

Молекулярно-генетическая диагностика как инструмент персонализированной медицины. Возможности применения в многопрофильном стационаре

© Наталья Александровна Бодунова¹, Вера Васильевна Полякова¹, Татьяна Ивановна Янова¹, Айрат Ильдарович Билялов^{1, 2}, Екатерина Викторовна Долгова¹, Нина Александровна Фадеева¹, Комрон Шухрат угли Махмудов², Анжелика Сергеевна Чегодарь¹, Анастасия Михайловна Данишевич¹, Светлана Владимировна Быкова¹, Мария Михайловна Литвинова^{1, 3}, Игорь Евгеньевич Хатьков¹

¹ Московский клинический научный центр имени А.С. Логинова. 111123, г. Москва, ул. Новогиреевская, д. 1/1, Российская Федерация

² Казанский федеральный университет. 420008, г. Казань, ул. Кремлевская, д. 18, Республика Татарстан, Российская Федерация

³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). 119435, г. Москва, Большая Пироговская ул., д. 2/4, Российская Федерация

Контактная информация: Вера Васильевна Полякова — младший научный сотрудник, врач-гастроэнтеролог. E-mail: v.polyakova@mknc.ru ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1782-2118> SPIN: 5817-8495

Для цитирования: Бодунова Н.А., Полякова В.В., Янова Т.И., Билялов А.И., Долгова Е.В., Фадеева Н.А., Махмудов К.Ш., Чегодарь А.С., Данишевич А.М., Быкова С.В., Литвинова М.М., Хатьков И.Е. Молекулярно-генетическая диагностика как инструмент персонализированной медицины. Возможности применения в многопрофильном стационаре. Медицина и организация здравоохранения. 2025;10(1):126–135. DOI: <https://doi.org/10.56871/MHCO.2025.27.84.012>

Поступила: 10.01.2025

Одобрена: 28.02.2025

Принята к печати: 28.03.2025

РЕЗЮМЕ. Введение. В настоящее время стратегия персонализированной медицины (ПМ) расширяется во многих областях, выводя тем самым медицинскую практику на новый уровень. В обзоре представлено влияние данного подхода на клиническую практику, обсуждаются основные области, представляющие интерес, имеющиеся результаты и будущие перспективы. **Цель настоящего обзора** — обобщить имеющиеся данные о реализации технологий персонализированной медицины в практическом здравоохранении. **Методы.** Проведен поиск литературы в базах данных PubMed, Web of Science, UpToDate, генетических базах данных с использованием ключевых слов «персонализированная медицина», «молекулярно-генетическое тестирование», «ДНК». Использовались данные 39 статей и экспертное мнение специалистов многопрофильного стационара. **Результаты.** В статье рассмотрены области практического применения персонализированного подхода, приведены примеры основных лабораторных методов, возможности фармакогенетических исследований. Продемонстрирована значимость применения индивидуального подхода в диагностике, лечении, наблюдении, в том числе с использованием современных технологий, традиционного опыта, основанные на опыте работы с пациентами в рамках многопрофильного специализированного стационара. **Выводы.** Персонализация позволяет не только улучшить качество оказания медицинской помощи путем профилактики и ранней диагностики заболеваний, но и повысить эффективность медикаментозной терапии и существенно сократить материальные затраты на лечение. Необходимо подчеркнуть важность и необходимость взаимопонимания и конструктивного диалога между врачом и пациентом, ведь объект применения данного подхода не заболевание, а пациент. Персонализированный подход к лечению пациентов в настоящее время является одной из самых перспективных тенденций медицины и требует не только привлечения научных ресурсов, но и организационных усилий, поскольку является новой доктриной современного здравоохранения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: персонализированная медицина, молекулярно-генетическое тестирование, ДНК

Personalized medicine in a multidisciplinary specialized hospital. Implementation in clinical practice

© Natalia A. Bodunova¹, Vera V. Polyakova¹, Tatiana I. Yanova¹,
Airat I. Bilyalov^{1, 2}, Ekaterina V. Dolgova¹, Nina A. Fadeeva¹,
Komron Sh. Makhmudov², Anzhelika S. Chegodar¹,
Anastasiia M. Danishevich¹, Svetlana V. Bikova¹,
Maria M. Litvinova^{1, 3}, Igor. E. Khatkov¹

¹ Loginov Moscow Clinical Scientific Center. 1/1 Novogireevskaya str., Moscow 11123 Russian Federation

² Kazan Federal University. 18 Kremlyovskaya str., Kazan Republic of Tatarstan 420008 Russian Federation

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). 2/4 Bolshaya Pirogovskaya str., Moscow 119435 Russian Federation

Contact information: Vera V. Polyakova — Junior researcher, gastroenterologist. E-mail: v.polyakova@mknc.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1782-2118> SPIN: 5817-8495

For citation: Bodunova NA, Polyakova VV, Yanova TI, Bilyalov AI, Dolgova EV, Fadeeva NA, Makhmudov KSh, Chegodar AS, Danishevich AM, Bikova SV, Litvinova MM, Khatkov IE. Personalized medicine in a multidisciplinary specialized hospital. Implementation in clinical practice. *Medicine and Health Care Organization*. 2025;10(1):126–135. (In Russian).
DOI: <https://doi.org/10.56871/MHCO.2025.27.84.012>

