



УДК 616. 9-036. 22:577(4770)

Ю. І. Бажора

МОЛЕКУЛЯРНА ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ТА ЇЇ РОЛЬ У СУЧАСНІЙ МЕДИЦИНІ

Одеський державний медичний університет

Протягом останніх 20 років ХХ ст. значно розширився арсенал спеціальних, у тому числі й лабораторних, методів досліджень (складних і високовартісних). Водночас збільшувалася і кількість лікарських засобів, які часто дублюють одне одного. Внаслідок цього відбувалося значне подорожчання обстеження і лікування хворих. Спеціальні дослідження показали, що це не обов'язково приводить до очікуваного клінічного ефекту.

Для лікарської спільноти стало очевидним, що надання медичної допомоги має ґрунтуватися тільки на наукових дослідженнях, проведених на чисельних групах хворих за допомогою методів, які розроблені та з успіхом застосовуються епідеміологами.

Епідеміологія, досліджуючи формування епідемій інфекційних захворювань, розробила власні методи досліджень, що описують епідеміологічні процеси інфекційних захворювань, дозволяють проаналізувати їх та винайти ефективні методи лікування й профілактики [1].

Відбулося об'єднання на якісно новому рівні двох складових частин практичної медицини (лікувально-діагностичної та про-

філактичної), що дало початок новій науці — клінічній епідеміології (рис. 1).

Клінічна епідеміологія дозволяє здійснювати прогноз перебігу захворювання для конкретного хворого на підставі ретельного вивчення клініки даної хвороби у великих групах аналогічних хворих із застосуванням суворо наукових методів дослідження, з метою запобігання систематичним і випадковим помилкам і прийняття лікарями вірних рішень у кожному випадку. Клінічна епідеміологія заклала основи доказової медицини [2].

Кінець ХХ ст. характеризувався бурхливим розвитком молекулярної біології. У її прогресі суттєву роль відіграла реалізація амбіціозного проекту щодо розшифровки геному людини — Human Genome Project (HGP). По-перше, були розроблені сучасні молекулярно-генетичні технології. По-друге, виникли нові наукові напрямки — геноміка, біоінформатика, а в подальшому — транскриптоміка, протеоміка, метаболоміка (рис. 2).

Практично всі молекулярно-генетичні методи набули застосування не лише у фундамен-

