

Перевод на английский язык <https://vavilov.elpub.ru/jour>

Генетическая канва герменевтики феномена сочетания болезней человека

Е.Ю. Брагина¹✉, В.П. Пузырёв^{1, 2}

¹ Научно-исследовательский институт медицинской генетики, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, Томск, Россия

² Сибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия
✉ elena.bragina@medgenetics.ru

Аннотация. Структура заболеваний у человека неоднородна, характеризуется различными вариантами сочетаний болезней, включая сопутствующие патологии, связанные общим патогенетическим механизмом, а также болезни, редко проявляющиеся совместно на фенотипическом уровне. В последнее время отмечается рост интереса к изучению закономерностей развития не отдельных болезней, а целых семейств, связанных общими патогенетическими механизмами и общими генами, вовлеченными в их развитие. В результате установлен существенный генетический компонент, контролирующий образование конгломератов болезней сложным образом, через функционально взаимодействующие модули отдельных генов в генных сетях. Аналитический обзор исследований по проблематике разных аспектов сочетания болезней и является целью настоящей работы. В обзоре использована метафора герменевтического круга для познания структуры закономерных связей между болезнями, приведены концептуальные рамки, связанные с множественностью заболеваний у индивида. Рассмотрена существующая терминология применительно к ним, среди которых мультиморбидность, полипатии, коморбидность, конгломераты, семейства, «вторые болезни», синтропия и другие. Приведены ключевые результаты, чрезвычайно полезные, прежде всего, для описания генетической архитектуры болезней многофакторной природы. Обобщения по проблеме исследования феномена сочетания болезней позволяют приблизиться к систематизации и естественной классификации болезней. С точки зрения практического здравоохранения описание феномена сочетания болезней имеет решающее значение для расширения интерпретационного горизонта клинициста и выхода за пределы узких, ориентированных на конкретную болезнь терапевтических решений.

Ключевые слова: феномен сочетания болезней; синтропия; дистропия; коморбидность; герменевтика.

Для цитирования: Брагина Е.Ю., Пузырёв В.П. Генетическая канва герменевтики феномена сочетания болезней человека. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2023;27(1):7-17. DOI 10.18699/VJGB-23-03

Genetic outline of the hermeneutics of the diseases connection phenomenon in human

Е.Ю. Брагина¹✉, V.P. Puzyrev^{1, 2}

¹ Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia
✉ elena.bragina@medgenetics.ru

Abstract. The structure of diseases in humans is heterogeneous, which is manifested by various combinations of diseases, including comorbidities associated with a common pathogenetic mechanism, as well as diseases that rarely manifest together. Recently, there has been a growing interest in studying the patterns of development of not individual diseases, but entire families associated with common pathogenetic mechanisms and common genes involved in their development. Studies of this problem make it possible to isolate an essential genetic component that controls the formation of disease conglomerates in a complex way through functionally interacting modules of individual genes in gene networks. An analytical review of studies on the problems of various aspects of the combination of diseases is the purpose of this study. The review uses the metaphor of a hermeneutic circle to understand the structure of regular relationships between diseases, and provides a conceptual framework related to the study of multiple diseases in an individual. The existing terminology is considered in relation to them, including multimorbidity, polyopathies, comorbidity, conglomerates, families, "second diseases", syntropy and others. Here we summarize the key results that are extremely useful, primarily for describing the genetic architecture of diseases of a multifactorial nature. Summaries of the research problem of the disease connection phenomenon allow us to approach the systematization and natural classification of diseases. From practical healthcare perspective, the description of the disease connection phenomenon is crucial for expanding the clinician's interpretive horizon and moving beyond narrow, disease-specific therapeutic decisions.

Key words: diseases connection phenomenon; syntropy; dystropy; comorbidity; hermeneutics.

For citation: Bragina E.Yu., Puzyrev V.P. Genetic outline of the hermeneutics of the diseases connection phenomenon in human. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Seleksii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2023;27(1):7-17. DOI 10.18699/VJGB-23-03

Введение

Мы живем в «мире многих миров» (Виленкин, 2010), который поражает нас таинственностью и всеобщностью связей явлений, многообразием эволюционно-исторических событий, как в космическом масштабе, так и в планетарном – земляне (человечество) являют собой такую же всеобщность связей между собой и окружающим миром. Эти связи складываются закономерно или случайно, имеют долгую филогенетическую историю в 4 млрд лет и всего столетнюю онтогенетическую историю каждого индивида. Структура «людских» связей, проявляющаяся в метаболической и морфофизиологической вариабельности, составляет основу медицинских оценок – «норма» или «болезнь». С начала века в биологии и медицине обозначился новый подход к исследованию данных вопросов – сетевой анализ как попытка разобраться в законах, управляющих разного рода сетями, от социальных до сложной паутины генов, властвующих над всеми клетками и признаками, определяя здоровье или болезнь (Barabási et al., 2011).

Геном человека как совокупность всех генов вида *Homo sapiens* находится в сложных и не до конца изученных отношениях с окружающей природой и социумом. Особенностью таких геномно-феномных отношений является различие, отмечаемое теперь часто: геном ограничен (приблизительно 3 млрд пар оснований у человека), феном – нет (его предел зависит от того, как далеко мы хотим двигаться) (Raigen, Eppig, 2000). В 1930-х гг., за столетие до свершившейся «геномной революции» выдающийся российский генетик А.С. Серебровский, обсуждая проблему органической эволюции, обозначил ее как «бесконечно-конечное противоречие» в «единстве бесконечного числа признаков и конечного числа генов» (Серебровский, 1973).

В таком бесконечном мире среди признаков всегда, хотя это и не просто, можно наблюдать и выявлять связанные друг с другом признаки, в том числе имеющие отношение к патологии. В клинике это явление составляет основу диагностики и врачевания, а устойчивые сочетания определенных болезненных признаков представляют самостоятельный предмет исследования – феномен сочетания болезней (ФСБ).

В 1970 г. американский врач и специалист в области эпидемиологии неинфекционных заболеваний А. Файнштейн для сочетаний болезней у отдельных индивидов предложил термин «коморбидность», означающий проявление дополнительного клинического состояния, которое существует или возникает на фоне текущего заболевания (Feinstein, 1970). Таким клиническим состоянием может быть болезнь, патологический синдром, беременность, длительная «строгая» диета или осложнение после лекарственной терапии. Коморбидность представляет собой комплексы нескольких болезней (мегаформы, конгломераты), одновременно существующих у отдельных пациентов и наблюдающихся значительно чаще, чем это можно ожидать при случайном распределении.

Популярность термина «коморбидность» поразительна, особенно среди врачей-клиницистов: создано международное научное общество коморбидности (IRCMo, The International Research Community on Multimorbidity), с 2010 г. издается журнал 'The Journal of Multimorbidity and Co-

morbidity' (<https://journals.sagepub.com/description/COB>), функционирует медицинская онлайн-площадка для обсуждения диагностики и лечения пациентов с коморбидными диагнозами (<https://nexusacademy.ru/about>). Автору термина приписывается открытие, «внесшее ясность» в толкование коморбидной патологии (Верткин, 2015). И все же не оставляет ощущение переоценки «ясности» в понимании феномена и термина. Оно похоже на ситуацию, описанную в романе известного нобелиата У. Фолкнера: «Все сразу заговорили – горячо, наперебой, запальчиво, нереальное обращая в возможное, затем в вероятное, затем в неоспоримый факт, как это у людей всегда выходит, когда они желания облекают в слова»¹.

Тем не менее надо согласиться, что термин «коморбидность» оказался особенно удачным для клиницистов. Он стал «зонтиком», под которым разместились многочисленные названия сочетаний болезней, вариантов двух и более форм патологии у пациентов и, нередко, у их ближайших родственников. Порой такие заболевания называются фоновыми, или сопутствующими. Вообще же терминология названий таких сочетаний болезней, по нашим подсчетам, превышает 30 единиц. Среди них: мультиморбидность, полипатии, соболезность, конгломераты, семейства, «вторые болезни» и др. Чаще они являются болезнями, имеющими «общий корень» (родство патогенеза, транссиндромальная коморбидность), хотя в отношении других сочетаний между ними патогенетической общности не обнаруживается (транснозологическая коморбидность). Заметим, что специальных терминоведческих исследований немного и в результате их не сложились консенсусные отношения (Azaïs et al., 2016; Navickas et al., 2016). Однако в текущей ситуации определился объект исследования – «коморбидный пациент» (Верткин, 2015), и накапливается доброкачественный клинический и клинико-эпидемиологический материал, «подоспевший» стать основой для осуществления «омиксных» подходов к изучению проблемы ФСБ. И как показывают исследования, сочетание болезней имеет довольно серьезный генетический аспект, по поводу которого и подготовлена настоящая статья.

Концептуальный инструментарий в генетическом исследовании ФСБ

Приведем подбор (совокупность) взглядов (принципов, концепций), связанных между собой и образующих единую систему, полезную, на наш взгляд, для понимания (трактовки, толкования) ФСБ. Воспользуемся метафорой «герменевтический круг», которая описывает взаимосогласие отдельного (части) и целого, подобно герменевтическому правилу: целое надлежит понимать на основании отдельного, а отдельное – на основании целого (Гадамер, 1991). В отношении ФСБ как целого нам представляются обоснованными версии «отдельностей» для введения в герменевтический круг фрагментов концепций (учений, принципов) выдающихся клинических генетиков: советского невропатолога С.Н. Давиденкова (1880–1961), американского врача-генетика В.А. МакКьюсика (1921–2008), немецкого педиатра М. Пфаундлера (1872–1947) и ныне здравствующего немецко-американского клини-

¹ Фолкнер У. Шум и ярость (Пер. с англ. О. Сорока). СПб.: Азбука-Классика, 2010. С. 130.

