

И.И. Дедов^{1, 2}¹ Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии,
Москва, Российская Федерация² Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва Российская Федерация

Персонализированная медицина

Внедрение доказательной медицины в конце XX века сохранило множество жизней, позволив надежно отсеивать лженаучные и опасные методы. Врачебное сообщество получило доступ к взвешенным «стандартам» лечения распространенных заболеваний. К сожалению, за широту охвата этот алгоритмический подход платит низкой специфичностью рекомендаций. В данной работе обоснованы необходимость и своевременность следующего шага — перехода от широких клинических обобщений к работе с индивидуальными особенностями пациента. Обсуждение открывается вынужденной критикой современного состояния клинической медицины, страдающей от экономической неэффективности и низкой точности фармакотерапии. По данным референсного агентства FDA, до 75% пациентов не отвечает на медикаменты, что вселяет большую тревогу и требует смены главенствующей парадигмы. Далее мы переходим к научно-технологическим предпосылкам персонализированного врачевания, уделяя особое внимание достижениям молекулярной генетики и ценности генетического консультирования. Мы также касаемся вопросов полногеномного секвенирования и стремительно развивающихся постгеномных методов. С учетом международного опыта мы рассматриваем организационные и методологические трудности, а также способы их преодоления на пути к персонализации медицины. Ключевые тезисы иллюстрируются примерами из клинической практики НМИЦ эндокринологии.

Ключевые слова: персонализированная медицина, трансляционная медицина, доказательная медицина, здравоохранение, социально-значимые заболевания, эндокринология.

(Для цитирования: Дедов И.И. Персонализированная медицина. Вестник РАМН. 2019;74(1):61–70. doi: 10.15690/vramn1108)

Актуальность

В современных условиях актуально создание новой парадигмы медицинской науки, направленной на прогнозирование развития, доклиническую диагностику патологических состояний и персонализированный подход к лечению пациентов. Принципиальными отличительными характеристиками данной концепции должны быть применение передовых технологий и создание на их основе инновационных продуктов, обеспечивающих максимально эффективную и безопасную тактику с целью сохранения и улучшения здоровья. В этой связи в академических кругах и среди практикующих врачей все чаще обсуждаются новые термины для обозначения наилучшей медицинской практики: «медицина доказательная», «медицина персонализированная», «медицина трансляционная». Предполагается, что в долгосрочной перспективе

эти взаимоопыляемые плоскости составят единый облик модернизированной медицины, направленной на улучшение качества жизни людей.

Термин «доказательная медицина» введен в 1991 г. [1] и определяется как «подход к медицинской практике, при котором решения о профилактических, диагностических и лечебных мероприятиях принимаются исходя из имеющихся доказательств их эффективности и безопасности, а такие доказательства подвергаются поиску, сравнению, обобщению и широкому распространению» (Evidence Based Medicine Working Group, 1993). При этом принцип доказательности применяется на всех уровнях принятия решений — от практикующего врача, назначающего лечение, до организаторов здравоохранения, определяющих стратегию дальнейшего развития отрасли.

Стремительное внедрение концепции доказательной медицины в клиническую практику обеспечило врачам

Ivan I. Dedov^{1, 2}¹ Endocrinology Research Centre, Moscow, Russian Federation² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

Personalized Medicine

Evidence-based medicine at the end of the 20th century saved many lives, allowing us to reliably screen out pseudoscientific and dangerous methods. The medical community has gained access to weighted “standards” for treating common diseases. Unfortunately, this algorithmic approach pays for the breadth of coverage with low specificity of recommendations. In this article, the necessity and timeliness of the next step - the transition from broad clinical generalizations to working with the individual characteristics of the patient - are substantiated. The discussion opens with a forced criticism of the current state of clinical medicine, which suffers from economic inefficiency and low accuracy of pharmacotherapy. According to the FDA reference agency, up to 75% of patients do not respond to medications, which is very alarming and requires a change in the dominant paradigm in medicine. Next, we turn to the scientific and technological prerequisites of personalized healing, focusing on the achievements of molecular genetics and the value of genetic counseling. We also deal with issues of genome-wide sequencing and rapidly developing post-genomic methods. Taking into account international experience, we consider organizational and methodological difficulties, as well as ways to overcome them on the way to personalization of medicine. Key points of the article are illustrated by case reports from the clinical practice of the Endocrinology research centre (Moscow).

