

## МНОГОФАКТОРНЫЕ БОЛЕЗНИ: РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ И НУТРИЕНТОВ

А.Н. Кучер<sup>1,2</sup>, доктор биологических наук, профессор,  
Н.П. Бабушкина<sup>1</sup>, кандидат биологических наук

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт медицинской генетики,  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный  
исследовательский медицинский центр Российской академии наук»,  
Российская Федерация, 634050, Томск, Набережная р. Ушайки, 10;

<sup>2</sup>Национальный исследовательский Томский государственный университет,  
Российская Федерация, 634050, Томск, пр. Ленина, 36

E-mail: nad-babushkina@medgenetics.ru

*Рассматриваются возможные причины распространения заболеваний многофакторной природы в современных популяциях с позиций несоответствия эволюционно сложившегося генетического разнообразия и стремительно изменяющихся факторов среды (в частности пищевого поведения). Приводятся данные о генетических ассоциациях с уровнем ряда нутриентов в организме человека. Более детально анализируются роль дефицита магния (Mg) в формировании многофакторных заболеваний, генетические механизмы поддержания гомеостаза Mg. Приводятся данные о наличии ассоциаций генов, задействованных в поддержании гомеостаза Mg в организме, с болезнями, обусловленными недостатком Mg. Сделано заключение о важности установления роли генно-средовых взаимоотношений (касающихся нутриентов), для возможности разработки программ индивидуальной профилактики широко распространенных заболеваний.*

**Ключевые слова:** широко распространенные заболевания, генетическая подверженность, нутриенты, магний в организме

### COMMON DISEASE: ROLE OF GENETIC FACTORS AND NUTRIENTS

A.N. Kucher<sup>1,2</sup>, N.P. Babushkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Science, Naberezhnaya Ushalki, 10, Tomsk, 634050, Russian Federation;

<sup>2</sup>National Research Tomsk State University, Lenina Prospekt, 36, Tomsk, 634050, Russian Federation

*In this brief review there are considered possible reasons for the spread of disease of the multifactorial nature in modern populations from standpoints of the discordance between evolutionary formed genetic diversity and rapidly changing environmental factors (in particular, dietary habits). The data on the genetic associations with a level of a number of nutrients in the human organism are provided. In more details there is analyzed the role of magnesium deficiency in the formation of multifactorial diseases and genetic mechanisms of magnesium homeostasis. There are presented data about the presence of associations of genes involved in maintaining of homeostasis of magnesium in the organism, with diseases caused by magnesium deficiency. The conclusions are made about the importance of establishing the role of gene-environment relationships (relating to nutrients), for development of programs of individual prevention of common diseases.*

**Key words:** common diseases, genetic susceptibility, nutrients, magnesium in the organism

### ВВЕДЕНИЕ

Стремительное распространение неинфекционных заболеваний является отличительной чертой современных популяций человека. По данным Росстата, за период 1990–2012 гг. более чем в 2 раза увеличилась заболеваемость населения по следующим классам болезней: крови и кровяных органов, эндокринной и мочеполовой систем, системы кровообращения, расстройства питания, нарушение обмена веществ и некоторых других [1]. Такая ситуация характерна не только для России. Так, в мире с 2000 по 2012 г. возросла смертность от ишемической болезни сердца и инсульта, а также от хронической обструктивной болезни легких, сахарного диабета (СД) и гипертонической болезни, причем как в странах со

средненизким или средневысоким, так и высоким уровнем доходов населения [2]. Поэтому ВОЗ рассматривает неинфекционные заболевания как главную проблему для здоровья в XXI веке; на выяснение причин распространения этих болезней направлены усилия многих исследовательских коллективов.

Большинство неинфекционных заболеваний — многофакторной природы, и причиной их распространения могут быть как генетические, так и средовые факторы.

Генетическое разнообразие современных популяций — это результат многовековой эволюции, в ходе которой под действием факторов естественного отбора были сформированы генофонды, адаптированные к конкретным условиям среды. Значит, допустимо

предположение, что несоответствие современным условиям среды обитания генетических особенностей, которые сформировались в ходе эволюции, может быть причиной высокого уровня заболеваемости в настоящее время. Проблемой изучения конфликта между эволюционно сложившимся разнообразием и современными условиями среды обитания, приводящими к развитию болезни, занимается эволюционная медицина [3–6]. С позиций эволюционной медицины важно вычленить конкретные средовые факторы, которые находятся в «конфликте» с генетическими особенностями индивидов современных популяций и обуславливают распространенность болезней многофакторной природы.

К числу значимых для формирования специфичности генетического разнообразия различных этно-территориальных групп относятся климатические и биологические (распространенность патогенов) факторы, тип ведения хозяйства, особенности питания и др. Так, отбору подвержены гены, продукты которых задействованы в терморегуляции и определении устойчивости к холоду, регуляции солевого обмена, реакции на ультрафиолетовое (УФ) излучение и т.д. [7–9]. Специфичность в распределении некоторых полиморфных вариантов зарегистрирована в зависимости от особенностей питания (употребление клубней или зерновых) и типа ведения хозяйства в целом (пастушество или собирательство) и т.д. [10, 11]. При этом для многих подверженных действию отбора полиморфных вариантов установлены ассоциации с заболеваниями многофакторной природы [3–4], что подтверждает предположение как о возможной причине их распространения несоответствия между средовыми факторами (климатические факторы, особенности диеты) и генетическими особенностями ныне живущих людей.

### Нутриенты как средовой фактор

В современных условиях человек менее зависим от природно-климатических условий, чем в прошлом. В то же время радикальным образом изменилось пищевое поведение, в том числе структура основных компонентов пищи. В диете все больше преобладают высококалорийные рафинированные продукты с низким содержанием жизненно необходимых макро- и микронутриентов [12, 13], что приводит к широкому распространению их дефицита у жителей разных стран. Например, у пожилых австралийцев потребление селена составляет 5% от рекомендуемой нормы, кальция – 10%, железа – 11%, витамина А – 7%, витамина D – 10%, а в России у 47,8% пациентов лечебных учреждений отмечен дефицит магния (Mg); недостаточное потребление и содержание нутриентов регистрируются и в других популяциях [14–17].

