

DOI: 10.15690/vramn647

А.В. Лисица, Е.А. Пономаренко, П.Г. Лохов, А.И. Арчаков

Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича,
Москва, Российская Федерация

Постгеномная медицина: альтернатива биомаркерам

В статье обсуждается востребованность достижений высокопроизводительных постгеномных технологий. Рассматриваются причины, препятствующие внедрению геномики, протеомики и метаболомики в рутинную клиническую практику. Устранение этих причин и дальнейшее развитие постгеномной медицины требует принципиального изменения существующих исследовательских подходов. Возможности для развития таких подходов иллюстрируются на примере выполненных на базе ИБМХ им. В.Н. Ореховича исследований метаболома плазмы крови человека. Ситуация с поиском постгеномных биомаркеров иллюстрируется молекулярным «айсбергом», большая часть которого недоступна для детектирования измерительными методами. С учетом многообразия форм РНК и белков, возникающих в результате всевозможных модификаций кодируемых геномом продуктов, наблюдаемый спектр молекулярных маркеров всегда, независимо от уровня развития технологий, будет характеризоваться неполнотой и противоречивостью. Эти свойства характерны для так называемых больших данных (Big Data), для работы с которыми нужны специальные вычислительные методы, не всегда совместимые с принципом доказательности в медицине.

Ключевые слова: геном, протеом, метаболом, биомаркер.

(Для цитирования: Лисица А.В., Пономаренко Е.А., Лохов П.Г., Арчаков А.И. Постгеномная медицина: альтернатива биомаркерам. Вестник РАМН. 2016;71(3):255–260. doi: 10.15690/vramn647)

255

Введение

В докладе, опубликованном в 1952 г., академик В.Н. Орехович охарактеризовал функции нескольких белков плазмы крови человека и предположил, что в крови может встречаться до сотен различных высокомолекулярных азотсодержащих соединений [1]. Показательно, что все белки, упомянутые в докладе, на современном этапе развития медицины служат маркерами заболеваний, применяемыми для определения функционального статуса печени, поражения сердечно-сосудистой системы, нарушения работы почек, системы свертываемости крови, аутоиммунных патологий и др.

Предположение академика В.Н. Ореховича о том, что в крови присутствуют около ста белков-маркеров, нашло свое подтверждение в метаанализе публикаций последнего десятилетия [2]. На фоне стремительного развития постгеномных технологий арсенал диагностических маркеров современного врача-биохимика с трудом достигает сделанной более полувека назад оценки. Динамика появления скрининговых биомаркеров (официально одобренных для клинического применения) с

2000 г. неуклонно снижается, что закономерно побуждает к поиску новых индикаторов состояния человеческого организма [3, 4].

Постгеномные технологии развиваются уже более 15 лет, обеспечивая исследователям широкоформатный охват происходящих в организме молекулярных событий. Количество внедренных за это время в диагностику тестов невелико, практически все из них являются уточняющими и не заменяют стандартных методов обследования.

- Панель *Oncotype DX* (разработана компанией Genomic Health, США) состоит из нуклеотидных зондов для 21 гена, анализ экспрессии которых позволяет оценить риски возникновения отдаленных рецидивов рака молочной железы после резекции опухоли.
- Тест *OVA1* (разработана компанией Vermillion Inc., Austin TX, США) представляет собой набор для иммуноферментного анализа пяти белков плазмы крови и применяется для уточнения объемов хирургического вмешательства при плановых операциях (например, при удалении кисты яичников).

A.V. Lisitsa, E.A. Ponomarenko, P.G. Lokhov, A.I. Archakov

Orekhovich Institute of Biomedical Chemistry,
Moscow, Russian Federation

Postgenomic Medicine: Alternative to Biomarkers

In the article relevance of high-performance postgenomic technologies is tackled. The intrinsic problems of the implementation of genomics, proteomics and metabolomics in routine clinical practice are considered. Further development of postgenomic medicine requires severe change in the current research approaches. Avenue for development of such approaches are illustrated by metabolome research of human blood plasma. The postgenomic biomarkers are pictured as molecular iceberg, greater part of which is inaccessible for detection with measurement methods. Due to diversity of protein forms the spectrum of molecular markers will always evaluate in terms of incompleteness and inconsistency regardless of technological development level. These properties of «big data» are typical of data intensive domains. Special computational methods are essential for data intensive analytics and hardly suitable for the evidence-based medicine.

