

© 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 Научно-исследовательского института генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики (НИИ ГИОРПФ) среди первых на Украине начато формирование базы данных 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 данных, генетические образцы, полиморфизмы.

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 важливими 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 ГИОРПФ) 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 плин 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 (т 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: моніторинг обстеження когорт умовно здорових осіб, жителів Полтавської області; хворі на уrogenітальні 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)
Уrogenітальні 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, TTГ, АТ до ТПО, АТ до TTГ
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 ⁺ , CD4 ⁺ /25 ⁺ , CD4 ⁺ /25 ⁺ /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 γ (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, CRP, ICAM-1, VCAM-1 поліморфізм PPAR γ (Pro12Ala), експресія NF- κ B1, NF- κ 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 підвищенням 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 імунoglobulinів 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 підвищенням 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 ГІОРПФ з приводу обстеження на захворювання щитоподібної залози. На теперішній час кількість зібраних зразків становить 2547, що є найбільш вагомою 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 склали: 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)), еластину (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 ГІОРПФ 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 активирующих пролиферацию 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 // Украинський 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. Измайлова, 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. Измайлова, О.А. Шликова, І.П. Кайдашев //Цитология и генетика. – 2013. – Т. 47, № 3. – С. 46-53.
9. Сакевич В.Д. Поширеність поліморфних алелів 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 ліпопротеїніліпази у патогенезі артеріальної гіпертензії / О.А. Шликова // Проблеми екології та медицини. - 2011. - Т. 15, № 1-2.- С. 22-25.

ENGLISH VERSION: CREATING A GENETIC DATABASE AS A STRATEGIC CHALLENGE OF MODERN MEDICAL RESEARCHES*

Vesnina L., Kaidashev I.

Research Institute for Genetics and Immunological Grounds of Pathology and Pharmacogenetics of Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy", Poltava, Ukraine

Research Institute for Genetics and Immunological Grounds of Pathology and Pharmacogenetics among the first institutions in Ukraine had created a genetic database growing for the last few years. The creation of this database is necessary to monitor such common pathological conditions as metabolic syndrome, diabetes, arterial hypertension, coronary heart disease, allergic inflammation, urogenital infections, pathologies of immune and endocrine systems, and connective tissue. Creation of genetic monitoring system and identifying genetic markers of susceptibility to infectious agents and propensity to noninfectious origin diseases development will allow monitoring the level of morbidity in Ukraine by predicting the risk of developing certain pathological conditions, the nature and progression rate of pathological process, the formation of risk groups of possible morbidity since the childhood, and using effective prevention technologies. Development of targeted programs for early diagnosis and treatment taking into account a genetic predisposition will reduce the direct economic costs of medication, duration of outpatient and inpatient treatment by pharmacogenetic selection of main groups of drugs, decrease the incidence of complications and mortality level and will promote the introduction of individual strategies of preventive measures and improving health.

Keywords: databases, genetic samples, polymorphisms.

Rapid development of molecular and cell biology has significantly expanded our understanding of biochemical, physiological, molecular, and other processes in the healthy human body and allowed us to draw conclusions regarding subtle pathogenic mechanisms of particular clinical symptoms and diseases. World medical experience shows that the achievement in human genetics is no less important, and its potential could be fully realized in the collaboration of geneticists and physicians provided that the bioethical and deontological research norms will be met.

The need of medical diagnosis and genetic counseling of not only rare genetic diseases associated with severe disorders and complications but also the most common diseases such as diabetes, coronary heart disease, arterial hypertension, and atherosclerosis is currently a significant problem of practical medicine, that's why the creation of genetic database was assigned as a primary task. In the longer term, database and expert systems integration will significantly enhance the ability of doctors and increase the effectiveness of diagnostic decisions. Developing effective prevention programs becomes possible on the basis of genetic monitoring data; the use of such programs will prevent the development of diseases, maintain health and prolong people's lives, generally having a significant positive economic impact for society.