Key words: personalized medicine, translational medicine, evidence based medicine, healthcare, socially significant diseases, endocrinology.

(For citation: Dedov II. Personalized Medicine. Annals of the Russian Academy of Medical Sciences. 2019;74(1):61–70. doi: 10.15690/vramn1108)

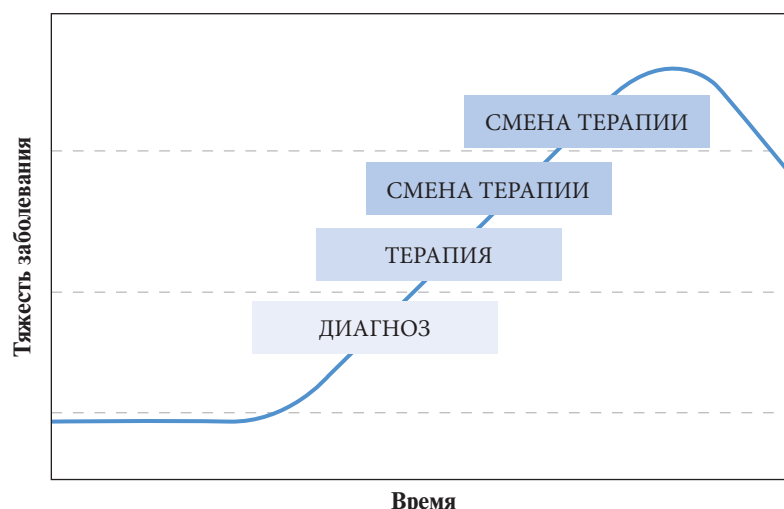


Рис. 1. Типичный алгоритм диагностики и лечения болезни по современным стандартам

возможность выбора наиболее оптимальной тактики ведения пациентов с учетом результатов рандомизированных клинических исследований.

Речь идет о многолетней, по истине гигантской аналитической работе врачей, математиков, экономистов, социальных работников, организаторов здравоохранения, включая Всемирную организацию здравоохранения, — работе по анализу колоссального массива накопленных клинических данных о той или иной болезни.

На национальных и международных конгрессах специалистов, скажем, кардиологов или эндокринологов, принималось решение о конкретном «Протоколе» или «Стандарте», в которых подробно расписывался ход диагностического поиска, выбор методов лечения с возможными вариантами в зависимости от стадии заболевания, осложнений и т.д.

В мировой медицине произошла глобализация (!), т.е. *принципиальное межпланетарное понимание, как лечить* ту или другую усредненную болезнь.

Фарминдустрия быстро предложила всем странам и континентам оборудование и расходные материалы для определения, например, маркеров крови, и сегодня в любой клинике получают на руки бланки анализов, где справа отдельной колонкой обозначены *условно нормальные*

международные значения этих маркеров (эритроцитов, мочевины и т.д.). При этом мы понимаем, что жителей Африки, Японии, Якутии, Чукотки, Таити и ряда других территорий невозможно «втиснуть» в эти нормальные показатели! Мы все и «каждый из нас» в отдельности исключительно индивидуальны. Индивидуальны по генетике, по организации нервной, эндокринной, иммунной и других систем. На каждого из нас оказывает влияние множество различных эпигенетических факторов. Реакции адаптации каждого из нас на стрессовые факторы разные, и когда случается болезнь, то каждый из нас переносит такое экстремальное состояние по-разному, с разным исходом и последствиями. Поэтому сегодняшние «Протоколы» и «Стандарты» можно сравнить с колеей, по которой можно «продвигаться» к болезни (не к больному!), к ее шаблону, к диагнозу и вариантам лечения. Такая «колея» гарантирует меньше ошибок как для начинающего врача, так и для университетского профессора.

На рис. 1 показан типичный алгоритм диагностического поиска и терапии болезни по современным стандартам.