циста Дж.М. Опитца. Все они ученые-генетики и одновременно, что особенно важно, практикующие врачи, исследовавшие полиморфизм проявления болезней и загадочный феномен сочетания нескольких патологий у одного больного.

Не придерживаясь хронологического порядка в появлении их трудов, последуем задуманной логике в изложении структуры герменевтического круга, т. е. тех «отдельностей», которые могут быть полезными в толковании явления как целого – феномена сочетания болезней.

Объединители» (lumpers) и «разделители» (splitters) (McKusick, 1969). В 1960-х гг. в медико-генетическом сообществе была открыта дискуссия: что такое нозология генетических болезней? Обсуждались главным образом менделевские болезни, но также болезни с наследственным предрасположением (многофакторные заболевания – МФЗ). Фенотипически больные представляют огромное клиническое разнообразие, а возможности уточнения этиологии заболеваний молекулярно-генетическими или цитогенетическими методами в те годы были существенно ограничены. Поэтому врачи-исследователи были вольны классифицировать больных, объединяя или разделяя их. Однако в ходе обсуждения проблемы было предложено важное обобщение – принципы медицинской генетики: плейотропизм, вариабельность (полиморфизм) и генетическая гетерогенность (McKusick, 1968). Именно эти принципы можно считать стабилизирующими смысловой контекст понимания ФСБ. Сегодняшние систематики патологии человека тоже опираются на данные принципы (Biesecker, 1998; Brunner, van Driel, 2004). Более того, с развитием геномной медицины появилась возможность описания генетической архитектуры болезней многофакторной природы, под которой понимают число генетических полиморфизмов, оказывающих влияние на риск болезней, распределение их аллельных частот и силу эффектов, а также генетическую манеру их поведения (аддитивность, доминантность и/или эпистаз, плейотропия) (Wray et al., 2008).

Синдром как плейотропия, гипотеза условных тропизмов (Давиденков, 1947; Opitz, Neri, 2013). Первое употребление слова «синдром» зафиксировано в 1541 г. и, как отмечают J.M. Opitz, G. Neri (2013), до сих пор используется для указания на общую причину, а не просто на совокупность симптомов. Эти же авторы обсуждают и другое словарное определение – синдром как совпадение проявлений, «характеризующих специфическое заболевание», неслучайное совпадение одинаковых или очень похожих комплексов проявлений у двух или более индивидов, позволяющих предположить сходный патогенез, подлежащий проверке причинно-следственной связи посредством обнаружения физических, инфекционных, токсикологических или генетических факторов.

Сегодня биохимические и сложные молекулярные/цитогенетические методы позволяют с высокой точностью выявлять генетические причины, эпигенетические модификации в сочетанных фенотипах или в синдромах. Объяснение таких сочетаний, их стойкости или «рассыпания» у потомков, тяжести проявлений сходного сочетания, толкование взаимоотношений многочисленных вариаций нормы или мелких аномалий с их развитыми формами

патологии было предложено С.Н. Давиденковым в гипотезе условных тропизмов (1947). Использованный им эволюционно-генетический подход к анализу более сотни нозологических форм нервных болезней человека показал, что нередкость совместного появления у одного больного или в одной семье болезней нервной системы объясняется условным тропизмом: помимо своего собственного влияния на развитие нервной системы, патологический задаток (ген) обладает способностью резко усиливать фенотипическое проявление остальных идущих в том же направлении особенностей генотипа, включающих многочисленные варианты. Так, например, легкая экскавация стопы может принять форму тяжелого фридрейховского уродства.

Ассоциации, синтропии и дистропии, гипотеза транзитивных генетических ассоциаций (Pfaundler, Seht, 1921; Blair et al., 2013). В знаменитом руководстве по диагностике врожденных болезней (Джонс, 2011) ассоциации определяются как сочетания пороков развития неясной этиологии, встречающиеся чаще, чем можно было бы ожидать от простой случайности. С момента введения термина понимание «ассоциации» носило оттенок беспокойства и неясности, как заметили J.M. Opitz и G. Neri (2013), согласившись на два варианта в определении этого термина: случайное совпадение (простая встреча, соседство) и сочетание аномалий (тесная связь, политопный дефект области тела). В 1900-х гг. появились новые обозначения по сути тех же ассоциаций, но для наследственных болезней и врожденных пороков развития был предложен термин «множественные абарты» (abart, нем. – уродство), а для широко распространенных заболеваний многофакторной природы, встречающихся у пациентов одновременно, – «синтропии» (Pfaundler, Seht, 1921). Кроме того, обозначив «взаимную склонность, притяжение» (attraction) двух болезней термином «синтропия», на основе богатого клинического материала и десятков тысяч вскрытий умерших больных ими зафиксировано другое, противоположное синтропии патологическое состояние – «взаимное отталкивание» (repulsion), несочетаемость (несовместимость, диссоциация) – «дистропии». Вместе с тем свое название получили и промежуточные, в известной степени случайные и «нейтральные» состояния – «нейтропии». По мнению этих же исследователей, термин «синдром» тоже можно считать синтропией, поскольку он означает «избирательное родство» составляющих его признаков. Другое свойство единения патологических состояний – появление как минимум двух болезней одновременно у одного пациента (синхрония). Таким образом, синтропия, синдром, синхрония (три «с») – понятия родственные, и главным фактором, их объединяющим, является сходный патогенез – так называемый общий корень в отношении, например, атеросклероза, диабета и ожирения (Stein O., Stein Y., 1995).

В современном определении синтропия – это природно-видовое явление сочетания двух и более патологических состояний (нозологий или синдромов) у индивидуума и его ближайших родственников, неслучайное и имеющее эволюционно-генетическую основу; это часть (выборка) фенома человека, представляющая собой ландшафт взаимодействующих признаков и болезней и отражающая

Феномен сочетания болезней у человека
<ul style="list-style-type: none">• Синтропии (син.: ассоциации, коморбидность)• Дистропии (син.: контрассоциации, обратная коморбидность)• Транзитивные генетические ассоциации (син.: коморбидность менделевских и многофакторных болезней)

Рис. 1. Классификация форм сочетания болезней у человека.

непрерывающуюся молекулярно-генетическую причинность (Пузырев, 2002; Puzyrev et al., 2010). Гены, вовлеченные в развитие синтропий, названы синтропными генами. Более точно: синтропные гены – набор функционально взаимодействующих генов, локализованных во всем пространстве генома, коррегируемых генов, вовлеченных в общий для данной синтропии метаболический путь. В случае, когда регуляторные связи приводят к взаимоисключению на клиническом уровне отдельных фенотипов (дистропии), такие гены называют дистропными в отношении соответствующих фенотипов. Есть некоторое смысловое сходство понятий «синтропные и дистропные гены» с термином «коровые гены», которые обсуждались в недавно предложенной модели омнигенной наследственности МФЗ (Boyle et al., 2017).

Наконец о гипотезе транзитивных генетических ассоциаций, которые являются еще одной формой ассоциаций из двух описанных выше – синтропии (ассоциации в общепринятом понимании и наиболее частая форма) и дистропии (диссоциация). D.R. Blair с коллегами (Blair et al., 2013) выдвинули гипотезу: статистически значимая коморбидность между МФЗ и менделевским заболеванием представляет собой тип генетической ассоциации, в которой не-менделевский фенотип картируется на генетические локусы, вызывающие это менделевское заболевание. По сути, транзитивные ассоциации являются разновидностью синтропии, но фенотип есть результат сочетания МФЗ и менделевской болезни. Таких состояний, по мнению авторов гипотезы, примерно половина из всех коморбидных болезней – 54 % (Blair et al., 2013).

Классификация вариантов сочетания болезней у человека. Общепринятой классификации ФСБ не существует. Более того, задачи систематизации, уяснения общих свойств, фиксирующих закономерные связи во всем многообразии таких сочетаний, не сформулированы. Имеющиеся попытки классификации таких патологических явлений пока разрозненны и условны, чаще они носят дескриптивный характер. Особенно это относится к клинической классификации сочетаний, обозначенных термином «коморбидность», «коморбидный пациент» (Верткин и др., 2012). Сейчас можно констатировать, что предпринимались попытки систематизировать и понятие «синтропия» (Крылов, 2000): по механизмам формирования (этиологические, патогенетические, возрастные, ятрогенные, случайные), по времени возникновения (врожденные, отсроченные, симультанные, сукцессивные) и по клиническому значению (инертная, интерференция).

