

УДК 616-002.5-02-092.18-08:575.1

Гурова Я.В., Мордык А.В.

ПРОБЛЕМЫ ГЕНОТОКСИЧНОСТИ: ПРИЧИНЫ, МЕХАНИЗМ, НЕОБХОДИМОСТЬ ИЗУЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ, ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ*ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия*

Резюме. Длительное воздействие на организм пациентов противотуберкулезных препаратов при лечении туберкулеза может сопровождаться повреждением ДНК и изменением активности системы репарации. В обзоре показана роль эффективности метода ДНК-комет для детекции поврежденных ДНК, вызванных ПТП, и предложены варианты антимутагенной защиты, которые могут быть использованы в том числе и на разных сроках лечения туберкулеза.

Ключевые слова: мутация, репарация, нуклеиновые кислоты, метод ДНК-комет, туберкулез.

*Gurova Y., Mordyk A.***PROBLEMS GENOTOXICITY: CAUSES, MECHANISMS, THE NEED TO STUDY IN PATIENTS WITH TUBERCULOSIS AND WAYS TO OVERCOME**

Summary. Long term effects on the PTP patients with tuberculosis treatment may be accompanied by a change in DNA damage and repair system activity. The survey shows the role of the effectiveness of comet assay for detecting DNA damage caused by PTP, and variants of antimutagenic protection at different stages of the treatment of tuberculosis.

Key words: mutation, repair, nucleic acids, DNA comet assay, tuberculosis.

Нуклеиновые кислоты весьма чувствительны к прямому действию повреждающих агентов физической, химической, вирусной природы. Их повреждающее действие на ДНК называется генотоксическим [3,27,34]. В значительной мере повреждения нуклеиновых кислот исправляются в результате репарации. В противном случае возникают нарушения в геноме и работе системы биосинтеза белка. В последнее время многие необратимые изменения в клетках (например, при интоксикациях или в ходе процесса старения) связывают с повреждением генетического аппарата митохондрий [1,3,9].

Геном живых организмов подвергается постоянной атаке различных физических (ультрафиолетовая и ионизирующая радиация), химических (генотоксические и канцерогенные вещества), биологических (вирусы, бактерии) факторов окружающей среды и продуктов собственного метаболизма (свободные радикалы), которые могут повреждать ДНК клеток [21,33,34]. Не будучи репарированными, повреждения ДНК могут инициировать каскад биологических реакций на клеточном, органном, организменном и популяционном уровне. Повышение уровня загрязнения окружающей среды генотоксическими веществами, равно как и использование ДНК-повреждающих агентов в химиотерапии приводит к накоплению повреждений ДНК, угнетению систем репарации, что в свою очередь ведет к возникновению мутаций и онкогенезу [26].

Наиболее чувствительны к генотоксическому действию клетки, способные к делению (эмбриональные, герминативные, костного мозга, эпителия почек, кожи, слизистой желудочно-кишечного тракта и т.д.). Последствия нарушения нативной структуры ДНК зависят от дозы повреждающего агента. Так, например, высокие дозы химических генотоксических веществ вызывают цитостатический эффект (гибель пула делящихся клеток), более низкие – канцерогенное, тератогенное, мутагенное действия, что зависит от ряда условий [20,27,44].

Мутагены – физические, химические и биологические факторы, способные вызывать наследственные изменения, т. е. мутации в живой клетке. Действие мутагенов универсально для всех живых организмов. Биологические эффекты мутагенов подразделяются на эффекты в соматических клетках, которые приводят к возникновению синдромов поражения отдельных органов и тканей, и эффекты в зародышевых клетках, в результате чего повреждается хромосомный аппарат клетки, возникают несущие мутацию гаметы, что приводит к возник-

новению различных наследственных патологий [4,11]. Также распространенными причинами повреждения клетки являются недостаток кислорода (гипоксия) или же, напротив, избыточное образование его радикалов (окислительный стресс) [9,34].

ДНК кодирует информацию обо всех компонентах и функциях клетки. В каждой клетке имеется лишь две копии каждой хромосомы и если последовательность однажды утрачена, ее замена невозможна. Незаменимость ДНК выделяет ее среди других макромолекул клетки. Первыми выходят из строя те системы, чье поддержание энергозависимо, а повреждение необратимо. Среди них особое место занимает поддержание постоянства генома. Энергия, требуемая для распознавания повреждений и репарации ДНК десятками различных ферментов, огромна, а износ генома часто невосполним [20, 38, 40].

