

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

УДК 614.2

**БАЗОВАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПРЕВЕНТИВНО-ПРЕДИКТИВНОЙ
МЕДИЦИНЫ И ЕЕ ЗНАЧЕНИЕ В РАЗВИТИИ
СОВРЕМЕННОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ****Введенская О.Ю.***Финансово-промышленный университет «Синергия», Москва,
e-mail: olga.vwedenskaya@yandex.ru*

Изучение целостной генетической системы (генома) человека, исследование структуры и функции отдельных генов, их роли в развитии тех или иных заболеваний не только становятся целью фундаментальной науки, но и должны встраиваться в систему медицинского образования врачей всех специальностей: врачей-лечебников, специалистов профилактической медицины, клинических психологов, среднего медицинского персонала. Исследование строения генома и его функционального значения создает базу для совершенствования уже имеющихся методов диагностики, а также позволяет оценить вероятность развития наследственных и мультифакторных заболеваний. Такое понимание молекулярных методов исследования стало фундаментом для формирования инновационного течения классической генетики, которое именуется превентивной медициной. Детальное исследование генома человека позволяет на сегодняшний день сформировать индивидуальный «генетический паспорт» любого человека и превратить лечение, профилактику и реабилитацию каждого конкретного пациента в индивидуальный, лично-ориентированный творческий процесс, который полностью соответствует постулатам древних врачей «лечить не болезнь, а больного». Превентивно-предиктивная медицина является важнейшей составной частью клинической и профилактической медицины, а также базисом фундаментальных теоретических дисциплин, таких как генетика и медицинская генетика. Именно поэтому врачам всех клинических специальностей необходимо использовать методы превентивной медицины, а преподавателям медицинских вузов и колледжей – внедрить эти принципы в соответствующие программы преподаваемых дисциплин.

Ключевые слова: превентивная медицина, мультифакторные заболевания, системная генетика, генетический паспорт, геномная карта здоровья, прогностическое генетическое исследование

**THE BASIC CONCEPT OF PREVENTIVE
AND PREDICTIVE MEDICINE AND ITS IMPORTANCE
IN THE DEVELOPMENT OF MODERN HEALTHCARE****Vvedenskaya O.Yu.***Financial and Industrial University «Synergy», Moscow, e-mail: olga.vwedenskaya@yandex.ru*

The study of the structural and functional organization of the human genome, the study of the structure and function of individual genes, their role in the development of certain diseases is becoming not only the goal of fundamental science, but should also be integrated into the medical education system of doctors of all specialties: physicians, preventive medicine specialists, clinical psychologists. The study of the structure of the genome and its functional significance creates a basis for improving existing diagnostic methods, and also allows us to assess the probability of developing hereditary and multifactorial diseases. This understanding of molecular research methods has become the foundation for the formation of an innovative trend in classical genetics, which is called preventive medicine. Today, a detailed study of the human genome allows to form an individual «genetic passport» of any person and turn the treatment, prevention and rehabilitation of each patient into an individual, personality-oriented creative process that fully corresponds with the postulates of ancient physicians «treat the patient, not the disease». Preventive medicine is an essential component of clinical medicine, this is also the basis of fundamental theoretical disciplines such as genetics and medical genetics. That is why doctors of all clinical specialties need to use methods of preventive medicine, and teachers of medical universities and colleges should integrate these principles into the programs of the taught disciplines.

Keywords: preventive medicine, multifactorial diseases, systematic genetics, genetic passport, genome mapping, prognostic genetic testing

Введение

Совсем недавно превентивно-предиктивная медицина и ее разделы (геномика, протеомика, метаболомика) относились к совершенно новым направлениям развития медицины.

Но за последние десятилетия современная наука достигла определенного прогресса в исследовании структуры и функции генома [1]: ученые изучили первичную струк-

туру ДНК, обнаружили взаимосвязь между мутациями и развитием заболеваний у человека.