Received: 10.01.2025

Revised: 28.02.2025

Accepted: 28.03.2025

ABSTRACT. Introduction. The strategy of personalized medicine is currently expanding in various fields, transforming medical practice on a new level. This review aims to examine the impact of personalized medicine on clinical practice by discussing key areas of interest, presenting current findings, and exploring future prospects. **This review aims** to summarize the existing data on the implementation of personalized medicine approaches in healthcare practice. **Materials and methods.** A literature search was conducted using PubMed, Web of Science, UpToDate, and relevant genetic databases with the specified keywords “personalized medicine”, “molecular genetic testing”, “DNA”. Additionally, expert opinions from a multidisciplinary team of healthcare professionals were consulted. The data from 39 relevant articles was analyzed. **Results.** The article discusses the practical applications of personalized approach and provides examples of laboratory methods and the potential for pharmacogenetic research. It emphasizes the significance of adopting an individualized approach to diagnosis, treatment, and monitoring, including the utilization of modern technologies and traditional methods, drawing on experience gained through work with patients in a specialized multidisciplinary hospital. **Conclusion.** Personification allows the improvement of medical care by preventing and early diagnosis of diseases, and it also increases the effectiveness of medicine therapy and significantly reduces the material costs of treatment. It is essential to emphasize the significance and necessity of a mutual understanding and constructive dialogue between doctors and patients, as the focus of this approach should be on the patient rather than the disease. The personalized approach to patient care is now a promising trend in medicine that requires not only scientific resources but also organizational efforts, as it represents a new paradigm in modern healthcare.

KEYWORDS: personalized medicine, molecular genetic testing, DNA

ВВЕДЕНИЕ

Персонализированная медицина (ПМ) представляет собой особый научно обоснованный подход в медицинской практике, основанный на индивидуальном отношении к пациенту с учетом его уникальных клинических и генетических характеристик, благодаря чему достигаются оптимальные результаты лечения и осуществляется предупреждение развития заболеваний и их осложнений [1]. В литературе можно встретить различное описание ПМ. Так, European Parliamentary Research Service (Европейская парламентская исследовательская служба) определяет ПМ как использование генетических и молекулярных основ физиологических и патологических состояний для прогнозирования, профилактики, диагностики заболеваний и определения правильной лечебной тактики [2]. Национальный институт онкологии США подчеркнул три основные цели персонализированной медицины — предотвращать, диагностировать и лечить заболевания, используя конкретную информацию о генах, белках и окружающей среде каждого пациента [3]. В контексте ПМ часто упоминается Концепция 4Р-медицины — концепция, в основе которой лежат четыре понятия, каждое из которых начинается на латинскую букву «Р» (рис. 1). Эти четыре понятия составляют фундамент данной концепции. Prediction — прогнозирование; prevention — превенция, предупреждение или профилактика; personalization — персонализация; participation — совместное участие [4]. То есть концепция 4Р-медицины заключается в том, что данный подход прогнозирует и предотвращает возникновение болезни, при этом пациент является равноправным партнером врача и должен быть вовлечен в процесс лечения и принятия решений. Современные возможности ПМ способствуют переходу системы здравоохранения, основанной на лечении заболеваний, к системе «превентивного здравоохранения». На основе многочисленных работ и научных данных в РФ изданы регламентирующие документы, обеспечивающие новые возможности внедрения методов диагностики и лечения: Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины» [5], а также Указ Президента Российской Федерации от 6 июня 2019 г. № 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года» [6]. Несомненно, концепция ПМ требует эффективного внедрения передовых



Рис. 1. Концепция 4Р-медицины

Fig. 1. 4P-medicine concept

достижений в области геномики, инновационной биоинформатики, современной диагностики и междисциплинарного подхода к больному для достижения оптимального эффекта терапии и предотвращения заболеваний [7].

ОСНОВНЫЕ ЛАБОРАТОРНЫЕ МЕТОДЫ В ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЕ

Бурное развитие технологий и разработок в области молекулярной диагностики и геномного анализа расширило возможности понимания молекулярного патогенеза заболеваний и интерпретации находок при секвенировании генома. Применение новых технологий в области молекулярной медицины лежит в основе индивидуального подхода на всех этапах оказания медицинской помощи. Возможность выявления индивидуальной предрасположенности к определенным заболеваниям и потенциальный ответ на терапию являются необходимыми шагами для правильной реализации наилучшей стратегии профилактики и лечения заболеваний [8, 9]. Основным лабораторным инструментом ПМ является молекулярно-генетическое тестирование. Методы ДНК-диагностики могут включать как исследование распространенных точечных мутаций для определенного гена, так и секвенирование всего генома. Для большинства молекулярных нарушений разработаны тест-системы на основе полимеразной цепной реакции (ПЦР). Но также разработаны методы комплексного ге-

номного профилирования, которые позволяют оценить нарушения в сотнях таргетных генов. Такие тесты ограниченно применяются в клинической практике из-за высокой стоимости и сложности методики анализа, однако имеют высокий потенциал для выявления неспецифических мишеней и назначения терапии «off-label» [10]. При поиске изменения числа копий генов или транслокаций применяют методы гибридизации *in situ*, метилспецифичной ПЦР для оценки метилирования генов и др. [11]. Перспективной областью ПМ является и изучение эпигенетических модификаций генома, что позволяет выявить потенциально модифицируемые факторы, влияющие на риск развития заболеваний [12].

Другой отдельной областью применения персонализированной медицины в современной медицинской практике являются клеточные технологии, которые уже сейчас активно используются в области регенеративной медицины и терапии гематологических заболеваний [13].