Следует вспомнить, что одним из важнейших последствий воздействия мутагенов на организм является активация процесса свободно-радикального перекисного окисления липидов (СПОЛ) [4]. Исследования последних лет показали, что чрезмерная интенсификация свободно-радикальных и перекисных реакций является одним из главных факторов повреждения мембран и ферментов клеток [9, 23]. Ведущее значение при этом имеют следующие процессы: изменение физико-химических свойств липидов мембран, уменьшение содержания в них фосфолипидов, холестерина, жирных кислот. Это обуславливает нарушение конформации их липопротеидных комплексов и, в связи с этим, снижение активности белков и ферментных систем, обеспечивающих рецепцию гуморальных воздействий, трансмембранный перенос ионов и молекул, структурную целостность мембран; изменение физико-химических свойств белковых мицелл, выполняющих структурную и ферментные функции в клетке; образование структурных дефектов в мембране, так называемых кластеров, вследствие внедрения в них продуктов СПОЛ. В частности, накопление в мембране липидных гидроперекисей приводит к их объединению в мицеллы, создающие трансмембранные каналы проницаемости, по которым возможен неконтролируемый ток катионов и других молекул органических и неорганических соединений в клетку и из нее. Увеличение образования продуктов ПОЛ и параллельно с этим кластеров может привести к фрагментации мембран и к гибели клетки. Указанные процессы в свою очередь обуславливают нарушение важных для жизнедеятельности клеток процессов - возбудимости, генерации и проведения нервного импульса, обмена веществ, восприятия и реализации регулирующих воздействий, межклеточного взаимодействия и др. [4, 23, 39].

Основным источником свободных радикалов являются такие внутриклеточные процессы как окислительное фосфорилирование, метаболизм жирных кислот в пероксисомах, реакции с участием цитохрома P450, «оксидативный взрыв» в фагоцитах [10]. Активные формы кислорода приводят к образованию модифицированных (окисленных) азотистых оснований. В результате возникают мутации с заменой оснований: транзиции или трансверсии. Если окисленное основание локализуется в промоторной области гена, нарушается транскрипция. Некоторые модифицированные основания способствуют блокированию ДНК-полимераз, то есть остановке репликационной вилки. В результате активируются особые ДНК-полимеразы, для которых характерны пониженные требования к комплементарности. Несмотря на то, что благодаря им репликация возобновляется, в образующейся дочерней цепи возникают мутации [20, 34, 37].

Основным представителем активных форм азота является пероксинитрит (ONO^2). Это продукт взаимодействия оксида азота NO (сосудистого релаксанта и нейротрансмиттера) с супероксид анион-радикалом O^{2-} . Активные формы азота приводят к разрывам цепей ДНК, окислительным повреждениям оснований, деаминированию гуанина и аденина, образованию 8-нитро-деоксигуанозина, который часто депурируется. Оксид азота ингибирует различные ферменты репарации ДНК, такие как FAPY гликозилаза. Таким образом, он не только стимулирует образование мутагена пероксинитрита, но и ингибирует репарацию вызванных повреждений [23, 30, 43].

Химическое взаимодействие альдегидов, кетонов и эпоксидов с азотистыми основаниями в составе ДНК может приводить к возникновению экзоциклических аддуктов. Основ-

ной вклад в образование подобных повреждений вносят эндогенные альдегиды, возникающие при перекисном окислении липидов, такие как малоновый альдегид, кротоновый альдегид, акролеин и 4-гидроксиноненаль. В результате приема алкоголя образуется еще один генотоксин – ацетальдегид. Экзоциклические ДНК-аддукты нарушают транскрипцию, вызывают неправильную вставку нуклеотидов при репликации (трансверсии и транзиции) или разрывы нитей ДНК, блокируют или замедляют репликацию и деление клеток, вызывают делеции, сестринские хроматидные обмены и хромосомные aberrации [33, 34, 45].