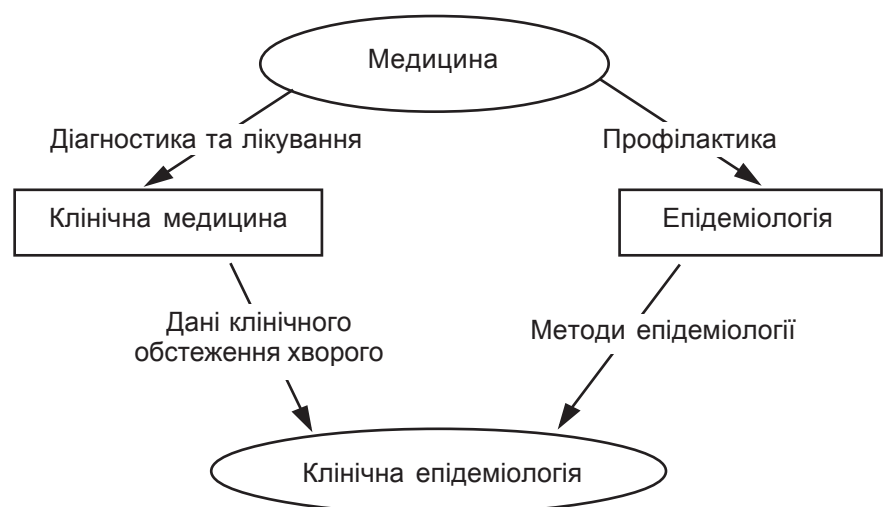


Рис. 1. Формування клінічної епідеміології



Розшифровка геному людини

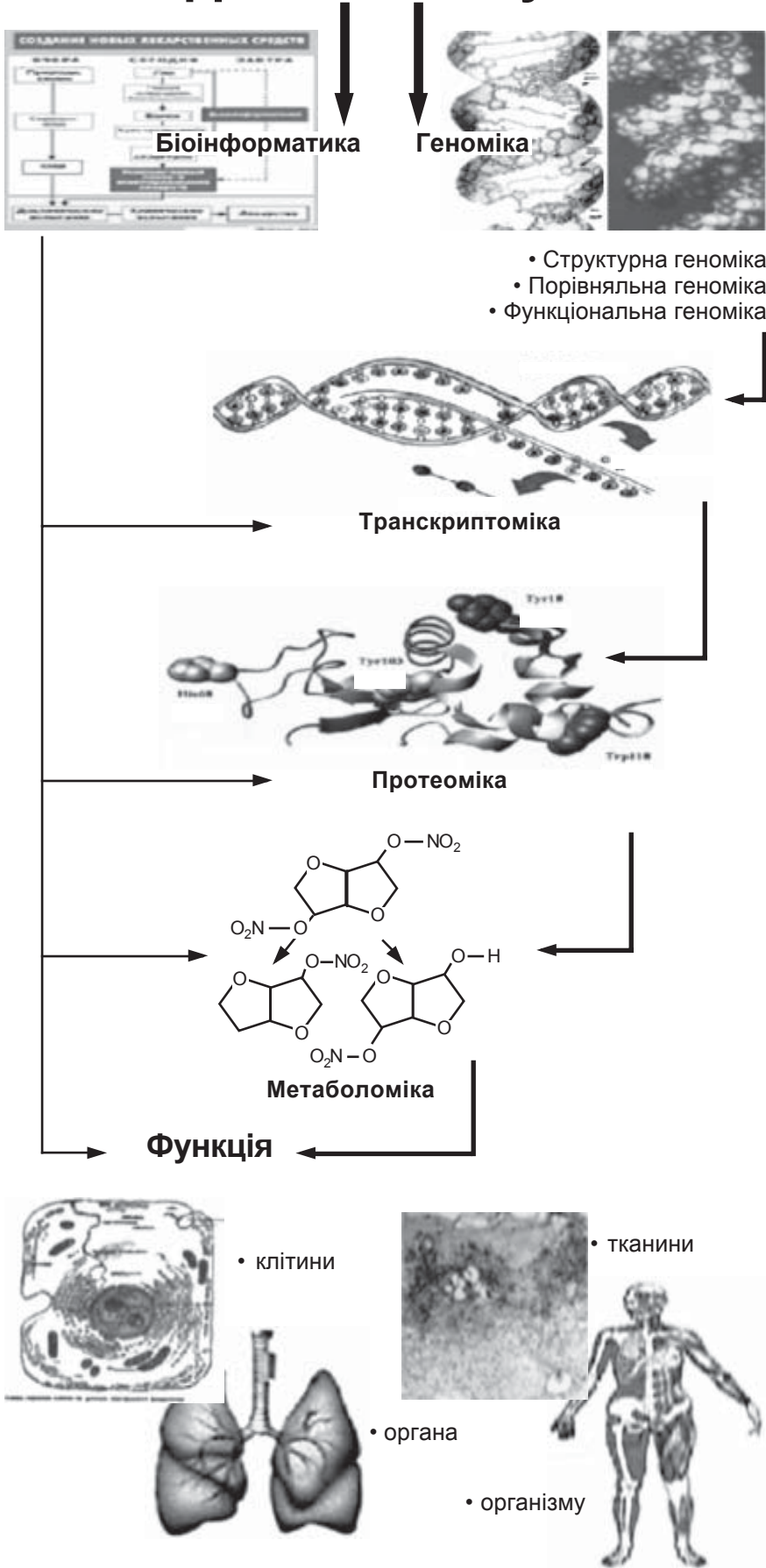


Рис. 2. Розвиток нових наукових напрямків як один із підсумків HGP

тальних медичних дослідженнях, але й в медичній практиці, як, наприклад, мікрочіпи для виявлення поодиноких нуклеотидів (SNP).

Стало можливим використання нових технологій молекулярної біології для обстеження великих груп населення (популяцій), базуючись на принципах епідеміології у поєднанні з її класичними методами.

Як наслідок такої інтеграції виникла нова наука — **молекулярна епідеміологія**. Ця наука вивчає на молекулярному рівні внесок потенціальних генетичних і екологічних факторів ризику в етіологію, розповсюдження та профілактику захворювань у популяціях людей різних регіонів. Основна мета молекулярної епідеміології:

— проведення описових і аналітичних молекулярно-генетичних досліджень, спрямованих на оцінку складних взаємодій у системі «людина — довкілля» в розвитку тієї чи іншої хвороби;

— здійснення профілактики неінфекційних і спадкових захворювань на підставі оцінки внутрішніх і зовнішніх факторів ризику та виявлення здатних до сприйняття індивідумів за допомогою молекулярно-генетичного скринінгу;

— розробка найефективніших методів профілактики для контролю бактеріальних, вірусних інфекцій і паразитарних інвазій на основі молекулярно-генетичних досліджень учасників системи «хазяїн — патоген».

Як досягти вказаної мети? Необхідні сучасне обладнання, біотехнологічне оснащення і реактиви для того, щоб дослідити потенціальні генетичні й екологічні фактори ризику. Важливою є підготовка спеціалістів (молекулярних епідеміологів). Ці фахівці мають володіти теорією та практикою молекулярної епідеміології, бути здатними за-

стосовувати знання і впроваджувати їх у клінічну практику.

Значення молекулярної епідеміології:

— об'єднання молекулярної біології та епідеміології важливе для розуміння етіології соціально значущих хвороб і розвитку їх молекулярної діагностики;

— отримані наукові дані суттєво впливають на підвищення якості медичної допомоги та розвиток стратегії охорони здоров'я;

— молекулярна епідеміологія використовує дані генетики та біомаркери для визначення як прихованої причини (спадкового фактора), так і наслідків її дії, тобто набути ознаки (рис. 3).

