

НАУЧНЫЕ ОСНОВЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ: РЕАЛИИ И ВОЗМОЖНОСТИ

© 2022 г. Е. В. Шляхто

*Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России,
Санкт-Петербург, Россия*

E-mail: e.shlyakhto@almazovcentre.ru

Поступила в редакцию 12.01.2022 г.

После доработки 17.01.2022 г.

Принята к публикации 21.06.2022 г.

Современные тенденции в развитии здравоохранения предполагают нацеленность медицинской помощи на интересы пациента, её целостный характер, а также глубокое проникновение во все звенья здравоохранения информационных технологий. Движущей силой происходящих изменений, безусловно, служат научные достижения, значимость которых в развитии новых лечебных технологий, создании инновационных диагностических устройств и лекарственных препаратов в последние годы существенно выросла. Эти процессы обеспечивают условия для внедрения в клиническую практику новой модели медицинской помощи – персонализированной медицины, основанной на выборе методов диагностики и лечения с учётом индивидуальных особенностей течения заболевания, а также образа жизни пациента. Технологии персонализированной медицины, которые предполагают создание соответствующей, нередко дорогостоящей, инфраструктуры омиксных технологий, в итоге должны привести к повышению эффективности, качества и, главное, безопасности медицинской помощи. В Российской Федерации это направление активно развивается в четырёх научных центрах мирового уровня, в число которых входит НМИЦ им. В.А. Алмазова. О сегодняшнем состоянии и перспективах исследований в области персонализированной медицины идёт речь в настоящей статье, подготовленной автором на основе его научного доклада на заседании президиума РАН.

Ключевые слова: персонализированная медицина, биомедицина, биомаркеры, омиксные технологии, научный центр мирового уровня.

DOI: 10.31857/S0869587322120076

С начала XXI в. отмечается стремительное развитие биомедицины, аккумулирующей достижения фундаментальных наук в области медицинских исследований и нацеленность на их использование в реальной клинической практике. Науки о жизни были включены в программы раз-

вития ведущих университетов мира и стали их основной движущей силой. А исследования в области математики, физики, химии и биологии открыли возможности глубокого проникновения в интимные механизмы возникновения наиболее значимых для человека заболеваний – онкологических, сердечно-сосудистых, многих наследственных. Интенсивно развиваются генетические технологии, позволившие выявлять генетические причины практически любых патологий, определять последовательность всего человеческого генома. Основываясь на этих данных, в клинической практике стала использоваться геновая терапия, включая технологии редактирования генома, позволившие индивидуально подбирать способы лечения тяжёлых наследственных заболеваний [1].

На базе достижений синтетической биологии, геномики, протеомики, метаболомики, биоин-



ШЛЯХТО Евгений Владимирович – академик РАН, генеральный директор НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России.

форматики и других близких дисциплин формируется новая модель оказания медицинской помощи – персонализированная медицина, предполагающая выбор оптимальных для конкретного пациента диагностических, лечебных и профилактических подходов с учётом его специфических биомаркеров (в том числе генетических), которые помогают врачу определить, какой метод лечения наиболее эффективен. Персонализированную медицину часто называют прецизионной в силу её нацеленности на выявление ключевых факторов развития заболевания (благодаря биомаркерам, молекулярным путям патологии, данным геномики, протеомики, метаболомики), а также учёта образа жизни пациента и факторов окружающей его среды. Поскольку полностью индивидуализировать лечение бывает затруднительно, в том числе и по экономическим причинам, в прецизионной медицине используются уникальные (“точечные”) протоколы, рассчитанные на стратифицированные группы пациентов. Следует подчеркнуть, что эти два понятия – персонализированная медицина и прецизионная медицина – хотя и не тождественны, но всё же очень близки по сути благодаря общей нацеленности на важнейшие составляющие медицинской помощи пациенту, среди которых:

- оценка риска (генетическое тестирование предрасположенности к заболеваниям);
- профилактика (вмешательство для предупреждения заболевания);
- выявление (раннее выявление заболеваний на молекулярном уровне);
- диагностика (точная диагностика позволяет индивидуализировать стратегию лечения);
- лечение (улучшение исходов за счёт более точных мишеней воздействия и профилактики побочных эффектов терапии);
- наблюдение (активный мониторинг ответа на терапию и маркера прогрессии заболевания).

Нельзя сказать, что персонализированный (индивидуальный) подход представляет собой что-то абсолютно новое для клиницистов. И ранее для этого использовались те или иные морфофункциональные параметры, отражающие соответствующий времени уровень развития медицинской науки и практики. Можно с уверенностью утверждать, что принцип лечить больного, а не болезнь был известен и широко применялся ещё с глубокой древности. Однако “интегрированный, координированный и индивидуальный для каждого пациента подход к анализу возникновения и течения заболеваний” с учётом факторов окружающей среды и образа жизни каждого человека, включающий “разработку персонализированных средств лечения на основе геномики, тестирование на предрасположенность к болезням, профилактику, объединение диагностики с лече-

нием и мониторинг лечения” [2, с. 4], стал формироваться именно с начала нынешнего века.

Потребовались десятилетия для перехода от доминирования концепции доказательной медицины, при которой лечение пациента строилось главным образом исходя из данных рандомизированных клинических исследований, рассчитанных для среднестатистического пациента, к модели здравоохранения, основанной на персонализации медицинской помощи. Именно такой подход позволяет быстрее обнаружить таргетные мишени для воздействия лекарств и за счёт этого добиться не только наилучшего эффекта, но и снизить риски развития нежелательных явлений благодаря подбору оптимальной дозы лекарственного препарата. Наконец, возможность постановки более точного и быстрого диагноза даже при использовании дорогостоящих диагностических технологий приведёт к существенной экономии ресурсов здравоохранения. Не говоря уже о существенном снижении смертности, особенно среди пациентов с онкологическими, неврологическими, сердечно-сосудистыми и другими социально значимыми заболеваниями. Можно предположить, что персонализированная медицина станет сильным фактором смещения фокуса с лечения заболеваний к их профилактике. Более быстрый доступ пациента к информации и лучшей медицинской помощи позволит если не предотвратить болезнь, то уж точно выявить её на ранней стадии, а в целом повысить приверженность пациента лечению и взаимодействию с лечащим врачом, следованию его рекомендациям.

Персонализированная медицина в контексте развития современного здравоохранения. Как упоминалось, проникновение персонализированной медицины в реальную клиническую практику пришлось на начало XXI в. И это проявилось не только в ускорении внедрения инновационных технологий за счёт трансляционных исследований. Именно в этот период в системе здравоохранения сформировалось представление о пациентоориентированном подходе, означающем, что интересы пациента ставятся выше интересов медицинских учреждений и их сотрудников. Организационно оформилось понимание значимости медицинской помощи замкнутого цикла, преемственности всех её этапов. Стали применяться технологии ценностного здравоохранения, предполагающие смену акцентов в оказании медицинской помощи от ориентации на процесс к результатам [3]. Траектория последних десятилетий характеризуется тем, что медицина проб и ошибок, двигаясь к медицине врачебного консенсуса, в свою очередь, уступила место доказательной, а сегодня уже и доказательная уступает место персонализированной. Профессия врача обретает

исследовательский характер, становится ближе к науке, чем к искусству.