На рис. 2 представлен оптимальный вариант персонализированных методов, основанных на геномных предикторах и постгеномных маркерах, позволяющих,

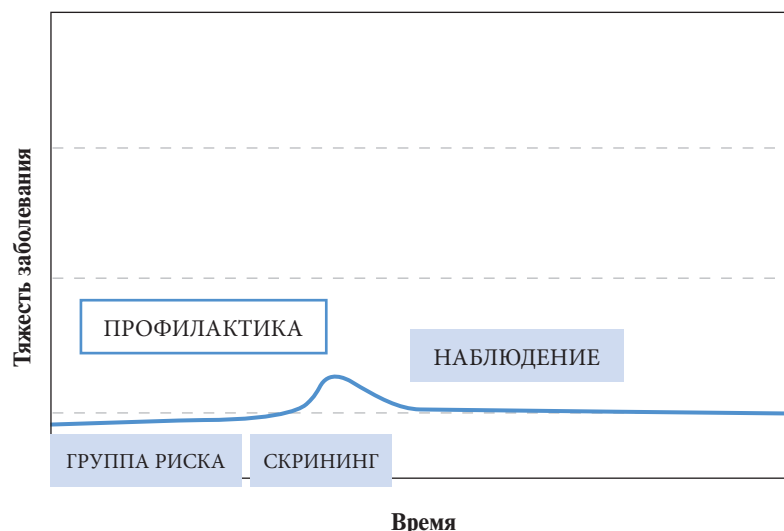


Рис. 2. Персонализированная медицина. Оптимальный алгоритм диагностики и лечения больного: прогноз рисков по генетическим предикторам и мониторинг здоровья по постгеномным маркерам

соответственно, предсказывать риски заболеваний и осуществлять мониторинг здорового пациента.

Самым простым и доступным для понимания широкому читателю примером эффективности персонализированной медицины является лечение гипертонической болезни, при которой всевозможных препаратов, средств и их комбинаций — бесчисленное множество. Лечить артериальную гипертензию сложно, часто бывает неэффективно, иногда — с фатальным исходом. Перед тем как дать лекарство, важно знать, **кто он — твой пациент**, понимает ли он риски, будет ли строго выполнять все рекомендации. Дело в том, что часто такие больные бросают в рот по таблетке 3 раза в день, хотя врач строго предупреждает, что особо опасны подъемы артериального давления ночью. Надо обязательно нормализовать ночные гипертензии, потому что мировая статистика свидетельствует о том, что ночные подъемы давления (найтпикеры) в 3–4 раза повышают смертность от инфарктов миокарда и инсультов мозга.

Однако данный подход не позволяет учитывать индивидуальные характеристики пациента [1], такие как возраст, личностные особенности, сопутствующая патология и многие другие. Как следствие, до 75% больных не отвечает на медикаментозное лечение, у многих развиваются побочные эффекты (до 2,2 млн человек в год в США), в том числе с летальным исходом (более 100 тыс. смертей в год в США) [2]. Таким образом, концепция «один препарат для лечения всех больных с данным заболеванием» в настоящее время неприемлема [3]. В поисках решения возникшей проблемы мысли исследователей по всему миру обратились к персонализированной медицине.

Персонализированная медицина: оптимальный алгоритм диагностики и лечения

Впервые термин «персонализированная медицина» упоминается в 1998 г. в монографии К. Jain. Однако сама концепция индивидуального подхода к каждому пациенту существовала с самого начала развития медицины [3]. Так, Гиппократ отмечал, что «гораздо важнее знать то, какой человек болен, чем-то, чем он болен» [2]. Корифей русской терапевтической школы М.Я. Мудров также призывал «лечить не болезнь, а больного»: «Каждый больной, по различию сложения своего, требует особого лечения, хотя болезнь одна и та же».

Сегодня при введении поискового запроса «personalized medicine» в PubMed Central можно получить доступ более чем к 150 тыс. публикаций по этой теме [4]. Тем не менее среди ученых в настоящее время отсутствует четкое понимание значения термина «персонализированная медицина» [5, 6].