Research Institute for Genetics and Immunological Grounds of Pathology and Pharmacogenetics among the first institutions in Ukraine had created a genetic database that is growing for the last few years. This database is necessary to monitor such common pathological conditions as metabolic syndrome, diabetes, arterial hypertension, coronary heart disease, allergic inflammation, urogenital infections, pathologies of immune and endocrine systems, and connective tissue pathologies. Despite different clinical manifestations, these diseases do not have completely certain aspects of etiology and pathogenesis making it difficult and sometimes making preventive and therapeutic measures quite ineffective.

Collecting samples was begun within "Diabetes", "Prevention and treatment of arterial hypertension in Ukraine", and "Prevention and treatment of dental diseases" state programs.

Database creation had been conducted in accordance with the subjects of scientific researches that were funded by government "Study of switching of immunoglobulin synthesis in patients with bronchial asthma for developing new methods of etiologic and pathogenetic therapy", № SR 0106U003241; "Development of methods for the prevention and treatment of diseases resulting from metabolic syndrome with drugs that stimulate the receptors, activating PPAR- γ , by improving diagnostic criteria", № SR 0107U01555; "Defining the role of polymorphisms in Toll-like receptors in the development of immune mediated diseases", № SR 0109U001629; "Study of genetic features of allergic inflammation and target organs formation", № SR 0110U003032; "Complex research of genetically determined characteristics of NF-kB-mediated signal transduction that specifies the development of chronic systemic inflammation in patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes", № SR 0111U001774; "The role of inflammatory diseases of teeth-jaw apparatus in the development of diseases associated with systemic inflammation", № SR 0112U001538.

The purpose of creating genetic database of Ukraine's population representatives had become an urgent need to monitor and control the most common infectious and non-infectious diseases rate among Ukrainians, to define and substantiate the leading role of genetic factors contributing to their development, and, based on this, to develop targeted programs for early diagnosis and treatment, risk groups formation and predicting the nature and rate of progression of the pathological process.

Materials and methods

We received an approval of Bioethics Commission of Higher State Educational Establishment of Ukraine "Ukrainian Medical Stomatological Academy" to conduct the study. According to the standards of Good Laboratory Practice (GLP) and Good Clinical Practice (GCP) all patients signed an informed consent, and a voluntary consent was received from parents of children to the participation in the survey.

Biological materials (blood, serum, dried blood spots, epithelial scraping) were obtaining in the morning on an empty stomach using standard methods for storage or

* To cite this English version: Lyudmila Vesnina and Igor Kaidashev. Creating a genetic database as a strategic challenge of modern medical researches // Problemy ekologii ta medytsyny. - 2014. - Vol 18, № 1-2. - P. 8 -12.

immediate examination. Samples had been stored for a long time using a low-temperature refrigeration (from -24° to -70° C).

During patients' registration, basic parameters were taken into account: passport information, sex, age, established diagnosis, survey results. Primary registration has been made in the current registration journals, and then the patient data and survey results were put into a Microsoft Office Excel 2007 database. Statistical analysis of the research results had been conducted using STATISTICA for Windows 7.0 (StatSoft Inc, USA).

Results and discussion

Main areas of study were identified from the beginning of genetic database creation: monitoring survey of relatively healthy persons (citizens of the Poltava region), patients with urogenital diseases; persons who were initially examined or treated by an endocrinologist for thyroid diseases; patients with signs of allergic inflammation; patients with disorder of lipid metabolism and features of metabolic syndrome; patients with connective tissue diseases.

Below we provide a brief overview of some samples and examples of their practical use.

Population control group was created in the first phase of research and consisted of relatively healthy persons of different age and sex (Table 1). For the cohort survey of population control group, an observation card in a form of questionnaire was pre-designed, each surveyed person should provide there detailed data on age, sex, nationality, social, occupational, genetic, epidemiological, allergy, therapeutic, and surgical anamneses, clinical status data at the time of inspection and objective data regarding various organs and systems. Later, card was supplemented with laboratory research data, and all information was fixed electronically.