J. Speakman [18] предложил схему, объясняющую распространенность ожирения («болезнь цивилизации») в современных популяциях; кроме того, она наглядно демонстрирует и потенциальные возможности развития других заболеваний. При активном образе жизни и сбалансированном питании для компенсации энергозатрат и обеспечения организма полезными веществами (нутриентами) необходимо употребить некоторый объем пищи (рис. 1, А). При малоподвижном образе жизни потребности в энергозатратах снижаются, и для их удовлетворения необходимо меньше пищи, но в этом случае организм будет недополучать необходимые для нормальной жизнедеятельности питательные вещества (см. рис. 1, В), что может неблагоприятно сказаться на здоровье. Если объем потребления продуктов увеличить до уровня, обеспечивающего минимально необходимые потребности питательных веществ, организм будет потреблять избыточное количество

калорий, что приведет к развитию ожирения (см. рис. 1, С). Если питание не сбалансировано, в 1-м случае (см. рис. 1, D) организм недополучает питательные вещества, что способствует развитию той или иной патологии, во 2-м случае (см. рис. 1, E) потребляется избыточный объем калорий.

В современном обществе многие жители ведут малоподвижный образ жизни (необходимо меньше энергозатрат), питание зачастую не сбалансировано [19], при этом повышенные психоэмоциональные нагрузки современного стиля жизни требуют большего потребления ряда микро- и макронутриентов (человеку для нормального функционирова-



**Рис. 1.** Потребность в энергии и нутриентах (по оси ординат) в зависимости от образа жизни и характера питания (по оси абсцисс): А, В, С — при сбалансированном, D, E — при несбалансированном питании; светлые столбцы — питание, обеспечивающее компенсацию энергетических затрат, серые — обеспечивающее поступление важных для жизнедеятельности питательных веществ, темные — избыточное (по [18]).

ния организма требуется приблизительно 40 различных микронутриентов). Известно, что дефицит ряда нутриентов может приводить к развитию заболеваний сердечно-сосудистой системы (это витамины группы В, витамины Е и А, каротиноиды, кальций, магний, железо, медь, цинк, селен и др.), болезней легких (витамины Е, цинк), к различным метаболическим нарушениям (витамины А, Е, магний, цинк и др.), онкопатологии (фолаты, каротиноиды, витамины С, Е), дефекту невральнoй трубки (фолаты), снижению минеральной плотности костей (витамины D), неврологическим и психическим заболеваниям (витамины группы В, магний, железо, медь, цинк и др.) и т.д. [15, 20, 21]).

### Генетические факторы

В то же время накапливаются данные о том, что содержание в организме различных нутриентов (как правило, оценивается их уровень в сыворотке крови) зависит от генетического статуса человека – это показано, в частности, для уровня витаминов (В<sub>12</sub>, В<sub>6</sub>, D, Е, А, фолатов), микроэлементов (Mg, Ca, Se, P, Fe); для ряда полиморфных вариантов установлена также ассоциация с уровнем потребления индивидами углеводов, белков, жиров и др. (табл. 1) [22, 23]. Получается, что происходящие сейчас в характере питания изменения могут сказаться на уровне потребления макро- и микронутриентов, но потребности в них различаются у индивидов в зависимости от их генети-

ческого статуса. Если организм получает какой-либо из нутриентов в недостаточном для нормального функционирования объеме, это может сказаться на здоровье и привести к развитию того или иного заболевания. Рассмотрим это на примере такого макроэлемента, как Mg.

### Роль Mg в организме

Mg относится к категории жизненно необходимых макроэлементов, занимает по содержанию 4-е место в организме человека в целом и 2-е – по внутриклеточному содержанию [24, 25]. На 1 кг массы тела у человека приходится примерно 0,4 г Mg, причем 60–65% от общего объема – в костной ткани, около 32–35% – в клетках тканей различных органов и только 1–3% – во внеклеточной жидкости (в том числе и плазме); существуют отличия между различными тканями и клетками по способности обмениваться Mg с плазмой [24, 26].

Источником поступления Mg в организм являются пища и вода; в некоторых случаях организму необходимо большее поступление данного элемента (как и многих других нутриентов), в частности, при повышенных физических и умственных нагрузках, стрессовых ситуациях, беременности, приеме некоторых лекарственных препаратов (например, диуретиков, глюкокортикоидов, антибиотиков и др.); гомеостаз Mg зависит от возраста (пожилые люди, склонные к гипомagneмии) и состояния кишечни-

Таблица 1

НУТРИЕНТЫ И АССОЦИИРОВАННЫЕ С НИМИ ПОЛИМОРФНЫЕ ВАРИАНТЫ (по данным GWAS [22])