Согласно определению Совета по развитию науки и техники при президенте США [7], персонализированная медицина подразумевает «адаптацию терапевтического лечения к индивидуальным особенностям каждого пациента, чтобы выделить субпопуляции, отличающиеся по своей предрасположенности к определенному заболеванию или их ответу на конкретное лечение. Профилактическое или терапевтическое лечение можно затем использовать для тех, кому оно принесет пользу, экономя расходы и избавляя от побочных эффектов тех, кому это лечение не принесет пользы».

Консультативная группа Европейского союза «Горизонт 2020» определяет персонализированную медицину как «модель медицины, использующую характеристику

фенотипов и генотипов (т.е. молекулярный профиль, медицинскую визуализацию, данные об образе жизни) индивидуумов для разработки правильной терапевтической стратегии для нужного человека в нужное время и/или для определения предрасположенности к заболеваниям и/или для своевременной и целенаправленной профилактики» [8].

Согласно данным S. Schleidgen и соавт., которые провели анализ 683 статей, включающих определение персонализированной медицины, основной целью данного подхода является «улучшение стратификации и сроков оказания медицинской помощи путем использования биологической информации и биомаркеров на уровне молекулярных сигнальных путей, генетики, протеомики, а также метаболомики» [5].

Таким образом, фундаментом персонализированной медицины является именно молекулярная медицина — одно из наиболее интенсивно развивающихся направлений современной науки. Настоящим прорывом в данной области знаний стала расшифровка генома человека в 2003 г. в рамках успешной реализации международного научно-исследовательского проекта «Геном человека» (The Human Genome Project, HGP). Глобальное значение результатов этого масштабного исследования неоспоримо — оно позволило открыть новые горизонты медицинской науки. В частности, идентификация всех генов человека и их регуляторных участков позволяет получить важную информацию для понимания молекулярной основы заболеваний. Секвенирование человеческого генома также способствует пониманию молекулярных механизмов действия лекарственных препаратов и идентификации новых таргетов, а также развитию фармакогеномики (изучающей особенности действия фармакологических препаратов с учетом уникального набора генов индивида) [3]. Более того, использование результатов генетических исследований позволит значительно сократить расходы, связанные с проведением клинических испытаний лекарственных препаратов [9].

С развитием персонализированной медицины, основанной на достижениях фундаментальной науки, возникает потребность во внедрении полученных знаний в клиническую практику [6]. Этим задачам отвечает трансляционная медицина — процесс, предусматривающий перенос открытий, сделанных в лабораториях, в сферу практического применения в медицине. Трансляционная медицина предусматривает 4 фазы:

- трансляционная фаза 1 включает доклинические испытания и I–II фазы клинических исследований;
- трансляционная фаза 2 включает III и IV фазы клинических исследований, наблюдательные исследования, а также анкетирование;
- трансляционная фаза 3 оценивает возможности нового продукта в реальной клинической практике;
- трансляционная фаза 4 в случае успешной реализации первых трех фаз ставит своей целью внедрение результатов перспективных клинических исследований в систему здравоохранения [3].

Несомненно, для клинической практики полученные данные имеют огромное значение, так как предоставляют возможность определения индивидуального риска развития той или иной патологии. Представим, как в будущем может быть изложен анамнез конкретного пациента, если здравоохранение пойдет по пути персонализированной медицины. Предположим, в 18 лет во время диспансеризации установлено, что дядя пациента умер от острого инфаркта миокарда в молодом возрасте. При секвениро-

вании выявлены три гена, которые связаны с сердечно-сосудистой патологией, в связи с чем составлена персональная программа профилактики — даны рекомендации по питанию, изменению образа жизни, медикаментозной коррекции. При обращении за медицинской помощью в 75 лет с жалобами на мышечные боли пациенту, с учетом в том числе особенностей генотипа, ставится диагноз — острый инфаркт миокарда. На основании результатов генетического анализа назначается эффективное персонализированное лечение.