Initially, population control group included 114 relatively healthy persons aged from 19 to 62 years. While forming, population control group was supplemented with 185 examples of citizens of Poltava region with different age and sex, who were considered as relatively healthy persons at the time of the survey. Group of people with urogenital diseases (chlamydia, ureaplasmosis, trichomoniasis, gardnerellosis, mycoplasmosis, and bacterial vaginosis) was formed of 156 patients. Overall, the total number of surveyed persons was 455 patients.

How can we use this material? Precisely using named samples, the prevalence of single nucleotide polymorphisms of TLR2 gene Arg753Gln with replacement of G to A at position 2258 (rs5743708), and TLR4 genes Asp299Gly with replacement of A to G at position 896 (rs4986790) and Thr399Ile with replacement of C to T at position 1196 (rs4986791) was investigated for the first time in Ukraine's population among healthy persons of Poltava region's population and among patients with common urogenital diseases [1].

We studied 299 persons from population control group (relatively healthy), balanced by sex, aged from 19 to 62 years, and 156 patients of different age and sex with urogenital infections. Study material was epithelial cells scraped from the urethra or cervix that were obtained via special sterile disposable urogenital probes.

We found a reliable correlation between the presence of mutant A allele in a genotype (GA and AA genotypes) of TLR2 gene and mutant G allele (AG and GG genotypes) of TLR4 gene and the increased risk of infection

with common urogenital infections ($\chi^2=7.99$; OR=2.01; CI=1.26-3.21; $p=0.0047$) that's why these single nucleotide polymorphisms can be considered as an additional prognostic indicator in pathogenetic studies.

Since 2008, we are collecting samples of patients with allergic inflammation (Table 1). Criteria for inclusion in the group are the signs and/or a clearly established diagnosis of allergic inflammation according to ICD-10 (bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis, urticaria). The number of samples is 620, creation of database is ongoing. Age range is from 6 months to 84 years, an average age of children is 4.3 ± 3.5 years.

The role of polymorphisms of the genes encoding TLR2 (rs5743708) and TLR4 (rs4986790, rs4986791) in increasing production of specific immunoglobulin E (IgE) and the development of allergic inflammation was determined [5]. We conducted genotyping of these three single nucleotide polymorphisms in the control group and in patients with allergic inflammation. Dry blood spots were used as biological material.

Group of patients consisted of 38 persons with allergic inflammations (19 persons with atopic asthma, 13 ones with atopic dermatitis, and 6 patients with atopic rhinitis). The selection criterion was the high level of allergen-specific IgE (from 3.5 to 100 kU/l) to at least one of allergens. To verify the IgE-dependent allergic inflammations, we studied specific IgE to 20 most important allergens [5]. Population control group consisting of 95 persons with a lack of allergic inflammation in history was used as a control.

As a study result, we established the relationship between TLR2 (rs5743708) and TLR4 (rs4986790) polymorphisms with elevated level of specific IgE production in patients with allergic inflammations that's why these single nucleotide replacements can be considered as an additional prognostic characteristic of individual susceptibility to these diseases.

We formed a separate group of 140 patients with allergic diseases (bronchial asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis), in whom were determined polymorphic variants of TLR2 and TLR4 genes and indicators of the immune system state [7, 9]. The study of polymorphic variants of TLR4 896A/G (rs4986790), 1196C/T (rs4986791) gene and TLR2 2258G/A (rs5743708) gene showed that exactly TLR4 gene 896A/G polymorphism causes the severity and complicated course of atopic dermatitis in children [8].

We are creating a database of patients who contacted Research Institute for Genetics and Immunological Grounds of Pathology and Pharmacogenetics about screening for thyroid disease. 2547 samples amount the most significant part of the whole database now. Age range is from 20 to 80 years.

