

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ МЕДИЦИНА ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ, СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ И НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ: АНАЛИЗ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ЗНАЧЕНИЕ БИОМАРКЕРОВ

С. С. Попов, В. Г. Шведова, Т. А. Бредихина, Е. В. Михайлова, Г. И. Шведов

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»
Поступила в редакцию 12.09.2021 г.

Аннотация. Научные и технологические достижения в области персонализированной медицины позволяют диагностировать заболевания на самых ранних стадиях развития, прогнозировать их дальнейшее течение, улучшать качество лечения для отдельно взятого пациента, и этим самым повышать эффективность системы здравоохранения. Основное направление персонализированной медицины состоит в разработке уникальных вариантов лечения, которые имеют специфические биологические (геномные) и клинические характеристики для конкретного больного в соответствии с его генотипом. Этот подход основан на использовании новых технологий и опирается на уникальные молекулярные профили индивидов. Появление технологии секвенирования нового поколения добавило новое понятие в геномике заболевания. В данной статье рассматриваются некоторые аспекты развития персонализированной медицины при наиболее часто встречаемых заболеваниях в онкологии, кардиологии и неврологии. Сегодня известно более 350 генов, вовлеченных в процесс возникновения рака. Если ранее для лечения всех онкологических больных использовались стандартные схемы химиотерапии, то в современной онкологии **внедряется** персонализированный подход, позволяющий подобрать терапию для каждого пациента. Многие нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, относятся к гетерогенным болезням. Основная цель состоит в том, чтобы понять молекулярные причины нейродегенеративных заболеваний и найти эффективные методы лечения. Роль генетических биомаркеров, представляющих прогностическую ценность в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, на данный момент широко изучена. Однако, у некоторых больных с различными видами сердечно-сосудистой патологии ранняя диагностика и определение правильного этиопатогенетического фактора остаются практически неопределенными, с вытекающими отсюда трудностями в терапевтическом подходе, а, следовательно, и в дальнейшем прогнозе. Таким образом, внедрение персонализированных подходов к медицине существенно повлияло на лечение некоторых видов хронических заболеваний, оказав непосредственное влияние на эффективность общественного здравоохранения. Проведенный анализ свидетельствует о дальнейшем развитии персонализированной терапии с точки зрения доказательной медицины, основанной на генотипировании и поиске специфических биомаркеров патологии.

Ключевые слова: персонализированная медицина, онкология, кардиология, нейродегенеративные заболевания.

За последнее столетие наблюдается постепенное увеличение средней продолжительности жизни [1]. Сегодня, впервые в истории, большинство людей могут рассчитывать дожить до шестидесяти лет и даже больше. Старение населения представляет собой одну из важнейших демографических проблем во всем мире [2]. Одним из основных последствий быстрого старения населения является

возрастание развития хронических заболеваний, связанных с возрастом, и, как следствие, увеличение затрат на здравоохранение [3-5]. Наиболее распространенными хроническими патологиями, связанными со старением, являются сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, онкологические и нейродегенеративные заболевания. Лечение хронических заболеваний становится серьезной социальной и экономической проблемой для национальных бюджетов здравоохранения [6]. Все типы

© Попов С. С., Шведова В. Г., Бредихина Т. А., Михайлова Е. В., Шведов Г. И., 2021

хронических расстройств лучше всего поддаются эффективной первичной профилактике, которая является сложной и высокочитратной задачей. До сих пор одним из основных ограничений стандартного лечения было то, что большинство из данных подходов были предназначены для “среднего пациента”, предполагая, что все больные с одинаковыми симптомами заболевания имеют общий патофенотип и, следовательно, должны лечиться одинаково [7]. В результате такого подхода лечение может быть не очень успешным для некоторых пациентов. Медицина должна гарантировать целевые пути оказания помощи, начиная с более персонализированных подходов. С этим приходит возможность пересмотра патогенетических механизмов заболеваний для назначения более результативной терапии [8]. Таким образом, эффективность позитивного внедрения прецизионной медицины заключается не только в рациональном и достаточном финансировании федеральных программ, но и согласованностью при выполнении фундаментальных и прикладных исследований. Необходимы целенаправленные совместные усилия с общей качественной и научно обоснованной оценкой и последующим внедрением данных научных знаний в клиническую практику.

Термин персонализированной (англ. Personalized medicine, персонифицированная, прецизионная) медицины впервые появился в опубликованных работах в 1999 году, однако некоторые из основных концепций этой области существуют с начала 1960-х годов [9]. В целом принято считать, что персонализированная медицина – это медикаментозное лечение, направленное на повышение эффективности терапии и профилактической помощи, которые адаптированы к потребностям отдельных пациентов и предполагают использование генетической и эпигенетической информации индивида [5, 9]. Этот подход основан на использовании новых технологий и опирается на уникальные молекулярные профили индивидов [10]. Персонализированная медицина буквально означает не создание лекарств или медицинских устройств, а скорее способность классифицировать людей на субпопуляции, которые отличаются по восприимчивости к определенному заболеванию или их реакции на определенное лечение. Развитие прецизионной медицины основано на использовании множества данных геномики, транскриптомики и протеомики, имеющих решающее значение для прогнозирования и определения более точного лечения подтипов заболеваний [11, 12]. Открытие биомаркеров, которые могут быть идентифицированы до появления явных клинических

симптомов заболевания, дает мощный толчок в развитии персонализированной медицины. Вместе с прогрессом исследований изменяются медицинские подходы в диагностике и лечении заболеваний, и, как следствие, трансформируется система здравоохранения.

