

© Весніна Л.Е., Кайдашев І.П.  
УДК 575.191+616-002(477.53)

## ФОРМУВАННЯ БАЗИ ДАНИХ ГЕНЕТИЧНИХ ЗРАЗКІВ ЯК СТРАТЕГІЧНЕ ЗАВДАННЯ СУЧАСНИХ МЕДИЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ\*

Весніна Л.Е., Кайдашев І.П.

НДІ генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава, Україна

*На базі Науково-дослідницького інституту генетических і імунологіеских основ розвитку патології і фармакогенетики (НІІ ГІОРПФ) среди первх на Україні начато формирование бази даних генетических образцов. Ее создание определено необходимостью мониторинга распространенных патологических состояний - метаболического синдрома, сахарного диабета, артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, аллергических воспалений, урогенитальных инфекций, патологии иммунной, эндокринной систем, соединительной ткани. Создание системы генетического мониторинга и определения генетических маркеров восприимчивости к инфекционным агентам, склонности к развитию болезней неинфекционного генеза позволит контролировать уровень заболеваемости населения Украины путем прогнозирования риска развития определенных патологических состояний, характера течения и скорости прогрессирования патологического процесса, формирования групп риска возможной заболеваемости начиная с детского возраста. Использование фармакогенетического подбора основных групп препаратов позволит обеспечить снижение прямых материальных затрат на лечение, снизить частоту и тяжесть осложнений, способствовать внедрению индивидуальных стратегий профилактики и повышения уровня здоровья.*

**Ключевые слова:** база даних, генетическі образці, поліморфізми.

Бурхливий розвиток молекулярної і клітинної біології істотно розширив наші уявлення про біохімічні, фізіологічні, молекулярні та інші процеси, що відбуваються в організмі здорової людини, та дозволяють нам робити висновки про стан тонких патогенетичних механізмів окремих клінічних симптомів і захворювань. Світовий медичний досвід свідчить, що не менш важливішими є досягнення генетики людини, які в повній мірі можуть реалізувати свій потенціал в сумісній роботі генетиків та лікарів за умов виконання біоетичних і деонтологічних норм досліджень.

Потреба діагностики та забезпечення медико-генетичного консультування не тільки рідкісних генетичних захворювань, що супроводжуються важкими порушеннями та ускладненнями, але й найпоширеніших хвороб, таких як цукровий діабет, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія, атеросклероз, що наразі є значною проблемою практичної медицини, поставило першорядним завданням питання створення баз даних генетичних зразків. У подальшій перспективі інтеграція баз даних з експертними системами дозволить суттєво розширити можливості лікаря та підвищити ефективність діагностичних рішень - на підґрунті даних генетичного моніторингу з'являється можливість розробки ефективних програм профілактики, використання яких дозволить попередити розвиток захворювань, зберегти здоров'я та подовжити життя людей, що в цілому має неабиякий позитивний економічний ефект для суспільства.

На базі Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики (НДІ ГІОРПФ) протягом кількох років серед перших на Україні створена та продовжує наповнюватись база даних генетичних зразків, формування якої визначено необхідністю моніторингу таких поширених

патологічних станів, як метаболічний синдром, цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, алергічні запалення, урогенітальні інфекції, патологія імунної, ендокринної систем, сполучної тканини. Незважаючи на різні клінічні прояви, ці захворювання поєднує до кінця не визначені аспекти етіології та патогенезу, що ускладнює та інколи робить цілком неефективними профілактичні та лікувальні заходи.

Роботу зі збору зразків було розпочато в межах Державних програм «Цукровий діабет», «Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» та «Програми профілактики та лікування стоматологічних захворювань».

