

Персонализированная медицина: современные тенденции и перспективы

И.С. Долгополов, М.Ю. Рыков

ФГБОУ ВО «Тверской государственный медицинский университет» Минздрава России, Тверь, Россия

Personalized medicine: current trends and prospects

I.S. Dolgoplov, M.Yu. Rykov

Tver State Medical University, Tver, Russia

«Персонализированная» медицина основана на утверждении, что каждый человек обладает уникальными характеристиками на молекулярном, физиологическом, экологическом и поведенческом уровнях, и в случае развития болезни ее лечение следует проводить с учетом этих уникальных характеристик. Это убеждение было в некоторой степени подтверждено в процессе применения новейших технологий, таких как секвенирование ДНК, протеомика, протоколы визуализации и использования беспроводных устройств для мониторинга состояния здоровья, которые выявили большие межличностные различия. Проведен поиск источников литературы (научных статей), включая опубликованные в рецензируемых журналах, индексируемых в PubMed, Wos, Scopus и РИНЦ. В обзор включено 49 статей, посвященных персонализированной медицине. Рассматриваются новые технологии, которые делают возможной персонализированную медицину, новый опыт, способы проверки и применения индивидуализированных лекарств, а также потенциальные способы лечения людей с проблемами фертильности и бесплодия. Можно утверждать, что индивидуализация медицинской практики в определенных случаях, вероятно, неизбежна. Тем более что индивидуальный подход к пациенту становится более эффективным и рентабельным.

Ключевые слова: дети, персонализированная медицина, обзор, биомаркеры, мониторинг пациентов, геномика.

Для цитирования: Долгополов И.С., Рыков М.Ю. Персонализированная медицина: современные тенденции и перспективы. Рос вестн перинатол и педиатр 2022, 67:(4): 14–21. DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-4-14-21

«Personalized» medicine is based on the belief that each person has unique molecular, physiological, environmental, and behavioral characteristics, and in case of disease, each patient should be treated taking into account these unique characteristics. This belief was to some extent confirmed by the use of the latest technologies, such as DNA sequencing, proteomics, imaging protocols and the use of wireless devices for health monitoring, which revealed large inter-individual differences. Literary sources (scientific articles) were searched, including those published in peer-reviewed journals indexed in PubMed, Wos, Scopus, and the Russian Science Citation Index. The review includes 49 articles on personalized medicine. It explores new technologies that make personalized medicine possible, new experiences, ways to test and apply individualized drugs, and potential treatments for people with fertility and infertility issues. It can be argued that the individualization of medical practice in certain cases is probably inevitable. Moreover, an individual approach to a patient becomes more efficient and cost-effective.

Key words: Children, personalized medicine, review, biomarkers, patient monitoring, genomics.

For citation: Dolgoplov I.S., Rykov M.Yu. Personalized medicine: current trends and prospects. Vestn Perinatol i Peditr 2022, 67:(4): 14–21 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2022-67-4-14-21

Применение новых высокопроизводительных биомедицинских технологий, оперирующих большими объемами данных, таких как секвенирование ДНК, протеомика и метаболомика, протоколы визуализации и создание устройств для беспроводного мониторинга, выявило множество индивидуальных вариаций в механизмах развития патологических процессов, факторах, определяющих динамику болезни, и подходах к терапии. Это вызвало закономерный вопрос, в какой степени эти межличностные, индивидуальные для каждого пациента

вариации должны влиять на решения врача об оптимальном способе лечения, мониторинга или предотвращения заболевания в современной медицинской науке и практике. В научной и популярной литературе широко обсуждается тезис о том, что тактика лечения человека с заболеванием и, возможно, мониторинг или профилактика этого заболевания должны быть адаптированы или «персонализированы» с учетом уникальных биохимических, физиологических и поведенческих особенностей каждого индивидуума, а также воздействия на него окружающей среды.

© Долгополов И.С., Рыков М.Ю., 2022

Адрес для корреспонденции: Долгополов Игорь Станиславович — д.м.н., проректор по развитию регионального здравоохранения, зав. кафедрой педиатрии педиатрического факультета Тверского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0001-9777-1220

Рыков Максим Юрьевич — д.м.н., доц., проректор по научной работе и инновационной деятельности, зав. кафедрой онкологии факультета дополнительного профессионального образования Тверского государственного медицинского университета, ORCID: 0000-0002-8398-7001

e-mail: wordex2006@rambler.ru

170100 Тверь, ул. Советская, 4

Тестирование персонализированных лекарств

Клинические испытания N-of-1. Исследование, в котором основное внимание уделяется реакции человека на различные вмешательства для определения оптимальной формы воздействия, называются исследованиями «N-of-1» или исследованиями с одним субъектом. В испытаниях «N-of-1» часто используется простой перекрестный дизайн или даже повторяющийся перекрестный дизайн, такой как планы АВАВАВ,