Персонализированная медицина в онкологии

Установлено, что ежегодно от рака в мире умирают более 7 миллионов человек, а к 2030 году эта цифра может составить 30 миллионов человек. Показатели по одногодичной летальности больных с злокачественными онкологическими заболеваниями в 2020 году увеличились на 20.8%, а в 2021 году – до 20%. Неудивительно, что онкология — это та область терапии, где персонализированная медицина развивается наиболее активно. Персонализированное лечение рака подразумевает под собой предоставление пациентам оптимального вида лечения в соответствии с их индивидуальными особенностями (включая генетические) и молекулярными характеристиками опухолей [1, 13]. Сегодня ученые знают, что рак — генетически обусловленная болезнь. Но одни генетические дефекты, вызывающие онкозаболевания, наследуются, а другие — приобретаются в течение жизни (из-за негативного влияния курения, воздействия УФ- и ионизирующих излучений, вирусов и т.д.). Все эти факторы действуют, повреждая структуру нуклеиновых кислот [14]. Сегодня известно более 350 генов, вовлеченных в процесс возникновения рака. Если ранее для лечения всех онкологических больных использовались стандартные схемы химиотерапии, то в современной онкологии внедряется персонализированный подход, позволяющий подобрать терапию для каждого пациента [15]. Персонализированный подход в лечении был впервые применен при раке молочной железы после выявления гормонозависимых видов рака и последующей разработки агентов, нацеленных на их рецепторы. Высокоэффективное моноклональное антитело против рецептора HER2 при раке молочной железы было использовано еще в девяностые годы и произвело революцию в лечении некоторых видов рака молочной железы. Данное лекарство эффективно только при опухолях, которые чрезмерно экспрессируют белок HER2 (ключевой рецептор фактора роста в поверхности раковой клетки) [16].

Персонализированная диагностика в онкологии включает в себя использование биомаркеров, которые обеспечивают уникальную молекулярную информацию, специфичную для пациента и опухоли. Использование и совершенствование этих тех-

нологий будет повышать эффективность диагностики онкологических заболеваний при внедрении их в стандартную клиническую практику. В последнее время растет интерес к диагностике рака с использованием циркулирующей опухолевой ДНК в качестве источника опухолевых биомаркеров. Технология жидкостной биопсии предоставляет новый источник биомаркеров опухоли [17-19]. Жидкостная биопсия дает возможность решать сложные вопросы гетерогенности опухолевой ткани путем выявления мутаций как в первичных, так и в метастатических поражениях. Что касается оценки ответной реакции на терапию, то жидкостная биопсия не готова заменить медицинскую визуализацию. Использование оценки количественных результатов анализа позволяет отслеживать признаки резистентности к назначаемой терапии.

Существует два типа прогностических биомаркеров. Первые позволяют выявлять пациентов, имеющих высокую вероятность ответа на определенную терапию и обычно соответствуют молекулярным особенностям, которые обеспечивают восприимчивость к фармакологической эффективности определенного препарата [12]. Примерами этих биомаркеров являются мутации EGFR и транслокация гена ALK, кодирующего рецепторную тирозинкиназу, при мелкоклеточном раке легких. Определение мутаций в гене серин/треониновой протеинкиназы V-raf (BRAF) при меланоме помогают определить чувствительность к соответствующим ингибиторам [20, 21]. Вторые биомаркеры выявляют больных, которые с высокой вероятностью будут не реагировать на определенную химиотерапию. В этом случае биомаркер обычно соответствует механизму сопротивления, характерному для лекарственного средства. Примером отрицательного прогностического биомаркера являются мутации генов семейства KRAS и NRAS при колоректальном раке [21, 22]. Таким образом, цель персонализации медицины состоит в том, чтобы лучше понять биологию и патологию опухоли каждого отдельно взятого пациента.

В последнее десятилетие и с появлением персонализированной медицины были достигнуты многочисленные успехи в понимании молекулярных механизмов развития рака легких. Рак легких больше не рассматривается как единое заболевание и в настоящее время подразделяется на молекулярные подтипы, которые чувствительны к определенной химиотерапии. Будущее персонализированного лечения рака легких будет основываться на всестороннем геномном секвенировании. Во всем мире многие миллионы больных раком лечатся химиоте-

рапией. Обычные средства химиотерапии обычно воздействуют на метапластическую ткань с быстро делящимися клетками (костный мозг, эпителий желудочно-кишечного тракта и т.д.). Химиотерапия воздействует на большие участки опухолевых клеток, но также и на другие клетки организма. Это приводит к возникновению нежелательных побочных эффектов. В связи с этим актуален поиск препаратов, которые непосредственно действуют на определенный тип опухолевой ткани. Терапевтическая эффективность была значительно усовершенствована с появлением таргетных препаратов, таких как ингибиторы эпидермального фактора роста (лапатиниб), ингибиторы тирозинкиназ (гефитиниб, эрлотиниб, афатиниб, и osimertinib) и киназы анапластической лимфомы [12, 21]. Действие нового поколения лекарственных средств направлено на конкретные биологические мишени, с которыми связаны процессы пролиферации, инвазии и метастазирования опухолевого процесса. Данные о геномном секвенировании, высокоспецифичных биомаркерах будут позволять лучше индивидуализировать терапию, при которой фармацевтические препараты и их комбинации будут подбираться согласно их релевантности к соответствующему типу рака и токсичности для отдельного пациента.

Персонализированная медицина при нейродегенеративных заболеваниях

Нейродегенеративные заболевания представляют собой широкую группу хронических заболеваний, которые приводят к прогрессирующей потере функций нейронов и постепенно нарушают физиологическую деятельность человеческого мозга [23]. Пациенты, страдающие этими типами расстройств, демонстрируют различные клинические особенности, включая потерю памяти, трудности с речевой функцией и двигательные нарушения [1]. Обычно нейродегенеративные процессы начинаются за несколько лет до появления клинических симптомов, после чего пациенты нуждаются в назначении лечения. Таким образом, необходимо как можно скорее противодействовать патологическим нейродегенеративным механизмам, до проявления клинических проявлений [24].