Within the state "Program of prevention and treatment of arterial hypertension in Ukraine" in cooperation with NRC "M. D. Strazhesko Institute of Cardiology" of NAMS of Ukraine, the direction with the purpose to study the pathogenesis of metabolic syndrome (MS) and chronic systemic inflammation was shaped.

Citizens of Poltava aged from 18 to 64 years were surveyed (896 persons in total: 579 women and 317 men). In Cherkasy 388 people were surveyed (222 women aged from 18 to 63 years and 166 men aged from 19 to 64 years) (Table 1).

Table 1
Genetic database structure of Research Institute for Genetics and Immunological Grounds of Pathology and Pharmacogenetics

Groups	Number of samples	Sex		Age		Laboratory Methods
		M	F	M	F	
1	2	3	4	5	6	7
Relatively healthy persons	114	47	67	Aged 18-62 years	Aged 18-62 years	lipid metabolism, glucose, cytokines, polymorphisms 2258G/A TLR2 (rs5743708) 896A/G TLR4 (rs4986790)
Patients with urogenital diseases	341	195	146	Aged 20 - 80 years	Aged 20 - 80 years	polymorphisms 2258G/A TLR2 (rs5743708) 896A/G TLR4 (rs4986790) 1196C/T TLR4 (rs4986791)
Patients with thyroid diseases	2547	1018	1529	Aged 20 - 80 years	Aged 20 - 80 years	T3, T4, TSH, Ab to TPO, Ab to TSH
Patients with allergic diseases	620			Aged 6 months- 84 years	Aged 6 months- 84 years	Allergen-specific IgE
Patients with bronchial asthma	45	18	27	Aged 18 - 70 years	Aged 18 - 70 years	IgE, IL-4, IL-10, CD4, CD25, Foxp3 polymorphisms 2258G/A TLR2 (rs5743708), 896A/G TLR4 (rs4986790)
allergic rhinitis	45	23	22	Aged 19 - 65 years	Aged 19 - 65 years	CD4 ⁺ , CD4 ⁺ /25 ⁺ , CD4 ⁺ /25 ⁺ /Foxp3 polymorphism 896A/G TLR4 (rs4986790)
atopic dermatitis	50	24	26	Aged 2 - 7 years	Aged 2 - 7 years	CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, IgA, IgM, IgG, IgE, CIC polymorphisms 2258G/A TLR2 (rs5743708), 896A/G TLR4 (rs4986790), 1196C/T TLR4 (rs4986791)
Patients with dyslipidemia	199	95	104	Aged 20 - 80 years	Aged 20 - 80 years	lipid metabolism, ceruloplasmin, polymorphism PPAR γ (Pro12Ala)
Patients with metabolic syndrome	1441	567	874	Aged 18 - 75 years	Aged 18 - 75 years	lipid metabolism, glucose, glycosylated hemoglobin, cytokines, polymorphisms PPAR γ (Pro12Ala), LPL (C \rightarrow T, intron 6); LPDR (C \rightarrow T, intron 15); MTHFR (Ala222Val)
Patients with combined pathology: metabolic syndrome, arterial hypertension	106	106	-	Aged 20 - 80 years	Aged 20 - 80 years	polymorphisms AGTR1 (A1166C); ACE (Alu Ins/Del I>D)
Patients with combined pathology: metabolic syndrome, coronary heart disease, bronchial asthma, endothelial dysfunction	102	69	33	Aged 40 - 75 years	Aged 40 - 75 years	lipid metabolism, glucose, cytokines, CRP, ICAM-1, VCAM-1 polymorphism PPAR γ (Pro12Ala), expression NF-kB1, NF-kB2
Study on the genes of structural proteins	159	72	87	Aged 20 - 95 years	Aged 20 - 95 years	polymorphisms MMP12 (A-82G); MMP20 (g.16250T>A); KLK (g.2142G>A); ELN (g28197 A>G)
Patients with connective tissue disorders	53	22	31	Aged 20 - 80 years	Aged 20 - 80 years	Screening panel: 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, tireohlobulin

Using the data of this line of research, the prevalence of lipoprotein lipase (LPL) gene PvuII polymorphism and the connection with arterial hypertension development were investigated in Cherkasy population [12].