где А и В относятся к различным вмешательствам, а последовательность АВВАВВ — порядок, в котором пациенту проводятся вмешательства [1, 2]. При проведении исследований «N-of-1» необходимо учитывать серийную корреляцию между наблюдениями, а также возможные эффекты переноса от одного вмешательства к другому, но эти проблемы в значительной степени можно преодолеть с помощью соответствующих аналитических методов и составлением правильного дизайна исследования [3]. Для ситуаций, когда человек страдает от острого или опасного для жизни заболевания, были предложены последовательные схемы «N-of-1», в которых состояние пациента постоянно отслеживают в режиме реального времени, чтобы определить, эффективно ли вмешательство или причиняет вред [1]. Дизайн подобных исследований направлен на определение оптимального вмешательства для отдельного человека, а не на оценку среднего ответа на то или иное лечение в популяции в целом [3]. Подобный тип исследований можно проводить для определения оптимального алгоритма обследования, наблюдения, терапии и реабилитации пациентов с такими разнообразными заболеваниями, как остеоартрит, хроническая невропатическая боль и синдром дефицита внимания с гиперактивностью [4]. Исследования типа «N-of-1» требуют постоянной связи с пациентом в реальном времени через социальные сети или специальные электронные приложения с последующим сложным статистическим анализом, оперирующим большими массивами данных [5]. В последнее время наблюдается увеличение числа клинических работ на основе «N-of-1». Эта тенденция вызвана растущей легкостью сбора и анализа данных, а также наличием мощных компьютерных и сетевых ресурсов для их обработки [6].

Исследование на соответствие интервенции

Если будут обнаружены доказательства того, что определенные характеристики в «персонализированных» профилях пациента можно использовать для определения медицинских подходов, возникает вопрос, как проверить гипотезу о том, что проведение вмешательств этим людям на основе таких «совпадений» приведет к лучшим результатам, чем предоставление этим лицам вмешательств, основанных на какой-либо другой общепринятой схеме или стратегии. Можно протестировать каждое индивидуальное соответствие, но это может потребовать проведения множества небольших клинических испытаний, которые могут быть сложными с точки зрения материально-технического обеспечения и получения финансовой поддержки. В качестве альтернативы можно протестировать всю стратегию сопоставления с альтернативным способом предоставления вмешательств (например, предоставление всем одинакового вмешательства). Это и происходит в используемых в настоящее время «корзинных» и «зонтичных» исследованиях [7, 8]. В контексте онкологии «кор-

зинные» или «зонтичные» исследования включают несколько отдельных пациентов, каждый из них может иметь уникальные особенности в своем биологическом, социальном и поведенческом профилях. В «корзинные» испытания включаются индивидуумы без учета конкретной области или ткани, пораженной раком (например, могут быть включены больные раком легких, молочной железы и колоректальным раком), тогда как «зонтичные» исследования рассматривают пациентов с поражением только одной области или ткани (например, включаются только больные раком легкого). Генетический профиль опухоли каждого пациента составляется с помощью секвенирования ДНК, анализируется, чтобы увидеть, есть ли в опухоли действующие «драйверные» изменения, такие как мутации, затрагивающие определенные гены, способствующие росту опухоли, повышению ее агрессивности и/или резистентности к лекарственным препаратам. В дальнейшем подбор противораковых препаратов осуществляется на основе полученных генетических характеристик опухолевых клеток; например если ген эпидермального фактора роста (*EGFR*) мутирован и сверхэкспрессируется в опухоли, назначается таргетный препарат цетуксимаб, который ингибирует ген *EGFR*. Таким образом, каждого пациента направляют к определенной «корзине» терапевтических вмешательств (например, корзине препаратов — ингибиторов *EGFR*).

Схемы согласования медицинских тактик в зависимости от индивидуальных профилей пациентов, вероятно, станут правилом, а не исключением в медицине, особенно после появления вычислительных сред, таких как система IBM Watson. По сути система Watson — вычислительная система, которая включает очень большую базу данных, в том числе извлеченную из медицинской литературы, и обеспечивает связь между информацией о пациенте (например, генетические профили, возраст, пол и т.д.) и результатами лечения (такими как реакция на препараты, профиль токсичности, одновременно или последовательно выполненные медицинские вмешательства). Система Watson была «обучена» выявлять и устанавливать связь нарушений, часто наблюдаемых в опухоли на фоне терапии, и прогнозом заболевания. Таким образом, если системе Watson предоставлен «персонализированный» профиль пациента, она может вычислить наилучшую терапевтическую тактику из возможных, учитывая текущее состояние медицинской науки [9].

