

Геномные технологии в неонатологии

Л.Н. Чернова¹, И.В. Жегалова^{1,2}

¹Российский университет дружбы народов, Москва;

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва, Россия

Genomic technologies in neonatology

L.N. Chernova¹, I.V. Zhegalova^{1,2}

¹ Peoples' Friendship University of Russia

² Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education I.M. Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University)

В последние годы отмечается резкое увеличение интереса к персонализированной медицине. Развитие данного направления заставило клиницистов, в том числе и неонатологов, по-новому взглянуть на профилактику, тактику ведения и терапию различных заболеваний. В центре внимания зарубежных, а все чаще и российских исследователей и врачей оказываются индивидуальные геномные данные, позволяющие в перспективе не только оценивать риски возникновения той или иной формы патологии, но и успешно применять персонализированные стратегии предикции, превенции и таргетного лечения. В статье приводится краткий обзор последних достижений использования геномных технологий у новорожденных, рассматриваются проблемы и потенциальные возможности использования геномики в продвижении концепции персонализированной медицины в неонатологии. Все нарастающий объем фундаментальных исследований в области персонализированной медицины применительно к различным нозологиям становится невозможно анализировать усилиями только человеческого разума. В связи с этим на помощь приходят компьютер и биоинформатика. Статья раскрывает роль трансляционной биоинформатики в анализе и интегрировании результатов накопленных фундаментальных исследований в конкретные клинические решения. Рассмотрены последние разработки трансляционной биоинформатики в области неонатологии, в целом связанные с функционалу систем поддержки принятия клинических решений: отслеживание у новорожденных показателей, влияющих на течение заболевания, расчет повышенного риска развития различных патологий и подбор лекарств.

Ключевые слова: дети, новорожденные, персонализированная медицина, педиатрия, неонатология, геномный профиль, трансляционная биоинформатика.

Для цитирования: Чернова Л.Н., Жегалова И.В. Геномные технологии в неонатологии. Рос вестн перинатол и педиатр 2017; 62:(5): 21–28. DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-21-28

In recent years, there has been a tremendous trend toward personalized medicine. Advances in the field forced clinicians, including neonatologists, to take a fresh look at prevention, tactics of management and therapy of various diseases. In the center of attention of foreign, and increasingly Russian, researchers and doctors, there are individual genomic data that allow not only to assess the risks of some form of pathology, but also to successfully apply personalized strategies of prediction, prevention and targeted treatment. This article provides a brief review of the latest achievements of genomic technologies in newborns, examines the problems and potential applications of genomics in promoting the concept of personalized medicine in neonatology. The increasing amount of personalized data simply impossible to analyze only by the human mind. In this connection, the need of computers and bioinformatics is obvious. The article reveals the role of translational bioinformatics in the analysis and integration of the results of the accumulated fundamental research into complete clinical decisions. The latest advances in neonatal translational bioinformatics such as clinical decision support systems are considered. It helps to monitor vital parameters of newborns influencing the course of a particular disease, to calculate the increased risks of the development of various pathologies and to select the drugs.

Key words: children, newborns, personalized medicine, pediatrics, neonatology, genomic profiling, translational bioinformatics.

For citation: Chernova L.N., Zhegalova I.V. Genomic technologies in neonatology. Ros Vestn Perinatol i Pediatr 2017; 62:(5): 21–28 (in Russ). DOI: 10.21508/1027-4065-2017-62-5-21-28

С развитием геномики и накоплением знаний о молекулярно-генетических причинах заболеваний в профессиональной научной литературе все чаще стало встречаться понятие «персонализированная медицина» [1–3]. Персонализированная медицина

опирается на использование индивидуальной информации о последовательности генома для обеспечения наиболее эффективного подхода к ведению пациента, начиная с диагностики (в том числе доклинической) и заканчивая таргетной терапией и мониторингом прогрессии заболевания. Это стало возможным благодаря технологическому совершенствованию методов секвенирования (определения нуклеотидной последовательности) генома и последующему появлению OMICS*-технологий (анализу

© Чернова Л.Н., Жегалова И.В., 2017

Адрес для корреспонденции: Чернова Любовь Николаевна — ассистент кафедры медицинской элементарологии Российского университета дружбы народов

Жегалова Ирина Владимировна — студентка 4 курса Института фармации и трансляционной медицины Сеченовского университета; кафедра медицинской элементарологии РУДН

117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6

* Неологизм «-omics» — означающий технологии исследования генома, протеома, метаболома.

генетических или молекулярных профилей — например, целых геномов, — вместо фокусировки на отдельных генах и молекулах). Такие подходы позволяют изучить, как сложные взаимодействия между генами и молекулами влияют на фенотип живых организмов, например на симптомы болезни у пациента. С развитием высокопроизводительных технологий, таких как секвенирование нового поколения (Next Generation Sequencing, NGS), поле OMICS-технологий быстро расширяется и продвигает научные знания о геноме (геномика), белках (протеомика), метаболитах (метаболомика) и особенно их влиянии на болезни человека [4].

Стратегии персонализированной медицины построены на подходах с использованием специфических биомаркеров — геномных, транскриптомных, протеомных, метаболомных. Развитие высокопроизводительных OMICS-технологий позволяет воссоздать картину любой биологической системы в режиме реального времени [5] (рис. 1).

