

УДК 575:599.9

# Геномы, популяции, болезни: этническая геномика и персонафицированная медицина

В. А. Степанов

НИИ медицинской генетики СО РАМН, 634050, Томск, Набережная Ушайки, 10

E-mail: vadim.stepanov@medgenetics.ru

Поступила в редакцию 19.09.2010 г.

**РЕФЕРАТ** Обсуждается сопряженное развитие этнической генетики, генетики распространенных болезней и концепций персонафицированной медицины. Показано, каким образом структура генетического разнообразия популяций человека взаимосвязана с различиями по частотам менделирующих и мультифакторных заболеваний. Рассмотрены популяционные основы фармакогенетики и оценки эффективности фармакотерапии, достижения и перспективы индивидуальной геномики.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА** Геномная медицина, персонафицированная медицина, этническая генетика, популяционная генетика человека, генетическое разнообразие, мультифакторные болезни, полногеномный анализ ассоциаций, фармакогенетика, геном человека, геномика, секвенирование, однонуклеотидные полиморфизмы, персональные геномы.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ** АДЗ – болезни с аутосомно-доминантным наследованием; АРЗ – болезни с аутосомно-рецессивным наследованием; БА – болезнь Альцгеймера; ИБС – ишемическая болезнь сердца; НБ – наследственные болезни; ГВС1 – гипервариабельный сегмент I; мтДНК – митохондриальная ДНК; МФЗ – мультифакторные заболевания; ПДРФ – полиморфизм длины рестрикционных фрагментов; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких; SNP (single nucleotide polymorphism) – однонуклеотидный полиморфизм; CNV (copy number variation) – вариабельность по числу копий; STR (short tandem repeats) – короткие тандемные повторы; NapMap (Haplotype Map) – проект построения карты гаплотипов гаплоидного генома человека; CEU (Central Europeans) – популяция центрально-европейского происхождения; YRI (Yoruba, Ibadan) – популяция йоруба (Ибадан, Нигерия); CHB (Chinese, Beijing) – популяция китайцев (Пекин); JPT (Japanese, Tokyo) – популяция японцев (Токио); СМТ1 (Charcot-Marie-Tooth type 1) – болезнь Шарко-Мари-Тута тип 1; GWAS (genome-wide associations search) – полногеномный поиск ассоциаций; OR (odds ratio) – отношение шансов; ОММ (on-line Mendelian inheritance in man) – он-лайн-каталог менделевского наследования у человека.

## ВВЕДЕНИЕ

### Персонафицированная медицина

Идея персонафицированной медицины, ставящая в центр внимания конкретного больного со всеми его особенностями, не нова. На нее опирались еще классики российской медицины XIX века – М.Я. Мудров и Н.И. Пирогов. «Врач лечит не болезнь, а больного... Каждый больной по различию сложения требует особого лечения, хотя болезнь одна и та же», – писал Мудров. Подчеркивали великие врачи прошлого и профилактический характер индивидуализированной медицины – «Взять в руки людей здоровых... Предписать им надлежащий образ жизни» [1] и «болезнь легче предупредить, чем лечить» [2]. Новое прочтение и реальное наполнение идея персонального подхода к больному получила в век развития молекулярной

генетики, оформившись в конце 90-х годов XX века в концепцию геномной медицины [3, 4], под которой, в самом общем виде, понимают «рутинное использование генотипического анализа, обычно в форме ДНК-тестирования, с целью улучшения качества медицинской помощи» [3]. Современное прочтение персонафицированной медицины основывается на принципах превентивной (упреждающей) медицины, обоснованной лауреатом Нобелевской премии Жаном Доссе [5]. Ее содержание наиболее полно раскрывается в принципе медицины четырех П, или системной медицины, сформулированных Лероем Худом [6–8], согласно которому «реактивная» медицина (реагирующая на болезнь и борющаяся с симптомами) должна превратиться в медицину предиктивную, превентивную, персонафицированную и партисипаторную (медицину участия) – т.е. в медицину, направленную

на предсказание болезни до ее симптоматического проявления; предупреждающую болезнь; учитывающую индивидуальные (прежде всего, генетические) особенности пациента; подразумевающую активное участие пациента в выявлении его генетических особенностей и превентивных мерах.

В России идея персонифицированной медицины, базирующейся на достижениях молекулярной генетики, активно развивается в исследованиях нескольких генетических школ, развивающих концепции «геномной медицины» (научная школа академика РАМН В.П. Пузырева [9–11]) и «генетического паспорта» (научная школа члена-корреспондента РАМН В.С. Баранова [12–14]).

### Этническая генетика

Генетические особенности индивида в значительной мере определяются его принадлежностью к определенному географическому региону, этнической группе, популяции. Оставляя за скобками настоящей работы дискуссию о сущности, терминологических и смысловых различиях географического, этнического и популяционного уровня организации генофонда, в контексте персонифицированной медицины будем рассматривать эти термины как синонимичные по сути – отражающие индивидуальные особенности человека вследствие его генетического происхождения.

Общепризнано, что детальное понимание генетической вариабельности в популяциях человека служит ключом к выявлению генетических основ распространенных заболеваний [15]. Подходы, направленные на выявление генетических взаимоотношений между различными этническими группами и популяциями на основе исследования полиморфных генетических маркеров, применяются в популяционной и эволюционной генетике человека с середины 1950-х годов. Первоначально в качестве генетических маркеров использовали белковый полиморфизм [16–18]. С развитием молекулярной генетики популяционные исследования были переориентированы на различные классы ДНК-маркеров, в первую очередь, – нерекомбинантные линии мтДНК и Y-хромосомы [19–21 и др.]. Эти работы позволили сформировать представления об основных этапах расселения и этнической дивергенции современного человека и вылились в формирование отдельного научного направления – этногенетики. Этногенетика, по определению Балановской и Рычкова [22], есть раздел популяционной генетики, в котором «особое внимание уделяется этнической структуре популяций, а целью является выяснение генетических последствий этноисторического и экологического развития народонаселения».

В самое последнее время в качестве средства описания генетического разнообразия в этносах и популяциях используются полногеномные наборы однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), дополняемые иногда вариабельностью по числу копий (CNV) [23–26 и др.]. В ближайшей перспективе – ресеквенирование полных геномов в представительных выборках из различных популяций.

В России работы по этнической генетике – одно из самых продуктивных генетических направлений, которое активно развивается в ряде научных центров [27–31].

Значение популяционной генетики для персонифицированной медицины определяет и тот факт, что знания о роли генетического разнообразия в патогенезе распространенных заболеваний возможно накопить только путем детального анализа ассоциаций генетических маркеров с болезнью на обширных выборках больных и здорового контроля из различных популяций. В частности, наиболее продуктивный подход к анализу ассоциаций – полногеномный поиск ассоциаций (GWAS) – требует выборок в сотни или тысячи индивидов и обязательной репликации ассоциаций на других популяциях.

Сопряженное развитие этнической генетики, генетики распространенных болезней и концепций персонифицированной медицины рождает несколько ключевых вопросов, ответы на которые будут определять содержание и темпы генетизации предиктивной медицины:

- Насколько существенны межэтнические различия в частотах болезней и частотах генов подверженности к болезням?
- Каковы эволюционные механизмы формирования различий в частотах генов болезней?
- Влияет ли расовое, этническое или географическое происхождение на вклад отдельных генетических вариантов в заболевание?
- В какой мере генетическая вариабельность отвечает за различия в распространенности и исходах болезней между расовыми и этническими группами?
- Есть ли необходимость в информации о расовой/этнической принадлежности для медицинских исследований?

Дать представление о современном состоянии дел в попытках ответить на эти вопросы – задача настоящей статьи.

### СТРУКТУРА ГЕНЕТИЧЕСКОГО РАЗНООБРАЗИЯ В ПОПУЛЯЦИЯХ ЧЕЛОВЕКА

Насколько популяции человека отличаются друг от друга генетически? Популяционная генетика человека дает на этот вопрос однозначный ответ – на долю межпопуляционных различий в глобальном

**Таблица 1.** Генетическая дифференциация популяций человека

Тип маркера	Популяции	$F_{ST}$	Ссылка
Классические маркеры			
Группы крови	Мировые	0.16	[40]
Белковый полиморфизм	Мировые	0.11	[40]
ДНК-маркеры			
ПДРФ	“-“	0.11	[21]
Динуклеотидные STR	“-“	0.11	[41]
Тринуклеотидные STR	“-“	0.04	[42]
Тетрануклеотидные STR	“-“	0.04	[21, 43]
Микросателлиты и ПДРФ	“-“	0.15	[44]
Alu-повторы	“-“	0.12	[45]
Alu-повторы	“-“	0.10	[46]
ГВС1 мтДНК	“-“	0.14	[47]
Y-хромосома, гаплогруппы	Сев. Евразия	0.19	[28]
Y-хромосома, STR	Сев. Евразия	0.19	[28]
Широкогеномные наборы маркеров			
600K SNP	YRI, CEU, JPT, CHB	0.12	[48]
1 млн SNP	YRI, CEU, JPT, CHB	0.10	[48]
1 млн SNP	YRI, CEU, JPT, CHB	0.13	[49]
440K SNP	Мировые	0.05	[26]
50K SNP	Азия	0.06	[25]
2.8 млн SNP	YRI, CEU, JPT, CHB	0.11	[50]
244K SNP	Мировые	0.12	[51]
200K SNP	Мировые	0.13	[33]
67 CNV	Мировые	0.11	[52]

масштабе (если сравнивать популяции разных континентов) приходится 10–15% генетического разнообразия человека (табл. 1). Иными словами, значение индекса фиксации Райта (коэффициент  $F_{st}$ ) при оценке глобального уровня генетической дифференциации популяций человека составляет 0.10–0.15. В этот интервал попадают значения, полученные для большинства систем генетических маркеров классической и молекулярной популяционной генетики человека – группы крови, белковый полиморфизм, ПДРФ, Alu-повторы, гипервариабельные сегменты мтДНК [28, 32]. Исключения – высокомутабильные микросателлиты (STR), по которым уровень генетической дифференциации значительно ниже (4–5%), и Y-хромосома, варианты которой гораздо сильнее различаются в популяциях (20–30%), чем другие системы маркеров. В основе резких отличий этих двух типов маркеров лежат определенные эволюционные, популяционные и социальные механизмы, рассмо-

трение которых оставим за пределами настоящей работы (см., например, [28]).