Key words: genome, proteome, metabolome, biomarker.

(For citation: Lisitsa A.V., Ponomarenko E.A., Lokhov P.G., Archakov A.I. Postgenomic Medicine: Alternative to Biomarkers. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(3):255–260. doi: 10.15690/vramn647)

- Масс-спектрометрический тест на идентификацию белков xPresys Lung (разработана компанией Indi. Integrated Diagnostics Inc. Seattle, WA, США) разрешен к применению в качестве дополнительного исследования, подтверждающего доброкачественную природу биоптата ткани легкого.
- Широко используемый для микробиологических исследований тест *MALDI-Biotyper* (Bruker Daltonics, Германия) базируется на видовой идентификации микроорганизмов путем масс-спектрометрического анализа.
- Несомненным успехом в области постгеномной медицины можно считать *неинвазивную диагностику нарушений развития* у плода.
- *Геномное секвенирование* используется для получения информации о серьезных хромосомных нарушениях путем анализа молекул ДНК ребенка, проникающих в кровь матери.

Скромное количество тестов, нашедших практическое применение, резко контрастирует с десятками тысяч опубликованных за 15 лет потенциальных биомаркеров. Существуют объективные факторы, затрудняющие путь от исследования индикаторов до их использования в клинической диагностике *in vitro* [5]. Прежде всего, анализ молекулярного профиля проводится аналитическими методами, обладающими ограниченной чувствительностью [6]. Во-вторых, игнорируется множественность форм белков, возникающих в результате альтернативного сплайсинга, однонуклеотидных замен или наличия посттрансляционных модификаций [7]. Третьим и, по-видимому, основным является отсутствие интервальных оценок: неизвестны персональные диапазоны концентрации маркеров. Индивидуальный

характер нормы для постгеномных биомаркеров представляет собой ключевую проблему персонализированной медицины [8, 9].

Молекулярный «айсберг»

Постгеномные подходы не являются вероятностными, в чем расходятся с детерминистскими моделями медицинской генетики, геномики, — эти дисциплины требуют сопряжения молекулярных наблюдений с причиной. Например, наличие анеуплоидии влечет возникновение синдрома Дауна; мутация в гене *BRCA* приводит с 20% вероятностью к развитию рака молочной железы [10]. На смену детерминированным связям между причиной и следствием в постгеномной медицине приходят оценки рисков, исходящие из неполных или даже противоречивых данных. Оценка рисков основана на допущении, что молекулярный профиль человека не может быть полностью расшифрован, а может быть исследована только его сравнительно небольшая часть.

Многообразие молекулярного состава организма схематически представлено в виде «айсберга» (рис. 1). По расчетам, в клетке может встречаться более 100 тыс. различных молекул [11], а плазма крови содержит свыше 2 млн различных протеоформ [12]. Надводная часть «айсберга» представлена хорошо известными высококопийными белками, которые нашли клиническое применение [2]. Подводная часть содержит существенно большее число белков, но изучена гораздо хуже, поскольку низкокопийные белки не определяются из-за недостаточной чувствительности постгеномных аналитических методов [13]. В геномике проблема более сглажена, так