Каков же типичный сценарий на современном этапе? История начинается одинаково — все тогда же, во время диспансеризации в 18 лет. Однако опрос проводится поверхностно, наследственный анамнез не уточняется. Секвенирование генома, если и предлагается пациенту (в лучшем случае), воспринимается им как вымогательство. В итоге отсутствует возможность индивидуальной оценки риска развития патологии, в связи с чем даются лишь общие рекомендации по образу жизни и питанию. Далее пациенту предстоит пройти по трудной дороге жизни: к 30 годам у него развивается артериальная гипертензия, назначенная терапия вызывает побочные эффекты, поэтому самостоятельно отменяется больным. В конечном счете, он точно так же обращается за медицинской помощью с жалобами на мышечные боли, однако в гораздо более молодом возрасте (приблизительно в 45 лет). Из-за отсутствия знаний о генетических особенностях больного врачи назначают ему патогенетически необоснованное лечение анальгетиками. Через сутки пациент поступает в реанимацию с кардиогенным шоком и умирает.

Таким образом, главным идеологическим положением персонализированной медицины является индивидуальный подход к каждому пациенту путем стратификации рисков и профилактики. Также в задачи новой концепции входит прогнозирование ответа на терапию различными препаратами. Наличие у клиницистов такой ценной информации позволяет им разработать персонализированную стратегию лечения [3]. В частности, в настоящее время обсуждается возможность применения в клинической практике ДНК-микрочипов, которые позволяют провести секвенирование генов за короткое время. Использование данной технологии перспективно, например, для анализа полиморфизма генов ферментов цитохрома P450 (*CYP2D6* и *CYP2C19*), которые участвуют в метаболизме примерно 25% современных препаратов. Внедрение метода позволит клиницистам назначать индивидуальную дозу лекарственного средства в соответствии с результатами генетического тестирования [3].

На первый взгляд, медицина персонализированная противопоставляется медицине доказательной. Но, несмотря на кажущуюся несовместимость данных концепций, наилучшим является их интеграция в интересах пациента. Так, в каждом конкретном случае решение необходимо принимать на основании доказательств, полученных в ходе исследований, но обязательно с учетом индивидуальных особенностей больного.

Также создается ложное впечатление о непременном увеличении затрат на сферу здравоохранения при внедрении всех инновационных технологий, отвечающих задачам персонализированной медицины. Однако в действительности стоимость оказания медицинской помощи только уменьшится. Так, применение генетического теста для коррекции дозы варфарина позволит предотвратить 17 тыс. случаев инсульта и 85 тыс. случаев сильных кровотечений ежегодно, сэкономив при этом 1,1 млрд долларов США. Согласно данным другого исследования, оценка

мутационного статуса гена *KRAS* позволила бы сократить расходы на проведение анти-EGFR терапии у больных метастатическим колоректальным раком на 600 млн долларов США в год [9].

Приведем пример из собственной клинической практики, который наглядно демонстрирует целесообразность применения персонализированного подхода не только для улучшения качества жизни и уменьшения смертности, но и для существенной экономии финансовых средств.

Клинический случай 1

Пациент К., 76 лет, госпитализирован в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» по поводу критической ишемии левой нижней конечности с развитием гангрены пальца и флегмоны левой стопы. Больной длительное время (с 55 лет) страдал артериальной гипертензией (с максимальным подъемом артериального давления до 180/120 мм рт.ст.) и сахарным диабетом 2-го типа (выявлен в 67 лет); в 61 год перенес острый инфаркт миокарда. Также из анамнеза известно, что в 71 год в связи с критической ишемией правой нижней конечности проведена тромбэктомия из правой поверхностной бедренной артерии. Тогда же впервые выявлена аневризма инфраренального отдела аорты; кроме того, диагностировано наличие хронической болезни почек на фоне мочекаменной болезни, хронического пиелонефрита и стенозов почечных артерий (в 2010 г. выявлена сморщенная левая почка). Из сопутствующих заболеваний имели место постоянная форма фибрилляции предсердий и полная блокада левой ножки пучка Гиса. При обследовании в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» подтверждены наличие аневризмы брюшного отдела аорты с максимальным диаметром 84 мм и массивным пристеночным тромбозом, стенозы устьев почечных артерий (90% слева и 70–80% справа), а также окклюзии в проксимальных третях обеих поверхностных бедренных артерий и недостаточное коллатеральное контрастирование подколенных и артерий голени. В связи с развитием флегмоны левой стопы и нарастанием клинических проявлений интоксикации проведены вскрытие гнойника и ампутация 3-го пальца левой стопы. Кроме того, пациенту одновременно выполнены коронарография (выявлено многососудистое поражение коронарных артерий), а также эндоваскулярная реконструктивная операция на трех сосудистых бассейнах: стентирование артерии единственной функционирующей правой почки, эндопротезирование аневризмы брюшного отдела аорты, баллонная ангиопластика и стентирование артерий левой нижней конечности. После восстановления кровотока в левой нижней конечности под спинномозговой анестезией в два этапа проведены хирургические обработки раневого дефекта и ампутация 1–5 пальцев с резекцией головок плюсневых костей. В заключение выполнена трансметатарзальная резекция с одномоментным пластическим закрытием раны местными тканями [10].