Адаптивные клинические испытания

Адаптивное исследование — это клиническое исследование, дизайн которого позволяет адаптировать, модифицировать необходимые параметры исследования после его инициации и запуска без потери значимости, целостности, адекватности и обоснованности всей программы. Примерами адаптивного исследова-

ния служат последовательный анализ (group sequential), исследование с возможностью перерасчета размера выборки (sample-size reestimation design), исследование с исключением из него худших групп (drop-loser design). Адаптивные и последовательные клинические испытания использовались в течение десятилетий, но их рассмотрение и использование в контексте персонализированной медицины произошло гораздо позже [7]. Адаптивные исследования ставят своей целью минимизировать время, в течение которого пациент может по объективным или субъективным причинам получать неэффективную терапию. В контексте «персонализированной» медицины проводится оценка воздействия каждого медицинского вмешательства с целью определения наилучшего для этого человека. Некоторые, если не все, вмешательства могут на самом деле не принести пользу этому человеку. Имеет смысл проводить исследования, в которых биомаркеры, отражающие реакцию на терапию или наличие и тяжесть побочных эффектов, оцениваются «персонализировано» с целью проведения их дальнейшего мониторинга. Если есть, например, признаки того, что вмешательство неэффективно, человек может перейти к новой терапевтической схеме. Хотя адаптивные исследования могут быть трудными для осуществления, учитывая множество параметров, нуждающихся в оценке в режиме реального времени, а также могут давать данные, которые могут быть более сложными для анализа, чем данные фиксированных, неадаптивных испытаний, они часто считаются более этичными [10–12].

Стратегии персонализированной медицины нового и следующего поколения

Существует ряд недавних исследований и клинических программ, которые открывают новые горизонты для «персонализированной» медицины. Ниже мы сосредоточимся на четырех из них. Эти стратегии включают использование полученных от пациента «аватаров» клеток и органоидов для индивидуального тестирования лекарственных препаратов и подбора оптимальной терапии для этого пациента, использование «персонализированных» протоколов диагностики и мониторинга для обнаружения признаков заболевания, разработку «персонализированных» цифровых терапевтических средств и использование индивидуализированных медицинских подходов к проблеме фертильности.

Клеточные «аватары» пациентов. Интерес для персонализации в диагностике и подборе оптимальной терапии представляет недавно созданная технология получения индуцированных плюрипотентных клеток iPSC путем трансдукции прогениторных и дифференцированных клеток взрослого организма [13]. Теперь можно собирать клетки у людей и, используя различные методы индукции плюрипотентности, создавать клеточные культуры определенных тканей пациента без пря-

мой биопсии пораженной ткани. Это позволяет исследователям существенно продвинуться в изучении патологических состояний на молекулярных уровнях, возникающих в органах и тканях пациента, и исследовать действие лекарств на «персонализированной» основе [14–16]. Использование технологий iPSC может быть расширено с помощью нескольких дополнительных, разработанных совсем недавно, технологий для создания еще более совершенных моделей. Например, если у пациента есть известная мутация, имеющая отношение к развившемуся патологическому процессу, можно использовать биотехнологии, основанные на кластерных регулярных коротких палиндромных повторах (CRISPR) и связанных конструкциях для создания изогенных клеток, в которых клетки свободны от данной мутации. Сравнение этих клеток с первоначальными, полученными от пациента, позволяет напрямую понять эффекты мутации, контролируя при этом все соответствующие генетические фоновые эффекты [17]. Кроме того, можно частично создать органы или органоиды из клеток, полученных от пациента [18]. Органоиды могут обеспечить лучшее понимание молекулярных патологий, связанных с состоянием отдельного пациента, поскольку на них возможно моделировать межклеточные взаимодействия и изучать функции тканей [19].

Одним из важных аспектов использования клеточных «аватаров» пациентов на основе iPSC-технологий в «персонализированной» медицине является то, что они могут обеспечивать скрининг тысяч препаратов и соединений против клеток пациента или органоидов для идентификации лекарств, которые способны корректировать молекулярные дефекты организма пациента. Если лекарство или соединение действительно было одобрено к использованию для другого патологического состояния, его можно протестировать на клеточном «аватаре» пациента на эффективность и в дальнейшем «перепрофилировать» для лечения новой патологии. Использование клеток, полученных от пациентов, в инициативах по персонализированному скринингу лекарств показало определенный успех в условиях онкологических заболеваний, поскольку биопсия опухоли может дать подходящий материал для скрининга лекарств [18, 20]. Наибольшее беспокойство при таком подходе вызывает вопрос о том, релевантно ли отражают модели *in vitro* патофизиологию *in vivo* и информацию о реакции на лекарства, которая может повлиять на реакцию пациента на выбранный препарат. Более адаптированной может считаться стратегия выбора экспериментальной терапии при раке *in vivo*, подразумевающая имплантацию устройства в опухоль пациента *in vivo*, а затем доставку различных лекарств через это устройство, чтобы определить, какие из них дают наибольший терапевтический эффект [21, 22].