Нутриенты	Ген (полиморфный вариант)
Витамин В <sub>12</sub>	<i>FUT2</i> (rs 92602, rs1047781, rs602662); <i>MS4A3</i> (rs2298585), <i>TCN1</i> (rs526934); <i>FUT6</i> (rs3760776); <i>CLYBL</i> (rs41281112); <i>CUBN</i> (rs1801222, rs11254363); <i>MUT</i> (rs9473555, rs10515552, rs12377462)
Витамин В <sub>6</sub>	<i>NBPF3</i> (rs 4654748)
Витамин D	<i>GC</i> (rs 2282679); <i>NADSYN1</i> (rs3829251); <i>CYP2R1</i> (rs2060793)
Витамин А	<i>FEAR4</i> (rs10882272, rs1667255)
Витамин Е	<i>ZPR1 (ZNF259)</i> (rs 964184); <i>CYP4F2</i> (rs 2108622); <i>SCARB1</i> (rs11057830)
Фолат	<i>FIGN</i> (rs 982393); <i>PRICKLE2-AS1</i> (rs153734)
Магний	<i>MUC1</i> (rs4072037); <i>SHROOM3</i> (rs13146355); <i>TRPM6</i> (rs11144134); <i>PRMT7</i> (rs7197653); <i>IZUMO1</i> (rs838145); межгенная локализация – rs7965584, rs3925584, rs2592394
Медь	<i>SELENBP1</i> (rs2769264); <i>SMIM1</i> (rs1175550); <i>EPHA6</i> (rs1458303); межгенная локализация – rs10014072, rs12153606, rs12582659, rs3857536
Селен	<i>DMGDH</i> (rs921943), <i>BHMT</i> (rs506500), <i>MED25</i> (rs2017698), <i>USP22</i> (rs7226229), <i>MREG</i> (rs3770549), <i>CBS</i> (rs6586282); межгенная локализация – rs11084337, rs679582, rs10812641, rs8081523
Цинк	<i>CAI</i> (rs1532423); <i>PPCDC</i> (rs2120019); <i>LOC550643</i> (rs4826508); <i>FNTB, MAX, CHURC1-FNTB</i> (rs7148590); <i>C4orf50</i> (rs4333127); межгенная локализация – rs10484100, rs9958032, rs10931753, rs11763353, rs11232535, rs6793516
Кальций	<i>ARID1B</i> (rs11967485); <i>CARS</i> (rs7481584, rs17251221, rs1801725); <i>CD109</i> (rs9447004); <i>CYP24A1</i> (rs1570669); <i>DGKD</i> (rs1550532, rs838705, rs780093, rs780094); <i>LINC00709, LOC101928272</i> (rs10491003); <i>LOC101929414</i> (rs17711722); <i>OFCC1</i> (rs13195786); <i>PYGB</i> (rs2281558); <i>RGS14</i> (rs4074995); <i>WDR81</i> (rs12150338); межгенная локализация – rs7336933, rs1780159, rs3847646, rs6091737, rs682238, rs9831754
Железо	<i>TF</i> (rs3811647); <i>TMPRSS6</i> (rs4820268); <i>HFE</i> (rs1799945); <i>SLC17A1</i> (rs17342717); <i>TFR2</i> (rs7385804)

ка (при синдроме мальабсорбции уровень Mg резко понижен) и т.д. [17, 27, 28].

Mg вовлечен в регуляцию работы около 300 ферментов (включая ферменты, регулирующие синтез АТФ); влияет на широкий спектр физиологических процессов (энергетический обмен, окислительное фосфорилирование, синтез и распад белков, липидов, нуклеиновых кислот, гликолиз, стабилизацию структуры транспортной РНК, стабилизацию поверхности мембран, регуляцию работы ионных каналов, эндо- и экзоцитоза, регуляцию клеточного цикла, синтез оксида азота в эндотелии сосудов, синтез и деградацию нейромедиаторов, регуляцию противосвертывающей системы крови и др.) [15, 24, 25, 29–31]. В силу такой компетенции Mg его дефицит может проявляться комплексом сердечно-сосудистых, церебральных, мышечно-тетанических, висцеральных и других симптомов [28].

Если организм длительное время испытывает недостаток в поступлении Mg (несбалансированная диета, повышенные потребности при той или иной форме нагрузки), формируется состояние гипомagneмии (снижение уровня Mg в сыворотке крови), а в дальнейшем – магниевый дефицит (снижен уровень Mg в организме в целом), что может способствовать развитию широкого спектра многофакторных заболеваний, в том числе таких, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, нарушение сердечного ритма, пролапс митрального клапана, тромбозы, дислипидемия, избыточная масса тела, метаболический синдром, нарушение толерантности к глюкозе и СД, остеопороз, бронхиальная астма, неврологические и психические заболевания и др., а также стать причиной предменструального синдрома, осложнений течения беременности и родов; при ряде патологий нарастающие дефициты Mg сочетается с ухудшением течения основного заболевания и развитием осложнений и т.д. [14, 17, 27, 29, 30, 32–34]. Патофизиологическая

значимость дефицита Mg в развитии многих заболеваний многофакторной природы доказана на биохимическом уровне [17, 25]; препараты Mg в настоящее время с успехом применяются для лечения ряда болезней. Возникает вопрос: в случае, когда причиной развития болезни является недостаток Mg, имеет ли значение генетическая конституция индивида для риска развития у него патологии?

#### Генетические факторы гомеостаза Mg в организме

Как отмечалось выше, уровень ряда микро- и макронутриентов (в том числе Mg) в организме человека (в частности, в сыворотке крови) различается в зависимости от генотипических особенностей индивидов по некоторым генам (см. табл. 1). То, что гомеостаз Mg в организме контролируется на генетическом уровне, можно считать доказанным: известно несколько десятков генов, задействованных в обеспечении этого процесса. В табл. 2 представлены: 1) гены, мутации в которых приводят к развитию наследственных форм гипомagneмии; 2) гены, продукты которых задействованы в транспорте Mg; 3) гены и полиморфные варианты, для которых установлена ассоциация с уровнем Mg при проведении полногеномных ассоциативных исследований.

Мутации в 6 генах могут приводить к развитию моногенных форм гипомagneмии, в случае мутаций еще в 11 генах гипомagneмия является вторичной (табл. 2). Например, мутации в гене *TRPM6* (локализован на хромосоме 9q21.13) приводят к формированию гипомagneмии 1-го типа (кишечный тип) – нарушено всасывание Mg в кишечнике (OMIM 602014); у больных с мутациями в данном гене также регистрируются гипокальциемия, нервно-мышечная возбудимость, судороги, кальциноз миокарда, почек, мозговой артерии, поражения глаз (миопия, нистагм, макулярная колобома) и другие симптомы. Мутации в гене *CLDN16* (локализован на хромосоме 3q28) являются причиной развития гипомagneмии 3-го типа (почечный тип), при которой нарушена реабсорбция