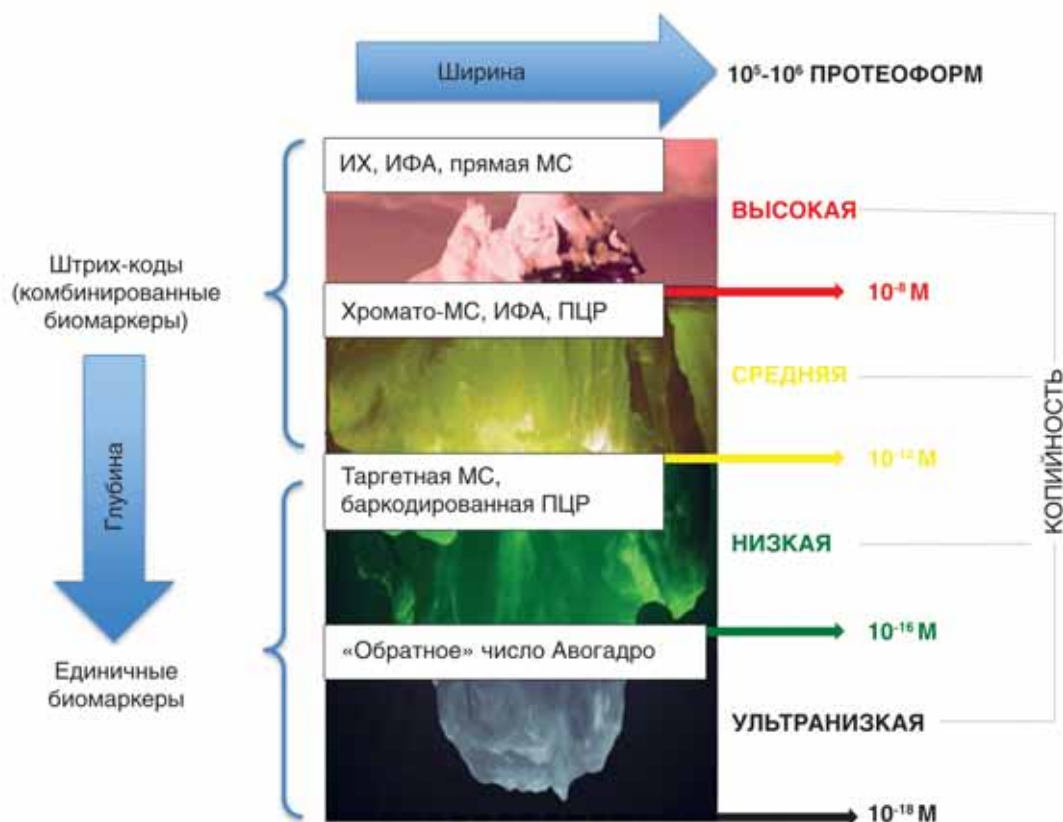


Рис. 1. Ограничения по чувствительности современных методов молекулярной медицины (стрелками отмечены два направления освоения молекулярного «айсберга»; описание в тексте)

Примечание. IX — иммунохимический анализ, ИФА — иммуноферментный анализ, МС — масс-спектрометрия, ПЦР — полимеразная цепная реакция.

как единичная молекула теоретически может быть бесконечно размножена методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Исследование молекулярного «айсберга» может выполняться в двух направлениях: по горизонтали, раскрывая ширину молекулярного профиля за счет протеоформ высококопийных белков, доступных для анализа (см. стрелку «ширина» на рис. 1), либо вертикально путем увеличения чувствительности методов детектирования белков в глубинных низко- и ультранизкокопийных областях (см. стрелку «глубина» на рис. 1) [14].

Ширина молекулярного профиля определяется количеством белоккодирующих генов, которых в геноме порядка 20 тыс. [5, 15]. Надежды, возлагаемые учеными и медиками на расшифровку генома человека, на сегодняшний день не оправдались. В практическом плане в результате расшифровки генома возник гигантский рынок биотехнологической продукции, но не более того [16]. Прогресс достигнут в диагностике редких заболеваний, что, скорее, связано не столько с развитием постгеномных технологий, сколько с изобретением ПЦР более 30 лет назад [17].

Прорыва в диагностике и лечении социально-значимых заболеваний не удалось достигнуть даже тогда, когда геномика была дополнена постгеномными методами исследования транскриптома и протеома [4]. Одна из причин, как уже указывалось выше, связана с недостаточной чувствительностью аналитических методов (см. рис. 1). До уровня 10^{-8} М («ватерлиния айсберга») работают иммуноферментные методы, позволяющие регистрировать в биологических образцах высококопийные белки. На аффинных взаимодействиях между антигеном и антителом или ферментом и субстратом построена вся современная диагностика *in vitro* [3].

Основу современных диагностических тестов составляют молекулярно-биологические процессы (процессы биосинтеза и ферментативного катализа), что неизбежно ведет к появлению неточностей. Например, ферментативная реакция полимеризации, лежащая в основе ПЦР, допускает ошибки, и в отсутствие механизма репарации через 15–20 циклов «размножения» единичных молекул продукт амплификации близок к случайной последовательности нуклеотидных остатков. Сходным (в данном контексте) примером является зависимость чувствительности методов иммунного анализа от константы аффинности антитела к антигену. Кроме того, ограничением использования антител является неизбирательность по отношению к модифицированным формам белковых молекул.