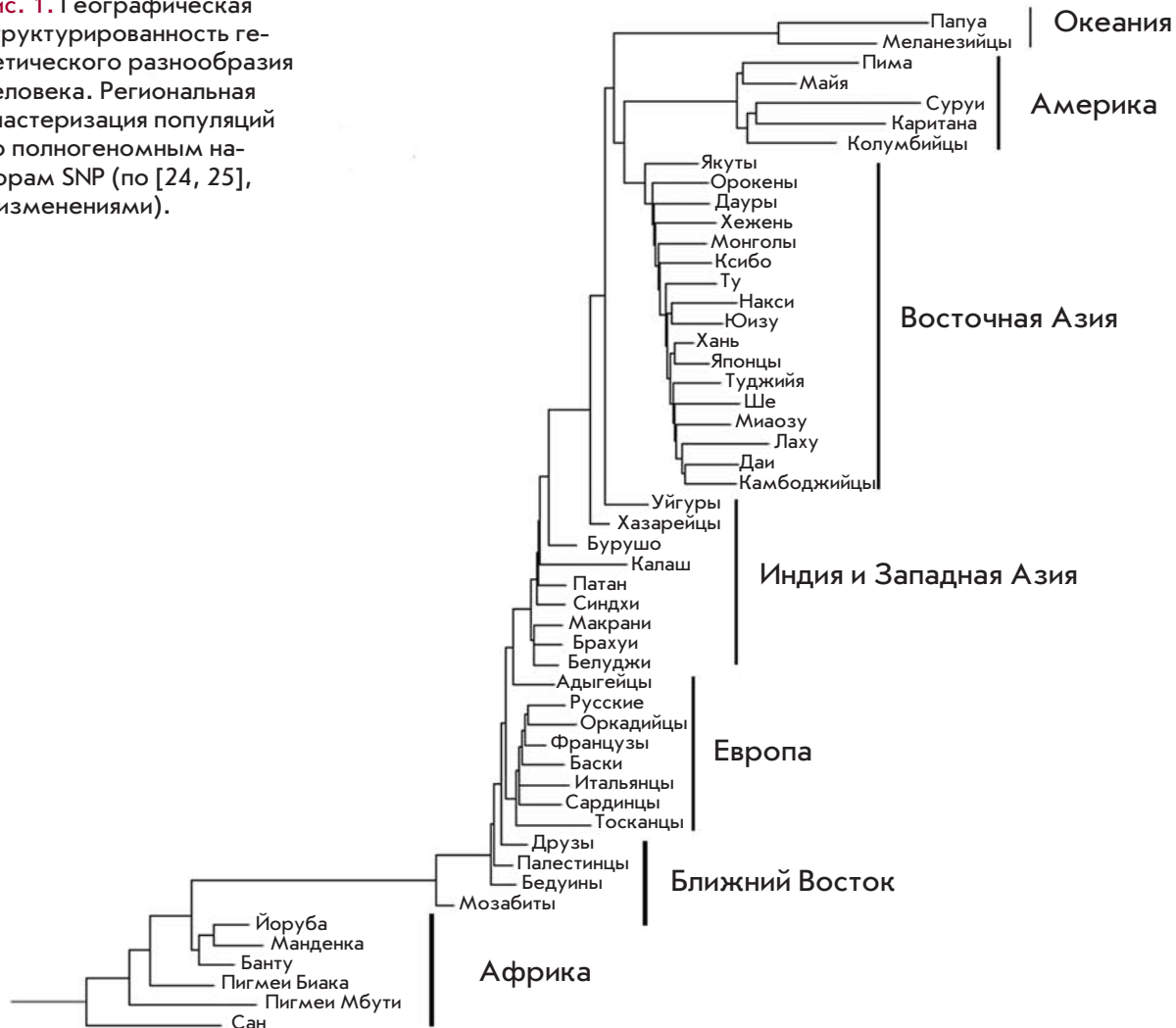
Относительно невысокий уровень генетической подразделенности популяций человека проявляется и на наиболее репрезентативных и всеобъемлющих наборах маркеров – больших случайных выборках аутосомных полиморфизмов, включая полногеномные наборы из сотен тысяч SNP. Так, Ли и соавт. [24] при анализе 650 000 SNP в 51 популяции из панели проекта по разнообразию генома человека (HGDP, Human Genome Diversity Project) показали, что на долю межпопуляционных различий приходится 11% мирового генетического разнообразия. В нашей недавней работе мы получили оценку генетической дифференциации 36 популяций (32 популяции Евразии и 4 популяции HarMap) по 200 тысячам SNP, равную 13.4% [33]. Несколько меньшие генетические различия найдены при анализе меньшего количества континентальных групп. Уровень генетической дифференциации популяций Азии по данным паназиатского консорциума по SNP составил 5.9% [25], а дифференциация популяций Восточной Азии, Южной Азии, Европы и Мексики – 5.2% [26].

Невысокий уровень генетической дифференциации популяций человека по сравнению с близкими видами (сравните, например, с шимпанзе ( $F_{ST} = 0.32$ ) [34] и гориллой ( $F_{ST} = 0.38$ ) [35]) при значительно большем ареале свидетельствует об относительно недавнем происхождении современных людей от небольшого числа основателей.

Наиболее общей закономерностью распределения генетического разнообразия популяций человека является его строгая географическая структурированность, проявляющаяся как кластеризация географически близких популяций. В глобальном масштабе популяции по любым системам маркеров объединяются в расово-континентальные группы – африканские негроиды, европеоиды (среди которых выделяются подкластеры населения Ближнего Востока, Европы и Индии), азиатские монголоиды, австронезийцы и американские индейцы [24, 25, 36] (рис. 1). Закономерность проявляется и на меньших масштабах – для континентальных и субконтинентальных групп популяций [23, 37]. Проекция генетических различий между представительными выборками популяций в пространстве главных компонент или факторов в первом приближении всегда тождественна географической карте. Причина такой картины заключается в эволюционной истории генетического разнообразия, формировавшегося в процессе расселения современного человека, в основном, под действием миграций и дрейфа генов.

Население России также не стало исключением из этой закономерности. Российские попу-

**Рис. 1.** Географическая структурированность генетического разнообразия человека. Региональная кластеризация популяций по полногеномным наборам SNP (по [24, 25], с изменениями).



ляции кластеризуются в несколько крупных этногеографических групп: славяне, популяции Северного Кавказа, финно-угры Севера Европейской части и Волго-Уральского региона, популяции Южной Сибири и Средней Азии, народы Восточной Сибири и Северной Азии [28, 33]. Географическая структурированность генофонда народов России прослеживается по всем системам генетических маркеров – линиям мтДНК, Y-хромосомы, X-хромосомы, аутосомным маркерам, включая полногеномные наборы SNP.

Пожалуй, единственное крупное отклонение от «географического паттерна» – индийский субконтинент, генетическое разнообразие которого лучше коррелирует с языковой принадлежностью, чем с географией в силу сложной этнической и социальной структуры населения, кастовой иерархии крупных этносов и наличия множества мелких родоплеменных групп [38, 39].

**Насколько популяции человека различаются по частотам болезней и частотам генов болезней?**

Если полагать вопрос об общих межпопуляционных генетических различиях человека закрытым, то закономерно возникают следующие вопросы: насколько генетическая вариабельность связана с фенотипической вариабельностью, в особенности, для клинических фенотипов (болезней)? Насколько различия в частотах генов болезней определяют межэтнические или межпопуляционные различия в частотах самих болезней? Ответ на первый вопрос можно попытаться найти в данных генетической эпидемиологии и медицинской статистики, второй же требует специальных подходов.

**Этническая компонента при моногенных болезнях**

Генетическая эпидемиология накопила достаточно большой массив данных по частотам менделирующих (моногенных) болезней в различных популяциях.

Суммарная отягощенность наследственными болезнями (НБ) (сумма частот аутосомно-доминантных, аутосомно-рецессивных и X-сцепленных болезней) в устойчивых сформировавшихся популяциях относительно низка и варьирует в небольших пределах – от 1.5 до 3.5 на 1000 (рис. 2). Например, в 10 российских популяциях, представляющих славянское население, финно-угров и народы Северного Кавказа, суммарная отягощенность НБ колеблется от 1.59 на 1000 в городах Кировской области до 3.5 на 1000 в сельских популяциях марийцев [53]. Те же пределы variability характерны и для НБ у коренных народов Сибири [54, 55]. При этом частота отдельных форм НБ может варьировать гораздо сильнее. Так, частота муковисцидоза в регионах Сибири отличается более чем в 10 раз [56].

В случае НБ различия в частотах заболеваний прямо обусловлены разницей в частотах аллелей в популяциях. Главными факторами популяционной динамики, формирующими картину популяционных различий в отягощенности НБ, являются дрейф генов и эффекты родоначальника [53]. Дрейф при этом играет ведущую роль даже при стабильной численности популяции, а еще больше усиливают его роль резкие изменения эффективной численности (популяционные волны). Роль естественного отбора в дифференциации популяций по генам НБ в целом невелика, поскольку мутации, приводящие к НБ, снижают приспособленность больных независимо от их этнического или географического происхождения.

Однако из этого правила есть весьма примечательные исключения. Самое известное из них – высокая частота гетерозигот по серповидно-клеточной анемии и  $\beta$ -талассемии в субтропических и тропических регионах, в частности в Средиземноморье. Районы высокой частоты указанных эритроцитарных болезней и малярии практически перекрываются [57]. Гетерозиготные носители мутантных аллелей этих генов имеют селективное преимущество, связанное с лучшей устойчивостью к малярии, и высокая частота гетерозигот поддерживается балансирующим отбором.

Еще одна частая наследственная болезнь – муковисцидоз – с высокой частотой встречается у европейцев и гораздо реже в других географических регионах. Широкое распространение основной мутации ( $\Delta F508$ ) по всей Европе и ее редкость в других частях Света означают, что эта мутация возникла достаточно давно, где-то после расселения современного человека из Африки. Прямые оценки возраста этой мутации разными способами свидетельствуют, однако, об относительно недавнем – около 10 тысяч лет назад – ее происхождении [58, 59]. Вероятной причиной широкого распространения мутации в Европе, как и эритроцитарных болезней, представляется селективное преимущество гетерозигот по  $\Delta F508$ , связанное с меньшей предрасположенностью к обезвоживанию при холере и тифе, которые свирепствовали в Европе относительно недавно.

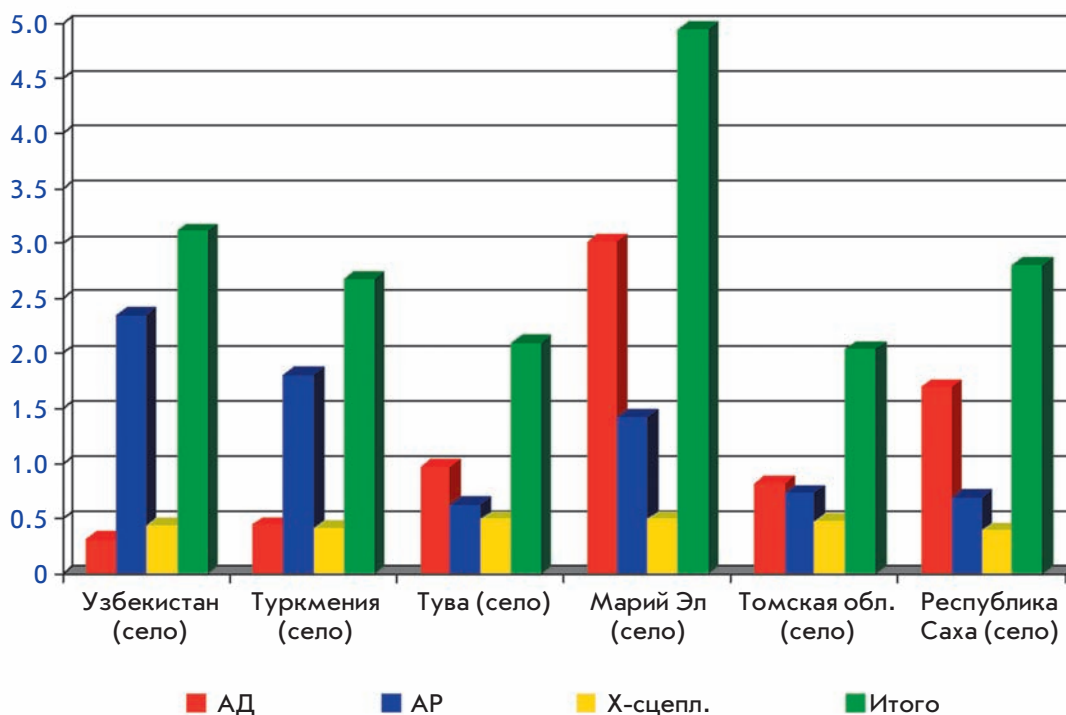


Рис. 2. Суммарная частота моногенных болезней (в промилле) в некоторых популяциях России и сопредельных стран.

Локальная адаптация популяций к пищевым продуктам также может способствовать дифференциации по некоторым болезням. Так, высокая частота целиакии в Северной Европе, особенно в Скандинавии, и низкая – в Южной Европе, вероятно, имеет одной из причин более длительную историю сельского хозяйства, в частности культивирования злаков на юге Европы, в то время как основным источником пищи для древних скандинавов долгое время была охота, и в их рационе практически отсутствовали зерновые.