Представленный клинический случай тяжелого течения сахарного диабета и мультифокального атеросклероза требовал интегрированного подхода и совместной работы эндокринологов, кардиологов, специалистов по гнойной хирургии и рентгенэндоваскулярных хирургов в рамках оказания высокотехнологичной медицинской помощи. Общая стоимость лечения пациента К. составила 1 млн рублей. Вместе с тем в современных условиях внедрение персонализированной медицины позволило бы предупредить развитие тяжелых осложнений основного заболевания и, соответственно, сократить расходы на их лече-

ние. Так, по данным Национального исследовательского института генома человека США, стоимость секвенирования генома в июле 2017 г. составила всего 1121 доллар! Для сравнения, стоимость секвенирования человеческого генома в рамках HGP составляла от 500 млн до 1 млрд, а еще в 2001 г. — около 95 млн долларов США. Далее благодаря революционным достижениям в генетике и переходу от секвенирования по методу Сэнгера и капиллярного метода к параллельному секвенированию удалось существенно сократить расходы на проведение одного исследования [11, 12]. Более того, стоимость полногеномного анализа продолжает падать [11–13]. Одновременно происходит значительное увеличение количества получаемой информации на одном приборе: если в 1980 г. этот показатель составлял 10 килобайт, то в последующие 30 лет он возрос до 1 млрд! Таким образом, уже сейчас нам открываются широкие возможности по внедрению достижений геномики в клиническую практику!

Персонализированная медицина и генетическое консультирование

Генетическое консультирование является неотъемлемой частью персонализированной медицины. С учетом индивидуальных особенностей пациента, таких как возраст манифестации заболевания, особенности клинического течения и других признаков, проводятся анализ и уточнение:

- 1) спектра необходимых генетических тестов и последовательности их выполнения;
- 2) прогноза генетически детерминированного заболевания и вероятности развития сопутствующей патологии;
- 3) риска развития заболевания у членов семьи, в том числе риск рождения ребенка с данным заболеванием.

На основании полученных данных определяется оптимальный алгоритм ведения пациентов и членов их семей. Рассмотрим клинические примеры, иллюстрирующие важную роль генетического консультирования в современной медицине.

Как известно, большинство аденом гипофиза спорадические, однако, по последним данным, до 5% опухолей являются наследственными. В частности, в литературе описано более 200 семей с изолированными семейными аденомами гипофиза (familial isolated pituitary adenomas, FIPA). Около 15–20% FIPA-семей имеют мутации в гене *AIP*, кодирующем белок арилуглеводородного рецептора. В настоящее время известно более 50 мутаций *AIP* различного характера. Семьи с мутациями в данном гене обычно имеют характерный фенотип, который отличается от варианта с отсутствием мутаций [14]. Так, у *AIP*-позитивного пациента FIPA-семьи заболевание развивается в более раннем возрасте по сравнению с членами семьи, не имеющими мутации [15]. При этом наиболее часто (в 85%) встречаются соматотропиномы или соматопролактиномы, у 10% пациентов обнаруживается пролактинома и у 5% — неактивная аденома. Кроме того, наличие мутации в гене *AIP* во многих случаях ассоциировано с большими размерами опухоли и экстракapsлярным распространением. Клинически такие формы заболевания характеризуются агрессивным течением и резистентностью к проводимому комплексному лечению [14].

