



УДК 616.9-036.22:577.2

В. М. Запорожан, В. Й. Кресюн, Ю. І. Бажора, Ю. М. Ворохта,  
М. М. Чеснокова, В. Г. Марічереда, Н. А. Левицька

## СУЧАСНИЙ СТАН І ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ МОЛЕКУЛЯРНОЇ ЕПІДЕМІОЛОГІЇ

Одеський державний медичний університет

В останні роки значно зріс інтерес науковців до проблем профілактики, моніторингу і прогнозування захворювань із використанням молекулярно-генетичних технологій. Це дало поштовх до розвитку молекулярної епідеміології, нового розділу медичної науки, що дозволяє на молекулярному рівні вивчити внесок потенціальних генетичних та екологічних чинників ризику в етіологію і розповсюдження захворювань у межах окремих родин та популяцій у цілому і розробляти на підставі таких досліджень науково обґрунтовані профілактичні заходи [1–3].

Наразі більшість генетичних досліджень у клініці виконується в окремих осіб або в обмежених групах пацієнтів, але не у великих групах населення [1]. Водночас, більшість епідеміологічних досліджень, які ґрунтуються на обстеженні великих груп населення, не стосується оцінки молекулярно-генетичних чинників ризику [4]. Об'єднання зусиль молекулярних біологів і епідеміологів є важливим для кращого розуміння етіології соціально значущих хвороб і розвитку їх молекулярної діагностики. Отримані внаслідок цього наукові дані необхідні для підвищення якості практичної медицини та розвитку стратегії охорони здоров'я.

Основними завданнями молекулярної епідеміології є [1]:

— виконання описових й аналітичних досліджень, спря-

мованих на оцінку складних взаємодій у системі «хазяїн — навколишнє середовище» в розвитку тієї чи іншої хвороби;

— розробка методів профілактики для управління бактеріальними вірусними інфекціями та паразитарними інвазіями на основі молекулярної діагностики;

— профілактика спадкових порушень і неінфекційних захворювань шляхом оцінки внутрішніх і зовнішніх чинників ризику для виявлення чутливості індивідів при генетичному скринінгу.

Для досягнення цієї мети необхідно мати достатній рівень матеріально-технічного забезпечення, перш за все біотехнологічного обладнання, призначеного для вивчення потенційних генетичних і екологічних чинників ризику. Не менш важлива і підготовка відповідних спеціалістів — молекулярних епідеміологів, котрі володіють теорією та практикою молекулярної біології і здатні застосовувати ці знання в епідеміології, втілювати їх у клінічну практику.

**Метою** нашої роботи є оцінка сучасних тенденцій і перспектив розвитку молекулярної епідеміології.

### Матеріали та методи дослідження

Бібліометричне і бібліографічне дослідження проведено за матеріалами публікацій у провідних фахових журналах, присвячених проблемам моле-

кулярної епідеміології, спеціалізованих електронних баз даних (PubMed, HINARI, OMIM, MedRefSNP), каталогами дисертацій та депонованих рукописів. Глибина пошуку прийнята у 10 років. Оцінка статей проводилася шляхом контент-аналізу із подальшим групуванням якісних даних за рівнем пертинентності [5].

### Результати дослідження та їх обговорення

Найбільша кількість опублікованих наукових праць присвячена молекулярно-епідеміологічним дослідженням у галузі онкології. У наявних публікаціях описуються в основному спадкові варіанти або поліморфізми [6–10]. Такі поліморфізми, характерні для конкретних індивідів, можуть самі або в комбінації із зовнішніми чинниками (харчування, уклад життя, екологічна ситуація тощо) змінити ризик виникнення хвороби. Молекулярно-епідеміологічні дослідження мутацій у пухлинах надали інформацію про розповсюдження генетичного поліморфізму серед населення і показали, яким чином середовищні чинники ризику пов'язані зі специфічними генетичними змінами в пухлинах [6; 7]. Ці дослідження дозволяють визначити чинники ризику і краще розуміти процес канцерогенезу. Крім того, молекулярно-епідеміологічні дослідження мутацій у клітинах пухлин надали інформацію про розпо-



всюдження цих специфічних змін серед населення в різних регіонах, а також їх зв'язок з укладом життя, дією екологічних чинників, на основі чого можна розробляти заходи, спрямовані на зниження дії чинників ризику [7–10].