Роль дрейфа генов и эффекта основателя в распространности НБ хорошо иллюстрирует накопление некоторых форм наследственной патологии в отдельных популяциях. Хорошо известные примеры таких популяций – финны, евреи ашкенази, франко-канадцы, амиши. Описано более 20 так называемых «финских» болезней – НБ (в основном аутосомно-рецессивных), частота которых у финнов значительно выше, чем в любых других популяциях [60, 61]. Феномен накопления НБ у финнов связывают с эффективным дрейфом, долговременной генетической изоляцией и высоким коэффициентом инбридинга. По тем же популяционным механизмам, вероятно, происходило и накопление некоторых НБ у евреев ашкенази. У них также описано как минимум два десятка болезней с очень высокой частотой (самые частые из них – болезнь Тея-Сакса и болезнь Гоше типа 1) [62].

В российских популяциях феномен этноспецифических болезней наиболее ярко проявляется у якутов (табл. 2). К числу «якутских» болезней можно отнести как минимум шесть заболеваний, частота которых у якутов в десятки раз превышает мировую, включая два недавно описанных синдрома низкорослости [63, 64]. Популяционным механизмом

накопления НБ у якутов является эффект основателя, у некоторых болезней совпадающий по времени с волнами экспансии численности и расселения якутов.

В целом, для некоторых менделирующих НБ характерны существенные межэтнические различия в частотах, прямо обусловленные различиями в частотах и спектре мутаций. Эти особенности, несомненно, должны быть учтены (и уже учитываются) при медико-генетическом консультировании, ДНК-диагностике и в скринирующих программах. В этом контексте ДНК-диагностику НБ можно считать одним из первых реальных приложений персонализированной геномной медицины.

**Генетическое разнообразие и комплексные болезни. GWAS**

Межпопуляционные сравнения частот широко распространенных мультифакторных заболеваний (МФЗ), или комплексных болезней, затруднены отсутствием однообразной медицинской статистики для глобальных популяций, значительной клинической и генетической гетерогенностью МФЗ. Хотя имеется множество наблюдений о различиях в частотах встречаемости МФЗ в разных популяциях – в качестве примера можно привести сердечно-сосудистые заболевания [68, 69], диабет [70], некоторые формы рака [71], глаукому [72], нефропатии [73].

Хорошей моделью для сравнения распространенности комплексных болезней может служить население США – мультирасовой страны с высоко развитым здравоохранением и подробной медицинской статистикой. В табл. 3 приведены показатели смертности по данным Национального центра статистики в здравоохранении в четырех основных расово-этнических группах населения США – у бе-

**Таблица 2.** Этноспецифические болезни у якутов

Болезнь, номер по OMIM	Частота в мире (на 100 000)	Частота среди якутов (на 100 000)	Ссылка
Спинально-мозжечковая атаксия 1 типа (164400)	1.0	38.6	[65]
Миотническая дистрофия (160900)	4.0–5.0	21.3	[66]
Наследственная энзимопеническая метгемоглобинемия (250800)	1.0	5.7	[67]
Окулофарингеальная мышечная дистрофия (164300)	1.0	11.1	[63, 64]
3-М синдром (якутский синдром низкорослости) (273750)	25 случаев	12.72	[64]
Синдром низкорослости с колбочковой дисфункцией, атрофией зрительных нервов и пельгеровской аномалией лейкоцитов (SCOP) (в OMIM нет)	Не описан	9.95	[64]

лых американцев, американских негров, испаноязычных выходцев из Латинской Америки и американцев азиатского происхождения [74]. Поскольку общий уровень смертности в пересчете на 100000 сильно различается (у афроамериканцев он в 2 раза выше, чем у латиноамериканцев и азиатов, а смертность белого населения имеет промежуточное значение), мы преобразовали эти данные как долю каждой причины смертности в процентах от общего уровня в каждой этнической группе. В правой части таблицы данные по смертности еще раз преобразованы в виде отношения смертности от определенной причины в трех минорных этнических группах по отношению к белым американцам. Эти данные позволяют заключить, что две основные причины смертности населения США – сердечно-сосудистые и онкологические болезни, в совокупности ответственные за половину общего уровня смертности, не имеют существенных межэтнических различий. По другим же группам болезней различия иногда весьма значительны. Так, относительная смертность от сахарного диабета среди афроамериканцев в полтора раза выше, чем среди белых, а доля смертности от ИБС, хронических болезней легких и почек у черных американцев гораздо ниже. Относительная смертность от сахарного диабета и болезней почек среди испаноязычных американцев более чем в 2 раза выше, чем у белого населения США, а доля хронических болезней легких – в 2 раза ниже. Азиа-

ты значительно чаще по сравнению с белыми американцами умирают от инсульта и пневмонии, но гораздо реже от ХОБЛ и болезней почек.

В какой степени подобные различия могут быть связаны с межэтнической генетической дифференциацией? Важную информацию об этом можно получить с помощью анализа ассоциаций генетических маркеров с комплексными болезнями, включая полногеномный поиск ассоциаций.

Иоаннидис и соавт. [75] сравнили частоты генетических маркеров и их эффект в отношении болезни в европейских, азиатских и африканских популяциях. Они провели мета-анализ 135 ассоциаций ген-болезнь, 45 из которых оказались статистически достоверными либо на уровне общего мета-анализа (32 ассоциации), либо, как минимум, для одной расовой группы (11 ассоциаций). Всего материал 45 значимых мета-анализов охватывал 697 индивидуальных ассоциативных исследований с общим объемом выборок около 300 тысяч индивидов. Авторы зафиксировали статистически значимую гетерогенность частот ассоциированных с болезнью маркеров (т.е. значимые межпопуляционные различия) в 58% ассоциаций ген-болезнь. При этом значимые различия в OR (отношение шансов, мера генетического риска болезни) были выявлены только в 14% мета-анализов. Примечательно, что при межрасовых сравнениях не обнаружены значимые противоположно направленные ассоциации.

Таблица 3. Показатели смертности в четырех основных расовых группах населения США<sup>1</sup>

Причины смерти	Доля в общей смертности в пределах расовой группы, %				Смертность относительно белого населения США <sup>2</sup>		
	белые	афроамериканцы	латиноамериканцы	азиаты	афроамериканцы	латиноамериканцы	азиаты
Болезни сердца (кроме ИБС)	27	26.6	25.3	25.5	0.98	0.94	0.94
ИБС	17.6	13.9	16.4	16.2	0.79	0.93	0.92
Инсульт	5.2	6	5.7	8.6	1.15	1.09	1.65
Хронические болезни легких	4.9	2.6	2.5	2.8	0.53	0.51	0.57
Рак	26.8	23.3	22.8	28.3	0.87	0.85	1.05
Пневмония / грипп	2.8	2.5	2.9	3.9	0.89	1.03	1.39
Болезни почек/цирроз	1.6	1.1	3.5	0.9	0.69	2.18	0.56
Сахарный диабет	2.7	4.2	5.5	3.3	1.55	2.03	1.22
СПИД	0.6	3	1.8	0.3	5	3	0.5
Внешние причины	10.4	9.9	13.4	9.2	0.95	1.29	0.88
Общая абсолютная смертность (на 100 000)	450.4	690.9	332.8	264.6			

<sup>1</sup> По данным Национального центра статистики в здравоохранении США [74].

<sup>2</sup> Смертность среди белого населения принята за 1.

Эти данные свидетельствуют, что различия в частотах генов подверженности могут быть одной из причин межэтнических различий в распространенности МФЗ. Но в то же время биологический эффект ассоциированных аллелей однонаправлен независимо от расовой/этнической принадлежности, хотя относительный вклад маркера в болезнь или риск ее развития может отличаться, вероятно, в силу генетического (гаплотипического) окружения, взаимодействий ген-ген и ген-среда.

В последнее время основным источником новых данных о генах подверженности к МФЗ стали полногеномные исследования ассоциаций (GWAS). GWAS требуют высокой мощности анализа, которая обеспечивается как обширными выборками индивидов (несколько сотен или тысяч), репрезентативными в отношении популяции, так и огромным набором (сотни тысяч) полиморфизмов, репрезентативным в отношении варибельности генома. Каталог опубликованных GWAS поддерживается Национальным институтом геномных исследований США и включает GWAS, отобранные по очень строгим критериям: должно быть проанализировано не менее 100000 SNP, а уровень значимости ассоциации SNP-признак должен быть менее 0.00001 [76]. На конец марта 2010 г. каталог содержит 527 опубликованных исследований и 2516 SNP, достоверно ассоциированных с комплексными фенотипами.

Большая часть GWAS проведена на европеоидных популяциях, и надежно оценить межэтническую дифференциацию ассоциированных с болезнью участков генома непосредственно из данных GWAS невозможно. Адейемо и Ротими [77] преодолели эту проблему, проанализировав генетическую гетерогенность выбранных из каталога GWAS маркеров на популяциях проекта ХарМар. Проект ХарМар (карта гаплотипов человека) содержит на сегодня данные о полиморфизме нескольких миллионов SNP и уровне неравновесия по сцеплению по всему геному для 11 популяций различного этнического происхождения, представляющих мировое население (европейцы, азиаты, африканцы, индийцы, латиноамериканцы). Адейемо и Ротими выбрали из каталога GWAS 621 SNP, ассоциированные с 26 комплексными болезнями, включая болезнь Альцгеймера, гипертонию, ожирение, шизофрению, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, ревматоидный артрит, некоторые формы рака и др. Аллельные частоты выбранных SNP варьировали в мировых популяциях в довольно широких пределах – вплоть до 20–40-кратной разницы в частоте между парами популяций. Доля межпопуляционного генетического разнообразия ( $F_{st}$ ) тоже сильно варьировала от маркера к маркеру (например, от 0.02 до 0.2 для диабета 2-го типа или от 0.006 до 0.52 для уровня

липидов). Средний же уровень межпопуляционных отличий составил 10.5%, т.е. не отличался от уровня дифференциации по условно-нейтральным или полногеномным выборкам маркеров.

Приведенные данные говорят о том, что уровень межпопуляционных и межэтнических различий по генам, ассоциированным с МФЗ, не отличается от общего уровня дифференциации генофонда, а риск развития болезни, связанный с генетическим маркером, может существенно варьировать в популяциях в зависимости от частоты ассоциированного маркера на фоне модифицирующих влияний других генов и факторов среды.

Роль ген-генных и ген-средовых взаимодействий, как правило, трудно дифференцировать, но их совокупный вклад в модификацию риска, ассоциированного с конкретным маркером или геном, может быть очень значительным и популяционно-специфичным. В качестве примера можно привести данные о вкладе аллеля  $\epsilon 4$  гена *APOE* в болезнь Альцгеймера (БА). Достоверная ассоциация этого маркера с БА зафиксирована во всех расовых группах, хотя частота его сильно различается (9% у японцев, 14% у белых американцев и 19% у афроамериканцев). Гомозиготное носительство аллеля  $\epsilon 4$  увеличивает риск БА в 33 раза у японцев, в 15 – у белых американцев и только в 6 – у американских негров. Для гетерозигот это соотношение 5.6–3–1.1 соответственно.

Таким образом, даже если риск развития комплексной болезни однозначно ассоциирован с конкретным генетическим маркером во всех популяциях и его биологический эффект однонаправлен, то сила этого эффекта или степень риска во многом определяется этно- или популяционно-специфическими факторам как генетической, так, вероятно, и негенетической природы. Данные об этническом происхождении, тем самым, могут дать дополнительную важную информацию для персонифицированного прогноза.

### ЭТНОГЕНЕТИКА И ФАРМАКОГЕНОМИКА

Одно из главных приложений персонифицированной медицины – индивидуализация лекарственной терапии. Ответ на лекарственный препарат, оптимальный класс препарата, его доза и режим применения определяются, по крайней мере частично, генетическими детерминантами. Использование генетических маркеров может помочь в выборе клиницистом правильной стратегии лекарственной терапии. Исходя из этих принципов, фармакогенетика стремится выявить гены и их варианты, определяющие адекватность фармакотерапии и уменьшающие риск развития побочных эффектов. Показано, что большинство широко применяемых лекарственных средств эф-



фективны только у 25–60% больных, и только в США отмечено 2 млн случаев побочного действия, включая порядка 100 тысяч смертельных исходов в год [78].