Таблица 2

#### ГЕНЫ, ПРОДУКТЫ КОТОРЫХ ВОВЛЕЧЕНЫ В РЕГУЛЯЦИЮ ГОМЕОСТАЗА Mg В ОРГАНИЗМЕ (по [22, 31, 35, 36])

Тип нарушений	Гены
Моногенные формы гипомagneмии	<i>CLDN16, CLDN19, CNNM2, EGF, FXYD2, TRPM6</i>
Вторичная гипомagneмия	<i>BSND, CASR, CLCNKB, HNF1B, KCNA1, KCNJ1, KCNJ10, MTT1, PCBD1, SLC12A1, SLC12A3</i>
Транспорт Mg	<i>BTBD9, CNNM1, CNNM2, CNNM3, CNNM4, MAGT1, MGMT1, MRS2, NIPA1, NIPA2, NIPAL1, NIPAL4, PRMT7, SLC41A1, SLC41A2, SLC41A3, TRPM6, TUSC3, ZDHHC13, ZDHHC17</i>
Гены (регионы хромосом), ассоциированные с уровнем Mg (по GWAS)	<i>LUZP2, MECOM, MUC1, PRMT7, SHROOM3, TRPM6, HOXD9–HOXD8, MPPE2–DCDC5, MRPL2P1-LINC000615</i>

Mg в почках (OMIM 248250). Для гипомagneмии 3-го типа также характерны гипокальциемия, нефрокальциноз, полиурия, гиперкальциурия, тетания, судороги, хондрокальциноз с артритом; более тяжелое течение данной формы гипомagneмии может наблюдаться при приеме диуретиков, антибиотиков и некоторых других лекарственных препаратов.

Интересные данные получены в отношении гена *HNF1B*, мутации в котором приводят к ряду наследственных заболеваний, в том числе к одному из подтипов сахарного диабета типа 2 (СД2) у моло-

дых (MODY5) и HNF1B-нефропатии, в некоторых случаях регистрируется вторичная гипомagneмия. Ген *HNF1B* кодирует транскрипционный фактор, регулирующий экспрессию ряда «почечных» генов, в том числе гена *FXYD2*, мутации в котором вызывают гипомagneмию 2-го типа (почечный тип; OMIM 154020). В промоторном регионе гена *FXYD2* есть несколько HNF1B-связывающих сайтов, и в экспериментах *in vitro* было доказано, что HNF1B индуцирует экспрессию гена *FXYD2* [31]. Более того, установлено, что димеры HNF1B и PCBD1 (мутации в гене, кодирующем этот белок, также обуславливают формирование вторичной гипомagneмии) стимулируют активность промотора гена *FXYD2* в дистальных канальцах почки, но эта стимуляция отменяется при наличии мутаций в гене *PCBD1*. Этим и может быть объяснено развитие у пациентов с мутациями в гене *HNF1B* и *PCBD1* гипомagneмии. Молекулярные механизмы развития вторичной гипомagneмии постепенно устанавливаются и для других генов [31].

Помимо мутаций в генах моногенных форм гипомagneмии, регистрируются и полиморфные варианты, которые могут влиять на качество или количество кодируемых ими белков и, в конечном итоге – на способность обеспечивать поддержание магниевого гомеостаза.

При проведении широкогеномных ассоциативных исследований было выявлено 9 полиморфных вариантов, которые ассоциированы с уровнем Mg в сыворотке крови, 6 из которых локализованы в генах и 3 – в межгенных регионах (см. табл. 2). Отметим, что при проведении широкогеномных ассоциативных исследований полиморфные варианты, показавшие ассоциации с тем или иным признаком (заболеванием), могут маркировать только участок хромосомы, в котором локализован функционально значимый для изучаемой патологии ген (полиморфный вариант). Именно поэтому авторы иногда приводят несколько генов, которые потенциально могут быть интересны для дальнейшего изучения их вовлеченности в развитие изучаемой патологии (признака). Например, Т. Meyer и соавт. [35] установлена ассоциация с уровнем Mg rs7965584, локализованного между генами *MRPL2P1* и *LINC00615*, но в качестве кандидатного рассматривается ген *ATP2B1*, расположенный на расстоянии более 20 kb от ассоциированного полиморфного варианта (известно, что продукт гена *ATP2B1* задействован в поддержании клеточного гомеостаза кальция, который, как и Mg, является 2-валентным ионом).

Что касается полиморфных вариантов, продемонстрировавших ассоциацию с уровнем Mg при проведении GWAS, однозначно можно сделать заключение о вовлеченности в регуляцию гомеостаза Mg для гена *TRPM6*, мутации в котором приводят к развитию гипомagneмии 3-го типа (ассоциация установлена для локализованного в интроне rs11144134; неблагоприятный аллель T), а также для гена *PRMT7*, продукт которого задействован в процессе транспорта

Mg (rs7197653, локализован в интроне, неблагоприятный аллель C). Продукт гена *TRPM7* наряду с белком, кодируемым геном *TRPM6*, выполняет ключевую роль в поддержании физиологического уровня Mg в организме прежде всего посредством контроля его всасывания в кишечнике и реабсорбции в почках [25]. Известно, что уровень экспрессии *TRPM6* и его активность контролируются генетическими факторами. При этом ограничение потребления Mg с пищей запускает компенсаторные механизмы усиления абсорбции данного элемента в кишечнике и реабсорбции в почках вследствие усиления экспрессии гена *TRPM6*. Кроме того, ген *TRPM6* чувствителен к уровню эстрогена (гормон усиливает экспрессию в тканях кишечника и почках). Белки *TRPM6* и *TRPM7* могут формировать гомотетраммерные, а также гетеротетраммерные *TRPM6/TRPM7*-каналы, функциональная роль которых, как полагают, может различаться в разных тканях и при разной патологии.

Известны и другие гены, для продуктов которых доказана функциональная роль в поддержании гомеостаза Mg на биохимическом уровне (см. табл. 2), в том числе гены магниевых каналов – *TRPM6*, *TRPM7*, *CLDN19*, *CLDN16*, переносчики Mg – *MAGT1*, *MMGT1*, *MRS2* и др. [25]. Как и в отношении гена *TRPM6*, в случае низкого поступления Mg с пищей для ряда генов, продукты которых задействованы в транспорте Mg, отмечается усиление экспрессии, в том числе гены – *LC41A1*, *CNNM2* и др.