Ещё один важнейший фактор прорывного развития персонализированной медицины в последние два десятилетия – внедрение цифровых информационных технологий. Совершенствование методов биоинформатики, регистров генетических патологий, систем поддержки принятия врачебных решений, а также технологий искусственного интеллекта способствовали появлению “больших данных”, значимость которых, по-видимому, будет возрастать. Наибольший эффект “больших данных” следует ожидать в предиктивном моделировании лекарственных препаратов. Основываясь на обработке гигантских объёмов генетической информации, становящихся всё более доступными, врачи смогут назначать уникальные лекарственные средства, применять новые методы лечения. Наконец, выделение паттернов заболеваний позволит повысить качество прогностических оценок, выделить профили рисков, предложить эффективные методы лечения, улучшить профилактику.

Статус персонализированной медицины в нашей стране закреплён в “Стратегии научно-технологического развития Российской Федерации”, согласно которой переход к высокотехнологичному здравоохранению, способствующему здоровьесбережению, становится одним из основных приоритетов государства [4]. В соответствии с национальным проектом “Наука” в рамках реализации этого направления в 2019 г. были созданы 3 геномных центра, в 2020 г. – 4 научных центра мирового уровня (НЦМУ), в задачи которых входят исследования и разработки в области персонализированной медицины.

Впечатляющие успехи с применением новых подходов достигнуты в онкологии и онкогематологии (это касается повышения выживаемости пациентов). Активно развиваются клинические и популяционные исследования в кардиологии, эндокринологии, неврологии и психиатрии, что способствует созданию систем поддержки принятия врачебных решений, выбора конкретных препаратов и их доз, формированию индивидуальных прогностических шкал риска. В педиатрии наибольший исследовательский интерес привлекают редкие (орфанные) и генетически обусловленные заболевания.

Выбор персонализированной стратегии лечения и профилактики, особенно при острых сердечно-сосудистых состояниях, с применением “больших данных” позволит существенно увеличить точность индивидуального прогноза. Перспективным для реальной клинической практики представляется объединённый анализ больших клинических данных (включая изображения и данные проспективного наблюдения) с привле-

чением омиксных технологий¹ и методов машинного обучения. Следует отметить, что пандемия новой коронавирусной инфекции стала серьёзным стимулом для развития персонализированных подходов в лечении пациентов с инфекционной патологией, в первую очередь с COVID-19 [5]. Накопленный в последние два года опыт борьбы с пандемией свидетельствует о наибольшей клинической эффективности персонализации терапевтических стратегий.

Основные направления развития персонализированной медицины в России сосредоточены сегодня в следующих областях:

- персонализация подходов к диагностике, лечению и профилактике в реальной клинической практике (алгоритмы и система поддержки принятия врачебных решений);
- онкогеномика;
- фармакогеномика (включая подбор доз препаратов с использованием компьютерных программ);
- оценка генетических рисков;
- пренатальная диагностика;
- исследование молекулярных механизмов заболеваний, поиск мишеней для терапии, изучение малых регуляторных молекул и микровезикул, митохондриальной ДНК и др.;
- диагностические панели;
- тест-системы, в том числе для пренатальной диагностики, включая диагностику по крови матери.

Процесс внедрения в практическое здравоохранение персонализированных методов диагностики, лечения и профилактики займёт не одно десятилетие и будет неотделим от развития биомедицинской науки, дорогостоящих омиксных технологий, биоинформатики. Но уже сейчас очевидно, что эта область имеет значительные социально-экономические перспективы [6]. Ожидаемое увеличение инвестиций в сферу персонализированного здравоохранения составит в ближайшие годы более 30%. Сегодня в онкологии более 70% инновационных препаратов – это лекарственные средства таргетного воздействия, их число в ближайшие 5 лет должно увеличиться на 69%. С 2015 по 2020 г. число препаратов с персонализированными показаниями их применения выросло на 70%. Причём вероятность того, что препарат будет одобрен для клинического приме-

¹ Омиксные технологии – комплекс современных молекулярных технологий, с помощью которых организм исследуется на разных уровнях, начиная со считывания генетической информации (геномика), выявления факторов регуляции экспрессии генов (эпигеномика), определения активности генов (транскриптомика) и их белковых продуктов (протеомика) и заканчивая определением состава и концентрации конечных продуктов распада (метабомика). (Здесь и далее прим. ред.)

Таблица 1. Ожидаемые результаты внедрения персонализированной медицины в систему здравоохранения

Плательщик	Учреждения	Пациент	Общество
Сокращение затрат минимум на треть за счёт снижения назначения неэффективных методов лечения и повышения скорости оказания помощи и её безопасности	Своевременная и точная диагностика и терапия	Быстрое получение медицинской помощи, которая эффективна и безопасна	Снижение нагрузки на экономику за счёт сокращения расходов на здравоохранение и косвенных убытков
	Повышение качества медицинской помощи и удовлетворённости пациента	Улучшение качества и продолжительности жизни	Улучшение общественного здоровья и восприятия обществом достижений науки и медицинских услуг
	Развитие новых технологий и поддержка принятия решений	Снижение времени, проведённого в состоянии болезни	

нения, значительно возрастает, если в механизме его действия присутствует специфический биомаркер.

Выгода от внедрения методов персонализированной медицины коснётся всех без исключения участников системы здравоохранения: налогоплательщиков, медицинских учреждений, пациентов, да и общества в целом (табл. 1).

Персонализированная медицина: основные инструменты развития. Накопленный опыт говорит о том, что для быстрого внедрения любой новой, особенно дорогостоящей технологии, необходимо наличие определённой инфраструктуры. Персонализированная медицина предполагает инновационную экосистему, включающую университеты и научные учреждения, занимающиеся исследованиями в этой области, бизнес, создаю-

щий конкретный инновационный продукт, а также систему здравоохранения, применяющую эти разработки на практике. Здесь необходимо ещё раз подчеркнуть ведущую роль науки и научных учреждений в построении такой экосистемы. Они должны стать своего рода академическими биомедицинскими хабами, обеспечивающими комплексный, интегративный подход к созданию и продвижению лечебных технологий, их доступность для системы здравоохранения в целом. Именно в таком контексте следует рассматривать усилия государства по формированию в России четырёх НЦМУ, один из которых – Центр персонализированной медицины – создан на базе двух научных центров в Санкт-Петербурге: НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России – инициатор создания центра и Институт экспериментальной медицины – участник центра (рис. 1).

**Рис. 1.** Экосистема НМИЦ им. В.А. Алмазова

Цель формируемого центра в полной мере отвечает сегодняшней идеологии биомедицинских исследований и направлена на постройку научно-производственной биомедицинской экосистемы для разработки и внедрения в практику здравоохранения технологий диагностики и лечения заболеваний на основе персонализированной медицины. Эта деятельность включает оценку генетических рисков, методы фармакогенетики и фармакогеномики, биомоделирование заболеваний, модификацию генома и создание препаратов для генной терапии, а также биомедицинских клеточных продуктов с применением технологий геномного редактирования для повышения качества лечения и снижения смертности при сердечно-сосудистых заболеваниях, сопутствующих метаболических нарушениях, онкогематологических патологиях и некоторых видах опухолей, ряде инфекционных заболеваний, а также при патологиях генетической природы, включая редкие и малоизученные.

Направления деятельности НЦМУ “Центр персонализированной медицины” включают четыре блока, отвечающие основным вызовам для системы здравоохранения.

1. Популяционная генетика и неинфекционные заболевания полигенной природы. В рамках этого блока предполагается разработать алгоритмы оценки генетических рисков сердечно-сосудистых и метаболических заболеваний полигенной природы в российской популяции и определить новые предикторы развития острых осложнений на основе омиксных технологий и методов персонализированной профилактики. Необходимо также разработать образовательные программы подготовки специалистов в области персонализированной медицины, фармакогенетики и фармакогеномики и обработки омиксных данных.

