

Эволюция предиктивной медицины. Старые идеи, новые понятия

Баранов В.С.

ФГБНУ «НИИ акушерства гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта», e-mail: baranov@vb2475.spb.edu

Кратко рассмотрены этапы становления и эволюция понятий «предиктивная медицина» и «генетический паспорт», кризис предиктивного генетического тестирования, обусловленный «недостающей наследуемостью», трансформация этих понятий в эру полногеномного секвенирования, системной генетики и биоинформатики, их современное состояние и возможные перспективы развития.

Ключевые слова: предиктивная медицина, системная генетика, генетический паспорт, точная медицина.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Evolution of predictive medicine. Old ideas and new entities

Baranov V.S.

Ott's Institute of Obstetrics, Gynecology & Reproductology, Saint-Petersburg, Russia

The origin and basic steps of predictive medicine, crisis in predictive genetic testing provoked by «missing heritability», its gradual transformation into predictive, preventive, personalised and participatory medicine and its basic peculiarities at the era of new generation sequencing, systemic genetics and bioinformatics are briefly reviewed.

Key words: predictive medicine, system genetics, new generation sequencing, precision medicine.

Введение

Достижения генетики в понимании структурно-функциональной организации генома человека, расшифровка первичной последовательности ДНК и идентификация тысяч генов существенно расширили представления о наследственной патологии, открыли принципиально новые возможности для выяснения причин возникновения и патогенеза моногенных (МГ) и многофакторных заболеваний (МФЗ) [1, 2]. По мере совершенствования молекулярно-генетических методов «генетизация» медицины быстро нарастает. Она все больше становится «геномной» [3]. Основанная на данных о структуре генома и его функциях геномная медицина не только помогает поставить точный диагноз генных болезней, но в значительной мере определить наследственную предрасположенность человека к тому или иному заболеванию, предупредить его развитие и подобрать оптимальный вариант лекарственной терапии [4]. Решение этих задач составляет основу такого сравнительно нового направления, как предсказательная (предиктивная) медицина (ПМ) [4, 5].

Как естественный продукт генома человека и медицины, ПМ направлена главным образом на раннее выявление лиц с высоким риском наследственной предрасположенности к частым заболеваниям с целью их профилактики и лечения.

Первые шаги

Уместно отметить, что в отличие о хромосомных и МГ заболеваний, которые составляют лишь около 2,5–3% болезней, на долю МФЗ приходится почти 98% всей патологии человека. Именно МФЗ стали главным объектом ПМ. Такие исследования были начаты еще до полной расшифровки генома человека.

Первые работы по ПМ МФЗ в России были начаты в Санкт-Петербурге в конце прошлого века под руководством проф. Е.И. Шварца и касались изучения наследственных факторов риска сахарного диабета, сердечно-сосудистых и некоторых нейродегенеративных заболеваний [6–8]. Масштабные исследования наследственной устойчивости к ВИЧ-инфекции, популяционные особенности генов системы детоксикации и связь «нулевых» аллелей этих генов с предрасположенностью к частым МФЗ, таким, как эндометриоз, бронхиальная астма, привычное невынашивание беременности и др., были выполнены в лаборатории пренатальной диагностики Оттовского института акушерства и гинекологии [4, 5]. Там же еще в 1997 г. были предложены термины «*предиктивная медицина*» (predictive medicine), «*гены предрасположенности (predisposition genes)*» и сформулировано понятие «*генетический паспорт*», получившие впоследствии широкое распространение. Расшифровка этих терминов приведена в книге «Геном человека и гены предрасположенности. Введение в предиктивную медицину» [4].