Ранее нами (Пузырев, 2015) было предложено выделение следующих форм сочетаний болезней у отдельных пациентов (рис. 1). Предлагаемая систематика форм ФСБ также является описательной (дескриптивной), но в ней просматриваются и элементы сущностных классификаций, и это связано в том числе с обозначением ключевых терминов характеристики сочетаний: ассоциации и синтропии. Помимо медицинской, известно несколько предметных областей в научных исследованиях, в которых используется термин «синтропия». В.Б. Вяткин (2016) выделяет три области наук, в которых понятие «синтропия» занимает важное место, предлагая классификацию синтропий (в порядке начала их использования) на медицинскую (синтропия Пфаундлера–Зехт), биофизическую (синтропия Фантаппи–Сент-Джерди–Фуллера) и информационную (синтропия Вяткина). Приведенные дополнительно два вида синтропии, на наш взгляд, не только имеют самостоятельное значение, но и важны для сущностного понимания биологических процессов, в том числе как в общей патологии, так и в частной – патогенезе ФСБ.

Заметим, что множественность болезней у индивида – проблема давняя, привлекавшая внимание исследователей до широкого использования коморбидности. Общность механизмов развития неслучайных патологических сочетаний отражена в названиях соответствующих концепций: «сумма болезней гомеостаза» (Дильман, 1968), «болезни адаптации» (Казначеев, 1980), «болезни сердечно-сосудистого континуума» (Dzau et al., 2006), «метаболический синдром» (Reaven, 1988). Важно рассмотрение данной проблемы с генетических позиций, концепций дизиома (Goh et al., 2007) и сетевой медицины (Barabási et al., 2011; Колчанов и др., 2013).

Обобщения по проблеме исследования ФСБ позволяют приблизиться к сущностным классификациям феномена. Это важно. Как заметил М.Д. Голубовский (2006), хорошая система – это событие в науке, концептуальное открытие, новое видение гармонии в хаосе фактов. Именно поэтому включение классификаций в герменевтический круг представляется полезным.

Фактические данные по исследованию ФСБ

Синтропии (коморбидность)

Синтропия широко распространена, встречается чаще, чем мы себе представляем. Так, 438 распространенных заболеваний, зарегистрированных в историях болезней у пациентов биобанка Великобритании (UK Biobank; <https://www.ukbiobank.ac.uk/>), образуют более 11 тыс. возможных сочетаний (Dong et al., 2021). Глобальность проблемы инициировала огромное число исследований преимущественно эпидемиологического характера. Только в 2021 г. по запросу ‘comorbidity’ обнаружено 34 185 статей медицинского и биологического профиля в базе данных Национального центра биотехнологической информации США (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>). В настоящее время более 50 млн человек в возрасте 65 лет и старше, что составляет практически половину населения Европы, страдает одновременно двумя и более заболеваниями (Rijken et al., 2018). Прогнозируется неуклонный рост комор-

бидных пациентов, затрагивающий до 68 % населения, в последующие 20 лет (Kingston et al., 2018).

Молекулярные причины фенотипических связей в основном неизвестны, несмотря на высокую активность исследований в этом направлении (Reynolds et al., 2021; Jia et al., 2022; Quick et al., 2022; Shnyder et al., 2022; Wang et al., 2022). Благодаря этим работам стало понятно, что существенная доля (46 %) сопутствующих состояний обусловлена общим компонентом на уровне генов, SNP, взаимодействий в генных сетях (Dong et al., 2021), отражающим их патогенетически родственный характер. Например, гены *HLA-DQB1*, *TLR1*, *WDR36*, *LRRC32*, *IL1RL1*, *GSDMA*, *TSLP*, *IL33*, *SMAD3*, участвующие в патогенезе отдельных аллергических болезней, являются критическими для фенотипа, развивающегося по сценарию «атопического марша» (Ferreira et al., 2014). Между тем с точки зрения патогенеза выявляются неочевидные на первый взгляд связи между болезнями, существование которых ранее и не предполагали. Варикозная болезнь, согласно оценке генетических корреляций, связана с такими признаками, как интеллект, память, уровень образования (Shadrina et al., 2019), тогда как аутизм положительно коррелирует с аллергическим ринитом и аутоиммунными заболеваниями (Rzhetsky et al., 2007). Существенным дополнением к выявлению общих генов для сопутствующих заболеваний стало изучение биологических процессов, в которые вовлечены эти гены (Rubio-Perez et al., 2017). Применение такого рода подходов предоставляет более полную картину взаимосвязей заболеваний и общих патогенетических путей, знания о которых можно широко использовать, в том числе для лечения коморбидных пациентов.

С использованием наших данных исследования генетической компоненты аллергических болезней (Фрейдлин и др., 2015), с одной стороны, установлена молекулярная связь большинства аллергических заболеваний, а с другой стороны, в пространстве их молекулярных взаимоотношений с другими болезнями отмечается их близость к инфекционным заболеваниям и выраженная дистанционность от аутоиммунных болезней (рис. 2).

Наибольший вклад в коморбидность бронхиальной астмы и гипертонической болезни могут вносить гены *TLR4*, *CAT*, *ANG/RNASE4*, свидетельствуя о важности воспаления, процессов неоваскуляризации и окислительного стресса для патогенеза обоих заболеваний (Bragina et al., 2018). Развитие фенотипов бронхиальной астмы в сочетании с сердечно-сосудистыми/метаболическими нарушениями ассоциировано с отдельными генетическими вариантами, влияющими на экспрессию генов, в том числе *CAT*, *TLR4*, *ELF5*, *ABTB2*, *UTP25*, *TRAF3IP3*, *NFKB1*, *LOC105377347*, *C1orf74*, *IRF6* и др., в органах-мишенях исследуемого профиля заболеваний (Брагина и др., 2022).

Синтропные гены участвуют в патогенезе посредством сложных взаимодействий с другими генами, белками, факторами окружающей среды, которые в совокупности влияют на клинические проявления сопутствующих заболеваний. В большинстве случаев нарушения в синтропных генах локализованы преимущественно в некодирующих РНК и межгенных областях, функционально связанных с регуляцией транскрипции генов (Dong et al., 2021). В свою очередь транскрипция синтропных генов зависима от эпигенетических механизмов, в частности метилиро-

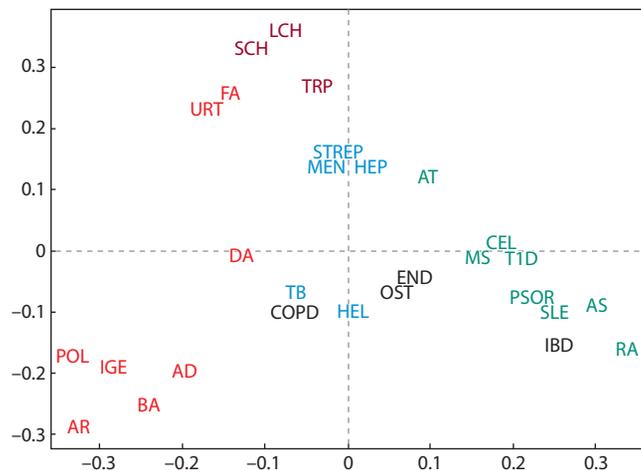


Рис. 2. Результаты многомерного шкалирования многофакторных заболеваний на основании общности ассоциированных с ними генов (использована иллюстрация из работы (Фрейдлин и др., 2015)).

AD – атопический дерматит; AR – аллергический ринит; AS – анкилозирующей спондилит; AT – аутоиммунный тиреоидит; BA – бронхиальная астма; CEL – целиакия; COPD – хроническая обструктивная болезнь легких; DA – лекарственная аллергия; END – эндометриоз; FA – пищевая аллергия; HEL – хеликобактерная инфекция; HEP – вирусный гепатит; IBD – воспалительное заболевание кишечника; IGE – уровень иммуноглобулина E; LCH – лейшманиоз; MEN – менингококковая инфекция; MS – рассеянный склероз; OST – остеопороз; POL – полиноз; PSOR – псориаз; RA – ревматоидный артрит; SCH – шистосомоз; SLE – системная красная волчанка; STREP – стрептококковая инфекция; T1D – сахарный диабет 1-го типа; TB – туберкулез; TRP – трипаносомоз; URT – крапивница.

вания ДНК (Ferreira et al., 2017), что свидетельствует о модифицирующей роли внешнесредового воздействия на развитие комплексного фенотипа.

Многие синтропные гены являются известными лекарственными мишенями для терапии, в частности, аллергических (*FLG*, *IL13*, *IL1RL1*, *IL6R*, *INPP5D*, *NDFIP1*, *PTGER4*, *TSLP*, *STAT6*) (Ferreira et al., 2017), бронхолегочных и сердечно-сосудистых (*EDNRA*, *ADRB1*, *ADRB2*) заболеваний (Zolotareva et al., 2019; Dong et al., 2021). Более восьми тысяч лекарств нацелены на гены-мишени, действующие в развитии коморбидных состояний (Dong et al., 2021). Теоретически такие результаты не только подчеркивают важный вклад генов для фенотипических корреляций, но и предоставляют возможность перепрофилирования лекарств, нацеленных на общие генетические компоненты синтропных болезней.