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ЛЕЧЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

За последние 30 лет методы диагностики и лечения злокачественных новообразований (ЗНО) значительно продвинулись вперед. Однако добиться полного излечения онкологического больного — очень трудная задача. Как известно, ЗНО являются клинически и генетически гетерогенными заболеваниями, которые способны адаптироваться к условиям внутреннего и внешнего воздействия [14]. По этой причине поиск и внедрение новых подходов к диагностике и лечению данной группы заболеваний является актуальной задачей [15].

Диагностические маркеры имеют вспомогательное значение для постановки клинического диагноза (например, наличие химерного гена *BCR/ABL* как маркера хронического миелолейкоза); предиктивные маркеры обозначают эффективность ответа на специфическое лекарственное лечение, в том числе таргетную или иммунотерапию; прогностические маркеры определяют исход для пациента в случае отсутствия лечения [16]. В частности, при развитии у пациентки рака молочной железы (РМЖ) и наличии среди ее родственников 1-й и 2-й степени родства других больных с РМЖ или раком яичников, вначале пациентке следует провести поиск наиболее частых патогенных вариантов генов *BRCA1* и *BRCA2*, а не начинать поиск генетической причины онкологического заболе-

вания с высокотратного анализа в виде секвенирования экзома или генома [17].

Выбор объема ДНК-тестирования и биоматериала обычно основан на стоящей перед врачом клинической задаче. Известно, что до 10% всех форм ЗНО являются наследственно-обусловленными и развиваются в результате герминальных мутаций в онкогенах и генах-супрессорах опухолевого роста. В таких случаях они называются наследственными опухолевыми синдромами (НОС). Остальные ЗНО возникают спорадически в связи с накоплением молекулярных нарушений в структуре генетического кода соматической клетки в течение жизни индивида [18]. Таким образом, методы молекулярной диагностики сосредоточены на исследовании герминальных и соматических aberrаций. ДНК-диагностика герминальных мутаций позволяет выявить группу пациентов высокого наследственно-обусловленного риска развития ЗНО в составе НОС [19]. На данный момент описано более 150 НОС с различным уровнем риска развития ЗНО, спектр опухолей и их локализация также крайне разнообразны. Пациенты с установленным НОС требуют индивидуализированной тактики динамического обследования с применением дополнительных методов обследования для выявления злокачественных опухолей. При некоторых синдромах, например таких как аденоматозный полипозный синдром, единственный способ избежать развития рака — это хирургическое вмешательство [20]. Кроме того, с учетом генотипа пациента тактика хирургического и лекарственного лечения может также значительно отличаться.

В настоящее время основной тренд в лечении ЗНО направлен на переход от опухоли-ассоциированной терапии, при которой учитывают гистологический тип рака, к агностической терапии, назначаемой с учетом молекулярных характеристик опухоли.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ВЕДЕНИИ ПАЦИЕНТОВ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Во многих исследованиях сообщалось, что вариабельность клинических сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) зависит от наследственных факторов и факторов риска [21].

Примерами являются семейная предрасположенность к инфаркту миокарда, фибрилляции предсердий и сердечная недостаточность. Американская кардиологическая ассоциация провела обзор генетических аспектов патогенеза

трех категорий сердечно-сосудистых состояний: атеросклероз и инфаркт миокарда, повышенный уровень холестерина и другие нарушения липидного обмена, а также артериальное давление и гипертензия. Установлено, что с повышенной вероятностью развития ишемической болезни сердца ассоциировано множество полиморфизмов в различных генах. С 2012 г. по настоящее время генетические исследования представлены в рекомендациях Европейского общества кардиологов по лечению и диагностике ССЗ [22].

Наследственные кардиомиопатии (КМП) представляют собой фенотипически и генетически гетерогенную группу заболеваний, приводящих к сердечной недостаточности, с высокой вероятностью внезапной сердечной смерти. Для них разработаны генетические панели, но для половины из выявленных в настоящее время генетических маркеров, ассоциированных с КМП, нет достаточных доказательств, чтобы считать их в полной мере связанными с этиологией заболевания [23].

В настоящий момент доказательная база разработана для следующих клинических задач: постановка или подтверждение точного диагноза наследственных ССЗ. Внедряется все больше фармакогенетических тестов для прогнозирования реакции пациентов, страдающих ССЗ, на широко используемые лекарственные препараты и подбор режима дозирования лекарственных средств [22].

Большим ограничением использования ПМ в этой области является то, что, несмотря на проведенные многочисленные исследования, литературные данные в некоторых случаях противоречивы и неубедительны. Это может быть связано с проведением исследований ненадлежащего качества, изучением различных фенотипов лекарственного ответа или популяций пациентов, тонкостью функциональных эффектов полиморфизмов и т.д. [24]. Применение геномных технологий, а также других передовых комплексных методов идентификации молекулярных основ патогенеза заболеваний в конечном итоге позволит приблизиться к пониманию процесса развития ССЗ на гораздо более детальном уровне, чем это было возможно до сих пор.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД В ДИАГНОСТИКЕ ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Молекулярно-генетическая диагностика активно внедряется в практику гастроэнтероло-

га [25]. Для более точного определения прогноза и течения аутоиммунных заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), например таких как аутоиммунный гастрит (АИГ), гепатит, ахалазия кардии, активно изучаются варианты в генах системы главного комплекса гистосовместимости HLA. Установление характерных для РФ маркеров аутоиммунных заболеваний (АИЗ) поможет разрабатывать новые терапевтические подходы.

