

УДК 616.9-036.22:577.2

Ю. И. Бажора, д-р мед. наук, проф.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ: ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

Одесский государственный медицинский университет, Одесса, Украина

УДК 616.9-036.22:577.2

Ю. І. Бажора

МОЛЕКУЛЯРНА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ: ЇЇ ЗНАЧЕННЯ В СУЧАСНІЙ МЕДИЦИНІ

Одеський державний медичний університет, Одеса, Україна

У роботі описується процес формування нового наукового напрямку — молекулярної епідеміології. Відображені мета й завдання цієї науки, її значення для розвитку фундаментальних і прикладних досліджень у різних галузях медицини. Наведено приклади, що вказують на роль молекулярної епідеміології у визначенні молекулярних механізмів розвитку інфекційного процесу. Акцентується увага на необхідності ретельного планування передбачуваних молекулярно-епідеміологічних досліджень. Показано помилки, які найчастіше трапляються при ігноруванні методології клінічної епідеміології.

Ключові слова: молекулярна епідеміологія.

UDC 616.9-036.22:577.2

Yu. I. Bazhora

MOLECULAR EPIDEMIOLOGY AND ITS SIGNIFICANCE FOR MODERN MEDICINE

The Odessa State Medical University, Odessa, Ukraine

The paper describes the formation of a new scientific direction — molecular epidemiology. It shows the goals and main tasks of this direction, its significance for the development of fundamental and applied researches in different fields of medicine. The examples that reflect the role of molecular epidemiology in determination of molecular mechanisms of development of infection are represented. The attention is emphasized on necessity of careful planning of prospective molecular and epidemiological researches. The most common mistakes that can arise in the case of methodology ignoring epidemiology clinical are shown.

Key words: molecular epidemiology.

В последние десятилетия в фундаментальные и прикладные направления медицины все больше проникают методы клинической эпидемиологии.

До начала XX ст. эпидемиология была неотъемлемой частью практической медицины. Поскольку в то время инфекционные заболевания занимали ведущее место в заболеваемости и смертности населения, эпидемиология была выделена как самостоятельная наука, изучающая механизмы возникновения и развития эпидемий. Клиническая медицина занималась углубленным изучением вопросов диагностики и лечения болезней. Каждый раз врач решал проблему заболевания у конкретного больного, основываясь на своем личном опыте. Традиционно клиническое обучение студентов базируется на знании анатомии, физиологии, биохимии и других фундаментальных дисциплин. Зная механизмы развития заболевания, врач, обучавшийся на этих принципах, всегда пытается предсказать течение болезни и назначает лечение, то есть он исходит из знаний биологических механизмов развития болезни и не учитывает ряд других важных факторов (генетических, экологических, социальных). Несмотря на

важное значение личного опыта, ни один врач не может предусмотреть и распознать все длительно протекающие, трудноуловимые процессы, например, при хронических заболеваниях.

В 80-е годы XX ст. значительно расширился арсенал специальных, в том числе и лабораторных, методов исследований (порой очень дорогих). Параллельно увеличивалось и число лекарственных средств, часто дублирующих друг друга. Специально проведенные исследования показали, что увеличение количества новых методов обследования больного и назначение значительного числа фармакологических препаратов не приводили к изменению клинических исходов. Удорожание обследования и лечения больного не обязательно дает клинический эффект. Общество стало понимать, что оказание медицинской помощи должно основываться на строго научных исследованиях, проводимых на больших группах больных. Это возможно, как оказалось, проводить с помощью методов, разработанных и с успехом применяемых эпидемиологами [1]. Эпидемиология, изучая вопросы формирования эпидемий инфекционных заболеваний, начала разрабатывать собственные методы исследований, позво-

ляющие описать эпидемические процессы, проанализировать их и разработать эффективные методы практически для целых групп населения (популяций).

Таким образом, две составные части практической медицины (лечебно-диагностическая и профилактическая) объединились на качественно новом уровне и дали начало клинической эпидемиологии (рис. 1). Эта наука позволяет осуществлять прогноз течения заболевания для конкретного больного на основе тщательного изучения клиники данной болезни в больших группах аналогичных больных с применением строгих научных методов исследования этих групп во избежание влияния систематических и случайных ошибок и для принятия врачами правильных решений. Клиническая эпидемиология заложила основы доказательной медицины.

