

## ГЕН-СРЕДОВЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ КАК ОСНОВА ФОРМИРОВАНИЯ ЗДОРОВЬЯ

© А.Н. Кучер

НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск

Для цитирования: Кучер А.Н. Ген-средовые взаимодействия как основа формирования здоровья // Экологическая генетика. – 2017. – Т. 15. – № 4. – С. 19–32. doi: 10.17816/ecogen15419-32.

Поступила в редакцию: 31.10.2017

Принята к печати: 18.12.2017

✿ В обзоре обсуждается проблема значимости взаимодействия генетических и средовых факторов для реализации генетической программы индивидов и определения их здоровья. Приведены сведения о важности некоторых нутриентов (витаминов, биоэлементов) для формирования здоровья, о значении генетических факторов в поддержании гомеостаза биологически активных веществ, об ассоциированности полиморфных вариантов генов, вовлеченных в метаболизм нутриентов, с патологическими состояниями, а также примеры модификаций эффектов вариантов генов на риск развития заболеваний многофакторной природы различными средовыми факторами (биоэлементами и другими компонентами диеты, неблагоприятными факторами среды, лекарственными препаратами и др.).

✿ **Ключевые слова:** гены; генетический полиморфизм; болезни; средовые факторы; нутриенты; ассоциации.

## GENE-ENVIRONMENT INTERACTIONS AS THE BASIS OF HEALTH FORMATION

© A.N. Kucher

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia

For citation: Kucher AN. Gene-environment interactions as the basis of health formation. *Ecological genetics*. 2017;15(4):19-32. doi: 10.17816/ecogen15419-32.

Received: 31.10.2017

Accepted: 18.12.2017

✿ The review discusses issues related to the importance of interaction between genetic and environmental factors for the implementation of the genetic program of individuals and determining the level of health. Data on the importance of some nutrients (vitamins, bio-elements) for formation of health, about a role of genetic factors in maintenance of a homeostasis of biologically active substances, about associations of the genes involved in a metabolism of nutrients with various pathologies, and examples of modification of effects of genetic polymorphic variants on risk of development of common diseases by various factors (bio-elements and other components of a diet, adverse factors of environment, drugs, etc.) are presented.

✿ **Keywords:** gene; genetic polymorphism; diseases; environment; nutritional requirements; association.

Эпидемиологические данные убедительно свидетельствуют об увеличении в последние годы распространенности многофакторных заболеваний (МФЗ), причем наиболее высокие показатели смертности от таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, инсульт, хроническая обструктивная болезнь легких и др., зарегистрированы в экономически благополучных странах [1, 2]. На выявление причин, лежащих в основе развития МФЗ, направлены усилия специалистов различных медико-биологических наук; особые надежды возлагают на генетику. Однако исследователи, изучающие генетику многофакторных заболеваний, сталкиваются с рядом проблем: неустойчивостью ассоциаций генетических маркеров с заболеванием (есть/нет) для разных этнотерриториальных групп населения, противоречивостью результатов (неблагоприятными эффектами обладают разные аллели/генотипы), широким распространением в исследованных популяциях неблагоприятных (ассоциированных с заболеванием) аллелей (генотипов), что кажется нелогичным и т. д. Для того чтобы разобраться в этих проблемах, следует принять во внимание эволюционные особенности формирования гено-

фондов этнотерриториальных групп населения, а также условия реализации генетической программы на протяжении всех этапов онтогенеза.

### СРЕДОВЫЕ ФАКТОРЫ: ЭВОЛЮЦИОННЫЙ АСПЕКТ

Реализация генетической программы любого организма невозможна вне среды и требует больших энергетических затрат и «сырьевых» компонент (биохимической и неорганической природы). При этом, с одной стороны, этнотерриториальные группы населения различаются по структуре генофондов (что убедительно доказано многочисленными исследованиями, в том числе выполненными и на молекулярно-генетическом уровне (см., например, [3])), а с другой — для регионов обитания человека характерно существенное многообразие природно-климатических условий и других средовых факторов. Отсюда следует, что генофонды различных этнотерриториальных групп населения в ходе многовековой эволюции должны были адаптироваться к конкретной среде обитания. Действительно, уже получены

данные, подтверждающие адаптацию генофондов территориальных групп населения к определенным средовым условиям, причем в ряде случаев выделены конкретные факторы, оказавшие влияние на формирование генетических особенностей популяций, в том числе природно-климатические условия, инфекционные и паразитарные заболевания, а также хозяйственный уклад и особенности диеты [4–6]. Действительно, регионы мира различаются не только по климатическим условиям, но и по доступности биоэлементов (включая эссенциальные), витаминов и других нутриентов, недостаток или избыток которых может сказаться на состоянии здоровья населения [7, 8]. Например, эндемическая кардиомиопатия (болезнь Кушана) распространена в селенодефицитных регионах Китая и Забайкалья России, дефицит селена выступает в качестве фактора патогенеза застойных кардиомиопатий, ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда в Восточной Финляндии, в ряде штатов США и некоторых районах Германии (цит. по [7]).

Современные популяции претерпевают стремительные преобразования (характерны высокая миграционная активность населения, изменение интенсивности и направленности естественного отбора и др.), которые происходят на фоне резкой смены среды обитания. Так, наряду с более комфортными условиями проживания увеличивается интенсивность неблагоприятных физико-химических воздействий (в обиход вводится большое число химических веществ, с которыми ранее человечество не сталкивалось, в том числе пищевые добавки, лекарственные препараты, бытовая химия), возрастают психоэмоциональные нагрузки т. д. Несоответствие

генетических особенностей индивидов среде обитания (в широком смысле этого слова) может лежать в основе формирования различных болезней многофакторной природы и объяснять рост заболеваемости в современных популяциях.

В связи с активным преобразованием в настоящее время структуры популяций следует упомянуть о таком состоянии, как акклиматизационные микроэлементозы [7], и о широком распространении дефицита различных микро- и макроэлементов у жителей в различных странах мира [9, 10]. Было установлено, что для детей со сниженным уровнем здоровья характерен выраженный дисбаланс по микро- и макроэлементам (недостаток эссенциальных (Ca, Fe, Mg и особенно Zn) и избыток токсичных) [11]. Максимальные изменения содержания в организме химических элементов наблюдались у детей с вторичными иммунодефицитами, аллергическим дерматитом, бронхиальной астмой, болезнями обмена веществ (сахарным диабетом).

Роль витаминов, микро- и макроэлементов в развитии болезней многофакторной природы довольно хорошо изучена, и на основании этих данных можно сделать некоторые обобщения. Во-первых, как дефицит, так и избыток в организме одного и того же элемента может стать причиной развития заболеваний различных систем органов; во-вторых, к одному и тому же заболеванию могут привести и избыток, и недостаток биоэлементов (табл. 1); в-третьих, на уровень биоэлементов могут оказывать влияние другие биоэлементы и биохимические вещества, между биоэлементами могут складываться синергетические или антагонистические взаимоотно-

Таблица 1

**Примеры ассоциированности биоэлементов с заболеваниями многофакторной природы\*****Examples of the association of bioelements with diseases of a multifactor nature\***

Заболевания, патологические состояния	Ассоциированные биоэлементы													
	P	S	Na	K	Mg	Fe	Ca	Co	Cu	Cr	Zn	Mn	Se	
Аритмии				↓↑	↓	↓	↑	↓						
Атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность				↓	↓	↑	↑		↓↑	↓				
Гипертония			↑	↓	↓			↑						
Сахарный диабет				↑	↓	↑				↓	↓			
Избыточная масса тела									↓	↓		↓		
Боль/судороги в мышцах	↓	↑	↓		↓		↓		↑			↓		
Поражение печени, болезни желудочно-кишечного тракта	↑	↓	↓	↓↑	↓	↑	↑		↑		↑		↓↑	
Остеопороз	↓		↑				↓		↓			↓		
Нарушение иммунитета	↓				↓	↓↑	↓↑		↓	↑	↓↑	↓	↓	
Аллергозы							↓	↑	↓↑	↑	↓	↓		
Депрессии				↓					↑		↓	↓		

Примечание: \*составлено по [12, 16]; ↓ и ↑ — предрасполагает к развитию патологии недостаток и избыток соответственно

шения; наконец, в-четвертых, для многих биоэлементов (а также витаминов и других эссенциальных компонентов) доказан генетический контроль поддержания их уровня в организме [12–14].