Аутоиммунный гастрит — иммуноопосредованное заболевание. В связи с тем, что этиология АИГ до сих пор остается неясной, актуально применение расширенных генетических тестов для изучения патогенеза. На сегодняшний день не описано генетических маркеров, ассоциированных исключительно с АИГ, что затрудняет диагностику молекулярно-генетическими методами. Проведение генетических исследований, таких как анализ полиморфизмов в генах *IL-1*, *IL-10*, *IFN γ* , *TNFA* или *HLA*, а также расширенное полноэкзомное или полногеномное секвенирование, позволило выявить некоторые генетические маркеры предрасположенности к АИГ в различных популяциях мира. Например, в исследовании Genetic determinants of autoimmune gastritis [26] определили, что аллели *HLA* DRB1 *04 и *HLA* DQB1 *03 могут являться факторами риска развития АИГ в финской популяции. Пациенты с АИГ подвержены высокому риску развития ЗНО и нейроэндокринных опухолей [27]. Риск возникновения ЗНО у этой когорты пациентов возрастает в 7 раз [28]. Использование генетического тестирования позволяет определить эти риски не только для пациентов, но и для их родственников, что может послужить основой профилактики осложнений АИЗ и ЗНО желудка.

Одну из ключевых ролей в возникновении хронического воспаления играет потеря иммунологической толерантности к комменсальной микрофлоре кишечника под влиянием факторов внешней среды у генетически предрасположенных лиц [29]. К основным генетическим факторам, ассоциированным с риском возникновения воспалительных заболеваний кишечника (ВЗК), относятся *IL23R*, *NOD2*, *PTPN22* и *HLA*. ВЗК, к которым принадлежат язвенный колит (ЯК) и болезнь Крона (БК), характеризуются неизвестной этиологией, непредсказуемым течением и отсутствием совершенных методов их лечения. Одним из многообещающих подходов в диагностике и оценке прогноза ВЗК является сравнение генетических маркеров, связанных с различными проявлениями течения заболевания [30]. По данным литературы известно, что

полиморфизм *rs10761659* может быть защитным фактором как для ЯК, так и для БК у европеоидов, в то время как вариант *rs10995271* может быть фактором риска для ЯК, но не БК у европеоидов. При этом некоторые полиморфизмы в генах *NOD2* и *PTPN22* являются факторами риска развития БК, однако имеют протективный эффект в развитии ЯК. Эти варианты имеют низкую или среднюю пенетрантность, что подчеркивает сложность и полигенный характер указанных заболеваний [31].

Имеются данные, свидетельствующие о регуляции экспрессии микро-РНК путем эпигенетических механизмов, таких как метилирование ДНК, модификации гистонов и микро-РНК [32].

В литературе представлены сведения о влиянии эпигенетических модификаций ДНК на патогенез ВЗК. Наиболее изученной из эпигенетических модификаций является метилирование ДНК. Технологии на основе ДНК-метилирования помогут выявить уникальные маркеры у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), что может быть полезным в рамках определения предикторов терапевтического ответа. В нескольких исследованиях было показано отличие экспрессии микро-РНК в образцах тканей и крови у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми людьми, что свидетельствует о том, что микро-РНК можно рассматривать как новые биомаркеры этих заболеваний [33].

Помимо приведенных форм полигенных заболеваний ЖКТ в рамках ПМ важно определять и точную молекулярную причину моногенных патологий. В клинической практике активно применяются генетические анализы с целью установления диагноза наследственного гемохроматоза, болезни Вильсона–Коновалова, хронического панкреатита и др. [34, 35]. Современная генетическая диагностика этих заболеваний позволяет определить прогноз, подобрать эффективное лечение и провести профилактические меры в отношении риска развития осложнений у таких больных.

В настоящее время активно развивается фармакогенетика в гастроэнтерологии. В протоколах некоторых клинических рекомендаций утверждается, что диагностика и выбор лечения базируются на основании генетической информации. Согласно обновленным рекомендациям Маастрихт VI [36], всем пациентам целесообразно определение чувствительности к антибиотикам с целью их рационального использования. Молекулярно-генетические тестирования резистентности *H. pylori* представляются

весьма перспективными. Метод обладает высокой чувствительностью и специфичностью, не требует больших временных затрат и может применяться рутинно. Это дает возможность оценить распространенность резистентности к антибиотикам у ранее не получавших лечение пациентов и влияние любой устойчивости на эффективность современных методов эрадикации. Замена в кодоне 91 гена *gyrA* увеличивает риск резистентности к левофлоксацину в 125 427 раз по сравнению с диким типом, замена в кодоне 87 гена *gyrA* — в 70 156 раз [37].

