

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА КАК ОСНОВА МЕДИЦИНЫ 5П

С. Н. Щербо , Д. С. Щербо

Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва, Россия

В рамках модернизации системы здравоохранения в настоящее время происходят изменение старых и становление новых направлений современной медицины: персонализированной, предиктивной, превентивной, партисипативной, прецизионной, мобильной и цифровой. Вместе с тем, в научной литературе и медицинском сообществе имеются различные мнения о целях, области применения и задачах указанных направлений здравоохранения и роли в них лабораторной диагностики. Прежде всего это относится к прецизионной медицине, которая воспринимается только как более современное название персонализированной медицины. В обзоре проанализирована и обобщена имеющаяся на сегодняшний день информация и представлены примеры применения подходов медицины 5П в клинической практике.

Ключевые слова: медицина 5П, клиническая лабораторная диагностика, прецизионная медицина, онкология, сахарный диабет

✉ **Для корреспонденции:** Сергей Николаевич Щербо
ул. Островитянова, д. 1, г. Москва, 117997; shcherbos@mail.ru

Статья получена: 30.01.2019 **Статья принята к печати:** 13.02.2019 **Опубликована онлайн:** 14.02.2019

DOI: 10.24075/vrgmu.2018.095

LABORATORY DIAGNOSTICS AS A BASIS FOR 5P MEDICINE

Shcherbo SN , Shcherbo DS

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

As public health systems are being modernized across the world, conventional medicine is undergoing a serious transformation and new medical models are emerging based on personalized, predictive, preventive, participatory, precision, mobile, and digital approaches. So far, there is no consensus in the literature and the medical community about the goals, objectives and applications of these models, particularly precision medicine, which is sometimes perceived as merely a fancier term for personalized medicine. The role of laboratory diagnostics in precision medicine is also a matter of intense debate. This review analyzes the currently available information about precision medicine and gives examples of how 5P approaches can be used in clinical practice.

Keywords: medicine 5P, clinical laboratory diagnostics, precision medicine, cancer, diabetes mellitus

✉ **Correspondence should be addressed:** Sergey N. Shcherbo
Ostrovityanova 1, Moscow, 117997; shcherbos@mail.ru

Received: 30.01.2019 **Accepted:** 13.02.2019 **Published online:** 14.02.2019

DOI: 10.24075/brsmu.2018.095

На пороге начала нового научно-технологического уклада, вступающего в фазу зрелости в 2040-е годы и базирующегося на мощных технологиях, ускоренно происходит эволюция природы и человека, а каждый новый период занимает более короткий промежуток времени, поэтому необходимо понять тенденции и перспективы развития различных видов человеческой деятельности, в частности здравоохранения, и оценить, как будут взаимодействовать существующая и вновь создаваемая «медицина будущего». На основании анализа развития медицины и биологии в последние десятилетия в 2015 г. нами была выдвинута концепция медицины 5П (5ПМ) [1, 2]. Она возникла после появления проекта прецизионной медицины (ПМ), охватывающего различные аспекты здравоохранения нового научно-технологического уклада, достижения геномной и коммуникативной революций, клеточной медицины, омиксных представлений (создание диагностических панелей биомаркеров на разных уровнях биологической организации), а также организационные и социальные сдвиги, происходящие в обществе (философские, этические, экономические). В частности, на смену эры патерналистской медицины приходит медицина взаимодействия пациента и врача (партисипативная медицина). Введение термина «медицина 5П» логично вытекает из развития медико-биологической науки, уроков кризисов и неоправданных надежд, связанных с проведением полногеномного скрининга ассоциаций (GWAS) (проблема исчезающей наследственности). В настоящее время можно наблюдать некоторую путаницу в определениях, тенденциях развития, а главное взаимоотношениях составляющих 5ПМ. С точки зрения организационных и образовательных аспектов необходимо ответить на вопрос: медицина будущего —

это медицина 4П (предиктивная, превентивная, партисипативная, персонализированная) или медицина 5П, объединяющая 4П и прецизионную медицину? Недопонимание сущности и задач прецизионной («точной») медицины приводит к восприятию ее всего лишь как термина, заменяющего персонализированную медицину (ПМ) [3]. По нашему мнению, все составляющие 5ПМ, являясь самостоятельными, взаимно проникают и дополняют друг друга, что, например, объясняет термин «предиктивно-превентивная медицина». Введение понятия 5ПМ дает возможность более четко определить цели и задачи медицины пяти указанных направлений, что важно в частности при обучении и специализации врачей. Ранее нами было показано, что развитие лабораторной медицины тесно связано с новыми направлениями здравоохранения и в зависимости от поставленных задач она может оперировать различными типами и наборами (панелями) биомаркеров на разных уровнях биологической организации [4–6].

Предиктивная (предупредительная) медицина

Медицина ранней диагностики, прогноза и расчета вероятности возникновения заболеваний — одно из наиболее перспективных направлений современной молекулярной медицины (опирающееся на методы лабораторной диагностики), дающее возможность прогнозировать (предвидеть) заболевания у человека на основе исследования индивидуальных особенностей и омиксных данных Лауреат Нобелевской премии Ж. Доссе (1980), предложивший термин «предиктивная», отмечал, что главная цель медицины — предотвратить заболевания. На такую мысль ученого натолкнуло обнаружение ассоциаций

определенных вариантов (аллелей) генетического локуса HLA с некоторыми мультифакторными заболеваниями (сахарный диабет (СД), бронхиальная астма и др.). Предиктивная медицина фиксирует изменения в состоянии здоровья пациента до того, как появляются клинические проявления: доказано наличие генов предрасположенности не только к соматическим, но и к инфекционным заболеваниям (туберкулезу, вирусным гепатитам, ВИЧ и др.), и является медициной диагностической, т. е. основанной на лабораторной и функциональной диагностике, анализе изображений, биоинформационных технологиях. К указанному направлению относится та часть генетического тестирования, которая связана с определением предрасположенности к соматическим и инфекционным заболеваниям (часто пользуются понятием «превентивное тестирование»). Важно выявить «ключевые точки» патогенеза, что реализовано в эксперименте, позволившем Майку Снайдеру определить начало развития диабета после регистрации неожиданного скачка в уровнях некоторых, ранее никак не связанных с диабетом биомаркеров при постоянном их измерении [7]. В рамках весьма дорогостоящего эксперимента, проведенного с помощью омиксных технологий, Снайдер получил точное описание своего «интегративного многокомпонентного персонального профиля» (integrative personal omics profile, iPOP), включающего информацию о последовательности генома и результаты многократного (20 раз) количественного измерения стандартных биохимических параметров, уровней мРНК, а также белков и многих других биологических молекул на протяжении 14 месяцев, что привело к созданию 3 млрд записей. Полномасштабное iPOP-профилирование пока недоступно подавляющему большинству пациентов, но предоставляет важную информацию даже в тех случаях, когда многократно измеряют не сотни тысяч, а всего лишь десятки наиболее информативных биомаркеров. Нереалистично предполагать, что здоровые люди будут регулярно наблюдаться в стационаре и каждый час ходить в лабораторию для сдачи крови. Поэтому развитие 5ПМ предусматривает усовершенствование методов исследования биологических образцов, а также снижение их стоимости, например путем перехода от дорогих и протеомных исследований к анализу профилей метаболитов (первые требуют 30–200 мин на измерение, тогда как вторые можно определить за 30 с). Оценка максимальной способности полногеномного секвенирования предсказать риск для 24 относительно распространенных заболеваний показала, что большинство пациентов могут быть предупреждены о предрасположенности по крайней мере к одной болезни [8]. Современная медицина движется в сторону ранней диагностики (высококчувствительной и специфичной), так как чем раньше диагностирована болезнь, тем легче и дешевле с ней справиться, и именно для этого предназначены осмотры и обследования чек-ап (check up).