Изучение генетического материала человека и создание каталогов мутаций лежат в основе молекулярной диагностики заболеваний, а также служат прогностическими критериями наличия генетической предрасположенности человека к развитию психических, соматических, инфекционных и

других заболеваний. Именно этот подход: определение структуры нормального гена, сравнение с эталоном генетического материала пациента и соотнесение наличия данного гена с развитием заболевания – лег в основу инновационного направления медицинской генетики – превентивно-предиктивной медицины.

Успехи молекулярно-генетических методов исследования впечатляют. За последнее десятилетие был проделан путь от анализа отдельных генов до полной расшифровки целого генома, от скрининга генетических ассоциаций до создания генетики многофакторных заболеваний, от формирования индивидуального генетического паспорта до создания электронных генетических карт здоровья. Причем именно генетический паспорт и индивидуальная карта репродуктивного здоровья особенно актуальны для современной практической медицины.

Кроме того, важно понимать, что без систематического освоения базовых фундаментальных дисциплин, к которым относится генетика человека, нельзя подготовить грамотного специалиста, который будет анализировать конкретное заболевание у конкретного пациента и трансформировать общий терапевтический подход, учитывая индивидуальные особенности больного человека.

Целью исследования стали обзор и анализ публикаций о формировании базовой концепции превентивно-предиктивной медицины и ее значении в развитии современного здравоохранения.

Материалы и методы исследования

Чтобы достигнуть поставленной цели, автором были рассмотрены 112 источников за последние 35 лет в библиографических базах данных Scopus, Medline, Google Scholar, для анализа отобраны 38 наиболее валидных публикаций (исследование литературных источников значительной давности было оправдано длительной историей изучения данной проблемы).

Результаты исследования и их обсуждение

Важнейшей предпосылкой создания превентивной медицины стала расшифровка генома человека, которая полностью завершилась к 2000 году. Знание полномасштабной геномной карты позволило отойти от законов классической менделевской генетики и сместить вектор исследования на молекулярный уровень. В современном здравоохранении стали получать популярность генетические методы, нацеленные

на диагностику, профилактику и лечение наследственных и приобретенных заболеваний. В настоящее время идентифицировано более 1500 генов, мутации которых составляют патогенетическую основу болезни. Центральное место в молекулярно-генетических исследованиях стали занимать работы по изучению мультифакторных заболеваний, вызванных сочетанием генетических вариаций и воздействием неблагоприятных факторов внешней среды. Результаты данных исследований были подробно изложены в работах известных ученых-генетиков [2, 3]. Учитывая уникальность генома каждого конкретного человека и возможность изучения его состояния на всех этапах онтогенеза, превентивную медицину можно рассматривать с 3 позиций: она является предиктивной (предсказательной), персонализированной (индивидуальной), превентивной (предупреждающей). Поэтому для ее полного названия часто используют аббревиатуру ЗП, или ППМ-медицина: превентивно-предиктивно-персонализированная медицина. Таким образом, превентивная медицина – раздел медицинской генетики (а именно геномики), направленный на досимптоматическое выявление лиц с высокой предрасположенностью к наследственным и частым многофакторным заболеваниям с целью их профилактики, диагностики и лечения.

В настоящее время ведущей стратегией развития системы здравоохранения любого государства является создание новых направлений в медицине с привлечением современных достижений фундаментальных наук и высоких технологий (генетическое тестирование, биомаркерные молекулы, нанотехнологии, методы генной хирургии и др.) [4, 5].

Таким инновационным направлением, которое интегрирует практическое здравоохранение, образовательные учреждения высшего и среднего медицинского образования и достижения медико-биологических наук, является превентивная и персонализированная медицина [6].

Основные цели превентивной медицины следующие:

- организация доклинических методов исследования на основе изучения генома и характерных биомаркеров;
- прогнозирование предрасположенности к тому или иному заболеванию;
- идентификация мишеней для фармакотерапии (нанотранспортеры);
- избирательная доставка лекарственных препаратов к рецепторам-мишеням;
- и, в итоге, создание индивидуальной модели болезни.

