

Генетические предпосылки снижения концентрации токоферола в сыворотке крови

Зеленская Е. М., Лифшиц Г. И.

Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук (ИХБФМ СО РАН), Новосибирск, Россия

Аннотация. Проведён анализ данных литературы по генетическим маркерам, ассоциированным со снижением активной формы витамина Е в сыворотке крови. Также рассмотрены современные рекомендации по питанию и медикаментозному лечению гиповитаминоза Е.

Ключевые слова: витамин Е; α -ТТР; CYP4F2; ZNF259; SCARB1; токоферол; токотриенол

Для цитирования:

Зеленская Е. М., Лифшиц Г. И. Генетические предпосылки снижения концентрации токоферола в сыворотке крови. *Фармакогенетика и фармакогеномика*. 2021;(1):18-23. <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2021-1-18-23>

Поступила: 09 ноября 2021 г. **Принята:** 15 ноября 2021 г. **Опубликована:** 30 ноября 2021 г.

Genetic prerequisites for reducing serum tocopherol concentration

Zelenskaya EM, Lifshits GI

Federal State Budgetary Institution of Science Institute of chemical biology and fundamental medicine, Siberian branch of the Russian Academy of Sciences (ICBFM SB RAS), Novosibirsk, Russia

Abstract. This review is based on literature data analysis on genetic markers associated with vitamin E metabolism. We focus on the SNPs associated with different pathologic conditions: a decrease of active form of vitamin E in serum. Also reviewed the current recommendations on nutrition and drug treatment of hypovitaminosis.

Keywords: vitamin E; α -TTP; CYP4F2; ZNF259; SCARB1; tocopherol; tocotrienol

For citations:

Zelenskaya EM, Lifshits GI. Genetic prerequisites for reducing serum tocopherol concentration. *Farmakogenetika i farmakogenomika* = *Pharmacogenetics and pharmacogenomics*. 2021;(1):18-23. (In Russ). <https://doi.org/10.37489/2588-0527-2021-1-18-23>.

Received: November 01, 2021. **Accepted:** November 15, 2021. **Published:** November 30, 2021

Введение / Introduction

Гиповитаминоз Е ведёт к тканевой гипоксии в органах с высокой потребностью в кислороде. Дефицит витамина Е ассоциирован в первую очередь с повреждением мышечных волокон и нейронов — тех клеток, в которых наиболее активно происходит перекисное окисление жиров в клеточной мембране, в том числе из-за большой площади поверхности мембран. Отмечены эффекты витамина Е в лечении гиперлипидемии, сахарного диабета, остеопороза [1]. Было высказано предположение, что благодаря своим сильным антиоксидантным свойствам токоферолы снижают риск онкологических заболеваний. В исследованиях профилактики рака с помощью токоферолов в основном использовался альфа-токоферол. Проводились исследования влияния наиболее активных форм витамина Е на течение онкологических заболеваний (рак молочной железы, рак простаты) [2–4]. Существуют данные о повышении риска ИБС при повышении уровня альфа-токоферола в крови [5]. Экспериментальные данные предоставляют доказательства в поддержку противоопухолевой

активности δ -токоферола, γ -токоферола и смеси природных токоферолов, богатых γ -токоферолом, по сравнению с α -токоферолом. Всё это придаёт актуальность исследованию генетических предпосылок снижения витамина Е в сыворотке крови и методов коррекции его дефицита [6, 7].

Метаболизм витамина Е / Vitamin E Metabolism

Витамин Е — это собирательное понятие, представляющее собой смесь из токоферолов и токотриенолов. Наибольшей витаминной активностью обладают α -, β - и γ -токоферолы, а наибольшие антиоксидантные свойства проявляет δ -токоферол. Токотриенолы (α -, β - и δ -формы) исследованы меньше [4].