Методическую основу ПМ составляет поиск и тестирование генов «предрасположенности» — (генов «*подверженности*», по В.П. Пузыреву [9]) — «мутантных вариантов генов, которые совместимы с развитием до и после рождения, но в определенных неблагоприятных сочетаниях и на фоне действия неблагоприятных экзогенных факторов могут способствовать развитию различных МФЗ. В 1995—2005 гг. идентификация таких генов была ограничена методом анализа генетического сцепления, но чаще проводилась с помощью функционального картирования путем тестирования по типу случай-контроль генов, *a priori* вовлеченных в МФЗ.

Тем не менее, вскоре после расшифровки генома были сформированы панели генов для тестирования наследственной «предрасположенности» ко многим частым МФЗ, таким, как остеопороз, бронхиальная астма, хронические болезни легких, диабет, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания [5]. Активные исследования по поиску и тестированию генов предрасположенности («подверженности») проводились и до настоящего времени ведутся в Уфе (проф. Э.К. Хуснутдинова), Томске (проф. В.П. Пузырев), Москве (проф. А.В. Поляков). Основные итоги этих исследований, включая работы лаборатории пренатальной диагностики ИАГ им. Д.О. Отта были суммированы в 2009 г. в монографии «Генетический паспорт — основа предиктивной персонализированной медицины» [5]. В книге приведены многочисленные факты в пользу «генетического паспорта» как индивидуальной базы ДНК-данных, которая содержит информацию об уникальных генетических особенностях человека, включая кариотип, носительство рецессивных мутаций частых моногенных болезней, предрасположенность к некоторым МФЗ. Важно отметить, что *генетический паспорт* иногда путают с индивидуальным генетическим номером, который можно узнать с помощью геномной дактилоскопии, широко используемой в современной криминалистике. Генетический паспорт как квинтэссенция ПМ был активно подхвачен многими генетическими лабораториями, стал расхожим брендом многочисленных коммерческих фирм в стране и даже за рубежом, которые предлагают услуги генетического тестирования для оценки наследственной предрасположенности к частым МФЗ. Несмотря на сравнительно низкую прогностическую ценность, некоторые панели, применяемые для анализа наследственной предрасположенности к тромбофилии, целиакии, болезни Крона, а также для оптимизации дозировки ряда препаратов нашли применение в клинике [5, 10]. Активное развитие получили и другие направления ПД медицины, базирующиеся на генетическом тестировании, такие, как спортивная геномика, нутригеномика, фармакогеномика, токсигеномика, геномика старения и активного долголетия и др. [5]

Вместе с тем, общее заключение о диагностических возможностях предиктивного генетического тестирова-

ния в настоящее время остается весьма сдержанным и даже скептическим [11, 12]. Такой вывод сделан в связи с большой вариабельностью результатов генетического тестирования, их недостаточной статистической достоверностью и, соответственно, низкой значимостью в оценке риска.

ПМ в эру полногеномного скрининга

Большие надежды в преодолении недостатков генетического тестирования МФЗ возлагали на метод полногеномного анализа ассоциаций (GWAS — genome wide association studies), предложенный в 2006 г. В течение последующих 4 лет этим методом проанализировано более 300 МФЗ, в том числе таких частых, как диабет типа 2, остеопороз, бронхиальная астма и мн.др. [13]. Выполненный на больших когортах больных с однотипным диагнозом и соответствующем контроле (около 1000 чел. и более в каждой группе) с использованием чипов высокой плотности, содержащих от 500 тыс. до 1 млн маркерных SNP, метод GWAS позволил с высокой достоверностью выявлять гены-кандидаты, ассоциированные с МФЗ. На основе этих данных в ряде коммерческих центров США и Западной Европы, были разработаны и внедрены диагностические панели, которые, как предполагалось, позволяли проводить достаточно взвешенную оценку наследственной предрасположенности ко многим частым МФЗ. К сожалению, как показали дальнейшие исследования этот подход не мог обеспечить сколь-нибудь надежного прогноза предрасположенности, так как выявлял не более 10—15% наследуемости МФЗ. Коммерческое использование генетического тестирования для прогноза МФЗ официально запрещено в США в январе 2013 г. [14].