Фармакогеномика накопила большой массив данных об ассоциациях генетических маркеров с эффектом лекарственных препаратов. За последние 20 лет опубликовано около 2000 работ на эту тему, выявлены сотни генов, связанных с фармакотерапией [79]. Большая часть фармакогенетических исследований фокусируется на сердечно-сосудистых, онкологических и неврологических заболеваниях.

Управление по пищевым продуктам и лекарственным препаратам Минздрава США (FDA, Food and Drug Administration) к настоящему моменту одобрило включение информации о генетических маркерах в аннотации около 30 лекарственных препаратов, среди которых варфарин, абакавир, иматиниб, аторвастатин и др. [80]. Среди биомаркеров, указанных в аннотациях, гены цитохромов, рецептора липопротеинов низкой плотности, N-ацетилтрансферазы, рецептора эпидермального фактора роста и др. Эффекты фармакотерапии, зависящие от генотипов по этим маркерам, включают клинический ответ на терапию, риск побочных эффектов, выбор оптимальной дозы, чувствительность

или устойчивость к препарату, полиморфизм мишеней для лекарств.

Большая часть фармакогенетически значимых данных получена на европеоидах – более 80% всех опубликованных работ сделаны на жителях Европы и США [80], поэтому информации о межэтнических различиях в эффекте лекарств и роли генетических факторов в них относительно немного. В качестве примера можно упомянуть пониженную эффективность эналаприла, ослабленный сосудорасширяющий эффект нитропруссид натрия (антигипертензивного вазодилатора), сниженную эффективность пропранолола и атенолола (блокаторы адренорецепторов) при терапии гипертонии у афроамериканцев по сравнению с европеоидами [81]. В некоторых случаях межэтнические различия в эффективности лекарств удается связать с различиями в частоте конкретного маркера. Так, различия в эффективности пропранолола и атенолола связаны с более высокой частотой одной из миссенс-мутаций  $\beta$ 1-адренэргического рецептора у белых американцев (72%) по сравнению с афроамериканцами (57%).

Можно предполагать, что межрасовые и межэтнические различия в эффективности фармакотерапии могут быть столь же распространены, как и межпо-

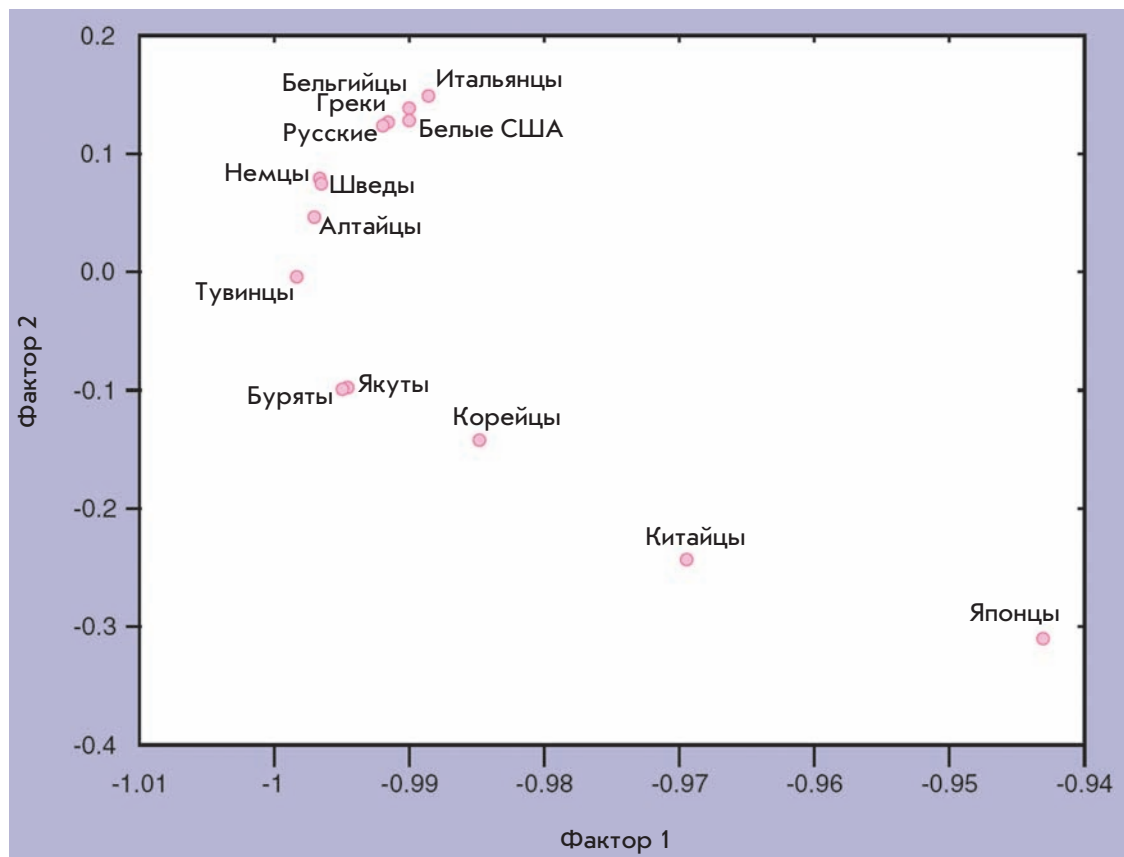


Рис. 3. Географический паттерн российских и мировых популяций в пространстве двух первых главных компонент по частотам аллелей генов CYP (по [83], с изменениями).

пуляционные различия в частотах МФЗ, поскольку генетическая вариабельность генов, метаболизирующих лекарственных препараты, столь же велика, как и у генов подверженности к комплексным заболеваниям [82, 83]. Например, разница в частоте медленных метаболизаторов по цитохрому CYP2D6 между европейцами и азиатами десятикратна (10% у европейцев и 1% у японцев), а этот фермент участвует в метаболизме более 40 препаратов, таких, как часто используемые  $\beta$ -блокаторы и трициклические антидепрессанты. Частота аллелей сверхбыстрых метаболизаторов по этому ферменту варьирует в 10 раз даже в пределах Европы – от 1–2% в Испании до 10% в Швеции. Наши данные также свидетельствуют о значительной вариабельности населения России по генам, участвующим в метаболизме лекарств. Например, частота аллеля CYP2C9\*2 одного из генов цитохромов у русских составляет 12% и находится в пределах изменчивости, характерной для европейцев (10–17%), тогда как в популяциях Восточной Азии этот аллель не встречается, а у коренных народов Сибири его частота составляет от 1 до 6% [83]. Общий уровень генетической дифференциации популяций России по генам цитохромов относительно невелик ( $F_{st} = 0.021$ ), однако строго коррелирует с географическим положением, как и большинство других маркерных систем (рис. 3).

### ОТ ГЕНОМА ЧЕЛОВЕКА К ГЕНОМУ ИНДИВИДА

Новый пласт данных о генетической вариабельности человека и персонализированном прогнозе здоровья дают работы по ресеквенированию полных индивидуальных геномов. Первым персональным секвенированным геномом был геном Крейга Вентера, одной из ведущих фигур в изучении генома человека. Геном Вентера был получен в октябре 2007 года [84]. Через полгода появилась публикация о втором геноме – нобелевского лауреата Джеймса Уотсона [85]. На текущий момент (середина 2010 года) известна информация о более чем 20 ресеквенированных геномах (табл. 4), включая геномы Крейга Вентера, Джеймса Уотсона, архиепископа Десмонда Туту, дважды просеквенированный геном одного и того же йоруба, геном китайца, двух корейцев, нескольких европейцев, древнего эскимоса, русского, индуса [84–99].

Наряду с полными геномами, принадлежащими неродственным здоровым людям разного происхождения и разной степени известности, секвенированы первые геномы больных моногенными болезнями – четыре генома семейного квартета, в котором дети больны синдромом Миллера (первичной мерцательной дискинезией, его легочной формой, которая фенотипически близка муковисцидозу) [98], а так-

же геном пациента с болезнью Шарко–Мари–Тута первого типа [97]. Опубликованы и как минимум семь полных геномов опухолевых клеток различной локализации – острого миелоидного лейкоза, злокачественной меланомы, глиобластомы и др. [86, 100–105].

Прогресс в технологиях секвенирования, его скорости и стоимости колоссален. Если геном Вентера, просеквенированный на приборах первого поколения, обошелся его компании примерно в 2 млн долларов, то геномы, секвенируемые на платформах второго поколения (Illumina Genome Analyzer и Applied Biosystems Solid System), стоили 200–500 тысяч, а последние работы по ресеквенированию полных геномов довели стоимость анализа всего лишь до полутора тысяч долларов США. Прогноз Френсиса Коллинза [106], прогнозировавшего в 2001 году стоимость полной последовательности генома в 1000 долларов к 2030 году, сбывся на 20 лет раньше!

В ближайшее время завершится проект «1000 геномов», ставящий своей целью получить надежные полные геномы 2000 индивидов из различных популяций основных географических регионов мира – Африки, Европы, Азии и Америки [107]. На первой фазе этого проекта уже секвенировано с низкой кратностью ( $\times 2$  –  $\times 10$ ) 180 образцов из четырех популяций НапМар (CEU, YRI, CHB и JPT).

Что нового в понимании генетической вариабельности человека и в приложении к персонализированной медицине дают персональные геномы? Во-первых, открываются новые генетические варианты – в каждом геноме обнаруживается порядка 2.5–4 млн SNP, несколько сотен тысяч инсерций-делетий и несколько сотен или тысяч CNV (табл. 4). Значительная часть этих вариантов описывается впервые. Данные по ресеквенированию полных геномов подтверждают уровень индивидуальной вариабельности генома, оцененной в проекте «Геном человека» – 3 млн SNP в среднем на геном из 3 млрд нуклеотидов дают уровень различий 1 нуклеотид на 1000 п.н.

Геномы двух разных индивидов пересекаются примерно по половине SNP (табл. 5). Степень родства геномов при этом коррелирует с генетической дифференциацией популяций, к которым принадлежат индивидуальные геномы. Геном йоруба пересекается с другими геномами в меньшей степени (38–45% общих SNP), а наиболее близки геномы китайца и корейца (60–67% перекрывающихся SNP).