Превентивная медицина

Превентивной (от франц. *préventif* — «упрежденный») называют медицину корректирующих действий, направленных либо на отсрочку дебюта заболевания и протекание его в менее агрессивной форме, либо на его исключение путем коррекции первых проявлений нездоровья (значительное увеличение веса, уменьшение физической активности и др.). Национальные институты здоровья в США включили превентивную медицину в

число пяти приоритетных областей развития медицины для персонализированного управления состоянием здоровья, с целью продления полноценной здоровой жизни человека до естественных биологических пределов.

Партисипативная (пациент-ориентированная) медицина

В основе этого направления лежит взаимодействие пациента и врача. Партисипативная медицина тесно связана с предиктивно-превентивной и опирается на ряд наук (философию, деонтологию, психологию). Издавна проблему отношения врача к больному рассматривали в плане их сотрудничества и взаимопонимания. Так, врач и писатель Абу-ль-Фарадж (XIII в.) сформулировал следующее обращение к заболевшему: «Нас трое — ты, болезнь и я; если ты будешь с болезнью, вас будет двое, я останусь один — вы меня одолеете; если ты будешь со мной, нас будет двое, болезнь останется одна — мы ее одолеем». Только в XVI и XVII вв. появляются медики (Джон Грегори, Томас Персиваль), признающие, что у пациента может и должно быть право голоса при лечении. Первое упоминание об информированном согласии появилось только в 1957 г., хотя в современной медицине и сегодня вынужденно используют неполную форму информированного согласия (в случаях, когда его невозможно получить у пациентов, находящихся без сознания). Врач должен уважать пациента и общаться с ним на равных, причем пациент вправе задавать прямые вопросы и делать свой выбор. Источником патернализма во многом являются инструкции и стандарты лечения, которые формируются профессиональными организациями и часто сопровождаются оговоркой, что это не догма и необходимо учитывать особенности каждого пациента. В недавнем прошлом пациент не мог ни увидеть, ни повлиять на записи, сделанные при коротком (менее 10 мин) визите к врачу; взаимодействие врача и пациента описывалось словом «молчаливое» [9]. В соответствии с принципами партисипативной медицины сам человек лучше кого-либо знает свой организм, условия жизни и больше всех заинтересован в сохранении собственного здоровья, поэтому может принимать участие в генерировании полного набора медицинской информации, включая данные в истории болезни, анализы, снимки, показания датчиков, результаты омиксных исследований. Всеобъемлющая мединформация станет со временем доступной и передаваемой, а пациенты будут иметь доступ к онлайн-хранению данных (облачному хранилищу), суперкомпьютеру и телемедицине, сведениям о результатах своего лечения в медицинских учреждениях любой страны. Современная информационная среда позволяет пациенту самостоятельно получать сведения о своем заболевании: на форумах, в дискуссиях, в сетях профессионального и тематического общения, с помощью мобильных приложений, в том числе электронных дневников самонаблюдения, устройств для оценки показателей жизнедеятельности, а также напоминаний о приеме лекарственных препаратов. Таким образом, будет проходить кумулятивный обмен информацией, направленный как от врача к пациенту, так и от пациента к врачу.

Персонализированная медицина

Термин «персонализированная медицина» (ПМ) впервые был использован в 1998 г. [10], однако часть литературы, относящаяся к ПМ, зачастую еще определяет ее как

фармакогеномику (ориентированная терапия; геномная медицина или терапия, основанная на генотипе; «медицина под заказчика»; информационно обоснованная медицина; комплексное здравоохранение; рациональный подбор препарата и др. [2]). Коалиция ПМ (Вашингтон, США) определяет ПМ как «...менеджмент заболеваний человека или предрасположенности к ним, с использованием молекулярного анализа для достижения оптимального медицинского результата для индивидуума, что приведет к улучшению уровня жизни и здравоохранения, и в перспективе будет способствовать снижению стоимости медицинской помощи» [11]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) рассматривает ПМ как услуги по оказанию медицинской помощи с учетом индивидуальных генетических, анатомо-физиологических особенностей пациента [12], что означает «предоставление правильному пациенту правильного препарата в правильной дозе в нужное время». ПМ представляет собой также новую систему организации здравоохранения, модель оказания медицинской помощи, основанную на выборе диагностических, профилактических и лечебных средств, которые были бы оптимальными, экономически и этически обоснованными для конкретного пациента. Задачи ПМ: понять молекулярный механизм заболевания, найти наиболее важные биомаркеры, указать пути создания персонализированных лекарственных средств (ЛС), которые эффективно действуют на целевые (таргетные) мишени, связанные с патологией [13]. Более глубокое понимание различных подпопуляций патогенетических механизмов возникновения и особенностей развития заболеваний и разделение их на типы и подтипы (особенно успешно это направление развивается в онкологии), нахождение наиболее эффективных мишеней воздействия ЛС и стратификация пациентов являются важнейшими задачами ПМ. Важно учитывать, что ПМ — это направление здравоохранения, связанное с учетом клинически проявившихся симптомов и начавшихся заболеваний [6]. Согласно определению Международного комитета по биоэтике ЮНЕСКО «Персонализированная медицина — это оказание медицинской помощи, учитывающей особенности каждого пациента, которое осуществляется через фармакогеномику и лечение, основанное на ДНК». Большинство экспертов согласились с тем, что ПМ должна быть основана на улучшении стратификации и лечения пациентов с точки зрения эффективности и переносимости. В одной из работ было проанализировано 683 медицинские статьи из базы данных PubMed, содержащие определения термина «персонализированная медицина». Всего на момент публикации исследования термин упоминался в 2457 работах, 60,4% статей, опубликованных до 2009 г. и посвященных персонализации (индивидуализации) лечения, включали в себя определение термина. Итоговое определение по результатам анализа сводится к тому, что ПМ ищет пути улучшения стратификации пациентов и оптимизации времени и сроков их лечения благодаря использованию биологической информации на уровне молекулярных путей возникновения и развития заболевания (в частности, биомаркеров) [14].

Важен вопрос о соотношении стандартизации и персонализации. В условиях техногенного общества принцип стандартизации стал одним из важнейших, цементирующих всю систему индустриализации, а не подпадающие под стандартные установки различия

устранялись. Указанные принципы были перенесены и на здравоохранение, в котором стандартизировались ЛС, технологии терапевтического и хирургического вмешательства и т. д. В настоящее время устанавливаются новые принципы постиндустриального развития общества, которые противоречат идее всеобщей обязательной стандартизации, например, происходит демассифицированность средств массовой информации, и часть из них ориентируется на своего потребителя, что связано в частности с интернетом и др. Таким образом, вместо принципа стандартизации утверждается принцип дифференциации, вместо концентрации — рассредоточение, вместо максимизации — принцип адекватных масштабов и др.