В перспективе данная информация может быть использована для мониторинга индивидуального здоровья, в частности доклинического выявления, оценки прогрессирования заболеваний, подбора и контроля терапии. В связи с этим одним из наиболее важных разделов меняющегося облика современного здравоохранения является область предикции и превенции — разработки изменений образа жизни или медицинских манипуляций, основанных на текущем знании о геномном облике пациента, которые отразятся на статусе здоровья спустя годы [6].

Геномные технологии не обошли стороной и неонатологию. Многообещающие исследования включают более детальное изучение особенностей реализации нормальных и патологических фенотипов у новорожденных, идентификацию биомаркеров для ранней (в том числе доклинической) диагностики, разработку и использование таргетных терапевтических подходов и мониторинг прогрессирования заболеваний/эффективности терапии. Неонатальный период, безусловно, является наиболее благоприятным для поиска и выявления возможных рисков реализации различных форм патологии. Активное внедрение методов секвенирования нового поколения делает возможным относительно быстрое определение всей нуклеотидной последовательности генома новорожденного с возможностью последующей идентификации генетических заболеваний до клинической манифестации и выявление лиц группы риска в раннем возрасте. По словам Francis Collins, директора Национального института здоровья (National Institutes of Health), США: «В течение нескольких десятилетий совершенствование технологий секвенирования генома приведет к тому, что каждый ребенок будет обладать данными геномного секвенирования, и эти данные будут формировать индивидуальные стратегии предикции, превенции и те-

рапии» [7]. Конечно, на данном этапе медицинскому сообществу еще далеко до реализации концепций подобного рода. Намного острее перед неонатологами стоит проблема обремененности педиатрической практики генетической и наследственной патологией, что требует как можно более ранней молекулярно-генетической верификации.

Цены на проведение секвенирования генома продолжают неуклонно снижаться в соответствии с законом Мура и в настоящее время составляют около 1000 долл. Учитывая относительно высокую частоту встречаемости генетических заболеваний, поддающихся коррекции, существует закономерный интерес использования секвенирования нового поколения в диагностике генетических расстройств у детей, в частности в неонатальном периоде. Ранняя диагностика может существенно снизить заболеваемость и смертность [8].

В последние годы все чаще сообщается о попытках внедрения в педиатрическую практику генетического неонатального скрининга, который может стать дополнением к результатам стандартного метаболического неонатального скрининга [9–11]. Обоснованием внедрения такого рода тестов является то, что информация, полученная посредством секвенирования, может дополнить известные биохимические причины, уточнить значимые генетические варианты заболеваний, уже диагностируемых рутинным скринингом, а также способствовать увеличению числа состояний, обнаруживаемых до клинической манифестации. Другим потенциальным преимуществом является то, что геномные данные, полученные в период новорожденности, могут быть доступны для ре-

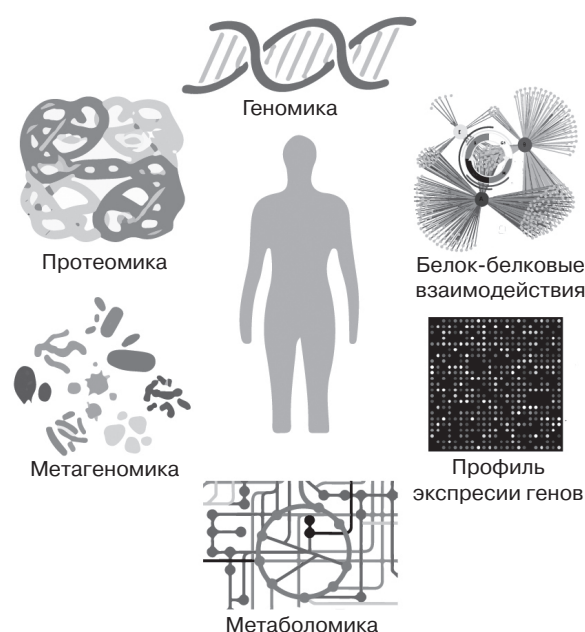


Рис. 1. OMICS-технологии. Составлено авторами.

Fig. 1. Examples of OMICS-technologies in medicine. Compiled by authors.

ализации персонализированных подходов ведения пациента на протяжении всей его жизни.

Кажется сомнительным, что генетический скрининг полностью вытеснит метаболический, поскольку многие связанные с ним проблемы в настоящее время сложно преодолимы. К ним относятся как финансовые трудности внедрения таких программ на государственном уровне, так и практические сложности интерпретации получаемых в ходе скрининга геномных сведений, недостаточное количество соответствующих баз данных, размытые показания к такого рода исследованиям, недостаточная осведомленность общественности [8, 12, 13].

Следует также отметить, что родители детей заинтересованы в проведении генетических тестов. По данным одного исследования, среди 514 родителей, опрошенных в течение 2 сут после рождения детей, подавляющее большинство (82,7%) сообщили, что желали бы провести неонатальное геномное тестирование в той или иной степени [14]. Однако, учитывая ситуацию с рутинным неонатальным скринингом и очень частой неосведомленностью родителей о причинах и возможных результатах его проведения, требуется тщательное обеспечение законных представителей ребенка всей соответствующей информацией о геномном тестировании.