#### Гены магниевого гомеостаза и многофакторные заболевания

Как отмечалось, с одной стороны, дефицит Mg может обусловить широкий спектр заболеваний, с другой – известны гены, мутации в которых приводят к нескольким формам гипомagneмии, характеризующимся комплексом симптомов. На основе этого было предположено, что некоторые генетические мутации в этих генах (в частности, в гене *TRPM6*) могут приводить к менее выраженному или даже субклиническому дефициту Mg [31]. В этой связи возникает вопрос: есть ли перекрытие между патологическими состояниями при гипомagneмии и заболеваниями, для которых установлена ассоциация с генами магниевого гомеостаза?

Спектр патологий, с которыми зарегистрированы ассоциации с тем или иным полиморфным вариантом, в определенной степени зависит от того, насколько часто варианты привлекались к исследованию. Гены магниевого гомеостаза в исследованиях по генетике многофакторных заболеваний привлекались нечасто. Так, в базе GAD [37] содержится информация только для гена *SLC12A3* – ассоциации зарегистрированы для СД2, диабетической нефропатии и ретинопатии, хронических заболеваний почек, альбуминурии и гипертонии. Имеются сообщения об ассоциации полиморфных вариантов, локализованных в гене *TRPM6*, с метаболизмом глюкозы во время беременности и у пожилых людей [31].

Для полиморфных вариантов, локализованных в некоторых генах магниевого гомеостаза, установлены ассоциации с заболеваниями и клинически значимыми признаками при широкогеномных ассоциативных исследованиях [22]: для гена *CNNM2* – с ишемической болезнью сердца, артериальным давлением (АД), аневризмой сосудов головного мозга, психическими нарушениями (аутизм, гиперреактивность с дефицитом внимания, депрессивные нарушения, шизофрения); гена *LUZP2* – с болезнью Альцгеймера (с поздним началом), биомаркерами железа (уровень трансферрина); гена *MECOM* – с систолическим и диастолическим АД, остеопорозом, параметрами функционирования легких (объем форсированного выдоха за 1-ю секунду) и почек (уровень мочевины в крови), гена *SHROOM3* – с хроническими заболеваниями почек и признаками, отражающими их функциональное состояние (скорость клубочковой фильтрации, уровень креатинина), гена *BTBD9* – с синдромом беспокойных ног, гена *CNNM3* – с эректильной дисфункцией и ответом на лечение рака предстательной железы. Кроме того, по результатам GWAS исследователями к категории кандидатных для ряда патологий отнесены гены магниевого гомеостаза на основании близкого расположения к ним ассоциированных полиморфных вариантов. Для гена *CNNM4* – это биполярные расстройства, *SLC12A1* – уровень пироглутамина,

*TUSC3* – ответ на лечение аналогами цитадина, метамфетаминовая зависимость и уровень интеллекта. Если же принять во внимание, что установленные при GWAS полиморфные варианты могут только маркировать регион хромосомной локализации функционально значимого гена, и рассмотреть ассоциации с заболеваниями хромосомных регионов, то спектр патологии значительно расширится. Так, несмотря на то, что для генов гипомagneмии, по данным GWAS, в целом зарегистрировано небольшое число ассоциированных патологий, для хромосомных регионов локализации этих генов число патологий существенно возрастает, а их спектр удивительным образом перекрывается с перечнем тех заболеваний, для которых характерна гипомagneмия (рис. 2). Однако для всех случаев выявления ассоциаций при проведении GWAS – как с уровнем Mg, так и с заболеваниями (патологическими признаками) – необходимы дополнительные исследования, направленные на выявление тех генов и полиморфных вариантов, которые являются по отношению к тестируемым признакам причинными.

Поскольку нутриенты, как правило, обладают широкой компетенцией при обеспечении функционирования организма, можно ожидать, что недостаток (как и избыток в ряде случаев) нутриентов может проявляться не одним заболеванием, а комплексом болезней. Например, дефицит Mg рассматривается как фактор риска коморбидных состояний: уровень Mg статистически значимо коррелирует с числом регистрируемых болезней – чем он ниже, тем больше зарегистрированных диагнозов [17]. При этом коморбидность распространена настолько широко, что ее рассматривают как самостоятельную патологию [38–41], но не только на основе средовых факторов, но и на генетической основе могут формироваться общие предпосылки развития неслучайных (синтропных) болезней [42, 43]. При этом регистрируются значимые различия по генетической компоненте между изолированными заболеваниями и синтропиями [43–45].

Mg – один из многих нутриентов, которые жизненно необходимы для нормального функционирования организма, более того, многие из них находятся в сложных взаимоотношениях. Так, повышению усвояемости и, соответственно,

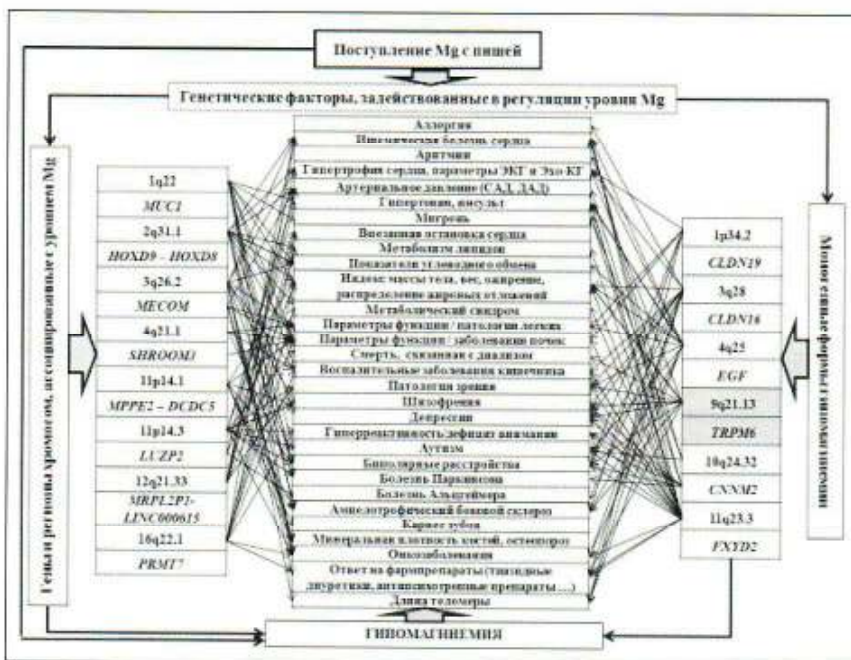


Рис. 2. Ассоциации генов (и хромосомных регионов), вовлеченных в гомеостаз Mg (данные GWAS и OMIM, с заболеваниями и признаками, при которых регистрируется низкий уровень Mg в организме: серым цветом выделены ген и регион его локализации, мутации в котором приводят к гипомagneмии и для которого установлена ассоциация с уровнем Mg по данным GWAS) (по [14, 17, 22, 27, 29, 30, 32–34, 46, 47])