Для последнего десятилетия XX ст. характерно бурное развитие молекулярной биологии. Существенным двигателем ее прогресса была реализация амбициозного проекта по расшифровке генома человека — Human Genome Project (HGP). По ходу этого проекта были разработаны современные молекулярно-генетические технологии, практически возникли новые научные направления (геномика, биоинформатика), а в последующем — протеомика, метаболомика [2]. Следует подчеркнуть, что почти все предложенные молекулярно-генетические методы находили быстрое применение не только в фундаментальных медицинских исследованиях, но и в медицинской практике, как, например, микрочипы для выявления полиморфизма единичных нуклеотидов (SNP). Появилась возможность использовать указанные методы для проведения исследований в больших группах отдельных популяций, основываясь на принципах эпидемиологии и сочетая их с ее классическими методами [3]. В результате такой интеграции возникла молекулярная эпидемиология



Рис. 1. Формирование клинической эпидемиологии

— наука, которая изучает на молекулярном уровне вклад потенциальных генетических и экологических факторов риска в этиологию, распространение и профилактику заболеваний в популяциях людей [4; 5].

Объединение молекулярной биологии и эпидемиологии важно для понимания этиологии социально значимых болезней и развития их молекулярной диагностики. Получаемые ею научные данные оказывают влияние на повышение качества медицинской помощи и развития стратегии здравоохранения.

Молекулярная эпидемиология ставит перед собой следующие основные цели:

— проведение описательных и аналитических эпидемиологических исследований, направленных на оценку сложных взаимодействий в системе «человек — окружающая среда» при развитии той или иной болезни;

— разработка профилактики наследственных и неинфекционных заболеваний на основе оценки внутренних и внешних факторов риска и выявления восприимчивых индивидуумов путем молекулярно-генетического скрининга;

— поиск более эффективных методов профилактики для контроля бактериальных, вирусных инфекций и паразитарных инвазий на основе молекулярно-генетического исследования участников системы «хозяин — патоген».

Следует подчеркнуть, что указанных целей можно достичь при наличии современного биотехнологического оснащения, соответствующего оборудования и реактивов для того, чтобы исследовать потенциальные генетические и экологические факторы риска. Важным вопросом также является подготовка специалистов — молекулярных эпидемиологов. Именно они должны овладеть теорией и практикой молекулярной эпидемиологии, быть способными применять эти знания в эпидемиологии и внедрять их в клиническую практику.

Таким образом, молекулярная эпидемиология, интегрировав методические подходы клинической эпидемиологии, сформировалась как самостоятельная наука, которая существенно отличается по своей сути от родственных научных направлений (рис. 2).

Так, генетическая эпидемиология, возникшая в результате интеграции клинической генетики и эпидемиологии, рассматривает вопросы, связанные с наследственной патологией. В настоящее время количество наследственных заболеваний исчисляется тысячами, но встречаются они относительно редко и составляют примерно 2 % всей патологии человечества, то есть они социально незначимы. Остальные 98 % болезней, которые имеют значительное распространение, а многие из них занимают лидирующее положение по смертности и инвалидизации сотен миллионов людей, остаются за пределами медицинской генетики.