«Наложение» вариабельных позиций полных геномов на данные, полученные в крупных популяционных проектах (например, в проекте НапМар), позволяет оценить генетическое происхождение индивида. Например, при сравнении SNP в геномах Вентера,

ОБЗОРЫ

Таблица 4. Хронология персональных геномов

№ п/п	Дата публикации (подачи)	Индивид	Журнал	Институт (страна)	Платформа	Кратность покрытия	Число SNP (млн)	Примечание
1	2007, октябрь (9 мая 2007)	Крейг Вентер (м)	PloS Biology, [83]	J Craig Venter Institute (США)	ABI 3730xl	7.5	3.47	\$10 млн
2	2008, апрель (3 декабря 2007)	Джеймс Дью Уотсон (м)	Nature [84]	Baylor College of Medicine / 454 Life Sciences (США)	Roche / 454	7.4	3.32	\$2 млн
3	2008, ноябрь (28 мая 2008)	Евро-американка с острым миелодидным лейкозом (нормальные клетки кожи) (ж)	Nature [85]	University of Washington (США)	Illumina	13.9	2.92	\$1 млн
4	2008, ноябрь (24 июня 2008)	Йоруба (NA18507) (м)	Nature [86]	Illumina / University of Cambridge (Англия)	Illumina	41	3.45	\$250 000
5	2008, ноябрь (21 августа 2008)	Китаец (Yanhuang, YH) (м)	Nature [87]	Beijing Genomic Institute (Китай)	Illumina	36	3.07	\$500 000
6	2009, май (3 февраля 2009)	Кореец Seong-Jin Kim, SJK (м)	Genome Research [89]	Gachon University of Medicine and Science (Корея)	Illumina	29	3.44	
7	2009, июнь (1 февраля 2009)	Йоруба (NA18507) (м)	Genome Research [90]	Life Technologies (США)	ABI SOLiD	17.9	3.87	
8	2009, август (6 марта 2009)	Кореец, АК1 (м)	Nature [91]	Seoul National University (Корея)	Illumina	27.8	3.45	
9	2009, август (10 июня 2009)	Стивен Куэйк, европеоид США, P0 (м)	Nature Biotechnol [92]	Stanford University (США)	Helicos SMS Heliscope	28	2.81	Сиквенс с 1 молекулы \$48 000
10	2009, декабрь	Русский, рак почки (м)	Acta Naturae [93]	РНЦ Курчатовский институт (Россия)	Illumina / ABI SOLiD	16	?	
11	2010, январь (3 сентября 2009)	Европеоид (NA07022) (м)	Science [94]	Complete Genomics (США)	Complete Genomics DNA nanoarray	87	3.08	\$8 000
12	2010, январь (3 сентября 2009)	Йоруба (NA19240) (ж)	Science [94]	Complete Genomics (США)	Complete Genomics DNA nanoarray	63	4.04	\$3 400
13	2010, январь (3 сентября 2009)	Европеоид (NA20431) (м)	Science [94]	Complete Genomics (US)	Complete Genomics DNA nanoarray	45	2.91	\$1 700
14	2010, февраль (30 ноября 2009)	Палеоэскимос, Saqqaq (м)	Nature [95]	University of Copenhagen / Beijing Genomic Institute (Дания / Китай)	Illumina	20	2.19	Древняя ДНК (4000 лет)
15	2010, февраль (11 августа 2009)	Койсан, KB1 (м)	Nature [96]	Pennsylvania State University (США)	Roche / 454 / Illumina	33.4	4.05	
16	2010, февраль (11 августа 2009)	Банту, АВТ архиепископ Десмонд Туту (м)	Nature [96]	Pennsylvania State University (США)	ABI SOLiD / Illumina	37.2	3.62	
17	2010, март	Европеоид, больной СМТ1 (м)	New Eng. J. Med. [97]	Baylor College of Medicine (США)	ABI SOLiD	29.9	3.42	
18	2010, март (7 января 2010)	Родословная #1, мать (Европеоид, ж)	Science [98]	Institute for System Biology / Complete Genomics (США)	Complete Genomics DNA nanoarray	51	2.87	
19	2010, март (7 января 2010)	Родословная #1, отец (Европеоид, м)	Science [98]	Institute for System Biology / Complete Genomics (США)	Complete Genomics DNA nanoarray	88	3.16	
20	2010, март (7 января 2010)	Родословная #1, дочь (Европеоид, ж, больна синдромом Миллера)	Science [98]	Institute for System Biology / Complete Genomics (США)	Complete Genomics DNA nanoarray	54	3.23	
21	2010, март (7 января 2010)	Родословная #1, сын (Европеоид, м, болен синдромом Миллера)	Science [98]	Institute for System Biology / Complete Genomics (США)	Complete Genomics DNA nanoarray	52	3.23	
22	2010, сентябрь (10 апреля 2010)	Ирландец	Genome Biol. [99]	University College Dublin (Ирландия)	Illumina	11	3.12	

Таблица 5. Характеристики шести персональных геномов

Геном	Этническая принадлежность, страна	Число SNP	Перекрытие по числу общих SNP с другими геномами, %					
			HuRef	Уотсон	NA18507	УН	SJK	Saqqaq
HuRef (Вентер)	Белый американец, США	3075858	100	55.8	52.9	51.6	56.4	34.2
Уотсон	Белый американец, США	3321942	51.6	100	50.8	49.9	54.9	36
NA18507	Йоруба, Нигерия	4189457	38.8	40.3	100	42.1	45.8	27
УН	Китаец, Китай	3074097	51.6	54	57.3	100	67.3	38.2
SJK	Кореец, Южная Корея	3439107	50.5	53	55.8	60.1	100	39
Saqqaq	Палеоэскимос, Гренландия	2193396	47.9	33.9	32.5	53.5	61.1	100

Уотсона и китайца УН с четырьмя популяциями НарМар (рис. 4) на основе распределения маркеров в популяциях CEU, YRI, CHB и JPT была оценена степень метизации основных расово-этнических компонентов в индивидуальных геномах. Так, в геноме Вентера доля европеоидного, негроидного и монголоидного компонента оценивается как 93.3, 5.1 и 1.6% соответственно. В геноме нобелевского лауреата Уотсона доля европеоидного компонента существенно ниже (73.0%) за счет увеличения вклада негроидных маркеров (25.6%).

С точки зрения индивидуального прогноза здоровья и оценки риска МФЗ каждый персональный геном дает исчерпывающую информацию о носительстве аллелей, связанных с клиническими фенотипами. Точность и значимость прогноза генетического здоровья в этом случае определяется уже не техническими возможностями описания генома, а ограниченностью знаний о феноме и его генетических детерминантах.

Данных о полных геномах пока недостаточно, чтобы систематизировать картину межпопуляционных отличий по генам болезней на полногеномном уровне, хотя сам факт существенных межиндивидуальных и межрасовых отличий по числу маркеров, ассоциированных с МФЗ, очевиден. Так, в геноме Вентера найдено около 50 SNP, ассоциированных с подверженностью к алкоголизму. У йоруба их 30, у Уотсона – 25, а у монголоидов (китайца, корейца и палеоэскимоса) – не более 20. Вентер является рекордсменом по числу SNP, связанных с табачной аддикцией (около 40 SNP). У китайца и древнего гренландца таких аллелей около 20, а в геномах Уотсона, йоруба и корейца нет вообще.

Наиболее целостный подход к использованию полногеномной информации для индивидуального прогноза здоровья продемонстрирован в недавней работе Эшли и соавт. [108]. Для оценки риска развития какого-либо заболевания в качестве отправной

точки они предложили использовать так называемый претестовый риск – эпидемиологическую оценку риска болезни, например, в простейшем случае – частоту заболевания в соответствующей этнической и возрастной группе. Затем в индивидуальном геноме выявляются SNP, достоверно ассоциированные с болезнью по данным GWAS, и рассчитывается посттестовый риск, рассматривающий каждый из маркеров как независимый фактор риска. Пример расчета индивидуального риска инфаркта миокарда

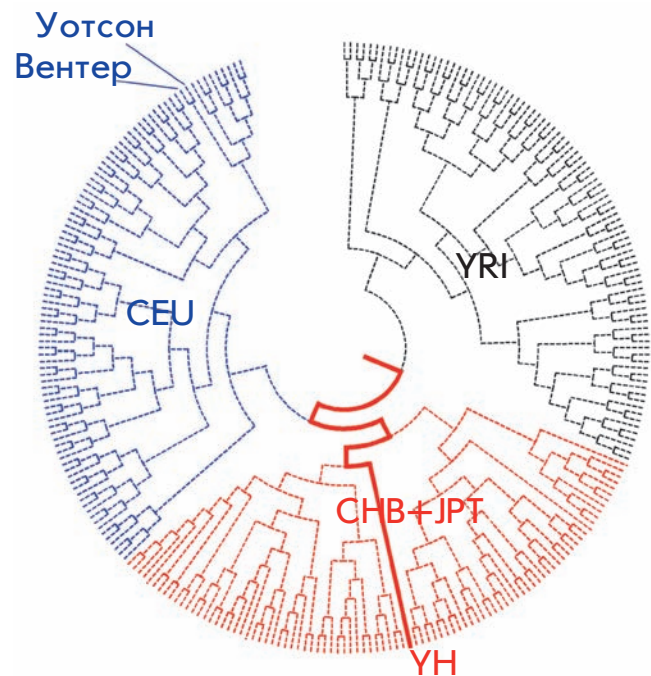


Рис. 4. Индивидуальные геномы Вентера (Venter), Уотсона (Watson) и китайца (УН) на фоне древа индивидов из популяций проекта НарМар (по [88], с изменениями).

**Таблица 6.** Индивидуальная оценка риска инфаркта миокарда на основе геномных данных (по [108])

Ген	SNP	Генотип	OR	Риск, %
				претестовый 2.0 посттестовый
<i>LPA</i>	rs3798220	CT	1.86	3.7
<i>THBS2</i>	rs8089	AC	1.09	4.0
<i>LDLR</i>	rs14158	GG	2.88	10.6
<i>LIPC</i>	rs11630220	AG	1.15	12.0
<i>ESR2</i>	rs1271572	CC	0.73	9.1
<i>ESR2</i>	rs35410698	GG	1.03	9.4
<i>FXN</i>	rs3793456	AA	0.94	8.9

приведен в табл. 6. Риск был рассчитан для здорового белого американца в возрасте 40 лет, геном которого секвенировали в работе [92]. Донор ДНК имел семейную историю сердечно-сосудистых заболеваний и случаи внезапной смерти среди родственников, нормальные биохимические и электрокардиографические показатели. Претестовый риск по данным эпидемиологии оценивался в 2%. В геноме индивида было найдено семь SNP, для которых GWAS показали достоверную ассоциацию с инфарктом. Значения OR (оценка генетического риска) генотипов, выявленных у тестируемого, варьировали от 0.75 до 2.86. Суммарный же риск инфаркта миокарда (произведение претестового риска и OR каждого из маркеров) составил 8.9%. В данном случае генетическая композиция тестируемого индивида увеличила суммарный риск в 4.5 раза по сравнению с претестовым риском.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для человека характерен относительно небольшой уровень генетических различий (как на уровне дифференциации популяций, так и для индивидуальных геномов) на фоне большой фенотипической вариабельности и строгой географической структурированности генетического разнообразия, проявляющейся как кластеризация географически близких популяций. Пространственный характер распределения генетической вариабельности современного человека проявляется на различных уровнях популяционной организации и на различных группах маркеров, включая гены, ассоциированные с риском развития МФЗ. Генетические различия между популяциями человека в глобальном масштабе ответственны всего за 10–15% генетического разнообразия человека. Однако эти различия оказываются весьма существенными в отношении сферы компетенции персонифицированной медицины – диагностики моногенных болезней, оценки подверженности к распространенным болезням,

прогноза здоровья и эффективности лекарственной терапии.

Возвращаясь к вопросам, сформулированным во «Введении», наше понимание можно кратко суммировать следующим образом. Генетическая дифференциация популяций по генам болезней столь же велика, как и общий уровень межпопуляционного разнообразия на полногеномном уровне. Наблюдаемые межэтнические различия в распространенности болезней человека могут быть либо почти полностью (для менделирующих заболеваний), либо в весьма существенной мере (для МФЗ) объяснены различиями в частотах генов, связанных с болезнью. Общий «географический паттерн» структуры генетического разнообразия сформировался в ходе расселения современного человека под действием миграций, дрейфа генов и резких изменений эффективной численности популяции. В то же время для отдельных участков генома роль естественного отбора в формировании генетического разнообразия как в глобальном масштабе (например, по генам иммунного ответа или пигментации кожи), так и при адаптации популяций к локальным условиям среды (например, по генам метаболизма веществ, поступающих с пищей) может быть очень велика. Биологический эффект отдельных генетических вариантов (мутаций или полиморфизмов) в отношении болезни, как правило, стабилен и не зависит от расового, этнического или географического контекста. При этом сила эффекта (относительный вклад маркера в болезнь или риск ее развития) может значительно варьировать на популяционном и индивидуальном уровне по причине различного генетического (гаплотипического) окружения, модифицирующих взаимодействий ген-ген и ген-среда.

Несомненно, «этнический фактор» должен быть учтен в медицинских исследованиях, особенно в персонифицированной геномной медицине. Долгая история дискуссий по этому вопросу в медицинской и генетической литературе еще не завершена (см., например, [36, 109–111]). Однако профессиональное сообщество исследователей, работающих в области персональной геномики, уделяет популяционным аспектам значительное внимание как на стадии получения информации (например, при GWAS или фармакогеномных исследованиях), так и на стадии интерпретации данных при генетическом тестировании индивидов или генетическом скрининге на популяционном уровне [110].