Формування баз проводилось відповідно до тематики науково-дослідних робіт, що отримували бюджетне фінансування: «Вивчення переключення синтезу імуноглобулінів у хворих на бронхіальну астму для розробки нових методів етіологічної і патогенетичної терапії», № ДР 0106U003241; «Розробка методів профілактики та лікування хвороб, які походять із метаболічного синдрому, препаратами, що стимулюють рецептори, активуючі PPAR-γ, шляхом удосконалення критеріїв діагностики», № ДР 0107U01555; «Визначення ролі поліморфізму Toll-подібних рецепторів у механізмах розвитку імуноопосередкованих захворювань», № ДР 0109U001629; «Вивчення генетичних особливостей розвитку алергічного запалення та формування органів-мішеней», № ДР 0110U003032; «Комплексне дослідження генетично обумовлених особливостей NF-κB-опосередкованої сигнальної трансдукції, що визначає розвиток хронічного системного запалення, у хворих на метаболічний синдром та цукровий діабет 2 типу», № ДР0111U001774; «Роль запальних захворювань зубо-щелепного апарату в роз-

\*Цитування при атестації кадрів: Л.Е.Весніна, І.П.Кайдашев. формування бази даних генетичних зразків як стратегічне завдання сучасних медичних досліджень // Проблеми екології і медицини. – 2014. – Т. 18, № 1-2. – С. 3 –7.

витку хвороб, пов'язаних із системним запаленням», № ДР0112U001538.

Метою створення бази даних генетичних зразків представників української популяції стала нагальна потреба моніторингу та контролю рівня захворюваності найбільш поширеними хворобами інфекційної та неінфекційної природи серед населення України, визначення та обґрунтування провідної ролі генетичних чинників, що зумовлюють їх розвиток, та на цій основі - розробка цільових програм ранньої діагностики та лікування, формування груп ризику захворюваності та прогнозування характеру плинку і швидкості прогресування патологічного процесу.

### Матеріали та методи дослідження

На проведення дослідження отримано згоду комісії з біоетики Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія». Відповідно до стандартів Good Laboratory Practice (GLP) та Good Clinical Practice (GCP) з усіма пацієнтами проводилось підписання інформованої згоди, отримувалась добровільна згода на проведення обстеження у батьків пацієнтів-дітей.

Отримання біологічного матеріалу (кров, сироватка, сухі плями крові, зішкріб епітелію) проводилось зранку натщесерце стандартними способами для зберігання або негайного дослідження. Тривале зберігання проб біоматеріалу здійснюється з використанням низькотемпературного холодильного обладнання (t від -24° до -70°C).

Під час реєстрації пацієнтів враховувались основні параметри: паспортні дані, стать, вік, наявність встановленого діагнозу, наявність результатів обстеження. Первинна реєстрація проводилась в поточних жу-

рнах реєстрації, потім дані про пацієнта та результати обстеження вводились в електронну базу в форматі Microsoft Office Excel 2007. Статистичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою програми «STATISTICA for Windows 7.0» (StatSoft Inc, США).

### Результати та їх обговорення

Із початку формування бази генетичних зразків були визначені основні напрямки роботи: моніторингове обстеження когорт умовно здорових осіб, жителів Полтавської області; хворі на урогенітальні захворювання; особи, які первинно обстежувались або знаходились на лікуванні у ендокринолога з приводу хвороб щитоподібної залози; пацієнти з ознаками алергічного запалення; пацієнти з порушеннями ліпідного обміну та ознаками метаболічного синдрому; пацієнти з захворюваннями сполучної тканини.

Нижче ми надамо короткий опис деяких зразків та приклади їх практичного використання.

На першому етапі дослідження проведено формування групи популяційного контролю, яка була підібрана з практично здорових осіб різного віку та статі (табл.1). Для проведення когортного обстеження групи популяційного контролю попередньо була розроблена карта спостережень у формі опитувальника, в якій особа надавала детальні дані про вік, стать, національність, дані соціально-побутового, професійного, генетичного, епідеміологічного, алергологічного, терапевтичного, хірургічного анамнезів, дані клінічного стану на час огляду і об'єктивні дані зі сторони різних органів та систем. У подальшому карта доповнювалась даними лабораторних досліджень та вся інформація фіксувалась в електронному вигляді.