Микробиом кишечника играет ключевую роль в патогенезе некоторых заболеваний, в регуляции иммунной, эндокринной и нервной системы, защите от патогенных микроорганизмов. Появляется все больше доказательств вовлеченности микробиоты кишечника в патогенез многих других заболеваний, например сахарного диабета 1-го типа, ВЗК, аутоиммунных патологий. Исследование микробиома человека, а также полногеномные исследования способствуют достижению новых успехов в диагностике, лечении и профилактике заболеваний человека. Цель анализа микробиома — изучить все бактерии в кале с использованием секвенирования нового поколения путем определения бактериального гена *16S* РНК. При использовании данных секвенирования возникает возможность классифицировать бактерии кишечника и сделать выводы о здоровье организма. Зачастую полученные результаты могут выявить корреляцию между клиническими данными и микробиотой. Без сомнения, в скором времени станет доступно больше информации о роли интестинального микробиома в диагностике заболеваний и подборе терапии.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА КАК ИНСТРУМЕНТ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ

Одним из направлений ПМ является фармакогенетика, цель которой состоит в возможности адаптировать выбор лекарственных средств (ЛС) и их дозировку на основании генетических особенностей пациента. В настоящее время известен ряд генетических маркеров — полиморфные варианты генов биотрансформации ЛС, гены белков-транспортёров, а также гены молекул-мишеней ЛС. Цитохромы CYP2C9 и CYP2C19 участвуют в метаболизме многих ЛС [38]. Существует несколько аллельных вариантов генов, кодирующих эти ферменты. К широко применяемой группе лекарственных

препаратов относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), однако существенной проблемой при их приеме являются нежелательные лекарственные реакции со стороны ЖКТ. Формирование риска развития нежелательных лекарственных реакций может быть обусловлено генетическими факторами, в частности полиморфизмом гена *CYP2C9*. Для профилактики нежелательных побочных реакций со стороны ЖКТ широко применяются ингибиторы протонной помпы (ИПП): омепразол, лансопризол, рабепразол. Эффективность применения этих ИПП зависит от полиморфизма гена *CYP2C19* [39]. В настоящее время предпринимаются многочисленные скоординированные международные усилия, направленные на преодоление существующих барьеров на пути внедрения методов фармакогенетики в клиническую практику.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированная медицина — это современный подход к ведению пациента, основанный на понимании значимости индивидуального подхода в лечении, который заключается в объединении современных технологий, традиционного опыта и изучения индивидуальных особенностей больного. Персонализация позволяет не только улучшить качество оказания медицинской помощи путем профилактики и ранней диагностики заболеваний, но и повысить эффективность медикаментозной терапии и существенно сократить материальные затраты на лечение.

Уже сейчас некоторые области медицины невозможно представить без тех или иных методов персонализированного подхода: онкология, терапия, кардиология, планирование семьи, особенно в концепции многопрофильного специализированного стационара. В то же время результаты многочисленных международных научных исследований позволяют более масштабно использовать данные подходы во врачебной практике. Следует подчеркнуть важность и необходимость взаимопонимания и конструктивного диалога между врачом и пациентом, ведь объект применения данного подхода не заболевание, а пациент. Участие пациента может быть обеспечено через реализацию положений информированного согласия с тщательным разъяснением лечащим врачом необходимости расширения проводимого обследования. Персонализированный подход к лечению пациентов в настоящее время является одной из самых перспективных тенденций

медицины и требует не только привлечения научных ресурсов, но и организационных усилий, поскольку является новой доктриной современного здравоохранения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published was agreed to be accountable for all aspects of the study.

Competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Funding source. This study was not supported by any external sources of funding.

ЛИТЕРАТУРА

1. Goetz L.H., Schork N.J. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril*. 2018;109(6):952–963. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.006.
2. Scholz N. Personalised medicine: The right treatment for the right person at the right time. Briefing Oct 2015 European Parliamentary Research Service. Available at: [http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2015/569009/EPRS_BRI\(2015\)569009_EN.pdf](http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2015/569009/EPRS_BRI(2015)569009_EN.pdf) (accessed: 23.07.2016).
3. National Cancer Institute. Definition of personalized medicine. Available at: <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms> (in USA) Cdrd=561717 (accessed: 23.07.2024).
4. Hood L., Friend S.H. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol*. 2011;8(3):184–187. DOI: 10.1038/nrclinonc.2010.227.
5. Савельева М.И. Персонализированная медицина с точки зрения медицинской этики. *Медицинская этика*. 2022;2:4–11. DOI: 10.24075/medet.2022.047.

6. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24 апреля 2018 г. № 186 «Об утверждении Концепции предиктивной, превентивной и персонализированной медицины». Доступен по: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71847662/> (дата обращения: 23.07.2024).
7. Мокрышева Н.Г., Мельниченко Г.А. Персонализированная медицина — этапы формирования концепции и пути практической ее реализации. Российский журнал персонализированной медицины. 2021;1(1):43–58. EDN: FMLQUG.
8. Conti R., Veenstra D.L., Armstrong K., Lesko L.J., Grosse S.D. Personalized medicine and genomics: challenges and opportunities in assessing effectiveness, cost-effectiveness, and future research priorities. *Med Decis Making*. 2010;30(3):328–340. DOI: 10.1177/0272989X09347014.
9. Tremblay J., Hamet P. Role of genomics on the path to personalized medicine. *Metabolism*. 2013;62(Suppl 1):S2–S5. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.08.023.
10. Özdoğan M., Papadopoulou E., Tsoulos N. et al. Comprehensive tumor molecular profile analysis in clinical practice. *BMC Medical Genomics*. 2021;14(1):1–21. DOI: 10.1186/s12920-021-00952-9.
11. Sartore-Bianchi A., Pietrantonio F., Amatu A. et al. Digital PCR assessment of MGMT promoter methylation coupled with reduced protein expression optimises prediction of response to alkylating agents in metastatic colorectal cancer patients. *European Journal of Cancer*. 2017;71:43–50. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.10.032.
12. Peixoto P., Cartron P.F., Serandour A.A., Hervouet E. From 1957 to Nowadays: A Brief History of Epigenetics. *Int J Mol Sci*. 2020;21(20):7571. DOI: 10.3390/ijms21207571.
13. Matai I., Kaur G., Seyedsalehi A., McClinton A., Laurencin C.T. Progress in 3D bioprinting technology for tissue/organ regenerative engineering. *Biomaterials*. 2020;226:119536. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.119536.
14. De Vita T., Hellman S., Rosenberg T. *Cancer. Principles & Practice of Oncology*. 11th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
15. Canzonieri R., Lacunza E., Abba M.C. Genomics and bioinformatics as pillars of precision medicine in oncology. *Medicina (B Aires)*. 2019;79:587–592.
16. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89–95. DOI: 10.1067/mcp.2001.113989.
17. Данишевич А.М., Жукова Л.Г., Воронцова М.В., Лисица Т.С., Литвинова М.М., Бодунова Н.А., Хатьков И.Е. Персонализированное ведение больных BRCA1/2-ассоциированным раком молочной железы: от диагностики к лечению. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2022;17(3):328–335. DOI: 10.14300/mnnc.2022.17081.
18. Garber J.E., Offit K. Hereditary Cancer Predisposition Syndromes. *J Clin Oncol*. 2005;23:276–292. DOI: 10.1200/JCO.2005.10.042.
19. Garutti M., Foffano L., Mazzeo R. et al. Hereditary Cancer Syndromes: A Comprehensive Review with a Visual Tool. *Genes*. 2023;14(5):1025. DOI: 10.3390/genes14051025.
20. Шелыгин Ю.А., Имянитов Е.Н., Куцев С.И., Ачкасов С.И., Васильев С.В., Фролов С.А., Кашников В.Н., Кузьминов А.М., Рыбаков Е.Г., Стрельников В.В., Вышегородцев Д.В., Цуканов А.С., Москалев А.И., Пикунов Д.Ю. Клинические рекомендации: Аденоматозный полипозный синдром. Доступен по: https://akr-online.ru/upload/iblock/2ec/%D0%9A%D0%A0_%D0%90%D0%9F%D0%A1.pdf (дата обращения: 23.07.2024).
21. Lynch A.I., Boerwinkle E., Davis B.R. et al. Pharmacogenetic association of the NPPA T2238C genetic variant with cardiovascular disease outcomes in patients with hypertension. *JAMA*. 2008;299(3):296–307. DOI: 10.1001/jama.299.3.296.
22. Giudicessi J.R., Kullo I.J., Ackerman M.J. Precision Cardiovascular Medicine: State of Genetic Testing. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(4):642–662. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.01.015.
23. Teekakirikul P., Cox S., Funke B., Rehm H.L. Targeted sequencing using Affymetrix CustomSeq Arrays. *Curr Protoc Hum Genet*. 2011;7(7.18). DOI: 10.1002/0471142905.hg0718s69.
24. Lee M.S., Flammer A.J., Lerman L.O., Lerman A. Personalized medicine in cardiovascular diseases. *Korean Circ J*. 2012;42(9):583–591. DOI: 10.4070/kcj.2012.42.9.583.
25. Braig Z.V. Personalized medicine: From diagnostic to adaptive. *Biomed J*. 2022;45(1):132–142. DOI: 10.1016/j.bj.2019.05.004.
26. Polyakova V.V., Bodunova N.A., Rummyantsev K. et al. Genetic Determinants of Autoimmune Gastritis. *Bio-NanoScience*. 2023;13:322–329. DOI: 10.1007/s12668-023-01068-3.
27. Cassano A., Conidi C., Ruby-Figueroa R., Castro-Muñoz R. Nanofiltration and Tight Ultrafiltration Membranes for the Recovery of Polyphenols from Agro-Food By-Products. *Int J Mol Sci*. 2018;19:351. DOI: 10.3390/ijms19020351. (In USA).
28. Nehme F., Rowe K., Palko W. et al. Autoimmune metaplastic atrophic gastritis and association with neuroendocrine tumors of the stomach. *Clin J Gastroenterol*. 2020;13(3):299–307. DOI: 10.1007/s12328-019-01074-7.
29. Mentella M.C., Scalfarri F., Pizzoferrato M. et al. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: A Review. *Nutrients*. 2020;12(4):944. DOI: 10.3390/nu12040944.
30. Zheng H.B., de la Morena M.T., Suskind D.L. The Growing Need to Understand Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol*. 2021;26(12):675186. DOI: 10.3389/fimmu.2021.675186.

