© **Коллектив авторов**, 2012
УДК 616.1/.8-07:577.2

СИГНАЛЬНЫЕ МОЛЕКУЛЫ: МЕСТО И РОЛЬ В ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ ДИАГНОСТИКЕ, ЛЕЧЕНИИ И ПРОФИЛАКТИКЕ СОЦИАЛЬНО ЗНАЧИМЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

М.А. Пальцев[1], академик РАН и РАМН, **И.М. Кветной**[2], доктор медицинских наук, профессор, **В.О. Полякова**[2], доктор биологических наук, **Н.С. Линькова**[3], кандидат биологических наук, **А.В. Костылев**[3], кандидат биологических наук

[1]Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт»»,

[2]НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта СЗО РАМН,

[3]Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии СЗО РАМН

E-mail: kvetnoy48@mail.ru

Рассматривается перспективность изучения экспрессии сигнальных молекул в рамках персонифицированной (предиктивной медицины). На примере таких социально значимых заболеваний, как сердечно-сосудистая патология (гипертоническая болезнь, инфаркт миокарда), болезнь Альцгеймера и хроническая обструктивная болезнь легких, показана высокая эффективность молекулярных методов исследования для выявления предрасположенности, дифференциальной диагностики, прогноза течения и выбора оптимальной тактики лечения заболеваний.

Ключевые слова: *сигнальные молекулы, персонифицированная медицина, социально значимые заболевания*

SIGNALING MOLECULES: THE PLACE AND THE ROLE IN PERSONALIZED DIAGNOSTICS, TREATMENT AND PREVENTION OF SOCIALLY SIGNIFICANT DISEASES

M.A. Paltsev[1], I.M. Kvetnoy[2], V.O. Polyakova[2], N.S. Lin'kova[3], A.V. Kostylev[3]

[1]National Research Centre «Kurchatov Institute»

[2]Federal State Budgetary Institution «The Research Institute of Obstetrics and Gynecology named after D.O. Ott» of the North-West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences

[3]Saint-Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology of the North-West Branch of the Russian Academy of Medical Sciences

This review is devoted to availability of investigation of expression of signaling molecules in personalized and predictive medicine. As exemplified in cardio-vascular pathology (hypertonic disease, myocardial infarction), Alzheimer's disease and chronic obstructive pulmonary disease the high-potency of molecular methods for examination and identification of predisposition, differential diagnosis, prognosis and the choice of optimal therapeutic approach to social significant diseases has been shown.

Key words: *signaling molecules, personalized medicine, socially significant diseases*

Понятие «персонифицированная медицина» (ПМ, другое название – предиктивная медицина) впервые было введено в научный лексикон в 1998 г. для обозначения инновационного подхода к диагностике, профилактике и лечению социально значимых заболеваний [24]. Базовой основой для развития ПМ является фармакология, современной важнейшей задачей которой стало создание эффективных лекарственных препаратов таргетного (целенаправленного) действия.

Если ранее считалось, что лекарственные препараты могут быть универсальными при лечении какого-либо заболевания, то современные биомедицинские исследования свидетельствуют о том, что эффективность применения того или иного лекарственного средства зависит от генетических и эпигенетических факторов, среди которых ключевое место занимают сигнальные молекулы, осуществляющие широкие межклеточные взаимодействия; нарушения последних лежат в основе патогенеза многих заболеваний.

Таким образом, исследование индивидуальных особенностей экспрессии сигнальных молекул в органах и тканях является перспективным и многообещающим направлением для разработки эффективных методов профилактики, диагностики и лечения различной патологии [6, 25, 34, 35].

ПМ включает 6 основных разделов: молекулярную диагностику, интеграцию диагностики и лечения, мониторинг лечения, фармакогеномику,

фармакогенетику и фармакопротеомику [26]. Верификация и изучение экспрессии сигнальных молекул (биомаркеров) у конкретного пациента при той или иной патологии можно рассматривать как основной методологический подход к своевременной диагностике заболевания, выбору адекватной схемы лечения и оценке эффективности проводимой терапии.

Данная статья посвящена анализу возможностей использования современных молекулярных методов исследования для оптимизации диагностики и лечения некоторых распространенных социально значимых заболеваний (сердечно-сосудистой патологии, болезни Альцгеймера и хронической обструктивной болезни легких).