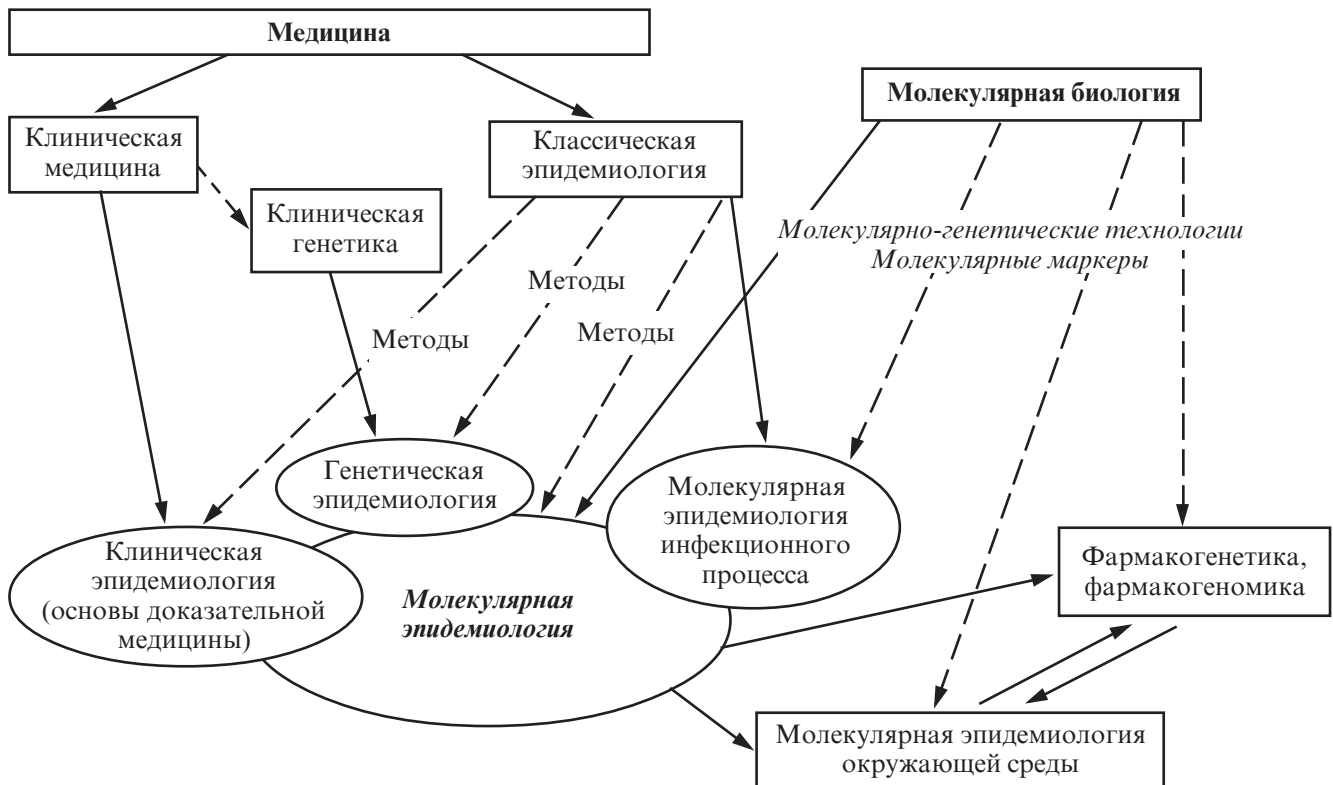


Рис. 2. Молекулярная эпидемиология — одно из связующих звеньев медицины и биологии

Часто под молекулярной эпидемиологией подразумевают современный раздел классической эпидемиологии, изучающий распространение штаммов возбудителей инфекционных заболеваний на определенных территориях и их роль в формировании эпидемических очагов, то есть молекулярную эпидемиологию инфекционного процесса. Доминирующими вопросами при этом остаются: изучение генотипов возбудителя, генетический полиморфизм и эпидемический процесс, роль генотипа патогена в тяжести течения инфекционного заболевания [6; 7]. Нам представляется, что нельзя оставлять в стороне и второго ведущего участника системы «хозяин — патоген» — человека. Новейшие технологии молекулярной эпидемиологии, углубленные знания о структуре генома человека, данные, полученные в процессе реализации международного проекта Нар-Мар, позволили значительно продвинуться в направлении доказательства роли генетической предрасположенности к различным инфекционным заболеваниям.

Сегодня инфекционные заболевания остаются многочисленными и разнообразными. Многочисленны и разнообразны и гены, вовлекаемые в иммунный ответ организма на эти заболевания. По данным литературы, наиболее вероятным кандидатом, обеспечивающим устойчивость или чувствительность к инфекционным заболеваниям, является HLA-локус. Сложность заключается в том,

что наблюдается огромное разнообразие реакций, вызванных воздействием потенциально опасного патогена. Такая дифференциация фенотипических проявлений, в определенной мере, отражает генетическое разнообразие механизмов функционирования системы иммунитета.