Чтобы понять принципы превентивной медицины, необходимо понимать, что укрепление здоровья населения и приверженность здоровому образу жизни возможны только тогда, когда у людей сформирована мотивация быть здоровым, когда здоровье является социальной и культурной ценностью и для отдельно взятого человека, и для общества в целом. Поэтому именно государству принадлежит первостепенная роль в обеспечении условий (правовых, экономических, инфраструктурных, организационных) для формирования здорового образа жизни [7].

Основными мерами, которые формируют у населения привычки здорового образа жизни (ЗОЖ), являются медико-гигиеническое образование и воспитание, борьба с вредными привычками, создание системы мотивации по формированию ЗОЖ, мотивационные мероприятия работников системы здравоохранения.

В плане гигиенического образования и воспитания необходимо внедрять в систему дошкольного, среднего и высшего образования соответствующие образовательные программы по обучению гигиеническим навыкам (гигиена труда, учебы, отдыха, питания, своевременное обращение за медицинской помощью и пр.), то есть формировать у подрастающего поколения те нормы поведения, которые являются здоровьесберегающими: сохраняют и укрепляют здоровье нации. При создании системы мер по борьбе с вредными привычками (алкоголизм, табакокурение, токсикомания, наркомания и др.) необходимо проводить просветительскую и информационную работу среди населения о негативном воздействии и вреде табака, алкоголя и психоактивных веществ на организм человека, о социальном вреде таких привычек, об их деструктивном влиянии на личность, семейные и общественные отношения; создавать инфраструктуру для защиты некурящих людей от табачного дыма, регламентировать продажу алкоголя и спиртных напитков. Система мотивации граждан к ведению ЗОЖ состоит, прежде всего, в популяризации образа жизни, формирует общественное мнение и моду на здоровье и естественное омоложение, побуждает население активно участвовать в социальных проектах по защите здоровья и обязательно включает в себя ежегодные профилактические осмотры, прохождения диспансеризации и понимание целесообразности раннего обращения к врачу в случае появления тех или иных симптомов заболевания. Крайне важными мероприятиями по сохранению здоровья населения являются система мотивации работодателей и их

заинтересованность в трудоспособности сотрудников, которая достигается, например, льготным медицинским страхованием и внедрением системы дополнительного медицинского страхования на предприятии [8].

На государственном уровне необходимо проводить мероприятия, которые будут направлены на активизацию прикладных и эпидемиологических исследований в сфере здравоохранения и профилактической медицине, на разработку и внедрение учебных программ в области превентивной медицины, на формирование междисциплинарного подхода к проблеме профилактики и предотвращения соматических, психических и инфекционных заболеваний, а также расширение сети региональных профилактических учреждений (центров медицинской профилактики) и пунктов первичной медико-санитарной помощи. Крайне важным моментом внедрения превентивно-предиктивной медицины в систему здравоохранения являются мониторинг показателей вовлеченности населения в систему ЗОЖ, статистические отчеты о распространенности заболеваний, а также система контроля пищевой продукции, воды и факторов среды обитания на соответствие их параметров государственным стандартам качества. Современным и крайне востребованным подходом к лечению и профилактике многих заболеваний представляется создание школ здоровья по основным факторам риска (например, широко распространены школы диабетиков, школы больных бронхиальной астмой, школы для родителей детей с ОВЗ, школы для беременных и пр.).

Также важную роль в развитии превентивной медицины играет изучение факторов, которые значительным образом влияют на развитие заболеваемости среди населения. Факторы риска развития заболеваний можно представить следующим образом [9]:

1) социальные (статус, уровень жизни и образования, уровень материального обеспечения, бытовые условия, экологические факторы);

2) профессиональные (профессиональные вредности и условия труда);

3) индивидуальные (генетическая предрасположенность, иммуногенетические особенности, расстройства метаболизма, тип высшей нервной деятельности);

4) медицинские (доступность медицинской помощи и качество ее оказания, уровень медицинского оснащения, лекарственное обеспечение) [10, 11, 12].