Создание iPSC из клеток, содержащих аутосомно-доминантный мутантный аллель гена, кодирующего рецептор липопротеида низкой плотности (LDLR), и дальнейшая дифференцировка их в гепатоциты позволяют создать индивидуальную клеточную модель семейной гиперхолестеринемии. При этом печеночные клетки в модели содержат как дефектный ген с соответствующей мутацией, так и весь геном пациента [23]. Уже созданы клеточные модели таких наследственных заболеваний, как синдром Дауна, синдром Криглера–Найяра, спинальная мышечная атрофия. Подобные клеточные «аватары» служат инструментом для поиска и апробации «персонализированных» подходов к терапии каждого конкретного больного. Возможности персонализации клеточных препаратов, открывающиеся с развитием технологии, уникальны. Изменяя генетический профиль клеточного «аватара» с помощью различных генетических и эпигенетических технологий (замена мутантных аллелей, регуляция экспрессии генов, механизмы альтернативного сплайсинга тех или иных ферментов, модуляция профиля микроРНК, воздействие на цитокиновые каскады) можно на базе одних и тех же аутологичных стволовых/индуцированных клеток создать и протестировать персонализированное средство терапии не только для различных заболеваний, но и для различных стадий одного или того же заболевания, например для стадии обострения или ремиссии рассеянного склероза, ревматоидного артрита или болезни Крона [23].

Интенсивный персонализированный мониторинг здоровья. Доступность недорогих технологий генотипирования и секвенирования позволяет врачам и самим потенциальным пациентам оценить генетически опосредованный риск развития заболевания и/или поставить генетический диагноз, если они уже заболели. Кроме того, с учетом доступности устройств для мониторинга состояния здоровья, заказываемых в режиме онлайн клинических анализов крови, недорогих устройств визуализации, портативных приборов для мониторинга биометрических параметров можно постоянно или почти непрерывно отслеживать многие аспекты здоровья человека [24, 25]. Ряд людей с уникальными заболеваниями и состояниями, несомненно, получили ощутимую пользу от проведенного генетического обследования, выявившего потенциальные генетически-опосредованные патологические механизмы или определившего потенциальные мишени для фармакотерапии [26]. В таблице перечислены примеры опубликованных исследований (так называемых диагностических одиссей), сообщающих о целесообразности проведения «персонализированных» генетических исследований для постановки диагноза людям с идиопатическими состояниями, а также исследований, посвященных непрерывному мониторингу

для выявления доказательств наличия изменений в состоянии здоровья у человека [27–38].

Цифровая терапия и персонализированный контент приложений. Повсеместное распространение смартфонов привлекло интерес многих исследователей в области здравоохранения как средства не только для сбора данных о состоянии здоровья с помощью различных приложений, но и для предоставления консультаций, получения обратной связи и изображений, обучения или соединения с другими ресурсами, которые могут принести пользу человеку с нарушением состояния здоровья. Это привело к появлению концепции «цифровой терапии». Было создано приложение для смартфонов, предназначенное для лечения и оказания помощи человеку с тем или иным медицинским или психологическим состоянием [39]. Контент, предоставляемый цифровым терапевтическим приложением для пациента, может варьировать в зависимости от того, что известно об этом человеке и его реакции на информацию, предоставленную в приложении. Таким образом, можно персонализировать приложение [40]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) разработало руководящие принципы для регистрации цифровых терапевтических средств как добросовестных, возмещаемых страховкой, одобренных медицинских технологий и начал оценивать и одобрять многие из них. Первым одобренным в 2017 г. FDA цифровым терапевтическим приложением явилось приложение для лечения наркозависимости [41].

Персонализированные вмешательства, связанные с фертильностью и бесплодием. Стратегии и подходы персонализированной медицины могут быть применены и к лечению бесплодия. Например, было предложено использовать данные о пациентах, посещающих клиники репродуктивной медицины, для анализа моделей индивидуальных профилей пациентов, которые могут пролить свет на различия в показателях фертильности, причин бесплодия, реакций на вмешательства, направленные на повышение фертильности, включая экстракорпоральное оплодотворение [42]. В контексте использования цифровой медицины были выдвинуты предложения по разработке приложений для смартфонов, которые могли бы предоставлять персонализированный обучающий контент для контроля за зачатием и течением беременности [43]. Кроме того, были выявлены генетические варианты, которые влияют на фертильность и могут использоваться для подтверждения диагноза бесплодия или индивидуальных планов вмешательства [44, 45].

В дополнение к этим более традиционным подходам к персонализированным вмешательствам существует ряд новых стратегий повышения фертильности у женщины, которые выходят за рамки традиционных способов стимуляции яичников [46].