Дистропии («диаметральные болезни»)

Контраст для синтропии составляют болезни, которые проявляются фенотипической конкуренцией одного патологического состояния относительно другого (дистропия). Дистропия затрагивает болезни разных категорий, включая иммунологические, онкологические, нейродегенеративные, сердечно-сосудистые, аутоиммунные и др. Спектр молекулярных механизмов, лежащих в основе данного феномена, представляется также весьма разнообразным. Исследования в отношении дистропии сфокусированы на поиске молекулярно-генетических различий между заболеваниями. В результате установлены различия в транскрипции одних и тех же генов при разных заболеваниях. На примере дистропии онкологических и

нейродегенеративных заболеваний (Catalá-López et al., 2014) выявлено, что дифференциально экспрессирующиеся гены преимущественно связаны с репарацией ДНК, функционированием митохондрий, стабилизацией p53, контролируют ангиогенез, клеточный цикл, транспорт ионов металлов, глюкозы, регуляцию апоптотических процессов, активируют миелоидные лейкоциты и фагоцитоз, вовлечены в передачу сигналов mTORC1 и KRAS (Forés-Martos et al., 2021; Pepe et al., 2021). Транскрипционные изменения неоднозначны для канцерогенеза; некоторые гены могут быть активированы при одних формах рака, но подавлены при других, что, вероятно, связано с особенностями сложных генетических и эпигенетических нарушений (Zhao et al., 2016). В то же время регистрируются общие закономерности. В частности, в работе (Ibáñez et al., 2014) идентифицированы гены *MT2A*, *MT1X*, *NFKB1A*, *AC009469.1*, *DHRS3*, *CDKN1A*, *TNFRSF1A*, *CRYBG3*, *IL4R*, *MT1M*, *FAM107A*, *ITPKC*, *MID1*, *IL11RA*, *AHNAK*, *KAT2B*, *BCL2*, *PTH1R*, *NFASC*, которые одновременно активируются при нескольких расстройствах ЦНС (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, шизофрения) и подавляются при онкологических заболеваниях.

Вышеприведенные примеры свидетельствуют о том, что фенотипическая супрессия опосредована генетическими факторами. Потенциально «вредные» аллели могут приносить пользу, создавая некоторого рода компромисс повышенного риска развития одних болезней и низкого риска развития других. Компромиссы неизбежны, потому что вследствие сложной интегрированной работы целого организма несколько взаимодействующих частей должны работать вместе для выполнения определенных функций. Такая интеграция может привести к дилемме, которую часто называют «ценой сложности» (Wagner et al., 2008), возникающей в результате работы множества взаимодействующих частей, кооперирующихся для успешного выполнения функции. Изменение любой одной части неизбежно негативно повлияет на другие признаки, изменяя функцию и снижая общую производительность или приспособленность. Таким образом, механистическая основа компромиссов может быть сосредоточена в плейотропных генах, вовлеченных в общие биологические пути для разных признаков (Mauro, Ghalambor, 2020). В соответствии с этим предположением вполне закономерно можно считать наблюдаемые различия в транскрипции важных для дистропии генов, что демонстрирует двунаправленный характер биологических процессов, благодаря которому экспрессия или активация может отклоняться от некоторого оптимального значения (Crespi, Go, 2015).

Существенным образом формирует дистропию лекарственная терапия, поскольку лекарства могут быть связаны с регуляцией общих молекулярных процессов фенотипически полярных заболеваний. Например, использование антихолинэстеразного средства галантамина и избирательного ингибитора моноаминоксидазы селегилина при нейродегенеративных заболеваниях оказывает противораковый эффект (Lazarevic-Pasti et al., 2017; Ryu et al., 2018). Два препарата для терапии рака молочной железы (экземестан и эстрадиол) снижают риск болезни Альцгеймера и других деменций (Branigan et al., 2020; Guglielmotto et al., 2020).

Транзитивные генетические ассоциации

Гены, мутационные нарушения в которых лежат в основе редких и высокопенетрантных менделевских болезней, затрагивают развитие более распространенных форм заболеваний. Эффект мутаций может быть как предполагающим к развитию заболевания фактором, так и, наоборот, проявляющим супрессирующие свойства в отношении фенотипов. Приводятся разные оценки участия генов менделевских заболеваний в фенотипической экспансии многофакторной патологии. Около 300 генов, ассоциированных в полногеномных исследованиях с распространенными болезнями, лежат в основе ряда менделевских заболеваний (Lupski et al., 2011). По некоторым оценкам, доля менделевских генов в структуре многофакторных болезней составляет приблизительно 23 % (Spataro et al., 2017), однако с ростом данных полногеномного секвенирования это значение, вероятно, заметно возрастет. Если говорить о конкретной патологии, то из 30 генов, ассоциированных с уровнем липидов в сыворотке крови, одиннадцать (*ABCG8*, *LCAT*, *APOB*, *APOE*, *LDLR*, *PCSK9*, *CETP*, *LPL*, *LIPC*, *APOA5* и *ABCA1*) вовлечены в моногенные нарушения метаболизма липидов (Kathiresan et al., 2009). Эти гены, являющиеся причинными вариантами как менделевских расстройств, так и риска многофакторных заболеваний, как правило, обладают более высокой функциональной значимостью и более высокими уровнями экспрессии, чем гены, связанные только с распространенными болезнями. Кроме того, генетические варианты в условно «менделевских» генах являются в большей степени рисковыми для многофакторных болезней, чем варианты в генах, не связанных с менделевскими заболеваниями (Spataro et al., 2017).

Идея реализации мутационного бремени на распространенную патологию не нова. Экспериментальной основой этого феномена стала публикация Майкла Брауна и Джозефа Гольдштейна (Brown, Goldstein, 1986), показавших, что у пациентов с гетерозиготными мутациями в гене рецептора липопротеинов низкой плотности (*LDLR*) наряду с семейной гиперхолестеринемией отмечается коронарный атеросклероз и инфаркт миокарда. В 2013 г. David R. Blair (Blair et al., 2013) сформулировал гипотезу о транзитивности редких менделевских вариантов в патологический «аллельный континуум» в широком диапазоне конечных фенотипических эффектов от моногенных до сложных многофакторных болезней. На сегодняшний день накоплен обширный фактический материал в поддержку этой гипотезы. У носителей мутаций гена *FLG*, связанных с потерей функции филагрина, возрастает риск развития атопического дерматита (Sandilands et al., 2007), бронхиальной астмы в контексте атопического дерматита, в то же время снижается риск астмы без атопического дерматита (Palmer et al., 2006). Это позволяет заключить, что мутации гена *FLG* являются важным фактором риска реализации атопии в целом, но с разными шансами для конкретного фенотипа. Носители мутаций болезни Гоше, преимущественно L444P и N370S в гене глюкоцереброзидазы (*GBA*), подвержены повышенному риску болезни Паркинсона (Sidransky et al., 2009). Гетерозиготные носители мутаций в гене трансмембранного регулятора муковисцидоза (*CFTR*) предрасположены к

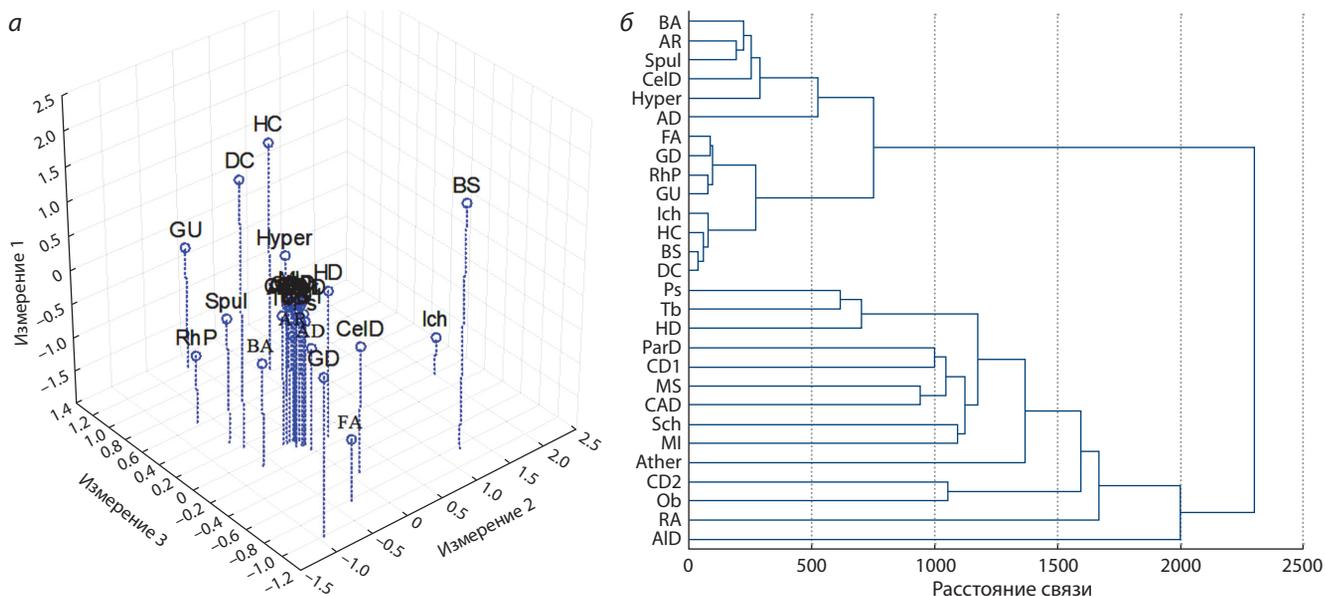


Рис. 3. Моделирование отношений между многофакторными/моногенными болезнями по общности ассоциированных с ними генов, по результатам многомерного шкалирования (а) и иерархического кластерного анализа (б).