У ході реалізації НГР більшість наукових результатів одночасно набували застосування у медицині. Однією із зв'язуючих ланок між молекулярною біологією та медициною (у тому числі практичною охороною здоров'я) стала молекулярна епідеміологія (таблиця).

Свого часу класична епідеміологія винайшла правила боротьби з інфекційними захворюваннями. Завдання молекулярної епідеміології — реалізація досягнень НГР та інших успішних проектів молекулярної біології.

Чимало праць присвячено молекулярно-епідеміологічним дослідженням в онкології [3]. Результати цих досліджень дають інформацію про розподіл генетичного поліморфізму серед населення і показують, яким чином режим харчування і побут пов'язані зі специфічними змінами у пухлині. Ці дослідження дозволили визначити фактори ризику й зрозуміти процес канцерогенезу. Вони надали інформацію про розповсюдження мутацій у пухлинних клітинах серед населення різних регіонів, їх зв'язки зі способом жит-

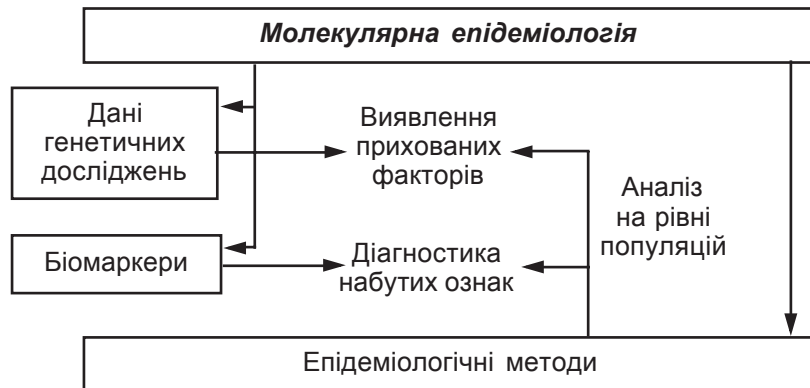


Рис. 3. Методологія молекулярної епідеміології

Таблиця

Молекулярна епідеміологія як ланка зв'язку між молекулярною біологією та практичною охороною здоров'я

Досягнення НГР і проблеми, які виникли за його результатами	Розвиток напрямків молекулярної епідеміології
1. Розшифровка послідовності нуклеотидів у ДНК усіх хромосом і складання генетичних карт	Ідентифікація генетичних маркерів чутливості до різних захворювань
2. Розвиток біотехнологій і біоінформатики	Розробка молекулярних методів, придатних для популяційних досліджень
3. Формування етичних, юридичних і соціальних проблем	Скринінг населення і розробка профілактичних заходів
4. Послідовність нуклеотидів у ДНК хромосом і каріотипування генів інших організмів, включаючи лабораторних тварин і людиноподібних мавп	Розробка моделей захворювань і визначення факторів ризику їх розвитку

тя людей, дією екологічних факторів. На підставі вищевикладеного можлива розробка профілактичних заходів.

Молекулярна епідеміологія, інтегрувавши методичні підходи клінічної епідеміології, сформувалася у самостійну науку, яка за своїм змістом суттєво відрізняється від споріднених наукових напрямків (рис. 4).

Часто під молекулярною епідеміологією розуміють сучасний розділ класичної епідеміології, що вивчає розповсюдження штамів збудників інфекційних захворювань на певних територіях та їх роль у формуванні епідемічних вогнищ, тобто значення молекулярно-епіде-

міологічних особливостей збудника у розвитку інфекційного процесу. При цьому домінуючими питаннями залишаються:

- вивчення генотипів збудників;
- генетичний поліморфізм й епідеміологічний процес;
- роль генотипу патогену у тяжкості інфекційного захворювання.

Поза увагою залишається інший провідний учасник системи «хазяїн — патоген» — людина.

Новітні технології молекулярної біології дозволили поглибити знання про структуру геному людини, зробити значний крок у напрямку доведен-