Останніми роками набули значного розповсюдження наукові публікації, присвячені молекулярно-генетичним дослідженням інфекційних агентів. У низці часописів з проблем інфектології та епідеміології інфекційних хвороб з'явилися окремі рубрики — «молекулярна епідеміологія» [11–13]. На нашу думку, це сприяє не зовсім правильному формуванню поняття про молекулярну епідеміологію як науку в науковій та практикуючій медичній спільноті. У всіх зазначених вище випадках більш точним було б визначення «молекулярна епідеміологія інфекційного процесу».

Інтенсивно вивчається розповсюдження тих чи інших алельних варіантів у різних етнічних групах; ризик захворювань, який ґрунтується на результатах обстеження населення; систематизуються дані про взаємодію «ген-ген», «ген-довкілля», «ген-хвороба»; надається інформація про генетичні тести [14].

Загалом класична епідеміологія, вивчаючи систему «хазяїн-патоген», наголошує на ланці «патоген», а молекулярна епідеміологія — на ланці «хазяїн» і, спираючись на неї, вивчає його взаємодію не тільки з «патогеном», якщо він присутній, але й з чинниками довкілля.

Що дає молекулярна епідеміологія для медичної практики? По-перше, вона упроваджує нові стандарти описової епідеміології, використовуючи молекулярні тести, діагностичні критерії, які застосовуються для виявлення випадків досліджуваної хвороби в більш-менш однорідних групах. По-друге, вона знижує похибку оцінки проявів довкілля, враховує значущість субклінічних і ранніх клінічних ознак хвороби, зменшує різномірність захворювання. По-третє, на відміну від за-

гальної епідеміології, розкриває багато ланок специфічного патогенезу, визначаючи молекули та гени, що впливають на ризик розвитку захворювання. Генетичні маркери більш надійні, ніж ретельно складений родовід для характеристики чутливості конкретного індивіда.

Таким чином, молекулярна епідеміологія — наука, яка на молекулярному рівні трактує вплив можливих генетичних чинників ризику та довкілля на етіологію, розподіл і контроль над захворюванням в окремих родинах популяції в цілому. При цьому, на відміну від клінічної епідеміології, молекулярна епідеміологія фокусує свої зусилля на конкретному хворому через виключно науковий аналіз результатів вивчення клінічного перебігу хвороби у великих групах хворих з аналогічним захворюванням [1; 3]. Якщо молекулярна епідеміологія досліджує популяції, то клінічна епідеміологія — хворих, а в крайньому випадку — групи ризику.

Молекулярну епідеміологію не слід також ототожнювати з генетичною епідеміологією. Остання спрямована на вивчення генетичних чинників ризику в розвитку спадкової патології. Молекулярна епідеміологія зосереджується на генах чутливості у взаємозв'язку з інфекційними агентами та чинниками довкілля, використовуючи генетичні, імунологічні маркери, вивчаючи мутації, цитогенетичні порушення, фенотипові прояви тощо. Вона застосовує маркери на всіх етапах вивчення розвитку захворювання. Так, для з'ясування схильності до того чи іншого захворювання використовують генетичні та інші молекулярні маркери, для виявлення безпосередньої причини хвороби — діючих агентів (різні провокуючі чинники та інфекційні патогени, а для ефекту їхньої дії — мутації, антитіла) і, нарешті, специфічні маркери хвороби — для встановлення діагнозу.

Відповідно до сучасних стандартів, методи молекулярної епідеміології повинні відповідати певним вимогам, зокрема бути валідними, відтворени-

ми та стандартизованими; відповідати соціальним та етичним нормам; бути швидкісними й мало затратними, високочутливими і специфічними.

Для успішного розвитку молекулярної епідеміології необхідне співробітництво фахівців із різних галузей знань (клініки, біостатистики, епідеміології, генетики людини, медичної екології тощо).