AD – экзема (атопический дерматит); AID – болезнь Альцгеймера; AR – аллергический ринит; Ather – атеросклероз; BA – бронхиальная астма аллергическая; BS – синдром Бругада; CAD – ишемическая болезнь сердца; CD1 – сахарный диабет 1-го типа; CD2 – сахарный диабет 2-го типа; CelD – целиакия; DC – дилатационная кардиомиопатия; FA – пищевая аллергия; GD – болезнь Гоше; GU – язвенная болезнь желудка; HC – гипертрофическая кардиомиопатия; HD – болезнь Гентингтона; Hyper – артериальная гипертензия; Ich – икhtiоз; MI – инфаркт миокарда; MS – рассеянный склероз; Ob – ожирение; ParD – болезнь Паркинсона; Ps – псориаз; RA – ревматоидный артрит; RhP – полипозный синусит; Sch – шизофрения; Spul – саркоидоз; Tb – туберкулез.

идиопатическому панкреатиту (Weiss et al., 2005) и хронической обструктивной болезни легких (Divac et al., 2004).

Различные подходы используются для получения знаний об участии генов менделевских болезней в качестве причинных генов многофакторных заболеваний. Например, базируясь на приоритизации данных полногеномных ассоциативных исследований разных форм кардиомиопатий, установлено, что 70 % генов гипертрофической и 56 % генов дилатационной кардиомиопатий связаны с различными менделевскими заболеваниями. Это наводит на мысль, что существующая дихотомическая классификация заболеваний (моногенные и многофакторные) стала неактуальной и требуется переосмысление с учетом новых знаний о генетической структуре подверженности (Назаренко и др., 2022).

Потенциал отдельных мутаций генов оценивается в качестве протективных факторов в отношении онкологических заболеваний. В частности, активация апоптоза и аутофагии мутантным гентинггином (Гомбоева и др., 2020), а также онкотоксичная функция CAG-повторов (Murtmann et al., 2018), экспансия которых является причиной развития болезни Гентингтона, могут предотвращать развитие большинства видов рака у пациентов с этим наследственным заболеванием (Catalá-López et al., 2014). Молекулярный механизм онкопротекции мутации карликовости Ларона (OMIM #262500) (NM_000163.5(GHR):c.594A>G (p.Glu198=)) в гене рецептора гормона роста опосредован влиянием на активность генов, участвующих в контроле клеточного цикла, подвижности, роста и онкогенной трансформации (Werner et al., 2020).

Потеря функции отдельных белков вследствие мутаций (loss-of-function mutations) обеспечивает специфическую

резистентность в отношении некоторых распространенных фенотипов. Защита от сахарного диабета 2-го типа связана с носительством мутации в гене трансмембранного переносчика цинка типа 8 (*SLC30A8*), приводящей к синтезу укороченного белка (Flannick et al., 2014). В результате возникающего дефицита функции гена *SLC30A8* по механизму гаплонедостаточности у носителей мутантных аллелей наблюдается лучшая секреция инсулина из-за повышенной чувствительности к глюкозе и конверсии проинсулина в β -клетках поджелудочной железы. Другой пример относится к нонсенс-мутациям (Y142X, C679X и R46L), которые приводят к снижению холестерина липопротеинов низкой плотности, в гене пропротеиновой конвертазы субтилизин-кексинового типа 9 (*PCSK9*), лежащего в основе семейной гиперхолестеринемии (OMIM #603776) (Cohen et al., 2005). Гетерозиготные носители делеции F508del в гене трансмембранного регуляторного белка муковисцидоза (*CFTR*), являющейся причиной муковисцидоза, более устойчивы к инфекционным заболеваниям – холере, брюшному тифу и туберкулезу, поэтому некоторые авторы связывают высокую распространенность муковисцидоза в современной популяции человека с адаптивным преимуществом носителей мутации (Bosch et al., 2017).

Результаты классификации некоторых многофакторных и менделевских заболеваний, основанные на связанных с ними генах, позволили идентифицировать большую общую генетическую компоненту многофакторных болезней, о чем свидетельствует их ориентированность ближе к центру на рис. 3, а. Моногенные заболевания закономерно дистанцированы от них, за исключением болезни Гентингтона, которая по степени общности генов не только близка

к другим нейродегенеративным заболеваниям, но и имеет молекулярное сходство с инфекционными, аутоиммунными и кардиометаболическими болезнями (см. рис. 3, б). В целом по степени генетической «общности» и кластеризации большинство исследуемых заболеваний отражает общепринятую классификацию заболеваний. Однако подобное моделирование имеет ограничение, поскольку зависит от изученности генов, поэтому стоит ожидать смещение расположения моногенных заболеваний. Заполнив некоторые пробелы в изученности ассоциированных с заболеваниями генов (причем в настоящее время речь идет о стремительно пополняющихся массивах геномной информации), остается приступить к более сложному этапу исследований, заключающемуся в понимании механизмов проявления эффекта мутаций, которые комбинируются определенным образом (Diss, Lehner, 2018), способствуя фенотипическому разнообразию.

Заключение

Последние десятилетия для геномных исследований стали важным этапом развития благодаря возможностям высокопроизводительных технологий и колоссальному количеству полученных данных. Ожидается, что к 2025 г. может быть секвенировано от 100 миллионов до 2 миллиардов человеческих геномов, что намного превышает рост в других динамично развивающихся областях, оперирующих большими данными, включая, например, астрономию, YouTube и Twitter (Stephens et al., 2015). Авторы упомянутой работы сравнивают геномные исследования с «четырёхглавым монстром», основываясь на четырех главных потребностях в геномике на протяжении всего жизненного цикла, получаемых в ходе секвенирования больших данных: сбор, хранение, распространение и анализ. Наибольших усилий из этих четырех потребностей требуют анализ и осмысление полученных результатов, распутывание сложной связи между генетическими вариантами и фенотипами, представляющей собой преимущественно стохастический процесс, с одной стороны ограниченный геномом, с другой – факторами окружающей среды. Соответственно рациональные способы постижения сложных с точки зрения биологии объектов в мире больших данных по-прежнему остаются актуальными.

Накапливающиеся в научной литературе результаты исследования феномена сочетания болезней (коморбидность, синтропия/дистропия) подводят к необходимости и возможности приблизиться к такому видению обобщения, которое обозначил выдающийся Карл Вёзе в своей работе: «...предназначение биологии не в доскональном описании объектов как моментальных снимков, а в философско-эволюционном понимании феномена их существования» (Woese, Goldenfeld, 2009). В этом контексте в нашей статье рассмотрен феномен сочетания болезней в рамках метафоры «герменевтического круга». Важно отметить историческую преемственность научных знаний по данному вопросу, в истоке которых изначально лежало холистическое представление о развитии живых организмов, начиная от жоффруизма, отраженного в принципах коннексии, единства элементарности и целостности (Холлоковский, 1915), до проявления сложного тропизма наследственных факторов (Давиденков, 1947) и принципов

систематизации в медицинской генетике (McKusick, 1968) и, наконец, организации структурно-функциональных генных сетей в рамках современных концепций сетевой биологии и медицины (Barabási et al., 2011; Колчанов и др., 2013).

Необходимо отметить недостаточно исчерпывающий характер существующей терминологии относительно сопутствующих болезней. Например, в отличие от термина «коморбидность», ставшего привычным в медицинской практике, генетический дискурс близости сопутствующих заболеваний наиболее полно истолковывается терминами «синтропия» и «дистропия», отражающими особенности патогенетических связей между болезнями. Патогенетический принцип вовлеченности генов в развитие сопутствующих болезней позволил классифицировать их как синтропные и дистропные гены (Пузырёв, 2015). В этом контексте важна классификация генов на механистической основе на ядерные/коровые (*англ.* core) и периферические гены, чьи омнигенные эффекты на развитие патологического фенотипа осуществляется через транс- и цис-регуляцию (Boyle et al., 2017; Liu et al., 2019). Очевидно, что, наряду с ядерными, периферические гены являются важными объектами для изучения коморбидности МФЗ, поскольку их глобальная активность в конкретных типах клеток определяет клеточную функцию и риск заболевания.

Молекулярная природа сопутствующих заболеваний, которая позволяет им быть связанными вместе во многих, нередко не смертельных и даже полезных сочетаниях, остается сложной для объяснения в силу некоторой «вольности генома», определяемой динамическим и нелинейным характером функционирования системы, регулируемой обратными связями, которые могут нарушаться предсказуемым, но индивидуальным образом. Степень пользы или вреда таких комбинаций болезней условного «адаптивного фенотипа» зависит от компромиссов, которые наиболее очевидны вследствие конкуренции за ограниченные ресурсы организма. Вероятно, уязвимость индивида для одних заболеваний относительно небольшого риска развития других сводится к определению некоторой «цены сложности», основой которой является плейотропное действие генов.

С одной стороны, давно описанный в клинической практике ФСБ представляет самостоятельный интерес для исследований фундаментального характера, становится дополнительным путем выяснения этиологии и патогенеза сложных заболеваний, к изучению которого привлекаются современные методологические и концептуальные подходы. С другой стороны, это важно для практического здравоохранения, поскольку описание феномена сопутствующих болезней имеет решающее значение для расширения интерпретационного горизонта клинициста и выхода за пределы узких, ориентированных на конкретную болезнь терапевтических решений. Расширяя наши знания о молекулярном разнообразии фенома человека, можно стимулировать пересмотр текущих классификаций болезней (Piro, 2012), выделение в таких классификациях подтипов с различным прогнозом для пациента и членов семьи, индивидуальных ответов на лечение (Manolio, 2013).