Повреждения генома могут иметь различные проявления, включая дестабилизацию хромосом, обмены сестринских хроматид и анеуплоидию, мутации и амплификацию генов, клональную гетерогенность, отсроченную репродуктивную и апоптотическую гибель клетки, неопластическую трансформацию [20, 34]. Предполагаемых причин нестабильности генома может быть несколько: комплексы двух-цепочечных разрывов ДНК, укорочение теломер, активация мобильных генетических элементов и снижение эффективности функционирования процессов репарации [3, 33]. В свою очередь ей противостоят мощные эшелоны клеточной защиты. «Гены-уборщики» (caretaker) в норме предотвращают повреждение ДНК [3, 38, 40]. Мутации этих генов, напротив, вызывает синдромы ускоренного старения клеток. К несчастью, в молекуле ДНК регулярно возникают ошибки (спонтанный мутагенез) и повреждения (индуцированный мутагенез). Повреждение генома под действием генотоксинов носит название генотоксического стресса [23, 45]. Ядерная ДНК подвержена различным видам повреждения, таким как гидролиз, окисление и алкилирование. Нуклеотиды могут делетироваться, возможен сдвиг рамки считывания, замена оснований, перекрестные сшивки с другими основаниями и белками, могут возникать разрывы цепей ДНК и хромосомные aberrации, обмены сестринских хроматид. В отсутствие репарации или при неправильной репарации эти события (премутации) фиксируются, переходя в состояние мутаций, анеуплоидии, амплификации генов, может возникать потеря гетерозиготности и репродуктивная гибель клетки, клеточное старение или апоптоз [23, 34].

Молекула ДНК химически нестабильна. Голландский ученый Т. Линдал в 1979 году обнаружил, что при некоторых типах повреждений пуриновых или пиримидиновых оснований ковалентная связь между основанием и сахаром (гликозидная связь) может рваться [9]. На месте потерянного основания возникает AP-сайт (AP-site). Образование AP-сайтов ведет к замене оснований или мутации со сдвигом рамки считывания, либо последующему разрыву нити ДНК. AP-сайты являются наиболее распространенными спонтанными повреждениями ДНК [5, 9, 36].

Нарушение процесса репликации ДНК (репликативный стресс), происходящее при перекрестных сшивках или модификации оснований, ведет к старению клетки и генетической нестабильности. Репликативный стресс – это остановка репликативной вилки вследствие возникновения одностранных разрывов ДНК и появления аномальных структур (сшивок или модифицированных оснований) на участках ДНК, где происходит репликация [23, 43]. Сам процесс репликации тоже может являться источником ошибок. При редупликации происходит ошибочное включение некомплементарных нуклеотидов (мисматчей, mismatches), что приводит к мутации с заменой нуклеотида – точечной мутации [30, 45].

Эндогенные и экзогенные вещества-мутагены могут взаимодействовать с самой ДНК или нуклеотидами-предшественниками. В результате действия мутагенов в эукариотическом геноме каждой клетки организма присутствуют в стационарном состоянии 10^4 - 10^5 поврежденных нуклеотидов. Темп повреждений снижается с возрастом, по-видимому, из-за снижения темпов метаболизма, однако стационарный уровень возрастает из-за недостатка репарации [11, 34].

Модификация пула нуклеотидов – это один из важных факторов повреждения нуклеиновых кислот. Пурины и пиримидины в 100-1000 раз более чувствительны к модификации в качестве мононуклеозидов и нуклеотидов, чем в составе ДНК, где они защищены благодаря упаковке хроматина. Хотя ДНК- и РНК-полимеразы распознают поврежденные и модифицированные основания, это распознавание неабсолютное и они могут встраивать по-

вреждённые нуклеотиды в нуклеиновую кислоту, что имеет указанные выше последствия [3, 30]. Двухцепочечные разрывы ДНК являются наиболее опасными для клетки повреждениями. При этом нарушаются сразу обе матрицы и такое повреждение часто летально для клетки, поскольку восстановление требует сближения гомологичных хромосом и огромных энерготрат. Они вызываются ионизирующей радиацией, химическими мутагенами или при действии на ДНК ферментов ДНК-топоизомераз. Неотрепарированные двухцепочечные разрывы приводят к потере сегментов хромосом и угрожают выживанию клетки, а неправильно репарированные являются причиной геномной нестабильности, выражающейся в хромосомных перестройках [20, 23].

Причины и механизмы генотоксичности раскрыты, однако не всегда ясны ее последствия; возможно, это не только канцерогенез. На наш взгляд, представляет несомненный интерес рассмотреть такое заболевание, как туберкулез и последствия его длительной химиотерапии с позиций генотоксичности.