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Сердечно-сосудистые заболевания – причина смерти ежегодно около 17 млн человек во всем мире, что обусловливает их высокую социальную значимость и необходимость разработки новых подходов к лечению и ранней диагностике [15]. Сердечно-сосудистая патология включает гипертоническую болезнь (ГБ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ) и ряд других заболеваний.

ГБ представляет собой полиэтиологическое заболевание и служит причиной высокой смертности среди лиц среднего и пожилого возраста [27]. ГБ, несмотря на наличие множества антигипертензивных средств, поддается успешному лечению только в 27% случаев [37].

Сложность молекулярно-генетического анализа ГБ заключается в большом количестве потенциальных генов-кандидатов, способных участвовать в формировании предрасположенности к этому заболеванию. Известно более 150 таких генов, включающих в себя компоненты ренин-ангиотензиновой системы, метаболизма липидов, продукты, обеспечивающие поддержание сосудистого тонуса и структуры сосудов [4].

В настоящее время в рамках ПМ существует два подхода к лечению и диагностике ГБ:

- поиск оптимального сочетания антигипертензивных средств;
- изучение популяционных особенностей полиморфизмов генов, участвующих в развитии ГБ.

Применение молекулярной диагностики позволяет увеличить эффективность проводимого лечения ГБ. Установлено, что реакции на препарат фосиноприл (ингибитор ангиотензинконвертирующего фермента) у пациентов с ГБ зависят от полиморфизма гена данного фермента. Специальные исследования позволили разработать тест, базирующийся на молекулярной диагностике полиморфизмов ряда генов, ассоциированных с ГБ, на основе которого проводили подбор наиболее эффективного антигипертензивного средства: β-адреноблокаторов, блокаторов кальциевых каналов, диуретиков и их сочетания [24]. Предложено также использовать анализ полиморфизма генов липопротеинлипазы, аполипопротеина Е и I/D (кодирующих полиморфизм ангиотензинпревращающего фермента) у больных ИБС разного возраста со следующими вариантами течения заболевания: стабильной стенокардией II–III функционального класса, нестабильной стенокардией, ИМ, постинфарктным кардиосклерозом для первичной и вторичной профилактики ИБС [8].

Показано, что аллели DD гена ангиотензинпревращающего фермента, H+/+ гена липопротеинлипазы и E3E4 увеличивают вероятность развития ИМ у больных ИБС [17]. Наличие у пациента генотипа DD повышает вероятность развития повторного ИМ. Носительство аллеля гена DD ассоциировано с личностно-поведенческими особенностями, которые являются психологическими факторами риска ИБС и предрасполагают к позднему обращению за медицинской помощью [9]. Аллель χ^2 гена аполипопротеина Е и аллель Н гена липопротеинлипазы чаще встречаются у больных ИБС в возрасте старше 90 лет, чем у более молодых пациентов, что позволяет рассматривать их в качестве маркеров стабильного течения ИБС.

По мнению ряда авторов, проявление генетического полиморфизма в значительной мере зависит от генофонда и условий жизни каждой конкретной популяции [5, 13]. Показано, что маркерами предрасположенности к ГБ у русского населения являются сочетания аллелей 174M-235T-(-20C) и T174-235T-(-20C) полиморфных локусов T174M, M235T, A-20C гена ангиотензиногена, причем сочетание данных аллелей приводит к раннему (до 45 лет) проявлению заболевания. В популяции лиц татарской национальности с повышенным риском развития ГБ ассоциирован полиморфизм гена аполипопротеина Е e2e3e4 [2]. При этом установлено, что повышенный уровень липидов в сыворотке крови (общего холестерина и 3-липопротеинов) при ГБ у татар ассоциирован с полиморфными маркерами T174M, M235T гена ангиотензиногена, e2e3e4 гена аполипопротеина Е, Glnl92Arg гена параоксоназы I, гена липопротеинлипазы, в то время как в популяции русского населения – с eNOS4a/4b гена эндотелиальной синтазы оксида азота и гена Hind III [5].

Как уже упоминалось, с ГБ тесно связана другая патология сердечно-сосудистой системы – ИМ. В молекулярной диагностике ИМ важную роль играет анализ сигнальных молекул, участвующих в программированной клеточной гибели – апоптозе миокардиоцитов и эндотелиоцитов, интенсивность синтеза

которых характеризует эффективность лечения ИМ, его длительность и связь с функциями эндотелия и воспалительным процессом в сосудах.