В последние годы применение новых технологий позволило получить более полное представление о сложности этих патологий, подчеркнув наличие различной восприимчивости факторов, оказывающих специфическое влияние на развитие и прогрессирование заболевания, что, следовательно, стимулирует развитие подходов персонализированной медицины [2]. В этом контексте

технологии секвенирования, позволяющие собирать огромное количество генетических данных, могут помочь определить правильное лечение на основе патофизиологических молекулярных особенностей при различных нейродегенеративных заболеваниях.

Многие нейродегенеративные заболевания, такие как болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, относятся к гетерогенным болезням. Основная цель состоит в том, чтобы понять молекулярные причины нейродегенеративных заболеваний и найти эффективные методы лечения. Необходимо обнаружить биомаркеры, которые, подобно биологическим меткам, позволяют идентифицировать и каталогизировать каждый подтип заболевания. Как только этот результат будет получен, то можно сделать лечение персонализированным, моделируя его на основе данной информации [24]. Другим важным аспектом, который следует учитывать, является то, что не только генетический компонент, но и эпигенетические модификаторы и негенетические факторы, такие как питание, вредные привычки, физическая активность, семейный анамнез, внешняя среда или сопутствующее наличие других патологий, могут влиять на динамику нейродегенеративной эволюции [23].

Последние достижения свидетельствуют о большом потенциале использования персонализированной медицины при нейродегенеративных заболеваниях. Так, например, недавний прогресс, был связан с фармакоэпигеномикой микроРНК (miRNA), определяемой для эффективности использования лекарственных средств при нейродегенеративных заболеваниях [25, 26]. Влияние микроРНК на некоторые расстройства мозга действительно было широко изучено, и многие авторы сообщили о доказательствах ответа организма, регулируемого микроРНК-опосредованными механизмами, на определенный лекарственный препарат. Хотя эти достижения дают более полную картину сложности нейродегенеративных патологий, использование микроРНК в качестве потенциальных терапевтических мишеней все еще нуждается в дальнейшем исследовании [26]. Благодаря большим достижениям в технологии секвенирования, теперь можно быстро и с низкими затратами получить большой объем информации об индивидуальном генетическом профиле для проведения профилактических или прямых целевых клинических исследований.

Что касается болезни Альцгеймера, то большинство вариантов в последовательности генома, которые, по-видимому, заметно влияют на риск

заболевания, в основном присутствуют в трех основных генах: кодирующих APP (белок-предшественник амилоида), PSEN1 и PSEN2 (пресенилин 1 и пресенилин 2). Еще один доказанный генетический фактор болезни Альцгеймера – ε4-аллель гена аполипопротеина E (APOE), который является наиболее специфичным фактором риска в популяциях европейского и азиатского происхождения. Показано, что в Российской Федерации риск развития заболевания болезни Альцгеймера в пожилом возрасте выше в 3 раза для носителей аллели ε4 APOE в гетерозиготном состоянии и в 8–10 раз – в гомозиготном [27, 28]. Путем экзомного секвенирования выявлен редкий вариант мутации PLD3 - гена, кодирующего фосфолипазу, которая высоко экспрессируется в нейронах мозга [27]. Аналогичный прогресс был достигнут и в сфере прецизионной медицины в области болезни Паркинсона. Полногеномное исследование позволило выявить несколько локусов, ассоциированных с данным заболеванием. В исследовании Gialluisi и соавторов был выявлен новый вариант болезни Паркинсона, ассоциированный мутацией в гене GTF2H2 [29].

Высокопроизводительное секвенирование геномов пациентов играет важную роль для генетически гетерогенных заболеваний, таких как болезнь Альцгеймера или болезнь Паркинсона, и позволяют идентифицировать новые причинные аллели, которые могли бы облегчить точную диагностику заболеваний и лечение редких заболеваний.

Персонализированная медицина в кардиологии

К сердечно-сосудистым заболеваниям (ССЗ) относят ряд патологий, связанных с нарушениями в системе кровообращения, которые приводят к высокой смертности. Несмотря на многочисленные усилия и прогресс, достигнутый в борьбе с ССЗ, такие как изменение образа жизни, а также доказательная терапия, ССЗ по-прежнему остаются ведущей причиной смерти в западных странах, на долю которой приходится ~32% всех смертей в мире [30]. К сожалению, прогноз становится еще хуже, поскольку эта тенденция усиливается и число смертей возрастет до >23.6 млн/год к 2030 году [31]. Эти прогнозы, наряду с увеличением глобального бремени здравоохранения и общей стоимости медицинской помощи, способствовали возрастанию финансирования исследований в области ССЗ. Существует большое и постоянно растущее количество доказательств эффективности использования данных фармакологического анализа для

диагностики и лечения ССЗ, в том числе, тромбоза, сердечной недостаточности, аритмии и др. [32].

Кальцифицирующее заболевание аортального клапана может протекать бессимптомно (аортальный склероз) или приводить к ремоделированию ткани клапана, что приводит к гемодинамическим проблемам, таким как аортальный стеноз. Эхокардиограмма в настоящее время является золотым стандартом диагностики заболеваний аортального клапана, но она не допускает возможности распознавания заболевания на ранних стадиях. Роль биомаркеров, представляющих прогностическую ценность в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, широко изучена при атеросклерозе. Роль генетики в патологии клапанов становится все более очевидной. Была определена связь между мутациями гена NOTCH1 и тяжелой кальцификацией аортального клапана [33]. Нарушение регуляция гена NOTCH1h в эндотелиальных клетках или в клеточном интерстиции аортального клапана, по-видимому, способствует развитию кальцификации клапана [34].

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМ) определяется наблюдением прогрессирующей дилатации и ухудшением сократительной функции левого желудочка при отсутствии явных причин давления и/или объемной перегрузки, таких как наличие хронической ишемии, артериальной гипертензии и/или заболеваний клапанов [35]. Причины этой патологии многочисленны и неоднородны, и, этиология ДКМ обычно делится на генетические и негенетические причины. Другим важным аспектом ДКМ является огромная вариабельность клинической картины как с точки зрения тяжести, так и с точки зрения времени начала заболевания и прогноза.