Туберкулез – хроническое инфекционное заболевание, которое может поражать практически все органы и системы человеческого организма [2, 28, 31]. Микобактерия – особый микроорганизм, характеризующийся медленным циклом размножения (нормой является одно деление в сутки), устойчивостью к действию спирта, кислот, устойчивостью ко всем известным антимикробным субстанциям человеческого организма (лизосим, интерфероны, лизосомальные ферменты) [14, 28]. Медленное развитие специфического воспалительного процесса, наличие его осложнений в виде распада легочной ткани, способствуют, в том числе, развитию окислительного стресса и интенсификации продуктов ПОЛ, запускающих генотоксичность [15, 22].

Основным методом лечения туберкулеза является химиотерапия. Ввиду медленного размножения микобактерий туберкулеза, трудной их доступности из-за нахождения в макрофагах, прочной клеточной стенки, делающей возбудитель неуязвимым к действию многих факторов, заболевание требует длительного непрерывного, в течение 8-12, а иногда и более месяцев, приема нескольких (4-6) противотуберкулезных препаратов [2, 14, 19, 28]. Несмотря на агрессивную и мощную антибактериальную терапию, не всегда удается добиться положительного исхода заболевания; эффективность лечения впервые выявленных больных сегодня составляет 55-60% по основным критериям, закрытию полостей распада и прекращению бактериовыделения [14, 31, 32]. У остальных туберкулез может приобрести хроническое течение и закончиться летально [8, 13].

В данной ситуации интересно проанализировать, влияет ли генотоксичность на необратимость специфического воспаления у данной категории больных, тем более что сегодня часть публикаций посвящается вопросам сочетания туберкулеза и рака любых локализаций, в том числе и легкого [7]. Детальное изучение фармакокинетики и фармакодинамики противотуберкулезных препаратов оставило без внимания их возможную генотоксичность [28]. Если она имеет место, то очень важно прогнозировать отдаленные последствия длительной химиотерапии туберкулеза, ее влияние на потомство больных, подверженность лиц, перенесших туберкулез в молодом или зрелом возрасте, онкопатологии.

Длительный и непрерывный прием противотуберкулезных препаратов (ПТП), помимо лечебного эффекта, нередко оказывает отрицательное воздействие на организм человека [2, 12, 13, 15, 16]. Это затрудняет лечение, заставляет прерывать его, а порой и отказываться от него. Частота лекарственных осложнений у больных туберкулезом легких колеблется в широких пределах: от 3-5 % до 80 % и более [2, 12, 13, 19]. Большой диапазон частоты развития побочных реакций на ПТП объясняется различием наблюдаемых больных по возрасту, полу, сопутствующим заболеваниям, методикам лечения [6, 8, 12, 18]. Современный пациент стал полиморбидным, туберкулез часто развивается на фоне целого ряда хронических заболеваний, в частности, желудочно-кишечного тракта, бронхо-легочной, эндокринной систем, алкоголизма, наркомании, у лиц, длительно принимающих кортикостероиды, цитостатики [8, 10, 18, 25], а также у ВИЧ-инфицированных [29]. Представляется важным анализ наличия генотоксичности противотуберкулезных препаратов в сочетании с непереносимостью по-

следних. Вычленение влияния сопутствующей патологии на эти процессы позволило бы улучшить прогнозирование исходов заболевания.

Вопросам клинико-фармакологической оценки безопасности лекарственных средств посвящен ряд научных работ [4, 11]. Наиболее выраженным мутагенным действием обладают цитостатики и антиметаболиты, используемые для лечения онкологических заболеваний, иммунодепрессанты [4, 11]. Некоторые лекарственные вещества вызывают в культуре клеток человека хромосомные aberrации в дозах, соответствующих реальным, с которыми контактирует человек. В эту группу можно отнести противосудорожные препараты (барбитураты), психотропные (клозепин), гормональные (эстрадиол, прогестерон, оральные контрацептивы), средства для наркоза (галотан). Эти препараты индуцируют (в 2-3 раза выше спонтанного уровня) хромосомные aberrации у людей, регулярно принимающих или контактирующих с ними [11, 34].

В связи с тем, что в литературе имеются сведения о генотоксичности и мутагенности ряда лекарственных средств, представляется не только актуальным, но и возможным оценить и наличие генотоксического действия противотуберкулезных препаратов, как по отдельности (в эксперименте), так и при их сочетании (в клинике).