Таблиця 1  
Структура бази даних генетичних зразків НДІ ГОРПФ

Групи	Кількість зразків	Стать		Вік		Лабораторні методи дослідження
		чол.	жін.	чол.	жін.	
1	2	3	4	5	6	7
Умовно здорові особи	114	47	67	Від 18 до 62 р.	Від 18 до 62 р.	ліпідний обмін, глюкоза, цитокіни, поліморфізми 2258G/A TLR2 (rs5743708) 896A/G TLR4 (rs4986790)
Урогенітальні захворювання	341	195	146	Від 20 до 80 р.	Від 20 до 80 р.	поліморфізми 2258G/A TLR2 (rs5743708) 896A/G TLR4 (rs4986790) 1196C/T TLR4 (rs4986791)
Захворювання щитоподібної залози	2547	1018	1529	Від 20 до 80 р.	Від 20 до 80 р.	T3, T4, ТТГ, АТ до ТПО, АТ до ТТГ
Алергічні захворювання	620			Від 6 міс. до 84 р.	Від 6 міс. до 84 р.	Алерген-специфічні IgE
Бронхіальна астма	45	18	27	Від 18 до 70 р.	Від 18 до 70 р.	IgE, IL-4, IL-10, CD4, CD25, Foxp3 поліморфізми 2258G/A TLR2 (rs5743708), 896A/G TLR4 (rs4986790)
Алергічний риніт	45	23	22	Від 19 до 65 р.	Від 19 до 65 р.	CD4 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> /25 <sup>+</sup> , CD4 <sup>+</sup> /25 <sup>+</sup> /Foxp3 поліморфізм 896A/G TLR4 (rs4986790)
Атопічний дерматит	50	24	26	Від 2 до 7 р.	Від 2 до 7 р.	CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, IgA, IgM, IgG, IgE, ЦІК поліморфізми 2258G/A TLR2 (rs5743708), 896A/G TLR4 (rs4986790), 1196C/T TLR4 (rs4986791)
Дисліпідемія	199	95	104	Від 20 до 80 р.	Від 20 до 80 р.	ліпідний обмін, церулоплазмін, поліморфізм PPARγ (Pro12Ala)

Продовження таблиці 1

Метаболічний синдром	1441	567	874	Від 18 до 75 р.	Від 18 до 75 р.	ліпідний обмін, глюкоза, глікозильований гемоглобін, цитокіни,
----------------------	------	-----	-----	-----------------	-----------------	--

						поліморфізми PPAR $\gamma$ (Pro12Ala), LPL (C $\rightarrow$ T, intron 6); LPDR (C $\rightarrow$ T, intron 15); MTHFR (Ala222Val)
Комбінована патологія: метаболічний синдром, артеріальна гіпертензія	106	106	-	Від 20 до 80 р.	Від 20 до 80 р.	поліморфізми AGTR1 (A1166C); ACE (Alu Ins/Del I>D)
Комбінована патологія: метаболічний синдром, ішемічна хвороба серця, бронхіальна астма, ендотеліальна дисфункція	102	69	33	Від 40 до 75 р.	Від 40 до 75 р.	ліпідний обмін, глюкоза, цитокіни, СРБ, ICAM-1, VCAM-1 поліморфізм PPAR $\gamma$ (Pro12Ala), експресія NF- $\kappa$ B1, NF- $\kappa$ B2
Дослідження генів структурних білків	159	72	87	Від 20 до 95 р.	Від 20 до 95 р.	поліморфізми MMP12 (A-82G); MMP20 (g.16250T>A); KLK (g.2142G>A); ELN (g28197 A>G)
Захворювання сполучної тканини	53	22	31	Від 20 до 80 р.	Від 20 до 80 р.	Скринінгова панель: Ro/SS-A, La/SS-B, Scl-70, PM-Scl-100, Jo-1, PCNA, dsDNA, rib.P-Protein, CENP-B, AMA-M2, PR3, MPO, TPO, тиреоглобулін

Спочатку до групи популяційного контролю увійшли 114 умовно здорових осіб, віком від 19 до 62 років. У процесі формування група популяційного контролю доповнювалася зразками 185 осіб різного віку та статі жителів Полтавської області, які на час обстеження вважались умовно здоровими. Групу осіб із урогенітальними захворюваннями (хламідіоз, уреоплазмоз, трихомоніаз, гарднерельоз, мікоплазмоз, бактеріальний вагіноз) сформували пацієнти в кількості 156. Загалом же загальна кількість обстежених осіб складала 455 пацієнтів.

Яким чином можливо використати даний матеріал? Саме з використанням наведених зразків вперше в українській популяції було досліджено поширеність однонуклеотидних поліморфізмів генів TLR2 Arg753Gln із заміною G на A в позиції 2258 (rs5743708) та TLR4 Asp299Gly із заміною A на G в позиції 896 (rs4986790) і Thr399Ile із заміною C на T в позиції 1196 (rs4986791) серед практично здорових осіб Полтавської популяції та серед хворих на поширені урогенітальні захворювання [1].