Положительный семейный анамнез проявляется в 30-50% случаев ДКМ [35]. Генетически детерминированные изменения саркомера, митохондриальные изменения и нервно-мышечные патологии являются одними из наиболее часто выявляемых признаков в наличии семейного анамнеза. В тоже время условия окружающей среды, воздействие токсических веществ, беременность, сахарный диабет и другие, способствуют появлению фенотипа. Генетическое нарушение, еще не идентифицированное, может увеличить восприимчивость к факторам окружающей среды, что будет благоприятствовать появлению ДКМ [35].

Следовательно, у большинства пациентов с ДКМ, этиопатогенез остается практически неопределенным, с вытекающими отсюда трудностями в терапевтическом подходе, а, следовательно,

и в прогнозе. Появление технологии секвенирования нового поколения добавило новое понятие в геномике заболевания. Так, например, важные данные о мутации ламинина а/с (Lmna) и филамина с (flnc) связывают с плохим прогнозом течения заболевания, в то время как мутации TNNT2 были связаны с ранним агрессивным началом заболевания [35, 36].

Важность повторных генетических тестов все еще остается предметом дискуссий; однако, согласно руководящим принципам, генетические тесты могут быть полезны в случае сомнительных диагнозов или пограничных случаев, в противном случае они чрезвычайно важны в случаях семейного анамнеза или при наличии других факторов риска. С патофизиологической точки зрения, например, некоторые генетически обусловленные изменения функций митохондрий могут увеличить возможность развития ДКМ при наличии специфических воздействий окружающей среды или определенных методов лечения. Изменение функций митохондрий определяет не только снижение выработки АТФ, но и дисбаланс в окислительно-восстановительной системе, благоприятствующий выработке свободных радикалов [37]. Тем не менее, терапия ДКМ не включает в себя конкретных рекомендаций и основана на классической терапии, запланированной для больных хронической сердечной недостаточностью. Способность определять этиопатогенетические характеристики ДКМ обеспечивает существенную поддержку для разработки новых терапевтических стратегий [38]. Наконец, интеграция генетических данных с диагностическими инструментальными данными (МРТ и эхокардиография) может позволить точно определить прогноз, выявить потенциально обратимые структурные изменения после устранения воздействия этиологических факторов. Генетические тесты у пациентов с кардиомиопатией дают ряд преимуществ. В случае сомнительных диагнозов, таких как необъяснимая гипертрофия левого желудочка, положительное генетическое тестирование может направить клиницистов к соответствующему скринингу и медикаментозной терапии, а также рекомендациям по физической активности и семейному наблюдению [35, 38].

Известно, что симптоматическая терапия и лечение, направленное на профилактику сердечно-сосудистых осложнений, должны быть безопасными и соблюдать максимальную безопасность приема фармацевтических препаратов для пациентов. Это в полной мере относится к профилактическому применению терапии при осложнениях, связанных с фи-

брилляции предсердий. В основе ее лежит терапия сопутствующей кардиальной патологии, контроль частоты желудочкового ритма и адекватная антикоагулянтная терапия [39, 40]. В настоящее время имеются современные клинические рекомендации ведущих экспертов в данной области. Однако, до сих пор вопрос определения стратегии лечения больных с фибрилляцией предсердий остается открытым и вызывает множественные дискуссии. Клиническая тактика ведения больного с фибрилляцией предсердий может существенно отличаться в зависимости от типа мерцательной аритмии (впервые выявленная, пароксизмальная, персистирующая, постоянная), от гемодинамической стабильности пациента, клинических проявлений и сопутствующей патологии, а также отличаться на различных этапах лечения у одних и тех же больных [40]. Так, например, были изучены варианты персонализированного лечения при фармакологической кардиоверсии и отсутствии органического заболевания сердца, при которых возможно использование внутривенного введения флекаинида, пропafenона, прокаинамида или нитрофенил-диэтиламинопентилбензамида [40, 41]. При структурном же поражении сердца предпочтительно применение амиодарона либо нибентана, что снижает частоту побочных эффектов и повышает клиническую эффективность лечения [40, 41]. Кроме этого, показано, что сердечно-сосудистые эффекты приема дальцетрапиба (ингибитора белка-переносчика эфиров холестерина) при риске сердечно-сосудистой смерти, инфаркте миокарда или остром нарушении мозгового кровообращения могут быть фармакогенетически детерминированы и зависят от полиморфизма в гене аденилатциклазы типа 9 (ADCY9). Эффективность терапии наблюдается только у пациентов с генотипом AA в позиции rs1967309 гена ADCY9 [42].

Таким образом, будущее персонализированной медицины в кардиологии позволит адаптировать лечение и стратегии профилактики, связанные с уникальными характеристиками людей, включая последовательность их генома, состав микробиома, историю болезни, образ жизни и диету. Это приведет к улучшению прогнозирования, минимизации побочных эффектов и обеспечению более эффективного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние годы персонализированная медицина является актуальной темой во многих исследованиях, и в будущем она приобретет большое социальное значение. Большой интерес к этой проблеме можно объяснить развитием биологи-

ческих систем и высокопроизводительных технологий. Безусловно, расширение знаний и интерпретация данных генетического секвенирования улучшит наше понимание патофизиологических процессов при различных заболеваниях, что будет способствовать, в свою очередь, персонализированной диагностике и лечению. Кроме того, развитие персонализированной медицины будет способствовать предотвращению нежелательных побочных эффектов лечения и снижению затрат на здравоохранение.