Аналитические методы работают до уровня 10^{-14} М; дальше начинается *terra incognita* (см. рис. 1). В этой области концентрационные количественные оценки теряют смысл: нужно осуществлять подсчет единичных молекул. Концентрация 10^{-12} М является порогом, за которым содержание молекул целесообразно выражать не в концентрационных единицах, а в «штуках» — как результат «инвентаризации» молекулярного состава образца [11]. С целью «инвентаризации» белков применяются детекторы единичных молекул, основанные на нанопроводах [18], атомно-силовой микроскопии [19]. ПЦР-баркодирование [20] используется для исследования низкокопийных нуклеотидных последовательностей в составе иммунома.

Важно не кто голосует, а кто и как считает

Аналитические ограничения измерительных методов позволяют «слышать голоса» только незначительной части молекулы. Большинство молекул (и тем более их

модифицированные формы) невозможно зарегистрировать на современном оборудовании; они скрыты в подводной части молекулярного «айсберга». Насколько глубоко нужно «погружаться», чтобы выявить единичные предвестники, имеющие связь с молекулярной патологией до клинических проявлений? В аномальной зоне предрака, которая не наблюдается современными методами визуализации (магнитно-резонансной томографией), имеется несколько миллионов трансформированных клеток, которые может опознать и элиминировать иммунная система. Расчеты показывают, что для опухоли диаметром около 1 мм единичный биомаркер будет иметь концентрацию в крови порядка 10^{-17} М [21]. Таким образом, обнаружить в плазме крови ранние опухолевые маркеры крайне сложно из-за их низкого содержания — примерно 1 молекула маркера в 1 мкл крови.

Концентрационные ограничения не позволяют достичь единичных биомаркеров, что создает, казалось бы, непреодолимые препятствия для развития постгеномной медицины. Исследования в области метаболомики подсказывают альтернативный выход. Высокопроизводительные технологии способны предоставлять широкополосную развертку молекулярного состава биологического образца. В результате получается своего рода «штрих-код» — набор линий, не предназначенных для интерпретации человеком, но тем не менее автоматически считываемых электронно-вычислительными машинами.

«Штрих-коды» биоматериала можно получить с помощью метаболомики — масс-спектрометрического метода, позволяющего регистрировать тысячи органических веществ с небольшой молекулярной массой (ксенобиотики, ингредиенты пищи, лекарства).

Высокая производительность метаболомного профилирования является следствием методических особенностей. Подготовка пробы длится 10 мин, последующее измерение занимает менее 5 мин на образец. Это обеспечивается прямым вводом образца в масс-спектрометрический детектор, минуя стадию длительного хроматографического разделения, которое применяется при обычном метаболомном анализе (рис. 2). Прямой ввод снижает чувствительность (см. на рис. 1 отметку «прямая МС»), вследствие чего примерно в 2–3 раза сокращается количество детектируемых метаболитов по сравнению с хромато-масс-спектрометрическими методами. Несмотря на это, регистрируемых пиков вполне достаточно, чтобы даже при невысокой чувствительности применять метаболомное «штрих-кодирование» для оценки рисков развития заболеваний [22].

Метаболом плазмы крови представляет собой набор пиков, где каждый пик соответствует веществу с определенным соотношением массы этого вещества к его заряду (см. рис. 2). Высота пика, нормализованная алгоритмическим образом, может быть представлена как ширина полоски в штрих-коде.

Изложенный подход обладает высокой точностью при построении как прогностических, так и диагностических моделей. В основе моделирования лежит алгоритм подготовки масс-спектрометрических данных, позволяющий осуществить выравнивание масс-спектров разных биологических образцов. После выравнивания дальнейшая обработка наборов масс-спектрометров данных осуществляется методами машинного обучения. Из исходных данных извлекается содержательная информация, которая конвертируется в штрих-код, пригодный для автоматического распознавания.