Для выявления возможного генотоксического действия препаратов используется метод ДНК-комет, позволяющий провести детекцию повреждений ДНК, вызванных различными препаратами, и разработать и апробировать антимуагенную защиту в различных, в том числе клинических ситуациях. Использование метода ДНК-комет позволяет учитывать гетерогенность сложных популяций, изучать выход повреждений ДНК и репарацию практически в любых эукариотических клетках [5, 35, 41].

Метод ДНК-комет («DNA-cometassay»), впервые описанный O. Ostling и K.J. Johansson в 1984 г., является быстрым и весьма чувствительным методом регистрации повреждений ДНК и изучения репарации ДНК на уровне одиночных клеток [26]. Основные процедуры метода ДНК-комет, описанные в первоначальном варианте метода, заключались в иммобилизации облученных клеток в низкоплавкой агарозе, нанесенной на предметное стекло для микроскопии. Обработка образцов в буфере с высоким содержанием соли приводила к лизису клеточных мембран и экстракции белков [5, 42].

Молекулы ДНК разделяли электрофорезом, треки ДНК визуализировали посредством окрашивания флуоресцентным красителем, после чего образцы изучали микроскопически. При наличии разрывов ДНК нарушается структурная организация хроматина и утрачивается сверхспирализация ДНК, что приводит к релаксации этой биомакромолекулы, формируются фрагменты ДНК, не связанные с клеткой. В электрическом поле релаксированные петли и фрагменты ДНК вытягиваются по направлению к аноду, что и придает наблюдаемым объектам вид «комет» (отсюда и произошло название «cometassay», ставшее общеупотребительным). Количество ДНК, мигрировавшей по направлению к аноду и определяемое микрофотометром, может использоваться в качестве показателя, характеризующего уровень повреждений ДНК в изучаемых клетках. «Кометы» анализируют либо путем визуального наблюдения и дифференциации по степени поврежденности ДНК, либо с использованием компьютерных программных средств обработки изображений. Последний метод анализа «комет» особенно необходим для объективной оценки влияния небольшой концентрации повреждающего агента или для выявления незначительных различий между субпопуляциями клеток [26, 36].

В 1988 г. был описан новый вариант метода ДНК-комет, предполагающий проведение после лизиса клеток контролируемой денатурации ДНК и электрофорез в щелочной среде, что позволило детектировать одонитевые разрывы ДНК и щелочлабильные сайты (разрывы ДНК в них образуются в щелочных условиях), а также повысить чувствительность метода и воспроизводимость результатов. Щелочная обработка препаратов лизированных клеток вызывает расплетение дуплекса ДНК и позволяет отдельным нитям независимо мигрировать в электрическом поле [26, 35, 41].

Анализ «ДНК-комет» может проводиться визуально или с помощью программно-аппаратного комплекса. При визуальном анализе «ДНК-кометы» ранжируются на пять условных типов с соответствующим числовым значением от 0 до 4.

Степень поврежденности ДНК при этом выражается как индекс «ДНК-комет» (ИДК), определяемый по формуле:

$$\text{ИДК} = (0n_0 + 1n_1 + 2n_2 + 3n_3 + 4n_4) / \Sigma,$$

где n_0 - n_4 — число «ДНК-комет» каждого типа,

Σ — сумма подсчитанных «ДНК-комет» [5].

Установив, что генотоксичность имеет место в конкретной клинической ситуации, в нашем случае при туберкулезе легких и его длительной полихимиотерапии, необходимо предложить способы антимутагенной защиты. Существуют различные механизмы, противодействующие возникновению мутаций в клетке. Появилось много работ, в которых установлены антимутагенные эффекты ряда соединений [4,11]. В настоящее время принято подразделять вещества, подавляющие или снижающие мутагенную активность химических соединений, на десмутагены и антимутагены. В первом случае подразумеваются вещества, инактивирующие мутагены вне клетки, во втором - вещества, снижающие мутагенный эффект путем модификации различных этапов индуцированного мутагенеза [34]. Антимутагены - соединения, способные снижать повреждающее действие мутагенов на генетические структуры. Для профилактики мутагенных воздействий возможно применение фармакологических средств защиты генома, а также некоторых антиоксидантов [4].