Конечно, сейчас рано говорить о том, что персонализированная медицина может охватывать все патологические состояния. Однако, изучение генетических и микробиологических индивидуальных показателей при заболеваниях поможет в будущем для конкретного подхода к их персонализированной диагностике и лечению. Персонализированная медицина должна быть направлена на индивидуализацию медицинской практики, основанной на использовании генетических тестов, идентификации биомаркеров и разработке таргетных лекарств.

Статья посвящена памяти Григория Ивановича Шведова, кандидата медицинских наук, доцента, заслуженного врача Российской Федерации, заведующего кафедрой организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии с 2011 по 2020 гг.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hayes, D.F., Markus, H.S., Leslie, R.D., Eric J. Topol // BMC Med. 2014. Vol. 12 (37), pp. 1–8.
- Atella V., Mortari A.P., Kopinska J., Belotti F., Lapi F., Cricelli C., Fontana L. // Aging Cell. 2019. Vol. 18. e12861, pp. 1-8.
- Gavan S.P., Thompson A.J., Payne K. // Expert Rev. Precis. Med. Drug Dev. 2018. №3, pp. 1–9.
- Savoia C., Volpe M., Grassi G., Borghi C., Rosei E.A., Touyz R.M. // Clin. Sci. (Lond.). 2017. № 131, pp. 2671–2685.
- Сучков С.В., Абэ Х., Антонова Е.Н., Барак П., Крынский С.А., Пальцев М.А. // Рос. вестн. педиатр. и педиатр. 2017. № 62 (3). С. 7–14.
- Di Sanzo M., Cipolloni L., Borro M., La Russa R., Santurro A., Scopetti M., Simmaco M., Frati P. // Curr. Pharm. Biotechnol. 2017. № 18, pp. 194–203.
- Сучков С.В., Гнатенко Д.А., Костюшев Д.С., Крынский С.А., Пальцев М.А. // Вестник РАМН. 2013. № 1. С. 65–71.
- Mills J.R. // Clin. Chem. 2017. Vol. 63, pp. 928–929.
- Ивкин Д.Ю., Лисицкий Д.С., Чистякова Е.Ю., Галагудза М.М., Захаров Е.А., Карпов А.А.,

- Оковитый С.В., Сучков С.В., Тюкавин А.И. // Российские биомедицинские исследования. 2016. № 1(1). С. 4–17.
10. Дедов И.И., Тюльпаков А.Н., Чехонин В.П., Баклаушев В.П., Арчаков А.И., Мошковский С.А. // Вестник РАМН. 2012. Т. 67. № 12. С. 4–12.
11. Tuena C., Semonella M., Fernández-Álvarez J., Colombo D., Ciproso P. // P5 eHealth: An Agenda for the Health Technologies of the Future. 2020, pp. 71–86.
12. Чучалин А.Г. // Пульмонология. № 4. С. 5–12.
13. Olivier M., Asmis R., Hawkins G.A., Howard T.D., Cox L.A. // Int. J. Mol. Sci. 2019. Vol. 20, p. 4781.
14. Miller A.R., Tucker C. // Manag. Sci. 2018. Vol. 64, pp. 4648–4668.
15. Akhondzadeh S. // Avicenna J. Med. Biotechnol. 2014. Vol. 6, p. 191.
16. Белохвостова А.С., Смирнова И.А., Енилеева А.А. // Сибирский онкологический журнал. 2013. № 2. С. 84–88.
17. Соколова Т.Н., Лайдус Т.А., Меерович Р.И., Загороднев К.А., Мартыянов А.С., Холматов М.М., Тюрин В.И., Романько А.А., Анисимова М.О., Власова О.Л., Кулигина Е.Ш., Янус Г.А. // Вопросы онкологии. 2020. Т. 66. № 4. С. 391–397.
18. Чебышев Н.В., Дегтяревская Т.Ю., Сушенцев Н.А., Аракелян А.С., Галеева А.К. // Сеченовский вестник. 2015. № 3. № 21. С. 18–22.
19. Янус Г.А., Лайдус Т.А., Загороднев К.А., Мартыянов А.С., Соколова Т.Н., Алексахина С.Н., Кулигина Е.Ш., Имянитов Е.Н. // Вопросы онкологии. 2021. Т. 67. № 1. С. 29–34.
20. Sanmamed M.F., Fernandez-Landazuri S., Rodriguez C., Zárate Ruth, María D. Lozano, Leyre Zubiri, José Luis Perez-Gracia, Salvador Martín-Algarra, Alvaro González // Clin. Chem. 2015. Vol. 61, pp. 297–304.
21. Торопова Н.Е., Закамова Е.В., Тетерина Ю.Ю., Козлов С.В., Тимофеева Н.В., Морощкина Г.П., Нетелева С.Г., Липатова Е.Н., Трухова Л.В., Фролова Е.В. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2015. Т. 17. № 2-3. С. 690–696.
22. Тельшева Е.Н., Новицкая Н.Н., Снигирева Г.П., Солодкий В.А. // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2017. Т. 17. № 4. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35121866> (дата обращения 13.05.2021).
23. Zhang L., Hong, H. // Pharmaceutics. 2015. Vol. 7, pp. 542–553.
24. Iaia Martínez-Iglesias, Vinograd Naidoo, Juan Carlos Carril, Iván Carrera, Lola Corzo, Susana Rodríguez, Ramón Alejo, Natalia Cacabelos, Ramón Cacabelos // Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine. 2020. Vol. 17, p. 159.
25. Пальцев М.А., Зуев В.А., Кожевникова Е.О., Линькова Н.С., Кветная Т.В., Полякова В.О., Кветной И.М. // Успехи геронтологии. 2017. Т. 30. № 6. С. 809–817.
26. Ардаширова Н.С., Федотова Е.Ю., Иллариошкин С.Н. // Нейрохимия. 2020. №2. С. 99–105.
27. Celeste M. Karch, Carlos Cruchaga, Alison M. Goate // Neuron. 2014. Vol. 83, № 1, pp. 11–26.
28. Алисейчик М.П., Андреева Т.В., Погаев Е.И. // Биохимия. 2018. Т. 83. № 9. С. 1385–1398.
29. Gialluisi A., Reccia M. G., Tirozzi A., Nutile T., Lombardi A., De Sanctis C., Varanese S., Pietracupa S., Modugno N., Simeone A., Ciullo M., Esposito T. // Frontiers in Neurology. 2020. Vol. 10, pp. 1–10.
30. Глущенко В.А., Иркиенко Е.К. // Медицина и организация здравоохранения. 2019. Т. 4, №1. С. 56–63.
31. Всемирная организация здравоохранения. Сердечно-сосудистые заболевания. Режим доступа: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/ru/ (дата обращения 13.05.2021)
32. Emma Forton Magavern, Juan Carlos Kaski, Richard M. Turner, Heinz Drexel, Azara Janmohamed, Andrew Scourfield, Daniel Burrage, Christopher N Floyd, Elizabeth Adeyeye, Juan Tamargo, Basil S. Lewis, Keld Per Kjeldsen, Alexander Niessner, Sven Wassmann, Patrick Sulzgruber, Pascal Borry, Stefan Agewall, Anne Grete Semb, Gianluigi Savarese, Munir Pirmohamed, Mark J. Caulfield // European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy. 2021. Режим доступа: <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvab018> (дата обращения 13.05.2021)
33. Типтева Т.А., Чумакова О.С., Затейщиков Д.А. // Российский кардиологический журнал. 2015. Т. 20. № 10. С. 99–110.
34. Костюнин А.Е. // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2019. Т. 34. № 3. С. 66–72.
35. Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Левданский О.Д., Курушко Т.В., Русак Т.В., Даниленко Н.Г., Давыденко О.Г. // Кардиология в Беларуси. 2019. Т. 11. № 4. С. 590–602.
36. Вайханская Т.Г., Сивицкая Л.Н., Даниленко Н.Г., Курушко Т.В., Давыденко О.Г. // Кардиология в Беларуси. 2015. № 4 (41). С. 46–62.
37. Tsyplenkova V., Suslov V., Oettinger A. // Norwegian Journal of Development of the International Science. 2018. № 16-1, pp. 40–44.
38. Фролова Ю.В. // Российский кардиологи-