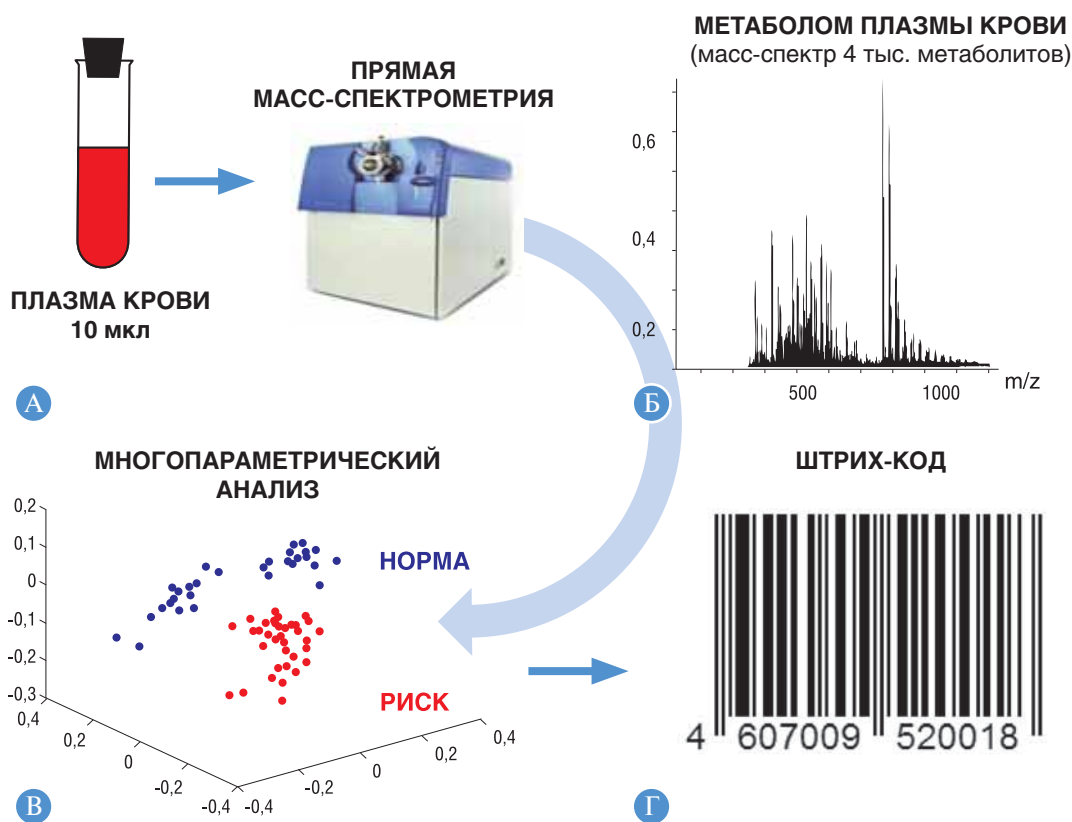


Рис. 2. Метаболомное «штрих-кодирование». Образцы плазмы крови поступают в масс-спектрометрический детектор напрямую, минуя стадию хроматографического разделения (А). Результатом является набор пиков (Б), каждый из которых используется для построения многопараметрической модели оценки рисков (В). Модель используется с целью трансформации масс-спектры последующих образцов в штрих-код (Г), являющийся предвестником заболевания.

Оптимизация классификационной модели позволяет сформировать алгоритм, по которому масс-спектр любых последующих образцов автоматически преобразуется в диагностический штрих-код. Оценка информационной ценности метаболомных данных проведена в исследовании корреляции с результатами биохимического анализа крови [23]. На выборке из нескольких десятков образцов получено, что коэффициенты корреляции (r) достаточно высоки: для уровня глюкозы — 0,71, для мочевой кислоты — 0,63, для холестерина — 0,65, для триглицеридов и инсулина — 0,58. Следовательно, метаболомное штрих-кодирование является высокопроизводительным способом получения клинически значимых сведений.

Метаболомные профили также применимы и при построении бинарных классификаторов «свой-чужой». Для оценки качества классификационных моделей применяется метод ROC-кривой*. На выборках из 30–100 образцов продемонстрировано, что точность бинарного распознавания метаболомных кодов превышает 90% для случаев онкологических заболеваний, диабета 2-го типа и болезни Паркинсона [24–26]. Обнаружено интересное свойство, что точность распознавания выше для ранних стадий заболевания: при исследовании образцов рака легкого на первой стадии точность была 100%, на второй упала до 94%, на третьей — до 92% [27]. Одно из возможных объяснений следующее: разработанная модель «свой-чужой» чувствительна к специфическим изменениям на раннем этапе, когда организм работает как естествен-

ный мультипликатор сигналов о начале дисрегуляторного процесса. На поздних стадиях болезни преобладают процессы неспецифического характера: воспаление, развитие кахексии, функциональное поражение органа и т.п. Впоследствии метаболомный сигнал, связанный непосредственно с источником проблемы, становится сопоставимым с уровнем шума.

