

ЖУРНАЛ
АКАДЕМІЇ
МЕДИЧНИХ НАУК
УКРАЇНИ

ТОМ 14 **2** 2008



Засновник – Президія АМН України

Головний редактор — акад. О. Ф. Возіанов

Редколегія:

чл.-кор. В.В.Безруков (куратор розділу "Теоретична медицина"), проф. Н. С. Верхратський (заст. головн. редактора), чл.-кор. Ю. І. Губський, чл.-кор. Н. М. Гула, акад. Ю. П. Зозуля (куратор розділу "Клінічна медицина"), акад. Г. В. Книшов, акад. О. В. Коркушко, акад. Ю. І. Кундієв (куратор розділу "Профілактична медицина"), акад. О. М. Лук'янова, акад. Г. Х. Мацука, чл.-кор. В. А. Міхньов, акад. М. П. Павловський, акад. Л. Г. Розенфельд, чл.-кор. А. М. Сердюк, чл.-кор. О. В. Стефанов, акад. І. М. Трахтенберг, чл.-кор. М. Д. Тронько, акад. Ю. І. Фешенко.

Адреса засновника: 254050 Київ-50, вул. Герцена, 12

"ЖУРНАЛ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ" публікує статті проблемного характеру, наукові огляди найважливіших досягнень в основних галузях медичної науки, матеріали сесій АМН України, а також короткі, ще не друковані, повідомлення (що не перешкоджає публікації розширеного варіанта статті в інших періодичних виданнях) про оригінальні дослідження в галузі експериментальної, клінічної і профілактичної медицини, авторами яких є члени НАН, АМН України і академій інших країн. Журнал публікує також повідомлення інших авторів, репрезентовані членами НАН і АМН України, які, таким чином, беруть на себе відповідальність за наукову цінність поданої статті.

Свідоцтво про державну реєстрацію — КВ № 2486, від 24.03.97

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ В ВИДЕ
ПОЛИМЕРНЫХ ПЛЕНОК КАК СРЕДСТВО
ЛЕЧЕНИЯ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ И
ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛИЗИСТОЙ
ОБОЛОЧКИ**

(обзор литературы и собственных исследований)

**И. С. Гриновец, Т. Г. Калынюк, А. В. Маглеваний,
В. С. Гриновец**

Львовский национальный медицинский университет
им. Данилы Галицкого МЗ Украины, 79010 Львов

Приведены данные литературы о лекарственных формах для местного лечения заболеваний слизистой оболочки. Разработка технологии новых пролонгированных лекарственных форм в виде лечебных пленок дает возможность подобрать соответствующее эффективное лечебное средство, которое облегчает проведение курса лечения заболеваний слизистой оболочки разной этиологии, а также ускоряет процессы регенерации тканей. Пролонгированное поступление активнoдействующих веществ из лекарственных пленок через целостную слизистую оболочку намного эффективнее по сравнению с традиционными лечебными средствами. Полимерные формы можно безопасно использовать в комплексе с другими лечебными средствами, что расширяет медикаментозную схему лечения.

**MEDICINAL FORMS OF POLYMERIC FILMS
AS A MEANS FOR TREATMENT OF
PERIODONTAL AND OTHER DISEASES
OF MUCOUS MEMBRANE
(review of literature and own data)**

**I. S. Hrynovets, T. H. Kalyniuk, A. V. Magliovanyj,
V. S. Hrynovets**

Danylo Halytsky Lviv National Medical University Ministry
of Health of Ukraine, 79010 Lviv

Presented are the literature data about medicinal forms for local treatment of diseases of the mucous membrane. Development of the technology of new prolonged medicinal forms in the form of polymeric films enables to select effective medicine, facilitating performance of a course treatment of diseases of mucous membrane of various aetiology and facilitating processes of tissue regeneration. Prolonged release of active ingredients from films through the integral mucous membrane is much more effective, compared to traditional medications. Polymeric forms can be safely used in combination with other medicines, thus expanding the scheme of treatment.