В комплексной терапии туберкулеза ранее использовался препарат гипоксен (полидигидроксибензентиосульфат натрия), который, по мнению целого ряда авторов, способствовал в составе комплексного лечения больных туберкулезом повышению его эффективности [17, 24]. Гипоксен представляет собой синтетический полихинон, способный формировать в клетке искусственные редокс-системы. В межклеточной жидкости препарат, очевидно, диссоциирует на полихиноновый катион и тиоловый анион. Антигипоксический эффект препарата связан, в первую очередь, с наличием в его структуре полифенольного хинонового компонента, участвующего в переносе электронов по дыхательной цепи. Полимеризованный фенольный комплекс обладает высокой антирадикальной активностью, препятствует развитию реакций свободнорадикального окисления и образованию перекисей липидов [24].

Гипоксен обладает высокой электрон-объемной емкостью, связанной с полимеризацией фенольных ядер в орто-положении. Антигипоксическое действие гипоксена осуществляется в результате шунтирования транспорта электронов в дыхательной цепи митохондрий, так как его окислительно-восстановительный потенциал составляет 300 мВ, что близко к значениям для цитохромоксидазы. В постгипоксическом периоде препарат приводит к быстрому окислению накопленных восстановленных эквивалентов (НАДФН₂, ФАДН). Тиосульфатная группировка препарата обеспечивает ему заметное антиоксидантное действие, стимулирует нейтрализацию продуктов перекисного окисления липидов [24]. Возможно в составе комплексной терапии больных туберкулезом гипоксен, оказывая антиоксидантное действие, способствовал устранению и генотоксичности противотуберкулезных препаратов и самого специфического воспаления, и улучшал не только ближайшие результаты лечения, но предупреждал и отдаленные последствия химиотерапии.

Таки образом, представляет несомненный научный и практический интерес изучение генотоксичности специфического воспалительного процесса, каким является туберкулез, и его длительной полихимиотерапии. Установление данного факта приведет к формированию новых подходов к терапии сопровождения у больных туберкулезом, будет способствовать профилактике побочных реакций на противотуберкулезные препараты, повышению эффективности его лечения и предупреждению отдаленных последствий, как самого заболевания, так и его не безобидного лечения.

Литература.

1. Велегжанинов И.О. Феномен уменьшения уровня однонитевых разрывов ДНК клеток системы крови в первом поколении хронически облучаемых мышей / И.О. Велегжанинов, А.А. Москалев, А.И. Осипов // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2007. – Т. 47, № 5. – С. 582-585.
2. Гельберг И.С. Негативные воздействия полихимиотерапии у больных туберкулезом и пути их коррекции / И.С. Гельберг, С.Б. Вольф, Н.И. Врублевская // Пробл. туберкулеза. – 2002. – № 4. – С. 12-15.
3. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины / Под ред. В. С. Баранова. – СПб.: Н-Л. – 2009. – 528 с.
4. Дурнев А.Д. Фармакологические проблемы поиска и применения антимуtagens / А.Д. Дурнев, С.Б. Середенин // Вестник РАМН. – 1993. – № 1. – С. 19-26.
5. Жанатаев А.К. Метод гель-электрофореза изолированных клеток (метод «ДНК-комет») в пищевой генотоксикологии / А.К. Жанатаев, А.Д. Дурнев, Л.А. Оганесянц // Хранение и переработка сельхозсырья. – 2007. – № 1. – С. 15-20.
6. Жук Н.А. Причины неэффективного лечения больных туберкулезом / Н.А. Жук // Пробл. туберкулеза. – 2003. – № 4. – С. 34-39.
7. Иовова Н.И. Анализ случаев сочетания туберкулеза и рака легкого по материалам Омского областного противотуберкулезного диспансера / Н.И. Иовова, Е.А. Калужная, А.В. Мордык // Современные проблемы борьбы с туберкулезом: Материалы межрегиональной научно-практической конференции, посвященной 40-летию кафедры туберкулеза ПГМА. – Пермь, 2004. – С. 123-128.
8. Колпакова Т.А. Проблема коморбидности в клинике легочного туберкулеза / Т.А. Колпакова // Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. – 2011. – № 2. – С. 48-51.
9. Копыл С.А., Исследование роли генов опухолевой супрессии в механизмах старения и долголетия на модели *Drosophila melanogaster* / С.А. Копыл, Л.В. Омельянчук, М.В. Шапошников, А.А. Москалев // Вавиловский журнал генетики и селекции. – 2013. – Т. 17. – № 3. – С. 399-403.
10. Кудряшов А.В. Связь полиморфизма CYP2E с повышением активности АЛАТ при лечении больных туберкулезом легких / А.В. Кудряшов, В.А. Вавилин, Т.А. Колпакова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 151. – № 6. – С. 689-694.
11. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств, научные основы персонализированной медицины / В.Г. Кукес, С.В. Грачев, Д.А. Сычев, Г.В. Раменская. – М.: ГЕОТАР-Медиа. – 2008. – 304 с.
12. Ливчане Э. Лекарственная непереносимость, методы ее диагностики и коррекции при лечении больных туберкулезом противотуберкулезными препаратами резервного ряда: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Э. Ливчане – М., 2003. – 22 с.
13. Медикаментозные осложнения при лечении IV режимом химиотерапии больных туберкулезом легких с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя / В.С. Боровицкий [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2011. – Т. 88, № 4. – С. 63-64.
14. Мишин В.Ю. Химиотерапия туберкулеза легких / В.Ю. Мишин // Пульмонология. – 2008. – № 3. – С. 5-14.
15. Мордык А.В. Кардиотоксические реакции химиотерапии туберкулеза: частота, особенности клинических проявлений, патогенез / А.В. Мордык, В.Т. Долгих // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – Т. 87, № 11. – С. 43-48.
16. Мордык А.В. Нейротоксические реакции химиотерапии туберкулеза: частота, виды, патогенез / А.В. Мордык, В.Т. Долгих // Нейронауки: теоретические и клинические аспекты. – 2010. – Том 6, № 1. – С. 90-95.
17. Мордык А.В. Роль гипоксии в патогенезе кардиотоксического действия противотуберкулезных препаратов / А.В. Мордык // Патогенез. – 2011. – Том 9, № 3. – С. 48.