Заболевания полигенной природы крайне разнообразны, но в центре внимания находятся те из них, что давно приобрели характер неинфекционных эпидемий мирового масштаба, — ожирение, метаболический синдром, сахарный диабет 2 типа и сердечно-сосудистые патологии. Ожирение представляет собой крайне гетерогенное состояние, при наличии которого одни пациенты долгие годы сохраняют хорошее метаболическое здоровье и благоприятный сердечно-сосудистый прогноз, в то время как у других рано развиваются дислипидемия, артериальная гипертензия, гиперурикемия, дисгликемия с ускоренным формированием атеросклеротических изменений и сердечно-сосудистых заболеваний. Множество различных факторов, в том числе фенотипических (антропометрические, поведенческие, психологические, гормональные и т.п.) и молекулярно-генетических, определяют прогноз состояния здоровья пациентов с ожирением.

Нами были изучены взаимосвязи фенотипа ожирения с биомаркерным профилем и ответом на вес-снижающие вмешательства. Была выявлена взаимосвязь уровня маркеров воспаления (С-реактивного белка) со степенью ожирения и характером распределения жировой ткани — при висцеральном (индекс массы тела ≥ 30 кг/м², соотношение обхват талии/обхват бёдер > 0.9 для мужчин и > 0.85 для женщин) медиана его уровня была 3.48 нг/мл, при периферическом (индекс массы тела ≥ 30 кг/м², соотношение обхват талии/обхват бёдер ≤ 0.9 для мужчин и ≤ 0.85 для женщин) — 0.93 нг/мл ($p = 0.023$). Высокий уровень маркеров фиброза (проколлаген 3 типа, галектин-3) ассоциирован с высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний. По нашим данным, снижение маркеров фиброза, как и маркеров воспаления в процессе лечения, носило субстрат-зависимый характер и в большей степени отмечалось у пациентов с исходно более высоким их уровнем независимо от динамики массы тела. Это свидетельствует в пользу наличия фенотипа ожирения с профиброгенным статусом, улучшение которого отмечается при нормализации образа жизни независимо от степени снижения веса. В пользу такого утверждения говорят и данные экспериментальных исследований, продемонстрировавших, что высокожировое питание ассоциировано с ухудшением прогноза ишемического повреждения миокарда даже в отсутствии ожирения и других метаболических нарушений [7].

Подход к исследованиям полигенных наследственных признаков и ряда патологий (ожирение, сахарный диабет 2 типа, коронарная болезнь сердца) в значительной степени отличается от исследования природы редких заболеваний. Полигенность подразумевает малый вклад отдельных ДНК-вариантов в вероятность развития того или иного фенотипа, поэтому требует намного большего объёма исследований (по количеству их участников), а также наличия детальной клинической информации о каждом из участвующих в исследовании для максимального учёта эффектов среды. Технологии полногеномного секвенирования позволили обнаружить большой массив биомаркеров, ассоциированных с различными полигенными фенотипами. Поиск генов, ассоциированных с полигенными заболеваниями, до сих пор остаётся нерешённой задачей. Стандартный метод изучения генетики для таких болезней — полногеномный поиск ассоциаций (GWAS). Однако он указывает только на определённые регионы в ДНК, которые могут содержать до 100 генов.

Чтобы преодолеть эту трудность, была разработана биоинформатическая программа предикции генетических рисков — GPrior [8], предсказы-

вающая роль генов с ещё неизвестным механизмом действия. Модель основана на ансамбле нескольких методов машинного обучения и использует функциональное родство между известными, с одной стороны, и пока не открытыми генами, связанными с болезнью, — с другой. В качестве исходных данных в модели используется массив генов с известной функциональной ролью в патогенезе ишемической болезни сердца (ИБС) (например, регулирующих секрецию холестерина), а также информация о молекулярных процессах (экспрессия, взаимодействия между белками и т.д.). Для валидации модели были изучены 37 генов, достоверно ассоциированных с ИБС, но при этом для них ещё не был известен молекулярный механизм воздействия на риски заболевания. Последующее использование алгоритма для анализа регистров больных с ИБС показало, что ансамбль классификаторов GPrig предсказывает наличие генов, значимость которых впоследствии подтверждается в масштабных исследованиях как с помощью GWAS, так и с помощью экзомного секвенирования, которое гарантирует надёжное обнаружение генов.

Использование омиксных биомаркеров, технологий “больших данных” и машинного обучения позволит существенно увеличить точность индивидуального прогноза и персонализировать стратегии лечения. Примером может служить разработанная в нашем центре модель предикции развития аневризмы аорты. Атеросклероз и другие заболевания аорты могут приводить к нарушению механических свойств её стенок и формированию расширения (аневризмы) — состоянию, угрожающему разрывом аорты с фатальным исходом. При этом заболевание иногда протекает бессимптомно, и пациент может не получить своевременного хирургического лечения, позволяющего предотвратить осложнения.

Часто аневризма аорты случайно обнаруживается при ультразвуковом исследовании сердца, проводимом по другим показаниям. Сегодня на основании анализа данных более 78000 эхокардиографических исследований нами с использованием методов машинного обучения разработана прогностическая модель, позволяющая с 82-процентной точностью предсказывать выявление аневризмы аорты при повторном эхокардиографическом исследовании, если известны результаты предыдущего и основные клинические характеристики пациента (пол, возраст, сопутствующие заболевания). Таким образом, на основании данных выполненного по любому поводу эхокардиографического исследования у пациентов без признаков аневризмы аорты можно с высокой точностью предсказать риск развития этого заболевания в будущем и соответствующим образом спланировать дальнейшее наблюдение.

Использование предложенной прогностической модели позволит повысить эффективность скрининга для выявления аневризмы аорты и предотвратить развитие фатальных осложнений, а также сократить потребность в дорогостоящих и сопровождающихся высоким риском экстренных кардиохирургических вмешательствах на аорте [9].

Подобные модели разрабатываются для предикции повторных сердечно-сосудистых событий, развития сахарного диабета и выбора оптимальной терапии.

2. Неизвестные, редкие и генетически-обусловленные заболевания. Задачи этого блока предполагают разработку совокупности технологий и создание научной и образовательной инфраструктуры мирового уровня для персонализированной диагностики и лечения заболеваний генетической природы, в том числе редких, малоизученных и даже неизвестных, выявление молекулярных механизмов и определение новых мишеней для персонализированной терапии, включая создание инновационных генотерапевтических препаратов.

Основные проблемы патологий генетической природы, большая часть которых относится к редким, связаны, во-первых, с их низкой распространённостью, что ведёт к нехватке знаний и опыта со стороны специалистов, во-вторых, с хроническим, прогрессирующим и опасным для жизни их характером. Вот почему сегодня они требуют особого внимания. Специфика подхода к их исследованию состоит в необходимости формирования единой пациентоориентированной структуры, создания и ведения регистров пациентов с редкими и генетически-обусловленными заболеваниями, а также реализации фундаментальных проектов, направленных на выявление новых конкретных генетических детерминант редкой и неизвестной патологии. Непременным атрибутом этих проектов должно стать раскрытие молекулярных механизмов заболеваний генетической природы, использование экспериментальных клеточных и животных моделей как для более глубокого изучения патогенетических механизмов, так и создания и тестирования новых генно-терапевтических лечебных препаратов.