В. Н. Запорожан, Ю. И. Бажора

МОЛЕКУЛЯРНАЯ ЭПИДЕМИОЛОГИЯ — СВЯЗУЮЩЕЕ ЗВЕНО МЕЖДУ ФУНДАМЕНТАЛЬНЫМИ ИССЛЕДОВАНИЯМИ И ПРАКТИЧЕСКИМ ЗДРАВООХРАНЕНИЕМ (обзор литературы и собственных исследований)

Освещены основные цели и задачи исследований в области молекулярной эпидемиологии. Приведена краткая история ее становления, аргументированы отличия этой науки от смежных научных направлений (клинической, генетической эпидемиологии, молекулярной эпидемиологии инфекционного процесса), а также точки их соприкосновения. Подчеркивается важность влияния молекулярной биологии на решение фундаментальных проблем медицины и практических задач здравоохранения.

Ключевые слова: молекулярная эпидемиология, эпидемиология генома человека, эпидемиологические методы, молекулярные маркеры.

Молекулярная эпидемиология — наука, изучающая на молекулярном уровне вклад потенциальных генетических и экологических факторов риска в этиологию распространение и профилактику заболеваний в пределах отдельных семей и популяций в целом. Эта новая отрасль знаний появилась недавно в результате интеграции молекулярной биологии в клиническую традиционную эпидемиологию.

В настоящее время большинство генетических исследований в клинике проводится у отдельных индивидуумов или в ограниченных группах пациентов, но не на больших когортах населения. Однако в большей части эпидеми-

Одесский государственный медицинский университет МЗ Украины, 65082
Одесса

© В. Н. Запорожан — акад. АМН Украины, Ю. И. Бажора — д.м.н., 2008.

ологических исследований, базирующихся на обследовании значительных групп населения, не оцениваются молекулярно-генетические факторы риска.

Объединение усилий молекулярных биологов и эпидемиологов очень важно для лучшего понимания этиологии социально значимых болезней и для развития их молекулярной диагностики. Полученные в результате этого научные данные необходимы для повышения качества практической медицины и развития стратегии здравоохранения.

Основными целями молекулярной эпидемиологии являются следующие:

- проведение описательных и аналитических исследований, направленных на оценку роли сложных взаимодействий в системе "хозяин — окружающая среда" в развитии той или иной болезни;
- разработка методов профилактики для управления бактериальными, паразитарными, вирусными инфекциями на основе молекулярной диагностики;
- профилактика наследственных нарушений и неинфекционных заболеваний на основе оценки внутренних и внешних факторов риска и выявления восприимчивых индивидуумов путем генетического скрининга.

Для достижения указанных целей необходимо наличие современного биотехнологического оснащения и реактивов для исследования потенциальных генетических и экологических факторов риска. Не менее важна подготовка соответствующих специалистов — молекулярных эпидемиологов, которые, владея теорией и практикой молекулярной биологии, способны применять их в эпидемиологии и внедрять в клинические исследования.

В молекулярной эпидемиологии используются генетические биомаркеры для определения скрытых (наследственных) факторов и последствий их действия (приобретенные признаки). Так, в области онкологии опубликовано наибольшее число молекулярно-эпидемиологических исследований с привлечением генетики [19,23]. В этих работах изучались в основном наследственные варианты или полиморфизмы [16,17,25]. Такие генетические варианты, характерные для конкретных индивидуумов, могут сами по себе или в комбинации с внешними факторами (питание, образ жизни, экологическая ситуация) изменять риск возникновения болезни. С самого начала на эти исследования возлагались большие надежды, поскольку ожидалось, что они смогут объяснить часто описываемую в литературе противоречивую связь диеты или образа жизни с развитием заболевания.

Молекулярно-эпидемиологические исследования мутаций в опухолях дали информацию о распределении генетического полиморфизма среди населения и показали, каким образом режим питания и образ жизни связаны со специфическими генетическими изменениями в опухоли [22,27,28,30]. Эти исследования позволяют определять факторы риска и лучше понимать процесс канцерогенеза. Кроме того, молекулярно-эпидемиологические исследования мутаций в клетках опухолей дали информацию о распространении этих специфических изменений среди населения в тех или иных регионах, а также о связи их с образом жизни, действием экологических факторов, на основании чего можно разрабатывать мероприятия по снижению действия факторов риска [10,11,14,24].