До появления полногеномного и полноэкзомного секвенирования своевременная молекулярная диагностика подозреваемого генетического заболевания была в значительной степени затруднительна в силу глубокой клинической и генетической гетерогенности и запоздания результатов стандартных генетических тестов. Однако теперь стало возможным в течение 26–50 ч (STATseq) отсекуировать геном новорожденного, находящегося в условиях реанимационного отделения, и определить, какое из 4500 известных моногенных заболеваний является результатом наблюдаемой клинической картины [8, 15, 16].

Современные технологии позволяют своевременно выявлять риски или уже реализованный в организме патологический процесс. В случае же выявления повышенных рисков формирования какой-либо патологии становится необходимой задача создания индивидуальных дорожных карт профилактики и лечения, в том числе на доклинических этапах развития заболевания.

Так, в настоящее время активно изучаются и уточняются геномные основы сахарного диабета, внезапной сердечной смерти, являющейся результатом удлинённого интервала $Q-T$, воспалительных заболеваний кишечника, семейной гиперхолестеринемии, ряда онкологических, нейродегенеративных заболеваний. Это стало возможным благодаря осуществлению GWAS-исследований (полногеномному поиску ассоциаций на популяционном уровне). Эти исследования проводятся для идентификации генетических маркеров повышенного риска заболеваний.

Одной из задач является сравнение профилей генной экспрессии у больных и здоровых людей. Такой анализ сравнительной экспрессии позволяет идентифицировать гены, связанные с развитием той или иной патологии. К сожалению, результаты этих исследований часто ограничены их недостаточной воспроизводимостью, слабыми ассоциациями эффектов обнаруженных генетических вариантов и болезней [5]. Этот пример иллюстрирует потенциал геномных технологий в раскрытии новых причинно-значимых генов, которые могут к тому же служить мишенями для новых таргетных препаратов и предположительно модифицировать течение ряда заболеваний у детей.

Еще одной существенной проблемой неонатологии является повышение риска внутриутробного инфицирования плода из-за обремененности популяции заболеваниями урогенитального тракта. Это зачастую приводит к преждевременным родам, развитию инфекционных осложнений у плода/новорожденного, нарушениям адаптации к внеутробному существованию, затягиванию сроков дозревания, последующему формированию хронической патологии [17].

Современные данные подтверждают, что неонатальный иммунный ответ не просто «незрелый», но совершенно отличный от такового у плода. В течение первых месяцев жизни иммунная система новорожденных и грудных детей претерпевает существенные функциональные изменения [18]. Антенатально плод находится в стерильной среде до момента рождения, когда начинает стремительно формироваться разнообразие микробиоты новорожденного. Требуется соответствующая иммунная адаптация к этому быстрому изменению окружающей среды, что способствует склонности новорожденных к инфекциям [19]. Уникальный врожденный и приобретенный иммунитет новорожденного, отражающий потребности в период адаптации к внеутробным условиям существования, также может способствовать восприимчивости. Различные аспекты адаптации включают в себя Th2-поляризованный ответ моноцитов и дендритных клеток через рецепторы распознавания образов (pattern recognition receptors, PRRs), снижение чувствительности Т-клеток ко многим стимулам и ограниченный ассортимент младенческих В-клеток, способных продуцировать высокоаффинные антитела [17]. В течение этого переходного иммунного периода определенные механизмы обеспечивают иммунную защиту для новорожденных, в частности «пассивный иммунитет» посредством трансплацентарного перехода материнских антител к плоду во время беременности и постнатальное поступление материнских антител к новорожденному через грудное молоко.

Именно в силу незрелости своих адаптивных иммунных реакций новорожденные неадекватно защищены от инфекции: 1/3 смертей в неонатальном периоде связана с перинатальными инфекциями,

включая сепсис, менингит, пневмонию [17]. Данные ВОЗ подтверждают, что каждый год в мире 1 100 000 новорожденных умирают от инфекционных осложнений [19]. По этой причине все чаще в литературе попадаются исследования, направленные на поиск биомаркеров воспаления (в частности, риска развития септического процесса) [20, 21].

Использование геномных технологий для быстрой молекулярной диагностики и мониторинга инфекционных заболеваний приобретает все большее значение для клинической практики. В частности, микробная геномная диагностика оказалась полезной в идентификации микроорганизмов при эпидемиологических вспышках, включая эпидемию гаитянской холеры, вспышку токсигенной кишечной палочки в Европе, а также вспышки устойчивой клебсиеллы в клиническом центре Национального института здоровья (США). В недавней работе ретроспективно использовались метагеномные данные для характеристики серьезной вспышки метициллинрезистентного золотистого стафилококка (MRSA) в отделении интенсивной терапии новорожденных; такие методы могут вскоре стать передовыми при проведении эпидемиологических исследований. Многочисленные коммерчески доступные молекулярные диагностические тесты в клинической практике основаны на старых генетических методах для быстрой диагностики MRSA, гонореи, хламидиоза, туберкулеза, а также широкого спектра вирусных инфекций. Во многих случаях педиатры, назначающие эти тесты, вероятно, не осведомлены, что по своей сути эти тесты относятся к генетическим [4].