В настоящее время не вызывает возражений постулат, утверждающий, что чувствительность к инфекционным заболеваниям, также как и к инфекционным болезням, определяется взаимодействующим комплексом генетических факторов хозяина и окружающей среды. При этом выявлено множество генов, каждый из которых вносит определенный вклад в восприимчивость к инфекциям. В конечном итоге они образуют генетические комплексы (генные сети), работающие как единое целое. Однако известно более 300 первичных иммунодефицитов, которые обусловлены единичными (менделевскими) генами. Некоторые из этих тяжелых иммунодефицитов и иммунодефицитных состояний могут дать важную информацию, касающуюся генетического контроля иммунологических механизмов защиты от инфекционных агентов [8].

С началом исследований в этом направлении полагали, что выявление генетических детерминант, определяющих предрасположенность к инфекциям, позволит быстро разработать адекватные методы профилактики и терапии заболеваний. В большинстве случаев эти надежды не оправда-

лись, что связано и с несовершенной методологией исследований того времени, и с исследованиями преимущественно изолированных генов без учета их взаимодействия с целостным геномом и с факторами окружающей среды. Ко всему, многие из описанных ассоциаций не были в последующем подтверждены [9].

Применение на практике новейших молекулярно-генетических технологий в сочетании с тщательно спланированными эпидемиологическими исследованиями позволили получать более надежные результаты. Важным оказалось разнообразие в построении исследования и методологических подходах для интерпретации данных предыдущих работ (полученных с помощью изучения отдельных семей, близнецовых исследований) и разработки современных и перспективных направлений. Хотя в последнее время в высокоэффективных молекулярных технологиях изучаются, в основном, SNPs, важную информацию дают и другие генетические структуры: микро- и минисателлиты, вставки, делеции, количество копий генов [10]. Например, установлена сильная обратная зависимость между числом копий гена ВИЧ-супрессирующего хемокина (CCL3L1) и восприимчивостью к ВИЧ [11].

Для выявления гена, определяющего восприимчивость человека к тому или иному заболеванию, используют два основных подхода: исследование целостного генома и поиск гена-кандидата.

Преимущество исследования целостного генома заключается в отсутствии предварительных предположений о генах восприимчивости, поэтому возникает возможность выявления новых генов. Обычно обследуются многие семьи, в которых есть изучаемое заболевание [12]. В первую очередь это касается пораженных sibсов и других членов семьи с данной патологией [13]. При этом исследуются сотни маркеров — микросателлитов. Трудность в применении сцепленных исследований заключается в том, что сложно привлечь к обследованию большое число больных sibсов из разных семей с одной и той же инфекцией. Тем не менее, есть удачные примеры сцепленного анализа и сканирования генома (чувствительность к *H. pylori*, лепре и др.), но некоторые из них не воспроизводились в разных популяциях [14], в связи с чем есть опасность принятия ошибочных решений. Поэтому необходимы множественные исследования с применением различных статистических методов. Такой подход позволил, в частности, показать, что многие мультифакториальные заболевания (в том числе инфекционные) проявляют генетическую гетерогенность, определяемую различными генетическими детерминантами в отношении одних и тех же заболеваний в разных этнических группах. Так, мутация в локусе *NOD2/CARD15* имеет существенное значение для чувствительности к ки-

шечным инфекциям в популяциях европейцев и отсутствует в азиатских популяциях при том же фенотипе [15].

В настоящее время все больше совершенствуются методические приемы ассоциированного исследования целостного генома с выявлением SNPs. Они чувствительней и позволяют установить более точные механизмы генетического контроля инфекционного процесса. Предполагается, что работы, которые ведутся в этом направлении (как, например, под эгидой Wellcome Trust Case-Control Consortium), позволят получить генетические маркеры для людей, составляющих группы риска, и разработать более эффективные схемы терапии. В ходе реализации 1-й и 2-й фазы проекта HarMap был разработан концептуально новый подход к использованию новейших технологий в генотипировании с выявлением маркированных SNP-гаплотипов при изучении геномов в различных популяциях [16; 17].