Как видно из представленного перечня причин и условий развития заболеваний, большинство из них являются модифицируемыми, то есть могут быть устранены

при проведении различных мероприятий (лечебных, профилактических, административных, правовых и пр.) частично или полностью. С этой целью в ряде стран, в том числе и в Российской Федерации, создаются различные проекты, которые получили общее название «Система управления здоровьем» [13, 14]. Данный проект включает в себя ряд направлений:

- создание информационной платформы для персональной медицины (разработка комплекса программного обеспечения);
- создание образовательных центров (разработка образовательных программ нового типа, формирующих подход к осознанному управлению здоровьем среди населения);
- развитие молекулярной медицины, включающей в себя клеточные технологии и тканевую инженерию;
- развитие нанобиотехнологий и биофармацевтики;
- создание сети клиник нового типа, ориентированных на профилактическую медицину и управление собственным здоровьем.

Но, поскольку развитие здравоохранения и качество медицинских услуг неразрывно связано с профессиональным образованием, то создаются современные образовательные программы в рамках федеральных государственных образовательных стандартов. Согласно международной программе «превентивная медицина», разработанной на базе Университета им. Дж. Гопкинса, США (главный инициатор данного направления проф. Н. Роуз), обучение должно быть непрерывным и включать образовательные проекты на всех уровнях: средняя общеобразовательная школа – среднее профессиональное образование – высшее профессиональное образование. Для каждого образовательного уровня создана интегральная модель обучения, включающая в себя следующие этапы.

1. Теоретический курс «превентивная медицина», который включает в себя цели, задачи, основные теоретические положения, а также первичную обработку научной литературы по отдельным вопросам дисциплины.

2. Экспериментальный курс (как образец предлагают разработать модель заболевания с использованием компьютерных программ, анкетирования, социологических опросов, написать обзор литературы по данному заболеванию, обосновать актуальность выбранной темы).

3. Резюме (подведение итогов работы, обобщение данных, выводы).

Далее рекомендуется проводить семинары и курсы повышения квалификации совместно для преподавателей, ученых, студентов, врачей-практиков, медсестер,

что повысит качество медицинской помощи и создаст новую культуру между различными специалистами в области медицины, позволит создать общий понятийный аппарат и научную терминологию, выработать общие подходы в плане развития превентивной медицины. В перспективе планируется создание научно-исследовательских и практических бригад, в которых будут совместно работать студент-ученый-преподаватель и врач-медсестра-ученый. В США уже открыт Институт превентивной медицины на базе института медицинских наук Питтсбурга, который работает в рамках инновационных программ по внедрению функциональных исследований в практическую медицину, и основы превентивной медицины преподаются в средних школах, медицинских училищах и институтах [15].

Следовательно, можно сделать заключение, что профессиональное медицинское сообщество уже подготовило к внедрению в практику принципы предиктивной медицины.

Цели и задачи данной дисциплины состоят в следующем:

- определять генетическую предрасположенность к возникновению и развитию конкретного заболевания;
- оценивать количественные показатели риска возникновения патологии на ее доклиническом этапе (бессимптомный этап);
- исследовать наличие специфических биомаркеров и биопредикторов развития заболевания;
- контролировать динамику изменения биомаркеров и биопредикторов при назначении и применении фармакопревентивных мероприятий.

Чтобы успешно реализовать данные цели и задачи в практической медицине, необходимо разобрать основные понятия превентивной медицины.

• Геномика – изучение совокупности генов человека и их нарушений, которые приводят к развитию наследственного заболевания, повышают риск его развития и степень предрасположенности к нему.

• Транскриптомика – идентификация всех матричных РНК, кодирующих белки.

• РНК-омика – идентификация всех некодирующих РНК.

• Метаболомика – идентификация и количественное определение всех метаболитов, синтезируемых (или находящихся) в данных клетках, тканях, органах, биологических жидкостях в данный момент времени.