Интеграция геномики и феномики в рамках системной биологии, появившиеся в последнее время новые мощные инструменты описания и анализа генетического разнообразия – секвенирование индивидуальных геномов и полногеномный анализ SNP

на биочипах, проекты НарМар и «1000 геномов» – дают надежду на быстрый прогресс в каталогизации генетического разнообразия, связанного с риском развития распространенных болезней и эффективностью лекарственной терапии, и на надежную связь фундаментальных научных данных с доказательными рекомендациями для персонифицированной медицины. ●

*Работа частично поддержана Российским фондом фундаментальных исследований (гранты 09-04-00143, 09-04-99028-р\_офи) и Федеральной целевой программой «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России на 2009–2013 годы» (ГК № П321 и 02.740.11.0284).*

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Мудров М.Я. Избранные произведения / Ред. Гукасян А.Г. М.: Изд-во АМН СССР, 1949. 296 с.
2. Сочинения Н.И. Пирогова. Т. 1, 2. Киев: Изд-во Пироговского товарищества, 1910. 682 с.
3. Beaudet A. // *Am. J. Hum. Genet.* 1999. V. 64. P. 1–13.
4. Bloom B. // *Nature.* 1999. V. 402. № 6761 Suppl. P. C63–64.
5. Dausset J. // *Proc. Indiannatn. Sci. Acad.* 1994. V. B60. P. 449–454.
6. Hood L., Heath J.R., Phelps M.E., Lin B. // *Science.* 2004. V. 306. P. 640–643.
7. Weston A.D., Hood L. // *J. Proteome Res.* 2004. V. 3. P. 179–196.
8. Auffray C., Zhu Chen, Hood L. // *Genome Medicine.* 2009. V. 1. P. 2.1–2.11.
9. Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. Томск: STT, 1997. 248 с.
10. Пузырев В.П. Волности генома и медицинская патогенетика. Серия «Наследственность и здоровье». Вып. 3. Томск: Печатная мануфактура, 2001. 44 с.
11. Пузырев В.П. Геномная медицина – настоящее и будущее. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике. Вып. 3. Новосибирск: Альфа Виста, 2003. С. 3–26.
12. Баранов В.С., Асеев М.В., Баранова Е.В. // *Природа.* 1999. № 3. С. 17–27.
13. Баранов В.С. // *Вестн. РАМН.* 2000. № 10. С. 27–37.
14. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. Баранова В. С. СПб: Изд-во Н-Л, 2009. 528 с.
15. Cavalli-Sforza L.L. // *TIG.* 1998. V. 14. № 2. P. 60–65.
16. Mourant A.E. *The distribution of the human blood groups.* Oxford: Blackwell Scientific, 1954.
17. Cavalli-Sforza L.L., Bodmer W.F. *The genetics of human populations.* San Francisco: W.H. Freeman, 1971.
18. Mourant A.E., Kopec A.C., Domaniewska-Sobczak K. *The distribution of the human blood groups and other polymorphisms.* London: Oxford University Press, 1976.
19. Cann R.L., Stoneking M., Wilson A.C. // *Nature.* 1987. V. 325. P. 31–36.
20. Underhill P.A., Shen P., Lin A.A., Jin L., Passarino G., Yang W.H., Kauffman E., Bonné-Tamir B., Bertranpetit J., Francalacci P., Ibrahim M., Jenkins T., Kidd J.R., Mehdi S.Q., Seielstad M.T., Wells R.S., Piazza A., Davis R.W., Feldman M.W., Cavalli-Sforza L.L., Oefner P.J. // *Nat. Genet.* 2000. V. 26. P. 358–361.
21. Jorde L.B., Bamshad M.J., Watkins W.S., Zenger R., Fraley A.E., Krakowiak P.A., Carpenter K.D., Soodyall H., Jenkins T., Rogers A.R. // *Am. J. Hum. Genet.* 1995. V. 57. P. 523–538.
22. Балановская Е.В., Рычков Ю.Г. // *Генетика.* 1990. Т. 26. С. 114–121.
23. Novembre J., Johnson T., Bryc K., Kutalik Z., Boyko A.R., Auton A., Indap A., King K.S., Bergmann S., Nelson M.R., Stephens M., Bustamante C.D. // *Nature.* 2008. V. 456. P. 98–101.
24. Li J.Z., Absher D.M., Tang H., Southwick A.M., Casto A.M., Ramachandran S., Cann H.M., Barsh G.S., Feldman M., Cavalli-Sforza L.L., Myers R.M. // *Science.* 2008. V. 319. P. 1100–1104.
25. HUGO Pan-Asian SNP consortium. // *Science.* 2009. V. 326. P. 1541–1545.
26. Auton A., Bryc K., Boyko A.R., Lohmueller K.E., Novembre J., Reynolds A., Indap A., Wright M.H., Degenhardt J.D., Gutenkunst R.N., King K.S., Nelson M.R., Bustamante C.D. // *Genome Res.* 2009. V. 19. P. 795–803.
27. Генофонд и геногеография народонаселения. Т. I. Генофонд населения России и сопредельных стран. СПб.: Наука, 2000. 612 с.
28. Степанов В.А. Этногеномика населения Северной Евразии. Томск: Печатная мануфактура, 2002. 242 с.
29. Лимборская С.А., Хуснутдинова Э.К., Балановская Е.В. Этногеномика и геногеография народов Восточной Европы. М.: Наука, 2002. 264 с.
30. Федорова С.А. Генетические портреты народов Республики Саха (Якутия): анализ линий митохондриальной ДНК и Y-хромосомы. Якутск: Изд-во ЯНЦ СО РАН, 2008. 235 с.
31. Балановская Е.В., Балановский О.П. Русский генофонд на Русской равнине. М.: Луч, 2007. 416 с.
32. Jorde L.B., Wooding S.P. // *Nat. Genet.* 2004. V. 36. P. S28–S33.
33. Степанов В.А., Прохорчук Е.Б., Хуснутдинова Э.К., Мазур А.М., Теслюк А., Чеканов Н.Н., Храмева Е., Харьков В.Н., Губина М.А., Кутуев И.А., Хусаинова Р.И., Марусин А.В., Спиридонова М.Г., Ахметова В.Л., Хидиятова И.М., Литвинов С.С., Булыгина Е., Пузырев В.П., Скрябин К.Г. Материалы VI Российского съезда общества медицинских генетиков. Ростов-на-Дону. 14–18 мая 2010 г. // *Медицинская генетика*, 2010. С. 171.
34. The Chimpanzee Sequencing and Analysis Consortium // *Nature.* 2005. V. 437. P. 69–87.
35. Thalmann O., Fischer A., Lankester F., Paabo S., Vigilant L. // *Mol. Biol. Evol.* 2007. V. 24. P. 146–158.
36. Riesch N., Burchardt E., Ziv E., Tang H. // *Genome Biology.* 2002. V. 3. № 7. P. 2007.1–2007.12.
37. Tian C., Plenge R.M., Ransom M., Lee A., Villoslada P., Selmi C., Klareskog L., Pulver A.E., Qi L., Gregersen P.K., Seldin M.F. // *PLoS Genetics.* 2008. V. 4. № 1. e4.
38. Indian Genome Variation Consortium. // *J. Genet.* 2008. V. 87. № 1. P. 3–20.
39. Reich D., Thangaraj K., Patterson N., Price A.L., Singh L. // *Nature.* 2009. V. 461. P. 489–494.
40. Nei M., Roychoudhury A.K. *Human polymorphic genes: world distribution.* N.Y.: Oxford University Press, 1988.