Молекулярная эпидемиология — одна из лидирующих наук XXI века. Ее возникновение напрямую связано с реализацией проекта "Геном человека". Она необходима для использования в практической медицине результатов, полученных в области молекулярной биологии. Без тщательно отработанных молекулярно-эпидемиологических исследований, проведенных на больших популяциях, невозможно интерпретировать степень риска возникновения болезни, связанной с определенными генами восприимчивости. Поэтому молекулярная эпидемиология необходима для повышения качества медицинской диагностики, стратегии профилактики, а также обсуждения этических, юридических и социальных проблем, связанных с результатами завершеного проекта "Геном человека" [20,21,26].

В чем состоит суть молекулярной эпидемиологии и чем она отличается от общей эпидемиологии? Эпидемиология как наука имеет две составные части: описательную и аналитическую. Описательная эпидемиология изучает распределение заболеваний в отдельных группах по территории и времени и на основе этого определяет значимость болезни в общей популяции. Аналитическая эпидемиология изучает составные элементы, детерминирующие болезнь. Они включают в себя этиологические факторы (инфекционные агенты), характеристику организма хозяина (гены восприимчивости) и окружающих его факторов (образ жизни), которые оказывают влияние на степень риска. Тем самым аналитическая эпидемиология характеризует факторы риска развития болезни в популяции [3].

В целом, общая эпидемиология занимается поиском, исследованием и анализом проблем здоровья населения и является научным фундаментом здравоохранения. Без эпидемиологии невозможно разрабатывать эффективные меры профилактики возникновения болезни у отдельного человека и среди населения в целом.

Следует подчеркнуть, что молекулярная биология оказала существенное влияние на развитие классической эпидемиологии. Новейшие технологии молекулярной биологии, методы современной генетики, биоинформатики широко используются в настоящее время эпидемиологами для изучения закономерностей возникновения и распространения инфекционных заболеваний в человеческих популяциях. При этом решаются важные фундаментальные и прикладные проблемы: изучение эволюции патогена и факторов, влияющих на этот процесс; механизмы поддержания инфекции в межэпидемический период, появления и распространения эпидемических штаммов; исследование молекулярных механизмов перехода инфекционного процесса из острой формы в хроническую и обратно; выявление молекулярно-генетических факторов, определяющих вирулентность, тропизм, лекарственную устойчивость и другие свойства возбудителей и на основе этого — разработка молекулярно-генетических тестов для их определения [7]. В последние годы публикации, посвященные молекулярно-генетическим исследованиям патогена, стали весьма многочисленными, в ряде журналов появились отдельные рубрики — "Молекулярная эпидемиология". По нашему мнению, это способствует не совсем правильному формированию у научной и практикующей медицинской

общественности понимания молекулярной эпидемиологии как науки. Во всех этих случаях более точным было бы определение "Молекулярная эпидемиология инфекционного процесса".

Так же, как и общая эпидемиология, молекулярная эпидемиология использует ту же постановку исследований (например, "случай-контроль", когортные исследования). Однако для определения распределения заболевания среди населения и идентификации потенциальных этиологических факторов она использует методы молекулярной биологии.

В свое время был учрежден проект "Эпидемиология генома человека" (*HuGENet*) [20]. Одной из основных целей этого проекта было исследование влияния генетического полиморфизма среди населения на его здоровье и заболеваемость. Интенсивно изучаются превалирование аллельных вариантов в различных этнических группах, а также риск заболеваемости, основанный на результатах исследования населения; систематизируются данные о взаимодействии "ген — ген", "ген — окружающая среда", "ген — заболевание"; приводится информация о генетических тестах [2]. Если классическая эпидемиология, исследуя систему "хозяин — патоген", основное внимание обращает на звено "патоген", то молекулярная эпидемиология — на звено "хозяин" и исследует его взаимодействие не только с "патогеном" (если он присутствует), но и с факторами окружающей среды.

Что дает молекулярная эпидемиология для практики?

Во-первых, устанавливает новые стандарты описательной эпидемиологии, используя молекулярные тесты, диагностические критерии, которые применяются для выявления случаев исследуемого заболевания в более однородных группах.

Во-вторых, снижает погрешность оценки влияний окружающей среды, учитывает значимость субклинических и ранних клинических признаков заболевания, уменьшает разнородность трактовок проявлений определенного заболевания.