Ще один соціально значущий напрям у системі профілактики захворювань і підвищення якості життя — епідеміологія старіння [15]. Цей науковий напрям з'явився у другій половині ХХ ст. Численні дослідження дозволили зробити висновок, що стан здоров'я людей старшого віку є результатом сукупної дії чинників ризику, біологічних змін в організмі, пов'язаних зі старінням, прогресуючого розвитку (доклінічних і клінічних) ознак хвороб; взаємодії статусу старого організму з розвитком гострого захворювання, в тому числі інфекційного. Важливим висновком стало те, що більшість хвороб, і навіть непрацездатність, котрі здавалося б неминучі при старінні, фактично потенційно піддаються змінам на краще, а профілактика може суттєво поліпшити статус здоров'я, з яким живуть люди старшого покоління, зробити життя більш якісним. Значний внесок у розвиток епідеміології старіння зробила молекулярна епідеміологія. Роль генетичних особливостей у вікових хворобах наочно показана при ідентифікації генотипу аполіпропротеїну Е як головного чинника ризику для хвороби Альцгеймера у людей віком більше 60 років [15; 16]. Люди, у яких знаходять аполіпропротеїн Е, мають більшу ймовірність розвитку хвороби Альцгеймера та більш ранній її початок (ризик розвитку хвороби у них сягає 30 %). Ці результати можна використовувати як модель для вивчення етіології інших вікових захворювань, а також дослідження взаємодії «ген-довкілля» в осіб похилого віку.

Молекулярна епідеміологія — молода наука, яка має тісний



взаємозв'язок з іншими спорідненими науковими напрямками, проте вона помітно впливає як на фундаментальні дослідження, так і на практику охорони здоров'я. При цьому важливо дотримуватися наукового підходу щодо застосування епідеміологічних методів у молекулярно-біологічних дослідженнях на рівні популяцій [1; 2]. Наразі акцент досліджень зміщується від вивчення окремого гена-кандидата, який відповідає за чутливість стосовно певного чинника довкілля, до

вивчення взаємодій «ген-ген», тобто генних мереж, що відповідають за певний шлях метаболізму [1], оскільки відомо, що в процесі метаболізму ксенобіотиків наприкінці фази I можуть утворюватися реактанти, які мають значно більшу активність (канцерогенність), ніж вихідна речовина [4]. Генні мережі можуть містити сотні й тисячі генів [3], що підкреслює складність опису закономірностей взаємодії у системі «ген-довкілля».

Для проведення молекулярно-епідеміологічних досліджень,

аналізу отриманих результатів і формування відповідних рекомендацій лікарям необхідна діюча інфраструктура. Більшість розвинутих країн пройшли етап її формування. В узагальненому вигляді вона побудована таким чином (рис. 1). На першому етапі відпрацьовується взаємодія між клініками та спеціалізованими молекулярно-генетичними лабораторіями. У цих лабораторіях виконують відповідні дослідження, результати яких вносять до бази даних геномних сиквенсів. Закла-