уровня Mg в организме способствуют витамины B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub>, C, D, E, а также кальций и фосфор (не в избыточных количествах), белок и эстрогены [30]. С другой стороны, недостаток Mg негативно сказывается и на уровне других жизненно важных элементов — цинка, меди, кальция, калия, при этом может наблюдаться накопление в организме ряда токсичных металлов (свинца, бериллия, никеля, кадмия, алюминия) [14, 24, 25, 32]. Уровень Mg в организме может быть понижен за счет высокого содержания липидов [29, 30], а недостаток Mg сопровождается повышенным уровнем в крови триглицеридов, липопротеидов низкой и очень низкой плотности, а также пониженным — липопротеидов высокой плотности [32]; дефицит Mg может быть причиной кальцификации сосудов почек и сердца при избыточном поступлении в организм кальция [46]. А поскольку уровень самих нутриентов в той или иной степени генетически детерминирован, все эти сложные взаимодействия нутриентов

находятся под контролем генетических факторов, которые специфичны для каждого конкретного индивида. Именно поэтому недостаток (впрочем, как и избыток) того или иного нутриента может приводить к разным последствиям в зависимости от генетически обусловленной потребности в них у каждого конкретного индивида, а также от того, насколько генетический статус человека позволяет ему справиться с избыточным поступлением нутриентов (или других ксенобиотиков), имеются ли другие средовые и(или) генетические факторы, предрасполагающие к развитию того или иного многофакторного заболевания или коморбидных состояний. По мере того, как будут устанавливаться это сложные генно-средовые взаимоотношения, станет возможной разработка программ индивидуальной профилактики широко-распространенных заболеваний, которые вносят существенный вклад в структуру заболеваемости и смертности населения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Калабеков И.Г. «Российские реформы в цифрах и фактах», <http://refru.ru> (Kalabekov I.G. «Russian reforms in numbers and facts» (in Russian))
2. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/>
3. Пузырев В.П., Кучер А.Н. Эволюционно-онтогенетические аспекты патогенетики хронических болезней человека. *Генетика*. 2011; 47 (12): 1573–85. (Puzyrev V.P., Kucher A.N. Evolutionary ontogenetic aspects of pathogenetics of chronic human diseases. *Russian Journal of Genetics*. 2011; 47 (12): 1395–405 (in Russian))
4. Кучер А.Н. Генетика многофакторных заболеваний (эволюционный аспект). *Генетика человека и патология. Проблемы эволюционной медицины: сб. научн. трудов*. Под ред. В.А. Степанова. Вып. 10. Томск: Печатная мануфактура, 2014; 17–25. (Kucher A.N. Genetics of common diseases (evolutionary aspect). *Genetika cheloveka patologija. Problemy jevoljucionnoj mediciny: sb. nauchn. trudov*. Pod red. V.A. Stepanova. Вып. 10. Tomsk: Pechatnaja manufaktura, 2014; 17–25 (in Russian))
5. Храмов-Борисов Н.Н., Рубанович А.В. Эволюционная медицинская геномика. *Молекулярная медицина*. 2014; 2: 13–7. (Khromov-Borisov N.N., Rubanovich A.V. Evolutionary medical genomics. *Molekuljarnaja medicina*. 2014; 2: 13–7 (in Russian))
6. Rodriguez J.A., Marigorta U.M., Navarro A. Integrating genomics into evolutionary medicine. *Curr Opin Genet Dev*. 2014; 29: 97–102.
7. Thompson E.E., Kuffab-Boulos H., Witonsky D., Yang L., Roe B.A., Di Rienzo A. CYP3A variation and the evolution of salt-sensitivity variants. *Am. J. Hum. Genet*. 2004; 75 (6): 1059–69.
8. Biswas S., Akey J.M. Genomic insights into positive selection. *Trends in genet*. 2006; 22 (8): 437–46.
9. Young J.H., Chang Y.P., Kim J.D., Chretien J.P., Klag M.J., Levine M.A., Ruff C.B., Wang N.Y., Chakravarti A. Differential susceptibility to hypertension is due to selection during the out-of-Africa expansion. *PLoS Genet*. 2005; 1 (6): e82.
10. Hancock A.M., Witonsky D.B., Gordon A.S., Eshel G., Pritchard J.K., Coop G., Di Rienzo A. Adaptations to climate in candidate genes for common metabolic disorders. *PLoS Genet*. 2008; 4: e32.
11. Hancock A.M., Witonsky D.B., Ehler E., Alkorta-Aranburu G., Beall C., Gebremedhin A., Sukemik R., Utermann G., Pritchard J., Coop G., Di Rienzo A. Human adaptation to diet, subsistence, and ecoregion are due to subtle shifts in allele frequency. *PNAS*. 2010; 107 (2): 8924–30.
12. Всемирная организация здравоохранения. Рацион, питание и предупреждение хронических заболеваний. Доклад исследовательской группы ВОЗ; 1993. (World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. WHO Study group report. 1993 (in Russian))
13. Всемирная организация здравоохранения. Рацион питания и предупреждение хронических заболеваний. Доклад Совместного консультативного совещания ВОЗ/ФАО. Женева; 2003 (World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of the Joint Consultative meeting of the WHO/FAO (in Russian)). [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_916\\_rus.pdf?ua=1&ua=1](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_916_rus.pdf?ua=1&ua=1), (дата обращения — февраль 2015 г.).
14. Есенова И.И. В центре внимания препараты магния. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011; 7 (4): 487–91. [Esenova I.I. Focus on magnesium based drugs. *Rational Pharmacother. Card*. 2011; 7 (4): 487–91 (in Russian)]
15. Gomez M.S., Oliveros L.B., Gomez N.N. Nutritional Deficiencies and phospholipid metabolism. *Int. J. Mol. Sci*. 2011; 12: 2408–33.
16. Lucock 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; 19 (1): 68–83.
17. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Грустливая В.Е., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Лиманова О.А., Федотова Л.Э., Грачева О.Н., Никифорова Н.В., Сатарина Т.Е., Гоголева И.В., Гришина Т.Р., Курамшина Д.Б., Новикова Л.Б., Лисицина Е.Ю., Керимкулова Н.В., Владимирова И.С., Чекарарева М.Н., Лялякина Е.В., Шалаева Л.А., Талепоровская С.Ю., Силинг Т.Б., Прозорова Н.В., Семенов В.А., Семенова О.В., Назарова Н.А., Галустян А.Н., Сардарян И.С. Недостаточность магния — фактор риска коморбидных состояний: Результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах. *Фраматека*. 2013; 6: 116–29. (Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu., Rudakov K.V., Grustliivaya V.E., Yudinina N.V., Egorova E.Yu., Limanova O.A., Fedotova L.E., Gracheva O.N., Nikiforova N.V., Satarina T.E., Gogoleva I.V., Grishina T.R., Kuramshina D.B., Novikova L.B., Lisitsyna E.Yu., Kerimkulova N.V., Vladimirova I.S., Chekmareva M.N., Lyalyakina E.V., Shalaeva L.A., Taleporovskaja S.Yu., Silling T.B., Prozorova N.V., Semenov V.A., Semenova O.V., Nazarova N.A., Galustjan A.N., Sardarjan I.S. Insufficiency of magnesium — a risk factor for comorbid conditions: results of a large-scale screening of magnesium status in the regions. *Framateka*. 2013; 6: 116–29 (in Russian))
18. Speakman J.R. Evolutionary Perspectives on the Obesity Epidemic: Adaptive, Maladaptive, and Neutral Viewpoints. *Annu. Rev. Nutr*. 2013; 33: 289–317.
19. Гаппаров М.М., Мойсеенко А.Г. Биохимические основы нутрициологии. Сб. научн. статей «Питание и обмен веществ». Вып. 3. Под ред. Мойсеенко А.Г. Минск: «Белорусская наука», 2008; 5–19. (Gapparov M.M., Moisejcnok A.G. Biochemical basis of nutrition. Sb. nauchnuj statej «Pitanie i obmen veshhestv». Вып. 3. Pod red. Moisejcnok A.G. Minsk: «Belorusskaja nauka», 2008; 5–19 (in Russian))