Одно из приоритетных направлений — создание регистра генетически детерминированных кардиомиопатий. Фокус наших исследований направлен на изучение нетипичных, редких фенотипов с поиском особенностей мутаций, которые привели к формированию таких уникальных фенотипов. Речь идёт о группе пациентов с редкими формами гипертрофической кардиомиопатии (мутации в малоизученных генах белков саркомера, мутации в несаркомерных генах и генах различных сигнальных каскадов) и пациентах с ред-

кими формами кардиомиопатий и нарушениями ритма.

Полноэкзомное секвенирование и секвенирование разработанных нами таргетных кардиопанелей (панель генов гипертрофической кардиомиопатии и её редких фенокопий – 39 генов, а также панель, включающая полную последовательность гигантского гена тайтина и генов тайтинового комплекса – 4 гена), оказались высокоэффективными при определении генетических основ редких форм наследственных заболеваний миокарда. Так, нами был идентифицирован новый вариант гена *RBM20* в качестве причины развития изолированных нарушений ритма. Обычно мутации в *RBM20* ассоциированы с ремоделированием миокарда, в частности, приводят к развитию кардиомиопатийных фенотипов, что связано главным образом с нарушением сплайсинга гена тайтина (*TTN*) и других белков саркомера. Мы же описали редкую ассоциацию патогенного варианта *RBM20* с изолированными нарушениями ритма [10].

В рамках этого блока исследований большое внимание уделяется изучению аритмогенной кардиомиопатии/дисплазии правого желудочка – редкого наследственного заболевания миокарда, характеризующегося тяжёлой формой аритмии, развитием прогрессирующей сердечной недостаточности и высоким риском внезапной сердечной смерти, генетические и молекулярно-клеточные основы патогенеза которой остаются малоизученными. Было проведено исследование спектра молекул микро-РНК в перикардиальной жидкости пациентов с верифицированным диагнозом указанного заболевания (с помощью высокопроизводительного секвенирования малых РНК). В результате биоинформатического анализа удалось определить полный спектр микро-РНК в образцах перикардиальной жидкости пациентов, а также выявить 5 дифференциально экспрессирующихся видов микро-РНК у пациентов с аритмогенной кардиомиопатией по сравнению с контрольной группой (*hsa-miR-1-3p*, *hsa-miR-21-5p*, *hsa-miR-122-5p*, *hsa-miR-206* и *hsa-miR-3679-5p*). Анализ обогащения набора дифференциально-экспрессированных микро-РНК позволил доказать их ассоциацию с другими сердечно-сосудистыми заболеваниями и миопатиями (в том числе хронической фибрилляцией предсердий, ИБС, аритмией, гипертензией), а также определить основные затронутые сигнальные пути и биологические процессы (включая клеточный цикл, развитие и дифференцировку клеток сердца и скелетной мускулатуры, пролиферацию и апоптоз клеток). Выявление специфичных экстраклеточных микро-РНК позволяет лучше понимать процессы, лежащие в основе патогенеза, и в перспективе идентифицировать

биомаркеры для более точной и своевременной диагностики и прогноза течения заболевания [11].

С учётом специфики многих редких и малоизученных заболеваний выявление их патогенетических, в том числе молекулярных механизмов, а также разработка платформ для создания и тестирования лекарственных препаратов невозможны без использования технологий биомоделирования патологических процессов. Все ведущие медицинские центры мира используют такого рода генетические технологии. Уже созданы и описаны доклинические модели отдельных заболеваний человека *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo* для последующего анализа. Наиболее широко используются генетически модифицированные модельные системы (грызунов и рыбок данио). Увеличение числа линий трансгенных животных, которые бы обладали уникальными характеристиками с точки зрения решения задач кардиологии, неврологии, онкологии и других исследовательских направлений, – необходимость, продиктованная высоким уровнем медицинских исследований в мире и персонализированным подходом к лечению пациентов.

В рамках работ по этому направлению в центре биомоделирования патологических процессов в нашем центре разработана биотехнологическая платформа для создания новых органоидных и трансгенных (мыши, крысы, рыбы) моделей, имитирующих различные патологические процессы – атеросклеротические, нейродегенеративные, кардиологические, эндокринные и др. В проекте используются новейшие технологии трансгенеза (введение искусственной генетической информации в эмбрионы животных разными методами). Мы получаем животных с заданными свойствами (это может быть Cre/Lox система для генетического трейсинга, введение мутаций, выключающих ген или вызывающих замену одного гена другим, и, наконец, Crispr-Cas⁹², позволяющий получить мутантов данио и грызунов уже в первом поколении). Были созданы уникальные линии трансгенных животных, в частности новые трансгенные линии мышей (*Sox10*, *PLP*, *CHAT*, *DTA*, *ASCL*, *WNT*) и линии рыб данио (*Sox10Cre: Zebrafish-S*), которые использовались для изучения механизмов формирования нервной системы и молекулярно-генетических основ патогенеза нейродегенеративных заболеваний [12].

Нами было показано, что эмбриональные клетки-предшественники глии в раннем развитии эмбрионов трансгенных линий мышей и рыб выполняют важные функции, связанные с правильным развитием отдельных органов и живот-

² CRISPR/Cas – система адаптивного приобретённого иммунитета бактерий и архей, направленная на уничтожение проникшей в клетку чужеродной ДНК, например, фагов или плазмид.

ных в целом. Эти клетки имеют свойства, напоминающие плюрипотентные свойства нервного гребня, и в зависимости от их расположения в организме могут трансформироваться в различные типы клеток в периферических тканях, включая нейроны. Кроме того, с использованием метода генетического трейсинга трансгенной линии дано показано, что нейроны автономной нервной системы, а также некоторые популяции нейронов центральной нервной системы происходят не только из клеток нервного гребня, но и из шванновских клеток-предшественников, которые могут рассматриваться в качестве нового клеточного материала для регенеративной медицины и клеточного источника зрелых нейронов в случае их потери при нейродегенеративных заболеваниях, сопровождающихся катастрофической потерей нейронов центральной нервной системы человека [12].

Заболевания, связанные с избыточной кальцификацией, широко распространены, особенно в стареющих популяциях. Кальцификация сосудов ухудшает течение и прогноз заболеваний сердечно-сосудистой системы, а кальцификация аортального клапана приводит к нарушению работы сердца. Однако в мире до сих пор не существует терапевтических подходов для медикаментозного лечения этих заболеваний и, например, только для лечения аортального стеноза ежегодно проводится около полумиллиона дорогостоящих операций по замене кальцинированного клапана. Одним из важнейших ограничений для разработки соответствующей терапии оказывается отсутствие адекватных платформ для тестирования перспективных соединений. Для решения этой задачи в нашем НЦМУ разработана уникальная технологическая платформа, на базе которой может быть проведено тестирование потенциальных соединений и генно-инженерных конструкций, способных подавлять избыточную кальцификацию [13]. При создании платформы была использована коллекция из более чем 100 образцов первичных культур клеток пациентов с кальцификацией аортального клапана. Предложена технология выращивания и тестирования потенциала кальцификации (остеогенного потенциала) данных клеток. С использованием платформы в ходе культивирования клеток проводилась проверка экспрессии ряда генов, связанных с кальцификацией, и для получения более полной характеристики патологического процесса проведен анализ протеома дифференцирующихся клеток.

Платформа позволяет тестировать вещества и генетические конструкции, обладающие потенциальным антикальцифицирующим действием, а также изучать молекулярные и клеточные основы патологической кальцификации, что, в свою очередь, служит неотъемлемым этапом в поиске те-

рапии. В ходе апробации технологической платформы нам удалось выявить соединение кренигацетат, обладающее антикальцифицирующим эффектом. Далее для всех перспективных соединений проводится изучение механизма действия при помощи протеомики и анализ этих данных в контексте информации о пациенте.