31. Fadeeva N., Khatkov I.E., Bodunova N.A. et al. Personalized Medicine for IBD Patients. *BioNanoSci.* 2023;13:30–337.
32. Graham D.B., Xavier R.J. Pathway paradigms revealed from the genetics of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2020;578(7796):527–539. DOI: 10.1038/s41586-020-2025-2.
33. Mansour H.H., Seddek S.S., Meguid M.E. et al. Very-early-onset inflammatory bowel disease versus late-onset inflammatory bowel disease in relation to clinical phenotype: a cross-sectional study. *Indian J Gastroenterol.* 2023;42(2):185–191. DOI: 10.1007/s12664-022-01318-4.
34. Shribman S., Poujois A., Bandmann O. et al. Wilson's disease: update on pathogenesis, biomarkers and treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(10):1053–1061. DOI: 10.1136/jnnp-2021-326123.
35. Litvinova M.M., Khafizov K.F., Speranskaya A.S. et al. Spectrum of PRSS1, SPINK1, CTRC, CFTR, and CPA1 gene variants in chronic pancreatitis patients in Russia. *Sovrem Tekhnologii Med.* 2023;15(2):60-70. DOI: 10.17691/stm2023.15.2.06.
36. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022;71:1724–1762.
37. Medakina I., Tsapkova L.A., Polyakova V.V. et al. *Helicobacter pylori* Antibiotic Resistance: Molecular Basis and Diagnostic Methods. *Int J Mol Sci.* 2023;24:9433. DOI: 10.3390/ijms24119433.
38. Сычев Д.А., Мошетьева Л.К. Проблемы интеграции медицинской науки, образования и практического здравоохранения: фокус на персонализированную медицину. *Фармакогенетика и фармакогеномика.* 2020;1:3–10.
39. Bindu S., Mazumder S., Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: a current perspective. *Biochem pharmacol.* 2020;180:114147. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114147.
5. Savelyeva M.I. Personalized medicine from the point of view of medical ethics. *Medicinskaya etika.* 2022;2: 4–11. (In Russian). DOI: 10.24075/medet.2022.047.
6. Prikaz Ministerstva zdravoohraneniya RF ot 24 aprelya 2018 g. N 186 “Ob utverzhdenii Konceptii prediktivnoy, preventivnoy i personalizirovannoy mediciny”. Available at: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/71847662/> (accessed: 23/07/2024). (In Russian).
7. Mokrysheva N.G., Melnichenko G.A. Personalized medicine — stages of concept formation and ways of its practical implementation. *Russian Journal of Personalized Medicine.* 2021;1(1):43–58. (In Russian). EDN: FMLQUG.
8. Conti R., Veenstra D.L., Armstrong K., Lesko L.J., Grosse S.D. Personalized medicine and genomics: challenges and opportunities in assessing effectiveness, cost-effectiveness, and future research priorities. *Med Decis Making.* 2010;30(3):328–340. DOI: 10.1177/0272989X09347014.
9. Tremblay J., Hamet P. Role of genomics on the path to personalized medicine. *Metabolism.* 2013;62(Suppl 1):S2–S5. DOI: 10.1016/j.metabol.2012.08.023.
10. Özdoğan M., Papadopoulou E., Tsoulos N. et al. Comprehensive tumor molecular profile analysis in clinical practice. *BMC Medical Genomics.* 2021;14(1):1–21. DOI: 10.1186/s12920-021-00952-9.
11. Sartore-Bianchi A., Pietrantonio F., Amatu A. et al. Digital PCR assessment of MGMT promoter methylation coupled with reduced protein expression optimises prediction of response to alkylating agents in metastatic colorectal cancer patients. *European Journal of Cancer.* 2017;71:43–50. DOI: 10.1016/j.ejca.2016.10.032.
12. Peixoto P., Cartron P.F., Serandour A.A., Hervouet E. From 1957 to Nowadays: A Brief History of Epigenetics. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7571. DOI: 10.3390/ijms21207571.
13. Matai I., Kaur G., Seyedsalehi A., McClinton A., Laurencin C.T. Progress in 3D bioprinting technology for tissue/organ regenerative engineering. *Biomaterials.* 2020;226:119536. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2019.119536.
14. De Vita T., Hellman S., Rosenberg T. *Cancer. Principles & Practice of Oncology.* 11th edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
15. Canzoneri R., Lacunza E., Abba M.C. Genomics and bioinformatics as pillars of precision medicine in oncology. *Medicina (B Aires).* 2019;79:587–592.
16. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89–95. DOI: 10.1067/mcp.2001.113989.
17. Danishevich A.M., Zhukova L.G., Vorontsova M.V., Litsitsa T.S., Litvinova M.M., Bodunova N.A., Khatkov I.E. Personalized management of patients with BRCA1/2-associated breast cancer: from diagnosis to treatment. *Medical Bulletin of the North Caucasus.* 2022;17(3):328–335. (In Russian). DOI: 10.14300/mnnc.2022.17081.

REFERENCES

1. Goetz L.H., Schork N.J. Personalized medicine: motivation, challenges, and progress. *Fertil Steril.* 2018;109(6): 952–963. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.05.006.
2. Scholz N. Personalised medicine: The right treatment for the right person at the right time. Briefing Oct 2015 European Parliamentary Research Service. Available at: [http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2015/569009/EPRS_BRI\(2015\)569009_EN.pdf](http://www.europarl.europa.eu/RegData/etudes/BRIE/2015/569009/EPRS_BRI(2015)569009_EN.pdf) (accessed: 23.07.2016).
3. National Cancer Institute. Definition of personalized medicine. Available at: <http://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms> (in USA) Cdrd=561717 (accessed: 23/07/2024).
4. Hood L., Friend S.H. Predictive, personalized, preventive, participatory (P4) cancer medicine. *Nat Rev Clin Oncol.* 2011;8(3):184–187. DOI: 10.1038/nrclinonc.2010.227.