Первое массовое применение подходов ПМ было связано с открытием групп крови [15]. В настоящее время разработаны системы поддержки принятия решений о назначении ЛС, которые предупреждают врачей о возможных нежелательных реакциях на ЛС у пациентов с определенными особенностями генотипа, указывая на необходимость или, по крайней мере, желательность проведения фармакогеномного теста, а после получения результатов способствуют их адекватной клинической интерпретации. В мире уже проводятся масштабные проекты и по «упреждающей» фармакогеномике. Так, в Чикагском университете показано, что внедрение таких тестов вовремя напоминает врачу о необходимости учитывать генные варианты при применении ЛС, тем самым повышая эффективность и безопасность лечения [16].

Прецизионная медицина

Появление прецизионной медицины (ПрМ) связано с развитием медико-биологических и информационных технологий и преодолением последствий кризиса в научном сообществе 2010 г. [2], который произошел из-за провала надежд на возможности, связанные с расшифровкой генома человека и исследованиями полногеномного скрининга ассоциаций (GWAS). С 2012 г. появились призывы отказаться от термина ПМ, которое не отражало сути процессов, происходящих в медицине. В книге К. Кристенсена и Дж. Гроссмана «Инновационное предсказание» (2009) впервые появляется сам термин «прецизионная медицина», затем он употребляется в докладе «На пути к точной медицине» Института медицины национальной академии наук США (2011), а в 2015 г. предлагается план «Национальной программы по точной медицине» [17]. Главная составляющая программы — это сбор различных данных и создание информационной базы для когорты из миллиона американцев [18]. Такие исследования ресурсозатратны [19], но помогают создать правильные алгоритмы лечения. У ПрМ и ПМ много общего. Как отмечал Национальный исследовательский совет (США), «персонализированная медицина» — давно используемый термин со значением, аналогичным термину «прецизионная медицина», и предпочтительным является ПрМ. Среди краткосрочных целей ПрМ — применение в онкологии, а среди долгосрочных — во всех областях здравоохранения. Биологические образцы, генетические данные, информацию об образе жизни, окружающей среде и о состоянии здоровья, полученные от участников когорты (добровольцев), можно будет использовать для изучения широкого спектра заболеваний [15, 20].

Рассмотрим потенциальные преимущества инициативы ПрМ (в скобках отмечены задачи, входящие в перечень

задач 5ПМ): будут применены новые подходы к защите участников исследования, в частности, соблюдению неприкосновенности частной жизни пациентов и конфиденциальности их данных (юридическая задача партисипативной медицины); продолжится разработка новых инструментов для построения, анализа и совместного использования больших наборов медицинских данных; улучшится контроль за проведением испытаний ЛС и других технологий; появятся новые возможности совместной работы ученых широкого круга специальностей, а также представителей сообществ пациентов, университетов, фармацевтических компаний и др. (партисипативная медицина); у миллионов людей появится возможность внести свой вклад в развитие научных исследований (партисипативная медицина). Планируемые долгосрочные цели проекта развития ПрМ: расширение возможности врачей в использовании генетической и другой информации на уровне молекулярной биологии о пациентах в рамках обычной медицинской помощи; улучшение предсказательной способности эффективности лечения для конкретных пациентов (предиктивная медицина); более глубокое понимание основных механизмов развития заболевания (медико-биологическая задача); совершенствование подходов к профилактике, диагностике и лечению широкого спектра заболеваний (превентивная и предиктивная медицина); более глубокая интеграция электронной формы записей при оказании медицинской помощи, что позволит облегчить доступ врачам к медицинским данным пациента.

Нами проведен сравнительный анализ задач ПМ и ПрМ: общими можно назвать применение омиксных технологий, таргетных ЛС и учет влияния факторов окружающей среды. К новым для ПрМ задачам относятся применение в здравоохранении электронных форм учета записей (медицинские карты, анкеты), цифровых (искусственный интеллект, базы данных), а также мобильных приложений (мониторинг состояния здоровья 24 ч 7 дней в неделю, развитие телемедицинских технологий). Развитие ПрМ приводит к лучшему типированию и классификации заболеваний, идентификации популяций, а следовательно, к улучшению клинических результатов. При обсуждении определения и задач ПМ и ПрМ нередко используют понятие «персономика» [21]. Геномика, протеомика, метаболомика, эпигеномика, фармакогеномика и другие «омики» служат инструментами как ПМ, так и ПрМ [2], а персономика может быть добавлена в арсенал ПрМ и использована для описания подходов 5ПМ. Согласно принципам персономики, люди отличаются не только своей биологической изменчивостью, но и личностными характеристиками, отношением к здравоохранению, к активности в социальных сетях, финансовыми ресурсами, а также другими уникальными характеристиками, которые имеют существенное влияние на то, как и когда определенное состояние здоровья будет проявляться и в реакции на лечение [21]. Медицину 5П можно считать важным этапом, необходимым для развития ПМ и ПрМ с персономикой как недостающим звеном. Переход от ПМ к ПрМ — это эволюция от «медицинской помощи» к «заботе о здоровье»: «что нужно знать о вас, как человеке, чтобы назначить лучшее из возможных лечение?» [22].

Развитие 5ПМ направлено на создание диагностических и лечебных моделей, в которых центральное внимание уделяется изменчивости проявлений болезни в зависимости от индивидуальных особенностей пациента [23]. В качестве инструмента 5ПМ может выступать

тераностика («терапия» и «диагностика»), которая служит диагностической методикой для индивидуально разработанного терапевтического вмешательства, изменяющей практику здравоохранения в пользу конкретного пациента, для которого стандартная терапия не подходит, за счет оптимизации плана лечения [24]. Быстрое развитие ПрМ требует появления лидеров с фундаментальными знаниями в геномной медицине, в том числе молекулярно-диагностических методов, таких как секвенирование следующего поколения и интерпретация всего генома/экзома, которые интегрируют подходы ПрМ в здравоохранение [24]. Внедрение электронной формы записи данных и геномные исследования должны ускорить работы по продвижению 5ПМ: сеть eMERGE, запущенная в 2007 г., является консорциумом, посвященным геномным открытиям и исследованиям за счет использования биобанкинга, связанного с электронной формой медицинских записей [25]. Для развития 5ПМ требуется создание инфраструктуры информационных технологий, позволяющей хранить, технически обслуживать и передавать большие объемы геномных данных с целью управления ими при лечении отдельных пациентов и использования в других исследованиях [26].