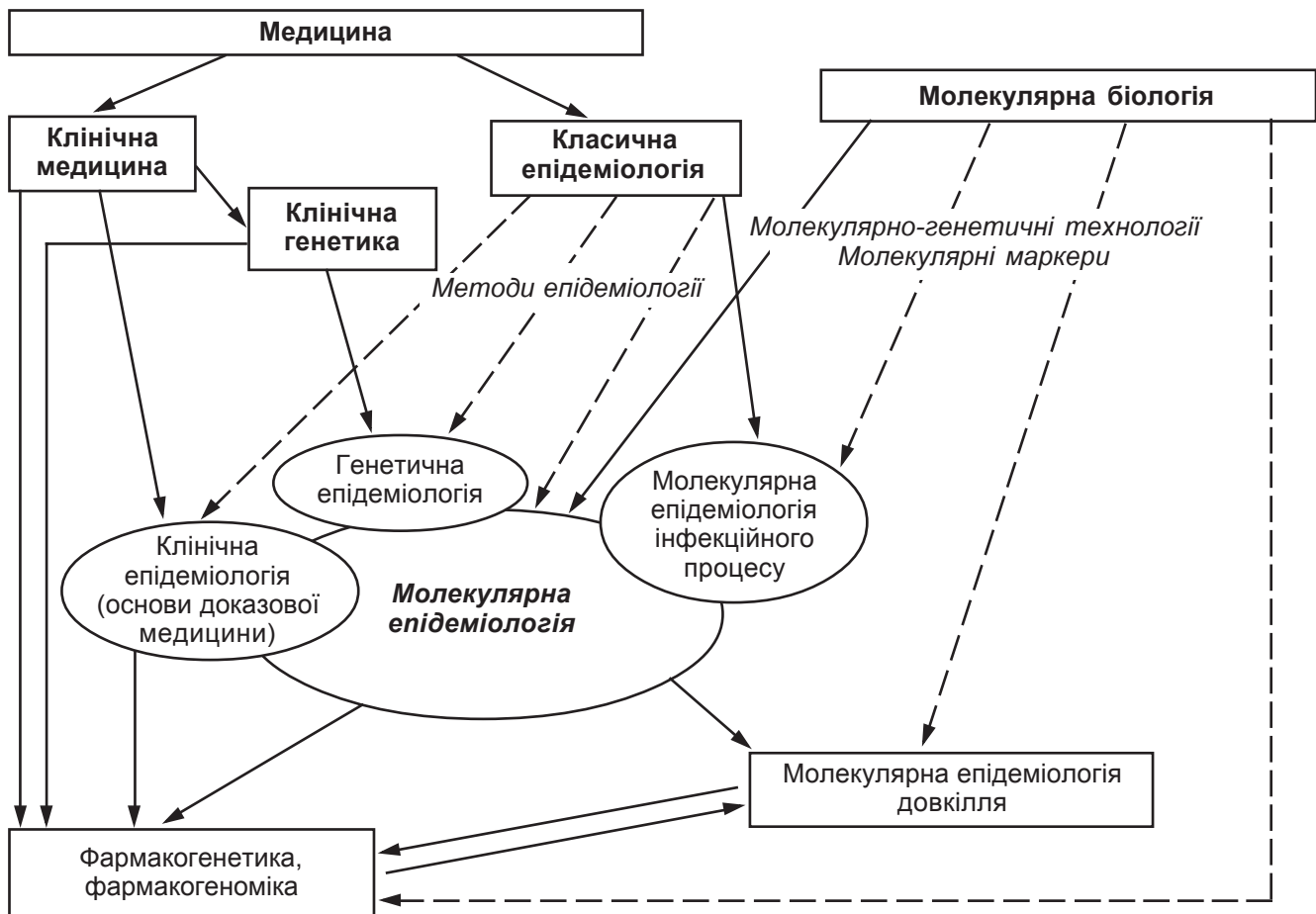


Рис. 4. Зв'язки молекулярної епідеміології зі спорідненими науковими напрямками

ня ролі генетичної схильності до інфекційних захворювань. Сьогодні інфекційні захворювання трапляються дуже часто. Чисельні й різноманітні гени залучаються у відповідь на дію збудників інфекцій. Складність їх вивчення полягає у широкому спектрі реакцій, викликаних потенційним патогеном. Така диференціація фенотипових проявів свідчить про різноманітність генетично детермінованих механізмів функціонування імунної системи.

Сьогодні немає ніякого сумніву у тому, що чутливість до інфекційних і неінфекційних захворювань з великою ймовірністю визначається взаємодіючим комплексом генетичних факторів хазяїна, (патогену) і навколишнього середовища (рис. 5).

Виявлено чималу кількість генів, які визначають чутливість

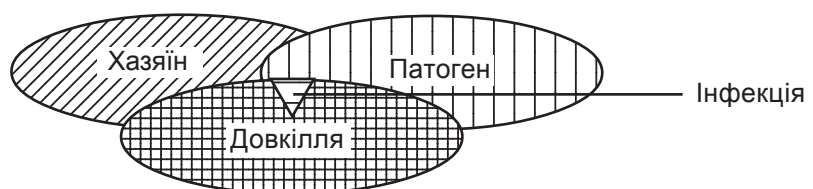


Рис. 5. Взаємодія основних компонентів у системі «хазяїн — патоген»

до інфекцій. Вони формують «генні мережі», які працюють як одне ціле. Проте відомо близько 300 імунодефіцитних станів, зумовлених поодинокими (менделівськими) генами. Деякі з них можуть надати важливу інформацію, що стосується контролю імунологічних механізмів захисту від інфекційних агентів.

