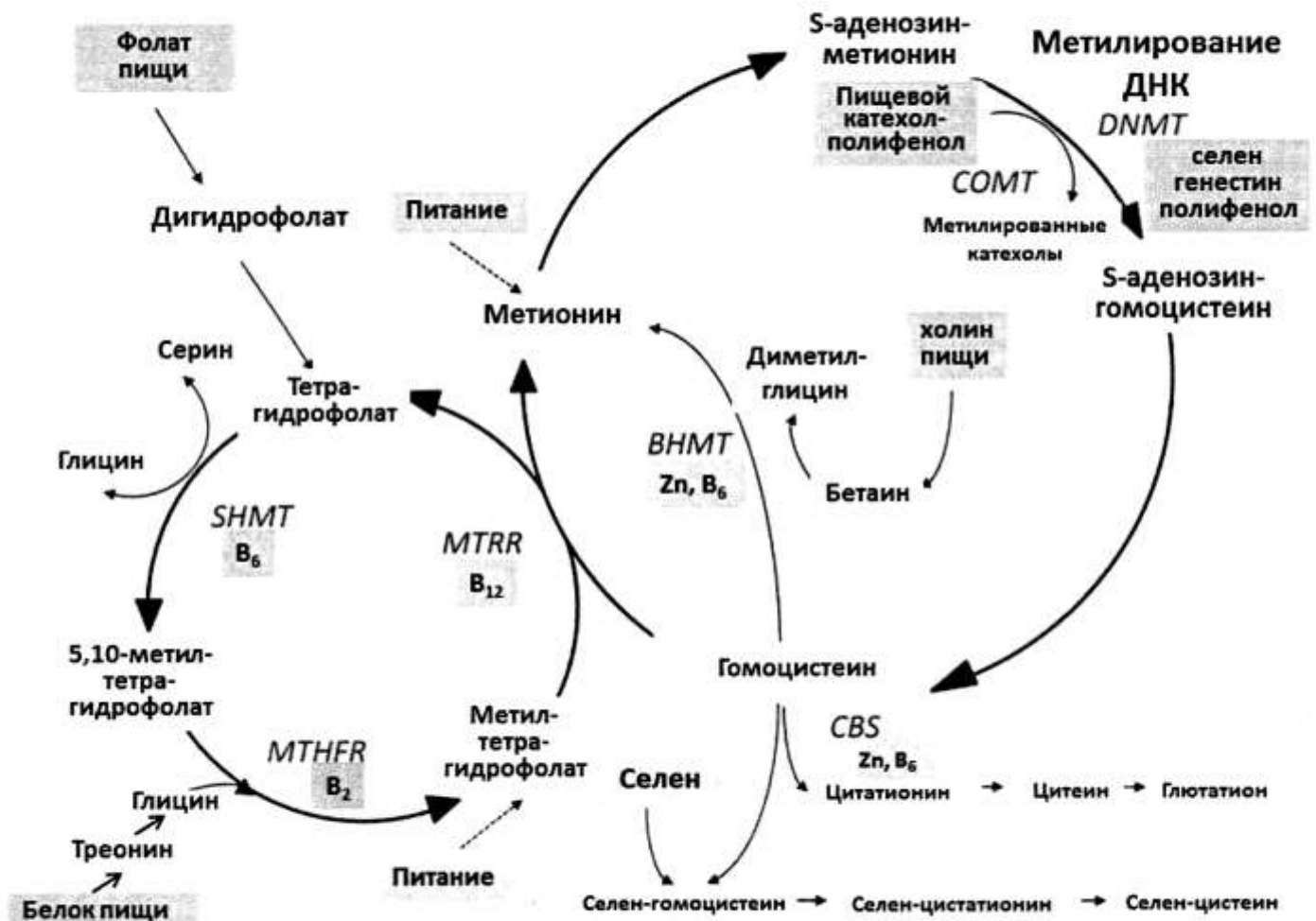


Рис. 3. Основные пути фолат-зависимого метаболизма одноуглеродных соединений. Курсивом приведены гены, продукты которых вовлечены в данный физиологический процесс, на сером фоне указаны нутриенты и компоненты питания, значимые для данного метаболического пути (адаптировано из [31]).