В-третьих, в отличие от общей эпидемиологии, вскрывает многие звенья специфического патогенеза, определяя молекулы и гены, влияющие на риск развивающегося заболевания. Так, генетические маркеры более надежны, чем тщательно составленная родословная для характеристики восприимчивости конкретного индивидуума.

Таким образом, молекулярная эпидемиология — наука, которая на молекулярном уровне трактует вклад возможных генетических факторов риска и окружающей среды в этиологию заболевания, его распространенность и контроль в отдельных семьях и популяций в целом.

Информация, касающаяся относительного, абсолютного и определенного риска развития болезни, основывается на наличии соответствующих молекулярных маркеров. Ее необходимо использовать для обучения научных работников, врачей практического здравоохранения и всего населения. Без накопления такой информации невозможны дальнейшее развитие молекулярной диагностики и разработка современных эффективных методов профилактики болезней.

Крупным достижением биологии конца XX — начала XXI ст. была реализация и завершение проекта "Геном человека". Важно то, что в ходе его выполнения полученные результаты находили применение в медицине. При этом связующим звеном между биологией и медициной (в том числе и практическом здравоохранении) стала молекулярная эпидемиология. В свое время эпидемиология выработала правила борьбы с инфекционными заболеваниями. Сейчас она призвана работать в направлении реализации достижений и других успешных проектов молекулярной биологии.

**Практическая реализация достижений проекта "Геном человека"
в молекулярной эпидемиологии**

Достижения проекта и проблемы, возникшие на основании его результатов	Развитие направлений молекулярной эпидемиологии
Расшифровка последовательности нуклеотидов ДНК всех хромосом и составление генетических карт.	Идентификация генетических маркеров восприимчивости к различным заболеваниям.
Развитие биотехнологий и биоинформатики.	Разработка молекулярных методов, пригодных для популяционных исследований.
Постановка этических, юридических и социальных проблем.	Скрининг населения и разработка профилактических мероприятий.
Последовательность нуклеотидов ДНК хромосом и картирование генов других организмов, в том числе лабораторных животных и человекообразных обезьян.	Разработка моделей заболеваний и определение факторов риска их развития.

По сравнению с клинической эпидемиологией молекулярная эпидемиология охватывает больший круг вопросов, подлежащих научному исследованию. Клиническая эпидемиология фокусирует свои усилия на конкретном больном через строго научный анализ результатов изучения клинического течения болезни у больших групп больных с аналогичным заболеванием [1,8]. Если молекулярная эпидемиология исследует популяции, то клиническая эпидемиология — больных, а в лучшем случае — группы риска.

Молекулярную эпидемиологию не следует также отождествлять с генетической эпидемиологией, которая направлена на исследование генетических факторов риска в развитии наследственной патологии. Молекулярная эпидемиология сосредотачивается на генах чувствительности (восприимчивости) во взаимосвязи с инфекционными агентами и факторами окружающей среды, используя генетические, иммунологические маркеры, изучая мутации, цитогенетические нарушения, фенотипические проявления и т. д. Она применяет маркеры на всех этапах изучения развития заболевания. Так, для выяснения предрасположенности к тому или иному заболеванию используются генетические и другие молекулярные маркеры, для выявления непосредственной причины болезни — воздействующие агенты (различные провоцирующие факторы и ин-

фекционные агенты, а для эффекта их воздействия — мутации, антитела) и, наконец, для постановки диагноза — специфические маркеры болезни.

Следует подчеркнуть, что методы молекулярной эпидемиологии должны отвечать определенным требованиям:

- быть валидными, воспроизводимыми и стандартизованными;
- подходить для биологических видов, которые исследуются;
- соответствовать социальным и этическим нормам;
- быть скоростными и малозатратными;
- быть высокочувствительными и специфическими.

Для успешного развития молекулярной эпидемиологии требуется сотрудничество специалистов различных областей знаний (клиники, биостатистики, эпидемиологии, генетики человека, экологии и др.).