То, что уровень одного и того же биоэлемента (витамина) значим для риска развития широкого спектра патологий, легко объяснить их физиологической ролью и связью с большим числом биохимических путей и метаболических процессов [15]. Так, связывание с ионами цинка и кальция показано для более 2 тыс. белков, железа — для более 1500, магния — для более 500 белков, витамина В<sub>6</sub> — для более 200, В<sub>12</sub> — для 30 белков и т. д. Кроме того, как отмечалось выше, между биологически активными элементами и веществами существуют определенные взаимоотношения (синергизм или антагонизм), и поэтому нарушение уровня одного из элементов повлечет за собой каскад других биохимических преобразований [12]. Для организма в целом уровень эссенциальных элементов должен находиться в определенных границах, что объясняет регистрируемую в некоторых случаях ассоциированность как недостатка, так и избытка биологически активных веществ и биоэлементов с патологиями одной и той же системы органов (см. табл. 1). Следует отметить, что приведенный в таблице 1 перечень ассоциированных с биоэлементами заболеваний не является исчерпывающим (см., например, [10, 12]) и в дальнейшем может быть существенно расширен.

#### **ГЕНЫ, КОНТРОЛИРУЮЩИЕ УРОВЕНЬ БИОЭЛЕМЕНТОВ И ВИТАМИНОВ В ОРГАНИЗМЕ, И ИХ СВЯЗЬ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ**

В качестве примера наиболее очевидных доказательств того, что уровни витаминов и биоэлементов генетически контролируемы, можно привести наследственные заболевания, клинические проявления которых связаны с дефицитом микроэлементов или витаминов в организме (что является диагностическим признаком заболеваний); принцип их лечения основан на восполнении недостатка соответствующих нутриентов. Например, при дефиците перидоксаль-5-фосфат оксидазы (OMIM:610090) назначают пиридоксальфосфат; при нарушении абсорбции и транспорта кобаламинов (OMIM:261000, OMIM:261100, OMIM:275350 и др.) — фолаты или витамин В<sub>12</sub>, при нарушении метаболизма и транспорта фолатов (OMIM:229050, OMIM:613068) — фолаты или фолиевую кислоту, при семейной атаксии с дефицитом витамина Е (OMIM:277460) — высокие дозы витамина Е; препараты магния применяют при гипомagneмизмах (OMIM:248250; OMIM:154020 и др.), соли цинка — при энтеропатическом акродерматите (OMIM:201100) и т. д. [13]. По мере установления генетических причин таких заболеваний стало возможным более детально анализировать функцию как самих генов, так и структурных вариантов в различных регионах этих генов, в том

числе и с точки зрения ассоциированности с заболеваниями многофакторной природы (табл. 2). Постепенно увеличился и спектр известных генов, отвечающих за уровень биоэлементов и витаминов. Например, в поддержании в организме человека гомеостаза ионов цинка задействованы продукты 28 генов, кальция — 497 генов, магния — 17 генов, железа — 200 генов; в транспортировку этих биоэлементов вовлечены продукты 32, 634, 38 и 152 генов соответственно [15].

Накопленные к настоящему времени данные убедительно свидетельствуют о том, что варианты генов, задействованных в поддержании гомеостаза биоэлементов и витаминов, оказались не только значимы для формирования генетической основы моногенных заболеваний, но и ассоциированы с риском развития МФЗ различных систем органов (см. табл. 2). При этом в ряде случаев наблюдается совпадение по заболеваниям, которые, с одной стороны, диагностируют при дефиците/избытке биоэлементов (см. табл. 1), а с другой — ассоциированы с вариантами генов, задействованных в поддержании уровня этих же биоэлементов в организме. Например, варианты гена кальциевого рецептора (*CASR*) ассоциированы с инфарктом миокарда, ишемической болезнью сердца, остеопорозом; варианты гена *MAGT1*, продукт которого обеспечивает транспорт магния, — с наследственным иммунодефицитным состоянием (см. табл. 2), то есть с теми же патологиями, что регистрируются и при дисбалансе данных биоэлементов. В недавнем исследовании установлено, что ассоциированная с параметрами артериального давления и гипертонией, индексом массы тела (ИМТ), липидными показателями, шизофренией и другими заболеваниями миссенс-замена (rs13107325) в гене *SLC39A8*, обеспечивающем транспорт цинка (табл. 3), также связана с микробиотой кишечника и с риском развития болезни Крона [17], а избыток данного элемента приводит к развитию заболеваний желудочно-кишечного тракта (см. табл. 1).

Сказанное выше в отношении биоэлементов справедливо и для витаминов. Например, для полиморфных вариантов генов, продукты которых вовлечены в поддержание уровня витамина D, установлены ассоциации с широким спектром заболеваний (см. табл. 2), а эпидемиологические данные подтвердили значимость дефицита витамина D в развитии опухолей, патологий сердечно-сосудистой системы, аутоиммунных заболеваний, диабета, нейропсихических расстройств и др. [18]. Полиморфные варианты гена *RBP4*, кодирующего ретинол-связывающий белок, оказались информативны для оценки риска развития атеросклероза, других заболеваний сердечно-сосудистой системы и сахарного диабета 2-го типа [19].

Таким образом, очевидно, что для заболеваний, регистрируемых при дисбалансе тех или иных нутриентов (витаминов, биоэлементов), часто выявляются ассоциации с полиморфными вариантами генов, продукты

Таблица 2

Гены, ассоциированные с уровнем биометаллов и витаминов, и болезни\*  
Genes associated with the level of biometals and vitamins, and diseases\*

Ген (название гена)	Описание варианта		Данные проекта 1000 геномов <sup>А</sup>				ОМIM, {тип наследования} <sup>В</sup> Ассоциированные признаки и болезни (GAD/GWAS), [Г
	rs (тип полиморфизма/локализация)	Тип замены	Ал- лель	Min частота (группа) <sup>Б</sup>	Max частота (группа)	Средняя частота у европеоидов (диапазон значений в выборках)	
Уровень ионов кальция (Ca <sup>2+</sup> )							
<b>CASR</b> (calcium sensing receptor)	rs1801726 (миссенс)	G/C	G	0,02 (AMR, EAS)	0,20 (AFR)	0,04 (0,01–0,10)	Гипокальциурическая гиперкальциемия, тип 1 {АД} (ОМIM:145980); гипокальциемия {АД} (ОМIM:239200); генерализованная идиопатическая эпилепсия (ОМIM:612899) Вес, инфаркт миокарда, остеопороз, ИБС
	rs1801725 (миссенс)	G/T	T	0,01 (AFR)	0,21 (SAS)	0,15 (0,12–0,20)	
	rs1042636 (миссенс)	A/G	G	0,03 (AFR)	0,52 (EAS)	0,07(0,04–0,10)	
	rs547957679 (миссенс)	A/C	C	0,06 (SAS)	0,16 (EAS)	0,15 (0,11–0,17)	
	rs7614328 (3'UTR)	T/C	T	0,26 (SAS)	0,80 (AFR)	0,32 (0,29–0,36)	
<b>CACNA1D</b> (calcium voltage-gated channel subunit alpha 1 D)	rs312482 (интрон)	A/T	A	0,49 (EUR)	0,66 (AFR)	0,49 (0,47–0,54)	Дисфункция синоатриального узла и тугоухость {АР} (ОМIM:614896); первичный альдостеронизм, судороги и неврологические нарушения {АД} (ОМIM:615474)
	rs9846874 (интрон)	A/C	C	0,39 (EAS)	0,70 (AFR)	0,49 (0,44–0,56)	
	rs3774609 (интрон, NMD вариант)	T/G	T	0,13 (AFR)	0,80 (SAS)	0,60 (0,57–0,64)	
	rs2577329 (5'UTR)	C/G	C	0,00 (EAS)	0,47 (AFR)	0,17 (0,12–0,20)	
<b>CACNA1C</b> (calcium voltage-gated channel subunit alpha 1 C)	rs10774018 (интрон)	G/C	G	0,33 (EAS)	0,70 (EUR)	0,70 (0,66–0,79)	Синдром Тимоти {АД} (ОМIM:601005); синдром Бругада (ОМIM:611875)
	rs10774041 (интрон)	A/G	G	0,68 (AFR)	0,85 (AMR)	0,84 (0,80–0,86)	
<b>SMOC2</b> (SPARC related modular calcium binding 2)	rs2180345 (интрон)	C/T	T	0,17 (AFR)	0,75 (EUR)	0,75 (0,73–0,77)	Дентальная дисплазия 1 {АР} (ОМIM:125400).
	rs911944 (5'UTR)	C/T	C	0,25 (AMR)	0,44 (AFR)	0,33 (0,27–0,39)	
	rs62423445 (миссенс)	G/T	G	0,84 (EUR)	1,00 (EAS)	0,84 (0,80–0,88)	
<b>SLC24A5</b> (solute carrier family 24 member 5)	rs1426654* (миссенс)	A/G	G	0,00 (EUR)	1,00 (EAS)	0,00 (0,00–0,01)	Глазокожный альбинизм, тип 6 {АР} (ОМIM:113750). Пигментация кожи, волос, глаз; светлая, темная кожа {АР} (ОМIM:609802) *[А]; ИМТ; дегенерация желтого пятна
	rs2675348 (интрон)	A/G	G	0,00 (EUR)	0,68 (AFR)	0,00 (0)	
	rs2433356 (3'UTR)	A/G	A	0,00 (EUR)	0,44 (AFR)	0,00 (0)	