Таблица. Примеры генетически обусловленных диагнозов редких и идиопатических состояний («диагностические одиссеи»), а также опубликованные индивидуальные мониторинговые исследования для выявления ранних признаков заболевания («интенсивный мониторинг»)
Table. Examples of genetically determined diagnoses of rare and idiopathic conditions («diagnostic odyssey»), as well as published individual monitoring studies to detect early signs of the disease («Intensive monitoring»)

Категория	Источник	Тема	Значение	Цель исследования	Переменные/конечные точки	Результаты
Диагностическая одиссея	Worthey E.A. et al. 2011 [27]	Мальчик 15 мес с кишечным заболеванием, похожим на болезнь Крона	Первое успешное использование секвенирования всего генома для выявления мутации, вызывающей заболевание	Секвенирование всего генома субъекта с рефрактерным воспалительным заболеванием кишечника	Выявление специфической мутации, вызывающей тяжелое воспаление кишечника	Миссенс-мутация идентифицирована в гене, играющем роль в развитии воспалительной реакции. Трансплантация стволовых клеток вылечила пациента от болезни
	Vainbridge M.N. et al. 2011 [28]	14-летние близнецы со сложным двигательным расстройством	Преимущество секвенирования всего генома при лечении сложных заболеваний	Секвенирование полного генома близнецов со сложным двигательным расстройством	Выявление генетических мутаций, ответственных за неврологическое заболевание	Составная гетерозиготная мутация была идентифицирована в гене, ответственным за синтез дофамина и серотонина. Прием добавок с предшественником серотонина купировал симптомы
	O'Rawe J.A. et al. 2013 [29]	Мужчина 37 лет с тяжелым обессыпивно-компульсивным расстройством (ОКР)	Использование секвенирования полного генома при нервно-психических заболеваниях	Секвенирование всего генома одного пациента с рефрактерным ОКР	Идентификация генетических маркеров нервно-психических заболеваний	Генетические варианты были обнаружены по крайней мере в трех генах, связанных с психоневрологическим заболеванием. Вариантов терапии не обнаружено
	Chen Y.Z. et al. 2014 [30]	2 ребенка с аутосомно-доминантной семейной дискинезией с лицевой миокимией (ДСЛМ)	Выявление новой миссенс-мутации как фактора, способствующего развитию этого комплексного двигательного расстройства	Секвенирование всего генома двух детей с ДСЛМ	Выявление вероятной причинной мутации изнутричного неврологического заболевания	У обоих субъектов обнаружена аналогичная мутация в гене <i>ADCY5</i>
	Wartman L.D. 2015 [31]	Мужчина с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ)	Один из первых примеров использования полногеномного секвенирования для определения лекарственных мишеней для терапии ОЛЛ	Секвенирование всего генома одного субъекта с рецидивирующим ОЛЛ	Идентификация генетических мутаций, которые могут быть использованы в качестве мишеней для химиотерапевтических препаратов. Ремиссия ОЛЛ	Получена ремиссия после выявления целевой мутации. Проведена вторая аллогенная трансплантация стволовых клеток

Окончание Таблицы.

Категория	Источник	Тема	Значение	Цель исследования	Переменные/конечные точки	Результаты
	Chen R. et al. 2012 [32]	Здоровый мужчина 54 года	Первый отчет об интегративном личном «омикс-профиле» (iPOP) с геномным, транскриптомным, протеомным, метаболомным и аутоантител-профилями	Продольный мониторинг нескольких профилей «-омикс» для оценки состояния здоровья и болезней в течение 14 мес	Множественные факторы проанализированы и соотношены с уровнями активности субъекта, диеты, приемом лекарственных препаратов и развитием инфекций или других заболеваний	Риск заболевания можно оценить с помощью геномного секвенирования на основании развития инфекций, а затем сахарного диабета 2-го типа. Динамические изменения, отмеченные в «-омиксах», которые могут быть полезны для раннего выявления и профилактики заболеваний
	Smart L. 2012 [33]	Мужчина 60+ лет с кишечным заболеванием	Комплексный мониторинг в течение целого десятилетия	Количественный самостоятельный подход к выявлению заболеваний и отслеживанию лечения	Геномика плюс продольный мониторинг стандартных биомаркеров, оценка образа жизни и микробиома	Развилась болезнь Крона. Регулярные измерения ряда маркеров воспаления и микробиома кала доказали клиническую полезность
Интенсивный мониторинг	David L.A. et al. 2014 [34]	Двое здоровых мужчины, возраст неизвестен	Ежедневный анализ микробиома кишечника и слюны в течение года	Исследование того, как образ жизни может повлиять на микробные сообщества человека	Были измерены данные о диете, физических упражнениях и поездках, а также ежедневная оценка микробных сообществ кишечника и слюны	Сообщества микробов в целом были стабильными, за исключением периодов кишечной инфекции (пищевое отравление) и поездок за пределы США, когда наблюдались глубокие изменения
	Forsdyke D.R. 2015 [35]	60-летний мужчина с артериальной гипертонией	Обнаружение сезонных изменений чувствительности к гипотензивным средствам у одного человека	Определить, будут ли изменения артериального давления в летнее время достаточно значительными, чтобы потребовать корректировки доз различных гипотензивных препаратов	Ежедневные или 2 раза в день измерения артериального давления коррелировали с наружной температурой в течение более 12 лет	Выявлена чувствительность к блокаде рецепторов ангиотензина II лозартану в летний период, требующая корректировки дозировки для предотвращения гипотонии
	Trammell S.A. et al. 2016 [36]	Здоровый мужчина 52 года	Первое клиническое испытание фармакокинетики никотинамид рибозида (NR) на человеке	Определить биодоступность NR при приеме в качестве витаминна-на-предшественника никотинамид адениндинуклеотида (NAD ⁺)	Субъект принимал ежедневные дозы NR, затем несколько раз измерял уровни NAD ⁺ и его метаболитов в крови	Уровни NAD ⁺ действительно повысились после приема NR, и новый метаболит, алениндинуклеотид (NAAD), был идентифицирован в пути NR к NAD ⁺