па имеют повышенный уровень гомоцистеина, пока они не начинают принимать высокие дозы фолата. Но так как нутриенты являются донорами метильных групп, а микронутриенты кофакторами энзимов, задействованных в фолат-зависимом метаболизме одноуглеродных соединений (рис. 3), не только генетический полиморфизм, но и недостаток любого из этих веществ может повлиять на работу генов и функциональное состояние организма в целом. При этом, уровень нутриентов, как было показано выше, также определяется генетическими факторами.

Таким образом, приведённые в настоящем обзоре данные указывают на то, что для понимания причин распространения болезней многофакторной природы в современных популяциях важным представляется исходить из следующих посылов. Во-первых, генетическое разнообразие популяций и этнических групп формировалось вследствие длительных эволюционных преобразований, в результате которых происходила их адаптация к конкретным условиям среды обитания. Во-вторых, среди факторов среды, к наиболее стремительно меняющимся в современном обществе следует отнести характер питания; соответственно, меняется обеспеченность организма жизненно необходимыми нутриентами. В-третьих, недостаток (как и избыток) некоторых нутриентов может выступать в качестве причины развития многих заболеваний неинфекционной природы. В-четвёртых, как потребности в уровне нутриентов, так и их эффекты на функционирование генома могут отличаться у индивидов в зависимости от генетического статуса. Понимание значимости микронутриентов в развитии сложно наследуемых состояний уже сейчас привело к разработке профилактических и лечебных программ для различных заболеваний многофакторной природы (болезни сердечно-сосудистой системы, дефект нервной трубки, онкопатология и др.) [3–5, 7, 10, 11, 31]. Но такие программы будут ещё более эффективны, если рекомендуемые профилактические и лечебные программы на основе коррекции уровня потребления нутриентов будут учитывать генетический статус каждого конкретного индивида.

Список литературы

1. 10 ведущих причин смерти в мире // Информационный бюллетень. — №310, Май 2014 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/> (дата обращения — февраль 2015 г.)
2. Всемирная организация здравоохранения. Рацион питания и предупреждение хронических заболеваний / Доклад Совместного консультативного совещания ВОЗ/ФАО. Женева, 2003, http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_916_rus.pdf?ua=1&ua=1 (дата обращения — февраль 2015 г.)
3. Всемирная организация здравоохранения. Рацион, питание и предупреждение хронических заболеваний / Доклад исследовательской группы ВОЗ. 1993 г. — 208 с.
4. Гаппаров М.М., Мойсеёнок Ф.Г. Биохимические основы нутрициологии // Питание и обмен веществ. Сб. науч. статей. — Вып. 3. Минск: «Белорусская наука», 2008. — С. 5–19.