Следует подчеркнуть, что метод GWAS удобен только для идентификации частых SNP-маркеров (не менее 5%), При этом, подавляющее большинство выявленных этим методом SNP-маркеров (более 70%) имеют внегенную локализацию [15]. В настоящее время ведутся масштабные исследования функциональной особенностей внегенных SNP, многие из которых входят в состав энхансеров, промоторов и других регуляторов генной активности [16].

Другие современные методы полногеномного анализа, используемые в ПМ, включают полногеномное или экзомное ДНК-секвенирование. Эти методы, в отличие от метода GWAS, позволяют обнаружить не только все SNP, но и другие мутации, идентифицировать все гены и внегенные ДНК-последовательности. В сочетании с методом GWAS они широко используются для поиска и идентификации генов редких заболеваний [11].

Еще один современный метод полногеномного скрининга касается субмикроскопического анализа хромосомных перестроек, так называемый метод сравнительной геномной гибридизации (агау CGH). Он широко используется для идентификации перестроек ДНК типа индел, а также числа и расположения в геноме варьирующего числа копий — ВЧК (CNV, copy number variations) [17].

Конечно, все эти методы и их сочетания очень эффективны для поиска причинных генов. Однако, за исключением редких моногенных вариантов, они не позволяют дать объективную оценку индивидуального риска МФЗ. В некоторых случаях (например, болезнь Крона) предиктивная сила генетического тестирования может достигать 80% [13]. Однако для большинства МФЗ она не превышает 10% и в лучшем случае позволяет определить наличие риска МФЗ, но не позволяет делать индивидуальные прогнозы [5].

Таким образом, даже глубокое сканирование генома с применением современных методов не решает основной задачи ПМ — оценить риск заболеть. Причина этого заключается в том, что только изучение самого генома и даже самый подробный анализ первичной структуры ДНК в лучшем случае позволяют установить наличие мутации, но не позволяют судить о функции гена [18, 19]. Игнорирование функций генома, особенностей регуляции активности его генов является причиной «исчезающей наследуемости».

Феномен исчезающей наследуемости

Информационная и прогностическая недостаточность генетического тестирования МФЗ получила название феномена «недостающей наследуемости», причины которого широко обсуждались генетиками в 2009—2013 гг. [20—22]. В итоге оживленной дискуссии были сформулированы следующие основные причины этого феномена:

- малый вклад в величину риска отдельных аллелей генов-кандидатов ($OR = 1,1–1,5$);
- редкие мутантные аллели, недетектируемые методом GWAS (популяционная частота менее 5%);
- трудности с оценкой вклада в патогенез МФЗ ген-генных взаимодействий
- эффект эпистаза эпигенетических изменений генома, варьирующих по длине фрагментов ДНК (copy number variations — CNV);
- непонятное значение SNP, расположенных вне генов или белок-кодирующих частей генома, но высоко достоверно сцепленных с МФЗ;
- недооценка повреждающего эффекта экзогенных факторов.

Предполагается, что для разных МФЗ причины исчезающей наследственности могут быть разными. Следовательно, природа МФЗ много сложнее, чем предполагалось. Она сводится не только к мутациям, но и к малопонятным эпигенетическим изменениям генома (эпимутациям), к взаимодействиям типа белок-белок, ДНК-белок, которые могут компенсировать функции неблагоприятных аллелей (явление эпистаза), к сложной молекулярно-генетической архитектонике МФЗ, проявляющейся в иерархия различных биологических уровней [19, 20].

Для понимания природы любого количественного признака, равно как и МФЗ, недостаточно идентифицировать причинные гены, необходим также анализ их экспрессии на разных стадиях развития, факторов и эпигенетических механизмов их регуляции на различных уровнях: молекулярном, биохимическом, клеточном, межклеточном и др. Уточнение структуры генных сетей МФЗ, их экспрессии, свойств и взаимодействия продуктов причинных генов, состояния метаболических путей необходимо для понимания патогенеза МФЗ с позиции системной генетики [23, 24].