В исследовании образцов сыворотки крови 150 больных с острым ИМ и 44 здоровых волонтеров была изучена динамика экспрессии ряда сигнальных молекул в процессе апоптоза [3]. Динамику показателей оценивали на 10-й и 20–28-й дни наблюдения, что соответствует переходу острой стадии заболевания в стадии заживающего инфаркта и рубцевания. Установлено, что в первые 3 дня от начала ИМ у 74% больных повышается уровень sFas-протеина, что указывает на рецепторный (Fas-связанный) тип развития апоптоза. Концентрация адгезивных молекул ICAM-3 и CD38 повышалась в группе больных Q-инфарктом, но не изменялась у пациентов с другими формами ИМ. Кроме того, выявлена корреляция между экспрессией сигнальных молекул sFas и sICAM-1, что свидетельствует о наличии патогенетической общности между процессами апоптоза миокардиоцитов и дисфункцией эндотелия и/или сосудистым воспалением у больных с ИМ.

Таким образом, исследование уровня экспрессии сигнальных молекул sFas, sICAM-1 ICAM-3, CD38 отражает степень апоптоза и активность воспалительных процессов в постинфарктном периоде, что можно использовать для оценки эффективности проводимой терапии и прогноза течения ИМ.

Установлено, что повышенное содержание молекулы адгезии эндотелиоцитов сосудов VCAM-1 (CD106) связано с высоким риском развития ИМ. Кроме того, молекула VCAM-1, экспрессируемая эндотелиоцитами, является маркером регенерации после ИМ, способствуя адгезии мезенхимальных стволовых клеток в область поврежденного сосудистого эндотелия [22]. Степень тяжести ИМ характеризуется уровнем экспрессии другой сигнальной молекулы – хемокина RANTES [33]. Фактор некроза опухолей-α (ФНОα) играет двойственную роль в развитии ИМ при окклюзии коронарных сосудов: если у 4-месячных крыс ФНОα выполняет кардиопротекторную роль, то у 24-месячных животных этот белок способствует развитию ИМ, что может быть связано с ослаблением экспрессии ФНО-рецептора на эндотелиоцитах при их старении. В целом высокий уровень сывороточного ФНОα расценивается как маркер риска развития ИМ, а в постинфарктном периоде концентрация ФНОα коррелирует с его тяжестью [21].

Таким образом, использование молекулярной медицины находит широкое применение в прогнозировании, диагностике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Так, анализ экспрессии генов, коррелирующих с развитием ГБ и ИБС, способствует выбору оптимальной тактики лечения, проведению профилактики и установлению популяционных особенностей данной патологии. Использование при ИМ маркеров апоптоза и других сигнальных молекул способствует оптимизации дифференциальной диагностики, прогнозированию течения постинфарктного периода, оценке эффективности лечения.

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ БОЛЕЗНИ АЛЬЦГЕЙМЕРА

Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой прогрессирующее нейродегенеративное расстройство, характеризующееся необратимым ухудшением когнитивных и физических функций. В связи с повышением качества жизни и увеличением ее продолжительности в мире БА становится одной из главных причин смерти и приобретает статус возрастающей проблемы общественного здоровья. Сигнальные молекулы (маркеры), участвующие в процессе нейродегенерации при БА (β-амилоид, тау-протеин, убиквитин и др.), успешно верифицируются в ткани головного мозга при аутопсии [28, 31].

Невозможность взятия биопсии мозга существенно ограничивает прижизненную молекулярную диагностику БА, однако в последние годы в этом направлении наметился существенный прогресс.

Проведенные биомедицинские исследования убедительно показали, что БА можно рассматривать не как ограниченную патологию ЦНС, а как системное заболевание [11, 23, 24, 30], что открывает возможности для использования клеток и тканей, доступных для биопсии, при разработке подходов к прижизненной диагностике БА.

Перспективными и многообещающими являются верификация и изучение экспрессии тау-протеина и β-амилоида у пациентов с БА в лимфоцитах крови и тучных клетках в биоптатах желудка и кожи. Показаны достоверные различия в уровне экспрессии указанных молекул у пациентов с БА и здоровых волонтеров [28, 29].