Большая часть молекулярно-эпидемиологических исследований все же посвящена поиску генов-кандидатов. При этом важными условиями методологии таких исследований являются: адекватная плотность маркеров в гене-кандидате для гарантии достаточной чувствительности исследования; подробное и содержательное описание фенотипических признаков; тщательный подбор «случаев» и «контролей»; достаточный объем исследования для статистически репрезентативной выборки [18].

В большинстве исследований по выявлению генов-кандидатов используют метод «случай-контроль». При этом важное значение имеет подбор правильных «контролей» во избежание влияния межэтнических различий, а также достаточное количество пар «случай-контроль». Проведенные расчеты показывают, что число их должно превышать 1500 пар, особенно в случаях малого вклада изучаемого гена в восприимчивость к инфекционному заболеванию.

Следует отметить, что многие гены, отвечающие за формирование иммунного ответа, очень полиморфны или расположены в геноме кластерами, или сочетают эти признаки, что является показателем эволюционного давления или отбора. В данном направлении проведены интересные исследования, и они стимулируют поиск признаков эволюционного отбора. Предполагается, что более эффективно сочетание исследования генома, генов-кандидатов и других методических подходов.

Развитие геномики стимулировало и изучение взаимодействия «ген-ген» в выявлении чувствительности к инфекциям и предрасположенности к другим заболеваниям. Взаимодействие «ген-ген» (по типу эпистаза) описано для ВИЧ-инфекции, при которой аллели HLA класса I ассоциируются с более быстрым прогрессированием в СПИД только в тех случаях, когда данный паци-

ент — носитель специфических рецепторов на НК-клетках [19].

Существенным недостатком более ранних эпидемиологических исследований было то, что в них игнорировался учет взаимодействия «ген-окружающая среда». Такое взаимодействие наглядно продемонстрировано при спонтанных преждевременных родах, спровоцированных воспалением. Полиморфизм гена фактора некроза опухолей α (TNF- α) ассоциируется с увеличением риска преждевременных родов, но этот риск заметно повышается при наличии бактериального вагинита, который сам по себе также повышает такой риск [20].

Достижения молекулярной эпидемиологии во многих случаях находят применение в профилактике и лечении ряда заболеваний. Но, несмотря на увеличение числа достоверных результатов о роли генетических факторов чувствительности к инфекционным заболеваниям, перспективы разработки эффективной их терапии отодвигаются в связи с необходимостью изучения фармакогеномики предлагаемых лекарственных средств. Наглядным примером может служить применение абакавира (ингибитор обратной транскриптазы) в лечении ВИЧ-инфекции. Первоначально его применение ограничивалось гиперчувствительностью пациентов к данному препарату. Молекулярно-генетические исследования главного комплекса гистосовместимости (МНС) для идентификации специфического HLA-гаплотипа, который был ведущим фактором в гиперчувствительности к абакавиру, показали, что при последующем картировании он был ассоциирован с функциональным вариантом пептид-связывающего участка белка-70 теплового шока, локализованного в центральной части МНС [21]. Генотипирование пациентов перед назначением абакавира снимало проблему гиперчувствительности и давало большой экономический эффект [22].

Постоянное снижение чувствительности патогенов к антибиотикам, сложности в лечении ряда тяжелых инфекционных заболеваний требуют разработки принципиально новых вакцин, направленных на профилактику инфекций, и исследований в области фармакогенетики различных лекарственных средств. Эти направления новых исследований должны опираться на данные молекулярной эпидемиологии как патогенов, так и их хозяев.

Несмотря на небольшой срок своего существования, молекулярная эпидемиология способствовала формированию еще одного научного направления — молекулярной эпидемиологии окружающей среды, которая изучает влияние различных факторов окружающей среды на организм человека с использованием молекулярно-генетических технологий. Без сомнения, молекулярная эпидемиология имеет большое значение для развития и особенно практического исполь-

зования фармакогеномики. Последняя накопила колоссальное количество научных данных о генетическом контроле лекарственного метаболизма. Теперь необходимо провести молекулярно-эпидемиологические исследования для формирования базы данных о полиморфизме соответствующих генов в различных популяциях, чтобы перейти к возможности составления индивидуального метаболического паспорта для каждого человека.