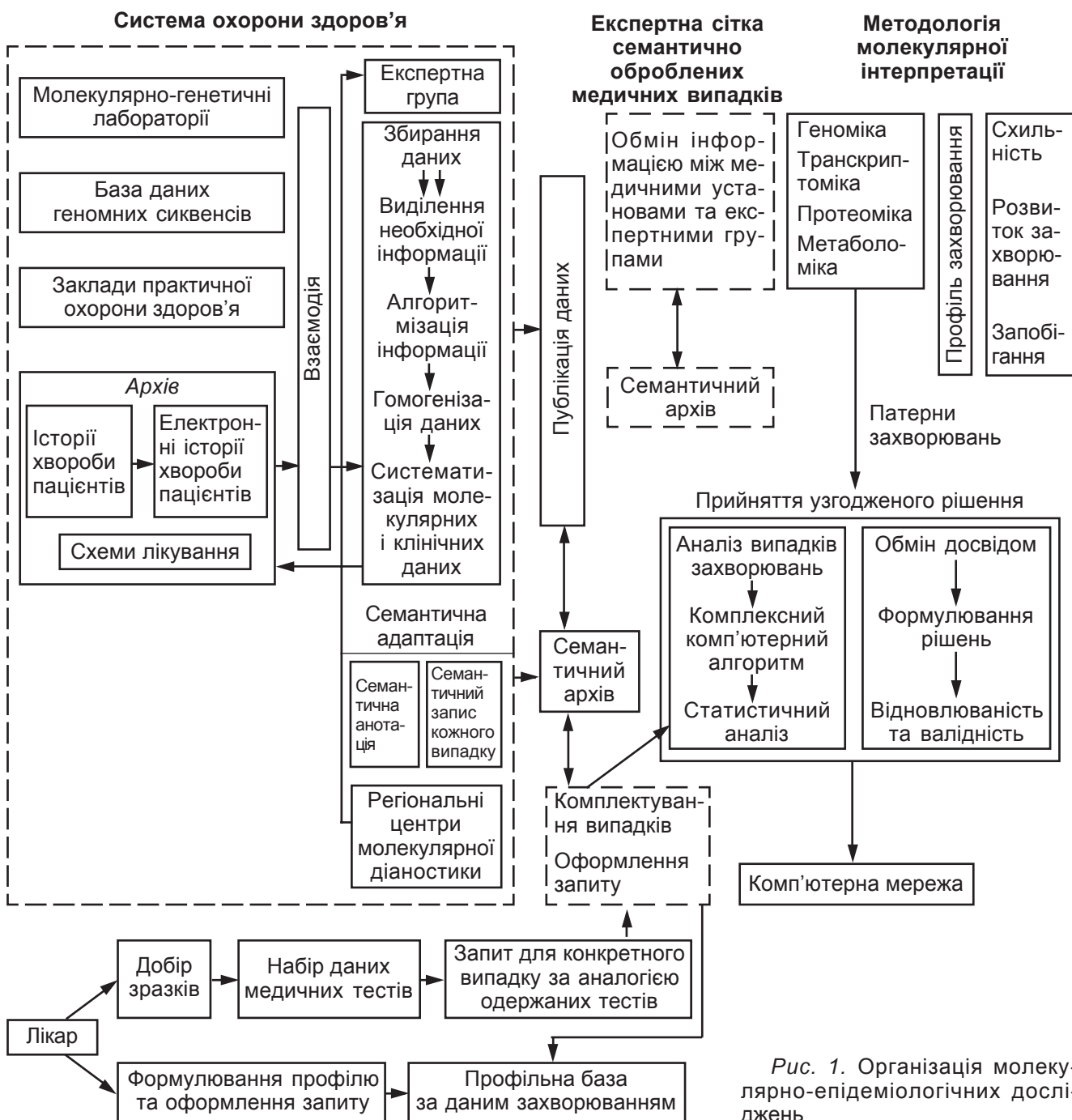


Рис. 1. Організація молекулярно-епідеміологічних досліджень



ди охорони здоров'я формують електронні історії хвороб і схеми лікування при різних захворюваннях.

Зазначені структури взаємодіють з експертною групою, яка збирає необхідні для молекулярно-епідеміологічних досліджень показники, виділяє корисну інформацію, піддає її гомогенізації й алгоритмізації. Отримані внаслідок проведеної роботи результати схематизуються й архівуються.

Експертна група разом із співробітниками медичних закладів і молекулярно-генетичних лабораторій публікують результати досліджень і здійснюють її семантичну адаптацію.

Семантично опрацьовані випадки захворювань направляють в експертну мережу, де відбуваються обмін подібною інформацією, перевірка результатів досліджень і формується база даних генної онтології, а також семантичне поповнення баз даних.

Використовуючи постійно поповнювані бази даних про випадки захворювань і відповідні гени, молекулярні епідеміологи разом з іншими зацікавленими спеціалістами встановлюють молекулярний профіль схильності до певної хвороби й особливостей її перебігу. На підставі цього вони приймають узгоджене рішення про формування молекулярно-клінічного патерна хвороби. У цьому науковому центрі здійснюється обмін досвідом, аналізується відтворення і валідність біомаркерів, приймаються відповідні рішення та рекомендації щодо профілактичних заходів.

Створення зазначених структур та їх діяльність, зрештою, необхідні для роботи лікарів на місцях. Для цього створюються й удосконалюються портативні прилади, які значно спрощують і полегшують тестування пацієнта за місцем проживання, а також дають змогу діагностувати та ідентифікувати схильність до різних захворювань на підставі молекулярних

технологій. Лікар, який працює у своїй медичній установі, направляє результати молекулярного тестування та інформацію з історії хвороби до центру семантичного архівування історій хвороб свого регіону (країни). Там вони опрацьовуються, вносяться до бази даних, а експертна група приймає рішення про рекомендації щодо виконання профілактичних заходів.

Для виконання подібних масштабних молекулярно-епідеміологічних досліджень в Україні необхідно розробити і реалізувати державну Програму, спрямовану на молекулярно-генетичний моніторинг найбільш поширених захворювань у країні, створення банку відповідної інформації та розробку заходів комплексної профілактики тієї чи іншої хвороби.

Спираючись на досвід інших країн і враховуючи чинну медичну інфраструктуру в Україні, мережу наукових установ і навчальних медичних закладів, Програму можна реалізувати поетапно, розв'язуючи такі завдання.