85 men aged 19-66 years were selected among the patients of Cherkasy 1st clinical hospital to study the polymorphism of LPL gene and divided into two groups. Control group (n=47) consisted of persons with normal blood pressure <140/90 mmHg, main group (n=38) included patients with the level of blood pressure \geq 140/90 mmHg or persons with an arterial hypertension in the anamnesis.

Distribution of LPL polymorphisms in a population control group and in a group of men with arterial hypertension in Cherkasy population was carried out for the first time. In the population of control group, genotype

frequencies were as follows: CC – 29.79% CT – 51.06%, and TT – 19.15%; allele frequencies were: C – 55.32% and T – 44.68%. In men with hypertension, frequency of genotypes and alleles of the LPL gene was not significantly different from the population control group: CC – 34.21%, CT – 47.37%, and TT – 18.42%; C – 57.9% and T – 44.1% for alleles.

Relationship between PvuII polymorphism in the LPL gene and the development of arterial hypertension has not been established. But the findings suggest that it would be appropriate to study this polymorphism in patients with clearly defined features of metabolic syndrome.

Within the determination of genetic risk factors for essential hypertension, we studied the distribution of polymorphisms of angiotensin II type 1 receptor AGTR1

(A1166C) [4]. In healthy persons (n=100), the frequencies of genotypes and alleles were: AA – 51%, AC – 34%, and CC – 15%; A – 68% and C – 32% for alleles. An overwhelming prevalence of C allele and CC genotype in healthy people in the Ukrainian population was assumed. Genotype frequencies in patients with essential hypertension (106 persons) were: AA – 22.85% and AC – 51.9%; and allele frequencies were: CC – 25.3 %; A – 48.7% and C – 51.3%. It was concluded that the development of essential hypertension is associated with the presence of C allele and its homozygous variant, the severity and complications of hypertension depend on the presence of this allele in the genotype. Ukrainian population has a specific distribution of polymorphisms of angiotensin II type 1 receptor with a predominance of C1166 allele and CC genotype that is a risk factor for essential hypertension.

In general, it should be noted that while collecting samples of this trend, the need arose for division into groups allowing to more thoroughly investigate patients and focus on a particular pathology. Thus, we managed to investigate some polymorphic variants of a number of genes: angiotensin II type 1 AGTR1 (A1166C), angiotensin-converting enzyme (ACE) (Alu Ins / Del I> D), peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR)- γ (Pro12Ala), lipoprotein lipase (LPL) (C \rightarrow T, intron 6), lipoprotein receptor (LPDR) (C \rightarrow T, intron 15) [2, 3]. Material is currently being collected to continue genetic studies of the pathogenesis of metabolic syndrome (Table 1).

The importance of using database to develop effective advanced schemes of therapy should be noted. Thus, while studying pharmacogenetic characteristics of metformin action in patients with coronary artery disease on the background of metabolic syndrome and type 2 diabetes taking into account Pro12Ala polymorphism of the PPAR- γ 2 gene, we defined its high therapeutic efficacy in patients with coronary artery disease on the background of type 2 diabetes who have the Pro/Pro genotype, significantly enabling individualized therapy [6].

Sampling for further study of the role genetic polymorphisms of structural proteins genes in inflammatory and degenerative processes of organs and tissues is an interesting and promising trend. Matrix metalloproteinases (MMP12 (A-82G); MMP20 (g.16250T> A)), kallikrein (KLK (g.2142G> A)), elastin (ELN (g28197 A> G)) are among them to name a few (Table 1) [10].

Thus, we determined polymorphism of kallikrein 4 (KLK4) gene in exon 4 g.2142 G>A (AF228497) in 72 patients with excessive tooth wear of I-III degree (30 men, 42 women, aged 20-62 years) [11].