На початку досліджень у цьому напрямку вважалося, що після встановлення відповідних генів швидко уможливлується розробка адекватних методів лікування та профілактики ін-

фекційних захворювань. Але ці сподівання не виправдалися з кількох причин, а саме: недосконалої методів дослідження; переважного вивчення ізолюваних генів без урахування їх взаємодії у геномі з іншими генами; не враховувалася взаємодія «ген — довкілля».

Більш надійні результати вдалося отримати у подальших дослідженнях із залученням новітніх молекулярно-генетичних технологій, поєднаних із ретельно спланованими епідеміологічними дослідженнями.

Для виявлення відношення гена щодо чутливості до конкретного патогену використовуються два основних підходи: дослідження цілісного геному; пошук гена-кандидата.

Перевага дослідження цілісного геному полягає у відсутності попередніх припущень щодо генів-кандидатів і можливості виявляти нові гени.

За допомогою такого підходу визначено чутливість до *H. pylori*, збудника лепри тощо, встановлено також значення етнічної належності. Так, мутація в локусі *NOD2/CARD15* відіграє суттєву роль у чутливості до кишкових інфекцій в європейських популяціях і відсутня — в азіатських. Вдосконалюються методи асоційованого дослідження цілісного геному із визначенням SNPs.

Проте переважна частина молекулярно-генетичних досліджень присвячена пошуку генів-кандидатів. При цьому важливими є такі умови методології:

- адекватна щільність маркерів у гені-кандидаті для гарантії достатньої чутливості дослідження;
- докладний і змістовний опис фенотипових ознак;
- ретельний добір «випадків» і «контролів»;
- достатній обсяг досліджень для статистики репрезентативної вибірки.

Найефективнішим є поєднання вищезазначених методичних підходів, що базуються на принципах класичної епідеміології.

Розвиток геноміки стимулював вивчення взаємодії «ген-ген» у геномі людини (хазяїна) у визначенні чутливості до інфекцій і схильності до інших захворювань.

Така взаємодія (за типом епістазу) описана для ВІЛ-інфекції, за якої певні алелі HLA класу I асоціюються зі швидшим прогресуванням у СНІД тільки у ви-

падках, коли пацієнт є носієм специфічних рецепторів на НК-клітинах (рис. 6).

Суттєвою перевагою молекулярно-епідеміологічних досліджень стало вивчення взаємодії «ген-довкілля» [4]. Прикладом такої взаємодії можуть бути спонтанні передчасні пологи, спровоковані запаленням статевих шляхів. Поліморфізм гена *TNF- α* асоціюється зі зростанням ризику передчасних пологів. Проте ризик зростає за наявності бактерійного вагініту, який, власне, сам по собі є таким, що підвищує ризик передчасних пологів (рис. 7).

Не зважаючи на збільшення кількості достовірних результатів досліджень щодо ролі генетичних факторів у чутливості до інфекційних захворювань, розробка ефективної їх терапії залишається у далекій перспективі, тому що потребує вивчення фармакогеноміки новітніх лі-

карських засобів [5]. Так, у багатьох ВІЛ-інфікованих людей при прийомі абакавіру спостерігається розвиток гіперчутливості (ГЧ) до цього лікарського засобу, що потребує його відміни. Встановлено, що причиною ГЧ є поліморфний ген пептид-зв'язувальної ділянки білка-70 теплового шоку. Попереднє генотипування пацієнтів щодо наявності цього варіанта гена скасовує проблему ГЧ і дає значний економічний ефект (рис. 8).

Ще у 1999 р. Ф. Коллінз навів приклади 11 розповсюджених захворювань, відносно яких створення генетичного профілю дозволило б розробити ефективні заходи профілактики: рак простати, легені, товстої кишки; хвороба Альцгеймера; ураження коронарних судин тощо. Втім, сьогодні не існує чіткої перспективи такої профілактики. При виявленні поліморфізму,