#### *Перший етап*

1. Створити регіональні спеціалізовані лабораторії для молекулярного тестування.
2. Розробити систему створення електронних історій хвороб.
3. Створити регіональні експертні групи з молекулярної епідеміології для збирання й обробки результатів молекулярно-генетичних і клінічних досліджень, алгоритмізації інформації.
4. Створити координаційну експертну групу з молекулярної епідеміології при МОЗ України з участю АМН України та інших міністерств.

#### *Другий етап*

1. Створити національний Реєстр генетичного поліморфізму генів схильності до соціально значущих захворювань.
2. Розробити алгоритми предиктивного молекулярного мо-

ніторингу та комплексної профілактики захворювань у людей з генетичною схильністю до них. Затвердити відповідні нормативні документи.

3. Розробити і впровадити в практику охорони здоров'я генетичні паспорти.

Безумовно, для реалізації цієї Програми необхідні фінансові витрати для закупівлі сучасного обладнання, реактивів, створення комп'ютерних програм. У разі виконання Програми слід очікувати важливі практичні результати. Перш за все, це створення національного реєстру генетичного ризику та впровадження системи генетичного паспорта у практичну медицину, що дозволить розробляти індивідуальні програми подовження життя та його якості не тільки в осіб певних груп генетичного ризику, але й населення у цілому. Безумовно, більш ефективним буде використання фінансових ресурсів у системі охорони здоров'я.

Молекулярно-епідеміологічні дослідження в Україні виконуються, але вони не носять системного характеру і мають, як правило, наукове спрямування. Вони, у кращому разі, накопичуються у вузькопрофільних НДІ НАНУ й АМНУ і не знаходять подальшого розповсюдження, перевірки та не використовуються для розробки комплексних профілактичних заходів на рівні окремих індивідів і популяцій у цілому. Координаційна рада, яка буде створена в разі затвердження Програми, повинна проаналізувати напрацьовані українськими дослідниками наукові результати і використовувати їх як підґрунтя для подальшої роботи. Як один із можливих варіантів може бути така структура, яка могла б виконувати Програму (рис. 2).

Корисним також буде використання комп'ютерної програми EpiInfo. Це продукт, що розповсюджується ВООЗ безкоштовно і який дозволяє систематизувати епідеміологічну ін-



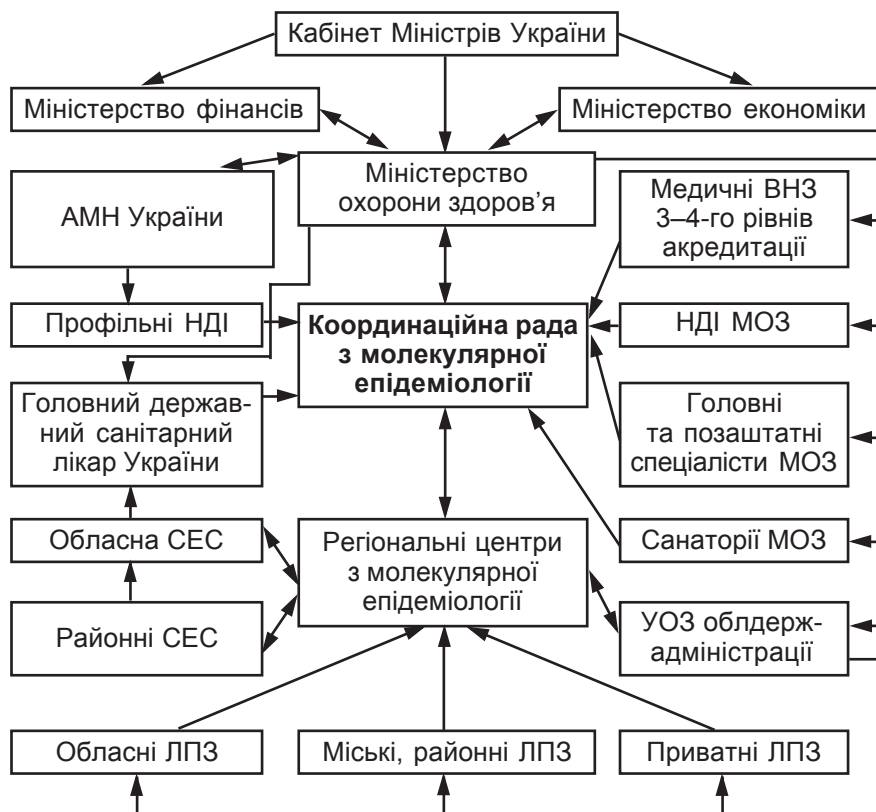


Рис. 2. Організаційна схема державної програми з молекулярної епідеміології

формацію. Практично за кілька хвилин в EpiInfo можна створити основу для потужної бази даних з багатьма файлами і типами записів. EpiInfo також допоможе провести статистичну обробку матеріалу та скласти звіт [17].