Увеличение доли родоразрешений путем кесарева сечения также отражается на состоянии здоровья но-

ворожденных. В первую очередь нарушается формирование адекватного микробиологического профиля кожи и слизистых оболочек ребенка [22, 23]. Современные технологии секвенирования обеспечили проведение многочисленных исследований, которые показали, что микробиом осуществляет регулирование многих биологических процессов в организме [4]. Адекватная колонизация микроорганизмами кишечника критически важна для созревания желудочно-кишечного тракта, эндокринной, иммунной, нервной систем и формирования здоровья новорожденного. Понимание факторов, которые оказывают влияние на данный процесс, также необходимо, поскольку обнаружена явная ассоциация с высокими рисками заболеваний в более позднем возрасте [24–26]. После рождения колонизация бифидо-, лактобактериями, бактероидами зависит от вида родоразрешения, вскармливания, присутствия сиблингов/домашних животных [27–30]. Нарушения микробиологического баланса в сочетании с индивидуальными геномными особенностями, по-видимому, служат ключевыми компонентами патогенеза таких состояний, как воспалительные заболевания кишечника (некротический энтероколит, болезнь Крона), ожирение, сахарный диабет 1-го и 2-го типов, атопический дерматит и др. [31–35].

Ряд исследований на мышинных моделях показали, что трансфер микробиоты больного ожирением человека в кишечник чистой линии мыши приводит к развитию впоследствии у последней ожирения [36]. Дети же, рожденные путем кесарева сечения, имеют на 30% больше риск развития ожирения по сравнению с детьми, появившимися на свет в результате естественных родов [37, 38].

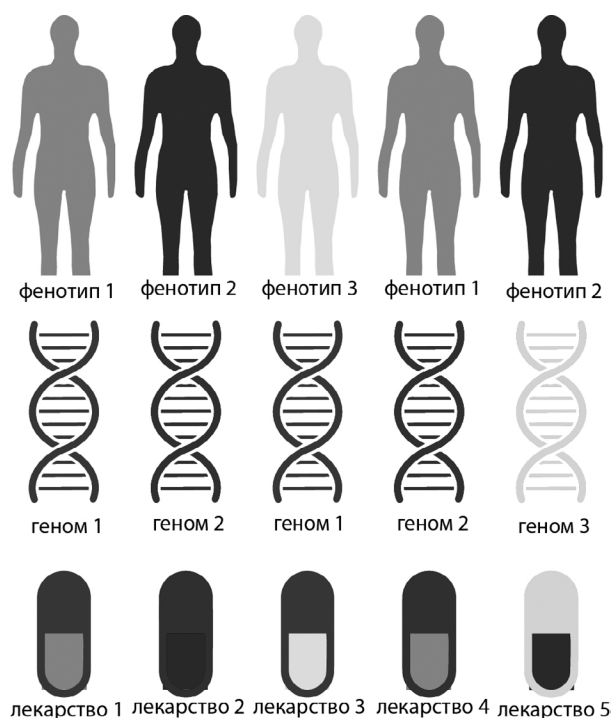


Рис. 2. Учет индивидуальных геномных особенностей в выборе терапии. Составлено авторами.

На рисунке видна зависимость выбора лекарственного средства от представленных генотипов и фенотипов пациентов. При этом в данной ситуации под термином генотип следует понимать геномные вариации, прямо или опосредованно связанные с течением заболевания; под термином фенотип — особенности метаболических процессов организма и молекулярных механизмов, задействованных в течении заболевания у данного пациента. Цвет капсулы соответствует цвету генотипа и фенотипа пациента, для которого она предназначена.

Пациенту с фенотипом 1 и генотипом 1 будет прописано лекарство 1; для пациента с фенотипом 2 и генотипом 2 и препарат выбора — лекарство 2; для фенотипа 3 и генотипа 1 будет предложено лекарство 2, фенотипа 1 и генотипа 2 — лекарство 4, а фенотипа 2 и генотипа 3 — лекарство 5.

Fig. 2. Taking into account individual genomic features is a key part of personalized treatment. Compiled by authors.

В контексте педиатрической фармакогенетики и фармакогеномики также наметились существенные перемены. Дети различных возрастных групп имеют свои анатомо-физиологические особенности, определяющие, в частности, особенности клинической фармакологии, что хорошо известно [39]. В последние годы, ко всему прочему, активно начали изучаться межиндивидуальные генетические особенности метаболизма лекарственных препаратов [40, 41] (рис. 2).

Большой сложностью для клиницистов, фармацевтических компаний и регулирующих органов является попытка лучшего понимания вклада онтогенеза и генетических вариаций в наблюдаемое многообразие фармакологических эффектов у различных возрастных категорий в педиатрической практике — от недоношенных новорожденных до подростков. По сравнению с терапией педиатрическая фармакогенетика и фармакогеномика включают такую существенную дополнительную сложность, как вариабельность в ходе онтогенеза, накладывающуюся на генетическую изменчивость. Более того, ряд патологических состояний в педиатрии не имеет никакой корреляции с патологическими состояниями у взрослых или чаще встречается в детской практике, а некоторые побочные эффекты от приема лекарственных средств уникальны для детей или имеют более высокую частоту встречаемости [5].