Витамин Е поступает в организм в составе масел. Масла гидролизуются в кишечнике при помощи липаз и эстераз. Все формы пищевого витамина Е абсорбируются и транспортируются хиломикронами через лимфу в кровоток. В печени связывается цитозольным липид-связывающим белком (α -ТТР) [9]. Далее в составе ЛПНП, которые присоединяются к

ЛПНП-рецепторам, витамин Е поступает в жировую, нервную, мышечную ткани, где выполняет свои основные функции — антиоксидантную, антигипоксантную, стабилизируя мембраны клеточной стенки и мембраны митохондрий. Липопротеин-липаза высвобождает токоферол из хиломикронов и ЛПОНП, и витамин Е поступает в ткани путём пассивной диффузии [10]. Было показано, что образующиеся в результате длинноцепочечные метаболиты ингибируют активность ЦОГ-2. Также токоферолы оказывают воздействие на ядерные рецепторы, в том числе на PPAR γ . Известно, что PPAR γ важен для ингибирования пролиферации клеток и индукции апоптоза при раке молочной железы [3]. Было показано, что δ -токоферол и γ -токоферол более эффективно, чем α -токоферол, связываются с рецепторами PPAR γ . Повышение активности ядерных рецепторов токоферолами может способствовать их химиопрофилактической активности. Пути выведения витамина Е следующие: неизменённые токоферолы и токотриенолы выводятся с калом, а продукты метаболизма витамина Е в клеточной стенке — токофероновая кислота и её глюкурониды — выводятся с мочой [10, 11].

Генетические особенности, влияющие на концентрацию витамина Е в сыворотке крови у европейского населения, и их ассоциация с различными заболеваниями / Genetic features affecting the concentration of vitamin E in the blood serum of the Caucasian population and their association with various diseases

α -ТТР

Ген α -ТТР кодирует альфа-токоферол — транспортный белок, который представляет собой цитозольный липид-связывающий белок. α -ТТР экспрессируется главным образом в печени, но был обнаружен в различных тканях, включая лёгкие, селезёнку, почки, мозг, надпочечники, матку. Наличие минорных ал-

лелей rs6472073 и rs1031551 были значимо ассоциированы со снижением уровня альфа-токоферола в сыворотке крови (для rs6472073 $P = 2,1 \times 10^{-5}$ и для rs1031551 $P = 2,9 \times 10^{-5}$) [7].

При обследовании пациентов с семейным дефицитом витамина Е (AVED), который вызывает атаксию и периферическую невропатию, были идентифицированы три мутации в трёх неродственных североамериканских семьях с AVED. Две мутации в гене α -ТТР, 485delT и 513insTT вызывают сдвиг рамки считывания и преждевременный стоп-кодон, а третья мутация 574G $\rightarrow$ A заменяет аргинин в положении 192 на гистидин. Таким образом, считается, что AVED вызывается дефектом транспорта витамина Е в клетках печени, который связан с функцией α -ТТР [8].

В другом исследовании *in vitro* было показано, что при экспрессии гена α -ТТР в клеточной культуре COS-7 миссенс-мутация — замена гистидина глутамином в положении 101 гена α -ТТР, в гетерозиготном варианте приводила к снижению концентрации витамина Е на 25 % по сравнению с обычным генотипом, а гомозиготный вариант показывал всего 11 % транспортной активности [9].

CYP4F2

Ген цитохрома P450 4F2 (CYP4F2) кодирует фермент 20-гидроксиэйкозатетраеновую кислоту, которая катализирует ω -гидроксилирование боковой цепи токоферолов и токотриенолов, что является первым этапом их катаболизма в полярные метаболиты, выделяемые с мочой. По данным исследования, наличие минорного аллеля T SNP rs2108622, который представляет собой миссенс-мутацию (замена валина на метионин), ассоциировано с более низкой активностью фермента по сравнению с ферментом дикого типа. На основании этих исследований разработаны рекомендации (табл. 1) для интерпретации генетических результатов. Хотя результаты были получены *in vitro* и имеют невысокий уровень доказательности,

Таблица 1

Влияние rs2108622 на уровень витамина Е в сыворотке крови (уровень доказательности 3) [10]

Table 1

The effect of rs2108622 on the level of vitamin E in blood serum (evidence level 3) [10]

Генотип rs2108622	Интерпретация
СС	Пациенты с генотипом СС могут иметь пониженный уровень витамина Е при приёме добавок витамина Е по сравнению с пациентами с генотипами СТ и ТТ. Другие клинические и генетические факторы также могут влиять на устойчивый уровень витамина Е у пациентов, принимающих добавки витамина Е
СТ	Пациенты с генотипом СТ могут иметь пониженный уровень витамина Е при приёме добавок витамина Е по сравнению с пациентами с генотипом ТТ и повышенный уровень по сравнению с пациентами с генотипом СС. Другие клинические и генетические факторы также могут влиять на устойчивый уровень витамина Е у пациентов, принимающих добавки витамина Е
ТТ	Пациенты с генотипом ТТ могут иметь повышенный уровень витамина Е при приёме добавок витамина Е по сравнению с пациентами с генотипами СТ и СС. Другие клинические и генетические факторы также могут влиять на стабильные уровни витамина Е у пациентов, принимающих добавки витамина Е

однако это, на взгляд авторов, является актуальным заделом для дальнейшего изучения проблемы [10].