ческий журнал. 2014. Т. 19. № 5. С. 23–28.

39. Сазонова Ю.С., Андреев Д.А., Сыркин А.Л., Серова М.В., Самойленко И.В. // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. 2019. Т. 12. № 5. С. 441–449.

40. Сулимов В. // Врач. 2005. № 2. С. 7–12.

41. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Глухова Е.З., Филатов А.Г., Сергуладзе С.Ю., Меликулов А.Х., Тарашвили Э.Г. Фибрилляция пред-

сердий. Клинические рекомендации. Москва. 2017. С. 31–33.

42. Tardif J.-C., Dubé M.-P., Pfeffer M.A., Waters D. David, Koenig Wolfgang, Maggioni Aldo P., McMurray John J.V., Moosern Vincent, Heinonen Therese, Guertin Marie-Claude, White Harvey D., Black Donald M. Am. Heart J. 2020. Vol. 222, pp. 157–165.

Воронежский государственный медицинский университет

Попов С. С., доктор медицинских наук, заведующий кафедрой организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии

E-mail: popov-endo@mail.ru

Шведова В. Г., ассистент кафедры управления здравоохранением

E-mail: vera.vera.shvedova@mail.ru

Бредихина Т. А., кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии

E-mail: bredichina-tat@yandex.ru

Михайлова Е. В., кандидат биологических наук, ассистент кафедры организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии

E-mail: milenok2007@mail.ru

Шведов Г. И., кандидат медицинских наук, заведующий кафедрой организации фармацевтического дела, клинической фармации и фармакогнозии с 2011 по 2020 гг.

Voronezh State Medical University

Popov S. S., MD., DSci., Head of the Department of Organization of Pharmaceutical Business, Clinical Pharmacy and Pharmacognosy

E-mail: popov-endo@mail.ru

Shvedova V. G., Assistant Professor of the Department of Healthcare Management

e-mail: vera.vera.shvedova@mail.ru

Bredikhina T. A., PhD., Associate Professor, Department of Organization of Pharmaceutical Business, Clinical Pharmacy and Pharmacognosy

E-mail: bredichina-tat@yandex.ru

Mikhaylova E. V., PhD., Assistant Professor, Department of Organization of Pharmaceutical Business, Clinical Pharmacy and Pharmacognosy

E-mail: milenok2007@mail.ru

Shvedov G. I., MD., Head of the Department of Pharmaceutical Business, Clinical Pharmacy and Pharmacognosy 2011-2020

SOME ASPECTS OF PERSONALIZED MEDICINE FOR ONCOLOGICAL, CARDIOVASCULAR AND NEURODEGENERATIVE DISEASES

S. S. Popov, V. G. Shvedova, T. A. Bredikhina, E. V. Mikhailova, G. I. Shvedov

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko

Abstract. Scientific and technological achievements in the field of personalized medicine make it possible to diagnose diseases at the earliest stages of development, predict their further course, improve the quality of treatment for an individual patient, and thereby increase the efficiency of the healthcare system. The main direction of personalized medicine is to develop unique treatment options that have specific biological (genomic) and clinical characteristics for a particular patient in accordance with his genotype. This approach is based on the use of new technologies and relies on unique molecular profiles of individuals. The emergence of a new generation of sequencing technology has added a new concept to the genomics of the disease. This article discusses some aspects of the development of personalized medicine for the

most common diseases in oncology, cardiology and neurology. Today, more than 350 genes involved in the process of cancer are known. If earlier standard chemotherapy regimens were used for the treatment of all cancer patients, then a personalized approach is being introduced in modern oncology, which allows choosing therapy for each patient. Many neurodegenerative diseases, such as Alzheimer's disease and Parkinson's disease, are heterogeneous diseases. The main goal is to understand the molecular causes of neurodegenerative diseases and to find effective treatments. The role of genetic biomarkers, which are of prognostic value in the development of cardiovascular diseases, is currently widely studied. However, in some patients with various types of cardiovascular pathology, early diagnosis and determination of the correct etiopathogenetic factor remain virtually uncertain, with the resulting difficulties in the therapeutic approach, and, consequently, in the further prognosis. Thus, the introduction of personalized approaches to medicine has significantly affected the treatment of certain types of chronic diseases, having a direct impact on the effectiveness of public health. The analysis shows the further development of personalized therapy from the point of view of evidence-based medicine based on genotyping and the search for specific biomarkers of pathology.