В 80-е годы прошлого столетия началось развитие еще одного направления эпидемиологических исследований — эпидемиологии окружающей среды, которая использует биологические маркеры с целью изучения токсичности окружающей среды для организма человека. Среди маркеров "восприимчивости", "дозы" и "ответной реакции" есть и молекулярные маркеры, применяемые в эпидемиологии в зависимости от конкретных задач исследований. При этом необходимо сотрудничество, во-первых, между исследователями, разрабатывающими и предлагающими новые методы, и эпидемиологами для того, чтобы соразмерить возможности предлагаемых тестов с потребностями практики; во-вторых — между клиницистами, патологоанатомами и эпидемиологами для полноценного изучения клинического и биологического материала, собранного при проведении когортных исследований [18].

В качестве примера можно привести молекулярно-эпидемиологическое исследование сахарного диабета I типа. Известно, что это заболевание является результатом поражения β -клеток поджелудочной железы, продуцирующих инсулин. Пик болезни приходится на пубертатный период, когда у больных возникают серьезные симптомы болезни и они нуждаются в ежедневных инъекциях инсулина.

Известно, что гены восприимчивости диабета 1 типа находятся в *HLA*-области хромосомы 6q21. В последние годы пристальное внимание исследователей было обращено на гены II класса (*HLA-DR*, *-DQ* и *-DP*), особенно на *HLA-DQ*. Молекула белка *HLA-DQ* — гетеродимер, состоящий из α -цепи (кодируется геном *HLA-DQA1*) и β -цепи (кодируется геном *HLA-DQB1*). *HLA-DQ*-гетеродимер презентует антиген *T*-хелперам и вовлекает их в иммунный ответ. С помощью *HLA-DQ*-молекулярного типирования выявлено 8 вариантов аллеля *HLA-DQA1* и 16 — аллеля *HLA-DQB1*. Отличия в последовательности нуклеотидов в ДНК сказываются на структуре молекул *HLA-DQ* и, соответственно, презентации антигена. Так, в группе больных диабетом 1 типа кодирование *HLA-DQA1* аллелями аргинина в 52-м положении (*HLA-DQA1* R*) и кодирование *HLA-DQB1* аллелями любой аминокислоты, кроме аспарагиновой кислоты в 57-м положении (*HLA-DQB1* ND*), встречается чаще, чем в контрольной группе. У индивидуумов, несущих два гаплотипа чувствительности (аллели

HLA-DQA1 R* и *HLA-DQB1* ND*), риск развития диабета 1 типа возрастает в 15 раз. Закономерность "доза — эффект" сохраняется и при наличии одного из гаплотипов чувствительности [12].

Расчетный абсолютный риск развития диабета через 30 лет у гомозигот по генам восприимчивости составил 2,5 %. На уровне популяции эти особенности гаплотипа способствуют развитию диабета примерно у 75 % больных в данном регионе. Таким образом, вычисление абсолютного и относительного риска на основе выявленных молекулярных маркеров дает важную информацию. Так, данные, касающиеся абсолютного риска развития болезни, важны для развития стратегии здравоохранения, направленной на поиск путей предотвращения этой болезни. Для этого необходимы сведения об общей эпидемиологии болезни в конкретной популяции, особенно ее распространенности. Объединение описательных и аналитических эпидемиологических исследований является основой профилактики и лечения. На этом конкретном примере демонстрируется необходимость участия различных специалистов, которых объединила молекулярная эпидемиология, в решении важной проблемы практического здравоохранения — профилактики и лечения диабета 1 типа.

Практическое значение имеет, например, эпидемиологическое исследование избыточной массы тела и ожирения с привлечением данных молекулярной биологии. В странах, где миллионы людей имеют избыточную массу тела, такие работы проводятся, но пока однозначных результатов нет [9].

Еще одно социально значимое направление в системе профилактики заболеваний и повышения качества жизни — эпидемиология старения [15]. Это научное направление появилось во второй половине XX века. Многочисленные исследования позволили заключить, что состояние здоровья людей старшего возраста является результатом совокупного действия факторов риска, биологических изменений в организме, связанных со старением, прогрессирующего развития (доклинических и клинических) признаков заболеваний, а также взаимодействия статуса старого организма с развитием клиники острого заболевания, в том числе инфекционного. Важным выводом стало то, что большая часть болезней и даже нетрудоспособность, которые казались неизбежными при старении, фактически являются потенциально поддающимся изменениями, а профилактика может существенно изменить статус здоровья, с которым живут люди старшего поколения и сделать жизнь более качественной.