20. Kaput J., Rodriguez R.L. Nutritional genomics: the next frontier in the postgenomic era. *Physiol. Genomics*. 2004; 16: 166–77.
21. Курамшина Д.Б., Навикова Л.Б., Громова О.А. Нарушения микроэлементного баланса у пациентов с ишемическим инсультом. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2011; 6 (5): 70–3. (Kuramshina D.B., Navikova L.B., Gromova O.A. Microelement imbalance in ischemic stroke patients. *Medicinskij vestnik Bashkortostana*. 2011; 6 (5): 70–3 (In Russian))
22. Hindorf L.A., MacArthur J., Morales J., Junkins H.A., Hall P.N., Klemm A.K., Manolio T.A. A Catalog of Published Genome-Wide Association Studies. *Nucleic Acids Res.* 2014; 42: D1001–D1006. Available at: www.genome.gov/gwastudies.
23. Weiler D., MacArthur J., Morales J., Burdett T., Hall P., Junkins H., Klemm A., Flicek P., Manolio T., Hindorf L., Parkinson H. The NHGRI GWAS Catalog, a curated resource of SNP-trait associations. *Nucleic Acids Research*. 2014; 42: D1001–D1006.
24. Wolf F.I., Cittadini A. Chemistry and biochemistry of magnesium. *Mol. Aspects Med.* 2003; 24: 3–9.
25. Romani A.M.P. Cellular magnesium homeostasis. *Arch. Biochem. Biophys.* 2011; 512 (1): 1–23.
26. Maguire M.E., Cowan J.A. Magnesium chemistry and biochemistry. *BioMetal*. 2002; 15: 203–10.
27. Шилов А.М., Мельник М.В., Осия А.О., Свиридова А.Ю., Грязнов Д.А. Роль дефицита магния в патогенезе метаболического синдрома. *Рус. Мед. журнал*. 2008; 16 (21): 1439–44. (Shilov A.M., Mel'nik M.V., Osija A.O., Sviridova A.Ju., Grijaznov D.A. Magnesium deficiency role in the pathogenesis of the metabolic syndrome. *Rus. Med. zhurnal*. 2008; 16 (21): 1439–44 (In Russian))
28. Громова О.А., Калачаева А.Г., Торшин И.Ю., Грустливая У.Е., Прозорова Н.В., Егорова Е.Ю., Гришина Т.Р., Суханова Т.Ю., Белинская А.Ю. О диагностике дефицита магния. Часть 1. Архив внутренней медицины. 2014; 2 (16): 5–11. (Gromova O.A., Kalachaeva A.G., Torshin I.Ju., Grustlivaja U.E., Prozorova N.V., Egorova E.Ju., Grishina T.R., Suhanova T.Ju., Belinskaja A.Ju. About the diagnostics of magnesium deficiency. Part 1. *Arhiv vnutrennej mediciny*. 2014; 2 (16): 5–11 (In Russian))
29. Недогода С.В. Роль препаратов магния в ведении пациентов терапевтического профиля. *Лечащий врач*. 2009; 6: 61–6. (Nedogoda S.V. The role of magnesium drugs support to patients of therapeutic profile. *Lechashhij vrach*. 2009; 6: 61–6 (In Russian))
30. Ухолкина Г.Б. Роль магния в заболеваниях сердечно-сосудистой системы. *Рус. Мед. журнал*. 2011; 19 (7): 476–80. (Uholkina G.B. The role of magnesium in diseases of the cardiovascular system. *Rus. Med. zhurnal*. 2011; 19 (7): 476–80 (In Russian))
31. Konrad M., Schlingman K.P. Inherited disorders of renal hypomagnesemia. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2014; 29: 63–71.
32. Громова О.А., Никонов А.А. Значение магния в патогенезе заболеваний нервной системы. *Журнал неврологии и психиатрии*. 2002; 12: 62–7. (Gromova O.A., Nikonov A.A. Significance of magnesium in the pathogenesis of the nervous system diseases. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii*. 2002; 12: 62–7 (In Russian))
33. Killilea D.W., Maier J.A.M. A connection between magnesium deficiency and aging: new insights from cellular studies. *Magnes. Res.* 2008; 21 (2): 77–82.
34. Ляшенко Е.А. Роль калия и магния в профилактике инсульта. *Рус. Мед. журнал*. 2012; 19: 960–2. (Ljashenko E.A. Role of potassium and magnesium in the prevention of stroke. *Rus. Med. zhurnal*. 2012; 19: 960–2 (In Russian))
35. Meyer T.E., Verwoert G.C., Hwang S.J., Glazer N.L., Smith A.V., van Rooij F.J., Ehret G.B., Boerwinkle E., Felix J.F., Leck T.S., Harris T.B., Yang Q., Dehghan A., Aspelund T., Katz R., Homuth G., Koehler T., Rettig R., Ried J.S., Gieger C., Prucha H., Pfeufer A., Meitinger T., Coresh J., Hofman A., Samak M.J., Chen Y.D., Uitterlinden A.G., Chakravarti A., Psaty B.M., van Duljn C.M., Kao W.H., Witteman J.C., Gudnason V., Siscovick D.S., Fox C.S., Kittgen A. 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; 6(8): e1001045. doi: 10.1371/journal.pgen.1001045.