Співпраця із закордонними науковими установами, лабораторіями, які вже займаються молекулярно-епідеміологічними дослідженнями, як показав наш досвід [13], також може стати рушійною силою розвитку молекулярної епідеміології в Україні.

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Запорожан В. М. Молекулярно-генетичні детермінанти виникнення мультифакторіальних захворювань: сучасний стан проблеми і перспективи дослідження / В. М. Запорожан, Ю. І. Бажора, Ю. М. Ворохта // Інтегративна антропологія. — 2008. — № 2 (12). — С. 4-7.
2. Бажора Ю. І. Молекулярна епідеміологія: її значення в сучасній медицині / Ю. І. Бажора // Інтегративна антропологія. — 2008. — № 1. — С. 4-10.

3. Запорожан В. Н. От геномики — к генетической медицине / В. Н. Запорожан, Ю. И. Бажора // Інтегративна антропологія. — 2007. — № 2. — С. 4-11.
4. Флетчер Р. Клиническая эпидемиология: основы доказательной медицины / Р. Флетчер, С. Флетчер, Э. Вагнер. — М.: МедиаСфера, 1998. — 350 с.
5. *Methods for Meta-Analysis in Medical Research* (Wiley Series in Probability and Statistics — Applied Probability and Statistics Section) / A. J. Sutton, K. R. Abrams, D. R. Jones [et al.]. — 1 ed. — Wiley, 2000. — 346 p.
6. *Merrill Ray M. Environmental Epidemiology: Principles and Methods* / Ray M. Merrill. — 1 ed. — Jones & Bartlett Pub, 2007. — 483 p.
7. *Baker D. Environmental Epidemiology: Study methods and application* / Dean Baker, Mark J. Nieuwenhuijsen. — 1 ed. — Oxford University Press, USA, 2008. — 368 p.
8. *A History of Epidemiologic Methods and Concepts* / (Kindle Edition) / Alfredo Morabia Birkhäuser. — 1 ed. — Basel, 2006. — 405 p.
9. Киселев А. В. Оценка риска здоровью / А. В. Киселев, К. Б. Фридман. — СПб., 1997. — 100 с.
10. Ревич Б. А. Экологическая эпидемиология / Б. А. Ревич, С. Л. Ава-

лиани, Г. И. Тихонова. — М.: Академия, 2004. — 384 с.

11. *Biologische Marker in der Epidemiologie: Begriffe, Anwendungen, Perspektiven (Teil II)* / W. Hoffmann, U. Latza, W. Ahrens [et al.] // Gesundheitswesen. — 2002. — Vol. 64 (3). — P. 145-152.

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

13. *Molecular epidemiology and prevalence of mutations conferring rifampicin and isoniazid im. M. tuberculosis strain from the southern Ukraine* / V. Nickolaevskyy, Y. I. Brown, Yu. I. Bazhora [et al.] // Clin. Microbiol. Infect. Dis. — 2006. — Vol. 13, N 2. — P. 129-138.

14. *Challenges to environmental toxicology and epidemiology: where do we stand and which way do we go?* / B. Pesch, T. Brüning, R. Frentzel-Beyme [et al.] // Toxicol Lett. — 2004. — Vol. 151 (1). — P. 255-266.

15. *Fried L. P. Epidemiology of aging* / L. P. Fried // Epidemiol. Rev. — Vol. 22. — P. 95-106.

16. *Effects of age, sex and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease: a meta-analysis* / L. A. Farrer, A. Cupples, L. Haines [et al.] // JAMA. — 1997. — Vol. 278. — P. 1349-1356.

17. *Годлевский Л. Д. Эпидемиологические исследования: пакет прикладных программ "EpiInfo": учеб.-метод. пособие.* — Одесса: ОГМУ, 2009. — 22 с.