Сложности разработки доказательной терапии для новорожденных обусловлены невероятно широким диапазоном этиологических факторов, возможных патологических фенотипов, недостатком ранних предикторов клинически значимых исходов, наличием ряда проблем в разработке и проведении исследований в данной популяции [42]. Лекарственная терапия в неонатальном периоде требует существенных улучшений, в первую очередь в сфере проведения клинических испытаний и разрешения применения ряда лекарственных препаратов у новорожденных. Зачастую неонатологи вынуждены использовать препараты, официально не разрешенные к применению у новорожденных, и экстраполировать дозы, применяемые у детей и взрослых [43]. Критически важной является интеграция знаний об анатомо-физиологических особенностях доношенных и недоношенных новорожденных, влиянии патологических состояний, возрастозависимых изменениях, данных фармакогенетики в клинические исследования. Должны приниматься соответствующие законодательные инициативы в сочетании с продуманными клиническими исследованиями для получения новой информации о неонатальной фармакотерапии. Это требует совместных усилий клинических исследователей, спонсоров, регулирующих органов, пациентов.

Реализация концепций предиктивно-превентивной и персонализированной медицины в неонатальном периоде требует активного участия специалистов с различной субспециализацией. Только

совместные усилия позволят в конечном счете реализовать персонализированные подходы к ведению пациентов с теми или иными рисками или заболеваниями. Например, неонатологи совместно с детскими эндокринологами должны проводить как адекватную оценку возможных рисков возникновения, так и своевременную постановку диагноза неонатального диабета. С 70-х годов двадцатого столетия постепенно начали открываться генетические основы сахарного диабета и, как следствие, новые специфические биомаркеры. Стало понятно, что, помимо аутоиммунных форм, существуют и моногенные, в том числе с клинической манифестацией симптомов у детей моложе 6-месячного возраста, что, безусловно, требует настороженности специалистов. В ряде исследований сообщается также наличие взаимосвязи между микробиотическим ландшафтом кишечника и рисками реализации сахарного диабета, что в перспективе требует участия и гастроэнтерологов [32, 33].

В особом внимании нуждаются недоношенные дети, представляющие собой крайне гетерогенную группу часто патологических фенотипов. Ведение неонатологами таких пациентов требует тщательного наблюдения за состоянием сердечно-сосудистой, дыхательной, мочевыделительной, нервной и других систем совместно с профильными специалистами. В частности, такие дети находятся в группах высокого риска по развитию острой почечной недостаточности, дальнейшему формированию хронической почечной патологии и артериальной гипертензии. Ряд исследователей сообщают об использовании OMICS-технологии в прогнозировании рисков развития почечной недостаточности [44–46]. Наблюдение за новорожденными с воспалительными заболеваниями кишечника должно осуществляться в тесной взаимосвязи неонатологов с гастроэнтерологами, инфекционистами, иммунологами, поскольку современные исследования все больше подтверждают геномные, иммунные и микробиотические причины этих состояний [34, 47–49].

Наверное, самой большой сложностью внедрения концепций персонализированной медицины является трансляция геномных открытий в клиническую практику. Учитывая, что генерация огромных массивов данных намного превышает возможность их интерпретации, есть острейшая необходимость устойчивого, надежного двустороннего информационного потока между учеными-фундаменталистами и учеными-трансляторами. Трансляционная биоинформатика имеет потенциал успешно реализовывать эту задачу через развитие аналитических методов и через оптимизацию все возрастающих объемов геномных и биологических данных в новые диагностические и терапевтические решения для клиницистов, в том числе и в неонатологии [5]. Согласно американской ассоциации медицинской информатики (AMIA), конечным продуктом трансляционной биоинформатики является «преобразование возрастающих в объ-

емах биомедицинских данных, геномных данных в проактивное, предиктивное, превентивное и пациент-ориентированное здравоохранение» [50].

Иными словами, области трансляционной биоинформатики отведена роль «мостика» между знаниями фундаментальных исследователей и врачей-клиницистов, чтобы «принести инновации с лабораторного стола к постели пациента» («link innovations from bench to bedside») [51, 52]. В частности, в Госпитале для больных детей (The Hospital for Sick Children) в Торонто (Канада) был осуществлен пилотный проект анализа жизненных показателей в режиме реального времени [53], а в другой работе было продемонстрировано, что паттерны данных жизненных показателей могут помочь прогнозировать как краткосрочную, так и долгосрочную заболеваемость у недоношенных детей [54].

Модели, основанные на генетических и клинических данных, могут помочь предсказать, у каких новорожденных повышен риск незаращения артериального протока, пороков сердца и кардиореспираторных осложнений. Подобные модели могут создавать профили рисков/преимуществ для различных лекарств, предлагая к применению те, использование которых с наибольшей вероятностью вызовет закрытие артериального протока и одновременно даст наименьшие побочные эффекты [55].

Методы трансляционной биоинформатики оказались эффективными в диагностике рисков позднего начала сепсиса (late onset sepsis) у недоношенных новорожденных с очень низкой массой при рождении. В настоящее время предположение развития этого состояния основывается главным образом на клинических подозрениях, прогноз же в первую очередь зависит от раннего начала лечения антибиотиками. RALIS — это математический алгоритм раннего обнаружения позднего неонатального сепсиса, включающий шесть жизненно важных признаков, измеряемых каждые 2 ч. У RALIS есть многообещающий

потенциал, поскольку это простой для внедрения, неинвазивный ранний индикатор развития септического процесса у недоношенных детей с экстремально низкой массой тела [56].