Кроме того, в головном мозге больных БА продемонстрировано понижение уровня экспрессии протеинкиназы С [29]. При использовании фибробластов кожи пациентов со спорадической формой БА и здоровых доноров было установлено, что снижение активности протеинкиназы С приводит к снижению секреции белка-предшественника В-амилоида (APP) в клетках пациентов с БА. У пациентов с наследственной формой БА экспрессия белка APP в фибробластах кожи была в 2 раза выше, чем у здоровых доноров [30]. Повышенная секреция белка APP в фибробластах кожи может быть верифицирована значительно раньше появления первых клинических симптомов БА, что позволяет своевременно диагностировать данную патологию и, возможно, в ряде случаев оптимизировать ее профилактику.

Установлено, что в фибробластах пациентов с БА на 40% понижен синтез митохондриального фермента а-кетоглутаратдегидрогеназы. Кроме того, в фибробластах и тромбоцитах пациентов с БА выявлено снижение активности цитохром С-оксидазы [11, 36].

Важную роль в патогенезе БА играют мутации гена белка аполипопротеина Е (АроЕ) [11]. АроЕ является протеином плазмы крови, участвующим в транспорте холестерола. В ЦНС АроЕ продуцируется астроцитами и вовлечен в рост и восстановление клеток нервной системы. При БА АроЕ ассоциирован с внеклеточными сенильными бляшками, внутриклеточными нейрофибриллярными клубками и участками ангиопатии. Ген АроЕ локализован в хромосоме 19 и представлен 3 аллелями: е2, е3, е4, которые определяют АроЕ-полиморфизм [31]. Анализ аллелей АроЕ у пациентов с БА и здоровых доноров продемонстрировал четкую связь аллеля АроЕ е4 с поздней манифестацией БА. Частота аллеля АроЕ е4 у 30 пациентов составила 0,50±0,06 по сравнению с 0,16±0,03 у здоровых пациентов того же возраста. Подобные результаты получены при спорадической форме БА в случае позднего начала заболевания [32]. Увеличение частоты встречаемости аллеля е4 при спорадическом типе БА с поздним началом было продемонстрировано в американской, финской, японской и итальянской популяциях.

Существует мнение, что наличие 1 или 2 аллелей АроЕ коррелирует со степенью выраженности БА. У пациентов, гомозиготных по АроЕ е4, по сравнению с пациентами, гомозиготными по АроЕ е3, были более выражены отложения β-амилоида в сосудах и головного мозга. При этом наследование аллеля АроЕ е4 связано с более ранним началом заболевания: снижением среднего возраста в период начала заболевания с 83 до 74 лет по мере увеличения от 0 до 2 числа аллелей АроЕ е4 [19]. Этот факт послужил основой для гипотезы, согласно которой АроЕ е4 является фактором риска для БА, что предполагает потенциальное использование оценки АроЕ генотипа в качестве диагностического теста.

Генотипирование по АроЕ может быть использовано для выявления степени риска БА, для прогнозирования эффективности проводимого лечения и динамики развития патологии. Так, подбор курса лечения на основе данных молекулярной диагностики мутаций указанного гена позволяет оценить эффективность проводимой терапии у пациентов с БА. Установлено, что для носителей генотипа аполипопротеина Е4/4 эффективность лечения ниже, чем у людей с генотипом аполипопротеина Е3/4 [18].

Таким образом, верификация ключевых белков, участвующих в патогенезе БА – тау-протеина и β-амилоида, во внемозговых тканях открывает новые перспективы в персонифицированной диагностике, профилактике и лечении этого социально значимого заболевания. Кроме того, оценка уровня экспрессии протеинкиназы С, белка APP и генотипа АроЕ позволяет успешно прогнозировать сроки манифестации спонтанной и наследственной форм БА и оценивать эффективность проводимого лечения.

ПЕРСОНИФИЦИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНИ ЛЕГКИХ

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) является социально значимым заболеванием вследствие широкой распространенности, прогрессирующего течения и сокращения продолжительности жизни больных. Смертность от ХОБЛ среди лиц старше 45 лет занимает 4–5-е место в общей структуре летальности [12]. По данным ВОЗ, в ближайшее десятилетие предполагается значительное увеличение частоты ХОБЛ и смертности от этого заболевания.