На примере исследования метаболомных штрих-кодов видно, что постгеномная медицина выступает не как средство диагностики, а как инструмент оценки рисков развития заболеваний. Рассмотренный выше метаболомный подход (как и другие постгеномные методы) вряд ли сразу найдет применение в диагностике заболеваний, поскольку на этапе валидации неизбежно возникнет статистическая неопределенность из-за межличностных различий людей.

Постгеномные методы, тем не менее, являются эффективными для проведения комплексного обследования здоровья, не подразумевающего диагностику или профилактику определенных нозологических форм. Скрининг обращает внимание человека на риски возникновения проблем со здоровьем и предполагает дальнейшее консультирование у специалиста.

Постгеномная медицина основана на представлении о динамическом контекстозависимом характере биологической системы, на допущении присущей организму человека изменчивости [28]. Как следствие, для постгеномной медицины не подходят шаблоны, нарабатываемые в ходе эпидемиологических исследований. Показателем здоровья являются не факторы риска, а способность конкретного организма долговременно выдерживать воздействие определенного сочетания неблагоприятных факторов без запуска компенсаторных механизмов. По-

* ROC-кривая (англ. Receiver Operating Characteristic) — график, позволяющий визуально оценить качество классификации наблюдения как нормы («свой») и как отличия от нее («чужой»).

видимому, постгеномный биомаркер — это не объект, а процесс.

В молекулярной диагностике активно используется информация о метаболитах, белках и тем более о молекулах ДНК. Это обеспечивается принципами доказательной медицины: если детектирована мутация, повышен уровень определенного белка или метаболита, то можно предсказать вероятность определенного заболевания. Задача постгеномной медицины иная — провести оценку рисков, располагая исходными данными, не имеющими доказательной силы из-за заведомо известной неполноты и недостоверности.

Заключение

В постгеномном исследовании из-за чувствительности технологий становятся видны события, каждое из которых малозначимо по отдельности, а совокупности малозначимых признаков настолько многообразны, что теряют статистическую достоверность в эпидемиологических масштабах. Решить проблему можно с использованием информационно-интенсивных интеллектуальных моделей, способных «интуитивно» отличать молекулярные события, действительно имеющие отношение к вопросу сохранения здоровья, от статистического шума [29]. По-видимому, именно такие задачи ставятся перед

глобальными проектами в области нейронаук Blue Brain (Евросоюз) и Connectome (США). Пилотные варианты решений уже воплощены в виде нейроморфных компьютерных программ: например, программой «Доктор Watson», разработанной компанией ИВМ (США) [30].

Источник финансирования

Работа выполнена в рамках Программы фундаментальных научных исследований государственных академий наук на 2013–2020 гг.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов в отношении данной публикации.

Выражение признательности

Авторы благодарят коллег из клинических центров, дискуссию с которыми позволила выстроить концепцию постгеномной медицины, а также Отделение медицинских наук РАН за плодотворное обсуждение и конструктивную критику.