18. Мордык А.В. Частота неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты у впервые выявленных больных туберкулезом органов дыхания старше 18 лет и факторы, влияющие на их развитие / А.В. Мордык, А.В. Лысов, Г.Е. Гапоненко, А.В. Кондря // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 2. – С. 40-44.
19. Мордык А.В. Частота и патогенез неблагоприятных побочных реакций на противотуберкулезные препараты / А.В. Мордык // Вестник современной клинической медицины. – 2010. – Т.3. – вып. 1. – С. 13-21.
20. Москалев А.А. Старение и гены / А.А. Москалев. – Санкт-Петербург: Наука. - 2008. - 358 с.
21. Пузырев В.П. Генетическое разнообразие народонаселения и болезни человека / В.П. Пузырев, М.Б. Фрейдин, А.Н. Кучер. – Томск: Печатная мануфактура. – 2007. – 320 с.
22. Рудко А.А. Наследственная подверженность туберкулезу / А.А. Рудко, М.Б. Фрейдин, В.П. Пузырев // Молекулярная медицина. – 2011. – № 3. – С. 3-10.
23. Самуилов В.Д. Программированная клеточная гибель. Обзор / В.Д. Самуилов, А.В. Алескин, Е.М. Лагунова // Биохимия. – 2000. – Т. 65, вып. 8. – С.34-41.
24. Смирнов В.С. Гипоксен / В.С. Смирнов, М.К. Кузьмич. – М., 2001. – 36с.
25. Сопутствующая патология у впервые выявленных больных туберкулезом /А.В. Мордык[и др.] // Материалы научно-практической конференции «Современные направления развития регионального здравоохранения», посвященной 90-летию Омской областной клинической больницы. – Омск, 2010. – С. 393-395.
26. Сорочинская У.Б. Применение метода ДНК-комет для оценки повреждений ДНК, вызванных различными агентами окружающей среды / У.Б. Сорочинская, В.М. Михайленко // Онкология. – 2008. – Т. 10, № 3. – С. 303-309.
27. Сычев Д.А. Клиническая фармакогенетика: учебное пособие под ред. академика РАМН В. Г. Кукуеса и академика РАМН Н. П. Бочкова / Д.А. Сычев, Г.В. Раменская, И.В. Игнатъев, В.Г. Кукуес - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 248 с.
28. Туберкулез и внутренние болезни: Учебное пособие / А.С. Свистунова [и др.]; Под ред. А.С. Свистуновой, Н.Е. Чернеховской. – М.: Издательский центр «Академия», 2005. – 512 с.
29. Фролова О.П. Туберкулез у больных ВИЧ-инфекцией: эпидемиологическая ситуация основные направления противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией / О.П. Фролова. – М.: Центр противотуберкулезной помощи больным ВИЧ-инфекцией МЗ СР РФ. – 2010. – 20 с.
30. Шапошников М.В. Анализ экспрессии генов как метод детектирования малых доз ионизирующих излучений, формальдегида и диоксинов / М.В. Шапошников, Е.Н. Плюснин, С.Н. Плюснин // Теоретическая и прикладная экология. – 2013. – №2. – С. 25-33.
31. Шилова М. В. Эпидемическая обстановка по туберкулезу в Российской Федерации к началу 2009 г. / М. В. Шилова // Туберкулез и болезни органов дыхания. – 2010. – № 5. – С. 4-21.
32. Шилова М.В. Эффективность лечения больных туберкулезом на современном этапе / М.В. Шилова, Т.С. Хрулева // Пробл. туберкулеза. – 2005.– № 3. – С. 3-11.
33. Anisimov V. N. The Second International Conference "Genetics of Aging and Longevity" / V.N. Anisimov, A. Bartke, N. Barzilai // Aging. – 2012. – Vol. 4, № 5. – P. 305-317.
34. Claassen C.D. Toxicology. The basic Science of poisons / C.D. Claassen // New York, Chicago, Toronto, London. Sixth Edition. – 2001. – P. 49.
35. Collins A.R. The comet assay for DNA damage and repair: principles, applications, and limitations / A.R. Collins // Mol. Biotechnol. – 2004. – № 26 (3). – P. 49-61.
36. Frenzilli G. The comet assay as a method of assessment of neurotoxicity: usefulness for drugs of abuse / G.Frenzilli, V. Scarcelli, F. Fornai // Annal. Acad. Science. – 2006. – № 1074. – P. 78–81.
37. Moskalev A. The role of D-GADD45 in oxidative, thermal and genotoxic stress resistance / A. Moskalev, E. Plyusnina, M. Shaposhnikov // Cell Cycle. – 2012. – V. 11, № 22. – P. 4222-4241.