В другом исследовании была измерена специфическая активность ω -гидроксилазы, опосредованная CYP4F2, в микросомальных препаратах из клеток насекомых, которые экспрессируют варианты дикого типа или полиморфные белка CYP4F2 человека. Вариант W12G проявлял более высокую специфическую активность фермента по сравнению с ферментом дикого типа как для токоферолов, так и для токотриенолов (230–275 % по сравнению с диким типом в отношении α -, γ - и δ -токоферола и 350 % по отношению к дикому типу по отношению к α -, γ - и δ -триенолам). Напротив, вариант V433M имел более низкую ферментативную активность по отношению к токоферолам (42–66 % от дикого типа), но не оказывал значительного влияния на метаболизм токотриенолов. Поскольку CYP4F2 — единственный фермент, способный в настоящее время метаболизировать витамин Е у людей, наблюдаемые изменения активности фермента, связанные с этими генетическими вариантами, могут привести к изменениям статуса витамина Е у лиц, несущих эти полиморфные аллели [11].

BUD13 / ZNF259 / APOA5 rs964184

Альфа-токоферол играет ключевую роль в регуляции роста и дифференцировки клеток и был изучен как потенциальное химиопрофилактическое средство при раке простаты. Ассоциация концентраций витамина Е в сыворотке с риском развития рака может быть изменена генетическими вариациями генов, связанных с витамином Е. Результаты исследования по профилактике рака с альфа-токоферолом и бета-каротином предполагают значительное снижение риска рака простаты — на 32 % после 6-летнего пробного приёма 50 МЕ/сут альфа-токоферола у курящих мужчин. Так, мужчины, несущие 2 копии

минорного аллеля rs964184, имели более низкий риск рака простаты по сравнению с мужчинами с генотипом дикого типа. Эти результаты предполагают, что вариантный аллель BUD13 / ZNF259 / APOA5 может быть связан со снижением риска рака простаты [12].

SCARB1

Ген SCARB1 кодирует скавенджер-рецептор B1, представляет собой интегрированный мембранный белок, который содержится в многочисленных типах клеток и тканей, включая печень, кишечник и надпочечники. Он наиболее известен своей ролью в содействии усвоению сложных эфиров холестерина из липопротеинов высокой плотности в печени, а также играет решающую роль во всасывании витамина Е в кишечнике. Наличие аллеля Т в rs11057830 снижает активность рецептора. Таким образом, снижается всасывание витамина Е из пищевого комка [13]. Однако не было выявлено достоверной ассоциации наличия минорного аллеля со сниженным ответом на лечение альфа-токоферолом [12].

NKAIN3

NKAIN3 — ген, кодирующий субъединицу Na⁺ / K⁺ — АТФазы. Наличие аллеля Т в rs7834588 в исследовании [7] было ассоциировано с повышением уровня альфа-токоферола в сыворотке крови у мужчин. Этот эффект может быть частично объяснён ролью витамина Е в предотвращении потери активности Na/K-АТФазы.

Рекомендации / Recommendations

На основании приведённых данных литературы предложены следующие интерпретации по генетическим вариантам, влияющим на концентрацию витамина Е в сыворотке крови (табл. 1, 2), однако стоит заметить, что они не слишком убедительны.