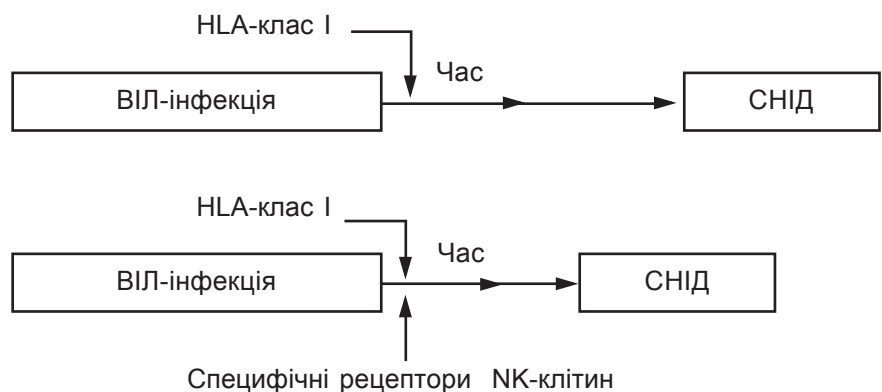


Рис. 6. Вплив «ген-ген»-взаємодії на швидкість розвитку СНІДу

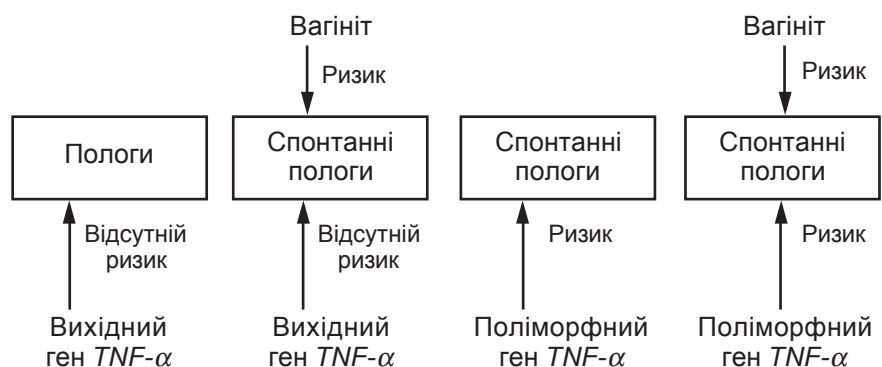


Рис. 7. Роль факторів ризику у розвитку спонтанних пологів



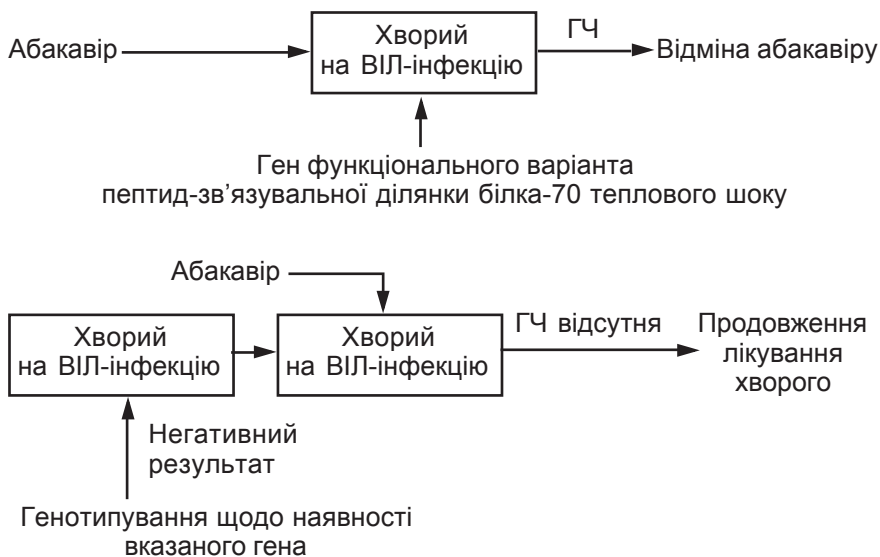


Рис. 8. Значення молекулярної епідеміології для фармакогеніки та практичне використання її досягнень

який підвищує ризик розвитку хвороби, лікарі в основному рекомендують звертати увагу на зменшення впливу зовнішніх факторів (побуту), які потенціюють ризик, пов'язаний зі змінами у відповідному гені (рис. 9).

«Генна революція» кінця ХХ — початку ХХІ ст. припустилася важливої помилки — тенденції до перебільшення негайних очікуваних результатів у клінічній практиці. Це викликало певний скептицизм серед науковців. Однак створення новітніх технологій і обладнання, нові відкриття у геноміці та інших галузях молекулярної біології дозволили дістати надійні результати вивчення генів чутливості. Молекулярні епідеміологи зрозуміли, що у більшості

випадків у будь-який процес залучається багато генів («генні мережі»), кожен з яких виявляє неоднозначний характер дії. Крім того, мають значення взаємодія «ген-ген», «ген-довкілля», неоднорідність екологічних факторів, генетичні особливості етнічних популяцій [6]. Усі ці проблеми можна подолати у тісному співробітництві вчених різних спеціальностей. Як приклад, можна навести цукровий діабет I типу.

Причина захворювання — ураження β-клітин підшлункової залози власної імунної системи. Ураження β-клітин починається у ранньому дитинстві і проявляється при зниженні 95 % клітин. Пубертатний період — пік хвороби: виникають

серйозні симптоми, і пацієнтам необхідні щоденні ін'єкції інсуліну. Частота хвороби поки що невисока, але тенденція до зростання захворюваності відмічається у багатьох країнах. У Фінляндії вже сьогодні зареєстровано 20 випадків на 100 тис. населення. То ж у чому причина хвороби? (рис. 10).