Продолжение табл. 2

Ген (название гена)	Описание варианта		Данные проекта 1000 геномов <sup>A</sup>				ОМIM, {тип наследования} <sup>B</sup> Ассоциированные признаки и болезни (GAD/GWAS), [Г
	rs (тип полиморфизма/локализация)	Тип замены	Ал-лель	Min частота (группа) <sup>B</sup>	Max частота (группа)	Средняя частота у европеоидов (диапазон значений в выборках)	
Уровень ионов магния (Mg <sup>2+</sup> )							
<b>CLDN16</b> (claudin 16)	rs3774004 (интрон)	G/C	G	0,42 (AMR)	0,80 (AFR)	0,46 (0,41–0,59)	Гипомагниемия 3, почечная {AP} (ОМIM:248250) *{C}: первичная гипомагниемия
	rs56235513 (регион сплайсинга)	G/A	G	0,77 (EAS)	0,92 (EUR)	0,92 (0,89–0,95)	
	rs3214506* (миссенс)	G/C	G	0,77 (EUR)	0,98 (EAS)	0,77 (0,70–0,83)	
<b>TRPM6</b> transient receptor potential cation channel subfamily M member 6	rs11144101 (интрон)	A/C	A	0,19 (EAS)	0,87 (AFR)	0,45 (0,42–0,49)	Гипомагниемия 1, кишечная {AP} (ОМIM:602014) *{T}/**{A}: первичная гипомагниемия;
	rs1333342 (миссенс)	G/A	G	0,46 (EAS)	0,89 (AFR)	0,54 (0,50–0,59)	
	rs3750425* (миссенс)	C/T	C	0,70 (AFR)	0,92 (EUR)	0,92 (0,90–0,94)	
	rs115354606** (миссенс, регион сплайсинга)	G/A	Предковый аллель G, аллель A встречается с частотой полиморфизма (от 0,05 до 0,17) только у африканцев				
<b>FXVD2</b> (FXVD domain containing ion transport)	rs4936409 (интрон)	A/G	G	0,37 (SAS)	0,78 (AFR)	0,43 (0,40–0,46)	Гипомагниемия 2, почечная {AD} (ОМIM:154020)
	rsS11216569 (5'UTR)	C/T	T	0,33 (SAS)	0,52 (EAS)	0,48 (0,42–0,56)	
	rs10892173 (3'UTR)	C/T	T	0,21 (EAS)	0,43 (EUR)	0,43 (0,39–0,47)	
<b>CNNM2</b> (cyclin and CBS domain divalent metal cation transport mediator)	rs7092200 (3'UTR)	T/C	C	0,34 (AFR)	0,51 (EAS)	0,44 (0,39–0,51)	Гипомагниемия 6, почечная {AD} (ОМIM:613882); гипомагниемия, судороги и умственная отсталость {AD, AP} (ОМIM:616418). *{A}: почечная гипомагниемия, {AD}
	rs76057237* (миссенс)	G/A	Предковый аллель G, аллель A с частотой 0,05 встречается у AFR, EUR; 0,03 — у AMR, 0,02 — у SAS				
<b>MAGT1</b> (magnesium transporter)	rs5912456 (интрон)	T/A	T	0,31 (EUR)	0,94 (AFR)	0,31 (0,26–0,37)	Иммунодефицит с дефицитом магния, вирусной инфекцией Эпштейна — Барр и неоплазией {X-сц.} (ОМIM:300853)
	rs62614918 (3'UTR)	G/T	G	0,31 (EUR)	0,94 (AFR)	0,31 (0,26–0,37)	
Уровень ионов цинка (Zn <sup>2+</sup> )							
<b>SLC30A2</b> (solute carrier family 30 member 2)	rs4659404 (3'UTR)	T/G	T	0,25 (EAS, SAS)	0,80 (AFR)	0,31 (0,18–0,39)	Дефицит цинка, транзиторный, неонатальный {AD} (ОМIM:08118)
	rs11585142 (интрон)	G/A	G	0,14 (EAS)	0,69 (AFR)	0,30 (0,18–0,37)	
<b>SLC39A4</b> (solute carrier family 39 member 4)	rs2280839 (миссенс)	T/G	T	0,47 (EUR)	0,69 (SAS, EAS)	0,47 (0,43–0,52)	Энтеропатический акродерматит {AP} (ОМIM:201100) *{C}: энтеропатический акродерматит
	rs2272662* (миссенс)	T/C	T	0,43 (EUR)	0,93 (AFR)	0,43 (0,36–0,48)	
	rs66797489 (регион сплайсинга)	C/T	C	0,62 (EUR)	0,73 (AFR)	0,62 (0,57–0,69)	