Заключение

Принимая во внимание тот факт, что генетические вариации лежат в основе предрасположенности к развитию тех или иных заболеваний и фармакологического ответа, необходимость использования геномных методов для диагностики и терапии в педиатрии огромна. Глобальная цель состоит в использовании этой информации для персонализации и повышения успешности диагностики и терапии, предсказания возможного фармакологического ответа, оптимизации назначения лекарственных средств для минимизации токсичности, идентификации пациентов с высоким риском. Риторическим остается следующий вопрос: «Как геномные технологии могут отразиться на будущем неонатального скрининга?» [5]. Проблемы, которые встречаются на пути персонализированной медицины, на данном этапе сложно преодолимы. Для улучшения вероятных исходов в неонатальном периоде следует сфокусироваться на первичной профилактике, просветительской работе, персонализированных подходах и трансляции исследований в клиническую практику с разработкой новых лекарственных препаратов.

Развитие геномных технологий приводит к более глубокому познанию и пониманию молекулярно-генетических основ различных заболеваний. С накоплением данных в электронных историях болезней будет меняться и сам подход к оказанию медицинской помощи — появится возможность осуществления рутинного геномного, протеомного, метаболомного скринингов с целью предикции, превенции, а при необходимости и применения таргетной терапии.

ЛИТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Khoury M.J., Gwinn M., Glasgow R.E., Kramer B.S. A Population Perspective on How Personalized Medicine Can Improve Health. *Am J Prev Med* 2012; 42 (6): 639–645. DOI: 10.1016/j.amepre.2012.02.012
2. Cornetta K., Brown C.G. Perspective: Balancing Personalized Medicine and Personalized Care. *Acad Med* 2013; 88 (3): 309–313. DOI:10.1097/ACM.0b013e3182806345
3. Chan I.S., Ginsburg G.S. Personalized Medicine: Progress and Promise. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2011; 12: 217–244. DOI: 10.1146/annurev-genom-082410-101446
4. Feero W.G., Guttmacher A.E. Genomics, personalized medicine, and pediatrics. *Acad Pediatr* 2014; 14 (1): 14–22. DOI: 10.1016/j.acap.2013.06.008
5. Tebani A., Afonso C., Marret S., Bekri S. Omics-Based Strategies in Precision Medicine -Toward a Paradigm Shift in Inborn Errors of Metabolism Investigations. *Int J Mol Sci* 2016; 17 (9): E1555. DOI: 10.3390/ijms17091555
6. Stevens A., De Leonibus C., Hanson D., Whatmore A., Murray P., Donn R., Meyer S., Chatelain P., Clayton P. Pediatric perspective on pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2013; 14 (15): 1889–905. DOI: 10.2217/pgs.13.193
7. Francis Collins Says Medicine in the Future Will Be Tailored to Your Genes. The Director of the National Institutes of Health Says Cheaper DNA Sequencing Will Make Personalized Care Routine. *Wall Street Journal* 2014; July 8. <https://www.wsj.com/articles/francis-collins-says-medicine-in-the-future-will-be-tailored-to-your-genes-1404763139>
8. Brenner S.E., Kingsmore S., Mooney S.D., Nussbaum R., Puck J. Use of genome data in newborns as a starting point for life-long precision medicine. *Pac Symp Biocomput* 2016; 21: 568–575.
9. Landau Y.E., Lichter-Konecki U., Levy H.L. Genomics in newborn screening. *J Pediatr* 2014; 164 (1): 14–19. DOI: 10.1016/j.jpeds.2013.07.028. Epub 2013 Aug 27