Технологии, которые позволяют обнаруживать мутации в генах, приводящие к развитию наследственных заболеваний или к развитию заболевания с наследствен-

ной предрасположенностью (таких как атеросклероз, шизофрения, сахарный диабет, опухолевые заболевания, нейродегенеративные заболевания, метаболический синдром, псориаз, нейродермит и пр.), в современной медицине используются уже давно. В их основе лежат метод полимеразно-цепной реакции и метод маркерных генов, имеющих специфическую мутацию, которые позволяют идентифицировать генетическое отклонение. Геномика патологических состояний позволяет не только проводить молекулярно-генетическую диагностику, но и определять уровень синтетической активности, в частности активность генов, отвечающих за синтез иРНК и белков, мутации которых являются метаболическим субстратом заболевания. Такое исследование проводится на основе транскрипционных профилей, которые отражают экспрессию всех активных генов в исследуемом образце [16].

Реализация диагностического поиска при применении подобных технологий проводится «ДНК-микрочипах» [17].

Стандартный микрочип представляет собой твердую подложку, на которую

в определенном порядке в виде точек нанесены ДНК индивидуальных генов. Чтобы определить транскрипцию данного гена, на чип помещают олигонуклеотид (часть гена) и отмечают его координаты. Данный нуклеотид представляет собой экспрессируемую часть гена (экзон). Затем из образца выделяют суммарную РНК. На основе всех молекул РНК данного образца получают их ДНК-копии (обратная транскрипция), которые флуоресцентно метят и потом проводят гибридизацию с иммобилизованными на микрочипе олигонуклеотидами. Если определенная точка «микрочипа» светится, то это означает активность гена (он провзаимодействовал с флуоресцентно меченой кДНК, и на его матрице начался синтез иРНК). Если свечения не наблюдается, то это означает, что какие-то точки с конкретными генами не гибридизуются и данный ген не транскрибируется. Таким способом можно сравнивать уровень транскрипции данного гена в разных тканях и органах, в биологических жидкостях при норме и патологии, до терапии и в ее процессе, до хирургической операции и после [18].

Индикаторные гены, используемые для диагностики заболеваний

Клиническая «омика»	Аномальный ген	Заболевание
1. «Омика» сердечно-сосудистых заболеваний (кардиоспецифические белки – более 100 разновидностей) [19, 20, 21]	<ul style="list-style-type: none"> Гены, кодирующие синтез тропонина, тропомиозина, изоформа альфа-1-фибриногена. Мутации гена, кодирующего белок-активатор 5-липоксигеназы, мутации гена, кодирующего фактор регуляции транскрипции в миоцитах, в гене Апо-Е 	Атеросклероз Дилатационная кардиомиопатия
2. «Омика» плазмы крови (более 3020 белков) [22, 23, 24]	<ul style="list-style-type: none"> Гены, кодирующие синтез белков плазмы крови. С-реактивный белок 	Болезни сердца, печени, легких и пр. Атеросклероз
3. «Омика» гемостаза [25, 26, 27]	Гены, кодирующие синтез секретогранина, циклофелина, калуменина (более 300 белков)	Нарушение адгезии, агрегации и тромбообразования
4. «Омика» опухолевого роста [28, 29, 30]	Комплекс онкогенных микроРНК, белки апоптоза, онкомаркеры	Различные новообразования
5. «Омика» эндокринных заболеваний [31]	Более 400 генов, кодирующих рецепторы эндокринных органов.	Эндокринные заболевания и гормонально-активные опухоли
6. «Омика» болезней нервной системы [32, 33]	<ul style="list-style-type: none"> Бета-амилоидный белок. Белки острой фазы, гаптоглобин, синоптические белки 	Болезнь Альцгеймера Нейродегенеративные болезни, травматические повреждения мозга
7. «Омика» психических болезней [34, 35]	Мутации генов, кодирующих декарбоксилазу глутаминовой кислоты, нейрорегулин, рецепторов ГАМК, дефекты ЛПВП и ЛПНП	Шизофрения, аутизм
8. «Омика» эмоциональных расстройств [36, 37]	<ul style="list-style-type: none"> Мутации генов, кодирующих синтез транспортеров серотонина, катехол-ометилтрансферазы. Мутации генов, кодирующих синтез тахикинина, препроэнкефалина, дофамин-регулируемый фосфопротеин 	Тревожность, подверженность стрессам, психогенная анорексия, депрессия. Синдром хронической усталости, эмоции, циркадные ритмы

Определение индикаторных генов для диагностики целого ряда заболеваний (клиническая «омика») представлено в таблице (обобщены данные литературных источников, представленных в списке литературы).