Список литературы / References

- Брагина Е.Ю., Гончарова И.А., Жалсанова И.Ж., Немеров Е.В., Назаренко М.С., Фрейдин М.Б., Пузырев В.П. Генетическая коморбидность гипертонической болезни и бронхиальной астмы. *Артериальная гипертензия*. 2022;28(1):87-95. DOI 10.18705/1607-419X-2022-28-1-87-95.
- [Bragina E.Yu., Goncharova I.A., Zhalsanova I.Z., Nemerov E.V., Nazarenko M.S., Freidin M.B., Puzyrev V.P. Genetic comorbidity of hypertension and bronchial asthma. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2022;28(1):87-95. DOI 10.18705/1607-419X-2022-28-1-87-95. (in Russian)]
- Верткин А.Л. Коморбидный пациент. М., 2015.
- [Vertkin A.L. Comorbid Patient. Moscow, 2015. (in Russian)]
- Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность. *Клин. медицина*. 2012;90(10):4-11.
- [Vertkin A.L., Rumyantsev M.A., Skotnikov A.S. Comorbidity. *Klinicheskaya Meditsyna = Clinical Medicine*. 2012;90(10):4-11. (in Russian)]
- Виленкин А. Мир многих миров. Физики в поисках параллельных вселенных. М.: Астрель, 2010.
- [Vilenkin A. Many Worlds in One. The Search for Other Universes. Moscow: Astrel Publ., 2010. (in Russian)]
- Вяткин В.Б. Об использовании термина «синтропия» в научных исследованиях. *Науч. обозрение. Реферат. журн.* 2016;3:81-84.
- [Vyatkin V.B. About application of the term "syntropy" in scientific research. *Nauchnoye Obozreniye. Referativnyy Zhurnal = Scientific Review. Abstract Journal*. 2016;3:81-84. (in Russian)]
- Гадамер Г.-Г. О круге понимания. Актуальность прекрасного. М., 1991.
- [Gadamer G.-G. On the Circle of Understanding. The Relevance of Beauty. Moscow, 2010. (in Russian)]
- Голубовский М.Д. Комментарий к «Диалог о систематике». Надежда Манделштам и Любимцев. *Природа*. 2006;6:77-80.
- [Golubovsky M.D. Comment on the Dialogue on Systematics. Nadezhda Mandelstam and Lyubishchev. *Priroda = Nature*. 2006;6:77-80. (in Russian)]
- Гомбоева Д.Е., Брагина Е.Ю., Назаренко М.С., Пузырев В.П. Обратная коморбидность между онкологическими заболеваниями и болезнью Гентингтона: обзор эпидемиологических и биологических доказательств. *Генетика*. 2020;56(3):260-271. DOI 10.31857/S0016675820030054.
- [Gomboeva D.E., Bragina E.Y., Nazarenko M.S., Puzyrev V.P. The inverse comorbidity between oncological diseases and Huntington's disease: review of epidemiological and biological evidence. *Russ. J. Genet.* 2020;56(3):269-279. DOI 10.1134/S1022795420030059.]
- Давиденков С.Н. Эволюционно-генетические проблемы в невропатологии. Л.: ГИДУВ, 1947.
- [Davidenkov S.N. Evolutionary Genetic Problems in Neuropathology. Leningrad: GIDUV Publ., 1947. (in Russian)]
- Джонс К.Л. Наследственные синдромы по Дэвиду Смит. Атлас-справочник. М., 2011.
- [Jones K.L. Hereditary Syndromes According to David Smith. Atlas-reference book. Moscow: Praktika Publ., 2011. (in Russian)]
- Дильман В.М. Старение, климакс, рак. М., 1968.
- [Dilman V.M. Aging, Menopause, Cancer. Moscow, 1968. (in Russian)]
- Казначеев В.П. Современные аспекты адаптации. Новосибирск, 1980.
- [Kaznacheev V.P. Modern Aspects of Adaptation. Novosibirsk, 1980. (in Russian)]
- Колчанов Н.А., Игнатьева Е.В., Подколдная О.А., Лихошвай В.А., Матушкин Ю.Г. Генные сети. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2013;17(4-2):833-850.
- [Kolchanov N.A., Ignatieva E.V., Podkolodnaya O.A., Lihoshvai V.A. Gene networks. *Vavilovskii Zhurnal Genetiki i Selekcii = Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2013;17(4-2):833-850. (in Russian)]
- Крылов А.А. К проблеме сочетаемости заболеваний. *Клин. медицина*. 2000;78(1):56-58.
- [Krylov A.A. To the problem of compatibility of diseases. *Klinicheskaya Meditsyna = Clinical Medicine*. 2000;78(1):56-58. (in Russian)]
- Назаренко М.С., Слепцов А.А., Пузырев В.П. «Менделевский код» в генетической структуре широко распространенных многофакторных заболеваний. *Генетика*. 2022;58(10):1101-1111. DOI 10.31857/S0016675822100058.
- [Nazarenko M.S., Slepcev A.A., Puzyrev V.P. "Mendelian code" in the genetic structure of complex diseases. *Genetics*. 2022;58(10):1101-1111. DOI 10.31857/S0016675822100058. (in Russian)]
- Пузырев В.П. Вольности генома и медицинская патогенетика. *Бюл. сиб. медицины*. 2002;1(2):16-29. DOI 10.20538/1682-0363-2002-2-16-29.
- [Puzyryov V.P. Liberties of genome and medical pathogenetics. *Byulleten Sibirskoy Meditsiny = Bulletin of Siberian Medicine*. 2002;1(2):16-29. DOI 10.20538/1682-0363-2002-2-16-29. (in Russian)]
- Пузырев В.П. Генетические основы коморбидности у человека. *Генетика*. 2015;51(4):491-502. DOI 10.7868/S0016675815040098.
- [Puzyrev V.P. Genetic bases of human comorbidity. *Russ. J. Genet.* 2015;51(4):408-417. DOI 10.1134/S1022795415040092.]
- Серебровский А.С. Некоторые проблемы органической эволюции. М., 1973.
- [Serebrovskiy A.S. Some Problems of Organic Evolution. Moscow, 1973. (in Russian)]
- Фрейдин М.Б., Огородова Л.М., Пузырев В.П. Патогенетика аллергических болезней. Новосибирск, 2015.
- [Freydin M.B., Ogorodova L.M., Puzyrev V.P. Pathogenetics of Allergic Diseases. Novosibirsk, 2015. (in Russian)]
- Холодковский Н.А. Ламаркизм и жоффруизм. *Природа*. 1915;4:533-542.
- [Holodkovsky N.A. Lamarckism and Geofreyism. *Priroda = Nature*. 1915;4:533-542. (in Russian)]
- Azaïs B., Bowis J., Wismar M. Facing the challenge of multimorbidity. *J. Comorb.* 2016;6(1):1-3. DOI 10.15256/joc.2016.6.71.
- Barabási A.L., Gulbahce N., Loscalzo J. Network medicine: a network-based approach to human disease. *Nat. Rev. Genet.* 2011;12(1):56-68. DOI 10.1038/nrg2918.
- Biesecker L.G. Lumping and splitting: molecular biology in the genetics clinic. *Clin. Genet.* 1998;53(1):3-7. DOI 10.1034/j.1399-0004.1998.531530102.x.
- Blair D.R., Lyttle C.S., Mortensen J.M., Bearden C.F., Jensen A.B., Khiabani H., Melamed R., Rabadan R., Bernstam E.V., Brunak S., Jensen L.J., Nicolae D., Shah N.H., Grossman R.L., Cox N.J., White K.P., Rzhetsky A. A nondegenerate code of deleterious variants in Mendelian loci contributes to complex disease risk. *Cell*. 2013;155(1):70-80. DOI 10.1016/j.cell.2013.08.030.
- Bosch L., Bosch B., De Boeck K., Nawrot T., Meyts I., Vanneste D., Le Bourlegat C.A., Croda J., da Silva Filho L.V.R.F. Cystic fibrosis carriership and tuberculosis: hints toward an evolutionary selective advantage based on data from the Brazilian territory. *BMC Infect. Dis.* 2017;17(1):340. DOI 10.1186/s12879-017-2448-z.
- Boyle E.A., Li Y.I., Pritchard J.K. An expanded view of complex traits: from polygenic to omnigenic. *Cell*. 2017;169(7):1177-1186. DOI 10.1016/j.cell.2017.05.038.
- Bragina E.Y., Goncharova I.A., Garaeva A.F., Nemerov E.V., Babovskaya A.A., Karpov A.B., Semenova Y.V., Zhalsanova I.Z., Gomboeva D.E., Saik O.V., Zolotareva O.I., Ivanisenko V.A., Dosenko V.E., Hofstaedt R., Freidin M.B. Molecular relationships between bronchial asthma and hypertension as comorbid diseases. *J. Integr. Bioinform.* 2018;15(4):20180052. DOI 10.1515/jib-2018-0052.
- Branigan G.L., Soto M., Neumayer L., Rodgers K., Brinton R.D. Association between hormone-modulating breast cancer therapies and incidence of neurodegenerative outcomes for women with breast cancer. *JAMA Netw. Open*. 2020;3(3):e201541. DOI 10.1001/jamanetworkopen.2020.1541.
- Brown M.S., Goldstein J.L. A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*. 1986;232(4746):34-47. DOI 10.1126/science.3513311.