Ещё одним из ярких примеров реализации принципов персонализированной медицины является научный проект “Создание регистра неизвестных, редких и генетически-обусловленных заболеваний”, в который включены пациенты с патологиями, механизмы развития которых не известны либо мало изучены, а диагностика и терапия не подкреплены стандартными протоколами. Сегодня регистр охватывает более 200 детей с 68 крайне редкими нозологиями. На основе достаточно большого клинического опыта ведения пациентов с наследственными и редкими заболеваниями, сформировавшихся мультидисциплинарных команд врачей-специалистов, возможности использования самого современного лабораторного и генно-диагностического оборудования, средств реализации научных проектов с применением экспериментальных исследований был подготовлен фундамент для создания центра компетенций “Наследственные, редкие и малоизученные заболевания”, открытие которого состоялось в 2021 г.

3. Онкология. Для этого блока поставлена задача разработать технологии и создать совокупность центров компетенций по персонализированной диагностике и терапии рака, включая онкогематологические заболевания, опухоли головного мозга и желудочно-кишечного тракта, нейроэндокринные опухоли, предложить тераностические³ подходы и совокупность персонализированных препаратов для лечения онкологических заболеваний на основе генетически модифицированных клеток иммунной системы.

Научная значимость фундаментальных разработок в области онкологии определяется использованием новейших технологий экспрессионного анализа, включая геномный анализ единичных клеток в сочетании с эпигенетическим профилированием и высокопроизводительным секвенированием. Кроме того, данные о геномной структуре солидных опухолей и опухолей кроветворной системы, полученные с использованием материала существующих и будущих биоресурсных коллекций, в сочетании с возможностью детального фенотипирования пациентов позволят разработать новые критерии, определяющие хи-

³ Тераностика – подход к созданию фармацевтических композиций, заключающийся в комплексном решении терапевтических и диагностических проблем путём создания препаратов, которые являются одновременно и средством ранней диагностики, и терапевтическим агентом.

мио- и радиочувствительность опухолей, создать генно-диагностические системы и новые генно-инженерные препараты для терапии онкозаболеваний, определить новые генетические маркеры для персонализированной направленной терапии ряда опухолей.

С точки зрения онкологии не менее важно исследовать фундаментальные механизмы действия препаратов на основе создания химерных антигенных рецепторов, применять генно-модифицированные иммунные клетки и вести поиск методов получения биомедицинских клеточных продуктов подобного рода.

Эмбриональные опухоли оказываются частой морфологической формой злокачественных новообразований центральной нервной системы, при этом число пациентов высокой группы риска составляет около 70%. Неудовлетворительные показатели выживаемости пациентов групп высокого риска, обусловленные рефрактерностью опухоли к проводимой терапии и её высокой токсичностью, определяют необходимость разработки иных стратегий противоопухолевого лечения. В рамках этого направления с использованием полноэкзомного секвенирования нового поколения при эмбриональных опухолях центральной нервной системы проводится изучение эффективности терапии препаратами таргетного механизма действия на основании выявления идентичных молекулярных нарушений. Проведение сравнительного анализа последовательностей ДНК в опухолевых клетках и нормальной ткани каждого пациента позволяет нам выделять патогенные мутации, значимые для прогноза заболевания и служащие потенциальной терапевтической мишенью.

В качестве дополнительной опции пациентам исследуемой проспективной когорты с неудовлетворительным ответом на лечение после завершения интенсивной программы или развития рецидива заболевания нами используется схема метронормальной химиотерапии в сочетании с таргетной терапией. В отличие от стандартных предлагаемый метод основан на проведении низкодозной комбинированной химиотерапии (этопозид + циклофосфамид) в сочетании с антиангиогенной (сиролимус) и противовоспалительной терапией (целекоксиб) в непрерывном режиме. Наш подход исключает необходимость длительного стационарного лечения. Редукция интенсивности терапии позволяет избежать развития побочных эффектов, как правило, ассоциированных с выраженной гематологической токсичностью и инфекционными осложнениями. Тем самым понижается стоимость лечения.

Исследование нейроэндокринных опухолей (НЭО), вызывающих тяжёлые метаболические нарушения, направлено на решение проблемы

диагностики и прогнозирования рецидива НЭО гипофиза, надпочечников и парашитовидных желёз после хирургического лечения. Нами проводится поиск новых герминальных (врождённых) и соматических мутаций, ответственных за развитие НЭО надпочечников и околощитовидных желёз и определяющих рецидивирующее или злокачественное течение этих заболеваний. Разрабатываются оптимальные диагностические подходы к прогнозированию клинического течения, ответа на терапию и злокачественной природы до развития метастазов, включая омиксные технологии, а также современные методы визуализации, такие как ПЭТ-КТ с различными инновационными радиофармпрепаратами. Ведётся поиск мишеней для противоопухолевой терапии. В результате исследования будут выделены маркеры прогноза течения и ответа на терапию, сформулирована программа помощи в принятии решения при диагностике и лечении этих заболеваний, что позволит сократить время постановки диагноза, улучшить прогноз — увеличить выживаемость и снизить смертность.

В рамках проекта методом секвенирования нового поколения создана целевая панель для секвенирования генов, ответственных за развитие НЭО. У пациентов со злокачественной феохромоцитомой впервые выявлена герминальная мутация в гене ZNRF3, ранее ассоциированном с развитием аденокарциномы гипофиза. Разработаны и апробированы новые методики топической диагностики нейроэндокринных опухолей гипофиза и околощитовидных желёз. Получены данные о том, что выполнение ПЭТ-КТ с 11-С метионином позволяет выявить аденому околощитовидной железы в тех случаях, когда традиционные методы не дают положительного результата. Разработана и апробирована методика выявления МРТ-негативных аденокарцином гипофиза. Согласно полученным данным, ПЭТ с 18F-ФДГ (радиофармпрепарат ¹⁸F-фтордезоксиглюкоза) может быть использована для локализации МРТ-негативных аденокарцином гипофиза. По нашим данным, её применение позволило увеличить количество пациентов, достигших ремиссии гиперкортицизма после трансфеноидальной аденомэктомии [14].

Один из новых перспективных инструментов клеточной терапии злокачественных заболеваний — технология применения CAR NK-клеток. В отличие от CAR T-клеток эти эффекторы обеспечивают не только специфическое CAR-зависимое уничтожение опухолевых клеток, экспрессирующих целевые поверхностные белки, но и противораковое действие за счёт широкого спектра активирующих рецепторов, характерных для NK-клеток. На пути к созданию оптимальной платформы CAR NK-клеточной терапии (рис. 2) нами



Рис. 2. Создание единой технологической и научной платформы для разработки клеточной иммунотерапии онкологических заболеваний

выполнен систематический анализ фидерных клеток, экспрессирующих комбинации лигандов активирующих рецепторов, в частности CD40L, CD27, 4-1BBL, mbIL15, mbIL21, mbIL18 и mbIL12. Для того чтобы наметить направление генетических модификаций NK-клеток, был проведён углублённый анализ транскриптома единичных NK-клеток в сравнении с Т-клетками [15]. В отличие от Т-клеток, в которых доминирующий механизм активации управляется Т-клеточным рецептором, у NK-клеток подобный “узловой” рецептор отсутствует, поэтому избыточная экспрессия активирующих рецепторов или их комбинаций в NK-клетках для стимуляции их противоопухолевой активности представляется весьма многообещающей.