Применение ПрМ и 5ПМ в диагностике и лечении заболеваний

На сегодняшний день применение ПрМ в здравоохранении относительно ограничено: она широко используется в основном пока только в онкологии (лечение меланомы с метастазами, злокачественных опухолей молочной железы, мозга и легкого, лейкемии). Самый большой ПрМ-проект был начат в 2013 г. в Германии — это Национальная коорта, или GNC, — общенациональное долгосрочное исследование продолжительностью 25–30 лет. Обнаружено, что в онкологии выбор лечения на основе использования опухолевых молекулярных панелей или личного геномного профилирования дает ограниченные клинические преимущества для пациентов с точки зрения прогноза или качества жизни. Так, в рандомизированном контролируемом исследовании SHIVA [27] отбирали пробы из нескольких солидных опухолей и сравнивали эффективность целевых ЛС, выбранных на основе молекулярного профилирования опухоли (с использованием алгоритмического подхода) и назначенных врачом. Результаты SHIVA показали, что медиана выживаемости без прогрессирования, первичная конечная точка, была почти одинаково малой в обоих случаях (2,3 и 2,0 месяца соответственно). Тем не менее применением и развитием ПрМ, особенно в онкологии, не следует пренебрегать только из-за некоторых негативных результатов, которые могут быть обусловлены разнородностью и постоянной биологической эволюцией опухоли [28]. Опухолевые клетки, обнаруженные в периферической циркулирующей крови для различных типов рака, являются особенно перспективным инструментом для раннего обнаружения, выбора целевого агента, анализа лекарственной устойчивости, а также мониторинга рецидива опухоли прямой кишки, рака легких и др. (жидкостная биопсия). Обнаружение опухолевых клеток, а также экзосом и свободно циркулирующих ДНК клеток опухоли лежит в основе минимально инвазивных методов диагностики и оценки состояния пациента [2, 29].

Сложной дилеммой для врачей остаются профилактика, скрининг, диагностика и лечение рака предстательной железы (РПЖ), наиболее распространенного онкологического

заболевания у мужчин [30]. РПЖ представляет собой гетерогенную группу заболеваний с уникальными генетическими и протеомными профилями, а молекулярные методы фенотипирования позволили идентифицировать по меньшей мере семь молекулярных подтипов РПЖ, которые различаются по риску метастазирования [31]. По некоторым оценкам, наследуемость РПЖ составляет 42% (95%-й доверительный интервал), а GWAS выявили более 70 однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), которые могут предсказать риск РПЖ [32]. Генетические данные, например генотип BRCA, позволяют определиться с выбором целенаправленного скрининга, приостановить избыточное лечение мужчин с низким риском заболевания и идентифицировать людей, хорошо реагирующих на ЛС, например ингибиторы 5-альфа-редуктазы, нестероидные противовоспалительные средства, селективные модуляторы рецептора эстрогена и статины [33]. Подходы ПpM могут быть применены для лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы [34], которую, как и РПЖ, можно определить как гетерогенную группу заболеваний с уникальными молекулярными профилями, с изменяющимися темпами роста и степенью агрессивности [35]. Кроме того, исследования GWAS показали ассоциации риска и тяжести заболевания между конкретными ОНП и доброкачественной гиперплазией предстательной железы, которые могли бы быть использованы для стратификации пациентов в группах риска и терапии с учетом фармакогеномики [36]. Прогресс в понимании регулирования работы простатической гладкой мускулатуры с помощью α_1 -адренорецепторов и андрогенсигнальных путей также увеличивает возможности для лечения (примерно у 30% мужчин ингибирование метилирования гена 5AR2 связано с устойчивостью к медикаментозной терапии финастеридом).

Прецизионный сахарный диабет (СД) — это заболевание, при котором нарушается соотношение между потребностями организма в инсулине, количеством фактической выработки и резистентностью при сохраненной секреции, обусловленной многими факторами, в том числе лишним весом или ожирением; лечение СД несомненно со временем будет прецизионным. Существующая классификация СД 1-го и 2-го типов основана на выявлении антител против β -клеточных антигенов поджелудочной железы, при этом больше 80% случаев определяют как СД2, который уже в настоящее время разделяют на различные типы и подтипы: к 2018 г. выявили такие формы, как латентный аутоиммунный диабет у лиц старше 18 лет (LADA), СД у пациентов младше 18 лет (MODY) и др. В 2017 г. шведские ученые показали, что ежегодно случаи диабета типа 3c (вторичного СД, характеризующегося нарушением экзокринной секреции поджелудочной железы) диагностируют как СД2. По последним результатам изучения антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GADA) и оценке генетических полиморфизмов, СД очень гетерогенен, а ранняя диагностика и терапия важны для минимизации последствий, предупреждения хронических осложнений и снижения числа летальных исходов. Благодаря применению омиксных технологий открыто большое количество перспективных биомаркеров СД: подтверждена роль микроРНК в секреции инсулина, развитии и дифференциации β -клеток поджелудочной железы, возникновении ожирения, контроле метаболизма глюкозы и липидов и формировании вторичных осложнений, связанных с СД. К микроРНК, влияющим на продукцию

и секрецию инсулина в β -клетках поджелудочной железы, относят микроРНК-375, -9, -96 и -124a. МикроРНК-375 в β -клетках поджелудочной железы регулирует секрецию инсулина в ответ на стимуляцию глюкозой, причем ее чрезмерная экспрессия подавляет секрецию инсулина [2, 37].

Ученые из Лундского университета (Швеция) предложили новую классификацию СД у взрослых пациентов, в которой избегают обычного обозначения СД1 и СД2 в пользу пяти подгрупп, отличающихся уникальными прогрессированием заболевания и рисками возникновения соответствующих осложнений. Подгруппы были выделены на основании анализа данных (всего более 14 000 пациентов) из пяти источников: Шведской программы ANDIS с учетом больше 8000 пациентов за 8 лет (до 2016 г. включительно), реестра Scania, ANDIU, Baaca (DIREVA) и информации из Malmö Diet and Cancer Cardiovascular Arm. Учитывали лабораторные анализы, GADA, возраст при первичном выявлении заболевания и манифестации, индекс массы тела (ИМТ), уровни гликированного гемоглобина HbA_{1c}, индекс HOMA, резистентность к инсулину с учетом С-пептида. Уточненная классификация может стать мощным инструментом для индивидуализации схем лечения и выявления лиц с повышенным риском осложнений при постановке диагноза. Оказалось, что больных можно разделить на пять групп [38]: тяжелый аутоиммунный диабет (6–15%), для которого характерно раннее начало заболевания, что соответствует СД1 и LADA; тяжелый инсулинодефицитный диабет (9–20%) с повышенным гликированным гемоглобином HbA_{1c}, быстрым развитием ретинопатии, но отрицательным GADA; тяжелый инсулинорезистентный диабет (11–17%) у пациентов с лишним весом (ИМТ больше 25), наибольшей частотой нефропатии и ретинопатии; умеренный диабет, связанный с ожирением (18–27%), для которого характерны ИМТ свыше 30–34 и молодой возраст; умеренный возрастной диабет (33–47%) с умеренными метаболическими изменениями. Это заболевание развивается гораздо позже остальных форм диабета, а сама болезнь протекает легче. Причем пациенты, страдающие одной из трех тяжелых форм заболевания, должны получать более агрессивную терапию. Пациентам, отнесенным ко 2-й группе, ставят диагноз СД2, поскольку у них нет аутоиммунного процесса, однако предполагается, что их заболевание вызывает дефект в самих островковых клетках, а вовсе не ожирение. Терапия в этом случае должна быть приближена к тем схемам, которые назначают при СД1, причем пациенты с большей вероятностью слепнут, в то время как у больных из третьей группы чаще развивается болезнь почек, что необходимо учитывать при назначении соответствующих скрининговых обследований. Возможно, в мире существуют сотни подтипов заболевания СД, различающихся в зависимости от наследственных, этнических факторов и особенностей воздействия окружающей среды, так как риск развития СД у представителей разных национальностей неодинаков: у выходцев из Южной Азии он выше, диабет находят у каждого шестого индейца или аляскинского эскимоса в США.