- Brunner H.G., van Driel M.A. From syndrome families to functional genomics. *Nat. Rev. Genet.* 2004;5(7):545-551. DOI 10.1038/nrg1383.
- Catalá-López F., Suárez-Pinilla M., Suárez-Pinilla P., Valderas J.M., Gómez-Beneyto M., Martínez S., Balanzá-Martínez V., Climent J., Valencia A., McGrath J., Crespo-Facorro B., Sanchez-Moreno J., Vieta E., Tabarés-Seisdedos R. Inverse and direct cancer comorbidity in people with central nervous system disorders: a meta-analysis of cancer incidence in 577,013 participants of 50 observational studies. *Psychother. Psychosom.* 2014;83(2):89-105. DOI 10.1159/000356498.
- Cohen J., Pertsemlidis A., Kotowski I.K., Graham R., Garcia C.K., Hobbs H.H. Low LDL cholesterol in individuals of African descent resulting from frequent nonsense mutations in *PCSK9*. *Nat. Genet.* 2005;37(2):161-165. DOI 10.1038/ng1509.
- Crespi B.J., Go M.C. Diametrical diseases reflect evolutionary-genetic tradeoffs: evidence from psychiatry, neurology, rheumatology, oncology and immunology. *Evol. Med. Public. Health.* 2015;2015(1):216-253. DOI 10.1093/emph/eov021.
- Diss G., Lehner B. The genetic landscape of a physical interaction. *eLife.* 2018;7:e32472. DOI 10.7554/eLife.32472.
- Divac A., Nikolic A., Mitic-Milicic M., Nagomi-Obradovic L., Petrovic-Stanojevic N., Dopudja-Pantic V., Nadaskic R., Savic A., Radjokovic D. High frequency of the R75Q CFTR variation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J. Cyst. Fibros.* 2004;3(3):189-191. DOI 10.1016/j.jcf.2004.05.049.
- Dong G., Feng J., Sun F., Chen J., Zhao X.M. A global overview of genetically interpretable multimorbidities among common diseases in the UK Biobank. *Genome Med.* 2021;13(1):110. DOI 10.1186/s13073-021-00927-6.
- Dzau V.J., Antman E.M., Black H.R., Hayes D.L., Manson J.E., Plutzky J., Popma J.J., Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes. Part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation.* 2006;114(25):2850-2870. DOI 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.655688.
- Feinstein A.R. The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *J. Chronic Dis.* 1970;23(7):455-468. DOI 10.1016/0021-9681(70)90054-8.
- Ferreira M.A., Matheson M.C., Tang C.S., Granell R., Ang W., Hui J., Kiefer A.K., Duffy D.L., Baltic S., Danoy P., Bui M., Price L., Sly P.D., Eriksson N., Madden P.A., Abramson M.J., Holt P.G., Heath A.C., Hunter M., Musk B., Robertson C.F., Le Souëf P., Montgomery G.W., Henderson A.J., Tung J.Y., Dharmage S.C., Brown M.A., James A., Thompson P.J., Pennell C., Martin N.G., Evans D.M., Hinds D.A., Hopper J.L., Australian Asthma Genetics Consortium Collaborators. Genome-wide association analysis identifies 11 risk variants associated with the asthma with hay fever phenotype. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2014;133(6):1564-1571. DOI 10.1016/j.jaci.2013.10.030.
- Ferreira M.A., Vonk J.M., Baurecht H., Marenholz I., Tian C., Hoffman J.D., Helmer Q., Tillander A., Ullemer V., van Dongen J., ... Jorgensen E., Lee Y.A., Boomsma D.I., Almqvist C., Karlsson R., Koppelman G.H., Paternoster L. Shared genetic origin of asthma, hay fever and eczema elucidates allergic disease biology. *Nat. Genet.* 2017;49(12):1752-1757. DOI 10.1038/ng.3985.
- Flannick J., Thorleifsson G., Beer N.L., Jacobs S.B., Grarup N., Burt N.P., Mahajan A., Fuchsberger C., Atzmon G., Benediktsson R., ... Pedersen O., Go-T2D Consortium, T2D-GENES Consortium, Groop L., Cox D.R., Stefansson K., Altschuler D. Loss-of-function mutations in *SLC30A8* protect against type 2 diabetes. *Nat. Genet.* 2014;46(4):357-363. DOI 10.1038/ng.2915.
- Forés-Martos J., Boullosa C., Rodrigo-Domínguez D., Sánchez-Valle J., Suay-García B., Climent J., Falcó A., Valencia A., Puig-Butillé J.A., Puig S., Tabarés-Seisdedos R. Transcriptomic and genetic associations between Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and cancer. *Cancers (Basel).* 2021;13(12):2990. DOI 10.3390/cancers13122990.
- Goh K.I., Cusick M.E., Valle D., Childs B., Vidal M., Barabási A.L. The human disease network. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007;104(21):8685-8690. DOI 10.1073/pnas.0701361104.
- Guglielmotto M., Manassero G., Vasciaveo V., Venezia M., Tabaton M., Tamagno E. Estrogens inhibit amyloid- β -mediated paired helical filament-like conformation of tau through antioxidant activity and miRNA 218 regulation in hTau mice. *J. Alzheimers Dis.* 2020;77(3):1339-1351. DOI 10.3233/JAD-200707.
- Ibáñez K., Boullosa C., Tabarés-Seisdedos R., Baudot A., Valencia A. Molecular evidence for the inverse comorbidity between central nervous system disorders and cancers detected by transcriptomic meta-analyses. *PLoS Genet.* 2014;10(2):e1004173. DOI 10.1371/journal.pgen.1004173.
- Jia G., Zhong X., Im H.K., Schoettler N., Pividori M., Hogarth D.K., Sperling A.L., White S.R., Naureckas E.T., Lytle C.S., Terao C., Kamatani Y., Akiyama M., Matsuda K., Kubo M., Cox N.J., Ober C., Rzhetsky A., Solway J. Discerning asthma endotypes through comorbidity mapping. *Nat. Commun.* 2022;13(1):6712. DOI 10.1038/s41467-022-33628-8.
- Kathiresan S., Willer C.J., Peloso G.M., Demissie S., Musunuru K., Schadt E.E., Kaplan L., Bennett D., Li Y., Tanaka T., ... Peltonen L., Orho-Melander M., Ordovas J.M., Boehnke M., Abecasis G.R., Mohlke K.L., Cupples L.A. Common variants at 30 loci contribute to polygenic dyslipidemia. *Nat. Genet.* 2009;41(1):56-65. DOI 10.1038/ng.291.
- Kingston A., Robinson L., Booth H., Knapp M., Jagger C., MODEM project. Projections of multi-morbidity in the older population in England to 2035: estimates from the Population Ageing and Care Simulation (PACSim) model. *Age Ageing.* 2018;47(3):374-380. DOI 10.1093/ageing/afx201.
- Lazarevic-Pasti T., Leskovic A., Momic T., Petrovic S., Vasic V. Modulators of acetylcholinesterase activity: from Alzheimer's disease to anti-cancer drugs. *Curr. Med. Chem.* 2017;24(30):3283-3309. DOI 10.2174/0929867324666170705123509.
- Liu X., Li Y.L., Pritchard J.K. Trans effects on gene expression can drive omnigenic inheritance. *Cell.* 2019;177(4):1022-1034.e6. DOI 10.1016/j.cell.2019.04.014.
- Lupski J.R., Belmont J.W., Boerwinkle E., Gibbs R.A. Clan genomics and the complex architecture of human disease. *Cell.* 2011;147(1):32-43. DOI 10.1016/j.cell.2011.09.008.
- Manolio T.A. Bringing genome-wide association findings into clinical use. *Nat. Rev. Genet.* 2013;14(8):549-558. DOI 10.1038/nrg3523.
- Mauro A.A., Ghalambor C.K. Trade-offs, pleiotropy, and shared molecular pathways: a unified view of constraints on adaptation. *Integr. Comp. Biol.* 2020;60(2):332-347. DOI 10.1093/icb/icaa056.
- McKusick V.A. Some principles of medical genetics. In: Bartalos M. (Ed.) *Genetics in Medical Practice*. London: Pitman Medical, 1968;43-54.
- McKusick V.A. On lumpers and splitters, or the nosology of genetic disease. *Perspect. Biol. Med.* 1969;12(2):298-312. DOI 10.1353/pbm.1969.0039.
- Murmann A.E., Gao Q.Q., Putzbach W.E., Patel M., Bartom E.T., Law C.Y., Bridgeman B., Chen S., McMahon K.M., Thaxton C.S., Peter M.E. Small interfering RNAs based on huntingtin trinucleotide repeats are highly toxic to cancer cells. *EMBO Rep.* 2018;19(3):e45336. DOI 10.15252/embr.201745336.
- Navickas R., Petric V.K., Feigl A.B., Seychell M. Multimorbidity: what do we know? What should we do? *J. Comorb.* 2016;6(1):4-11. DOI 10.15256/joc.2016.6.72.
- Opitz J.M., Neri G. Historical perspective on developmental concepts and terminology. *Am. J. Med. Genet. A.* 2013;161A(11):2711-2725. DOI 10.1002/ajmg.a.36244.
- Paigen K., Eppig J.T. A mouse phenome project. *Mamm. Genome.* 2000;11(9):715-717. DOI 10.1007/s003350010152.
- Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A., Zhao Y., Liao H., Lee S.G., Goudie D.R., Sandilands A., Campbell L.E., Smith F.J., O'Regan G.M., Watson R.M., Cecil J.E., Bale S.J., Compton J.G., DiGiovanna J.J., Fleckman P., Lewis-Jones S., Arseculeratne G., Sergeant A., Munro C.S., El Houate B., McElreavey K., Halk-