It was shown that more serious signs of excessive tooth wear are observed namely in carriers of A allele of g.2142 G>A polymorphism of KLK4 gene. The obtained data confirm the relationship between the presence of polymorphic A allele of KLK4 gene with excessive tooth wear. These data allow us to consider this polymorphism as an additional prognostic indicator of excessive loss of dental hard tissues, and the detection of mutant A allele of KLK4 gene enables purposefully carrying out prevention and treatment of patients with excessive tooth wear.

Data on patients with autoimmune connective tissue diseases such as scleroderma, rheumatoid arthritis, vasculitis, who were examined in the Research Institute for Genetics and Immunological Grounds of Pathology and Pharmacogenetics by using modern screening panels, providing sighting diagnosis of disease and significantly

improving the effectiveness of therapy, are of great practical significance (Table 1).

Work on creating genetic database continues. Such work is rather tedious, demanding, but the possibility of its practical use and value is difficult to estimate. We mentioned only some directions of data accumulation and some examples of their use in clinical practice. It should be noted, data on the prevalence of polymorphic variants of genes in the Ukrainian population are supplemented first of all step by step, theoretical foundation of medical genetics is being created, and certain levels of pathogenetic mechanisms are defining.

The creation of genetic databases will allow intensifying significantly medical studies. Systematization and registration of respondents forming groups of patients and population control group is going on using electronic documents that facilitates quick search, working with large data sets, adding additional inspection data, and research data in dynamics. The possibilities of using modern methods of statistical data processing, thorough analysis of frequency of distribution of polymorphic variants of genes in the general population and in selected groups of respondents also increase.

Standardization of methodical approaches to finding genetic markers of the most common diseases allows using modern certified reagents, test systems, and powerful scientific equipment. These factors significantly facilitate a scientific cooperation and interest in conducting joint researches on the collection and processing of data not only between research institutions, but also clinical genetics centers.

Creation of genetic monitoring system and identifying genetic markers of susceptibility to infectious agents and propensity to noninfectious origin diseases development will allow monitoring the level of morbidity in Ukraine by predicting the risk of developing certain pathological conditions, the nature and progression rate of pathological process, the formation of risk groups of possible morbidity since the childhood, and using effective prevention technologies. Development of targeted programs for early diagnosis and treatment taking into account a genetic predisposition will reduce the direct economic costs of medication, duration of outpatient and inpatient treatment by pharmacogenetic selection of main groups of drugs, decrease the incidence of complications and mortality level and will promote the introduction of individual strategies of preventive measures and improving health.

Ultimately, the prime importance of genetic databases is in the strategic direction of determining genetic markers of a number of common diseases that will be the basis for the conservation and sustainability of sanitary-epidemiological welfare of Ukraine. In our opinion, this achievement will bring a new level of basic and applied genetic researches in Ukraine and will deservedly contribute to increase the authority of our state among the scientific community.

References

1. Izmaylova O.V. Zv'yazok polimorfizmiv geniv TLR2 ta TLR4 zi schil'nistyu do okremich urogenital'nych infekzij / O.V. Izmaylova, O.A. Shlikova, N.O. Bobrova, I.P. Kaydashev // Zitologiya i genetika. – 2011. – № 4. – S. 29 – 35.
2. Kaydashev I.P. Molekulyarno-biologicheskie aspekty gipertonicheskoy bolezni: rol' polimorfizma belkov renin-angiotenzinovoy sistemy i rezeptorov aktivirovannykh proliferaziyu peroksisom / I.P. Kaydashev, V.N. Zhdan, M.S. Rasin [i dr.] //Ukr. kardiolog. zh.-i. – 2010. - Dodatok 1.- S. 65-74.