Таблица 2

Влияние rs3093105 на уровень витамина Е в сыворотке крови (уровень доказательности 4) [11]

Table 2

The effect of rs3093105 on the level of vitamin E in blood serum (evidence level 4) [11]

Генотип rs3093105	Интерпретация
СС	Пациенты с генотипом СС могут иметь пониженный стабильный уровень витамина Е при приёме добавок витамина Е по сравнению с пациентами с генотипами СТ и ТТ. Другие клинические и генетические факторы также могут влиять на стабильные уровни витамина Е у пациентов, принимающих добавки витамина Е
СТ	Пациенты с генотипом СТ могут иметь пониженные стабильные уровни витамина Е при приёме добавок витамина Е по сравнению с пациентами с генотипами ТТ и повышенные стабильные уровни по сравнению с пациентами с генотипами СС. Другие клинические и генетические факторы также могут влиять на стабильные уровни витамина Е у пациентов, принимающих добавки витамина Е
ТТ	Пациенты с генотипом ТТ могут иметь повышенные стабильные уровни витамина Е при приёме добавок витамина Е по сравнению с пациентами с генотипами СТ и СС. Другие клинические и генетические факторы также могут влиять на стабильные уровни витамина Е у пациентов, принимающих добавки витамина Е

Таблица 3

Генетические полиморфизмы, наиболее актуальные для исследований фармакогенетики препаратов витамина Е

Table 3

Genetic polymorphisms that are most relevant for the study of the pharmacogenetics of vitamin E preparations

Ген	RS	Интерпретация	Ссылка
α -TTP	rs6472073 и rs1031551	Наличие минорных аллелей rs6472073 и rs1031551 были значимо ассоциированы со снижением уровня альфа-токоферола в сыворотке крови (для rs6472073 $P = 2,1 \times 10^{-5}$ и для rs1031551 $P = 2,9 \times 10^{-5}$)	7
BUD13 / ZNF259 / APOA5 rs964184	rs964184	Результаты исследования по профилактике рака с альфа-токоферолом и бета-каротином предполагают значительное снижение риска рака простаты на 32 % после 6-летнего пробного приёма 50 МЕ/сут альфа-токоферола у курящих мужчин	12
SCARB1	rs11057830	Наличие аллеля Т в rs11057830 снижает активность рецептора. Таким образом, снижается всасывание витамина Е из пищевого комка.	13
CYP4F2	rs2108622 rs3093105	Генотип АА может быть связан со сниженной активностью CYP4F2 и пониженным метаболизмом витамина Е по сравнению с генотипом АС или СС. Это основано исключительно на исследовании <i>in vitro</i> гаплоидной гетерологичной клеточной системы. Другие клинические и генетические факторы также могут влиять на метаболизм витамина Е	10, 11
NKAIN3	rs7834588	Наличие аллеля Т было ассоциировано с повышением уровня альфа-токоферола в сыворотке крови у мужчин	7

Определены, согласно данным литературы, генетические полиморфизмы, наиболее актуальные для исследований фармакогенетики препаратов витамина Е (табл. 3).

Суточная потребность в витамине Е составляет 8–10 мг, она у мужчин выше, чем у женщин, увеличивается при мышечной нагрузке и употреблении в пищу большого количества растительных масел, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). В диетическом питании адекватным уровнем считают потребление витамина Е – 15 мг/сут, безопасным – 100 мг/сут [2].

По данным литературы, крайне важно получать витамин Е из продуктов питания, так как они содержат не только альфа-токоферол, но и остальные формы токоферола и токотриенолы, некоторые из которых более активны как антиоксиданты, чем α -токоферол, доступный в качестве медикаментозного препарата [3].

α -Токоферол чаще всего содержится в зародышах пшеницы, миндале и подсолнечном масле. γ -токоферол содержится в растительных маслах, таких как соевые бобы, кукуруза и семена хлопка. δ -Токоферол в основном содержится в соевом и касторовом маслах и, в меньшей степени, в масле зародышей пшеницы. Смесь токоферолов, содержащая 58 % γ -токоферола, 24 % δ -токоферола, 13 % α -токоферола и 0,5 % β -токоферола, может содержаться в побочных продуктах очистки растительного масла. Токотриенолы содержатся в основном в пальмовом масле и масле аннато [3]. В таблице 4 указаны также другие пищевые источники витамина Е.

Подходы к лечению гиповитаминоза Е / Approaches to the treatment of hypovitaminosis E

Препаратом витамина Е является α -токоферола ацетат, представленный в различных формах: капсулы, раствор для инъекций, масляный раствор для наружного применения.