Продолжение табл. 2

Ген (название гена)	Описание варианта		Данные проекта 1000 геномов <sup>A</sup>				ОМIM, {тип наследования} <sup>B</sup> Ассоциированные признаки и болезни (GAD/GWAS), [Г <sup>C</sup>
	rs (тип полиморфизма/локализация)	Тип замены	Ал- лель	Min частота (группа) <sup>B</sup>	Max частота (группа)	Средняя частота у европеоидов (диапазон значений в выборках)	
<b>SLC39A8</b> (solute carrier family 39 member 8)	rs460026 (3'UTR)	T/C	C	0,42 (SAS)	0,56 (AFR, EUR)	0,56 (0,49–0,61)	Врожденное расстройство гликозилирования, тип IIp {AP} (ОМIM:616721) *[T]: параметры артериального давления, ИМТ, гипертензия, липидные показатели, шизофрения и др.
	rs151400 (интрон)	C/A	A	0,81 (AFR)	0,54 (EAS)	0,77 (0,70–0,83)	
	rs13107325* (миссенс)	C/T	C	1,00 (AFR, EAS, SAE)	0,95 (AMER)	0,92 (0,89–0,99)	
Уровень ретинола							
<b>RBP4</b> (retinol binding protein 4)	rs11187547 (интрон)	A/G	G	0,10 (EAS)	0,61 (AFR)	0,38 (0,34–0,41)	Дистрофия сетчатки, колобома радужки и синдром комедогенных угрей {AP} (ОМIM:615147); микрофтальм изолированный с колобомой, 10{AD} ОМIM:616428
	rs10882283	A/C	C	0,10 (EAS)	0,41 (AFR, SAS)	0,38 (0,34–0,42)	
Уровень токоферола							
<b>TTPA</b> (alpha tocopherol transfer protein)	rs7386567 (интрон)	C/G	C	0,51 (SAS)	0,63 (EAS)	0,62 (0,59–0,65)	Атаксия с изолированным дефицитом витамина E {AP} (ОМIM:277460)
Уровень витамина D							
<b>GC</b> (vitamin D binding protein)	rs843005 (интрон, NMD-вариант)	C/T	C	0,40 (AMR, EUR)	0,62 (EAS)	0,40 (0,28–0,44)	Астма, ХОБЛ, тиреозит, аутоиммунные заболевания, остеопороз, резистентность к инсулину; *[A]: уровень витамин-D-связывающего белка
	rs7041* (миссенс)	A/C	A	0,42 (EUR)	0,91 (AFR)	0,42 (0,33–0,45)	
	rs4588 (миссенс)	G/T	G	0,70 (SAS)	0,93 (AFR)	0,75 (0,73–0,79)	
<b>VDR</b> (vitamin D receptor)	rs2239185 (интрон, NMD-вариант)	G/A	G	0,40 (SAS)	0,72 (EAS)	0,45 (0,40–0,54)	СД1, СД2, ХОБЛ, псориаз, болезнь Крона, ожирение, гипертензия, ИБС, остеопороз и др. *[T]/**[G]/***[A]: витамин-D-зависимый рахит
	rs739837* (3'UTR)	G/T	T	0,29 (EAS)	0,58 (SAS)	0,55 (0,45–0,60)	
	rs2228570** (start lost, миссенс)	A/G	A	0,19 (AFR)	0,48 (AMR)	0,38 (0,33–0,43)	
	rs10783218*** (регион сплайсинга)	G/A	G	0,78 (AFR)	0,96 (AMR)	0,96 (0,94–0,98)	
Уровень кобаламина (витамина B <sub>12</sub> )							
<b>CUBN</b> (cubilin)	rs780830 (интрон)	C/G	C	0,25 (EUR)	0,89 (AFR)	0,25 (0,12–0,37)	Мегалобластная анемия, финский тип {AP} (ОМIM:0261100). *[T]/**[T]/***[A]: мегалобластная анемия
	rs1801224* (миссенс)	G/T	G	0,34 (EAS)	0,63 (AFR)	0,41 (0,29–0,55)	
	rs2271463** (регион сплайсинга)	G/T	G	0,71 (EAS)	0,84 (AMR)	0,81 (0,78–0,84)	
	rs1801231*** (миссенс)	G/A	G	0,13 (EUR)	0,65 (AFR)	0,13 (0,08–0,18)	

Окончание табл. 2

Ген (название гена)	Описание варианта		Данные проекта 1000 геномов <sup>А</sup>				ОМIM, {тип наследования} <sup>В</sup> Ассоциированные признаки и болезни (GAD/GWAS), [Г
	rs (тип полиморфизма/локализация)	Тип замены	Ал-лель	Min частота (группа) <sup>Б</sup>	Max частота (группа)	Средняя частота у европеоидов (диапазон значений в выборках)	
<b>MMACHC</b> (methylmalonic aciduria (cobalamin deficiency) cblC type, with homocystinuria)	rs7903* (3'UTR)	G/C	G	0,39 (EAS)	0,63 (AFR)	0,52 (0,49–0,58)	Метилмалоновая ацидурия и гомоцистинурия, тип cblC {AP} (ОМIM:277400) *[C]/**[C]: внутриклеточное нарушение метаболизма кобаламина
	rs6662272** (миссенс)	G/C	G	0,91 (AFR)	1,00 (EAS, SAS, EUR)	1,00	
TCN1 (transcobalamin 1)	rs519221 (интрон)	A/T	A	0,66 (AFR)	0,84 (AMR, EAS)	0,74 (0,70–0,80)	Болезнь Альцгеймера, спонтанные аборты; *[A]: уровень витамина B <sub>12</sub>
	rs34324219* (миссенс)	C/A	C	0,88 (EUR)	1,00 (EAS)	0,88 (0,85–0,91)	
Уровень витамина B <sub>6</sub>							
<b>PDXK</b> (pyridoxal kinase)	rs2018381 (3'UTR)	T/G	T	0,28 (AFR)	0,50 (EUR)	0,50 (0,41–0,56)	
	rs73375216 (start lost)	A/G	A	0,82 (AFR)	1,00 (EAS, SAS, EUR)	1,00	
<b>PNPO</b> (pyridoxamine 5'-phosphate oxidase)	rs2325749* (3'UTR)	C/A	C	0,58 (SAS)	0,88 (AFR)	0,68 (0,64–0,76)	*[A]: витамин-B <sub>6</sub> -зависимая эпилепсия
	rs11079803 (интрон, NMD вариант)	G/A	A	0,47 (SAS)	0,77 (EAS)	0,49 (0,45–0,52)	

*Примечание.* Составлено по базам данных Ensembl genome browser 88 [3], OMIM [13], GWAS Catalog [14], NCBI [20], Gene Ontology [15], UniProt [21] и [22]. <sup>А</sup> данные проекта "1000 Genomes Project. Phase 3"; <sup>Б</sup> использованы следующие обозначения территориальных групп населения: AFR — Африка; AMR — Америка; EAS — Восточная Азия; SAS — Южная Азия; EUR — европеоиды; {тип наследования}<sup>В</sup>: АД — аутосомно-доминантный, AP — аутосомно-рецессивный, Хсц. — Х-сцепленный; [...]<sup>Г</sup> — приведен ассоциированный аллель; \*/\*\*/\*\* для каждого гена обозначены ассоциированные полиморфные варианты [аллели] и признаки. NMD-вариант — вариант в транскрипте, который является мишенью для NMD; start lost — вариант, который изменяет как минимум одно основание в каноническом стартовом кодоне; СД1 — сахарный диабет, тип 1; СД2 — сахарный диабет, тип 2; ХОБЛ — хронический обструктивный бронхит; ИБС — ишемическая болезнь сердца

которых вовлечены в поддержание оптимального уровня соответствующих нутриентов в организме. Можно предположить, что вероятность проявления неблагоприятных эффектов аллельных вариантов таких генов будет выше в случае недостаточного поступления в организм соответствующих нутриентов. Такая ситуация, в частности, характерна для некоторых форм гипомагнемии: симптомы регистрируют в случае низкого уровня магния в организме [13]. Недостаточное содержание холина в диете, особенно при наличии у индивидов неблагоприятных полиморфных вариантов в генах, отвечающих за синтез и метаболизм холина (*PEMT*, *CHDH*, *MTHFD1*, *FMO3*, *SLC44A1*, *BHMT*), также влияет на состояние здоровья; причем эффекты полиморфных вариантов этих генов могут быть реализованы на уровне трех различных

метаболических путей распределения диетического холина, что определяет особенности патогенеза болезней [23, 24].

Большинство рассмотренных выше (и представленных в таблице 2) полиморфных вариантов генов относятся к категории широко распространенных однонуклеотидных замен (SNP), при этом обращает на себя внимание характерный для многих из них широкий размах изменчивости частот аллелей между этнотерриториальными группами мира (см. табл. 2). Для ряда SNP различия между минимальным и максимальным значениями превышают 60 % (например, для *CACNA1D* (rs3774609), *SMOC2* (rs2180345), *SLC24A5* (rs2675348) и др.); для миссенс-замен (rs1426654) в гене *SLC24A5*, продукт которого участвует в транспорте Ca<sup>2+</sup>, эта разница дости-

гает 100 %: крайние значения по частоте регистрации аллелей показаны для европеоидов (при этом имеет место невысокая вариабельность между различными территориальными группами) и жителей Юго-Восточной Азии [3]. По rs3214506 гена *CLDN16*, ассоциированного с первичной гипомagneмией, для европеоидов установлен более высокий уровень полиморфизма, чем для большинства других этнотерриториальных групп (в том числе и жителей Юго-Восточной Азии, исследованных в рамках проекта «1000 геномов» (см. табл. 2 и [3])).