Відомо, що гени чутливості до діабету I типу розташовані у HLA-ділянці хромосоми 6q21. Останніми роками дослідники звернули увагу на гени HLA II класу (HLA-DR, -DQ та -DP), особливо на HLA-DQ. Молекула білка HLA-DQ — гетеродимер, який складається з α-ланцюга (кодується HLA-DQA1 геном) і β-ланцюга (кодується HLA-DQB1 геном). Гетеродимер DQ презентує антиген Т-хелперам і залучає їх в імунну відповідь. За допомогою молекулярного генотипування визначено 8 варіантів алеля HLA-DQA1 та 16 — алеля -DQB1. Відмінності у послідовності нуклеотидів у ДНК впливають на структуру молекул DQ і, відповідно, презентацію антигену. Так, у групі хворих на діабет I типу кодування -DQA1 алелями аргініну в 52-му положенні (-DQA1*R) та кодування -DQB1 алелями будь-якої амінокислоти, крім аспарагінової, у 57-му положенні (-DQB1*ND) трапляється частіше, ніж у контрольній групі. В осіб, які мають два гаплотипи чутливості (-DQA1*R — DQB1*ND алелі) ризик розвитку діабету I типу зростає у 15 разів. Відношення «доза — ефект» зберігається і за наявності одного з гаплотипів чутливості [7].

Розрахунок абсолютного ризику показав 2,5 % розвитку цукрового діабету через 30 років у гомозигот за генами чутливості. На рівні популяції ці особливості гаплотипу сприяють розвитку діабету приблизно у 75 % хворих (відносний

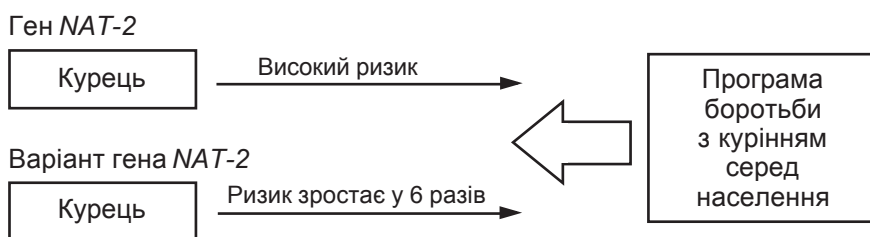


Рис. 9. Профілактичні заходи, спрямовані на зменшення дії факторів ризику довкілля/побуту



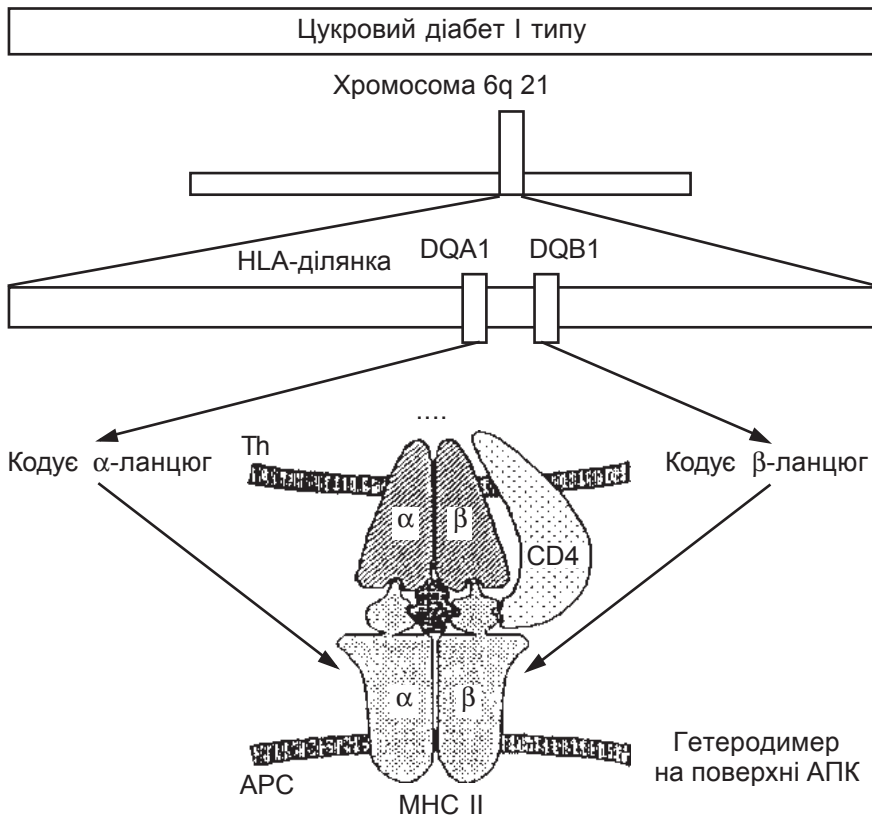


Рис. 10. Молекулярно-генетичні механізми контролю взаємодії клітин імунної системи при упізнаванні «свого» і «чужого»

ризик). Отримані дані дозволяють спеціалістам розробляти стратегію охорони здоров'я, яка спрямована на пошук шляхів запобігання цій хворобі. Об'єднуючою ланкою у цьому питанні є молекулярна епідеміологія.