41. Bowcock A.M., Ruiz-Linares A., Tomfohrde J., Minch E., Kidd J.R., Cavalli-Sforza L.L. // *Nature*. 1994. V. 386. P. 455–457.
42. Watkins W.S., Bamshad M., Jorde L.B. // *Hum. Mol. Genet.* 1995. V. 4. P. 1485–1491.
43. Jorde L.B., Rogers A.R., Bamshad M., Watkins W.S., Krakowiak P., Sung S., Kere J., Harpending H.C. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997. V. 94. P. 3100–3103.
44. Barbuhani G., Magagni A., Minch E., Cavalli-Sforza L.L. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1997. V. 94. P. 4516–4519.
45. Stoneking M., Fontius J.J., Clifford S.L., Soodyall H., Arcot S.S., Saha N., Jenkins T., Tahir M.A., Deininger P.L., Batzer M.A. // *Genome Res*. 1997. V. 7. P. 1061–1071.
46. Watkins W.S., Rogers A.R., Ostler C.T., Wooding S., Bamshad M.J., Brassington A.M., Carroll M.L., Nguyen S.V., Walker J.A., Prasad B.V., Reddy P.G., Das P.K., Batzer M.A., Jorde L.B. // *Genome Res*. 2003. V. 13. P. 1607–1618.
47. Jorde L.B., Bamshad M., Rogers A.R. // *BioEssays*. 1998. V. 20. P. 126–136.
48. Weir B.S., Cardon L.R., Anderson A.D., Nielsen D.M., Hill W.G. // *Genome Res*. 2005. V. 15. P. 1468–1476.
49. International HapMap Consortium // *Nature*. 2005. V. 437. P. 1299–1320.
50. Barreiro L.B., Laval G., Quach H., Patin E., Quintana-Murci L. // *Nat. Genet.* 2008. V. 40. P. 340–345.
51. Xing J., Watkins W.S., Witherspoon D.J., Zhang Y., Guthery S.L., Thara R., Mowry B.J., Bulayeva K., Weiss R.B., Jorde L.B. // *Genome Res*. 2009. V. 19. P. 815–825.
52. Redon R., Ishikawa S., Fitch K.R., Feuk L., Perry G.H., Andrews T.D., Fiegler H., Shaperro M.H., Carson A.R., Chen W., Cho E.K., Dallaire S., Freeman J.L., González J.R., Gratacòs M., Huang J., Kalaitzopoulos D., Komura D., MacDonald J.R., Marshall C.R., Mei R., Montgomery L., Nishimura K., Okamura K., Shen F., Somerville M.J., Tchinda J., Valsesia A., Woodwark C., Yang F., Zhang J., Zerjal T., Zhang J., Armengol L., Conrad D.F., Estivill X., Tyler-Smith C., Carter N.P., Aburatani H., Lee C., Jones K.W., Scherer S.W., Hurles M.E. // *Nature*. 2006. V. 444. P. 444–454.
53. Генетическая структура и наследственные болезни чувашской популяции / Под ред. Гинтера Е.К. Чебоксары: Изд. Дом «Пегас», 2006. 232 с.
54. Пузырев В.П., Назаренко Л.П. Генетико-эпидемиологическое исследование наследственной патологии в Западной Сибири. Томск: STT, 2000. 192 с.
55. Салюкова О.А., Минайчева Л.И., Назаренко Л.П. // *Генетика человека и патология*. 2007. Вып. 8. С. 272–274.
56. Одиноква О.Н., Назаренко Л.П. // *Генетика человека и патология*. 2007. Вып. 8. С. 173–178.
57. Jobling M.A., Hurles M.E., Tyler-Smith C. *Human evolutionary genetics. Origins, peoples and diseases*. N.Y.: Garland Publ., 2004. 524 p.
58. Slatkin M., Bertorelle G. // *Genetics*. 2001. V. 158. P. 449–454.
59. Wiuf C. // *Genet. Res*. 2001. V. 78. P. 41–47.
60. de la Chapelle A. // *Med. Genet.* 1993. V. 30. P. 857–865.
61. Peltonen L., Pekkarinen P., Aaltonen J. // *Biol. Chem. Hoppe-Zeyler*. 1995. V. 376. P. 697–704.
62. Kedar-Barnes I., Rosen P. // *Familial Cancer*. 2004. V. 3. P. 193–199.
63. Максимова Н.Р., Николаева И.А., Коротов М.Н., Икеучи Т., Онодера О., Нишизава М., Степанова С.К., Куртанов Х.А., Сухомясова А.Л., Ноговицына А.Н., Гуринова Е.Е., Степанов В.А., Пузырев В.П. // *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2008. Т. 108. № 6. С. 52–60.
64. Максимова Н.Р. Клинико-генеалогическая и молекулярно-генетическая характеристика этноспецифических форм наследственной патологии у якутов. Дисс. ... докт. мед. наук. Томск, 2009. 436 с.
65. Платонов Ф.А., Иллариошкин С.Н., Кононова С.К., Гоголев М.П., Иванова-Смоленская И.А. // *Мед. генетика*. 2004. Т. 5. С. 242–248.
66. Сухомясова А.Л. Аутосомно-доминантная миотоническая дистрофия в Республике Саха (Якутия). Автореф. дисс. канд. мед. наук. Томск, 2005. 22 с.
67. Банщикова Е.С. Особенности клинического течения и морфофункциональное состояние эритроцитов у детей с наследственной энзимопенической метгемоглобинемией. Автореф. дисс. канд. мед. наук. Томск, 2002. 25 с.
68. Воевода М.И., Степанов В.А., Ромащенко А.Г., Максимов В.Н. // *Бюлл. СО РАМН*. 2006. № 2. С. 63–72.
69. Wassel C.L., Pankow J.S., Peralta C.A., Choudhry S., Seldin M.F., Arnett D.K. // *Cardiovasc. Genet*. 2009. V. 2. P. 629–636.
70. Karter A.J., Ferrara A., Liu J.Y., Moffet H.H., Ackerson L.M., Selby J.V. // *JAMA*. 2002. V. 287. P. 2519–2527.
71. Shibata A., Whittmore A.S. // *Prostate*. 1997. V. 32. P. 65–72.
72. Tielsch J.M., Sommer A., Katz J., Royall R.M., Quigley H.A., Javitt J. // *JAMA*. 1991. V. 266. P. 369–374.
73. Tarver-Carr M.E., Powe N.R., Eberhardt M.S., LaVeist T.A., Kington R.S., Coresh J., Brancati F.L. // *Jam. Soc. Nephrol.* 2002. V. 13. P. 2363–2370.
74. MacKay A.P., Fingerhut L.A., Duran C.R. *Health, United States. With adolescent health chartbook*. Hayatonsville, Maryland: National Center for Health Statistics, 2000. 456 p.
75. Ioannides J.P., Ntzani E.E., Trikalinos T.A. // *Nat. Genet.* 2004. V. 36. P. 1312–1318.
76. Hindorff L.A., Sethupathy P., Junkins H.A., Ramos E.M., Mehta J.P., Collins F.S., Manolio T.A. // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2009. V. 106. P. 9362–9367.
77. Adeyemo A., Rotimi C. // *Public Health Genomics*. 2010. V. 12. P. 72–79.
78. Wilkinson G.R. // *N. Eng. J. Med.* 2005. V. 352. P. 2211–2221.
79. FDA (Food and Drug Administration), 2010. Table of Valid Genomic Biomarkers in the Context of Approved Drug Labels. <http://www.fda.gov/Drugs/ScienceResearch/ResearchAreas/Pharmacogenetics/ucm083378.htm>
80. Holmes M.V., Shah T., Vickery C., Smeeth L., Hingorani A.D., Casas J.P. // *PLoS ONE*. 2009. V. 4. № 12. e7960.
81. Tate S.K., Goldstein D.B. // *Nat. Genet.* 2004. V. 36. P. S21–S27.
82. Wilson J.E., Weale M., Smith A.C. // *Nat. Genet.* 2001. V. 29. P. 265–269.
83. Makeeva O.A., Stepanov V.A., Puzyrev V.P., Grossman A., Goldstein D.B. // *Pharmacogenetics*. 2008. V. 9. P. 847–868.
84. Levy S., Sutton G., Ng P.C., Feuk L., Halpern A.L., Walenz B.P., Axelrod N., Huang J., Kirkness E.F., Denisov G., Lin Y., MacDonald J.R., Pang A.W., Shago M., Stockwell T.B., Tsiamouri A., Bafna V., Bansal V., Kravitz S.A., Busam D.A., Beeson K.Y., McIntosh T.C., Remington K.A., Abril J.F., Gill J., Borman J., Rogers Y.H., Frazier M.E., Scherer S.W., Strausberg R.L., Venter J.C. // *Plos Biol.* 2007. V. 5. № 10. e254.
85. Wheeler D.A., Srinivasan M., Egholm M., Shen Y., Chen L., McGuire A., He W., Chen Y.J., Makhijani V., Roth G.T., Gomes X., Tartaro K., Niazi F., Turcotte C.L., Irzyk G.P., Lupski J.R., Chinault C., Song X.Z., Liu Y., Yuan Y., Nazareth L., Qin X., Muzny D.M., Margulies M., Weinstock G.M., Gibbs R.A., Rothberg J.M. // *Nature*. 2008. V. 452. P. 872–877.
86. Ley T.J., Mardis E.R., Ding L., Fulton B., McLellan M.D., Chen K., Dooling D., Dunford-Shore B.H., McGrath S., Hickenbotham M., Cook L., Abbott R., Larson D.E., Koboldt D.C., Pohl C., Smith S., Hawkins A., Abbott S., Locke D., Hillier L.W., Miner T., Fulton L., Magrini V., Wylie T,

- Glasscock J., Conyers J., Sander N., Shi X., Osborne J.R., Minx P., Gordon D., Chinwalla A., Zhao Y., Ries R.E., Payton J.E., Westervelt P., Tomasson M.H., Watson M., Baty J., Ivanovich J., Heath S., Shannon W.D., Nagarajan R., Walter M.J., Link D.C., Graubert T.A., DiPersio J.F., Wilson R.K. // *Nature*. 2008. V. 456. P. 66–72.
87. Bentley D.R., Balasubramanian S., Swerdlow H.P., Smith G.P., Milton J., Brown C.G., Hall K.P., Evers D.J., Barnes C.L., Bignell H.R., Boutell J.M., Bryant J., Carter R.J., Keira Cheatham R., Cox A.J., Ellis D.J., Flatbush M.R., Gormley N.A., Humphray S.J., Irving L.J., Karbelashvili M.S., Kirk S.M., Li H., Liu X., Maisinger K.S., Murray L.J., Obradovic B., Ost T., Parkinson M.L., Pratt M.R., Rasolonjatovo I.M., Reed M.T., Rigatti R., Rodighiero C., Ross M.T., Sabot A., Sankar S.V., Scally A., Schroth G.P., Smith M.E., Smith V.P., Spiridou A., Torrance P.E., Tzonev S.S., Vermaas E.H., Walter K., Wu X., Zhang L., Alam M.D., Anastasi C., Aniebo I.C., Bailey D.M., Bancarz I.R., Banerjee S., Barbour S.G., Baybayan P.A., Benoit V.A., Benson K.F., Bevis C., Black P.J., Boodhun A., Brennan J.S., Bridgham J.A., Brown R.C., Brown A.A., Buermann D.H., Bundu A.A., Burrows J.C., Carter N.P., Castillo N., Chiara E., Catenazzi M., Chang S., Neil Cooley R., Crake N.R., Dada O.O., Diakoumakos K.D., Dominguez-Fernandez B., Earnshaw D.J., Egbujor U.C., Elmore D.W., Etchin S.S., Ewan M.R., Fedurco M., Fraser L.J., Fuentes Fajardo K.V., Scott Furey W., George D., Gietzen K.J., Goddard C.P., Golda G.S., Granieri P.A., Green D.E., Gustafson D.L., Hansen N.F., Harnish K., Haudenschild C.D., Heyer N.I., Hims M.M., Ho J.T., Horgan A.M., Hoschler K., Hurwitz S., Ivanov D.V., Johnson M.Q., James T., Huw Jones T.A., Kang G.D., Kerelska T.H., Kersey A.D., Khrebtukova I., Kindwall A.P., Kingsbury Z., Kokko-Gonzales P.I., Kumar A., Laurent M.A., Lawley C.T., Lee S.E., Lee X., Liao A.K., Loch J.A., Lok M., Luo S., Mammen R.M., Martin J.W., McCauley P.G., McNitt P., Mehta P., Moon K.W., Mullens J.W., Newington T., Ning Z., Ling Ng B., Novo S.M., O'Neill M.J., Osborne M.A., Osnowski A., Ostadan O., Paraschos L.L., Pickering L., Pike A.C., Pike A.C., Chris Pinkard D., Pliskin D.P., Podhasky J., Quijano V.J., Raczyc C., Rae V.H., Rawlins S.R., Chiva Rodriguez A., Roe P.M., Rogers J., Rogert Bacigalupo M.C., Romanov N., Romieu A., Roth R.K., Rourke N.J., Ruediger S.T., Rusman E., Sanches-Kuiper R.M., Schenker M.R., Seoane J.M., Shaw R.J., Shiver M.K., Short S.W., Sizto N.L., Sluis J.P., Smith M.A., Ernest Sohna Sohna J., Spence E.J., Stevens K., Sutton N., Szajkowski L., Tregidgo C.L., Turcatti G., Vandevondele S., Verhovskiy Y., Virk S.M., Wakelin S., Walcott G.C., Wang J., Worsley G.J., Yan J., Yau L., Zuerlein M., Rogers J., Mullikin J.C., Hurles M.E., McCooke N.J., West J.S., Oaks F.L., Lundberg P.L., Klenerman D., Durbin R., Smith A.J. // *Nature*. 2008. V. 456. P. 53–59.
88. Wang J., Wang W., Li R., Li Y., Tian G., Goodman L., Fan W., Zhang J., Li J., Zhang J., Guo Y., Feng B., Li H., Lu Y., Fang X., Liang H., Du Z., Li D., Zhao Y., Hu Y., Yang Z., Zheng H., Hellmann I., Inouye M., Pool J., Yi X., Zhao J., Duan J., Zhou Y., Qin J., Ma L., Li G., Yang Z., Zhang G., Yang B., Yu C., Liang F., Li W., Li S., Li D., Ni P., Ruan J., Li Q., Zhu H., Liu D., Lu Z., Li N., Guo G., Zhang J., Ye J., Fang L., Hao Q., Chen Q., Liang Y., Su Y., San A., Ping C., Yang S., Chen F., Li L., Zhou K., Zheng H., Ren Y., Yang L., Gao Y., Yang G., Li Z., Feng X., Kristiansen K., Wong G.K., Nielsen R., Durbin R., Bolund L., Zhang X., Li S., Yang H., Wang J. // *Nature*. 2008. V. 456. P. 60–65.
89. Ahn S.M., Kim T.H., Lee S., Kim D., Ghang H., Kim D.S., Kim B.C., Kim S.Y., Kim W.Y., Kim C., Park D., Lee Y.S., Kim S., Reja R., Jho S., Kim C.G., Cha J.Y., Kim K.H., Lee B., Bhak J., Kim S.J. // *Genome Res*. 2009. V. 19. № 9. P. 1622–1629.
90. McKernan K.J., Peckham H.E., Costa G.L., McLaughlin S.F., Fu Y., Tsung E.F., Clouser C.R., Duncan C., Ichikawa J.K., Lee C.C., Zhang Z., Ranade S.S., Dimalanta E.T., Hyland F.C., Sokolsky T.D., Zhang L., Sheridan A., Fu H., Hendrickson C.L., Li B., Kotler L., Stuart J.R., Malek J.A., Manning J.M., Antipova A.A., Perez D.S., Moore M.P., Hayashibara K.C., Lyons M.R., Beaudoin R.E., Coleman B.E., Laptewicz M.W., Sannicandro A.E., Rhodes M.D., Gottimukkala R.K., Yang S., Bafna V., Bashir A., MacBride A., Alkan C., Kidd J.M., Eichler E.E., Reese M.G., De La Vega F.M., Blanchard A.P. // *Genome Res*. 2009. V. 19. P. 1527–1541.
91. Kim J.I., Ju Y.S., Park H., Kim S., Lee S., Yi J.H., Mudge J., Miller N.A., Hong D., Bell C.J., Kim H.S., Chung I.S., Lee W.C., Lee J.S., Seo S.H., Yun J.Y., Woo H.N., Lee H., Suh D., Lee S., Kim H.J., Yavartanoo M., Kwak M., Zheng Y., Lee M.K., Park H., Kim J.Y., Gokcumen O., Mills R.E., Zaranek A.W., Thakuria J., Wu X., Kim R.W., Huntley J.J., Luo S., Schroth G.P., Wu T.D., Kim H., Yang K.S., Park W.Y., Kim H., Church G.M., Lee C., Kingsmore S.F., Seo J.S. // *Nature*. 2009. V. 460. P. 1011–1015.
92. Pushkarev D., Neff N., Quake S.R. // *Nat. Biotechnol*. 2009. V. 27. P. 847–850.
93. Скрыбин К.Г., Прохорчук Е.Б., Мазур А.М., Булыгина Е.С., Цыганкова С.В., Недолужко А.В., Расторгуев С.М., Матвеев В.Б., Чеканов Н.Н., Горанская Д.А., Теслюк А.Б., Груздева Н.М., Велихов В.Е., Заридзе Д.Г., Ковальчук М.В. // *Acta Naturae*. 2009. Т. 1. № 3. С. 113–119.
94. Drmanac R., Sparks A.B., Callow M.J., Halpern A.L., Burns N.L., Kermani B.G., Carnevali P., Nazarenko I., Nilsen G.B., Yeung G., Dahl F., Fernandez A., Staker B., Pant K.P., Baccash J., Borchherding A.P., Brownley A., Cedenro R., Chen L., Cherknikoff D., Cheung A., Chirita R., Curson B., Ebert J.C., Hacker C.R., Hartlage R., Hauser B., Huang S., Jiang Y., Karpinchyk V., Koenig M., Kong C., Landers T., Le C., Liu J., McBride C.E., Morenzoni M., Morey R.E., Mutch K., Perazich H., Perry K., Peters B.A., Peterson J., Pethiyagoda C.L., Pothuraju K., Richter C., Rosenbaum A.M., Roy S., Shafto J., Sharanovich U., Shannon K.W., Sheppy C.G., Sun M., Thakuria J.V., Tran A., Vu D., Zaranek A.W., Wu X., Drmanac S., Oliphant A.R., Banyai W.C., Martin B., Ballinger D.G., Church G.M., Reid C.A. // *Science*. 2010. V. 327. P. 78–81.
95. Rasmussen M., Li Y., Lindgreen S., Pedersen J.S., Albrechtsen A., Moltke I., Metspalu M., Metspalu E., Kivisild T., Gupta R., Bertalan M., Nielsen K., Gilbert M.T., Wang Y., Raghavan M., Campos P.F., Kamp H.M., Wilson A.S., Gledhill A., Tridico S., Bunce M., Lorenzen E.D., Binladen J., Guo X., Zhao J., Zhang X., Zhang H., Li Z., Chen M., Orlando L., Kristiansen K., Bak M., Tommerup N., Bendixen C., Pierre T.L., Grønnow B., Meldgaard M., Andreasen C., Fedorova S.A., Osipova L.P., Higham T.F., Ramsey C.B., Hansen T.V., Nielsen F.C., Crawford M.H., Brunak S., Sicheritz-Pontén T., Villems R., Nielsen R., Krogh A., Wang J., Willerslev E. // *Nature*. 2010. V. 463. P. 757–762.
96. Schuster S.C., Miller W., Ratan A., Tomsho L.P., Giardine B., Kasson L.R., Harris R.S., Petersen D.C., Zhao F., Qi J., Alkan C., Kidd J.M., Sun Y., Drautz D.I., Bouffard P., Muzny D.M., Reid J.G., Nazareth L.V., Wang Q., Burhans R., Riemer C., Wittekindt N.E., Moorjani P., Tindall E.A., Danko C.G., Teo W.S., Buboltz A.M., Zhang Z., Ma Q., Oosthuysen A., Steenkamp A.W., Oostuisen H., Venter P., Gajewski J., Zhang Y., Pugh B.F., Makova K.D., Nekrutenko A., Mardis E.R., Patterson N., Pringle T.H., Chiaromonte F., Mullikin J.C., Eichler E.E., Hardison R.C., Gibbs R.A., Harkins T.T., Hayes V.M. // *Nature*. 2010. V. 463. P. 943–947.
97. Lupski J.R., Reid J.G., Gonzaga-Jauregui C., Rio Deiros D., Chen D.C., Nazareth L., Bainbridge M., Dinh H., Jing C.,