Для SNP, являющихся миссенс-заменами либо локализованных в регуляторных регионах генов, с учетом функциональной значимости анализируемых генов можно предположить неслучайность географического распределения частот аллелей; это находит подтверждение и в экспериментальных исследованиях (например, в отношении генов, задействованных в регуляции уровня витамина D [25]). Интересно, что у китайских пациентов с дефицитом витамина D<sub>3</sub> при его приеме в дозах, рекомендованных для других этнических групп, не удалось нормализовать уровень данного витамина у 25 % участников клинического исследования [26]. Это, по мнению авторов, может быть связано с генетическими особенностями обследованных индивидов, в том числе по rs4588 и rs7041 гена *GC*, rs2228570 гена *VDR* и rs10741657 гена *CYP2R1*, для которых показаны ассоциации с ответом на прием витамина D. При этом известно, что у лиц с разными генотипами по rs7041 гена *GC* регистрируют статистически значимые различия по уровню витамин-D-связывающего белка (по данным полногеномных ассоциативных исследований, достигнутый уровень статистической значимости составил  $1 \cdot 10^{-246}$  [14]), а для rs2228570 гена *VDR* установлена ассоциация с витамин-D-зависимым рахитом (см. табл. 2). Авторы процитированной работы [26] указывают на необходимость проведения дополнительных исследований для уточнения рекомендаций по приему витамина D для азиатов и выявления потенциальных клинических последствий его применения. Действительно, по крайней мере по частоте регистрации аллелей по rs7041 гена *GC*, обследованные выборки китайцев отличаются от других этнотерриториальных групп, включенных в проект «1000 геномов», и занимают промежуточное положение между африканскими популяциями и прочими [3].

#### СРЕДОВЫЕ ФАКТОРЫ, МОДИФИЦИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ПОЛИМОРФНЫХ ВАРИАНТОВ ГЕНОВ

Выше уже приводились некоторые примеры средовых факторов (в частности, нутриентов), влияющих на проявление неблагоприятных вариантов генов, но они не являются исчерпывающими (см. табл. 3). Например, для неблагоприятных генотипов по полиморфному варианту C677T гена *MTHFR* риск развития инсульта у больных гипертонией существенно снижался, если в организме был

нормальный уровень фолиевой кислоты [27]. Фолиевая кислота является наиболее значимым фактором, влияющим на уровень тотального гомоцистеина в организме, ее эффект более выражен, чем для ассоциированного с высоким уровнем гомоцистеина вариантом гена *MTHFR*, и для другого средового фактора, важного для регуляции уровня гомоцистеина в крови — витамина B<sub>12</sub> [28].

Гены, которые напрямую не связаны с тем или иным нутриентом, и другие средовые факторы также могут быть задействованы в ген-средовых взаимоотношениях, лежащих в основе формирования уровня здоровья (см. табл. 3). Например, характер ассоциаций полиморфных вариантов гена *FTO* с риском развития ожирения у детей различался в зависимости от уровня потребления ими витамина D, у взрослых — от уровня их физической активности, количества потребления напитков с искусственными подсластителями и от числа выкуриваемых сигарет; эффект полиморфных вариантов этого же гена на риск развития сахарного диабета 2-го типа у взрослых зависел от типа диеты, которой они придерживались (средиземноморская диета, уровень потребления клетчатки, жира) [32, 48, 49]. Особенности диеты оказывали влияние и на ассоциации полиморфных вариантов других генов, для которых установлены ассоциации с метаболическим синдромом, уровнем липидных показателей (см. табл. 3). Примечательно, что, с одной стороны, уже доказана генетическая обусловленность тех или иных диетических предпочтений [14], с другой стороны, установлено, что профиль экспрессии белков может существенно меняться в зависимости от того, какой диеты придерживаются индивиды [50]; при этом изменяется содержание белков, функционально значимых не только на уровне отдельных клеток (отвечающих за репликацию, репарацию ДНК, организацию работы клеток, межклеточные взаимодействия и др.), но и на уровне организма в целом (регулирующих воспалительный процесс и др.).

В отношении ассоциаций вариантов гена *FTO* значимой оказалась половая принадлежность индивидов: для некоторых полиморфных вариантов у мужчин зарегистрирована доминантная модель предрасположенности к ожирению, тогда как у женщин по этим же вариантам реализовывалась аддитивная или рецессивная модель предрасположенности [51]. Для мужчин и женщин с одними и теми же генотипами по rs9939609 гена *FTO* показана разнонаправленная динамика изменения риска развития ожирения в зависимости от числа выкуриваемых сигарет [32]. Это свидетельствует о том, что не только экзогенные, но и некоторые эндогенные факторы (гормональный фон, обменные процессы, сопутствующие заболевания и др.) могут модифицировать характер ассоциаций генетических маркеров с заболеваниями. Так, только у лиц с нормальным весом rs7903146 гена *TCF7L2* ассоциирован с сахарным диабетом 2-го типа [39], что может указывать на различный патогенез (или некоторые его звенья) сахарного диабета у пациентов с нор-

Таблица 3

Модифицирующие эффекты средовых факторов на ассоциированность полиморфных вариантов генов с заболеваниями/признаками\*

Modifying effects of environmental factors on the association of polymorphic variants of genes with diseases / features \*

Патологии/признаки	Зависимые от эффектов среды ассоциации	
	ассоциированный ген (SNP, генотип)	модифицирующие средовые факторы
Астма у детей	вблизи <i>EPB41L3</i> (rs8094633)	Табачный дым, внутриутробно
	<i>PACRG</i> (rs1575472)	Табачный дым, детский возраст
	<i>ADCY2, B4GALT5, DLG2</i>	Поллютанты: диоксид азота
Познавательные способности у пожилых людей	<i>ESR2</i> (rs1256062)	Загрязнение воздуха (+ межгенные взаимодействия — <i>APOEε4</i> )
Систолическое артериальное давление	<i>GEMIN3</i> (rs197414), <i>GEMIN4</i> (rs1062923)	Поллютанты: сажа
Диастолическое артериальное давление	<i>DGCR8</i> (rs1640299), <i>DICER</i> (rs13078), <i>GEMIN4</i> (rs7813, rs910925)	
Артериальное давление	11 SNP в генах оксидативного стресса: rs4646421 ( <i>CYP1A1</i> ), rs1801133 ( <i>MTHFR</i> ), rs2917670 ( <i>NQO1</i> ), rs2066853 ( <i>AHR</i> ), rs4680 ( <i>COMT</i> ), rs854560 ( <i>PON1</i> ), rs5277 ( <i>PTGS2</i> ), rs769218 ( <i>CAT</i> ), rs1799983 и rs7830 ( <i>NOS3</i> ), rs2234922 ( <i>EPHX1</i> )	Поллютанты: твердые частицы, диоксид азота, диоксид серы
Вариабельность сердечного ритма	17 SNP в генах оксидативного стресса: rs1695 ( <i>GSTP1</i> ), rs4646422 ( <i>CYP1A1</i> ), rs2855658 и rs10012 ( <i>CYP1B1</i> ), rs1801133 ( <i>MTHFR</i> ), rs1800566 ( <i>NQO1</i> ), rs3745274 ( <i>CYP2B6</i> ), rs1799931 ( <i>NAT2</i> ), rs854560 и rs662 ( <i>PON1</i> ), rs2758331 ( <i>SOD2</i> ), rs5277 ( <i>PTGS2</i> ), rs769217 ( <i>CAT</i> ), rs2227956 ( <i>HSPA1L</i> ), rs2853796 и rs7830 ( <i>NOS3</i> ), rs1051740 ( <i>EPHX1</i> )	
Ишемическая болезнь сердца	<i>GSTT1</i> (0/0)	Курение
Липидные показатели; резистентность к инсулину, заболевания сердечно-сосудистой системы	<i>CDKN2A/B</i> (rs10811661)	Физическая активность, энергетическая ценность диеты
Инсульт у больных гипертонией	<i>MTHFR</i> (C677T)	Фолиевая кислота
Уровень триглицеридов	<i>ADRβ3</i> (Trp64Arg)	Диета (хлебобулочные продукты)
Метаболический синдром	<i>APOA1</i> (rs670, rs5069), <i>APOC3</i> (rs5128)	Диета (сахар, рыба, сладкие продукты)
	<i>IL1B</i> (rs116944, rs1143634), <i>IL10</i> (rs1800896)	Профили жирных кислот в плазме
Метаболический синдром; ИМТ, отношение объема талии к объему бедер, систолическое артериальное давление, триглицериды	<i>ALDH2</i> (rs671)	Алкоголь
Сахарный диабет, тип 2	<i>TCF7L2</i> (rs7903146)	Ожирение (есть/нет)
ИМТ	<i>PPARγ</i> (rs1801282)	Общий объем потребления жира и насыщенных жиров
Ожирение (ИМТ; отношение объема талии к объему бедер и динамика этих показателей)	<i>FTO</i> (rs9939609), <i>MCR4</i> (rs17782313)	Пол, возраст, физическая активность, употребление напитков с искусственными подсластителями, курение