Кілька років тому було затверджено проект «Епідеміологія геному людини» (HuGENet), який передбачає:

- інтенсивне вивчення prevalence тих чи інших алельних варіантів у різних етнічних групах;

- виявлення ризику захворювання, що базується на результатах обстеження великих груп населення;

- систематизування даних щодо взаємодії «ген-ген», «ген-наколишнє середовище», «ген-захворювання»;

- поширення інформації про генетичні тести.

Отже, молекулярна епідеміологія у своїх дослідженнях ви-

вчає взаємодію «хазяїна» не лише з патогеном (якщо він присутній), але й з факторами навколишнього середовища [8].

Практична охорона здоров'я вже сьогодні має можливість використовувати результати досліджень молекулярної епідеміології:

- встановлювати нові стандарти описової епідеміології, використовувати молекулярні тести, діагностичні критерії, які застосовуються для визначення випадків досліджуваного захворювання у більш однорідних групах;

- знижувати похибки оцінки проявів навколишнього середовища, враховувати значущість субклінічних і різних клінічних ознак захворювання, зменшувати відмінності певного захворювання;

- розкривати ланки специфічного патогенезу завдяки визначенню молекул і генів, що

впливають на ризик виникнення захворювання.

Нині молекулярна епідеміологія перебуває на початку свого розвитку. Важливо, щоб у ній органічно поєднувалися новітні досягнення молекулярної біології, клінічної медицини, екології та принципи класичної епідеміології. Саме завдяки цьому молекулярна епідеміологія зможе не тільки описувати асоціації, але й розкривати патогенез захворювань, створюючи перспективи для принципово нових заходів профілактики й персоналізованого лікування [9].

Видатний епідеміолог М. L. Slattery писав: «Молекулярна епідеміологія — це ще й мистецтво об'єднувати біологічну, клінічну й екологічну інформацію. Молекулярні епідеміологи повинні добре орієнтуватися не тільки у патології, але й у біологічній нормі. Для дослідження на популяційному рівні їм необхідні знання у різних галузях біології і медицини. Метою і наслідком мистецтва епідеміології має стати пояснення патогенезу складних багатфакторних захворювань» [10].

ЛІТЕРАТУРА

1. *Беляков В. Д.* Эпидемиология : учебник / В. Д. Беляков, Р. Х. Яфеев. — М. : Медицина, 1989. — 416 с.

2. *Флетчер Р.* Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер ; пер. с англ. — М. : Медиа Сфера, 1998. — 352 с.

3. *Furberg A. H.* Molecular epidemiology, biomarkers and cancer prevention / A. H. Furberg, C. B. Ambrosone // Trends Mol. Med. — 2001. — Vol. 7. — P. 517-521.

4. *Incomplete overlapping of biological, clinical and environmental information in molecular epidemiological studies: a variety of causes and a cascade consequences* / Porta M., Malats N., Viogie J. et al. // J. Epidemiol. Commun. Health. — 2002. — Vol. 56. — P. 734-738.



5. Кресюн В. И. Фармакогенетические основы взаимодействия организма и лекарств / В. И. Кресюн, Ю. И. Бажора. — О. : Одес. гос. мед. ун-т, 2007. — 164 с.

6. Clayton D. Epidemiological methods for studying genes and environmental factors in complex diseases / D. Clayton, P. M. McKeigue // Lancet. — 2001. — Vol. 358. — P. 1356-1360.

7. Dorman J. S. HLA-DQ locus of the human leucocyte antigen complex and type 1 diabetes mellitus : a HuGE review / J. S. Dorman, C. N. Bunker // Epidemiol. Rev. — 2000. — Vol. 22. — P. 218-227.

8. Houry M. J. The human genome epidemiology network (HuGENet) / M. J. Houry, J. S. Dorman // Am. J. Epidemiol. — 1998. — Vol. 148. — P. 1-3.

9. The epidemiology of overweight and obesity : public health crisis or moral panic? / Campos P., Saguy A., Ernsberger P. et al. // Int. J. Epidemiol. — 2006. — Vol. 35. — P. 55-60.

10. Slattery M. L. The science and art of molecular epidemiology / M. L. Slattery // J. Epidemiol. Commun. Health. — 2002. — Vol. 56. — P. 728-729.

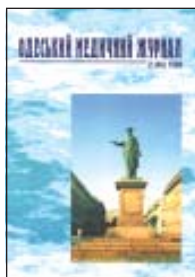
*Передплачуйте
і читайте*

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

У випусках журналу:

- ◆ Теорія і експеримент
- ◆ Клінічна практика
- ◆ Профілактика, реабілітація, валеологія
- ◆ Нові технології
- ◆ Огляди, рецензії, дискусії



Ціна передплати на півріччя (три номери):

- для підприємств та організацій — 60 грн;
- для індивідуальних передплатників — 30 грн.

Передплатні індекси:

- для підприємств та організацій — 48717;
- для індивідуальних передплатників — 48405.