К настоящему времени молекулярная эпидемиология, развиваясь в различных направлениях, накопила большое количество информации в отношении социально значимых (распространенных) заболеваний.

Еще в 1999 г. Ф. Коллинз приводил примеры распространенных заболеваний, в отношении которых составление генетического профиля позволило бы разработать эффективные профилактические мероприятия (рак простаты, болезнь Альцгеймера, поражение коронарных артерий, рак ободочной кишки, рак легкого) [23]. Тем не менее, сейчас четкой перспективы такой профилактики пока не существует. Основная проблема заключается в том, что незначительное число распространенных генетических вариантов существенно увеличивает риск возникновения социально значимых болезней. При выявлении того или иного полиморфизма, повышающего риск развития болезни, действия врача сводятся к выработке рекомендаций, направленных на уменьшение влияния внешних факторов (образ жизни), которые потенцируют риск, связанный с изменениями в соответствующем гене. Например, курящий человек с определенным вариантом гена NAT-2 имеет в шесть раз больший риск развития рака легкого по сравнению с другими курильщиками. Но лица с неизменным генотипом, которые много курят, также имеют высокий риск развития рака легкого, поэтому есть мнение, что наиболее эффективной мерой предотвращения рака легкого было бы применение программы борьбы с курением среди населения страны в целом. В то же время результаты генотипирования могут мотивировать изменения в поведении. Люди с генотипом меньшего риска развития рака легкого имеют пониженную мотивацию бросить курение после такого генотипирования [24].

Даже если подтвержденные ассоциации между генетическим полиморфизмом и повышенным риском к заболеванию установлены, то это не влечет за собой немедленной разработки принципиально новой стратегии профилактических мероприятий в отношении этой болезни. Так, например, выявлено, что *MTHFR 677TT*-генотип повышает риск развития поражения коронарных артерий на 20 %, по сравнению с *677CC*-генотипом, и предложено таких людей относить к группе риска [25]. Если этот генотип увеличивает риск

развития коронаросклероза, то он должен повышать уровень гомоцистеина, а последний можно снизить введением фолата. Однако в пределах каждой группы, имеющей полиморфные варианты в данном гене, наблюдаются значительные колебания в содержании гомоцистеина в крови. Это, вероятно, связано с полиморфизмом и других генов (влияние «генной сети»), и различных внешних факторов. Следовательно, генотипирование только одного варианта не позволит выявить чувствительный уровень риска. Более надежный критерий — определение содержания гомоцистеина в крови. Если введение фолата и снижение уровня гомоцистеина в крови действительно уменьшают риск развития сердечно-сосудистых поражений, то предпочтительнее рекомендовать фолат всем лицам с повышенным содержанием гомоцистеина в крови независимо от вариантов их генотипа. Окончательные ответы на поставленные вопросы может дать молекулярная эпидемиология, задача которой заключается в проведении корректных, статистически достоверных исследований в различных популяциях.

«Генная революция» конца XX и начала XXI вв. допустила одну важную ошибку — слишком выраженной была тенденция к преувеличению немедленно ожидаемых практических результатов в клинической медицине. Это повлекло за собой рост скептицизма в научной среде. Тем не менее, появление новейших технологий и оборудования, новые знания в геномике и других областях молекулярной биологии позволили получать более надежные результаты в изучении генов предрасположенности к различным заболеваниям.

Конечно, в изучении генов, вовлеченных в возникновение и развитие сложных заболеваний, есть определенный успех. Сейчас стало очевидным, что в большинстве случаев в процесс вовлекается множество генов, каждый из которых имеет индивидуальный характер действия. Кроме того, значение имеют «ген-ген», «ген-среда» взаимодействия, неоднородность экологических факторов, генетические особенности различных популяций. Все эти трудности, в целом, преодолимы при тесном сотрудничестве ученых и практиков различных специальностей с участием молекулярных эпидемиологов. Работая вместе, они смогут решать проблемы этих молекулярно-генетических исследований, анализа и интерпретации полученных результатов, что значительно приблизит время практического использования новейших биологических открытий.