Окончание табл. 3

Патологии/признаки	Зависимые от эффектов среды ассоциации	
	ассоциированный ген (SNP, генотип)	модифицирующие средовые факторы
Эффект на лечение ожирения (объем висцерального жира; уровень свободных жирных кислот, инсулина, НОМА-IR)	<i>PPAR<math>\gamma</math></i> (rs1801282)	Корейские ферментированные соевые продукты (Doenjang)
Вес младенцев при рождении	Варианты гена <i>GC</i> rs12512631; rs7041 у матери	Уровень 25(OH)D в крови матери
Клиническая депрессия и суицидальные мысли	rs2070951 гена <i>NR3C2</i>	Физическая активность
Биполярные расстройства	<i>TCF7L2</i> (rs6585194, rs6585195, rs7917983, rs11196175, rs7895307, rs4132670, rs7924080, rs11196201, rs11196203, rs12255372, rs7087006, rs3750804, rs12184389, rs3750805, rs11196224, rs7085532, rs11196229, rs290475, rs12772424, rs6585209, rs1362943, rs7919185, rs10787476, rs290487, rs290484, rs1885510)	ИМТ
Рак желудка	<i>PRKAA1</i> (rs13361707)	Инфекция <i>Helicobacter pylori</i> ; фактор вирулентности <i>H. pylori</i> CagA

*Примечание.* \* составлено по [27, 29–47]

мальным и избыточным весом. В свою очередь, наличие сахарного диабета (как и других патологий) у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы также сказывалось на характере ассоциативных связей с генетическими маркерами [52, 53].

Интересным модификатором эффектов SNP на риск развития МФЗ является физическая активность, что показано в отношении влияния на риск развития ожирения вариантов гена *FTO* (риск снижается на 36–70 % и даже вообще нивелируется при более выраженных нагрузках) [32, 54], вариантов гена *CDKN2A/B* на липидные показатели [35] и rs2070951 на клиническую депрессию и суицидальные наклонности [44].

Один и тот же генетический вариант может как представлять собой фактор риска развития патологии, так и обеспечивать защиту от неблагоприятного воздействия средовых факторов. Так, «двойное лицо» показано для локуса 17q21 (ген *ORMDL3*, rs8076131), по которому один и тот же генотип (AA или GA) повышал риск развития астмы у детей при воздействии вирусных инфекций и защищал от астмы, если дети в течение первого года жизни находились вблизи сельскохозяйственных ферм [55]; противоречивые эффекты в отношении астмы для данного локуса установлены и в других исследованиях (см. [56]).

Наконец, нельзя не упомянуть о модифицирующих эффектах на ассоциированность генетических маркеров с МФЗ таких неблагоприятных факторов среды, как загрязнение атмосферы, курение, лекарственные препараты. Неблагоприятные факторы сами по себе оказывают значительное влияние на уровень здоровья населения

[57], но оказалось, что их эффекты могут как зависеть от генетических особенностей индивидов, так и модифицировать ассоциации генетических маркеров с заболеваниями (см. табл. 3). Это установлено для ассоциаций генетических маркеров с патологией бронхолегочной системы, с параметрами функционирования сердечно-сосудистой системы, интеллектуальными способностями у пожилых и др. Известны и другие примеры. Так, показано, что подростки, являющиеся носителями аллеля T rs2281617 гена *OPRM1*, придерживались диеты с меньшим количеством жира (и, соответственно, имели меньший риск развития ожирения), но эта ассоциация регистрировалась только у тех, кто пренатально не подвергался воздействию табачного дыма (курение матери) [58]. Авторы предположили, что «молчание» благоприятных аллелей гена *OPRM1* у подростков, пренатально подвергавшихся воздействию сигаретного дыма, может быть следствием эпигенетических модификаций этого гена, так как у данных лиц было установлено более низкое метилирование ряда CpG-сайтов по сравнению с подростками, чьи матери не курили во время беременности.

На уровень метилирования CpG-сайтов могут оказывать влияние также прием лекарственных препаратов, ряд эндогенных факторов (уровень глюкозы, липидных показателей), различные патологические состояния (избыточный вес, заболевания сердечно-сосудистой системы), что может выступать в качестве одного из способов модификации ген-средовых взаимодействий [59]. Лекарственные препараты действительно могут существенно влиять на работу генов. Например, установлено,

что активность фермента CYP2D6 ингибируется рядом лекарственных средств, при этом данный фермент сам задействован в метаболизме более 160 препаратов. В гене *CYP2D6* известны SNP, частоты аллелей по которым показывают существенную этнотерриториальную вариабельность [3]. Для этого гена доказана регуляция на транскрипционном, посттранскрипционном, трансляционном и эпигенетическом уровнях, при этом уровень экспрессии гена *CYP2D6* и активность кодируемого им фермента зависят от функционального состояния организма и экологических условий [60]. Все это приводит к значительной межиндивидуальной изменчивости в отношении ответа на лекарственные препараты, их взаимодействия и побочных эффектов.

Приведенные в обзоре примеры взаимодействий генетических и средовых факторов, определяющих риск развития МФЗ, не являются исчерпывающими. Однако и эти данные убедительно свидетельствуют о том, что функционирование организма зависит как от его генома, так и от средовых условий, в которых происходит реализация генетической программы, что представляет собой основу формирования уровня здоровья и отдельного индивида, и населения в целом. Этот указывает на важность учета возможных модифицирующих эффектов средовых факторов при изучении генетической компоненты МФЗ. По мере расширения наших знаний о ген-средовых взаимодействиях, в том числе и в отношении риска развития различных заболеваний, все более реальной будет становиться возможность разработки индивидуальных профилактических программ с учетом генетического статуса каждого конкретного человека.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Доклад о состоянии здоровья населения и организации здравоохранения по итогам деятельности органов исполнительной власти субъектов Российской Федерации за 2014 год. [Doklad o sostoyanii zdorov'ya naseleniya i organizatsii zdravookhraneniya po itogam deyatelnosti organov ispolnitel'noi vlasti sub»ektov Rossiiskoi Federatsii za 2014 god. (In Russ.)] URL: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/programms/doklad-o-sostoyanii-zdorovya-naseleniya-i-organizatsii-zdravookhraneniya-po-itogam-deyatelnosti-organov-ispolnitelnoy-vlasti-sub-ektov-rossiyskoy-federatsii-za-2014-god>.
2. 10 ведущих причин смерти в мире. ВОЗ. Информационный бюллетень. Январь 2017 г. [10 vedushchikh prichin smerti v mire. VOZ. Informatsionnyi byulleten'. Yanvar' 2017 g.] URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/>. Accessed [May 2017].
3. Ensembl genome browser 88. URL: <http://www.ensembl.org>. Accessed [May 2017].
4. Hancock AM, Witonsky DB, Ehler E, et al. Human adaptation to diet, subsistence, and ecoregion are due to subtle shifts in allele frequency. *PNAS*. 2010;107(2):8924–8930. doi: 10.1073/pnas.0914625107.
5. Raj SM, Pagani L, Romero IG, et al. A general linear model-based approach for inferring selection to climate. *BMC Genetics*. 2013;14:87. doi: 10.1186/1471-2156-14-87.
6. Чередниченко А.А., Степанов В.А., Трифонова Е.А., и др. Связь генетического разнообразия по полиморфным вариантам генов, ассоциированных с иммунитетом, с распространенностью инфекционных и паразитарных заболеваний в популяциях // Медицинская генетика. — 2016. — Т. 15. — № 5. — С. 56–60. [Cherednichenko AA, Stepanov VA, Trifonova EA, et al. Relationship between genetic diversity in gene polymorphisms associated with immunity-dependent diseases with the prevalence of infectious and parasitic diseases in human populations. *Meditinskaya genetika*. 2016;15(5):56-60. (In Russ.)]
7. Авцын А.П., Жаваранков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека. — М.: Медицина, 1991. — 496 с. [Avtsyn AP, Zhavarankov AA, Rish MA, Strochkova LS. Mikroelementozy cheloveka. Moscow: Meditsina; 1991. 496 p. (In Russ.)]
8. Агаджанян Н.А., Скальный А.В., Детков В.Ю. Элементный портрет человека: заболеваемость, демография и проблема управления здоровьем нации // Экология человека. — 2013. — Т. 11. — С. 3–12. [Agadzhanyan NA, Skalny AV, Detkov VYu. Human elemental portrait: morbidity, demography and problem of nation health management. *Ekologiya cheloveka*. 2013;11:3-12. (In Russ.)]
9. Gemenez MS, Oliveros LB, Gomez NN. Nutritional Deficiencies and phospholipid metabolism. *Int J Mol Sci*. 2011;12:2408-2433. doi: 10.3390/ijms12042408.
10. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., и др. Недостаточность магния — фактор риска коморбидных состояний: Результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах // Фарматека. — 2013. — Т. 6. — С. 116–129. [Gromova OA, Kalacheva AG, Torshin IYu, et al. Nedostatochnost' magniya — faktor riska komorbidnykh sostoyanii: Rezul'taty krupnomashtabnogo skringa magnievrogo statusa v regionakh. *Framateka*. 2013;6:116-129. (In Russ.)]
11. Скальный А.В., Скальная М.Г., Демидов В.А., и др. Содержание химических элементов в волосах детского населения Москвы: связь с заболеваемостью (1995–2004 гг.) // Микроэлементы в медицине. — 2016. — Т. 17. — № 1. — С. 10–18. [Skalnaya MG, Demidov VA, Grabeklis AR. et al. Content of chemical elements in hair of Moscow children: relation to illness (1995-2004). *Mikroelementy v meditsine*. 2016;17(1):10-18. (In Russ.)]
12. Скальный А.В., Рудаков И.А. Биоэлементы в медицине. — М.: ОНИКС 21 век: Мир, 2004. — 272 с.