Таким образом, основная парадигма современной ПМ заключается в прогрессивном смещении центра научных исследований от дедукции к индукции, от структуры единичных генов к изучению особенностей регуляции их экспрессии в составе генных сетей и влияния их продуктов на функции метаболическим путей.

Мировые тенденции развития ПМ

Новый подъем в ПМ наметился после 2010 г. и был связан со стремительным прогрессом технологий и снижением стоимости полногеномного секвенирования, т.н. секвенирования нового поколения (NGS — new generation sequence). Применение этого метода позволило в сравнительно короткий срок (1,5 года) провести секвенирование геномов почти 2000 жителей Европы (2013), начать секвенирование геномов 100 000 коренных жителей Великобритании (2015) и 200 000 жителей Северной Америки (2015). В 2016 г. начала реализовываться программа «Российские геномы», которая рассчитана на 2 года и ориентировочно будет выполняться на 1500—2000 образцах. Важно, что в ходе выполнения этих программ результаты секвенирования будут совмещены с индивидуальными клиническими данными и с результатами лабораторных исследований. Предполагается, что такой комплексный подход позволит выявить новые редкие мутации МФЗ, уточнить индивидуальные эпигенетические профили больных, обнаружить новые информативные биомаркеры, создать биоинформационные модели МФЗ и, в конечном счете, привести к созданию медицины индивидуального человека.

Совмещение генетических результатов с клиническими данными, создание на этой основе биоинформационной модели МФЗ составляет суть нового системно-генетического подхода к изучению и прогнозированию МФЗ, превращению ПМ в универсальную предиктивную, персонализированную, превентивную медицину — медицину 3-х П. Предполагается, что со временем она трансформируется в медицину 4-х П, где 4-я П соответствует трудно переводимому английскому слову *participatory*, которое подразумевает активное участие пациента в своем лечении и сохранении здоровья, руководствуясь уникальными особенностями собственного генома (т.н. *do yourself medicine*) [25].

Важным событием ПМ последних лет было создание Европейской Ассоциации предиктивной, персонализированной, превентивной, патисипативной медицины (ПППМ) и разработка многолетней стратегической программы по внедрению ПППМ в клиническую практику [26]. Дорожная карта от геномики до персонализированной медицины состоит из 4-х последовательных этапов и рассчитана на 30 лет. Она включает решение следующих основных задач:

1. Детальный анализ множества секвенированных геномов разных индивидуумов и клеток разных тканей человека;
2. Анализ популяционных и этнических особенностей геномов, разработка основ стратифицированной медицины;
3. Интегрирование индивидуальных геномов с их транскриптомами, протеомами, метаболомами с целью профилирования персональных генетических данных (омиксов);
4. Клиническая апробация: синтез данных индивидуальных геномов, экспрессионных платформ, лабораторных анализов, клинических симптомов, генетического консультирования;
5. Виртуальные модели интегрированных генных сетей пораженных органов, систем;
6. Пациенты и граждане как доноры и реципиенты данных персонифицированной медицины;
7. Работа с пациентами в виртуальном мире (?)

Некоторые из намеченных задач на сегодняшний день представляются малопонятными. Особенно непривычно звучит понятие «работа с пациентом в виртуальном мире», предполагающее, что на определенном этапе развития ПППМ необходимость в реальном пациенте просто упадет и все о человеке и его будущих болезнях можно узнать по «интегрированному геному» (генетическому паспорту). По крайней мере, масштабные современные исследования по полногеномному и экзомному секвенированию тысяч геномов и их сопоставлению с имеющимися клиническими данными не позволяют надежно предсказывать риск МФЗ, хотя и очень полезны для выявления риска некоторых раков, исследований по фармакогенетике и скринингу моногенных болезней [11, 27].