Например, теперь можно обеспечить криоконсервацию овоцитов и яйчников, а затем имплантировать их позже с целью наступления желаемой беременности [47]. Такая процедура, базирующаяся на манипуляциях с аутологичными клетками и учитывающая, что сроки наступления беременности устанавливает сама пациентка, является в высшей степени персонализированной. Однако эта процедура будет работать только в случае, если сохранившиеся ткани будут жизнеспособными и неповрежденными, хотя в теории генетические дефекты в этих тканях могут быть исправлены с использованием методов редактирования генов [48]. Более футуристическим и противоречивым персонализированным вмешательством в фертильность выглядит концепция «гаметогенез *in vitro*», согласно которой можно использовать технологии перепрограммирования клеток для генерации сперматозоидов и яйцеклеток из других клеток

человека, подвергшихся методикам редактирования для генерации гамет *de novo* [49].

Заключение

Доступность современных биомедицинских технологий, таких как секвенирование ДНК, протеомика, метаболомика, тераностика, появление устройств беспроводного мониторинга позволяют осуществлять «персонализированный» подход к ранней, субклинической диагностике, индивидуализации лечения с целью получения максимальной эффективности и минимальной токсичности терапии, предупреждения рецидива заболевания и его профилактики. Будущие задачи заключаются не только в поиске новых способов разносторонней характеристики пациента, но и в персонализации терапии, создании индивидуальных лекарственных схем и схем профилактики заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Schork N.J. Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature* 2015; 520(7549): 609–611. DOI: 10.1038/520609a
2. Lillie E.O., Patay B., Diamant J., Issell B., Topol E.J., Schork N.J. The n-of-1 clinical trial: the ultimate strategy for individualizing medicine? *Per Med* 2011; 8(2): 161–173. DOI: 10.2217/pme.11.7
3. Duan N., Kravitz R.L., Schmid C.H. Single-patient (n-of-1) trials: a pragmatic clinical decision methodology for patient-centered comparative effectiveness research. *J Clin Epidemiol* 2013; 66(8 Suppl): S21–28. DOI: 10.1016/j.jclinepi.2013.04.006
4. Scuffham P.A., Nikles J., Mitchell G.K., Yelland M.J., Vine N., Poulos C.J. et al. Using N-of-1 trials to improve patient management and save costs. *J Gen Inter Med* 2010; 25(9): 906–913. DOI: 10.1007/s11606-010-1352-7
5. Daza E.J. Causal analysis of self-tracked time series data using a counterfactual framework for N-of-1 trials. *Meth Inform Med* 2018; 57(1): e10–e21. DOI: 10.3414/ME16-02-0044
6. Swan M. The quantified self: fundamental disruption in big data science and biological discovery. *Big Data* 2018; 1(2): 85–99. DOI: 10.1089/big.2012.0002
7. Biankin A.V., Piantadosi S., Hollingsworth S.J. Patient-centric trials for therapeutic development in precision oncology. *Nature* 2015; 526(7573): 361–370. DOI: 10.1038/nature15819
8. Simon R., Roychowdhury S. Implementing personalized cancer genomics in clinical trials. *Nat Rev Drug Discov* 2013; 12(5): 358–369. DOI: 10.1038/nrd3979
9. Chen Y., Elenee Argentinis J.D., Weber G. IBM Watson: How cognitive computing can be applied to big data challenges in life sciences research. *Clin Ther* 2016; 38(4): 688–701. DOI: 10.1016/j.clinthera.2015.12.001
10. Klasnja P., Hekler E.B., Shiffman S., Boruvka A., Almirall D., Tewari A. et al. Microrandomized trials: An experimental design for developing just-in-time adaptive interventions. *Health Psychol* 2015; 34(5): 1220–1228. DOI: 10.1037/hea0000305
11. Laber E.B., Lizotte D.J., Qian M., Pelham W.E., Murphy S.A. Dynamic treatment regimens: technical challenges and applications. *Electron J Stat* 2014; 8(1): 1225–1572. DOI: 10.1214/14-ejs920
12. Chakraborty B., Murphy S.A. Dynamic Treatment Regimes. *Annu Rev Stat Appl* 2014; 1: 447–464. DOI: 10.1146/annurev-statistics-022513-115553
13. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell* 2006; 126(4): 663–676. DOI: 10.1016/j.cell.2006.07.024
14. Beltrao-Braga P.C., Pignatari G.C., Russo F.B., Fernandes I.R., Muotri A.R. In-a-dish: induced pluripotent stem cells as a novel model for human diseases. *Cytometry A* 2013; 83(1): 11–17. DOI: 10.1002/cyto.a.22231
15. Sayed N., Liu C., Wu J.C. Translation of human-induced pluripotent stem cells: from clinical trial in a dish to precision medicine. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(18): 2161–2176. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.01.083
16. Wu J., Izpisua Belmonte J.C. Stem Cells: A renaissance in human biology research. *Cell* 2016; 165(7): 1572–1585. DOI: 10.1016/j.cell.2016.05.043
17. Uppada V., Gokara M., Rasineni G.K. Diagnosis and therapy with CRISPR advanced CRISPR based tools for point of care diagnostics and early therapies. *Gene* 2018; 656: 22–29. DOI: 10.1016/j.gene.2018.02.066
18. Ho B.X., Pek N.M.Q., Soh B.S. Disease modeling using 3D organoids derived from human induced pluripotent stem cells. *Int J Mol Sci* 2018; 19(4): 936. DOI: 10.3390/ijms19040936
19. Aboulkheyr E.H., Montazeri L., Aref A.R., Vosough M., Baharvand H. Personalized cancer medicine: an organoid approach. *Trends Biotechnol* 2018; 36(4): 358–371. DOI: 10.1016/j.tibtech.2017.12.005
20. Crystal A.S., Shaw A.T., Sequist L.V., Friboulet L., Niederst M.J., Lockerman E.L. et al. Patient-derived models of acquired resistance can identify effective drug combinations for cancer. *Science*. 2014; 346(6216): 1480–1486. DOI: 10.1126/science.1254721
21. Jonas O., Landry H.M., Fuller J.E., Santini J.T. Jr, Baselga J., Tepper R.I. et al. An implantable microdevice to perform high-throughput in vivo drug sensitivity testing in tumors. *Sci Transl Med* 2015; 7(284): 284ra57. DOI: 10.1126/scitranslmed.3010564
22. Klinghoffer R.A., Bahrami S.B., Hatton B.A., Frazier J.P., Moreno-Gonzalez A., Strand A.D. et al. A technology platform to assess multiple cancer agents simultaneously within a patient's tumor. *Sci Transl Med* 2015; 7(284): 284ra58. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa7489