- jaer L.B., Bisgaard H., Mukhopadhyay S., McLean W.H. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat. Genet.* 2006;38(4):441-446. DOI 10.1038/ng1767.
- Pepe P., Vatrano S., Cannarella R., Calogero A.E., Marchese G., Ravo M., Frassetto F., Pepe L., Pennisi M., Romano C., Ferri R., Salemi M. A study of gene expression by RNA-seq in patients with prostate cancer and in patients with Parkinson disease: an example of inverse comorbidity. *Mol. Biol. Rep.* 2021;48(11):7627-7631. DOI 10.1007/s11033-021-06723-0.
- Pfaundler M., Seht L.V. Über Syntropie von Krankheitszuständen. *Z. Kinder-Heilk.* 1921;30:100-120. DOI 10.1007/BF02222706.
- Piro R.M. Network medicine: linking disorders. *Hum. Genet.* 2012; 131(12):1811-1820. DOI 10.1007/s00439-012-1206-y.
- Puzryev V.P., Makeeva O.A., Freidin M.B. Syntropy, genetic testing and personalized medicine. *Per. Med.* 2010;7(4):399-405. DOI 10.2217/pme.10.35.
- Quick C.R., Conway K.P., Swendsen J., Stapp E.K., Cui L., Merikangas K.R. Comorbidity and coaggregation of major depressive disorder and bipolar disorder and cannabis use disorder in a controlled family study. *JAMA Psychiatry.* 2022;79(7):727-735. DOI 10.1001/jamapsychiatry.2022.1338.
- Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes.* 1988;37(12):1595-1607. DOI 10.2337/diab.37.12.1595.
- Reynolds R.J., Irvin M.R., Bridges S.L., Kim H., Merriman T.R., Arnett D.K., Singh J.A., Sumpter N.A., Lupi A.S., Vazquez A.I. Genetic correlations between traits associated with hyperuricemia, gout, and comorbidities. *Eur. J. Hum. Genet.* 2021;29(9):1438-1445. DOI 10.1038/s41431-021-00830-z.
- Rijken M., Hujala A., van Ginneken E., Melchiorre M.G., Groenewegen P., Schellevis F. Managing multimorbidity: profiles of integrated care approaches targeting people with multiple chronic conditions in Europe. *Health Policy.* 2018;122(1):44-52. DOI 10.1016/j.healthpol.2017.10.002.
- Rubio-Perez C., Guney E., Aguilar D., Piñero J., Garcia-Garcia J., Iadrola B., Sanz F., Fernandez-Fuentes N., Furlong L.I., Oliva B. Genetic and functional characterization of disease associations explains comorbidity. *Sci. Rep.* 2017;7(1):6207. DOI 10.1038/s41598-017-04939-4.
- Ryu I., Ryu M.J., Han J., Kim S.J., Lee M.J., Ju X., Yoo B.H., Lee Y.L., Jang Y., Song I.C., Chung W., Oh E., Heo J.Y., Kweon G.R. L-Deprenyl exerts cytotoxicity towards acute myeloid leukemia through inhibition of mitochondrial respiration. *Oncol. Rep.* 2018;40(6):3869-3878. DOI 10.3892/or.2018.6753.
- Rzhetsky A., Wajngurt D., Park N., Zheng T. Probing genetic overlap among complex human phenotypes. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2007;104(28):11694-11699. DOI 10.1073/pnas.0704820104.
- Sandilands A., Terron-Kwiatkowski A., Hull P.R., O'Regan G.M., Clayton T.H., Watson R.M., Carrick T., Evans A.T., Liao H., Zhao Y., Campbell L.E., Schmuth M., Gruber R., Janecke A.R., Elias P.M., van Steensel M.A., Nagtzaam I., van Geel M., Steijlen P.M., Munro C.S., Bradley D.G., Palmer C.N., Smith F.J., McLean W.H., Irvine A.D. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat. Genet.* 2007;39(5):650-654. DOI 10.1038/ng2020.
- Shadrina A.S., Sharapov S.Z., Shashkova T.I., Tsepilov Y.A. Varicose veins of lower extremities: insights from the first large-scale genetic study. *PLoS Genet.* 2019;15(4):e1008110. DOI 10.1371/journal.pgen.1008110.
- Shnyder N.A., Novitsky M.A., Neznanov N.G., Limankin O.V., Asadullin A.R., Petrov A.V., Dmitrenko D.V., Narodova E.A., Popenko N.V., Nasyrova R.F. Genetic predisposition to schizophrenia and depressive disorder comorbidity. *Genes (Basel).* 2022;13(3):457. DOI 10.3390/genes13030457.
- Sidrasky E., Nalls M.A., Aasly J.O., Aharon-Peretz J., Annesi G., Barbosa E.R., Bar-Shira A., Berg D., Bras J., Brice A., ... Tsuji S., Wittstock M., Wolfsberg T.G., Wu Y.R., Zabetian C.P., Zhao Y., Ziegler S.G. Multicenter analysis of glucocerebrosidase mutations in Parkinson's disease. *N. Engl. J. Med.* 2009; 361(17):1651-1661. DOI 10.1056/NEJMoa0901281.
- Spataro N., Rodríguez J.A., Navarro A., Bosch E. Properties of human disease genes and the role of genes linked to Mendelian disorders in complex disease aetiology. *Hum. Mol. Genet.* 2017;26(3):489-500. DOI 10.1093/hmg/ddw405.
- Stein O., Stein Y. Smooth muscle cells and atherosclerosis. *Curr. Opin. Lipidol.* 1995;6(5):269-274. DOI 10.1097/00041433-199510000-00005.
- Stephens Z.D., Lee S.Y., Faghri F., Campbell R.H., Zhai C., Efron M.J., Iyer R., Schatz M.C., Sinha S., Robinson G.E. Big data: astronomical or genomics? *PLoS Biol.* 2015;13(7):e1002195. DOI 10.1371/journal.pbio.1002195.
- Wagner G.P., Kenney-Hunt J.P., Pavlicev M., Peck J.R., Waxman D., Cheverud J.M. Pleiotropic scaling of gene effects and the 'cost of complexity'. *Nature.* 2008;452(7186):470-472. DOI 10.1038/nature06756.
- Wang M., Tang S., Yang X., Xie X., Luo Y., He S., Li X., Feng X. Identification of key genes and pathways in chronic rhinosinusitis with nasal polyps and asthma comorbidity using bioinformatics approaches. *Front. Immunol.* 2022;13:941547. DOI 10.3389/fimmu.2022.941547.
- Weiss F.U., Simon P., Bogdanova N., Mayerle J., Dworniczak B., Horst J., Lerch M.M. Complete cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene sequencing in patients with idiopathic chronic pancreatitis and controls. *Gut.* 2005;54(10):1456-1460. DOI 10.1136/gut.2005.064808.
- Werner H., Sarfstein R., Nagaraj K., Laron Z. Laron syndrome research paves the way for new insights in oncological investigation. *Cells.* 2020;9(11):2446. DOI 10.3390/cells9112446.
- Woese C.R., Goldenfeld N. How the microbial world saved evolution from the scylla of molecular biology and the charybdis of the modern synthesis. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* 2009;73(1):14-21. DOI 10.1128/MMBR.00002-09.
- Wray N.R., Goddard M.E., Visscher P.M. Prediction of individual genetic risk of complex disease. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 2008;18(3): 257-263. DOI 10.1016/j.gde.2008.07.006.
- Zhao R., Choi B.Y., Lee M.H., Bode A.M., Dong Z. Implications of genetic and epigenetic alterations of *CDKN2A* (p16^{INK4a}) in cancer. *EBioMedicine.* 2016;8:30-39. DOI 10.1016/j.ebiom.2016.04.017.
- Zolotareva O., Saik O.V., Königs C., Bragina E.Y., Goncharova I.A., Freidin M.B., Dosenko V.E., Ivanisenko V.A., Hofestädt R. Comorbidity of asthma and hypertension may be mediated by shared genetic dysregulation and drug side effects. *Sci. Rep.* 2019;9(1):16302. DOI 10.1038/s41598-019-52762-w.

ORCID ID

E.Yu. Bragina orcid.org/0000-0002-1103-3073
V.P. Puzryev orcid.org/0000-0002-2113-4556

Благодарности. Исследование выполнено в рамках государственного задания Министерства науки и высшего образования, № 122020300041-7.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию 17.10.2022. После доработки 25.12.2022. Принята к публикации 26.12.2022.