СД1 не относится к наследственным моногенным заболеваниям, однако риск его развития значительно возрастает у детей, рожденных в семьях, в которых больны один или несколько близких родственников и выявлена совокупность генов высокого риска (предрасполагающих HLA-гаплогенов, HLA-DR3 и HLA-DR4) [39]. СД2 характеризуется нарушением углеводного

обмена, вызванным преимущественно инсулиновой резистентностью и недостаточностью, причем прослеживается четкая генетическая детерминированность наследования (риск развития СД2 составляет до 40%, если болен один из родителей, до 70%, если больны оба [40]). СД2 оказался в фокусе внимания 5ПМ из-за очевидной вариативности течения заболевания, ответа на лечение и формирования осложнений. Предполагается, что СД2 является следствием полигенных нарушений (около 20 генов): дефектов генов, ответственных за кодирование структуры молекулы инсулина, характера инсулиновых рецепторов, глюкокиназы, гликогенсинтазы, компонентов митохондрий. Гены кодируют основные патогенетические звенья развития СД2: инсулинорезистентность (*PPARG*, *THADA*, *ADAMTS9* и др.), дисфункцию β -клеток (*KCNJ11*, *HNF1B*, *HNF4A*, *JAZF1* и др.), склонность к ожирению (*FTO*), дефект секреции гормонов инкретинового ряда (*TCF7L2*). Именно гетерогенностью инсулинорезистентности объясняется частая неэффективность лечения больных СД2 традиционными препаратами (метформин, тиазолидиндионами). В настоящее время в арсенале диабетологов имеется восемь классов сахароснижающих препаратов, воздействующих на разные патогенетические звенья развития СД2, и пять новых классов находятся на этапе доклинической разработки. Пока нет возможности точно разделять подгруппы на основе молекулярной этиологии, возможно их определение на основе дифференциальной реакции на лечение ЛС. Первоначальный анализ для идентификации подгрупп следует проводить с использованием простых клинических данных (например, половой принадлежности, ИМТ и времени постановки диагноза) или легко доступных биомаркеров. Примером успешной реализации этого подхода служит использование данных о половой принадлежности и ИМТ для идентификации пациентов с преимущественным ответом на тиазолидиндионы (ожирение женщин) или препараты сульфонилмочевины [41].

Признание MODY происходило медленно. Технология генетической диагностики будет вскоре доступна в большинстве стран (в Великобритании в 2016 г. было проведено 5000 исследований) и сформулированы четкие рекомендации по лечению [42]. Диагностирование MODY не требует сложной многомерной оценки вероятности и осуществляется с помощью статистического калькулятора, использующего легко доступную клиническую информацию. «Калькулятор вероятности MODY» доступен бесплатно по адресу www.diabetesgenes.org и приложении «Диабет» для мобильных платформ IOS и Android [43] и работает лучше для пациентов, которые не получали инсулин. Разработка калькулятора вероятностной MODY оказалась первым очень перспективным шагом на пути прецизионной диабетологии и широко используется (> 6000 загрузок). Это хороший пример того, как моделирование сложной диагностической задачи можно сделать простым инструментом, который использует легко доступную клиническую информацию. Секвенирование следующего поколения упростило выполнение генетического тестирования, но не устранило необходимость клинического отбора пациентов с возможным моногенным диабетом для генетического теста. Можно быстро и эффективно протестировать все гены, участвующие в развитии моногенного диабета в одном тесте с помощью генетической панели [44], и определить приблизительно 25% дополнительно моногенных пациентов с менее распространенными причинами.

Неврологические заболевания подходят в качестве модели для ПМ из-за быстро растущей базы генетических знаний, фенотипической классификации, разработки биомаркеров и потенциальных методов лечения [45], в частности в лечении болезни Паркинсона [46]. Прецизионная психиатрия (термин впервые введен Виете и др. [47]) — это одна из наиболее развитых областей ПМ [48]. В настоящее время в области психиатрии ощущается недостаток знаний о патофизиологии этих расстройств: симптомы значительно перекрываются между различными диагнозами и в значительной степени различны среди пациентов с определенным диагнозом [49]. Иницирован исследовательский подход к генерации нейробиологической классификации психических заболеваний [50]. Наличие большого объема информации, получение масштабных биологических данных и включение данных из электронных устройств, таких как смартфоны, беспрецедентны и в настоящее время способствуют проведению анализа и расчету различных характеристик пациента [51]. Учитывая, что ни один из биомаркеров, вероятно, не в состоянии определить психическое расстройство [52], необходимы параллельные теоретические и практические подходы получения данных, чтобы охватить многомерные и комбинаторные профили биомаркеров, учитывающие разнородности психических заболеваний в их клиническом проявлении. Кроме того, необходимо исследовать *panomics* и использовать вычисления системной биологии, которые могли бы раскрыть основные биологические пути, участвующие в развитии психиатрических расстройств. Нейробиологическая информация может быть объединена в многочисленные поведенческие данные, доступные в том числе благодаря мобильным технологиям [53]. Более вероятно, что в течение следующих лет парадигма точной психиатрии приведет к открытию биомаркеров, позволяющих выбирать лечение и прогнозировать ответ на применение наиболее часто используемых препаратов, таких как антидепрессанты и антипсихотические препараты. Это уже происходит: С-реактивный белок применяется как предсказатель дифференциального ответа на эсциталопрам или нортриптилин [54].

Иммунотерапия представляет собой оптимальную модель ПМ, так как позволяет описать симптомы, функцию, этиологические агенты на молекулярном уровне, и вмешаться в лечение [55]. Аллерген-специфическая иммунотерапия (АСИТ) остается одним из лучших кандидатов на применение подходов ПМ, так как в настоящее время: понятны основные иммунологические и молекулярные события, лежащие в основе аллергических симптомов [56]; имеются более конкретные и чувствительные стандартные диагностические тесты по выявлению IgE-опосредованных реакций; известны молекулы, участвующие в аллергических реакциях; производятся очищенные и стандартизированные документированные продукты для эффективной и безопасной терапии. 5ПМ по-прежнему является решающим аспектом в самых сложных, дорогостоящих при лечении и распространенных хронических заболеваниях, таких как ХОБЛ [57] или астма [58].