Таблица 4

Пищевые источники витамина Е (мг/100 г) [2]

Table 4

Food sources of vitamin E (mg/100 g) [2]

Продукт	мг/100 г
Соевое масло	114
Хлопковое	99
Кукурузное	93
Подсолнечное	56
Оливковое	13
Пшеничные и кукурузные проростки	25
Соя	17,3
Горох лущёный	9,1
Кукуруза	5,5
Фасоль	3,84
Перловая крупа	3,7
Овсяная крупа	3,4
Греча ядрица	6,65
Кукурузная крупа	2,7
Креветки	2,27
Кальмары	2,2
Яйца	2,0
Судак	1,8
Скумбрия	1,6

Таблица 5

Дозировки витамина Е [14]

Table 5

Dosages of vitamin E [14]

Состояние	Дозировка
Гиповитаминоз витамина Е	100 мг 1 раз в сутки до устранения симптомов
Гиповитаминоз витамина Е, сопровождающийся мышечной дистрофией, боковым амиотрофическим склерозом	1 капс. по 100 мг 1 раз в день в течение 1–2 мес.
Гиповитаминоз витамина Е, сопровождающийся хроническим гепатитом	1 капс. по 100 мг 1 раз в сутки длительно
Гиповитаминоз витамина Е, при реконвалесценции от тяжёлых травм, заболеваний, операций	1 капс. по 100 мг 1 раз в сутки в течение 1–2 нед.
Гиповитаминоз витамина Е при повышенных физических нагрузках	Капс. по 100 мг 1 раз в сутки во время повышенных физических нагрузок
Гиповитаминоз витамина Е, сопровождающийся нарушениями менструального цикла	Капс. по 300–400 мг через день последовательно, начиная с 17-го дня цикла до последнего дня цикла (день перед первым днём менструации)

Показаниями к применению витамина Е являются:

- дегенеративные и пролиферативные изменения скелетно-мышечной системы: мышечная дистрофия;
- амиотрофический боковой склероз;
- хронический гепатит (в составе комплексной терапии);
- состояния реконвалесценции после тяжёлых заболеваний, травм, операций;
- тяжёлые физические нагрузки;
- нарушения менструального цикла (в составе комплексной терапии при гормональном лечении нарушений менструального цикла).

Препарат предназначен только для приёма взрослыми пациентами [14]. В таблице 5 указаны дозировки и длительность лечения при различных состояниях.

Заключение / Conclusion

Генетические особенности играют важную роль в метаболизме витамина Е. На данный момент не

существует персонализированных рекомендаций по лечению дефицита витамина Е в зависимости от особенностей генотипа, однако современные знания о роли генетических факторов дают предпосылки для таких исследований [15].

Изучение роли генетических маркёров и их полиморфных вариантов в генезе заболеваний, ассоциированных с дефицитом витамина Е, является одним из разделов генетики витаминов и нутригенетики [16], как важных и перспективных направлений персонализированной медицины.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ ADDITIONAL INFORMATION

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors state that there is no conflict of interest.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зеленская Елена Михайловна

Автор, ответственный за переписку

e-mail: helenzlnsk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9513-0366>

м. н. с. Лаборатории персонализированной медицины ФГБУН ИХБФМ СО РАН, Новосибирск, Россия

Zelenskaya Elena M.

Corresponding author

e-mail: helenzlnsk@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9513-0366>

Junior Researcher of the Laboratory for Personalized Medicine, ICBFM SB RAS, Novosibirsk, Russia

Лифшиц Галина Израилевна

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9048-7710>

SPIN-код: 9704-1601

д. м. н., профессор, заведующая лабораторией персонализированной медицины ИХБФМ СО РАН, Новосибирск, Россия

Lifshits Galina I.

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9048-7710>

SPIN code: 9704-1601

Dr. Sci. (Med.), professor, head of the laboratory of personalized medicine, ICBFM SB RAS, Novosibirsk, Russia