10. Knoppers B.M., Senecal K., Borry P., Avard D. Whole-genome sequencing in newborn screening programs. *Sci Transl Med* 2014; 6 (229): 229cm2. DOI: 10.1126/scitranslmed.3008494
11. Levy H.L. Newborn screening: The genomic challenge. *Mol Genet Genomic Med* 2014; 2 (2): 81–84. DOI: 10.1002/mgg3.74
12. Tarini B.A., Goldenberg A.J. Ethical issues with newborn screening in the genomics era. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 2012; 13: 381–393. DOI: 10.1146/annurev-genom-090711-163741
13. Goldenberg A.J., Sharp R.R. The ethical hazards and programmatic challenges of genomic newborn screening. *JAMA* 2012; 307 (5): 461–462. DOI: 10.1001/jama.2012.68
14. Waisbren S.E., Bäck D.K., Liu C., Kalia S.S., Ringer S.A., Holm I.A., Green R.C. Parents are interested in newborn genomic testing during the early postpartum period. *Genet Med* 2015; 17 (6): 501–504. DOI: 10.1038/gim.2014.139
15. Miller N.A., Farrow E.G., Gibson M., Willig L.K., Twist G., Yoo B. et al. A 26-hour system of highly sensitive whole genome sequencing for emergency management of genetic diseases. *Genome Med* 2015; 7: 100. DOI: 10.1186/s13073-015-0221-8
16. Saunders C.J., Miller N.A., Soden S.E., Dinwiddie D.L., Noll A., Alnadi N.A. et al. Rapid Whole-Genome Sequencing for Genetic Disease Diagnosis in Neonatal Intensive Care Units. *Sci Transl Med* 2012; 4 (154): 154ra135. DOI: 10.1126/scitranslmed.3004041
17. Battersby A.J., Khara J., Wright V.J., Levy O., Kampmann B. Antimicrobial Proteins and Peptides in Early Life. Ontogeny and Translational Opportunities. *Front Immunol* 2016; 7: 309. DOI: 10.3389/fimmu.2016.00309. eCollection 2016
18. Marchant A., Kollmann T.R. Understanding the ontogeny of the immune system to promote immune-mediated health for life. *Front Immunol* 2015; 6: 77. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00077
19. WHO. Levels and Trends in Childhood Mortality. New York, USA: WHO, United Nations Children's Fund, 2013; http://www.who.int/maternal_child_adolescent/documents/levels_trends_child_mortality_2013/en/
20. Du W.X., He Y., Jiang H.Y., Ai Q., Yu J.L. Interleukin 35: A novel candidate biomarker to diagnose early onset sepsis in neonates. *Clin Chim Acta* 2016; 462: 90–95. DOI: 10.1016/j.cca.2016.09.005
21. Nellis M.E., Pon S., Giambrone A.E., Coleman N.E., Reiss J., Mauer E., Greenwald B.M. The Diagnostic Accuracy of Serum Procalcitonin for Bacteremia in Critically Ill Children. *Infect Dis Clin Pract (Baltim Md)* 2016; 24 (6): 343–347. DOI: 10.1097/IPC.0000000000000432
22. Arrieta M.C., Stiemsma L.T., Amenogbe N., Brown E.M., Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Frontiers in immunology* 2014; 5: 427. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00427
23. Wopereis H., Oozeer R., Knipping K., Belzer C., Knol J. The first thousand days—intestinal microbiology of early life: establishing a symbiosis. *Pediatr Allergy Immunol* 2014; 25 (5): 428–438. DOI: 10.1111/pai.12232
24. Penders J., Gerhold K., Stobberingh E.E., Thijs C., Zimmermann K., Lau S. et al. Establishment of the intestinal microbiota and its role for atopic dermatitis in early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 132 (3): 601–607. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.05.043
25. Storro O., Avershina E., Rudi K. Diversity of intestinal microbiota in infancy and the risk of allergic disease in childhood. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2013; 13 (3): 257–262. DOI: 10.1097/ACI.0b013e328360968b
26. Kostic A.D., Gevers D., Siljander H., Vatanen T., Hyötyläinen T., Hamalainen A.M. et al. The dynamics of the human infant gut microbiome in development and in progression toward type 1 diabetes. *Cell Host Microbe* 2015; 17 (2): 260–273. DOI: 10.1016/j.chom.2015.01.001
27. Martin R., Makino H., Cetinyurek Yavuz A., Ben-Amor K., Roelofs M., Ishikawa E., Kubota H. et al. Early-Life Events, Including Mode of Delivery and Type of Feeding, Siblings and Gender, Shape the Developing Gut Microbiota. *PLoS One* 2016; 11 (6): e0158498. DOI: 10.1371/journal.pone.0158498
28. Laursen M., Zachariassen G., Bahl M., Bergström A., Host A., Michaelsen K. et al. Having older siblings is associated with gut microbiota development during early childhood. *BMC Microbiol* 2015; 15: 154. DOI: 10.1186/s12866-015-0477-6
29. Darmasseelane K., Hyde M.J., Santhakumaran S., Gale C., Modi N. Mode of delivery and offspring body mass index, overweight and obesity in adult life: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014; 9 (2): e87896. DOI: 10.1371/journal.pone.0087896
30. Fooladi A.A., Khani S., Hosseini H.M., Mousavi S.F., Aghdam E.M., Nourani M.R. Impact of altered early infant gut microbiota following breastfeeding and delivery mode on allergic diseases. *Inflammation & allergy drug targets* 2013; 12 (6): 410–418.
31. Xavier R.J., Podolsky D.K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448 (7152): 427–434. DOI: 10.1038/nature06005
32. Giongo A., Gano K.A., Crabb D.B., Mukherjee N., Novelo L.L., Casella G. et al. Toward defining the autoimmune microbiome for Type 1 diabetes. *ISME J* 2011; 5 (1): 82–91. DOI: 10.1038/ismej.2010.92
33. Qin J., Li Y., Cai Z., Li S., Zhu J., Zhang F. et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in Type 2 diabetes. *Nature* 2012; 490 (7418): 55–60. DOI: 10.1038/nature11450
34. Claud E.C., Keegan K.P., Brulc J.M., Lu L., Bartels D., Glass E. et al. Bacterial community structure and functional contributions to emergence of health or necrotizing enterocolitis in preterm infants. *Microbiome* 2013; 1 (1): 20. DOI: 10.1186/2049-2618-1-20
35. Fujimura K.E., Sitarik A.R., Havstad S., Lin D.L., Levan S., Fadrosch D., Panzer A.R. et al. Neonatal gut microbiota associates with multisensitized childhood atopy and T-cell differentiation. *Nat Med* 2016; 22 (10): 1187–1191. DOI: 10.1038/nm.4176
36. Ridaura V.K., Faith J.J., Rey F.E., Cheng J., Duncan A.E., Kau A.L. et al. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science* 2013; 341 (6150): 1241214. DOI: 10.1126/science.1241214
37. Mueller N.T., Mao G., Bennet W.L., Hourigan S.K., Dominguez-Bello M.G., Appel L.J. et al. Does vaginal delivery mitigate or strengthen the intergenerational association of overweight and obesity. Findings from the boston birth cohort. *Int J Obes (Lond)* 2017; 41 (4): 497–501. DOI: 10.1038/ijo.2016.219
38. Li H.T., Zhou Y.B., Liu J.M. The impact of cesarean section on offspring overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37: 893–899. DOI: 10.1038/ijo.2012.195
39. Allegaert K., Verbesselt R., Naulaers G., van den Anker J.N., Rayyan M., Debeer A., de Hoon J. Developmental pharmacology: neonates are not just small adults.... *Acta Clin Belg* 2008; 63 (1): 16–24. DOI: 10.1179/acb.2008.003
40. Hines R.N. Developmental expression of drug metabolizing enzymes: impact on disposition in neonates and young children. *Int J Pharm* 2013; 452 (1–2): 3–7. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2012.05.079
41. de Wildt S.N. Profound changes in drug metabolism enzymes and possible effects on drug therapy in neonates and children. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2011; 7 (8): 935–948. DOI: 10.1517/17425255.2011.577739
42. Aschner J.L., Ambalavanan N., Kinsella J.P., Konduri G.G. et al. Challenges, priorities and novel therapies for hypoxemic respiratory failure and pulmonary hypertension in the neonate. *J Perinatol* 2016; 36 (Suppl 2): S32–36. DOI: 10.1038/jp.2016.47