В практической деятельности необходимо отобрать людей с предрасположенностью к тому или иному заболеванию. Алгоритм отбора составлен следующим образом [38]:

- опрос (история жизни и, если есть, история болезни);
- медико-генетическое консультирование (генеалогический метод);
- отнесение данного больного к группе риска по заболеванию;
- исследование биологического материала (анализ генома и выявление генов-маркеров заболевания);
- при обнаружении диагностически значимых изменений в геноме – диспансерное наблюдение, рекомендации по коррекции образа жизни;
- при необходимости – назначение фармакопревентивных мероприятий и повторное исследование генома (контроль за эффективностью назначенной фармакопревенции).

Подводя итог вышесказанному, значимость превентивной медицины можно представить следующим образом: при регулярном медицинском наблюдении появляется возможность еще на доклиническом этапе болезни выявить ее наличие у пациента, при этом экономические затраты на лечение и реабилитацию значительно снижаются, а продолжительность жизни и трудоспособного возраста пациента возрастает, что благоприятно сказывается на экономическом благосостоянии социума.

Выводы

- Персонализированная медицина – это новый и быстро развивающийся метод клинической практики, который использует новые технологии для принятия решений в отношении прогнозирования, профилактики, диагностики и лечения заболеваний.
- Непрерывное развитие технологий и разработки в области молекулярной диагностики и геномного анализа увеличили возможность еще большего понимания и интерпретации генома и экзосом человека, что позволяет применять «персонализированный» подход к клинической помощи, так что понятия «системная медицина» и «системная биология» фактически расширяются.
- Подобные обзоры литературы позволяют повысить интерес врачей и преподавателей-медиков к данной проблеме, сформировать междисциплинарные взаимосвязи, подчеркнуть значимость изучения фунда-

ментальных дисциплин и их значимость для практического здравоохранения.

Список литературы

1. Баранов В.С. Геномика и предиктивная медицина // Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины. 2021. № 36(4). С. 14-28. DOI: 10.29001/2073-8552-2021-36-4-14-28.
2. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / под ред. В.С. Баранова. СПб.: Н-Л, 2009. 527 с.
3. Баранов В.С., Баранова Е.В. Генетический паспорт: вчера, сегодня завтра // Вестник Росздравнадзора. 2018. № 2. С. 22-29.
4. Чурилов Л.П., Строев Ю.И., Утехин В.И., Цинзерлинг В.А., Молитвин М.Н., Ковач З. Как учить врача патолога? Патологическая физиология преобразуется в системную патобиологию и служит введением в трансляционную медицину // Молекулярная медицина. 2014. № 2. С. 57-63.
5. Horn R., Merchant J. Managing expectations, rights, and duties in large-scale genomics initiatives: A European comparison // European Journal of Human Genetics. 2023. Vol. 31, № 2. P. 142-147. DOI: 10.1038/s41431-022-01247-y.
6. Зубарева Н.Н. Инновационные модели управления системой оказания первичной медико-санитарной помощи (региональный опыт) // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. 2020. № 27(1). С. 16-25. DOI: 10.24884/1607-4181-202027-1-16-25.
7. Brittain H.K., Scott R., Thomas E. The rise of the genome and personalised medicine // Clinical Medicine (London). 2017. Vol. 17, № 6. P. 545-551. DOI: 10.7861/clinmedicine.17-6-545.
8. Шилова Е.А. Зарубежный опыт реализации государственной политики в сфере здравоохранения // Вестник науки. 2019. Т. 1, № 4 (13). С. 65-70.
9. Арсланбекова А. 3. Особенности реализации современной государственной политики России в сфере здравоохранения // Юридический вестник ДГУ. 2021. Т. 40, № 4. С. 68-74. DOI: 10.21779/2224-0241-2021-40-4-68-74.
10. Atkinson M.A., Bowman M.A., Campbell L., Darrow B.L., Kaufman D.L., Maclaren N.K. Cellular immunity to a determinant common to glutamate decarboxylase and coxsackie virus in insulin-dependent diabetes // Journal of Clinical Investigation. 1994. Vol. 94, № 5. P. 2125-2129. DOI: 10.1172/JCI117567.
11. Bach J.F. Organ-specific autoimmunity // Immunology Today. 1995. Vol. 16, № 7. P. 353-355. DOI: 10.1016/0167-5699(95)80155-3.
12. Bach J.F., Koutouzov S., van Endert P.M. Are there unique autoantigens triggering autoimmune diseases? // Immunological Reviews. 1998. Vol. 164. P. 139-155. DOI: 10.1111/j.1600-065x.1998.tb01216.x.
13. П.Ф. Кикю, Д.С. Жигаев, Н.С. Шитер, К.М. Сабирова, М.А. Мезенцева. Концепция факторов риска для здоровья населения // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2016. № 62. С. 101-108.
14. Васильев Г.В. Геномика // Вавиловский журнал генетики и селекции. 2014, Т. 18. № 1. С. 156-165.
15. Арбузова Е.Е. Влияние однонуклеотидных полиморфизмов генов KIF1B, ZFHX4, ZFAT, STARD13 и CIT на клинические проявления рассеянного склероза в Пермском крае: дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2019. 134 с.
16. Hub Z. Genomics and identity: the bioinformatisation of human life. Medical Health Care and Philosophy. 2009. Vol. 12, № 2. P. 125-36. DOI: 10.1007/s11019-009-9187-x.
17. Marzancola M.G., Sedighi A., Li P. DNA Microarray-Based Diagnostics // Methods in Molecular Biology. 2016. Vol. 1368. P. 161-178. DOI: 10.1007/978-1-4939-3136-1_12.
18. Вельков В.В. Многомерная биология XXI века и клиническая лабораторная диагностика // Клинико-лабораторный консилиум. 2007. № 18. С. 4-15.