ХОБЛ – заболевание, характеризующееся частично необратимой бронхиальной обструкцией. В настоящее время диагностика ХОБЛ основана на оценке клинических симптомов и параметров вентиляционной функции легких. Однако данные методы не позволяют объективно определить выраженность воспалительного процесса, эффективность лечения и прогноз течения заболевания [10, 12]. В связи с этим поиск молекулярных маркеров топического и системного воспаления с целью совершенствования диагностики и лечения ХОБЛ является актуальной задачей ПМ.

Известно, что при ХОБЛ формирование и прогрессирование хронического воспаления обусловлено повышением числа нейтрофилов, активацией альвеолярных макрофагов и $CD8^+$ Т-лимфоцитов в бронхолегочной ткани [16].

Установлена сопряженность прогрессирования бронхиальной обструкции у пациентов с ХОБЛ с увеличением содержания в сыворотке сигнальных молекул HLA-I, HLA-II, ICAM-1, CD8 и снижением уровня CD95 в крови; с повышением концентрации HLA-I, sHLA-II в индуцированной мокроте и конденсате выдыхаемого воздуха; с увеличением уровня ICAM-1 и снижением содержания CD8 молекул в индуцированной мокроте и с уменьшением концентрации CD95 и CD25 в конденсате выдыхаемого воздуха. При этом обострение у пациентов с ХОБЛ в зависимости от стадии заболевания характеризуется изменением фенотипа эндобронхиальных и циркулирующих мононуклеарных клеток, несущих на своей поверхности молекулярные маркеры CD4, CD8, CD16, CD25, CD38, CD50, CD54, CD95, HLA-I и HLA-DR [10].

У больных ХОБЛ независимо от степени тяжести заболевания повышено относительное количество циркулирующих $CD16^+$, эндобронхиальных $CD38^+$ мононуклеарных клеток и снижение числа системных клеток, экспрессирующих молекулы адгезии ICAM-1 и ICAM-3. Выявлена взаимосвязь содержания циркулирующих $CD54^+$ мононуклеарных клеток и прогрессирования бронхиальной обструкции. Кроме того, прогрессирование ХОБЛ коррелирует с содержанием цитокинов: интерлейкина (ИЛ)-1β, 4, 8, γ-интерферона (ИФНγ), ФНОα в периферической крови и индуцированной мокроте [1].

Предложено также использовать для диагностики ХОБЛ и оценки эффективности проводимого лечения молекулярные маркеры ремоделирования межклеточного матрикса [14].

Известно, что матриксные металлопротеиназы (MMP) и их ингибитор TIMP регулируют межклеточные взаимодействия в различных органах и тканях [6]. При ХОБЛ обнаружено повышение уровня MMP-1 и MMP-9 в бронхоальвеолярном смыве и мокроте [20]. Увеличение содержания MMP-9 верифицировано в альвеолярных макрофагах пациентов с ХОБЛ [7], однако авторы полагают, что использование этого маркера для диагностики и оценки эффективности лечения ХОБЛ возможно только в совокупности с другими сигнальными молекулами.

Это предположение получило подтверждение в исследовании, проведенном И.Я. Цеймах и соавт. [14], в котором для оценки эффективности лечения ХОБЛ применен ряд сигнальных молекул, включая MMP-9. В исследовании сыворотки крови 74 пациентов с клиническими признаками инфекционно-зависимого обострения ХОБЛ с помощью иммунофлюоресцентного метода оценивали эффективность стандартной терапии и ацетилцистеина. Установлено, что системное воспаление у больных с обострением ХОБЛ характеризуется повышением содержания С-реактивного белка плазмы, интерлейкина-6, MMP-1, а также снижением экспрессии пептида, активирующего нейтрофилы NAP-2 по сравнению с показателями в контрольной группе (здоровые).

Активация системных воспалительных реакций ассоциируется с возрастанием содержания в плазме крови показателей эндотелиальной дисфункции и тромбинемии – эндотелина-1 и D-димеров. Экспрессия MMP-9 находилась в обратной корреляционной связи с содержанием С-реактивного белка в периферической крови, что позволяет расценивать ее как маркер системного воспаления у больных ХОБЛ.

Антиоксидантная терапия с применением N-ацетилцистеина сопровождается снижением показателя адаптивного иммунного ответа ИЛ-6 до уровня, сопоставимого с нормальными значениями. Действие антиоксиданта также ассоциировалось с высокой активностью MMP-9 и пониженной экспрессией хемокина NAP-2.