Молекулярная эпидемиология находится в начале своего развития. Сейчас важно, чтобы в ней органически сочетались новейшие достижения молекулярной биологии, клинической медицины и экологии, тогда молекулярная эпидемиология превзойдет классическую, так как сможет не только описывать ассоциации, но и определять пато-

генез заболеваний, открывая перспективы для принципиально новых мероприятий профилактики и персонализированного лечения.

На этом пути исследователей ожидают определенные трудности и опасность ошибок. Они связаны, в основном, с недооценкой необходимости строгого соблюдения научных принципов классической эпидемиологии. Основные проблемы заключаются в следующем:

— неправильно определен объект исследования в популяции. При оценке таких объектов возникает опасность формулировки неверных выводов в отношении всей популяции. Особенно часто такие ошибки встречаются в молекулярно-эпидемиологических исследованиях при опухолевых заболеваниях;

— составление группы лиц, подверженных молекулярно-генетическим обследованиям. Практически невозможно получить, например, образцы опухолей у всех больных, включенных в эпидемиологическое исследование. Однако необходимо стремиться к этому, чтобы определить отличие изучаемой группы от больших популяций;

— часто исследователи изучают «удобные» гены. Действительно, проще исследовать уже изученный ген, чем определять значимость других генов в патогенезе того или иного заболевания;

— нередко для молекулярно-эпидемиологического анализа используют незначительное число случаев для выявления ассоциаций генов с определенным заболеванием. В то же время, для выяснения роли генетического фактора в патогенезе заболевания необходимо провести как можно больше таких исследований;

— в работе используют не соответствующие поставленным задачам статистические методы, что приводит к формулировке неправильных выводов;

— недостаточный контроль качества данных лабораторных исследований. Образцы, подвергаемые молекулярно-эпидемиологическим исследованиям, должны быть тщательно сопоставлены с результатом клинических и других исследований;

— важным вопросом является объективность в опубликованных результатах молекулярно-эпидемиологических исследований. Трудности возникают в поиске публикаций подтвержденных исследований, что может вводить в заблуждение заинтересованное большинство;

— кажущаяся легкость в проведении эпидемиологических исследований. В то же время, опыт показывает, что игнорирование качественного планирования и проведения исследований соответствующими специалистами приводит к неверным заключениям.

Правильно отмечает М. L. Slattery [18], что молекулярная эпидемиология — это еще и искусство объединить биологическую, клиническую и экологическую информацию. Молекулярные эпи-