- Wheeler D.A., McGuire A.L., Zhang F., Stankiewicz P., Halperin J.J., Yang C., Gehman C., Guo D., Irikat R.K., Tom W., Fantin N.J., Muzny D.M., Gibbs R.A. // *N. Eng. J. Med.* 2010. V. 362. P. 1181–1191.
98. Roach J.C., Glusman G., Smit A.F., Huff C.D., Hubley R., Shannon P.T., Rowen L., Pant K.P., Goodman N., Bamshad M., Shendure J., Drmanac R., Jorde L.B., Hood L., Galas D.J. // *Science*. 2010. V. 328. P. 636–639.
99. Pin Tong, Prendergast J.G.D., Lohan A.J., Farrington S.M., Cronin S., Friel N., Bradley D.G., Hardiman O., Evans A., Wilson J.F., Loftus B. // *Genome Biology*. 2010. V. 11. R91.
100. Mardis E.R., Ding L., Dooling D.J., Larson D.E., McLellan M.D., Chen K., Koboldt D.C., Fulton R.S., Delehaanty K.D., McGrath S.D., Fulton L.A., Locke D.P., Magrini V.J., Abbott R.M., Vickery T.L., Reed J.S., Robinson J.S., Wylie T., Smith S.M., Carmichael L., Eldred J.M., Harris C.C., Walker J., Peck J.B., Du F., Dukes A.F., Sanderson G.E., Brummett A.M., Clark E., McMichael J.F., Meyer R.J., Schindler J.K., Pohl C.S., Wallis J.W., Shi X., Lin L., Schmidt H., Tang Y., Haipek C., Wiechert M.E., Ivy J.V., Kalicki J., Elliott G., Ries R.E., Payton J.E., Westervelt P., Tomasson M.H., Watson M.A., Baty J., Heath S., Shannon W.D., Nagarajan R., Link D.C., Walter M.J., Graubert T.A., DiPersio J.F., Wilson R.K., Ley T.J. // *N. Engl. J. Med.* 2009. V. 361. P. 1058–1066.
101. Pleasance E.D., Cheetham R.K., Stephens P.J., McBride D.J., Humphray S.J., Greenman C.D., Varela I., Lin M.L., Ordóñez G.R., Bignell G.R., Ye K., Alipaz J., Bauer M.J., Beare D., Butler A., Carter R.J., Chen L., Cox A.J., Edkins S., Kokko-Gonzales P.I., Gormley N.A., Grocock R.J., Haudenschild C.D., Hims M.M., James T., Jia M., Kingsbury Z., Leroy C., Marshall J., Menzies A., Mudie L.J., Ning Z., Royce T., Schulz-Trieglaff O.B., Spiridou A., Stebbings L.A., Szajkowski L., Teague J., Williamson D., Chin L., Ross M.T., Campbell P.J., Bentley D.R., Futreal P.A., Stratton M.R. // *Nature*. 2010. V. 463. P. 191–196.
102. Pleasance E.D., Stephens P.J., O'Meara S., McBride D.J., Meynert A., Jones D., Lin M.L., Beare D., Lau K.W., Greenman C., Varela I., Nik-Zainal S., Davies H.R., Ordoñez G.R., Mudie L.J., Latimer C., Edkins S., Stebbings L., Chen L., Jia M., Leroy C., Marshall J., Menzies A., Butler A., Teague J.W., Mangion J., Sun Y.A., McLaughlin S.F., Peckham H.E., Tsung E.F., Costa G.L., Lee C.C., Minna J.D., Gazdar A., Birney E., Rhodes M.D., McKernan K.J., Stratton M.R., Futreal P.A., Campbell P.J. // *Nature*. 2010. V. 463. P. 184–190.
103. Shah S.P., Morin R.D., Khattra J., Prentice L., Pugh T., Burleigh A., Delaney A., Gelmon K., Guliany R., Senz J., Steidl C., Holt R.A., Jones S., Sun M., Leung G., Moore R., Severson T., Taylor G.A., Teschendorff A.E., Tse K., Turashvili G., Varhol R., Warren R.L., Watson P., Zhao Y., Caldas C., Huntsman D., Hirst M., Marra M.A., Aparicio S. // *Nature*. 2009. V. 461. P. 809–813.
104. Ding L., Ellis M.J., Li S., Larson D.E., Chen K., Wallis J.W., Harris C.C., McLellan M.D., Fulton R.S., Fulton L.L., Abbott R.M., Hoog J., Dooling D.J., Koboldt D.C., Schmidt H., Kalicki J., Zhang Q., Chen L., Lin L., Wendl M.C., McMichael J.F., Magrini V.J., Cook L., McGrath S.D., Vickery T.L., Appelbaum E., Deschryver K., Davies S., Guintoli T., Lin L., Crowder R., Tao Y., Snider J.E., Smith S.M., Dukes A.F., Sanderson G.E., Pohl C.S., Delehaanty K.D., Fronick C.C., Pape K.A., Reed J.S., Robinson J.S., Hodges J.S., Schierding W., Dees N.D., Shen D., Locke D.P., Wiechert M.E., Eldred J.M., Peck J.B., Oberkfell B.J., Lolofie J.T., Du F., Hawkins A.E., O'Laughlin M.D., Bernard K.E., Cunningham M., Elliott G., Mason M.D., Thompson D.M., Jr., Ivanovich J.L., Goodfellow P.J., Perou C.M., Weinstock G.M., Aft R., Watson M., Ley T.J., Wilson R.K., Mardis E.R. // *Nature*. 2010. V. 464. P. 999–1005.
105. Clark M.J., Homer N., O'Connor B.D., Chen Z., Eskin A., Lee H., Merriman B., Nelson S.F. // *PLoS Genet.* 2010. V. 6. e1000832.
106. International Human Genome Sequencing Consortium // *Nature*. 2001. V. 409. P. 860–921.
107. 1000 Genomes Meeting Report: A workshop to plan a deep catalog of human genetic variation. <http://www.1000genomes.org/page.php>
108. Ashley E.A., Butte A.J., Wheeler M.T., Chen R., Klein T.E., Dewey F.E., Dudley J.T., Ormond K.E., Pavlovic A., Morgan A.A., Pushkarev D., Neff N.F., Hudgins L., Gong L., Hodges L.M., Berlin D.S., Thorn C.F., Sangkuhl K., Hebert J.M., Woon M., Sagreiya H., Whaley R., Knowles J.W., Chou M.F., Thakuria J.V., Rosenbaum A.M., Zaranek A.W., Church G.M., Greely H.T., Quake S.R., Altman R.B. // *Lancet*. 2010. V. 375. P. 1525–1535.
109. Cooper R.S. // *Int. J. Epidemiol.* 2002. V. 32. P. 23–25.
110. Khoury M.J., McBride C.M., Schully S.D., Ioannidis J.P., Feero W.G., Janssens A.C., Gwinn M., Simons-Morton D.G., Bernhardt J.M., Cargill M., Chanock S.J., Church G.M., Coates R.J., Collins F.S., Croyle R.T., Davis B.R., Downing G.J., Duross A., Friedman S., Gail M.H., Ginsburg G.S., Green R.C., Greene M.H., Greenland P., Gulcher J.R., Hsu A., Hudson K.L., Kardia S.L., Kimmel P.L., Lauer M.S., Miller A.M., Offit K., Ransohoff D.F., Roberts J.S., Rasooly R.S., Stefansson K., Terry S.F., Teutsch S.M., Trepanier A., Wanke K.L., Witte J.S., Xu J., Centers for Disease Control and Prevention // *Genetics in Medicine*. 2009. V. 11. P. 559–567.
111. Genetics of the human race // *Nat. Genet.* 2004. V. 36. № 11. Suppl. Special Issue.