Таким образом, для диагностики стадии ХОБЛ и прогнозирования течения заболевания возможно применение маркеров иммунных клеток, молекул основного комплекса гистосовместимости и цитокинов. При этом для оценки эффективности лечения ХОБЛ в качестве важнейших молекулярных маркеров можно рассматривать MMP, С-реактивный белок и хемокины.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные данные и результаты других многочисленных биомедицинских молекулярно-генетических исследований убедительно свидетельствуют о том, что ПМ становится передовым направлением современной диагностики, оценки эффективности лечения и разработки новых фармацевтических препаратов таргетного действия.

Верификация и оценка экспрессии сигнальных молекул и их взаимодействий в различных тканях и органах открывает новые многообещающие перспективы для своевременной диагностики и оптимизации лечения практически всех известных заболеваний. Применение молекулярных методов в ПМ позволяет разрабатывать персональный (индивидуальный) алгоритм лечения и профилактики различных социально значимых заболеваний, что в данном обзоре продемонстрировано на примере сердечно-сосудистой патологии, БА И ХОБЛ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анаев Э.Х., Самсонова М.В., Черняев А.Л. и др. Морфометрические характеристики эозинофилов крови и мокроты у больных бронхиальной астмой // Терап. архив. – 1997; 3: 23–9.
2. Андреева М.Г., Аскарова А.Н., Латфуллин И.А. и др. О роли наследственных факторов в развитии гипертонической болезни // Кардиология. – 2005; 10: 48–50.
3. Белоусов С.С., Новиков И.И. Роль молекулярно- иммунологических нарушений в патогенезе инфаркта миокарда и их модуляции в клинической практике // Медицинский альманах. – 2010; 2: 66–9.
4. Вершинин А.А., Серова Л.Д. Молекулярно-генетические маркеры для прогноза течения ишемической болезни сердца у больных старших возрастных групп // Рос. кардиол. журн. – 2009; 4: 127–31.
5. Газизова Р.Г. Молекулярно-генетические маркеры предрасположенности к гипертонической болезни населения Республики Татарстан. Автореф. дис. … канд. биол. наук. – 2007; 23 с.
6. Линькова Н.С., Полякова В.О., Кветной И.М. Единый механизм ремоделирования межклеточного матрикса в ткани тимуса и эпифиза при старении // Успехи геронтол. – 2011; 24 (3): 420–2.
7. Ляпунов А.В., Балаболкин И.И., Смирнов И.Е. и др. Клинико-морфологическая характеристика воспаления дыхательных путей при бронхиальной астме и его биологические маркеры // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. – 2003; 6: 8–12.
8. Малыгина Н.А., Костомарова И.В., Мелентьев И.А. и др. Генные сети // Молекулярная биология. – 2000; 34 (4): 533–44.
9. Малыгина Н. А., Мелентьев А. С., Костомарова И. В. Связь HindIII ДНК-