Keywords: personalized medicine, oncology, cardiology, neurodegenerative diseases.

REFERENCES

1. Hayes, D.F., Markus, H.S., Leslie, R.D., Eric J. Topol, *BMC Med.*, 2014, Vol. 12 (37), pp. 1-8. DOI: 10.1186/1741-7015-12-37. Available at: <https://bmcmmedicine.biomedcentral.com/articles/10.1186/1741-7015-12-37> (accessed 13.05.2021).
2. Atella V., Mortari A.P., Kopinska J., Belotti F., Lapi F., Cricelli C., Fontana L., *Aging Cell*, 2019, Vol. 18, e12861, pp. 1-8. DOI: 10.1111/accel.12861. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/accel.12861> (accessed 13.05.2021).
3. Gavan S.P., Thompson A.J., Payne K., *Expert Rev. Precis. Med. Drug Dev.*, 2018, Vol. 3, pp. 1-9. DOI: 10.1080/23808993.2018.1421858. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29682615> (accessed 13.05.2021).
4. Savoia C., Volpe M., Grassi G., Borghi C., Rosei E.A., Touyz R.M., *Clin. Sci. (Lond.)*, 2017, № 131, pp. 2671-2685. DOI: 10.1042/CS20160407. Available at: <https://portlandpress.com/clinsci/article/131/22/2671/71694/Personalized-medicine-a-modern-approach-for-the> (accessed 13.05.2021).
5. Suchkov S.V., Abe Kh., Antonova E.N., Barakh P., Krynskiy S.A., Paltsev M.A., *Ros. Vest. Perinatol. I Pediatr.*, 2017, № 62 (3), pp. 7-14.
6. Di Sanzo M., Cipolloni L., Borro M., La Russa R., Santurro A., Scopetti M., Simmaco M., Frati P., *Curr. Pharm. Biotechnol.*, 2017, № 18, pp. 194-203. DOI: 10.2174/1389201018666170224105600. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28240172/> (accessed 13.05.2021).
7. Suchkov S.V., Gnatenko D.A., Kostjushev D.S., Krynskiy S.A., Paltsev M.A., *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*, 2013, № 1, pp. 65-71.
8. Mills J.R. // *Clin. Chem.* 2017. Vol. 63, pp. 928-929. DOI: 10.1373/clinchem.2016.267963 Available at: <https://academic.oup.com/clinchem/>
9. Ivkin D.Yu., Lisitskii D.S., Chistyakova E.Yu., Galagudza M.M., Zakharov E.A., Karpov A.A., Okovity S.V., Suchkov S.V., Tyukavin A.I., *Russian Biomedical Research*, 2016, № 1(1), pp. 4-17.
10. Dedov I.I., Tyul'pakov A.N., Chekhonin V.P., Baklaushev V.P., Archakov A.I., Moshkovskiy S.A., *Vestnik RAMN*, 2012, Vol. 67, №12, pp. 4-12.
11. Tuena C., Semonella M., Fernández-Álvarez J., Colombo D., Cipresso P., *P5 eHealth: An Agenda for the Health Technologies of the Future*, 2020, pp. 71-86. DOI: 10.1007/978-3-030-27994-3_5. Available at: https://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-030-27994-3_5 (accessed 13.05.2021).
12. Chuchalin A.G., *Pulmonology*, № 4, pp. 5-12.
13. Olivier M., Asmis R., Hawkins G.A., Howard T.D., Cox L.A., *Int. J. Mol. Sci.*, 2019, Vol. 20, 4781. DOI:10.3390/ijms20194781. Available at: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/19/4781> (accessed 13.05.2021).
14. Miller A.R., Tucker C., *Manag. Sci.*, 2018, Vol. 64, pp. 4648-4668. DOI: 10.2139/ssrn.2411230. Available at: <https://ssrn.com/abstract=2411230> (accessed 13.05.2021).
15. Akhondzadeh S., *Avicenna J. Med. Biotechnol.*, 2014, Vol. 6, p. 191. PMID: PMC4224657. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4224657/> (accessed 13.05.2021).
16. Belokhvostova A.S., Smirnova I.A., Enileeva A.A., *Siberian Journal of Oncology*, 2013, Vol. 2, pp. 84-88.
17. Sokolova T.N., Laidus T.A., Meerovich R.I., Zagorodnev K.A., Martianov A.S., Kholmatov M.M., Tyurin V.I., Romanko A.A., Anisimova M.O., Vlasova O.L., Kuligina E.Sh., Yanus G.A., *Questions of oncology*, 2020, Vol. 66, № 4, pp. 391-397.
18. Chebyshev N.V., Degtyarevskaya T.Yu., [article/63/4/928/5613016](https://doi.org/10.26907/2542-0312.2021.63.4.63-71) (accessed 13.05.2021).