Только несколько корецепторов, таких как CD5, CD27 и CD28, экспрессируются Т-клетками и практически отсутствуют в NK-клетках. Интересно, что, несмотря на отсутствие экспрессии CD28 в NK-клетках, CAR второго поколения на основе CD28 проявляют более сильную активность в NK-клетках, чем CAR первого поколения. Это может быть связано с тем, что основные элементы сигнального аппарата присутствуют в NK-клетках на уровнях, сопоставимых с уровнями Т-клеток. Удивительно, но NK-клетки экспрессируют больше CD3zeta (CD247), чем Т-клетки, поэтому параллельное сравнение цитотоксической активности, индуцированной CAR первого поколения в Т- и NK-клетках, было бы интересным [15].

Злокачественные опухоли головного мозга, как первичные нейроэпителиальные опухоли (Grade III и Grade IV), так и вторичные внутримозговые опухоли (метастазы в головной мозг), во взрослой и детской популяциях — одна из основных причин смерти от онкологической патологии. Перспективен метод их лечения с применением таргетных препаратов, направляемых к мембранно-связанной форме белка теплового шока Hsp70 для визуализации новообразования и мишенной доставки противоопухолевых агентов (включая радиоизотопные).

По полученным нами данным, впервые с применением метода инвертированной конфокальной микроскопии продемонстрирована экспрес-

сия мембранно-ассоциированного белка теплового шока Hsp70 на клетках опухолей центральной нервной системы у взрослых пациентов (включая астроцитому, глиобластому, эпендимому). Полученный результат обеспечивает научное обоснование разработки противоопухолевых тераностических препаратов, распознающих mHsp70-положительные раковые клетки. Показано, что экспрессия белка Hsp70 наблюдается в жизнеспособных клетках мультиформной глиобластомы взрослых пациентов, но не в клетках некротической зоны (рис. 3). Отмечено наличие положительной корреляции между уровнем экспрессии Hsp70 и инвазивным потенциалом опухолевых клеток. Полученные данные указывают на возможность таргетирования противоопухолевых препаратов именно в отношении популяции жизнеспособных mHsp70-положительных опухолевых клеток.

На сегодня завершена разработка протокола оценки экспрессии мембранно-связанного Hsp70 на опухолевых клетках, полученных из биопсийного материала, произведён анализ Hsp70 на раковых клетках, полученных от нейроонкологических пациентов. В ходе отдельного этапа исследований для повышения тераностических свойств агентов (антитела, пептид RAS70) последние были конъюгированы с наноразмерными препаратами золота (AuNPs) либо с суперпарамагнитными наночастицами оксида железа (SPIONs), которые позволяют, с одной стороны, оказывать диагностическое воздействие, а с другой — подавлять рост опухоли [16]. Наночастицы золота с высоким Z (AuNPs), конъюгированные с антителом-мишенью, могут помочь улучшить контроль опухоли при лучевой терапии, одновременно минимизируя радиотоксичность для прилегающих здоровых тканей. Для оценки поведения наночастиц *in vivo* нами разработана фармакокинетическая модель, имитирующая поглощение и распределение AuNPs у мышей. Многомасштабное моделирование методом Монте-Карло было выполнено для AuNPs и SPIONs в опухолевых клетках на клеточном и молекулярном уровнях, чтобы определить увеличение дозы облучения и образование химических радикалов в непосредственной близости от AuNPs [17]. Биологически обосно-

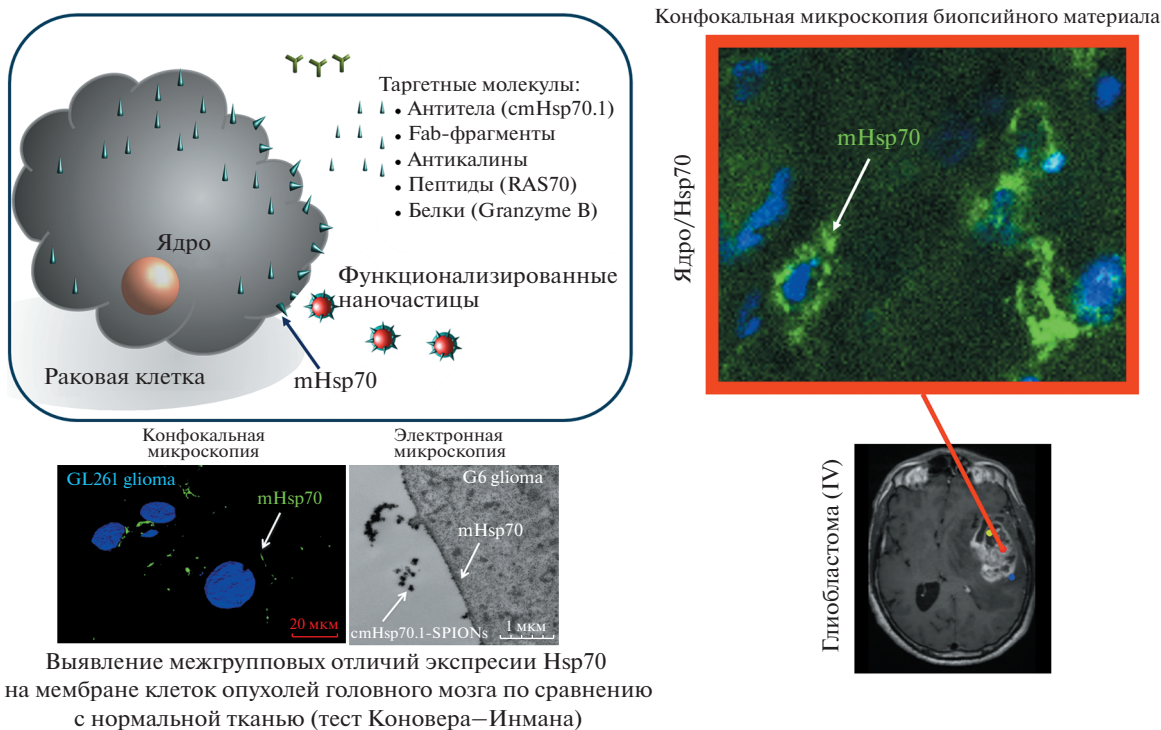


Рис. 3. Разработка пептидного препарата RAS70 против мембранно-связанного Hsp70 на раковых клетках для таргетной интраоперационной диагностики злокачественных новообразований

ванная математическая модель была разработана для прогнозирования биологической реакции AuNPs на усиление излучения. Хотя моделирование AuNPs продемонстрировало явное увеличение дозы, моделирование, связанное с образованием химических радикалов и индукцией разрывов нитей ДНК, вызванных агрегатами AuNPs, показало лишь незначительное увеличение дозы. Различия в моделируемых изменениях на молекулярном и клеточном уровнях указывают на то, что необходимы дальнейшие исследования, чтобы лучше понять влияние физических, химических и биологических параметров в доклинических экспериментальных условиях до трансляции этих моделей AuNPs в лучевую терапию рака.

В более чем 80% случаев после проведенного радикального лечения рака молочной железы вне зависимости от выбранных методов противоопухолевого лечения неизбежно возникает и прогрессивно развивается постмастэктомический синдром. Нами создана база “Данные анамнеза, жалоб, нейропсихологического исследования, неврологического статуса, значение биомаркеров (ICAM1, PECAM1) у пациенток с постмастэктомическим синдромом”, что позволяет анализировать состояние центральной и периферической нервной системы и эндотелия в зависимости от метода лечения и разработать персонифицированный лечебно-реабилитационный подход.