полиморфизма гена липопротеинлипазы с продолжительностью жизни больных ишемической болезнью сердца пожилого и старческого возраста // Молекулярная биология. – 2001; 35 (5): 787–91.
10. Невзорова В.А., Голотина О.В., Шекунова О.И. и др. Состояние системного воспаления и показатели легочной гемодинамики при хронической обструктивной болезни легких, ассоциированной с ишемической болезнью сердца // Кардиоангиология и ревматология. – 2010; 6: 28–32.
11. Пальцев М.А., Кветной И.М. Руководство по нейроиммуноэндокринологии. 2-е изд. – М.: ОАО Медицина, 2008. – 512 с.
12. Респираторная медицина: руководство под ред. А.Г. Чучалина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – Т. 1. 800 с.
13. Чистяков Д.А., Туракулов Р.И., Моисеев С.В. Полиморфизм T174M гена ангиотензиногена связан с гипертонической болезнью в московской популяции // Молекулярная биология. – 1999; 33 (4): 592–4.
14. Цеймах И.Я., Кореновский Ю.В., Костюченко Г.И. и др. Влияние N-ацетилцистеина на системное воспаление при обострении хронической обструктивной болезни легких // Медицина и образование в Сибири. – 2012; 1: 54–60.
15. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2002; 1: 10–5.
16. Barnes P., Celli B. Barnes Systemic manifestations and comorbidities of COPD // Eur. Respir. J. – 2009; 33: 1165–85.
17. Bessenyei B., M rka M., Urb n L. et al. Single nucleotide polymorphisms: aging and diseases // Biogerontology. – 2004; 5: 291–303.
18. Cacabelos R. Pharmacogenomics in Alzheimer's disease // Mini Rev. Med. Chem. – 2002; 2: 59–84.
19. Caselli R. Phenotypic differences between apolipoprotein E genetic subgroups: research and clinical implications // Alzheimers. Res. Ther. – 2012; 4 (3): 20–6.
20. Cherniaev A., Samsonova M., Avdeev S. et al. Pulmonary vascular remodeling in COPD versus bronchial asthma // Eur. Respir. J. – 2003; 22 (45): 82–7.
21. Chu H., Yang J., Mi S. et al. Tumor necrosis factor-alpha G-308 A polymorphism and risk of coronary heart disease and myocardial infarction: A case-control study and meta-analysis // J. Cardiovasc. Dis. Res. – 2012; 3 (2): 84–90.
22. Heo J., Park J., Kim J. et al. Comparison of inflammatory markers between diabetic and nondiabetic ST segment elevation myocardial infarction // J. Cardiol. – 2012; 131: 1125–9.
23. Hirashima N., Etcheberrigaray R., Bergamaschi S. et al. Calcium responses in human fibroblasts: a diagnostic molecular profile for Alzheimer's disease // Neurobiol. Aging. – 1996; 17 (4): 549–55.
24. Jain K. From molecular diagnostics to personalized medicine // Expert. Rev. Mol. Diagn. – 2002a; 2 (4): 299–301.
25. Jain K. Personalized medicine // Curr. Opin. Mol. Ther. – 2002b; 4 (6): 548–58.
26. Jain K. Role of biological therapies in the development of personalized medicine // Expert. Opin. Biol. Ther. – 2012; 12 (1): 1–5.
27. Kearney P., Whelton M., Reynolds K. et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data // Lancet. – 2005; 365 (9455): 217–23.
28. Kvetnoy I., Hernandez-Yago J., Kvetnaia T. et al. Tau-protein expression in human blood lymphocytes: a promising marker and suitable sample for life-time diagnosis of Alzheimer's disease // Neuro Endocrinol. Lett. – 2000a; 21 (4): 313–318.
29. Kvetnoy I., Hernández-Yago J., Hernández J. et al. Diffuse neuroendocrine system and mitochondrial diseases: molecular and cellular bases of pathogenesis, new approaches to diagnosis and therapy // Neuro Endocrinol. Lett. – 2000b; 21 (2): 83–99.
30. Lefort R., Pozueta J., Shelanski M. Cross-Linking of Cell Surface Amyloid Precursor Protein Leads to Increased β-Amyloid Peptide Production in Hippocampal Neurons: Implications for Alzheimer's Disease // J. Neurosci. – 2012; 32 (31): 10674–85.
31. Hunter J., Cirrito J., Restivo J. et al. Emergence of a seizure phenotype in aged apolipoprotein epsilon 4 targeted replacement mice // Brain. Res. – 2012; 1467: 120–32.
32. Linnertz C., Saunders A., Lutz M. et al. Characterization of the poly-T variant in the TOMM40 gene in diverse populations // PLoS One. – 2012; 7 (2): 1233–9.
33. Martel C., Granger C., Ghitescu M. et al. Pexelizumab fails to inhibit assembly of the terminal complement complex in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Insight from a substudy of the Assessment of Pexelizumab in Acute Myocardial Infarction (APEX-AMI) trial // Am. Heart. J. – 2012; 164 (1): 43–51.
34. Ong F., Das K., Wang J. et al. Personalized medicine and pharmacogenetic biomarkers: progress in molecular oncology testing // Expert. Rev. Mol. Diagn. – 2012; 12 (6): 593–602.
35. Perrone S., Tataranno M., Stazzoni G. et al. Biomarkers of oxidative stress in fetal and neonatal diseases // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2012; 137: 1243–9.
36. Porcellini E., Calabrese E., Guerini F. et al. The hydroxy-methyl-glutaryl CoA reductase promoter polymorphism is associated with Alzheimer's risk and cognitive deterioration // Neurosci. Lett. – 2007; 416 (1): 66–70.
37. Rusnak J., Kisabeth R., Herbert D. et al. Pharmacogenomics: A clinician's primer on emerging technologies for Improved patient care // Mayo Clin. Proc. – 2001; 76: 299–309.