43. Fanni D., Ambu R., Gerosa C., Nemolato S., Castagnola M., Van Eyken P. et al. Cytochrome P450 genetic polymorphism in neonatal drug metabolism: role and practical consequences towards a new drug culture in neonatology. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2014; 27 (1): 5–13. DOI:10.1177/039463201402700102
44. Joshi M.S., Montgomery K.A., Giannone P.J., Bauer J.A., Hanna M.H. Renal injury in neonates: use of 'omics' for developing precision medicine in neonatology. *Pediatr Res* 2017; 81 (1–2): 271–276. DOI: 10.1038/pr.2016.206
45. Askenazi D.J., Koralkar R., Levitan E.B., Goldstein S.L., Devarajan P., Khandrika S. et al. Baseline values of candidate urine acute kidney injury biomarkers vary by gestational age in premature infants. *Pediatr Res* 2011; 70 (3): 302–306. DOI: 10.1203/PDR.0b013e3182275164
46. Nguyen M.T., Ross G.F., Dent C.L., Devarajan P. Early prediction of acute renal injury using urinary proteomics. *Am J Nephrol* 2005; 25 (4): 318–326. DOI:10.1159/000086476
47. Arrieta M.C., Stiemsma L.T., Amenyogbe N., Brown E.M., Finlay B. The intestinal microbiome in early life: health and disease. *Front Immunol* 2014; 5: 427. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00427
48. Xavier R.J., Podolsky D.K. Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature* 2007; 448 (7152): 427–434. DOI:10.1038/nature06005
49. Tremblay É. Gene expression profiling in necrotizing enterocolitis reveals pathways common to those reported in Crohn's disease. *BMC Med Genomics* 2016; 9: 6. DOI: 10.1186/s12920-016-0166-9
50. American Medical Informatics Association's official website. <http://www.amia.org/applications-informatics/translational-bioinformatics>
51. Sarkar I.N., Butte A.J., Lussier Y.A., Tarczy-Hornoch P., Ohno-Machado L. Translational bioinformatics: linking knowledge across biological and clinical realms. *J Am Med Inform Assoc*. 2011; 18 (4): 354–357.
52. Butte A.J. Translational bioinformatics: coming of age. *J Am Med Inform Assoc* 2008; 15 (6): 709–714.
53. Blount M., Ebling M.R., Eklund J.M., James A.G., McGregor C., Percival N., Smith K.P., Sow D. Real-time analysis for intensive care: development and deployment of the artemis analytic system. *IEEE Eng Med Biol Mag* 2010; 29 (2): 110–118. DOI: 10.1109/MEMB.2010.936454
54. Saria S., Rajani A.K., Gould J., Koller D., Penn A.A. Integration of early physiological responses predicts later illness severity in preterm infants. *Sci Trans Med* 2010; 2 (48): 48ra65. DOI: 10.1126/scitranslmed.3001304
55. Palma J.P., Benitz W.E., Tarczy-Hornoch P., Butte A.J., Longhurst C.A. Neonatal Informatics: Transforming Neonatal Care Through Translational Bioinformatics. *Neoreviews* 2012; 13 (5): e281–e284. DOI:10.1542/neo.13-5-e281
56. Gur I., Riskin A., Markel G., Bader D., Nave Y., Barzilay B., Eyal F.G., Eisenkraft A. Pilot study of a new mathematical algorithm for early detection of late-onset sepsis in very low-birth-weight infants. *Am J Perinatol* 2015; 32 (4): 321–330. DOI: 10.1055/s-0034-1384645

Поступила 06.07.17

Received on 2017.07.06

Конфликт интересов:

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, финансовой или какой-либо иной поддержки, о которых необходимо сообщить.

Conflict of interest:

The authors of this article confirmed the absence conflict of interests, financial or any other support which should be reported.