5. Гольцов В.Р., Багненко С.Ф., Луфт В.М. и др. Нутриционная поддержка в лечении острого деструктивного панкреатита // *Анналы хирургической гепатологии*. — 2009. — Т. 14, №1. — С. 18–22.
6. Громова О.А. Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. О диагностике дефицита магния. Часть 1. // *Архивъ внутренней медицины*. — 2014. — №2(16). — С. 5–10.
7. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. и др. Недостаточность магния — фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах // *Фраматека*. — 2013. — №6. — С. 116–129.
8. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р. Мировой опыт применения цитрата магния в медицине // *Трудный пациент*. — 2010. — Т. 8, №8. — С. 20–27.
9. Калабеков И.Г. Российские реформы в цифрах и фактах. <http://refru.ru> (дата обращения — февраль 2015 г.)
10. Луфт В.М. Клиническая трофология: становление и перспективы развития / Питание и обмен веществ. Сб. науч. статей. — Вып. 3. Минск: «Белорусская наука», 2008. — С. 197–174.
11. Недогода С.В. Роль препаратов магния в ведении пациентов терапевтического профиля // *Лечащий врач*. — 2009. — №6. — С. 61–66.
12. Пузырев В.П., Кучер А.Н. Эволюционно-онтогенетические аспекты патогенетики хронических болезней человека // *Генетика*. — 2011. — Т. 47, №12. — С. 1573–1585.
13. Шилов А.М., Мельник М.В., Осия А.О. и др. Роль дефицита магния в патогенезе метаболического синдрома // *Рус. Мед. журнал*. — 2008. — Т. 16, №21. — С. 1439–1444.
14. Berna G., Oliveras-Lopez M.J., Jurado-Ruiz E. et al. Nutri-genetics and nutrigenomics insights into diabetes etiopathogenesis // *Nutrients*. — 2014. — Vol. 6(11). — P. 5338–5369.
15. Christensen B.C., Houseman E.A., Marsit C.J. et al. Aging and Environmental Exposures Alter Tissue-Specific DNA Methylation Dependent upon CpG Island Context // *PLoS Genetics*. — 2009. — Vol. 5. — Is. 8. — e1000602.
16. Chu A.Y., Workalemahu T., Paynter N.P. et al. Novel locus including FGF21 is associated with dietary macronutrient intake // *Hum. Mol. Genet.* — 2013. — Vol. 22, №9. — P. 1895–1902.
17. de Luis D.A., Aller R., Izaola O. et al. Genetic variation in the beta 3-adrenoreceptor gene (Trp64Arg polymorphism) and its influence on anthropometric parameters and insulin resistance under a high monounsaturated versus a high polyunsaturated fat hypocaloric diet // *Ann. Nutr. Metab.* — 2013. — Vol. 62(4). — P. 303–309.
18. Elliott R., Ong T.J. Nutritional genomics // *Br. Med. J.* — 2002. — Vol. 324. — P. 1438–1442.
19. Feinberg A.P. Genome-scale approaches to the epigenetics of common human disease // *Virchows Arch.* — 2010. — Vol. 456. — P. 13–21.
20. Fenech M., El-Sohehy A., Cahill L. et al. Nutrigenetics and nutrigenomics: viewpoints on the current status and applications in nutrition research and practice // *J. Nutrigenet. Nutrigenomics*. — 2011. — Vol. 4(2). — P. 69–89.
21. Frazier-Wood A.C. Dietary Patterns, Genes, and Health: Challenges and Obstacles to be Overcome // *Curr. Nutr. Rep.* — 2015. — Vol. 4. — P. 82–87.
22. Hancock A.M., Witonsky D.B., Ehler E. et al. Human adaptation to diet, subsistence, and ecoregion are due to subtle shifts in allele frequency // *PNAS*. — 2010. — Vol. 107. — Suppl. 2. — P. 8924–8930.
23. Hancock A.M., Witonsky D.B., Gordon A.S. et al. Adaptations to climate in candidate genes for common metabolic disorders // *PLoS Genet.* — 2008. — Vol. 4. — e32.
24. Hindorf L.A., MacArthur J., Morales J. et al. A Catalog of Published Genome-Wide Association Studies. Available at: www.ge-

nome.gov/gwastudies. Accessed (дата обращения — февраль 2015 г.).

25. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/>. (дата обращения — февраль 2015 г.)

26. Kaput J., Rodriguez R.L. Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era // *Physiol. Genomics*. — 2004. — Vol. 16. — P. 166–177.

27. Kohlmeier M., da Costa K.A., Fisher L.M., Zeisel S.H. Genetic variation of folate-mediated one-carbon transfer pathway predicts susceptibility to choline deficiency in human // *PNAS*. — 2005. — Vol. 102. — P. 16025–16030.

28. Lourenco B.H., Qi L., Willett W.C. et al. FTO genotype, vitamin D status, and weight gain during childhood // *Diabetes*. — 2014. — Vol. 63(2). — P. 808–814.

29. Luccock M.D., Martin C.E., Yates Z.R., Veysey M. Diet and Our Genetic Legacy in the Recent Anthropocene: A Darwinian Perspective to Nutritional Health // *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*. — 2014. — Vol. 19(1). — P. 68–83.

30. Major J.M., Yu K., Chung Ch.C. Genome-Wide Association Study Identifies Three Common Variants Associated with Serologic Response to Vitamin E in Men // *J. Nutr.* — 2012. — Vol. 142. — P. 866–871.

31. McKay J.A., Mathers J.C. Diet induced epigenetic changes and their implication for health // *Acta Physiol.* — 2011. — Vol. 202. — P. 103–118.

32. Meyer T.E., Verwoert G.C., Hwang S.J. et al. Genetic Factors for Osteoporosis Consortium; Meta Analysis of Glucose and Insulin Related Traits Consortium. Genome-wide association studies of serum magnesium, potassium, and sodium concentrations identify six Loci influencing serum magnesium levels // *PLoS Genet.* — 2010. — Vol. 6(8). — pii: e1001045.