С помощью информационных технологий необходимо производить вычислительные модели с целью предсказания будущих рисков для здоровья людей, прогрессирования заболевания и выбора эффективного лечения при сведении к минимуму побочных эффектов [59]. Инициатива ITFoM позволяет интегрировать

молекулярные, физиологические и анатомические данные каждого человека в модели «виртуального пациента». В качестве одной из шести технологий будущего, финансируемых Европейской комиссией, ITFoM с участием более чем 150 научных и промышленных партнеров из 34 стран будет способствовать развитию области функциональной геномики и компьютерных технологий с целью создания моделей «виртуального пациента», чтобы сделать их доступными для клинического применения. Профиль генома будет интегрирован с информацией по протеому и метаболому, полученной с помощью новых мощных технологий хроматографии, масс-спектрометрии и ядерного магнитного резонанса. Индивидуализированная модель позволит дать анализ не только текущей ситуации, но и прогнозировать ответ пациента на различные варианты терапии или непереносимость некоторых лекарств. Для обеспечения точного применения клинических лабораторных испытаний необходимо определение «здорового» населения для оценки нормального диапазона изменения биомаркеров. В ряде стран исследователи и лаборатории могут начать широкий обмен референсных интервалов и приступить к созданию крупномасштабных биобанков, что будет иметь решающее значение для вычисления точных эталонных диапазонов для улучшения лечения.

ВЫВОДЫ

Медицина 5П является развивающейся областью здравоохранения. Многие из технологий, которые будут

необходимы для достижения ее целей, находятся на ранних стадиях развития или еще не разработаны. Например, исследователи должны найти способы, чтобы стандартизировать сбор клинических данных, проектировать базы данных для эффективного хранения больших объемов информации и развивать биобанкинг. 5ПМ поднимает также этические, социальные и юридические вопросы: найти способы защиты частной жизни и конфиденциальности информации о состоянии здоровья пациентов. Пациенты должны понимать риски и выгоду от участия в научных исследованиях и применения современных технологий 5ПМ, а это означает необходимость разработки обязательного процесса получения информированного согласия. Стоимость исследований также является проблемой развития подходов 5ПМ: такие технологии, как секвенирование ДНК, являются дорогостоящими для выполнения (хотя стоимость секвенирования быстро снижается и появились секвенаторы размером с флешку). Таргетные ЛС, вероятно, будут несколько дороже широко используемых, и возмещение плательщиков (государственные структуры, страховые компании) для целевых ЛС также может создавать проблемы. Подходы 5ПМ должны стать частью рутинной медицинской помощи врачей и других медицинских работников, которые будут более информированы о данном направлении медицины и перспективах, так как все чаще возникает необходимость интерпретировать результаты генетических и других омиксных тестов применительно к лечению или профилактике.

Литература

- Щербо С. Н., Щербо Д. С. Медицина 5П: Прецизионная медицина. Медицинский алфавит. Современная лаборатория. 2015; (4): 5–10.
- Щербо С. Н., Щербо Д. С. Персонализированная медицина: монография в 7 томах. т. 1. Биологические основы. Москва. РУДН. 2016, 224 с.; т. 2. Лабораторные технологии. Москва. РУДН. 2017, 437 с.
- Раскина К. В., Мартынова Е. Ю., Перфильев А. В. и др. От персонализированной к точной медицине. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (1): 69–79.
- Щербо С. Н., Щербо Д. С. Медицина 5П: мобильное здравоохранение. Медицинский алфавит. Современная лаборатория. 2017; 4 (28): 5–11.
- Годков М. А. Лабораторная диагностика в эпоху научно-технической революции. Закат или рассвет? Лабораторная служба. 2017; 6 (3): 5–8.
- Щербо С. Н., Тогузов Р. Т. Тенденции развития современной лабораторной медицины (лекция). Клиническая лабораторная диагностика. 2009; (3): 25–32.
- Snyder M. iPOP and its role in participatory medicine. Genome Med. 2014; (6): 6.
- Roberts NJ, Vogelstein JT, Parmigiani G, et al. The predictive capacity of personal genome sequencing. Sci Transl Med. 2012; 4 (133): 133ra58.
- Katz J. The silent world of doctor and patient. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1983.
- Jain KK. Personalized Medicine. Waltham: Decision Resources Inc., MA, USA; 1998.
- Personalized Medicine Coalition (PMC). The Case for Personalized Medicine. 2010.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA) Department of Health and Human Services, Paving the Way for Personalized Medicine: FDA Role in a New Era of Medical Product Development. [(accessed on 10 January 2014)]; Available from: <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/PersonalizedMedicine/UCM372421.pdf>.
- Ginsburg GS, Willard HF. Genomic and Personalized Medicine. Elsevier Science. 2012; 1350 p.
- Schleiden S, Klingler C, Bertram T, et al. What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review. BMC Med Ethics. 2013; (14): 55.
- Nabipour I, Assadi M. Precision medicine, an approach for development of the future medicine technologies. ISMJ. 2016; (19): 167–84.
- O'Donnell PH, Danahey K, Jacobs M. Adoption of a clinical pharmacogenomics implementation program during outpatient care — initial results of the University of Chicago «1,200 Patients Project». Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2014; (166C): 68–75.
- Juengst E, McGowan ML, Fishman JR, et al. From «Personalized» to «Precision» Medicine: The Ethical and Social Implications of Rhetorical Reform in Genomic Medicine. Hastings Cent Per. 2016; 46 (5): 21–33.
- Interlandi J. The Paradox of Precision Medicine. Sci Am. 2016; 314 (4): 24–25.
- Joyner MJ, Paneth N. Seven Questions for Personalized Medicine. JAMA. 2015; (55905): 2015–16.
- Collins FS, Varmus H. A New Initiative on Precision Medicine. N Engl J Med. 2015; (372): 793–95.
- Ziegelstein RC. Personomics. JAMA Intern. Med. 2015; (175): 888–89.
- Chochinov HM. Health care, health caring, and the culture of medicine. Curr Oncol. 2014; (21): e668–e669.
- Gupte AA, Hamilton DJ. Molecular Imaging and Precision