19. Kosuri S., Eroshenko N., Leproust E.M., Super M., Way J., Billy J.L., Church G.M. Scalable gene synthesis by selective amplification of DNA pools from high-fidelity microchips // *Nature Biotechnology*. 2010. Vol. 28, № 12. P. 1295-1299. DOI: 10.1038/nbt.1716.
20. Liu N., Olson E.N. CRISPR Modeling and Correction of Cardiovascular Disease // *Circulation Research*. 2022. Vol. 10, № 130(12). P. 1827-1850. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.122.320496.
21. Peña-Romero A.C., Navas-Carrillo D., Marín F., Orenes-Piñer E. The future of nutrition: Nutrigenomics and nutrigenetics in obesity and cardiovascular diseases // *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2018. Vol. 58, № 17. P. 3030-3041. DOI: 10.1080/10408398.2017.1349731.
22. Dhande I.S., Doris P.A. Genomics and Inflammation in Cardiovascular Disease // *Comprehensive Physiology*. 2021. Vol. 11, № 4. P. 2433-2454. DOI: 10.1002/cphy.c200032.
23. Sun B.B., Chiou J., Traylor M. Plasma proteomic associations with genetics and health in the UK Biobank // *Nature*. 2023. Vol. 622, № 7982. P. 329-338. DOI: 10.1038/s41586-023-06592-6.
24. Ferkingstad E., Lund S.H., Helgason H. Author Correction: Large-scale plasma proteomics comparisons through genetics and disease associations // *Nature*. 2024. Vol. 630, № 8015: E3. DOI: 10.1038/s41586-024-07549-z.
25. Deutsch E.W., Omenn G.S., Sun Z., Maes M., Perlemalm M., Palaniappan K.K., Letunica N. Advances and Utility of the Human Plasma Proteome // *Journal of Proteome Research*. 2021. Vol. 20, № 12. P. 5241-5263. DOI: 10.1021/acs.jproteome.1c00657.
26. Letunica N., Van Den Helm S., McCafferty C., Swaney E., Cai T., Attard C., Karlaftis V., Monagle P., Ignjatovic V. Proteomics in Thrombosis and Hemostasis // *Thrombosis and Haemostasis*. 2022. Vol. 122, № 7. P. 1076-1084. DOI: 10.1055/a-1690-8897.
27. Downes K., Megy K., Duarte D., Vries M., Gebhart G., Hofer S., Shamardina O., Deevi S.V. Diagnostic high-throughput sequencing of 2396 patients with bleeding, thrombotic, and platelet disorders // *Blood*. 2019. Vol. 134, № 23. P. 2082-2091. DOI: 10.1182/blood.2018891192.
28. Stefanucci L., Collins J., Sims M.C., Barrio-Hernandez I., Sun L., Burren O.C., Perfetto L. The effects of pathogenic and likely pathogenic variants for inherited hemostasis disorders in 140 214 UK Biobank participants // *Blood*. 2023. Vol. 142, № 24. P. 2055-2068. DOI: 10.1182/blood.2023020118.