38. Moskalev A.A. Pharmacological inhibition of phosphoinositide 3- and TOR-kinase improves survival of *Drosophila melanogaster* / A.A. Moskalev, M.V. Shaposhnikov// *Rejuvenation Res.* – 2010. – Vol. 13, № 2-3. –P. 246-247.
39. Moskalev A. Pharmacological inhibition of NF-κB prolongs lifespan of *Drosophila melanogaster* /A. Moskalev, M. Shaposhnikov// *Aging.* – 2011. –Vol. 3, № 4.–P. 391-394.
40. Moskalev A.A. The role of DNA damage and repair in aging through the prism of Koch-like criteria / A.A. Moskalev, M.V. Shaposhnikov, E.N. Plyusnina// *Ageing Res. Rev.* – 2013.– Vol. 12, № 2.–P. 661–684.
41. Omidkhoda A. Study of apoptosis in labeled mesenchymal stem cells with superparamagnetic iron oxide using neutral comet assay / A. Omidkhoda, H. Mozdarani, A. Movasaghpour, A.A. Fatholah//*Toxicol. InVitro.* – 2007.– № 21 (6). – P. 1191–6.
42. Seim I. Genome analysis reveals insights into physiology and longevity of the Brandt's bat *Myotis brandtii* / I. Seim, X. Fang, Z. Xiong// *Nature communications.* – 2013. – V. 4, № 10. – P. 1038-3212.
43. Struwe M. The photo comet assay-A fast screening assay for the determination of photogenotoxicity in vitro / M. Struwe, K.O.Greulich, W. Suter, U.Plappert-Helbig //*Mutat. Res.* – 2007. –T. 632 (1–2). –P.44-57.
44. Thiebault C. Uranium Induces Apoptosis and Is Genotoxic to Normal Rat Kidney (NRK-52E) Proximal Cells / C. Thiebault, M. Carriure, S. Milgram// *Toxicol. Science.* – 2007. – № 98 (2). – P. 479–87.
45. Zhavoronkov A. Potential therapeutic approaches for modulating expression and accumulation of defective lamin A in laminopathies and age-related diseases / A. Zhavoronkov, Z. Smit-McBride, K.J.Guinan// *J. Mol. Med.(Berl).* – 2012. --V. 90, № 12.–P. 1361-1389.