- Medicine. *Cardiology*. 2016; (133): 178–80.
24. Mason-Suares H, Sweetser D, Lindeman N, et al. Training the Future Leaders in Personalized Medicine. *J Pers Med*. 2016; 6 (1): 1.
 25. Smoller J, Karlson E, Green R, et al. An eMERGE Clinical Center at Partners Personalized Medicine. *J Pers Med*. 2016; 6 (1): 5.
 26. Hricak H. Oncologic imaging: a guiding hand of personalized cancer care. *Radiology*. 2011; (259): 633–40.
 27. Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A, et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015; (16): 1324–34.
 28. Garraway LA, Verweij J, Ballman KV. Precision oncology: an overview. *J Clin Oncol*. 2013; 31 (15): 1803–05.
 29. Bettegowda C, Sausen M, Leary R.J, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med*. 2014; (6): 224ra24.
 30. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, et al. European cancer mortality predictions for the year 2014. *Annals of Oncology*. 2014; (25): 1650–56.
 31. Attard G, Beltran H. Prioritizing precision medicine for prostate cancer. *Annals of Oncology*. 2015; (26): 1041–42.
 32. Amin AI, Olama A, Benlloch S, et al. Risk analysis of prostate cancer in PRACTICAL, a multinational consortium, using 25 known prostate cancer susceptibility loci. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2015; (24): 1121–29.
 33. Bancroft EK, Page EC, Castro E, et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from the initial screening round of the IMPACT study. *European Urology*. 2014; (66): 489–99.
 34. Bechis SK, Otsetov AG, Ge R, et al. Age and obesity promote methylation and suppression of 5-alpha reductase 2—Implications for personalized therapy in benign prostatic hyperplasia. *Journal of Urology*. 2015; (194): 1031–37.
 35. Prakash K, Pirozzi G, Elashoff M, et al. Symptomatic and asymptomatic benign prostatic hyperplasia: Molecular differentiation by using microarrays. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002; (99): 7598–603.
 36. Helfand BT, Hu Q, Loeb S, et al. Genetic sequence variants are associated with severity of lower urinary tract symptoms and prostate cancer susceptibility. *Journal of Urology*. 2013; (189): 845–48.
 37. Тофило М. А., Егорова Е. Н. МикроРНК, регулирующие адипогенез при сахарном диабете 2-го типа. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2017; 19 (3): 108–11.
 38. Ahlqvist E, Storm P, Karajamakki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *The Lancet Diabetes Endocrinology*. 2018; 6 (5): 361–69.
 39. Дедов И. И., Титович Е. В., Кураева Т. Л. и др. Взаимосвязь генетических и иммунологических маркеров у родственников больных СД 1 типа. *Сахарный диабет*. 2008; (4): 46–50.
 40. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring study. *Diabetes*. 2000; (49): 2201–17.
 41. Shields BM, Longergan M, Dennis J, et al. Patient characteristics are associated with treatment response to second line glucose lowering therapy: a MASTERMIND study abstracts of 51st EASD annual meeting. *Diabetologia*. 2015; 58 (Suppl 1): S405.
 42. Chakera AJ, Steele AM, Gloyn AL, et al. Recognition and management of individuals with hyperglycemia because of a heterozygous glucokinase mutation. *Diabetes Care*. 2015; (38): 1383–92.
 43. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, et al. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia*. 2012; (55): 1265–72.
 44. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia*. 2005; (48): 878–85.
 45. Tan Lin, Jiang T, Tan Lan, et al. Toward precision medicine in neurological diseases. *Ann Transl Med*. 2016; 4 (6): 104.
 46. Bu L-L, Yang K, Xiong W.-X, et al. Toward precision medicine in Parkinson s disease. *Ann Transl Med*. 2016; 4 (2): 26.
 47. Vieta E. Personalised medicine applied to mental health: Precision psychiatry. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2015; 8 (3): 117–18.
 48. Fernandes BS, Williams LM, Steiner J, et al. The new field of “precision psychiatry”. *BMC Med*. 2017; (15): 80.
 49. Stephan KE, Bach DR, Fletcher PC, et al. Charting the landscape of priority problems in psychiatry, part 1: classification and diagnosis. *Lancet Psychiatry*. 2016; 3 (1): 77–83.
 50. Insel TR. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: precision medicine for psychiatry. *Am J Psychiatry*. 2014; 171 (4): 395–7.
 51. Andersson G, Titov N. Advantages and limitations of Internet-based interventions for common mental disorders. *World Psychiatry*. 2014; 13 (1): 4–11.
 52. Carvalho AF, Kohler CA, Brunoni AR, et al. Bias in peripheral depression biomarkers. *Psychother Psychosom*. 2016; 85 (2): 81–90.
 53. Marzano L, Bardill A, Fields B, et al. The application of mHealth to mental health: opportunities and challenges. *Lancet Psychiatry*. 2015; 2 (10): 9442–48.
 54. Uher R, Tansey KE, Dew T, et al. An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of depression treatment with escitalopram and nortriptyline. *Am J Psychiatry*. 2014; 171 (12): 1278–86.
 55. Passalacqua G, Canonica GW. AIT (allergen immunotherapy): a model for the “precision medicine”. *Clin Mol Allergy*. 2015; (1): 24.
 56. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy Organ J*. 2015; 8 (1): 17.
 57. Agusti A. The path to personalised medicine in COPD. *Thorax*. 2014; (69): 857–64.
 58. Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; (135): 299–310.
 59. Zazzu V, Regierer B, Kuhn A, et al. IT Future of Medicine: from molecular analysis to clinical diagnosis and improved treatment. *N Biotechnol*. 2013; 30 (4): 362–65.

References

1. Shcherbo SN, Shcherbo DS. *Medicina 5P: Precizionnaja medicina. Medicinskij alfavit. Sovremennaja laboratorija*. 2015; (4): 5–10.
2. Shcherbo SN, Shcherbo DS. *Personalizirovannaja medicina: monografija v 7 tomah. t. 1. Biologicheskie osnovy. Moskva. RUDN. 2016, 224 s.; t. 2. Laboratornye tehnologii. Moskva. RUDN. 2017, 437 s.*
3. Raskina KV, Martynova EJu, Perfil'ev AV, i dr. *Ot personalizirovannoj k tochnoj medicine. Racional'naja farmakoterapija v kardiologii*. 2017; 13 (1): 69–79.
4. Shcherbo SN, Shcherbo DS. *Medicina 5P: mobil'noe zdravoohranenie. Medicinskij alfavit. Sovremennaja laboratorija*. 2017; 4 (28): 5–11.
5. Godkov MA. *Laboratornaja diagnostika v jepohu nauchno-tehnicheskoy revoljucii. Zakat ili rassvet? Laboratornaja sluzhba*. 2017; 6 (3): 5–8.
6. Shcherbo SN, Toguzov RT. *Tendencii razvitija sovremennoj laboratornoj mediciny (lekcija). Klinicheskaja laboratornaja diagnostika*. 2009; (3): 25–32.
7. Snyder M. *iPOP and its role in participatory medicine. Genome Med*. 2014; (6): 6.