29. Horak P., Griffith M., Danos A.M., Pitel B.A., Madhavan S., Liu X., Chow C., Williams H. Standards for the classification of pathogenicity of somatic variants in cancer (oncogenicity): Joint recommendations of Clinical Genome Resource (ClinGen), Cancer Genomics Consortium (CGC), and Variant Interpretation for Cancer Consortium (VICC) // *Genetics in Medicine*. 2022. Vol. 24, № 5. P. 986-998. DOI: 10.1016/j.gim.2022.01.001.
30. Dubois F., Sidiropoulos N., Weischenfeldt J., Beroukhi R. Structural variations in cancer and the 3D genome // *Nature Reviews of Cancer*. 2022. Vol. 22, № 9. P. 533-546. DOI: 10.1038/s41568-022-00488-9.
31. Berger M.F., Mardis E.R. The emerging clinical relevance of genomics in cancer medicine // *Nature reviews. Clinical oncology*. 2018. Vol. 15, № 6. P. 353-365. DOI: 10.1038/s41571-018-0002-6.
32. Teumer A., Chaker L., Groeneweg S., Li Y., Di Munno C., Barbieri C. Genome-wide analyses identify a role for SL-C17A4 and AADAT in thyroid hormone regulation // *Nature Communications*. 2018. Vol. 9, № 1. P. 4455. DOI: 10.1038/s41467-018-06356-1.
33. Reitz C. Genetic diagnosis and prognosis of Alzheimer's disease: challenges and opportunities // *Expert Review of Molecular Diagnostics*. 2015. Vol. 15, № 3. P. 339-348. DOI: 10.1586/14737159.2015.1002469.
34. Trubetskoy V., Pardiñas A.F., Qi T., Panagiotaropoulou G., Awasthi S. Mapping genomic loci implicates genes and synaptic biology in schizophrenia // *Nature*. 2022. Vol. 604, № 7906. P. 502-508. DOI: 10.1038/s41586-022-04434-5.
35. Ravenscroft G., Clayton J.S., Faiz F., Sivadurai P., Milnes D. Neurogenetic fetal akinesia and arthrogryposis: genetics, expanding genotype-phenotypes and functional genomics // *Journal of medical genetics*. 2021. Vol. 58, № 9. P. 609-618. DOI: 10.1136/jmedgenet-2020-106901.
36. Ramaswami G., Geschwind D.H. Genetics of autism spectrum disorder. *Handbook of Clinical Neurology*. 2018. Vol. 147. P. 321-329. DOI: 10.1016/B978-0-444-63233-3.00021-X.
37. Yang J., Zheng P., Li Y., Wu J. Landscapes of bacterial and metabolic signatures and their interaction in major depressive disorders // *Science Advances*. 2020. Vol. 6, № 49. P. eaba8555. DOI: 10.1126/sciadv. aba8555.
38. Di Sanzo M., Cipolloni L., Borro M., La Russa R. Clinical Applications of Personalized Medicine: A New Paradigm and Challenge // *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 2017. Vol. 18, № 3. P. 194-203. DOI: 10.2174/1389201018666170224105600.