Практически одновременно с Европейской программой ПППМ по инициативе руководителя Международной программы, а ныне директора Национального Института Здоровья (НИ) Фрэнсиса Коллинса (Francis Collins) был создан Patient-Centered Outcomes Research Institute (PCORI), цель которого — совместить медицинские карты больных с результатами их лабораторных анализов и с данными персональных геномов для улучшения качества диагностики, профилактики и лечения частых заболеваний. В феврале 2015 г. эта инициатива получила поддержку президента США, распоряжение которого положило начало программе «Точная медицина» (Precision Medicine). Залогом успешного выполнения программы, по мнению известного авторитета

в геномике человека Эрика Ландера, являются бурное развитие высокопроизводительного секвенирования ДНК нового поколения (New Generation Sequences) и наличие репрезентативных ДНК-биобанков, содержащих миллионы образцов ДНК здоровых и больных индивидуумов [28]. Предполагалось, что таким способом можно определить новые аллельные варианты ассоциированные с МФЗ. Действительно, в результате полноэкзомного секвенирования геномов 50 726 взрослых и совмещения полученных результатов с данными соответствующих медицинских электронных карт было установлено, что у каждого 30-го индивидуума в геноме имеются опасные генетические варианты, предрасполагающие к тяжелым МФЗ [29]. При полногеномном секвенировании 950 фенотипически здоровых индивидуумов в возрасте 45–60 лет почти у 100 доноров были идентифицированы опасные мутации, предрасполагающие к МФЗ. Более того, у 34 участников этих клинических исследованиях были обнаружены симптомы болезней, ассоциированных с соответствующими генами [30].

Заключение

Безвыборочное популяционное секвенирование, а тем более сопоставление полученных результатов с клиническими данными позволяют получить информацию, принципиально важную для ПМ. Предполагается, что уже в ближайшие годы программа «Точная медицина» будет располагать миллионами электронных карт здоровья, дополненными соответствующими секвенированными геномами, «генетическими электронными картами здоровья». Для ускорения сбора данных по программе предполагается приобщить к её исполнению коммерческие фирмы, ранее занимавшиеся генетическим тестированием (23 and Me, Pathwaygenomics), а также через систему iPhone владельцев мобильных телефонов [31].

Подробное изучение этапов реализации наследственной информации, сокращает путь от генотипа до фенотипа и точнее позволяет оценить риск заболевания [4]. Важным итогом программы является идентификация пусковых механизмов (молекулярных драйверов), которая открывает новые возможности для эффективной профилактики и целенаправленного (таргетного) лечения МФЗ.

Таким образом, за последние 20 лет медицинская генетика прошла сложный путь от анализа единичных генов до исследования всего генома, от полногеномного скрининга ассоциаций до системной генетики МФЗ, от трансляционной до «точной» медицины, от генетического паспорта до геномной электронной карты здоровья [2–4]. Возникшая в начале XXI века ПМ успешно преодолела все трудности, связанные со стремительным прогрессом исследований генома человека и, благодаря новым технологиям, внедрению системно-генетического (биоинформационного) подхода стала ведущим науч-

но-практическим направлением современной медицинской науки.