Литература / References

- Chin KY, Pang KL, Soelaiman IN. Tocotrienol and Its Role in Chronic Diseases. *Adv Exp Med Biol*. 2016;928:97–130. DOI: 10.1007/978-3-319-41334-1_5.
- Idriss M, Hodroj MH, Fakhoury R, Rizk S. Beta-Tocotrienol Exhibits More Cytotoxic Effects than Gamma-Tocotrienol on Breast Cancer Cells by Promoting Apoptosis via a P53-Independent PI3-Kinase Dependent Pathway. *Biomolecules*. 2020 Apr 9;10(4):577. DOI: 10.3390/biom10040577.
- Mohd Zaffarin AS, Ng SF, Ng MH, Hassan H, Alias E. Pharmacology and Pharmacokinetics of Vitamin E: Nanoformulations to Enhance Bioavailability. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:9961–9974. DOI: 10.2147/IJN.S276355.
- Major JM, Yu K, Weinstein SJ, et al. Genetic variants reflecting higher vitamin E status in men are associated with reduced risk of prostate cancer. *J Nutr*. 2014;144(5):729–733. DOI: 10.3945/jn.113.189928.
- Major JM, Yu K, Wheeler W, Zhang H, Cornelis MC, Wright ME, Yeager M, Snyder K, Weinstein SJ, Mondul A, Eliassen H, Purdue M, Hazra A, McCarty CA, Hendrickson S, Virtamo J, Hunter D, Chanock S, Kraft P, Albanes D. Genome-wide association study identifies common variants associated with circulating vitamin E levels. *Hum Mol Genet*. 2011 Oct 1;20(19):3876–3883. DOI: 10.1093/hmg/ddr296.
- Диетология. 5-е изд. / под ред. А. Ю. Барановского. — СПб.: Питер; 2017. — 1104 с. [Dietetics. 5th ed. / Edited by A. Y. Baranovsky. St. Petersburg: Peter; 2017. (In Russ).].
- Major JM, Yu K, Chung CC, Weinstein SJ, Yeager M, Wheeler W, Snyder K, Wright ME, Virtamo J, Chanock S, Albanes D. Genome-wide association study identifies three common variants associated with serologic response to vitamin E supplementation in men. *J Nutr*. 2012 May;142(5):866–871. DOI: 10.3945/jn.111.156349.
- Hentati A, Deng HX, Hung WY, Nayer M, Ahmed MS, He X, Tim R, Stumpf DA, Siddique T. Human α -tocopherol transfer protein: Gene structure and mutations in familial vitamin E deficiency. *Ann Neurol*. 1996;39(3):295–300. DOI: 10.1002/ana.410390305.
- Manor D, Morley S. The alpha-tocopherol transfer protein. *Vitam Horm*. 2007;76:45–65. DOI: 10.1016/S0083-6729(07)76003-X. PMID: 17628171.
- Bardowell SA, Stec DE, Parkerm RS. Common Variants of Cytochrome P450 4F2 Exhibit Altered Vitamin E- ω -Hydroxylase Specific Activity. *J Nutr*. 2010 Nov;140(11):1901–1906. DOI: 10.3945/jn.110.128579.
- Stec DE, Roman RJ, Flasch A, Rieder MJ. Functional polymorphism in human CYP4F2 decreases 20-HETE production. *Physiol Genomics*. 2007 Jun 19;30(1):74–81. DOI: 10.1152/physiolgenomics.00003.2007.
- Wang T, Xu L. Circulating Vitamin E Levels and Risk of Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction: A Mendelian Randomization Study. *Nutrients*. 2019 Sep 9;11(9):2153. DOI: 10.3390/nu11092153.
- Schmölz L, Birringer M, Lorkowski S, Wallert M. Complexity of vitamin E metabolism. *World J Biol Chem*. 2016;7(1):14–43. DOI: 10.4331/wjbc.v7.i1.14.
- Витамин Е официальная инструкция к препарату. [Vitamin E official instructions for the drug. (In Russ).]. Доступно по: https://www.vidal.ru/drugs/vitamin_e_40813. Ссылка активна на 19.01.2021.
- Лифшиц Г.И., Филипенко М.Л., Шевела А.И. Персонализированная медицина. лечить не болезнь, а больного. Наука из первых рук. 2012;44(2):58–65. [Lifshits GI, Filipenko ML, Shevela AI. Personalized medicine. to treat not a disease, but a patient. *First hand science*. 2012;44(2):58–65. (In Russ).].
- Зеленская Е.М., Кох Н.В., Слепухина А.А., Лифшиц Г.И. Нутригенетический тест в клинической практике: цели и возможности. Клиническая практика. 2017;31(3):76–82. [Zelenskaya EM, Kokh NV, Slepukhina AA, Lifshits GI. Nutrigenetic test in clinical practice: goals and opportunities. *Clinical practice*. 2017;31(3):76–82. (In Russ).].