Большой вклад в развитие эпидемиологии старения внесла молекулярная эпидемиология. Роль генетических особенностей в возрастных заболеваниях наглядно продемонстрирована идентификацией генотипа аполипопротеина *E* как главного фактора риска возникновения болезни Альцгеймера у людей в возрасте старше 60 лет [13]. Люди, у которых выявляется аполипопротеин *E*, имеют большую вероятность развития болезни Альцгеймера и более раннее ее начало (риск развития заболевания у них составляет 30 %). Эти результаты могут быть моделью для изучения этиологии других возвратных заболеваний, а также исследования взаимодействия "ген — среда" у лиц пожилого возраста.

Молекулярная эпидемиология — молодая наука, находящаяся в тесном контакте с другими родственными научными направлениями (генетическая эпидемиология, клиническая эпидемиология и др.), но уже оказывает ощутимое влияние как на фундаментальные исследования, так и практическое здравоохранение. При этом важным представляется научный подход к применению эпидемиологических методов в молекулярно-биологических исследованиях на уровне популяций [27]. В настоящее время акцент исследований смещается от изучения отдельного гена (кандидата, отвечающего за восприимчивость к определенному фактору среды) к исследованию взаимодействий "ген — ген", то есть изучению генных сетей, отвечающих за какой-либо метаболический путь [6,29], так как известно, что на первой фазе процесса метаболизма ксенобиотиков могут образоваться реактанты, обладающие большей активностью (канцерогенностью), чем исходной продукт [5]. В состав генных сетей могут входить сотни и тысячи генов [4], что подчеркивает сложность описания закономерностей взаимодействия в системе "ген — окружающая среда".

Актуальной остается данная проблема и для нашей страны [3]. У нас пока такие научные разработки ведутся разрозненно, и Академия медицинских наук могла бы взять на себя роль координатора развития молекулярной эпидемиологии в Украине.

Литература

1. *Беляков В. Д., Яфаев Р. Х.* Эпидемиология. — М.: Медицина, 1989. — 416 с.
2. *Запорожан В. М., Пишак В. П., Пересунько О. П.* Спадковий чинник в етіопатогенезі раку жіночих репродуктивних органів (клініко-генеалогічна, генетико-математична оцінка та прогнозування) // Журн. АМН України. — 2004. — **10**, № 3. — С. 171–185.
3. *Запорожан В. М., Дубиніна В. Г., Вербицька Т. Г. та ін.* Молекулярно-генетичні аспекти прогнозування та ранньої діагностики пухлинної патології ендометрія (огляд літератури та власних досліджень) // Журн. АМН України. — 2007. — **13**, № 2. — С. 259–273.
4. *Колчанов Н. А., Ананько Е. А., Колпаков Ф. А. и др.* Генные сети // Мол. биол. — 2000. — **34**, № 4. — С. 533–544.
5. *Кресюн В. Й., Бажора Ю. И.* Фармакогенетические основы взаимодействия организма и лекарств. — Одесса: Одесский медуниверситет, 2007. — 164 с.
6. *Ляхович В. В., Вавилин В. А., Макарова С. И., Гришанова А. Ю.* Экогенетический аспект полифакторных заболеваний // Вестн. Вавиловского об-ва генетиков и селекционеров. — 2006. — **10**, № 3. — С. 514–519.
7. *Тарасевич И. В., Шагинян И. А.* Актуальные проблемы молекулярной эпидемиологии и перспективы их решения // Мат-лы VIII Всерос. съезда эпидемиологов и паразитологов: Сб. статей в 4 томах. — М.: ООО "Росинэкс", 2002. — Т. 1. — С. 106–107.
8. *Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.* Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины: Пер. с англ. — М.: Медиа Сфера, 1998. — 352 с.
9. *Campos P., Saguy A., Ernsberger P. et al.* The epidemiology of overweight and obesity : public health crisis or moral panic? // Int. J. Epidemiol. — 2006. — **35**. — P. 55–60.
10. *Clayton D., McKeigue P. M.* Epidemiological methods for studying genes and environmental factors in complex diseases // Lancet. — 2001. — **358**. — P. 1356–1360.
11. *Coughlin S. S., Hall I. J.* Glutathione S-transferase polymorphisms and risk of ovarian cancer: a HuGE review // Genet. Med. — 2002. — **4**. — P. 250–257.
12. *Dorman J. S., Bunker C. N.* HLA-DQ locus of the human leukocyte antigen complex and type 1 diabetes mellitus: a HuGE review // Epidemiol. Rev. — 2000. — **22**. — P. 218–227.