3. Kaydashev I. P. Polimorfizm peroksisom polifera-tor-aktiviruyuschich receptorov: novyy aspekt patoge-neza ateroskleroza, essenzial'noy gipertenzii i sa-chnogo diabeta 2 tipa / I.P. Kaydashev, M.S. Rasin, A.M. Rasin // Ukraïns'kiy terapevtichniy zhurnal.-2004. - №4. - S. 57-61.
4. Kaydashev I.P. Polimorfizm receptora angiotenzina II 1-go tipa u bol'nykh essenzial'noy gipertenzii v ukrainskoy populyazii / I.P. Kaydashev, M.S. Rasin, L.G. Savchenko [i dr.] // Zitologiya i genetika. – 2005. – 39, № 5. – S. 51-55.
5. Kuzenko N.L. Svyaz' polimorfizmov genov Toll-podobnykh receptorov 2 i 4 s allergicheskimi zabole-vaniyami s povyshennymi urovnymi spetsificheskikh immunoglobulinov E / N.L. Kuzenko, O.V. Izmaylova, L.E. Vesnina, I.P. Kaydashev // Zitologiya i genetika. – 2012. - № 6. – S. 59-66.
6. Lavrenko A.V. Farmakogeneticheskie osobennosti deystviya metformina u pazientov, stradayuschikh ishemi-cheskoy bolezniyu serdca na fone metabolicheskogo sindroma i sacharnogo diabeta 2 tipa, s uchetom polimorfizma gena PPAR-γ2 /A.V.
1. Lavrenko, O.A. Shlyko-va, L.A. Kuzenko [i dr.] // Terapevticheskiy arkhiv. – 2012. - № 9. – S.35 – 40.
7. Levchenko L.Yu. Asoziatsiya polimorfizmu 896A/G genu TLR4 z perebigom atopichnogo dermatitu u ditey zi schil'nisty do gostrich respiratornykh virusnykh infektsiy / L.Yu. Levchenko, O.V. Izmaylova, O.A. Shlikova, I.P. Kaydashev // Problemi ekologii ta medizini.- 2012.- № 3-4.- S. 9-12.
8. Levchenko L.Yu. Polimorfizm 896A/G gena TLR4, a ne 1196C/T gena TLR4 ta 2258G/A gena TLR2 viznachae tyazhkiy ta uskladneniy perebig atopichnogo dermatitu u ditey / L.Yu. Levchenko, O.V. Izmaylova, O.A. Shlikova, I.P. Kaydashev //Zitologiya i genetika. – 2013. – T. 47, № 3. – S. 46-53.
9. Sakevich V.D. Poshirenist' polimorfnykh aleley 2258G/A gena TLR2 ta ich zvyazok z okremimi imunologich-nimi pokaznikami sered khvorich na alergichniy rinit / V.D. Sakevich, O.A. Shlikova, N.O. Bobrova, I.P. Kayda-shev //Astma ta alergiya. – 2013. – № 3. – S. 51-55.
10. Skripnik V.M. Polimorfizm genu elastinu g28197 A>G viznachae schil'nist' do utvorenniya patologichnykh rubziv / V.M. Skripnik, D.S. Avetkov, O.A. Shlikova, I.P.Kaydashev //Problemi ekologii ta medizini. – 2012. - T.16, № 5-6.- S. 61-64.
11. Tkachenko I.M. Vznachennya polimorfizmu geniv kalekri-4 ta matriksnoi metaloproteinazi-20 u pazientiv z pidvischenoyu steristyu zubiv /I.M. Tkachenko, O.A. Shli-kova, I.P. Kaydashev // Problemi ekologii ta medizini. – 2012. - T.16, № 5-6.- S. 65-68.
12. Shlikova O.A. Rol' polimorfizmu PVU II genu lipopro-teinlipazi u patogenezi arterial'noi gipertenzii / O.A. Shlikova // Problemi ekologii ta medizini. - 2011. - T. 15, № 1-2.- S. 22-25.

Матеріал надійшов до редакції 24.04.2014 р.