С помощью функциональной МРТ нами были получены новые данные об изменениях со стороны рабочих сетей покоя головного мозга у пациенток с постмастэктомическим синдромом, коррелирующие с клиническими проявлениями в виде лимфедемы, хронического болевого синдрома, вертебрально-базилярной недостаточности, депрессии, что необходимо для более точной диагностики выраженности неврологических нарушений, а также персонифицированного комплексного лечебно-реабилитационного подхода [18].

Также нами было впервые обнаружено значимое повышение экспрессии молекул адгезии ICAM-1, PECAM-1 и содержания нейронспецифической енолазы, снижение антител к NMDA-рецепторам (в сравнении с группой здоровых добровольцев) и не отличающееся от групп больных хронической ишемией мозга, что указывает на нарушение функции гематоэнцефалического барьера, страдание ткани мозга, срыв в нём процессов ауторегуляции и отражает субклинический патологический процесс и наличие дисфункции эндотелия [19].

4. *Инфекционные заболевания, микробная и антимикробная терапия.* Задача, которая в этом блоке решалась нами совместно с Институтом экспериментальной медицины, состояла в том, чтобы разработать персонифицированные технологии определения рисков течения инфекцион-

ных заболеваний, включая COVID-19, совокупность вакцин и подходов к персонифицированной профилактике инфекций, а также создать линейку аутопробиотических препаратов для модификации микробиоты при аутовоспалительных, сердечно-сосудистых и онкологических заболеваниях.

В рамках этого проекта разрабатываются несколько вакцинных кандидатов, в частности, инновационные вакцины для профилактики инфекционных осложнений у пациентов с хроническими obstructивными заболеваниями лёгких (ХОБЛ). Цель состоит в получении живых вакцин на основе полезных штаммов бактерий-пробиотиков, несущих на своей поверхности белки патогенных микроорганизмов. В ходе реализации проекта разработаны два новых пробиотических вакцинных кандидата против вируса гриппа, в которых антигены вируса экспонировались на поверхности бактерии *Enterococcus faecium* L3. Вакцинация ими мышей стимулировала формирование гуморального и клеточного иммунного ответа. Исследование защитной эффективности показало, что мыши с антителами против вирусных антигенов были наилучшим образом защищены от действия летальных доз вируса гриппа, в частности, пандемического гриппа А/Южная Африка/3626/13(H1N1) pdm09 [20].

Цель другого реализуемого нами проекта – разработка пероральных живых бактериальных векторных вакцин на основе пробиотического штамма *Enterococcus faecium* L3, геном которого модифицирован вставками фрагментов ДНК, кодирующих белки SARS-Cov-2. В ходе работы созданы 2 вакцинных кандидата, продемонстрировавшие безопасность и иммуногенность в экспериментах на лабораторных животных. В настоящее время завершаются доклинические исследования по протективности. Разрабатываемые вакцинные кандидаты обладают рядом конкурентных преимуществ перед существующими вакцинами против SARS-Cov-2: они могут применяться перорально в виде кисломолочного продукта, храниться при температуре +4°C, процесс производства предельно прост, а готовый продукт не требует очистки. Кроме того, технология создания вакцины может быть быстро адаптирована под новые варианты возбудителя [21].

В современной медицинской практике концепцию терапии инфекционного заболевания, нацеленную на уничтожение возбудителя, необходимо заменить на комплекс лечебных мероприятий, направленных на восстановление естественного микробиоценоза, собственного конкретного индивидуума. И первым шагом к достижению этой цели должна явиться точная диагностика возбудителя заболевания, его генетических особенностей, включая исследование

на наличие генов устойчивости к антибиотикам, генов вирулентности и характера их экспрессии. Лишь после этого для достижения эффективного результата можно приступать к персонифицированной терапии, направленной либо на снижение процентного содержания возбудителя заболевания в микробиоценозе, либо его замещения на вариант бактерий того же вида с низким потенциалом патогенности.

Сегодня нами реализуются два проекта, связанные с персонифицированной терапией, в которой используются пробиотические и аутопробиотические (то есть выделенные от конкретного пациента) бактерии. В рамках одного из них разрабатывается подход к повышению отдалённых результатов лечения онкологических пациентов. В ходе исследований выявлены особенности микробиоты кишечника у больных с различной локализацией опухоли, проведена оценка эффективности использования аутопробиотической и пробиотической поддержки в периоперационном и раннем послеоперационном периодах терапии колоректального рака и рака желудка. В результате исследований фекалий больных колоректальным раком показано, что в 100% случаев наблюдается дисбиоз, усугубляющийся после оперативного лечения. Применение аутопробиотиков или пробиотика *Enterococcus faecium* L3 приводило к снижению содержания условно-патогенных бактерий, в том числе бактериальных онкомаркеров. При указанной поддерживающей терапии наблюдалось быстрое восстановление функций желудочно-кишечного тракта, а больные проявляли комплаентность (приверженность лечению).

В другом проекте персонифицированная микробная терапия использовалась для коррекции соматических патологий (метаболический синдром и диабет 2 типа). Применённая нами технология использования компонентов собственной микробиоты (аутопробиотиков), имеющая мировой приоритет, обладает бесспорными преимуществами благодаря адаптации индигенных бактерий к организму хозяина, иммунологической толерантности к собственной микробиоте и взаимовыгодным условиям существования компонентов. В ходе исследования уже после первого курса аутопробиотиков на фоне исчезновения или уменьшения условно-патогенных бактерий прослеживается тенденция к увеличению количества энтерококков, лактобацилл, фекалибактерий, отмечены снижение уровня глюкозы натощак и гликированного гемоглобина, устойчивая тенденция к нормализации липидограммы, уменьшение веса пациентов [22].

Следует отметить, что в терапевтических целях нами используются не только пробиотические и аутопробиотические штаммы бактерий, но и

Таблица 2. Требуемая инфраструктура для внедрения геномной медицины в практику здравоохранения

Надёжные и стандартизированные методы диагностики, форматы представления данных и контроля качества
Быстрые и относительно дешёвые методы секвенирования, сертифицированные для клинического применения. Наличие центров, способных осуществлять клиническую интерпретацию
Базы данных, содержащие имеющиеся генетические варианты, связанные с фенотипами, генотип-фенотипическим взаимодействием, а также доказательные данные
Механизмы финансирования и включение в рекомендации и стандарты, тарифы оказания помощи
Сконцентрированная образовательная стратегия и требования к специалистам. Профессиональные компетенции. Профессиональное образование и популяризация
Внедрение специальных информационных сервисов в медицинские информационные системы организаций и единые контуры для сбора, учёта и контроля данных

условно-патогенные микроорганизмы. Так, один из проектов посвящён разработке онколитических бактериальных штаммов, а на их основе — рекомбинантных белков для терапии новообразований кишечника, панкреатобилиарной зоны, опухолей головного мозга.

В ходе исследований проведена оценка *in vitro* цитотоксического эффекта различных бактериальных штаммов *Streptococcus pyogenes* в отношении клеточных линий рака поджелудочной железы PANC02, глиомы C6, астроглиомы человека U251, гепатомы 22a. Обнаружены два штамма *S. pyogenes* M49 серотипа, обладающие выраженными онколитическими свойствами. Проведено сравнение цитотоксической эффективности *S. pyogenes* с воздействием стандартных химиопрепаратов, фактора роста нервов (NGF) и кателицидинов LL37, PG-1 на культуре клеток опухоли мозга. Показано отсутствие цитотоксического действия онколитических *S. pyogenes* в отношении нормальных клеток.