ЛИТЕРАТУРА

- Орехович В.Н. Современные представления о белках и их значение в биологии и медицине. — М.: Знание; 1952. — 22 с. [Orekhovich VN. *Sovremennyye predstavleniya o belkakh i ikh znachenie v biologii i meditsine*. Moscow: Znanie; 1952. 22 p. (In Russ).]
- Anderson NL. The clinical plasma proteome: a survey of clinical assays for proteins in plasma and serum. *Clin Chem*. 2010;56(2):177–185. doi: 10.1373/clinchem.2009.126706.
- Gutman S, Kessler LG. The US Food and Drug Administration perspective on cancer biomarker development. *Nat Rev Cancer*. 2006;6(7):565–571. doi: 10.1038/nrc1911.
- Veenstra TD. Where are all the biomarkers? *Expert Rev Proteomics*. 2011;8(6):681–683. doi: 10.1586/epi.11.60.
- Archakov A, Zgoda V, Kopylov A, et al. Chromosome-centric approach to overcoming bottlenecks in the Human Proteome Project. *Expert Rev Proteomics*. 2012;9(6):667–676. doi: 10.1586/epi.12.54.
- Archakov AI, Ivanov YD, Lisitsa AV, Zgoda VG. AFM fishing nanotechnology is the way to reverse the Avogadro number in proteomics. *Proteomics*. 2007;7(1):4–9. doi: 10.1002/pmic.200600467.
- Lisitsa A, Moshkovskii S, Chernobrovkin A, et al. Profiling proteoforms: promising follow-up of proteomics for biomarker discovery. *Expert Rev Proteomics*. 2014;11(1):121–129. doi: 10.1586/14789450.2014.878652.
- Trifonova O, Likhov P, Archakov A. Postgenomics diagnostics: metabolomics approaches to human blood profiling. *OMICS*. 2013;17(11):550–559. doi: 10.1089/omi.2012.0121.
- Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П., и др. Персонализированная медицина: современное состояние и перспективы // *Вестник Российской академии медицинских наук*. — 2012. — Т. 67. — № 12. — С. 4–12. [Dedov II, Tyul'pakov AN, Chekhonin VP, et al. Personalized medicine: State-of-the-art and prospects. *Annals of the Russian academy of medical sciences*. 2012;67(12):4–12. (In Russ).] doi: 10.15690/vramn.v67i12.474.
- Lin PH, Kuo WH, Huang AC, et al. Multiple gene sequencing for risk assessment in patients with early-onset or familial breast cancer. *Oncotarget*. 2016;7(7):8310–8320. doi: 10.18632/oncotarget.7027.
- Lisitsa AV, Poverennaya EV, Ponomarenko EA, Archakov AI. The width of human plasma proteome compared with cancer cell line and bacteria. *J Biomol Res Ther*. 2015;4(4):1000132. doi: 10.4172/2167-7956.1000132.
- Archakov A, Ivanov Y, Lisitsa A, Zgoda V. Biospecific irreversible fishing coupled with atomic force microscopy for detection of extremely low-abundant proteins. *Proteomics*. 2009;9(5):1326–1343. doi: 10.1002/pmic.200800598.
- Liotta LA, Petricoin EF, 3rd. -Omics and cancer biomarkers: link to the biological truth or bear the consequences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012;21(8):1229–1235. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-12-0635.
- Ponomarenko E, Baranova A, Lisitsa A, et al. The chromosome-centric human proteome project at FEBS Congress. *Proteomics*. 2014;14(2-3):147–152. doi: 10.1002/pmic.201300373.
- Venter JC, Smith HO, Adams MD. The sequence of the human genome. *Clin Chem*. 2015;61(9):1207–1208. doi: 10.1373/clinchem.2014.237016.
- Miroshnichenko YV, Prostova MA, Kvetinskaya AV, Lisitsa AV. Life sciences in Russia: Priorities in 2014–2020. *Acta Naturae*. 2015;7(3(26)):6–14.
- Bartlett JM, Stirling D. *A short history of the polymerase chain reaction*. In: Bartlett JM, Stirling D, editors. *PCR Protocols*. 2nd ed. Humana Press; 2003. p. 3–6. doi: 10.1385/1-59259-384-4:3.
- Мальсагова К.А., Иванов Ю.Д., Плешакова Т.О., и др. КНИ-нанопроволочный биосенсор для детекции белка d-nfat 1 // *Биомедицинская химия*. — 2015. — Т. 61. — № 4. — С. 462–467. [Malsagova KA, Ivanov YuD, Pleshakova TO, et al. SOI-nanowire biosensor for the detection of D-NFAT 1 protein. *Biomed Khim*. 2015;61(4):462–467. (In Russ).] doi: 10.18097/PBMC20156104462.
- Ivanov YD, Pleshakova T, Malsagova K, et al. Highly sensitive protein detection by combination of atomic force microscopy fishing with charge generation and mass spectrometry analysis. *FEBS J*. 2014;281(20):4705–4717. doi: 10.1111/febs.13011.