Расшифровка генома человека определила переход всей медицины на молекулярный (геномный) уровень. Генетические тесты активно используются не только в пренатальной диагностике и в онкологии, но все шире применяются в других областях медицины. Наблюдаемый стремительный прогресс геномики позволяет утверждать, что в обозримом будущем уже при рождении человек будет получать результаты анализа своего генома не только на наличие уже существующей или потенциальной, еще не манифестирующей, патологии, но и данные об индивидуальной предрасположенности к частым МФЗ, а также информацию, важную для будущей фармакотерапии. Результаты секвенирования генома предполагается интегрировать с медицинской картой новорожденного, что положит начало электронной карте здоровья. В настоящее время ПППМ все еще находится на ранних этапах развития. Генетическое тестирование сегодня дает возможность определить для конкретного человека только группу риска МФЗ, но за малым исключением, не позволяет делать индивидуальные прогнозы в отношении будущих болезней. Учитывая стремительный прогресс генетики, уже сегодня представляется актуальным внедрение знаний о возможностях и методах ПППМ в здравоохранение, в клиническое мышление врачей. Уместно подчеркнуть, что любые клинические исследования и анализы (биохимические, функциональные, серологические и др.) позволяют судить о текущем состоянии организма, и только генетическое тестирование, сделанное раз в жизни, дает информацию об уникальных особенностях наследственной программы каждого человека. Сравнительный анализ ген-генных взаимодействий, экспрессионных и эпигенетических профилей, нарушений метаболических путей, связанных с работой соответствующих кандидатных генов, составляют основу современных исследований МФЗ. Важные достижения в исследовании генома человека, появление новых молекулярно-генетических технологий, успехи системной генетики и биоинформатики стимулируют переход ПППМ от изучения анатомии генома — к исследованиям функциональной геномики, от анализа генома покоя — к пониманию динамического генома развивающегося организма, к его системной генетике.

Таким образом, возникшая еще в 2000 г. ПМ претерпела серьезную эволюцию и продолжает сохранять свою актуальность. Она дала начало ПППМ, которая в обозримом будущем вместе с биоинформатикой и системной генетикой станет неотъемлемой частью трансляционной (таргетной) медицины. Не исключено, что уже упоминавшийся «генетический паспорт» в той или иной форме трансформируется в электронную карту здоровья, совмещенную с индивидуальными геномными данными. Внедрение секвенирования нового поколения (NGS), создание обобщенных генетических и клиниче-

ских баз данных — путь к «точной геномной медицине» близкого будущего. Разработка и внедрение масштабных международных проектов (EPPPM, Precision medicine) направленных на анализ корреляций между изменениями генома и особенностями их фенотипического проявления, включая МФЗ, свидетельствует об актуальности, перспективности и практической значимости исследований по ПППМ в настоящее время.

Список литературы

1. Пузырев В.П. Генетика мультифакториальных заболеваний — между прошлым и будущим.// Мед. Генетика. 2003; 2.(12): 498-508
2. Баранов В.С. Программа «Геном человека» как научная основа профилактической медицины. Вестник РАМН. 2000; №10: 27-37
3. Голубовский М.Д. Век генетики: эволюция идей и понятий // Санкт-Петербург, Борей Арт, 2000 262 стр.
4. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены предрасположенности. Введение в предиктивную медицину. 2000. — СПб. «Интермедика», 263 с.
5. Баранов В.С. (ред.) Генетический паспорт — основа индивидуальной и предиктивной медицины. СПб, Изд-во «Н-Л». 2009: 527 с.
6. Шварц Е.И., Иващенко Т.Э., Гольцов А.А., и др. Использование метода цепной реакции синтеза ДНК для анализа частоты рестрикционного полиморфизма ДНК-локуса в контроле и в семьях больных муковисцидозом. ДАН 1989; 307 (2): 23-27.
7. Сироткина О.В., Шейдин А.М., Волкова И.И. и др. Распределение аллельных вариантов генов, определяющих склонность к тромбофилии у мужчин, перенесших инфаркт миокарда. Медицинский академический журнал 2004; 4 (31): 29-35
8. Пчелина С.Н., Иванова О.Н., Якимовский А.Ф., Шварцман А.Л. Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике Вып. 8 под редакцией А.Б.Масленникова — Новосибирск; Альфа-Виста: 2006: 39-68.
9. Пузырёв В.П. Медицинская патогенетика. Вавиловский журнал генетики и селекции. 2014; 18 (2): 7-21.
10. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.Г., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Учебное пособие. Ред. В.Г.Кукес, Н.П.Бочков М. «ГЭОТАР-Медиа», 2007: 248 с.
11. Haley C.S. Ten years of the Genomics of Common Diseases: «The end of the beginning» *Genome Biology* 2016 17:254 DOI: 10.1186/s13059-016-1125-7
12. Rahmioglu, N., Nyholt, D.R., Morris, A.P., Missmer, S.A., Montgomery, G.W., Zoderan, K.T. Genetic variants underlying risk of endometriosis: insight from meta-analysis of eight genome-wide association and replication datasets. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 702-716
13. Бекман Д.С., Анонаракис С.Е. Уроки полногеномных исследований ассоциаций при мультифакторных заболеваниях и сложных признаках В кн. Генетика человека по Фогелю и Мотульски (ред. Спэйчер М.Р., Антонаракис С.Е., Мотульски А.Г.) 2013: 346-357
14. Kerry Grens FDA to 23 and Me Stop marketing kits The Scientist November 26: 2013
15. Meddens C.I.A.M. Harakalova N.A.M., van den Dunghen H.F. Asl, H.J. Hijma. Cuppen E.P.J.G., Bjorkegren M. Systematic analysis of chromatin interactions at disease associated loci links novel candidate genes to inflammatory bowel disease. *Genome Biology* 2016; 17: 247-254