- [Skal'nyi AV, Rudakov IA. Bioelementy v meditsine. Moscow: ONIKS21 vek; Mir;2004. 272 p. (In Russ.)]
13. Online Mendelian Inheritance in Man. URL: <http://www.omim.org/>. Accessed [May 2017].
  14. Burdett T, Hall PN, Hastings E, et al. The NHGRI-EBI Catalog of published genome-wide association studies (GWAS Catalog). *Nucleic Acids Res.* 2017;45(D1):D896-D901. doi: 10.1093/nar/gkw1133. Available at: [www.ebi.ac.uk/gwas](http://www.ebi.ac.uk/gwas). Accessed [May 2017].
  15. Gene Ontology. URL: <http://www.ebi.ac.uk/QuickGO-Beta>. Accessed [May 2017].
  16. Биохимия нашей жизни [Biokhimiya nashei zhizni]. URL: <http://www.microelements.ru/poleznaja-informatsija/> Accessed [May 2017].
  17. Li D, Achkar JP, Haritunians T, et al. A Pleiotropic Missense Variant in *SLC39A8* Is Associated With Crohn's Disease and Human Gut Microbiome Composition. *Gastroenterology.* 2016;151(4):724-732. doi: 10.1053/j.gastro.2016.06.051.
  18. Wang H, Chen W, Li D, et al. Vitamin D and Chronic Diseases. *Aging Dis.* 2017;8(3):346-353. doi: 10.14336/AD.2016.1021.
  19. Majerczyk M, Olszanecka-Glinianowicz M, Puzianowska-Kuźnicka M, Chudek J. Retinol-binding protein 4 (RBP4) as the causative factor and marker of vascular injury related to insulin resistance. *Postepy Hig Med Dosw.* 2016;70(0):1267-1275.
  20. NCBI. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>. Accessed [May 2017].
  21. The UniProt Consortium. UniProt: the universal protein knowledgebase. *Nucleic Acids Res.* 2017;45: D158-D169 URL: <http://www.uniprot.org>.
  22. Zhang Y, De S, Garne JR, et al. Systematic analysis, comparison, and integration of disease based human genetic association data and mouse genetic phenotypic information. *BMC Med Genomics.* 2010;3:1. doi: 10.1186/1755-8794-3-1.
  23. Zeisel SH. Choline: clinical nutrigenetic/nutrigenomic approaches for identification of functions and dietary requirements. *World Rev Nutr Diet.* 2010;101:73-83. doi: 10.1159/000314512.
  24. Ganz AB, Cohen VV, Swersky CC, et al. Genetic Variation in Choline-Metabolizing Enzymes Alters Choline Metabolism in Young Women Consuming Choline Intakes Meeting Current Recommendations. *Int J Mol Sci.* 2017;18(2).pii: E25. doi: 10.3390/ijms18020252.
  25. Mozzi A, Forni D, Cagliani R, et al. Albuminoid genes: evolving at the interface of dispensability and selection. *Genome Biol Evol.* 2014;6(11):2983-2997. doi: 10.1093/gbe/evu235.
  26. Yao P, Sun L, Lu L, et al. Effects of Genetic and Non-genetic Factors on Total and Bioavailable 25(OH)D Responses to Vitamin D Supplementation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(1):100-110. doi: 10.1210/jc.2016-2930.
  27. Zhao M, Wang X, He M, et al. Homocysteine and Stroke Risk: Modifying Effect of Methylenetetrahydrofolate Reductase C677T Polymorphism and Folic Acid Intervention. *Stroke.* 2017;48(5):1183-1190. doi: 10.1161/STROKEAHA.116.015324.
  28. Ni J, Zhang L, Zhou T, et al. Association between the *MTHFR* C677T polymorphism, blood folate and vitamin B<sub>12</sub> deficiency, and elevated serum total homocysteine in healthy individuals in Yunnan Province, China. *J Chin Med Assoc.* 2017;80(3):147-153. doi: 10.1016/j.jcma.2016.07.005.
  29. Kim KN, Kim JH, Jung K, Hong YC. Associations of air pollution exposure with blood pressure and heart rate variability are modified by oxidative stress genes: A repeated-measures panel among elderly urban residents. *Environ Health.* 2016;15:47. doi: 10.1186/s12940-016-0130-3.
  30. Scholtens S, Postma DS, Moffatt MF, et al. Novel childhood asthma genes interact with in utero and early-life tobacco smoke exposure. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(3):885-888. doi: 10.1016/j.jaci.2013.08.049.
  31. Fehsel K, Schikowski T, Jänner M, et al. Estrogen receptor beta polymorphisms and cognitive performance in women: associations and modifications by genetic and environmental influences. *J Neural Transm (Vienna).* 2016;123(12):1369-1379. doi: 10.1007/s00702-016-1620-8.
  32. Bjørnland T, Langaas M, Grill V, Mostad IL. Assessing gene-environment interaction effects of *FTO*, *MC4R* and lifestyle factors on obesity using an extreme phenotype sampling design: Results from the HUNT study. *PLoS One.* 2017;12(4): e0175071. doi: 10.1371/journal.pone.0175071.
  33. Zhu Y, Zhang D, Zhou D, et al. Susceptibility loci for metabolic syndrome and metabolic components identified in Han Chinese: a multi-stage genome-wide association study. *J Cell Mol Med.* 2017;21(6):1106-1116. doi: 10.1111/jcmm.13042.
  34. Chun SK, Shin S, Kim MY. Effects of maternal genetic polymorphisms in vitamin D-binding protein and serum 25-hydroxyvitamin D concentration on infant birth weight. *Nutrition.* 2017;35:36-42. doi: 10.1016/j.nut.2016.10.006.
  35. Mehrmiz M, Ghasemi F, Esmaily H, et al. Interaction between a variant of *CDKN2A/B*-gene with lifestyle factors in determining dyslipidemia and estimated cardiovascular risk: A step toward personalized nutrition. *Clin Nutr.* 2016; pii: S0261-5614(16)31359-0. doi: 10.1016/j.clnu.2016.12.018.
  36. Winham SJ, Cuellar-Barboza AB, Oliveros A, et al. Genome-wide association study of bipolar disorder accounting for effect of body mass index identifies a new risk allele in *TCF7L2*. *Mol Psychiatry.* 2014;19(9):1010-16. doi: 10.1038/mp.2013.159.
  37. Cuellar-Barboza AB, Winham SJ, McElroy SL, et al. Accumulating evidence for a role of *TCF7L2* variants