20. Shugay M, Britanova OV, Merzlyak EM, et al. Towards error-free profiling of immune repertoires. *Nat Methods*. 2014;11(6):653–655. doi: 10.1038/nmeth.2960.
21. Hori SS, Gambhir SS. Mathematical model identifies blood biomarker-based early cancer detection strategies and limitations. *Sci Transl Med*. 2011;3(109):109–116. doi: 10.1126/scitranslmed.3003110.
22. Lokhov PG, Balashova EE, Voskresenskaya AA, et al. Mass spectrometric signatures of the blood plasma metabolome for disease diagnostics. *Biomed Rep*. 2016;4(1):122–126. doi: 10.3892/br.2015.548.
23. Лохов П.Г., Маслов Д.Л., Трифонова О.П., и др. Масс-спектрометрический анализ низкомолекулярной фракции крови как способ унификации терапевтического лекарственного мониторинга // *Биомедицинская химия*. — 2015. — Т. 60. — № 2. — С. 201–216. [Lokhov PG, Maslov DL, Trifonova OP, et al. Mass spectrometry of blood low-molecular fraction as a method for unification of therapeutic drug monitoring. *Biomed Khim*. 2014;60(2):201–216. (In Russ).]
24. Lokhov PG, Dashtiev MI, Moshkovskii SA, Archakov AI. Metabolite profiling of blood plasma of patients with prostate cancer. *Metabolomics*. 2010;6(1):156–163. doi: 10.1007/s11306-009-0187-x.
25. Lokhov PG, Trifonova OP, Maslov DL, Archakov AI. Blood plasma metabolites and the risk of developing lung cancer in Russia. *Eur J Cancer Prev*. 2013;22(4):335–341. doi: 10.1097/CEJ.0b013e32835b3898.
26. Lokhov PG, Trifonova OP, Maslov DL, et al. Diagnosing impaired glucose tolerance using direct infusion mass spectrometry of blood plasma. *PLoS One*. 2014;9(9):e105343. doi: 10.1371/journal.pone.0105343.
27. Lokhov PG, Kharybin ON, Archakov AI. Diagnosis of lung cancer based on direct-infusion electrospray mass spectrometry of blood plasma metabolites. *Int J Mass Spectrom*. 2012;309:200–205. doi: 10.1016/j.ijms.2011.10.002.
28. He MX. The synergy between bioinformatics and cognitive informatics. In: Buzatu C, editor. *Modern computer applications in science and education: Proceedings of the 14th International Conference on Applied Computer Science (ACS '14)*; Cambridge, MA, USA. WSEAS Press; 2014. p. 258–262.
29. Lisitsa AV, Stewart E, Kolker E. Is it time for cognitive bioinformatics? *J Data Mining Genomics Proteomics*. 2015;6:173. doi: 10.4172/2153-0602.1000173.
30. Васильков А. Когнитивные технологии ИВМ: на пути к искусственному мозгу. Компьютерра [интернет]. 8.08.2013 [доступ от 14.03.2016]. Доступ по ссылке <http://computerra.ru/78397/ibm-synapse-cognitive-computing>. [Vasilkov A. Kognitivniye tekhnologii ИВМ: na puti k iskusstvennomu mozgu. *Kompiyuterra* [Internet]. 08.08.2013. Access date 14.03.2016. Available on: <http://computerra.ru/78397/ibm-synapse-cognitive-computing> (In Russ).]

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Лисица Андрей Валерьевич, доктор биологических наук, член-корреспондент РАН, директор Научно-исследовательского института биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича
Адрес: 119121, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 8, **тел.:** +7 (499) 246-37-31, **e-mail:** lisitsa063@gmail.com

Пономаренко Елена Александровна, кандидат биологических наук, заведующая лабораторией анализа постгеномных данных Научно-исследовательского института биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича
Адрес: 119121, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 8, **тел.:** +7 (499) 245-27-53, **e-mail:** 2463731@gmail.com

Лохов Пётр Генриевич, доктор биологических наук, заведующий лабораторией масс-спектрометрической метаболомной диагностики Научно-исследовательского института биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича
Адрес: 119121, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 8, **e-mail:** lokhovpg@gmail.com

Арчаков Александр Иванович, доктор биологических наук, академик РАН, профессор, научный руководитель Научно-исследовательского института биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича
Адрес: 119121, Москва, ул. Погодинская, д. 10, стр. 8, **тел.:** +7 (499) 246-69-80, **e-mail:** archak@ibmc.msk.ru