Досліджено 299 осіб із групи популяційного контролю (умовно здорові), врівноважених за статтю, віком від 19 до 62 років, та 156 осіб різного віку та статі хворих на урогенітальні інфекції. Матеріалом для дослідження був зішкріб епітеліальних клітин із уретри або цервікального каналу, який отримували за допомогою спеціальних одноразових стерильних урогенітальних зондів.

Виявлено достовірну залежність між наявністю у генотипі мутантної алелі A (генотипи GA і AA) гена TLR2 і мутантної алелі G (генотипи AG і GG) гена TLR4 та підвищеним ризиком інфікування поширеними урогенітальними інфекціями ( $\chi^2=7,99$ ; ВШ=2,01; ДІ=1,26-3,21;  $p=0,0047$ ), що дозволяє розглядати дані однонуклеотидні поліморфізми у якості додаткового прогностичного показника при патогенетичних дослідженнях.

Із 2008 року проводиться набір зразків пацієнтів із алергічним запаленням (табл. 1). Критерії включення до групи - наявність ознак і/або чітко встановленого діагнозу алергічного запалення за класифікацією

МКХ10 (бронхіальна астма, алергічний риніт, atopічний дерматит, кропив'янка). Кількість зразків становить 620, формування бази триває. Віковий розбіг серед пацієнтів - від 6 місяців до 84 років, середній вік обстежених дітей 4,3 $\pm$ 3,5 роки.

Проведено визначення ролі поліморфізмів генів, що кодують TLR2 (rs5743708) і TLR4 (rs4986790, rs4986791) у підвищенні рівня продукції специфічних імуноглобулінів E (IgE) і розвитку алергічного запалення [5]. Було проведено генотипування цих трьох однонуклеотидних поліморфізмів у групі контролю та хворих на алергічне запалення. В якості біологічного матеріалу використовували суху пляму крові.

Групу хворих склали 38 осіб із алергічними запаленнями: atopічною бронхіальною астмою – 19, atopічним дерматитом – 13 і atopічним ринітом – 6 пацієнтів. Критерієм відбору стала наявність підвищеної концентрації алерген-специфічних IgE (від 3,5 до 100 kU/l) хоча б до одного із алергенів. Для верифікації IgE-залежних алергічних запалень проводили дослідження специфічних IgE до 20 найбільш значущих алергенів [5]. Контролем слугувала група популяційного контролю - 95 осіб з відсутністю алергічного запалення в анамнезі.

У результаті проведених досліджень встановлено зв'язок поліморфізмів TLR2 (rs5743708) і TLR4 (rs4986790) з підвищеним рівнем продукції специфічних IgE у пацієнтів з алергічними запаленнями, що дозволяє розглядати дані однонуклеотидні заміни в якості додаткової прогностичної ознаки індивідуальної схильності до цих захворювань.

Окремо сформовано групу із 140 пацієнтів із алергічною патологією (бронхіальна астма, алергічний риніт, atopічний дерматит), яким проводилось визначення поліморфних варіантів генів TLR2, TLR4 та показників стану імунної системи [7,9]. Дослідження поліморфних варіантів гену TLR4 896A/G (rs4986790), 1196C/T (rs4986791) та гену TLR2 2258G/A (rs5743708) показало, що саме поліморфізм 896A/G гену TLR4 визначає тяжкий та ускладнений перебіг atopічного дерматиту у дітей [8].

Формується база пацієнтів, які звернулись до НДІ ГЮРПФ з приводу обстеження на захворювання цитоподібної залози. На теперішній час кількість зібраних зразків становить 2547, що є найбільш ваговою часткою усієї бази даних. Вік обстежених осіб від 20 до 80 років.

У рамках Державної програми «Програма профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні» сумісно з ННЦ «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» НАМН України було розпочато формування напрямку, метою якого є дослідження патогенезу метаболічного синдрому (МС) та хронічного системного запалення.