23. *Robinton D.A., Daley G.Q.* The promise of induced pluripotent stem cells in research and therapy. *Nature* 2012; 481(7381): 295–305. DOI: 10.1038/nature10761
24. *Appelboom G., Camacho E., Abraham M.E., Bruce S.S., Dumont E.L., Zacharia B.E. et al.* Smart wearable body sensors for patient self-assessment and monitoring. *Arch Public Health* 2014; 72(1): 28. DOI: 10.1186/2049–3258–72–28
25. *Swan M.* The quantified self: fundamental disruption in big data science and biological discovery. *Big Data* 2013; 1(2): 85–99. DOI: 10.1089/big.2012.0002
26. *Schork N.J., Nazor K.* Integrated genomic medicine: a paradigm for rare diseases and beyond. *Adv Genet* 2017; 97: 81–113. DOI: 10.1016/bs.adgen.2017.06.001
27. *Worthey E.A., Mayer A.N., Syverson G.D., Helbling D., Bonacci B.B., Decker B., Serpe J.M. et al.* Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. *Genet Med* 2011; 13(3): 255–262. DOI: 10.1097/GIM.0b013e3182088158
28. *Bainbridge M.N., Wiszniewski W., Murdock D.R., Friedman J., Gonzaga-Jauregui C., Newsham I. et al.* Whole-genome sequencing for optimized patient management. *Sci Transl Med* 2011; 3(87): 87re3. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002243
29. *O’Rawe J.A., Fang H., Rynearson S., Robison R., Kiruluta E.S., Higgins G. et al.* Integrating precision medicine in the study and clinical treatment of a severely mentally ill person. *Peer J* 2013; 1: e177. DOI: 10.7717/peerj.177
30. *Chen Y.Z., Friedman J.R., Chen D.H., Chan G.C., Bloss C.S., Hisama F.M. et al.* Gain-of-function ADCY5 mutations in familial dyskinesia with facial myokymia. *Ann Neurol* 2014; 75(4): 542–549. DOI: 10.1002/ana.24119
31. *Wartman L.D.* A case of me: clinical cancer sequencing and the future of precision medicine. *Cold Spring Harb Mol Case Stud* 2015; 1(1): a000349. DOI: 10.1101/mcs.a000349
32. *Chen R., Mias G.I., Li-Pook-Than J., Jiang L., Lam H.Y., Chen R. et al.* Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Cell* 2012; 148(6): 1293–1307. DOI: 10.1016/j.cell.2012.02.009
33. *Smarr L.* Quantifying your body: a how-to guide from a systems biology perspective. *Biotechnol J* 2012; 7(8): 980–991. DOI: 10.1002/biot.201100495
34. *David L.A., Materna A.C., Friedman J., Campos-Baptista M.I., Blackburn M.C., Perrotta A. et al.* Host lifestyle affects human microbiota on daily timescales. *Genome Biol* 2014; 15(7): R89. DOI: 10.1186/gb-2014–15–7-r89
35. *Forsdyke D.R.* Summertime dosage-dependent hypersensitivity to an angiotensin II receptor blocker. *BMC Res Notes* 2015; 8:227. DOI: 10.7287/peerj.preprints.144v2. DOI: 10.1186/s13104–015–1215–8
36. *Trammell S.A., Schmidt M.S., Weidemann B.J., Redpath P., Jaksch F., Dellinger R.W. et al.* Nicotinamide riboside is uniquely and orally bioavailable in mice and humans. *Nat Commun* 2016; 7: 12948. DOI: 10.1038/ncomms12948
37. *Schork N.J.* Genetic parts to a preventive medicine whole. *Genome Med* 2013; 5(6): 54. DOI: 10.1186/gm458