13. *Farrer L. A., Cupples A., Haines L. et al.* Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: a meta-analysis // *JAMA*. — 1997. — **278**. — P. 1349–1356.
14. *Flood A., Velie E. M., Chatterjee N. et al.* Fruit and vegetable intakes and the risk of colorectal cancer in the Breast Cancer Detection Demonstration Project follow-up cohort // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2002. — **75**. — P. 937–943.
15. *Fried L. P.* Epidemiology of aging // *Epidemiol. Rev.* — 2000. — **22**. — P. 95–106.
16. *Fryer A. A., Jones P. W.* Interactions between detoxifying enzyme polymorphisms and susceptibility to cancer // *Metabolic polymorphisms and susceptibility to cancer*. — Lyon (France): IARC Sci. Publ., 1999. — Vol. 148. — P. 303–322.
17. *Furberg A. H., Ambrosone C. B.* Molecular epidemiology, biomarkers, and cancer prevention // *Trends Mol. Med.* — 2001. — **7**. — P. 517–521.
18. *Gann P. H., Davis D. L., Perera F.* Biological markers in environmental epidemiology: constraints and opportunities // *Methods for Assessing Exposure of Human and Non-Human Biota* / Eds: R. G. Tardiff, B. Goldstein. — N.-York: J. Wiley & Sons Ltd., 1991. — P. 283–301.
19. *Geisler S. A., Olshan A. F.* GSTM1, GSTT1, and risk of squamous cell carcinoma of the head and neck: mini-HuGE review // *Am. J. Epidemiol.* — 2001. — **154**. — P. 95–105.
20. *Houry M. J., Dorman J. S.* The human genome epidemiology network (HuGENet) // *Am. J. Epidemiol.* — 1998. — **151**. — P. 1–3.
21. *Little J., Khory M. J., Bradley L. et al.* The human genome project is complete. Do we develop a handle for the pomp? // *Am. J. Epidemiol.* — 2003. — **157**. — P. 667–673.
22. *Mitchell R. J., Farrington S. M., Dunlor M. G. et al.* Mismatch repair genes hMLH1 and hMSH2 and colorectal cancer: a HuGE review // *Am. J. Epidemiol.* — 2002. — **156**. — P. 885–902.
23. *Porta M., Malats N., Viogie J. et al.* Incomplete overlapping of biological, clinical and environmental information in molecular epidemiological studies: a variety of causes and a cascade consequences // *J. Epidemiol. Commun. Health.* — 2002. — **56**. — P. 734–738.
24. *Robien K., Ulrich C. M.* 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase polymorphisms and leukemia risk: a HuGE mini review // *Am. J. Epidemiol.* — 2003. — **157**. — P. 571–582.
25. *Rothman N., Wacholder S., Caporaso E. et al.* The use of common genetic polymorphisms to enhance the epidemiologic study of environmental carcinogens // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2001. — **1471**. — P. 1–10.
26. *Slattery M. L.* The science and art of molecular epidemiology // *J. Epidemiol. Commun. Health.* — 2002. — **56**. — P. 728–729.
27. *Slattery M. L., Anderson K., Curtin K. et al.* Associations between dietary intake and microsatellite instability in colon tumors // *Int. J. Cancer.* — 2001. — **93**. — P. 601–607.
28. *Slattery M. L., Curtin K., Ma K. et al.* Associations between dietary intake and Ki-ras mutations in colon tumors: a population-based study // *Cancer Res.* — 2000. — **60**. — P. 6935–6941.
29. *Strohman R.* Maneuvering in the complex path from genotype to phenotype // *Science.* — 2002. — **296**. — P. 701–703.
30. *Wacholder S., Rothman N., Caporaso N.* Counterpoint: bias from population stratification is not a major threat to the validity of conclusions from epidemiological studies of common polymorphisms and cancer // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Rev.* — 2002. — **11**. — P. 513–520.