Проведено обстеження жителів м. Полтави – 896 осіб, із них – 579 жінок та 317 чоловіків, віком від 18 до 64 років. У м. Черкаси обстежено 388 осіб, із них – 222 жінок віком від 18 до 63 років та 166 чоловіків віком від 19 до 64 років (табл. 1).

З використанням даних цього напрямку досліджено поширеність поліморфізму Rvu II гену ліпопротеїнази (ЛПЛ) у Черкаській популяції та зв'язок із розвитком артеріальної гіпертензії [12].

Для вивчення поліморфізму гену ЛПЛ на базі 1-ї міської лікарні м. Черкаси було відібрано 85 чоловіків віком 19-66 років та поділено на групи: контрольну – з нормальними показниками артеріального тиску <140/90 мм рт.ст. (n=47) та основну (n=38) – з рівнем артеріального тиску ≥140/90 мм рт.ст. або за наявності в анамнезі діагнозу артеріальної гіпертензії.

Розподіл поліморфізму ЛПЛ у групі популяційного контролю та чоловіків із наявністю артеріальної гіпертензії у Черкаській популяції було проведено вперше. В групі популяційного контролю частоти генотипів складалі: СС – 29,79% СТ – 51,06%, ТТ – 19,15% , алелей С – 55,32%, Т – 44,68 %. У чоловіків із гіпертензією частоти генотипів та алелей гену ЛПЛ значно не відрізнялись від групи популяційного контролю: СС – 34,21 %, СТ – 47,37 %, ТТ – 18,42 %; С – 57,9 %, Т – 44,1 %.

Зв'язок між поліморфізмом RvuII гену ЛПЛ та розвитком артеріальної гіпертензії не було встановлено. Але отримані дані свідчать про доцільність подальшого дослідження даного поліморфізму у осіб із чітко встановленими ознаками метаболічного синдрому.

В рамках визначення генетичних чинників ризику розвитку есенціальної гіпертензії досліджено розподіл поліморфізму рецептора ангіотензину II 1-го типу AGTR1(A1166C) [4]. У здорових осіб (n=100) частота генотипів та алелей складала: АА – 51%, АС – 34%, СС – 15%; алелей А – 68%, С – 32%. Припущено переважну поширеність алелі С і генотипу СС у здорових людей в українській популяції. Частоти генотипів у пацієнтів з есенціальною гіпертензією (106 осіб): АА – 22,85%, АС – 51,9%, СС – 25,3%; алелей: А – 48,7%, С – 51,3%. Було зроблено висновок, що розвиток есенціальної гіпертензії пов'язаний із присутністю алелі С і її гомозиготної варіанти, а тяжкість і ускладнення гіпертонії залежить від присутності цієї алелі у генотипі. Українське населення має специфічний розподіл поліморфізму рецептора ангіотензину II 1-го типу з переважанням алелі С1166 і генотипу СС, що є чинником ризику есенціальної гіпертензії.

У цілому слід відзначити, що під час накопичення зразків цього спрямування виникла потреба розподілу на підгрупи, які дозволили більш ретельно досліджувати пацієнтів та акцентувати увагу на певній патології. Таким чином вдалося дослідити окремі поліморфні

варіанти цілої низки генів: рецептора ангіотензину II 1-го типу AGTR1(A1166C), ангіотензин-конвертуючого ферменту ACE (Alu Ins/Del I>D), рецептора, що активує проліферацію пероксисом у PPARγ (Pro12Ala), ліпопротеїнази LPL (C→T, intron 6), рецептора ліпопротеїнази LPDR (C→T, intron 15) [2,3]. Наразі збирається матеріал для продовження генетичних досліджень патогенезу метаболічного синдрому (табл.1).

Слід зазначити важливість використання бази для розробки ефективних новітніх схем терапії. Так, при дослідженні фармакогенетичних особливостей дії метформіну у пацієнтів з ІХС на фоні МС та цукрового діабету 2 типу з урахуванням Pro12Ala поліморфізму гену PPAR-γ2, визначена його висока терапевтична ефективність у хворих на ІХС на фоні цукрового діабету 2 типу, які мають генотип Pro/Pro, що надає можливість значним чином індивідуалізувати терапію [6].