33. Nuno N.B., Heuberger R. Nutrigenetic associations with cardiovascular disease // *Rev. Cardiovasc. Med.* — 2014. — Vol. 15(3). — P. 217–225.

34. Online Mendelian Inheritance in Man. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/> (дата обращения — февраль 2015 г.).

35. Ortega-Azorin C., Sorli J.V., Asensio E.M. et al. Association of the FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 polymorphism with type 2 diabetes are modulated by diet, being higher when adherence to the Mediterranean diet pattern is low // *Cardiovas. Diabetol.* — 2012. — Vol. 11. — P. 137. (<http://www.cardiab.com/content/11/1/137>).

36. Perez-Martinez P., Lopez-Miranda J., Cruz-Teno C. et al. Adiponectin Gene Variants Are Associated with Insulin Sensitivity in Response to Dietary Fat Consumption in Caucasian Men // *J. Nutr.* — 2008. — Vol. 138. — P. 1609–1614.

37. Perry G.H., Dominy N.J., Claw K.G. et al. Diet and the evolution of human amylase gene copy number variation // *Nat. Genet.* — 2007. — Vol. 39, №10. — P. 1256–1260.

38. Raj S.M., Pagani L., Romero I.G. et al. A general linear model-based approach for inferring selection to climate // *BMC Genetics*. — 2013. — Vol. 14. — P. 87. <http://www.biomedcentral.com/1471-2156/14/87/>.

39. Relton C.L., Smith G.D. Epigenetic Epidemiology of common complex disease: prospects for prediction, prevention, and treatment // *PLoS Medicine*. — 2010. — Vol. 7, №10. — e1000356.

40. Smith C.E., Tucker K.L., Yiannakouris N. Perilipin Polymorphism Interacts with Dietary Carbohydrates to Modulate Anthropometric Traits in Hispanics of Caribbean Origin // *J. Nutr.* — 2008. — Vol. 138. — P. 1852–1858.

41. Speakman J.R. Evolutionary Perspectives on the Obesity Epidemic: Adaptive, Maladaptive, and Neutral Viewpoints // *Annu. Rev. Nutr.* — 2013. — Vol. 33. — P. 289–317.

42. Stemburgo T., Azevedo M.J., Gross J.L. et al. The rs9939609 polymorphism in the FTO gene is associated with fat and fiber intakes in patients with 2 diabetes // *J. Nutrigenet. Nutrigenom.* — 2013. — Vol. 6(2). — P. 97–106.

43. Tanaka T., Ngwa J.S., van Rooij F.J. et al. Genome-wide meta-analysis of observational studies shows common genetic variants associated with macronutrient intake // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2013. — Vol. 97(6). — P. 1395–1402.

44. Thompson E.E., Kuttub-Boulos H., Witonsky D. et al. CYP3A variation and the evolution of salt-sensitivity variants // *Am. J. Hum. Genet.* — 2004. — Vol. 75, №6. — P. 1059–1069.

45. Young J.H., Chang Y.P., Kim J.D. et al. Differential susceptibility to hypertension is due to selection during the out-of-Africa expansion // *PLoS Genet.* — 2005. — Vol. 1, №6. — e82.

46. Zeisel S.H. Nutrigenomics and metabolomics will change clinical nutrition and public health practice: insights from studies on dietary requirements for choline // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2007. — Vol. 86. — P. 542–548.

47. Zhang Y., De S., Garne J.R. et al. Systematic analysis, comparison, and integration of disease based human genetic association data and mouse genetic phenotypic information // *BMC Medical Genomics*. — 2010. — Vol. 3 (1). <http://www.biomedcentral.com/1755-8794/3/1>

The role of genetic markers and nutrients in the development of common diseases

Kucher A.N.

Research Institute of Medical Genetics, 10 Nab. Ushaiki, Tomsk 634050, Russia aksana.kucher@medgenetics.ru
National Research Tomsk State University, 36 Lenin Prospekt, Tomsk, 634050, Russia

The review discusses the relationship of genetic markers and nutrients regarding their importance for the development of common diseases. The article gives examples of genetically determined individual differences in the level of a number of nutrients; involvement of nutrients in the metabolic pathways (particularly in folate-dependent one-carbon metabolism pathway) and in the function of different genes; as well as data on associations of nutrients and genes involved in their regulation with diseases of multifactorial nature.

Key words: genes, nutrients, genetic association, nutrigenomics, common diseases