- in bipolar disorder with elevated body mass index. *Bipolar Disord.* 2016;18(2):124-135. doi: 10.1111/bdi.12368.
38. Robitaille J, Despres J-P, Perusse L, Vohl M-C. The PPAR-gamma P12A polymorphism modulates the relationship between dietary fat intake and components of the metabolic syndrome: results from the Quebec Family Study. *Clinical Genetics.* 2003;63(2):109-116.
  39. Corella D, Coltell O, Sorlí JV, et al. Polymorphism of the Transcription Factor 7-Like 2 Gene (TCF7L2) Interacts with Obesity on Type-2 Diabetes in the PRE-DIMED Study Emphasizing the Heterogeneity of Genetic Variants in Type-2 Diabetes Risk Prediction: Time for Obesity-Specific Genetic Risk Scores. *Nutrients.* 2016;8(12). pii: E793. doi: 10.3390/nu8120793.
  40. Gref A, Merid SK, Gruzjeva O, et al. Genome-Wide Interaction Analysis of Air Pollution Exposure and Childhood Asthma with Functional Follow-up. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;195(10):1373-1383. doi: 10.1164/rccm.201605-1026OC.
  41. Song Y, Shan Z, Luo C, et al. Glutathione S-Transferase T1 (*GSTT1*) Null Polymorphism, Smoking, and Their Interaction in Coronary Heart Disease: A Comprehensive Meta-Analysis. *Heart Lung Circ.* 2017;26(4):362-370. doi: 10.1016/j.hlc.2016.07.005.
  42. Hosseini-Esfahani F, Mirmiran P, Daneshpour MS, et al. The Effect of Interactions of Single Nucleotide Polymorphisms of *APOA1/APOC3* with Food Group Intakes on the Risk of Metabolic Syndrome. *Avicenna J Med Biotechnol.* 2017;9(2):94-103.
  43. Maintinguer Norde M, Oki E, Ferreira Carioca AA, et al. Influence of *IL1B*, *IL6* and *IL10* gene variants and plasma fatty acid interaction on metabolic syndrome risk in a cross-sectional population-based study. *Clin Nutr.* 2017; pii: S0261-5614(17)30059-6. doi: 10.1016/j.clnu.2017.02.009-
  44. Taylor MK, Beckerley SE, Henniger NE, et al. A genetic risk factor for major depression and suicidal ideation is mitigated by physical activity. *Psychiatry Res.* 2017;249:304-306. doi: 10.1016/j.psychres.2017.01.002.
  45. Eom SY, Hong SM, Yim DH, et al. Additive interactions between *PRKAA1* polymorphisms and Helicobacter pylori CagA infection associated with gastric cancer risk in Koreans. *Cancer Med.* 2016;5(11):3236-3335. doi: 10.1002/cam4.926.
  46. Nanri H, Nishida Y, Nakamura K, et al. Associations between Dietary Patterns, *ADRβ2* Gln27Glu and *ADRβ3* Trp64Arg with Regard to Serum Triglyceride Levels: J-MICC Study. *Nutrients.* 2016;8(9).pii: E545. doi: 10.3390/nu8090545.
  47. Cha Y-S, Park Y, Lee M, et al. Doenjang, a Korean fermented soy food, exerts antiobesity and antioxidative activities in overweight subjects with the *PPAR-γ2* C1431T polymorphism: 12-week, double-blind randomized clinical trial. *J Med Food.* 2014;17(1):119-127. doi: 10.1089/jmf.2013.2877.
  48. Stemburgo T, Azevedo MJ, Gross JL, 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;6(2):97-106. doi: 10.1159/000350741.
  49. Lourenco BH, Qi L, Willett WC, et al. *FTO* genotype, vitamin D status, and weight gain during childhood. *Diabetes.* 2014;63(2):808-814. doi: 10.2337/db13-1290.
  50. Rangel-Zúñiga OA, Camargo A, Marin C, et al. Proteome from patients with metabolic syndrome is regulated by quantity and quality of dietary lipids. *BMC Genomics.* 2015;16:509. doi: 10.1186/s12864-015-1725-8.
  51. Saldaña-Alvarez Y, Salas-Martínez MG, García-Ortiz H, et al. Gender-Dependent Association of *FTO* Polymorphisms with Body Mass Index in Mexicans. *PLoS One.* 2016;11(1): e0145984. doi: 10.1371/journal.pone.0145984.
  52. Бабушкина Н.П., Кучер А.Н., Буйкин С.В., и др. Ассоциации полиморфных вариантов генов ядерного и митохондриального геномов с ишемической болезнью сердца // Медицинская генетика. — 2014. — Т. 13. — № (5). — С. 36–46. [Babushkina NP, Kucher AN, Buikin SV, et al. Association of polymorphic variants of nuclear and mitochondrial genes with ischemic heart disease. *Meditsinskaya genetika.* 2014;13(5):36-46. (In Russ.)]
  53. Бабушкина Н.П., Кучер А.Н., Буйкин С.В., и др. Роль полиморфных вариантов генов ядерного и митохондриального геномов в детерминации эндотипов ишемической болезни сердца // Медицинская генетика. — 2014. — Т. 13. — № 9. — С. 28–36. [Babushkina NP, Kucher AN, Buikin SV, et al. Role of polymorphic variants of the genes of nuclear and mitochondrial genomes in determining ischemic heart disease endophenotypes. *Meditsinskaya genetika.* 2014;13(9):28-36. (In Russ.)]
  54. Reddon H, Gerstein HC, Engert JC, et al. Physical activity and genetic predisposition to obesity in a multiethnic longitudinal study. *Sci Rep.* 2016;6:18672. doi: 10.1038/srep18672.
  55. Loss GJ, Depner M, Hose AJ, et al. The Early Development of Wheeze. Environmental Determinants and Genetic Susceptibility at 17q21. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(8):889-897. doi: 10.1164/rccm.201507-1493OC.
  56. Vercelli DA. Virtuous Duplicity: 17q21 Variants at the Intersection between Asthma Protection and Risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(8):821-822. doi: 10.1164/rccm.201511-2265ED.
  57. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, et al. The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet.* 2017; Oct 17. pii: S0140-6736(17)32345-0. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32345-0.

58. Lee KW, Abrahamowicz M, Leonard GT, et al. Prenatal exposure to cigarette smoke interacts with *OPRM1* to modulate dietary preference for fat. *J Psychiatry Neurosci*. 2015;40(1):38-45. doi: 10.1503/jpn.130263.
59. Кучер А.Н., Назаренко М.С., Марков А.В., и др. Вариабельность профилей метилирования CpG-сайтов генов микроРНК в лейкоцитах и тканях сосудов при атеросклерозе у человека // Биохимия. — 2017. — Т. 82. — № 6. — С. 923–933. [Kucher AN, Nazarenko MS, Markov AV, et al. Variability of Methylation Profiles of CpG Sites in microRNA Genes in Leukocytes and Vascular Tissues of Patients with Atherosclerosis. *Biochemistry (Moscow)*. 2017;82(6):698-706. (In Russ.)]
60. He ZX, Chen XW, Zhou ZW, Zhou SF. Impact of physiological, pathological and environmental factors on the expression and activity of human cytochrome P450 2D6 and implications in precision medicine. *Drug Metab Rev*. 2015;47(4):470-519. doi: 10.3109/03602532.2015.

## ✿ Информация об авторе

**Аксана Николаевна Кучер** — д-р биол. наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории популяционной генетики. НИИ медицинской генетики Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск. E-mail: aksana.kucher@medgenetics.ru.

## ✿ Information about the author

**Aksana N. Kucher** — Doctor of Biological Sciences, Professor, Leading Researcher of the Laboratory of Population Genetics. Research Institute of Medical Genetics, Tomsk NRMС, Tomsk, Russia. E-mail: aksana.kucher@medgenetics.ru.