* * *

Анализ даже первых результатов работы Научного центра мирового уровня говорит о том, что наличие существенной государственной поддержки при высокой степени готовности научных коллективов может стать решающим фактором в ускорении генерации новых научных данных и создании инновационных технологий в области персонализированной медицины. Но было бы наивно полагать, что это будет происходить быстро. Наверняка процесс вовлечения всё большего количества заболеваний в орбиту персонализированного лечения окажется постепенным и потребует, как уже упоминалось, не одного десятка лет. И здесь, по-видимому, самым трудным станет формирование инфраструктуры и подготовка кадров высокой квалификации для внедрения технологий персонализированной медицины в практику здравоохранения. Перечень

таких предложений не исчерпывается представленными в таблице 2, и по мере дальнейшей работы в этом направлении — развитии биомедицины и технологий искусственного интеллекта — он будет существенно корректироваться. В первую очередь это будет относиться к технологиям регенеративной медицины и адаптивной иммунотерапии, использованию персональных вакцин, нейроинтерфейсов и биопротезов из аутологичных материалов. Но уже сегодня можно видеть, насколько велик разрыв между инновациями и готовностью профессионального сообщества к их восприятию.

Для сокращения этого разрыва актуально развитие профессионального образования, в котором важна не только вузовская подготовка, где большинство программ уже содержат курсы персонализированной медицины, фармакогенетики и цифровых технологий в медицине. Необходимо реализовать преподавание новых технологий в рамках переподготовки врачей и повышения их квалификации в таких областях, как онкология, кардиология, эндокринология, педиатрия, неврология и психиатрия, в которых востребованность знаний по фармакогенетике и использованию результатов генетического тестирования крайне велика.

Будущее персонализированного здравоохранения — в качественном образовании, сотрудничестве учёных и практиков, а также пациентоориентированном подходе, предполагающем, что медицинские проблемы наших граждан будут эффективно решаться с использованием самых современных технологий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Chan I.S., Ginsburg G.S. Personalized medicine: progress and promise // Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. 2011. V. 12. P. 217–244.
2. Дедов И.И., Тольпаков А.Н., Чехонин И.П. и др. Персонализированная медицина: современное со-

- стояние и перспективы // Вестник РАМН. 2012. № 12. С. 4–12.
3. Шляхто Е.В., Конради А.О., Звартау Н.Э., Ратова Л.Г. Ценностная медицина, или Value-based medicine. СПб.: ООО “Инфо-ра”, 2019.
 4. Стратегия научно-технологического развития Российской Федерации (утверждена Указом Президента Российской Федерации от 1 декабря 2016 г. № 642).
 5. Monsuez J.J. Editors Network of the National Societies of Cardiology Journals (NSCJ). COVID-19 and the heart: insights from the National Society of Cardiology Journals // Eur. Heart J. 2021. V. 42 (39). P. 4003–4005. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab262>
 6. Jain K.K. Personalized Medicine: scientific and commercial aspects. Jain PharmaBiotech, Basel, 2015a.
 7. Simanenkova A., Minasian S., Karonova T. et al. Comparative evaluation of metformin and liraglutide cardioprotective effect in rats with impaired glucose tolerance // Sci. Rep. 2021. V 11. Article number 6700. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-86132-2>
 8. Kolosov N., Daly M.J., Artomov M. Prioritization of disease genes from GWAS using ensemble-based positive-unlabeled learning // European Journal of Human Genetics. 2021. V. 29. P. 1527–1535. <https://doi.org/10.1038/s41431-021-00930-w>
 9. Meisker O., Kopaniisa D., Irtyuga O., Uspenskiy V. Dynamic Aortic Aneurism Risk Factors // Studies in Health Technology and Informatics. 2021. V. 285. P. 130–135.
 10. Vakhrushev Y., Kozyreva A., Semenov A. et al. RBM20-Associated Ventricular Arrhythmias in a Patient with Structurally Normal Heart // Genes (Basel). 2021. V. 12 (1). P. 94. <https://doi.org/10.3390/genes12010094>
 11. Khudiakov A.A., Panshin D.D., Fomicheva Y.V. et al. Different Expressions of Pericardial Fluid MicroRNAs in Patients With Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy and Ischemic Heart Disease Undergoing Ventricular Tachycardi, Ablation // Front Cardiovasc. Med. 2021. V. 19 (8). P. 647812. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.647812>
 12. Kamenev D., Sunadome K., Shirokov M. et al. Schwann cell precursors generate sympathoadrenal system during zebrafish development // J. Neurosci. Res. 2021. V. 99 (10). P. 2540–2557.
 13. Rutkovskiy A., Malashicheva A., Sullivan G. et al. Valve Interstitial Cells: The Key to Understanding the Pathophysiology of Heart Valve Calcification // J. Am. Heart Assoc. 2017. V. 6 (9). P. e006339. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006339>
 14. Yanevskaya L.G., Karonova T., Sleptsov I.V. et al. Clinical phenotypes of primary hyperparathyroidism in hospitalized patients who underwent parathyroidectomy // Endocr. Connect. 2021. V. 10 (2). P. 248–255. <https://doi.org/10.1530/EC-20-0515>
 15. Kulemzin S., Evsyukov I., Belovezhets T. et al. Horses for Courses in the Era of CARs: Advancing CAR T and CAR NK Cell Therapies // J. Pers. Med. 2021. V. 11. Article number 1182. <https://doi.org/10.3390/jpm11111182>
 16. Shevtsov M., Kaesler S., Posch C. et al. Magnetic nanoparticles in theranostics of malignant melanoma // EJNMMI Res. 2021. V. 11 (1). Article number 127. <https://doi.org/10.1186/s13550-021-00868-6>
 17. Li W.B., Stangl S., Klapproth A. et al. Application of High-Z Gold Nanoparticles in Targeted Cancer Radiotherapy-Pharmacokinetic Modeling, Monte Carlo Simulation and Radiobiological Effect Modeling // Cancers. (Basel). 2021. V. 13 (21). Article number 5370. <https://doi.org/10.3390/cancers13215370>
 18. Патент РФ № 2754059 от 25.08.2021. “Способ оценки состояния центральной нервной системы у пациенток с постмастэктомическим синдромом”. Бюл. № 24.
 19. Буккиева Т.А., Поспелова М.Л., Ефимцев А.Ю. и др. Функциональная реорганизация нейронных сетей головного мозга у пациенток с постмастэктомическим синдромом // Современные проблемы науки и образования. 2020. № 6. <https://science-education.ru/ru/article/view?id=30448>.
 20. Desheva Y., Leontieva G., Kramskaya T. et al. Developing a Live Probiotic Vaccine Based on the Enterococcus faecium L3 Strain Expressing Influenza Neuraminidase // Microorganisms. 2021. V. 9 (12). Article number 2446. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9122446>.
 21. Suvorov A., Gupalova T., Desheva Y. et al. Construction of the Enterococcal Strain Expressing Immunogenic Fragment of SARS-Cov-2 Virus // Frontiers in Pharmacology. 2022. № 12. Article number 3753. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.807256>
 22. Gromova L.V., Ermolenko E.I., Sepp A.L. et al. Gut digestive function and microbiome after correction of experimental dysbiosis in rats by indigenous bifidobacteria // Microorganisms. 2021. V. 9 (3). Article number 522. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9030522>