- Sushentsev N.A., Arakelyan A.S., Galeeva A.K., Sechenovskiy vestnik, 2015, № 3 (21), pp. 18–22.
19. Yanus G.A., Laidus T.A., Zagorodnev K.A., Martianov A.S., Sokolova T.N., Aleksakhina S.N., Kuligina E.Sh., Imyanitov E.N., Questions of oncology, 2021, Vol. 67, № 1, pp. 29–34.
 20. Sanmamed M.F., Fernandez-Landazuri S., Rodriguez C., Zárate Ruth, María D. Lozano, Leyre Zubiri, José Luis Perez-Gracia, Salvador Martín-Algarra, Alvaro González, Clin. Chem., 2015, Vol. 61, pp. 297–304.
 21. Toropova N.E., Zakamova E. V., Teterina Yu. Yu., Kozlov S.V., Timofeyeva N.V., Moroshkina G.P., Neteleva S.G., Lipatova E.N., Trukhova L.V., Frolova E.V., Proceedings of the Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, 2015, T. 17, № 2-3, pp. 690–696.
 22. Telysheva E.N., Novitskaya N.N., Snigireva G.P., Solodkiy V.A., Bulletin of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology, 2017, Vol. 17, № 4. Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=35121866> (accessed 13.05.2021).
 23. Zhang L., Hong, H., Pharmaceutics, 2015, Vol. 7, pp. 542–553.
 24. Iaiá Martínez-Iglesias, Vinogran Naidoo, Juan Carlos Carril, Iván Carrera, Lola Corzo, Susana Rodriguez, Ramón Alejo, Natalia Cacabelos, Ramón Cacabelos, Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine, 2020, Vol. 17, p. 159.
 25. Paltsev M.A., Zuyev V.A., Kozhevnikova E.O., Linkova N.S., Kvetnaya T.V., Polyakova V.O., Kvetnoy I.M., Achievements of gerontology, 2017, Vol. 30, № 6, pp. 809–817.
 26. Ardashirova N.S., Fedotova E.Yu., Illarioshkin S.N., Neurochemistry, 2020, Vol. 2, pp. 99–105.
 27. Celeste M. Karch, Carlos Cruchaga, Alison M. Goate, Neuron. 2014. Vol. 83, № 1. – P. 11–26.
 28. Aliseichik M.P., Andreeva T.V., Rogaev E.I., Biochemistry, 2018, Vol. 83, № 9, pp. 1385–1398.
 29. Gialluisi A., Reccia M. G., Tirozzi A. Nutile T., Lombardi A., De Sanctis C., Varanese S., Pietracupa S., Modugno N., Simeone A., Ciullo M., Esposito T., Frontiers in Neurology. 2020. Vol. 10. pp. 1-10. DOI: 10.3389. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/338503912> (accessed 13.05.2021).
 30. Glushchenko V.A., Irklienko E.K., Medicine and healthcare organization, 2019, Vol. 4, № 1, pp. 56–63.
 31. Vsemirnaya organizatsiya zdravookhraneniya. Serdechno-sosudistyye zabolovaniya. Available at: https://www.who.int/cardiovascular_diseases/about_cvd/ru/ (accessed 13.05.2021).
 32. Emma Forton Magavern, Juan Carlos Kaski, Richard M. Turner, Heinz Drexel, Azara Janmohamed, Andrew Scourfield, Daniel Burrage, Christopher N Floyd, Elizabeth Adeyeye, Juan Tamargo, Basil S. Lewis, Keld Per Kjeldsen, Alexander Niessner, Sven Wassmann, Patrick Sulzgruber, Pascal Borry, Stefan Agewall, Anne Grete Semb, Gianluigi Savarese, Munir Pirmohamed, Mark J. Caulfield, European Heart Journal – Cardiovascular Pharmacotherapy, 2021. DOI:10.1093/ehjcvp/pvab018. Available at: <https://academic.oup.com/ehjcvp/advance-article/doi/10.1093/ehjcvp/pvab018/6151754> (accessed 13.05.2021).
 33. Tipteva T.A., Chumakova O.S., Zateishchikov D.A., Russian Journal of Cardiology, 2015, Vol. 20, № 10, pp. 99–110.
 34. Kostyunin A.E., Siberian Medical Journal, 2019, Vol. 34, № 3, pp. 66–72.
 35. Vaikhanskaya T.G., Sivitskaya L.N., Levanskii O.D., Kurushko T.V., Rusak T.V., Danilenko N.G., Davydenko O.G., Cardiology in Belarus, 2019, Vol. 11, № 4, pp. 590–602.
 36. Vaikhanskaya T.G., Sivitskaya L.N., Danilenko N.G., Kurushko T.V., Davydenko O.G., Cardiology in Belarus, 2015, № 4 (41), pp. 46–62.
 37. Tsyplenkova V., Suslov V., Oettinger A., Norwegian Journal of Development of the International Science, 2018, № 16-1, pp. 40–44. Available at: <http://www.nor-ijournal.com/ru/arhiv/> (accessed 13.05.2021).
 38. Frolova Yu. V., Russian Journal of Cardiology, 2014, Vol. 19, № 5, pp. 23–28.
 39. Sazonova Yu.S., Andreev D.A., Syrkin A.L., Serova M.V., Samoylenko I.V., Cardiology and cardiovascular surgery, 2019, Vol. 12, № 5, pp. 441–449.
 40. Sulimov V., Doctor, 2005, № 2, pp. 7–12.
 41. Bokeriya L. A., Bokeriya O. L., Glukhova E. Z., Filatov A.G., Serguladze S.Yu., Melikulov A.Kh., Tarashvili E.G., Fibrillyatsiya predserdii. Klinicheskie rekomendatsii, Moscow, 2017, pp. 31–33.
 42. Tardif J.-C., Dubé M.-P., Pfeffer M.A., Waters D. David, Koenig Wolfgang, Maggioni Aldo P., McMurray John J.V., Mooser Vincent, Heinonen Therese, Guertin Marie-Claude, White Harvey D., Black Donald, Am. Heart J. 2020, Vol. 222, pp. 157–165.