18. Garber J.E.; Offit K. Hereditary Cancer Predisposition Syndromes. *J Clin Oncol.* 2005;23: 276–292. DOI: 10.1200/JCO.2005.10.042.
19. Garutti M., Foffano L., Mazzeo R. et al. Hereditary Cancer Syndromes: A Comprehensive Review with a Visual Tool. *Genes.* 2023;14(5):1025. DOI: 10.3390/genes14051025.
20. Shelygin Yu.A., Imyanitov E.N., Kutsev S.I., Achkasov S.I., Vasiliev S.V., Frolov S.A., Kashnikov V.N., Kuzminov A.M., Rybakov E.G., Strelnikov V.V., Vyshegorodtsev D.V., Tsukan A.S., Pilev A.S.I. D.Y. Clinical recommendations: Adenomatous polyposis syndrome. Available at: https://akr-online.ru/upload/iblock/2ec/%D0%9A%D0%A0_%D0%90%D0%9F%D0%A1.pdf (accessed: 23.07.2024). (In Russian).
21. Lynch A.I., Boerwinkle E., Davis B.R. et al. Pharmacogenetic association of the NPPA T2238C genetic variant with cardiovascular disease outcomes in patients with hypertension. *JAMA.* 2008;299(3):296–307. DOI: 10.1001/jama.299.3.296.
22. Giudicessi J.R., Kullo I.J., Ackerman M.J. Precision Cardiovascular Medicine: State of Genetic Testing. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(4):642–662. DOI: 10.1016/j.mayocp.2017.01.015.
23. Teekakirikul P., Cox S., Funke B., Rehm H.L. Targeted sequencing using Affymetrix CustomSeq Arrays. *Curr Protoc Hum Genet.* 2011;7(7.18). DOI: 10.1002/0471142905.hg0718s69.
24. Lee M.S., Flammer A.J., Lerman L.O., Lerman A. Personalized medicine in cardiovascular diseases. *Korean Circ J.* 2012;42(9):583–591. DOI: 10.4070/kcj.2012.42.9.583.
25. Braig Z.V. Personalized medicine: From diagnostic to adaptive. *Biomed J.* 2022;45(1):132–142. DOI: 10.1016/j.bj.2019.05.004.
26. Polyakova V.V., Bodunova N.A., Rumyantsev K. et al. Genetic Determinants of Autoimmune Gastritis. *Bio-NanoScience.* 2023;13:322–329. DOI: 10.1007/s12668-023-01068-3.
27. Cassano A., Conidi C., Ruby-Figueroa R., Castro-Muñoz R. Nanofiltration and Tight Ultrafiltration Membranes for the Recovery of Polyphenols from Agro-Food By-Products. *Int. J. Mol. Sci.* 2018;19:351. (In USA). DOI: 10.3390/ijms19020351.
28. Nehme F., Rowe K., Palko W. et al. Autoimmune metaplastic atrophic gastritis and association with neuroendocrine tumors of the stomach. *Clin J Gastroenterol.* 2020;13(3):299–307. DOI: 10.1007/s12328-019-01074-7.
29. Mentella M.C., Scaldaferri F., Pizzoferrato M. et al. Nutrition, IBD and Gut Microbiota: a Review. *Nutrients.* 2020;12(4):944. DOI: 10.3390/nu12040944.
30. Zheng H.B., de la Morena M.T., Suskind D.L. The Growing Need to Understand Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease. *Front Immunol.* 2021;26(12):675186. DOI: 10.3389/fimmu.2021.675186.
31. Fadeeva N., Khatkov I.E., Bodunova N.A. et al. Personalized Medicine for IBD Patients. *BioNanoSci.* 2023;13:30–337.
32. Graham D.B., Xavier R.J. Pathway paradigms revealed from the genetics of inflammatory bowel disease. *Nature.* 2020;578(7796):527–539. DOI: 10.1038/s41586-020-2025-2.
33. Mansour H.H., Seddek S.S., Meguid M.E. et al. Very-early-onset inflammatory bowel disease versus late-onset inflammatory bowel disease in relation to clinical phenotype: A cross-sectional study. *Indian J Gastroenterol.* 2023;42(2):185–191. DOI: 10.1007/s12664-022-01318-4.
34. Shribman S., Poujois A., Bandmann O. et al. Wilson's disease: update on pathogenesis, biomarkers and treatments. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(10):1053–1061. DOI: 10.1136/jnnp-2021-326123.
35. Litvinova M.M., Khafizov K.F., Speranskaya A.S. et al. Spectrum of PRSS1, SPINK1, CTFR, CFTR, and CPA1 Gene Variants in Chronic Pancreatitis Patients in Russia. *Sovrem Tekhnologii Med.* 2023;15(2):60–70. DOI: 10.17691/stm2023.15.2.06.
36. Malfertheiner P., Megraud F., Rokkas T. et al. Management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht VI/Florence consensus report. *Gut.* 2022;71:1724–1762.
37. Medakina I., Tsapkova L.A., Polyakova V.V. et al. *Helicobacter pylori* Antibiotic Resistance: Molecular Basis and Diagnostic Methods. *Int J Mol Sci.* 2023;24:9433. DOI: 10.3390/ijms24119433.
38. Sychev D.A., Moshetova L.K. Problems of integration of medical science, education and practical healthcare: focus on personalized medicine. *Pharmacogenetics and pharmacogenomics.* 2020;1:3–10. (In Russian).
39. Bindu S., Mazumder S., Bandyopadhyay U. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective. *Biochemical pharmacology.* 2020;180:114147. DOI: 10.1016/j.bcp.2020.114147.