36. Online Mendelian Inheritance in Man <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
37. Zhang Y., De S., Game J.R., Smith K., Wang S.A., Becker K.G. Systematic analysis, comparison, and integration of disease based human genetic association data and mouse genetic phenotypic information. *BMC Medical Genomics*. 2010; 3: 1.
38. Кароли Н.А., Ребров А.П. Коморбидность у больных хронической обструктивной болезнью легких: место кардиоваскулярной патологии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2009; 5 (4): 9–16. (Karoli N.A., Rebrov A.P. Comorbidity in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a role of cardiovascular disorders. *Racional' naja farmakoterapija v kardiologii*. 2009; 5 (4): 9–16 (In Russian))
39. Белялов Ф.И., Мальцева Л.Е., Ягудина Р.Н. нестабильная стенокардия и коморбидность. *Сибирский медицинский журнал*. 2010; 6: 70–1. (Belyalov F.I., Mal'tseva L.E., Yagudina R.N. Unstable angina pectoris and comorbidity. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2010; 6: 70–1 (In Russian))
40. Верткин А.А., Ховасов Н.О. Коморбидность – новая патология. Технологии ее профилактики и лечения. *Архив внутренних болезней*. 2013; 4 (12): 68–72. (Vortkin A.A., Hovasov N.O. Comorbidity – new pathology. Technology for its prevention and treatment. *Arhiv vnutrennih boleznej*. 2013; 4 (12): 68–72 (In Russian))
41. Bergman E-M, Henriksson KM, Asberg S, Farahmand B, Terent A. National registry-based case-control study: comorbidity and stroke in young adults. *Acta Neurol Scand*. 2015; Feb 12; DOI: 10.1111/ane.12265.
42. Goh K., Cusik M.E., Vall D. Human disease network. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2007; 104: 8685–90.
43. Пузырев В.П., Степанов В.А., Макеева О.А. Синтропные гены болезней сердечно-сосудистого континуума. *Медицинская генетика*. 2009; 8 (3): 31–8. (Puzirev V.P., Stepanov V.A., Makeeva O.A. Syntropic genes of cardiovascular disease continuum. *Medicinskaja genetika*. 2009; 8 (3): 31–8 (In Russian))
44. Пузырев В.П. Медицинская патогенетика. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2014; 18 (1): 7–21. (Puzirev V.P. Medical pathogenetics. *Vavilovskij zhurnal genetiki i selekcii*. 2014; 18 (1): 7–21 (In Russian))
45. Бабушкина Н.П., Тарасенко Н.В., Макеева О.А., Половкова О.Г., Кучер А.Н. Молекулярно-генетические исследования у больных ишемической болезнью сердца, проживающих в Сибирском регионе. *Материалы Всерос. научно-практич. конф. с междунар. участием «Сахарный диабет, метаболический синдром и сердечно-сосудистые заболевания: современные подходы к диагностике и лечению»*. – Томск: Изд-во «Печатная мануфактура»; 2012; 15–7. (Babushkina N.P., Tarasenko N.V., Makeeva O.A., Polovkova O.G., Kucher A.N. Molecular genetic studies in patients with coronary heart disease living in the Siberian region. *Materialy Vseros. nauchno-praktich. konf. s mezhdunar. uchastiem «Saharnyj diabet, metabolicheskiy sindrom i serdечно-сосудistye zabolevaniya: sovremennye podhody k diagnostike i lecheniju»*. – Tomsk: Izd-vo «Pechatnaja manufaktura»; 2012; 15–7 (In Russian))
46. Трицветова Е.Л. Дефицит магния и сердечно-сосудистые заболевания: время действовать. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2014; 10 (1): 99–105. (Trisetova E.L. Magnesium deficiency and cardiovascular diseases: time to act. *Racional' naja farmakoterapija v kardiologii*. 2014; 10 (1): 99–105 (In Russian))
47. Иллариошкин С.Н. Недостаточность магния: некоторые неврологические аспекты и пути коррекции. *Атмосфера. Нервные болезни*. 2005; 1: 37–40. (Illarioshkin S.N. Magnesium deficiency: some neurological aspects and ways of correction. *Atmosfera. Nervnye bolezni*. 2005; 1: 37–40 (In Russian))

Поступила 13 октября 2015 г.