8. Roberts NJ, Vogelstein JT, Parmigiani G, et al. The predictive capacity of personal genome sequencing. *Sci Transl Med.* 2012; 4 (133): 133ra58.
9. Katz J. *The silent wold of doctor and patient.* Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1983.
10. Jain KK. *Personalized Medicine.* Waltham: Decision Resoures Inc., MA, USA; 1998.
11. Personalized Medicine Coalition (PMC). *The Case for Personalized Medicine.* 2010.
12. U.S. Food and Drug Administration (FDA) Department of Health and Human Services, *Paving the Way for Personalized Medicine: FDA Role in a New Era of Medical Product Development.* [(accessed on 10 January 2014)]; Available from: <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/PersonalizedMedicine/UCM372421.pdf>.
13. Ginsburg GS, Willard HF. *Genomic and Personalized Medicine.* Elsevier Science. 2012; 1350 p.
14. Schleidgen S, Klingler C, Bertram T, et al. What is personalized medicine: sharpening a vague term based on a systematic literature review. *BMC Med Ethics.* 2013; (14): 55.
15. Nabipour I, Assadi M. Precision medicine, an approach for development of the future medicine technologies. *ISMJ.* 2016; (19): 167–84.
16. O'Donnell PH, Danahey K, Jacobs M. Adoption of a clinical pharmacogenomics implementation program during outpatient care — initial results of the University of Chicago «1,200 Patients Project». *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2014; (166C): 68–75.
17. Juengst E, McGowan ML, Fishman JR, et al. From «Personalized» to «Precision» Medicine: The Ethical and Social Implications of Rhetorical Reform in Genomic Medicine. *Hastings Cent Per.* 2016; 46 (5): 21–33.
18. Interlandi J. The Paradox of Precision Medicine. *Sci Am.* 2016; 314 (4): 24–25.
19. Joyner MJ, Paneth N. Seven Questions for Personalized Medicine. *JAMA.* 2015; (55905): 2015–16.
20. Collins FS, Varmus H. A New Initiative on Precision Medicine. *N Engl J Med.* 2015; (372): 793–95.
21. Ziegelstein RC. Personomics. *JAMA Intern. Med.* 2015; (175): 888–89.
22. Chochinov HM. Health care, health caring, and the culture of medicine. *Curr Oncol.* 2014; (21): e668–e669.
23. Gupte AA, Hamilton DJ. Molecular Imaging and Precision Medicine. *Cardiology.* 2016; (133): 178–80.
24. Mason-Suares H, Sweetser D, Lindeman N, et al. Training the Future Leaders in Personalized Medicine. *J Pers Med.* 2016; 6 (1): 1.
25. Smoller J, Karlson E, Green R, et al. An eMERGE Clinical Center at Partners Personalized Medicine. *J Pers Med.* 2016; 6 (1): 5.
26. Hricak H. Oncologic imaging: a guiding hand of personalized cancer care. *Radiology.* 2011; (259): 633–40.
27. Le Tourneau C, Delord JP, Gonçalves A, et al. Molecularly targeted therapy based on tumour molecular profiling versus conventional therapy for advanced cancer (SHIVA): a multicentre, open-label, proof-of-concept, randomised, controlled phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2015; (16): 1324–34.
28. Garraway LA, Verweij J, Ballman KV. Precision oncology: an overview. *J Clin Oncol.* 2013; 31 (15): 1803–05.
29. Bettegowda C, Sausen M, Leary R.J, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med.* 2014; (6): 224ra24.
30. Malvezzi M, Bertuccio P, Levi F, et al. European cancer mortality predictions for the year 2014. *Annals of Oncology.* 2014; (25): 1650–56.
31. Attard G, Beltran H. Prioritizing precision medicine for prostate cancer. *Annals of Oncology.* 2015; (26): 1041–42.
32. Amin AI, Olama A, Benlloch S, et al. Risk analysis of prostate cancer in PRACTICAL, a multinational consortium, using 25 known prostate cancer susceptibility loci. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention.* 2015; (24): 1121–29.
33. Bancroft EK, Page EC, Castro E, et al. Targeted prostate cancer screening in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from the initial screening round of the IMPACT study. *European Urology.* 2014; (66): 489–99.
34. Bechis SK, Otsetov AG, Ge R, et al. Age and obesity promote methylation and suppression of 5-alpha reductase 2—Implications for personalized therapy in benign prostatic hyperplasia. *Journal of Urology.* 2015; (194): 1031–37.
35. Prakash K, Pirozzi G, Elashoff M, et al. Symptomatic and asymptomatic benign prostatic hyperplasia: Molecular differentiation by using microarrays. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 2002; (99): 7598–603.
36. Helfand BT, Hu Q, Loeb S, et al. Genetic sequence variants are associated with severity of lower urinary tract symptoms and prostate cancer susceptibility. *Journal of Urology.* 2013; (189): 845–48.
37. Tofilo MA, Egorova EN. MikroRNK, regulirujushhie adipogenez pri sahomom diabete 2-go tipa. *Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke.* 2017; 19 (3): 108–11.
38. Ahlqvist E, Storm P, Karajamaki A, et al. Novel subgroups of adult-onset diabetes and their association with outcomes: a data-driven cluster analysis of six variables. *The Lancet Diabetes Endocrinology.* 2018; 6 (5): 361–69.
39. Dedov II, Titovich EV, Kuraeva TL, i dr. Vzaimosvjaz' geneticheskikh i immunologicheskikh markerov u rodstvennikov bol'nyh SD 1 tipa. *Saharnyj diabet.* 2008; (4): 46–50.
40. Meigs JB, Cupples LA, Wilson PW. Parental transmission of type 2 diabetes: the Framingham Offspring study. *Diabetes.* 2000; (49): 2201–17.
41. Shields BM, Longergan M, Dennis J, et al. Patient characteristics are associated with treatment response to second line glucose lowering therapy: a MASTERMIND study abstracts of 51st EASD annual meeting. *Diabetologia.* 2015; 58 (Suppl 1): S405.
42. Chakera AJ, Steele AM, Gloyd AL, et al. Recognition and management of individuals with hyperglycemia because of a heterozygous glucokinase mutation. *Diabetes Care.* 2015; (38): 1383–92.
43. Shields BM, McDonald TJ, Ellard S, et al. The development and validation of a clinical prediction model to determine the probability of MODY in patients with young-onset diabetes. *Diabetologia.* 2012; (55): 1265–72.
44. Pearson ER, Pruhova S, Tack CJ, et al. Molecular genetics and phenotypic characteristics of MODY caused by hepatocyte nuclear factor 4alpha mutations in a large European collection. *Diabetologia.* 2005; (48): 878–85.
45. Tan Lin, Jiang T, Tan Lan, et al. Toward precision medicine in neurological diseases. *Ann Transl Med.* 2016; 4. (6): 104.
46. Bu L-L, Yang K, Xiong W-X, et al. Toward precision medicine in Parkinson s disease. *Ann Transl Med.* 2016; 4 (2): 26.
47. Vieta E. Personalised medicine applied to mental health: Precision psychiatry. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2015; 8 (3): 117–18.
48. Fernandes BS, Williams LM, Steiner J, et al. The new field of “precision psychiatry”. *BMC Med.* 2017; (15): 80.
49. Stephan KE, Bach DR, Fletcher PC, et al. Charting the landscape of priority problems in psychiatry, part 1: classification and diagnosis. *Lancet Psychiatry.* 2016; 3 (1): 77–83.
50. Insel TR. The NIMH Research Domain Criteria (RDoC) Project: precision medicine for psychiatry. *Am J Psychiatry.* 2014; 171 (4): 395–7.
51. Andersson G, Titov N. Advantages and limitations of Internet-based interventions for common mental disorders. *World Psychiatry.* 2014; 13 (1): 4–11.
52. Carvalho AF, Kohler CA, Brunoni AR, et al. Bias in peripheral depression biomarkers. *Psychother Psychosom.* 2016; 85 (2): 81–90.
53. Marzano L, Bardill A, Fields B, et al. The application of mHealth to mental health: opportunities and challenges. *Lancet Psychiatry.* 2015; 2 (10): 9442–48.
54. Uher R, Tansey KE, Dew T, et al. An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of depression treatment with escitalopram and nortriptyline. *Am J Psychiatry.* 2014; 171 (12): 1278–86.
55. Passalacqua G, Canonica GW. AIT (allergen immunotherapy): a model for the “precision medicine”. *Clin Mol Allergy.* 2015; (1): 24.
56. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *World Allergy*

- Organ J. 2015; 8 (1): 17.
57. Agusti A. The path to personalised medicine in COPD. *Thorax*. 2014; (69): 857–64.
58. Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: the next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol*. 2015; (135): 299–310.
59. Zazzu V, Regierer B, Kuhn A, et al. IT Future of Medicine: from molecular analysis to clinical diagnosis and improved treatment. *N Biotechnol*. 2013; 30 (4): 362–65.