16. Li Chen, Peng Jin, Zhaohui S. Qin DIVAN: accurate identification of noncoding disease-specific risk variants using multi-omics profiles *Genome Biology* 2016; 17:252 DOI 10.1186/s13059-016-1112-z
17. Lupski JR Genomic disorders ten year on. *Genome Medicine*. 2009; 1: 42-57
18. Abouelhoda M Faquih T El-Kalioby M Alkuraya FS. Revisiting the morbid genome of Mendelian disorders *Genome Biology* 2016; 17:235 DOI: 10.1186/s13059-016-1102-1
19. Пузырев В.П. Феномно-геномные отношения и патогенетика многофакторных заболеваний *Вестн. РАМН*. 2011; 9: 17-27
20. Eicher E.E, Flint J., Gibson G., Kong A. et al. Missing heritability and strategies for finding the underlining causes of complex diseases. *Nat.Rev.Genet* 2010; 11: 446-450.
21. Manolio T.A., Collins Fr.S., Cox N.J. et al. Finding the missing heritability of complex Diseases. *Nature*. 2010; 461: 747-753
22. Баранов В.С. Геном человека, недостающая наследственность и генетический паспорт. *Мед. Генетика* 2011; 10.(9): 3-10.
23. Golan D., Lander E.S., Rosset Sh Measuring missing heritability: interfering the contribution of common variants *PNAS* 2014; 111,49 DOI 10.1073/pnas.1419064111
24. Sieberts SK, Schadt E.E. Moving toward a system genetics view of disease. *Mamm Genome*. 2007; 18(6-7): 389-401. doi: 10.1007/s00335-007-9040-6.
25. Akst J. Do it yourself Medicine *The Scientist* 2013.
26. Personalized Medicine for the European Citizen Towards more precise medicine for the diagnosis, treatment and prevention of disease. *Europ.Sci.Found*.2015; 428 p.
27. Ritchi M.D. Andrade M, Kuivaniemi H. The foundation of precision medicine integration of electronic health records with genomics through basic, clinical and translational research *Foundation in Genet* Doi:10.3389/fgene.2015.00104
28. Lander E Cutting the Gordian Helix.Regulating of Genomic testing in the Era of Precision Medicine.*New England J.Med*. 2015; 13: 1-7.
29. Azvolinsky A. By combining whole genome sequencing data with longitudinal electronic health record information for 50 000 individuals. Researches have identified novel disease association *The Scientist* 2016 December 22
30. Keenar A.B. A large scale genome sequencing effort identifies mutations with disease-causing potential at higher rate than expected *The Scientist* 2015, June 8
31. Grant B. Will apple research kit change the Science? *The Scientist*, 2015 March. 12