Цікавим та перспективним є напрямком накопичення зразків для подальшого вивчення ролі генетичного поліморфізму генів структурних білків в розвитку запальних та дистрофічних процесів органів та тканин: матриксних металопротеїназ (MMP12 (A-82G); MMP20 (g.16250T>A)), калікреїну (KLK (g.2142G>A)), еласти-ну (ELN (g28197 A>G)) (табл. 1)[10].

Так, проведено визначення поліморфізму генів калікреїну 4 (KLK4) в 4 екзоні g.2142 G>A (AF228497) у 72 пацієнтів із підвищеною стертістю зубів I-III ступеня (30 чоловіків, 42 жінки, віком від 20 до 62 років) [11].

Показано, що саме у носіїв алелі А поліморфізму g.2142 G>A гену *KLK4* спостерігаються більш тяжкі прояви підвищеної стертості зубів. Отримані дані підтверджують зв'язок між наявністю поліморфної алелі А гену *KLK4* з підвищеною стертістю зубів. Ці дані дозволяють розглядати даний поліморфізм в якості додаткового прогностичного показника надмірної втрати твердих тканин зубів, а виявлення мутантної алелі А гену *KLK4* дає змогу цілеспрямовано проводити профілактику та лікування пацієнтів з підвищеною стертістю зубів.

Велике практичне значення мають дані щодо пацієнтів з аутоімунними захворюваннями сполучної тканини – склеродермією, ревматоїдним артритом, васкулітом, які обстежуються на базі НДІ ГЮРПФ за допомогою сучасних скринінгових панелей, що забезпечують прицільну діагностику захворювання та значним чином підвищують ефективність терапії (табл. 1).

Робота зі створення бази даних генетичних зразків триває. За обсягом така робота достатньо кропітка, відповідальна, але можливості її практичного використання та значення важко оцінити. Ми торкнулися лише деяких спрямувань накопичення даних та певних прикладів їх подальшого використання в клінічній практиці. Слід зазначити, що перш за все крок за кроком доповнюються дані щодо розповсюдженості поліморфних варіантів генів в Українській популяції, створюється теоретичний фундамент медичної генетики, визначаються певні ланки патогенетичних механізмів.

Формування баз даних генетичних зразків дозволить значним чином інтенсифікувати проведення медичних досліджень. Систематизація та облік респондентів, які формують групи хворих та популяційного контролю проводиться в режимі електронних документів, що сприяє швидкому пошуку та можливості роботи зі значними за обсягом масивами даних, введення даних додаткового обстеження та даних досліджень в динаміці. Також, збільшуються можливості

використання сучасних методів статистичної обробки даних, ґрунтового аналізу частоти розповсюдження поліморфних варіантів генів в загальній популяції та в окремих групах респондентів.

Стандартизація методичних підходів до пошуку генетичних маркерів найпоширеніших хвороб дозволяє використовувати сучасні сертифіковані реагенти та тест-системи, потужне наукове обладнання. Всі ці фактори значним чином полегшують наукове співробітництво та зацікавленість в проведенні сумісних наукових досліджень по збору та обробці даних не тільки між науково-дослідними установами, але й клінічними центрами медичної генетики.

Створення системи генетичного моніторингу та визначення генетичних маркерів сприйнятливості до інфекційних агентів, схильності до розвитку хвороб неінфекційного ґенезу дозволить контролювати рівень захворюваності населення України шляхом прогнозування ризику розвитку певних патологічних станів, характеру плину і швидкості прогресування патологічного процесу, формування груп ризику можливої захворюваності починаючи з дитячого віку, використовувати ефективні технології профілактики. Розробка з урахуванням генетичної схильності цільових програм ранньої діагностики та лікування забезпечить зменшення прямих економічних витрат на медикаментозне лікування, тривалість перебування хворих на амбулаторному та стаціонарному лікуванні за рахунок фармакогенетичного підбору основних груп препаратів, знизить частоту ускладнень та рівень летальності і сприятиме впровадженню індивідуальних стратегій профілактичних заходів та підвищення рівня здоров'я.

В кінцевому плані провідне значення баз даних генетичних зразків полягає в стратегічному спрямуванні визначення генетичних маркерів цілої низки найпоширеніших хвороб, що стане основою збереження та стабільності санітарно-епідеміологічного благополуччя України. На наш погляд, такий здобуток дозволить вивести на принципово новий рівень фундаментальні та прикладні генетичні дослідження в Україні та цілком заслужено сприятиме зростанню авторитету нашої держави серед мирової наукової спільноти.