демиологи должны хорошо ориентироваться не только в патологии, но и в биологической норме. Для проведения исследований на популяционном уровне им необходимы знания в различных областях биологии и медицины. Целью и результатом искусства эпидемиологии должно стать объяснение патогенеза сложных многофакторных заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Пер. с англ. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 352 с.
2. Запорожан В. Н., Бажора Ю. И. От геномики — к генетической медицине // Интеграт. антропология. — 2007. — № 2 (10). — С. 4-12.
3. Evaluation of genome — wide power of genetic association studies based on empirical data from the HapMap project / Y. Nannya, K. Tanra, M. Kurokawa et al. // Hum. Mol. Genet. — 2007. — Vol. 16. — P. 2494-2505.
4. Khoury M. J., Dorman J. S. The human genome epidemiology network (HuGeNet) // Am. J. Epidemiol. — 1998. — Vol. 148. — P. 1-3.
5. Экогенетический аспект полифакторных заболеваний / В. В. Ляхович, В. А. Вавилин, С. И. Макарова, А. Ю. Гришанова // Вестн. ВОГиС. — 2006. — Т. 10, № 3. — С. 514-519.
6. Тарасевич И. В., Шагинян И. А. Актуальные проблемы молекулярной эпидемиологии и перспективы их решения // Материалы VIII Всерос. съезда эпидемиологов, микробиологов и паразитологов: Сб. статей в 4 т., Т. 1. — М.: ООО «Росинэк». — 2002. — С. 106-107.
7. Hepatitis C virus molecular epidemiology in Uzbekistan / F. Kurbanov, T. Yasuhito, Ra S. Fumina et al. // Med. Virol. — 2003. — Vol. 69. — P. 367-375.
8. From idiopathic infections diseases to novel primary immunodeficiencies / J. L. Casanova, C. Fieschi, J. Bustamante et al. // J. Allergy Clin. Immunol. — 2005. — Vol. 116. — P. 426-430.
9. A comprehensive review of genetic association studies / J. N. Hirschhorn, K. Lohmueller, E. Byrne, K. Hirschhorn // Genet. Med. — 2002. — Vol. 4. — P. 45-61.
10. Crawford D. C., Akey D. T., Nickerson D. A. The patterns of natural variation in human genes // Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. — 2005. — Vol. 6. — P. 287-312.
11. The influence on of CCL3L1 gene — containing segmental duplications on HIV-1/AIDS susceptibility / E. Gonzalez, H. Kulkarni, H. Bolivar et al. // Science. — 2005. — Vol. 307. — P. 1434-1440.
12. Dawn T. M., Barrett J. H. Genetic linkage studies // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 1036-2044.
13. Chromosome 6q25 is linked to susceptibility to leprosy in a Vietnamese population / M. T. Mira, A. Alcais, N. Van Thuc et al. // Nat. Genet. — 2003. — Vol. 33. — P. 412-415.
14. Genomewide linkage analysis identifies polymorphism in the human interferon — gamma receptor affecting Helicobacter pylori infection / T. Thye, G. D. Burchard, M. Nilius et al. // Am. J. Hum. Genet. — 2003. — Vol. 72. — P. 448-453.
15. Russel R. K., Wilson D. C., Satangi J. Unraveling the complex genetics of inflammatory bowel disease // Arch. Dis. Child. — 2004. — Vol. 89. — P. 598-603.
16. On the utility of data from the International HapMap Project for Australian association studies / J. Stankowich, C. J. Cox, R. B. Tan et al. // Hum. Genet. — 2006. — Vol. 119. — P. 220-222.
17. Evaluating HapMap SNP data transferability in a large — scale genotyping project involving 175 cancer — associated genes / J. Ribas, A. Gonzalez-Neira, A. Salas et al. // Hum. Genet. — 2006. — Vol. 118. — P. 669-679.
18. Slattery M. L. The science and art of molecular epidemiology // J. Epidemiol. Commun. Health. — 2002. — Vol. 56. — P. 728-729.
19. Epistatic interaction between KIR3DS1 and HLA-B delays the progression in AIDS / M. P. Martin, X. Gao, J. H. Lee et al. // Nat. Genet. — 2002. — Vol. 31. — P. 429-434.
20. Bacterial vaginosis, the inflammatory response and the risk of preterm birth: a role for genetic epidemiology in the prevention of preterm birth / R. Romero, T. Chaiworapongsa, H. Kuivaniemi et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2004. — Vol. 190. — P. 1509-1519.
21. Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant / A. M. Martin, D. Nolan, S. Gandieri et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2004. — Vol. 101. — P. 4180-4185.
22. Cost-effectiveness analysis of HLA B*5701 genotyping in abacavir hypersensitivity / D. A. Hughes, F. J. Vilar, C. C. Ward et al. // Pharmacogenetics. — 2004. — Vol. 14. — P. 335-342.
23. Collins F. S. Medical and societal consequences of the human genome project // NEJM. — 1999. — Vol. 341. — P. 28-37.
24. Genetic polymorphisms in N-acetyltransferase-2 and microsomal epoxide hydrolase, cumulative cigarette smoking, and lung cancer / W. Zhon, G. Lin, S. W. Thurston et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. — 2002. — Vol. 11. — P. 15-21.
25. MTHFR677C→T polymorphism and risk of coronary heart disease. A meta-analysis / M. Klerk, P. Verhoef, R. Clark et al. // JAMA. — 2002. — Vol. 288. — P. 2023-2031.