38. *Patel C.J., Sivadas A., Tabassum R., Preeprem T., Zhao J., Arafat D. et al.* Whole genome sequencing in support of wellness and health maintenance. *Genome Med* 2013; 5(6): 58. DOI: 10.1186/gm462
39. *Sverdlov O., van Dam J., Hannesdottir K., Thornton-Wells T.* Digital Therapeutics: An Integral Component of Digital Innovation in Drug Development. *Clin Pharmacol Ther* 2018; 104(1): 72–80. DOI: 10.1002/cpt.1036
40. *Kaner E.F., Beyer F.R., Garnett C., Crane D., Brown J., Muirhead C. et al.* Personalised digital interventions for reducing hazardous and harmful alcohol consumption in community-dwelling populations. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 9(9): CD011479. DOI: 10.1002/14651858.CD011479.pub2
41. *Iacoviello B.M., Steinerman J.R., Klein D.B., Silver T.L., Berger A.G., Luo S.X. et al.* Clickotine, A Personalized Smartphone App for Smoking Cessation: Initial Evaluation. *JMIR Mhealth Uhealth* 2017; 5(4): e56. DOI: 10.2196/mhealth.7226
42. *Jungheim E.S., Carson K.R.* Leveraging real-world data to move toward more personalized fertility treatment. *Fertil Steril* 2018; 109(4): 608–609. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.036
43. *van Dijk M.R., Koster M.P.H., Willemsen S.P., Huijgen N.A., Laven J.S.E., Steegers-Theunissen R.P.M.* Healthy preconception nutrition and lifestyle using personalized mobile health coaching is associated with enhanced pregnancy chance. *Reprod Biomed Online* 2017; 35(4): 453–460. DOI: 10.1016/j.rbmo.2017.06.014
44. *Yurttas Beim P., Parfitt D.E., Tan L., Sugarman E.A., Huseliger T., Clementi C. et al.* At the dawn of personalized reproductive medicine: opportunities and challenges with incorporating multigene panel testing into fertility care. *J Assist Reprod Genet* 2017; 34(12): 1573–1576. DOI: 10.1007/s10815–017–1068–2
45. *DeAngelis A.M., Roy-O’Reilly M., Rodriguez A.* Genetic alterations affecting cholesterol metabolism and human fertility. *Biol Reprod* 2014; 91(5): 117. DOI: 10.1095/biolreprod.114.119883
46. *Jungheim E.S., Meyer M.F., Broughton D.E.* Best practices for controlled ovarian stimulation in vitro fertilization. *Semin Reprod Med* 2015; 33(2): 77–82. DOI: 10.1055/s-0035–1546424
47. *Tao T., Del Valle A.* Human oocyte and ovarian tissue cryopreservation and its application. *J Assist Reprod Genet* 2008; 25(7): 287–296. DOI: 10.1007/s10815–008–9236-z
48. *Geel T.M., Ruiters M.H.J., Cool R.H., Halby L., Voshart D.C., Andrade Ruiz L. et al.* The past and presence of gene targeting: from chemicals and DNA via proteins to RNA. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2018; 373(1748): 20170077. DOI: 10.1098/rstb.2017.0077
49. *Nagamatsu G., Hayashi K.* Stem cells, in vitro gametogenesis and male fertility. *Reproduction* 2017; 154(6): F79–F91. DOI: 10.1530/REP-17–0510

Поступила: 12.11.21

Received on: 2021.11.12

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов и финансовой поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the lack of conflict of interest and financial support, which should be reported.