### Література

1. Ізмайлова О.В. Зв'язок поліморфізмів генів TLR2 та TLR4 зі схильністю до окремих урогенітальних інфекцій / О.В. Ізмайлова, О.А. Шликова, Н.О. Боброва, І.П. Кайдашев // Цитология и генетика. – 2011. – № 4. – С. 29 – 35.
2. Кайдашев И.П. Молекулярно-биологические аспекты гипертонической болезни: роль полиморфизма белков ренин-ангиотензиновой системы и рецепторов активирующей пролиферации пероксисом / И.П. Кайдашев, В.Н. Ждан, М.С. Расин [и др.] // Укр. кардіол. ж-л. – 2010. - Додаток 1.- С. 65-74.
3. Кайдашев И. П. Полиморфизм пероксисом полифератор-активирующих рецепторов: новый аспект патогенеза атеросклероза, эссенциальной гипертензии и сахарного диабета 2 типа / И.П. Кайдашев, М.С. Расин, А.М. Расин // Український терапевтичний журнал.-2004. - №4. - С. 57-61.
4. Кайдашев И.П. Полиморфизм рецептора ангиотензина II 1-го типа у больных эссенциальной гипертензией в украинской популяции / И.П. Кайдашев, М.С. Расин, Л.Г. Савченко [и др.] // Цитология и генетика. – 2005. – 39, № 5. – С. 51-55.
5. Куценко Н.Л. Связь полиморфизмов генов Toll-подобных рецепторов 2 и 4 с аллергическими заболеваниями с повышенными уровнями специфических иммуноглобулинов Е / Н.Л. Куценко, О.В. Измайлова, Л.Э. Веснина, И.П. Кайдашев // Цитология и генетика. – 2012. - № 6. – С. 59-66.
6. Лавренко А.В. Фармакогенетические особенности действия метформина у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома и сахарного диабета 2 типа, с учетом полиморфизма гена PPAR-γ2 / А.В. Лавренко, О.А. Шлыкова, Л.А. Куценко [и др.] // Терапевтический архив. – 2012. - № 9. – С.35 – 40.
7. Левченко Л.Ю. Асоціація поліморфізму 896A/G гену TLR4 з перебігом atopічного дерматиту у дітей зі схильністю до гострих респіраторних вірусних інфекцій / Л.Ю. Левченко, О.В. Ізмайлова, О.А. Шликова, І.П. Кайдашев // Проблеми екології та медицини.- 2012.- № 3-4.- С. 9-12.
8. Левченко Л.Ю. Поліморфізм 896A/G гена TLR4, а не 1196C/T гена TLR4 та 2258G/A гена TLR2 визначає тяжкий та ускладнений перебіг atopічного дерматиту у дітей / Л.Ю. Левченко, О.В. Ізмайлова, О.А. Шликова, І.П. Кайдашев //Цитология и генетика. – 2013. – Т. 47, № 3. – С. 46-53.
9. Сакевич В.Д. Поширеність поліморфних алелей 2258G/A гена TLR2 та їх зв'язок з окремими імунологічними показниками серед хворих на алергічний риніт / В.Д. Сакевич, О.А. Шликова, Н.О. Боброва, І.П. Кайдашев //Астма та алергія. – 2013. – № 3. – С. 51-55.
10. Скрипник В.М. Поліморфізм гену еластину g28197 A>G визначає схильність до утворення патологічних рубців / В.М. Скрипник, Д.С. Аветіков, О.А. Шликова, І.П.Кайдашев //Проблеми екології та медицини. – 2012. - Т.16, № 5-6.- С. 61-64.
11. Ткаченко І.М. Визначення поліморфізму генів калекреїну-4 та матричної металопротеїнази-20 у пацієнтів з підвищеною стертістю зубів /І.М. Ткаченко, О.А. Шликова, І.П. Кайдашев // Проблеми екології та медицини. – 2012. - Т.16, № 5-6.- С. 65-68.
12. Шликова О.А. Роль поліморфізму PVU II гену ліпопротеїнази у патогенезі артеріальної гіпертензії / О.А. Шликова // Проблеми екології та медицини. - 2011. - Т. 15, № 1-2.- С. 22-25.