Для иллюстрации изложенных данных представляется целесообразным привести клиническое наблюдение наиболее яркого случая FIPA из практики ФГБУ «НМИЦ эндокринологии».

Клинический случай 2

Пациент Д., 1977 года рождения, считает себя больным с 14 лет, когда стал отмечать быстрое увеличение роста (на момент последнего обследования в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» — 202 см). У больного диагностировано наличие акрогигантизма, макроаденомы гипофиза размером 32×24×26 мм с распространением в кавернозные синусы, в связи с чем проводились лучевая терапия, трансназальная аденомэктомия, а также медикаментозное лечение аналогами соматостатина и агонистами рецепторов к дофамину в различных комбинациях. Однако на этом фоне снижения гормональной активности не зафиксировано (максимальный уровень инсулиноподобного фактора роста 1 695,9 нг/мл, соматотропный гормон — более 50 нг/мл). Принимая во внимание отсутствие снижения гормональной активности на фоне ранее проводимой терапии, рассматривается вопрос об индивидуальном подходе к лечению пациента — назначении антагониста рецепторов гормона роста Пегвисоманта. Кроме того, с учетом всех клинических (молодой возраст, агрессивное поведение опухоли) и анамнестических (при подробном анализе генеалогического дерева семьи выявлено наличие аденомы гипофиза у двух родственников пациента) данных предположен наследственный характер заболевания. Молекулярными методами обнаружена точечная нонсенс-мутация (с.783C>G, p.Y261X) в 5-м экзоне гена *AIP*. Установлено, что носителями мутации являются сестра пациента с микропролактиномой гипофиза (диагноз установлен в 18 лет), а также отец и тетя по отцовской линии (без клинических признаков заболеваний гипоталамо-гипофизарной области). Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод о необходимости скрининга мутаций гена *AIP* у пациентов с аденомами гипофиза с дебютом в молодом возрасте с целью определения прогноза и выбора рациональной терапии [16].

Ярким примером реализации принципов персонализированной медицины в клинической практике является определение тактики в отношении профилактической тиреоидэктомии у детей пациентов с синдромом множественной эндокринной неоплазии 2-го типа. При принятии решения об оптимальных сроках выполнения хирургического вмешательства при наследственном медуллярном раке щитовидной железы и его объеме (изолированная тиреоидэктомия или в сочетании с центральной лимфодиссекцией) необходим мультидисциплинарный подход с участием хирургов и педиатров-эндокринологов. С одной стороны, при отсроченной тиреоидэктомии существует риск метастазирования. Однако не следует забывать об осложнениях и последствиях хирургического вмешательства в детском возрасте (более высокий риск послеоперационного гипопаратиреоза по сравнению со взрослыми, а также низкий уровень комплаенса при терапии послеоперационного гипотиреоза).

В эпоху отсутствия возможности проведения анализа ДНК диагноз наследственного медуллярного рака щитовидной железы устанавливался на основании определения онкомаркера кальцитонина, при этом отсутствовали общепризнанные критерии, определяющие показания к выполнению тиреоидэктомии. Известны драматические случаи, когда оперативное вмешательство выполнялось у детей без мутации в гене *RET*. В настоящее время выявлены фенотип-генотипические корреляции при наследственном медуллярном раке щитовидной железы, и в то же самое время очевидно наличие выраженной гетерогенности в возрасте манифестации и агрессивности заболевания среди членов одной семьи. Поэтому в совре-

менном понимании решающими факторами при принятии решения о проведении профилактической операции должны быть именно клинические данные, в первую очередь уровень кальцитонина сыворотки, однако обязательно принимаются во внимание и результаты генетического тестирования.

С целью создания рекомендаций по оптимальным срокам проведения профилактической тиреоидэктомии целевой группой Американской тиреоидологической ассоциации разработана классификация агрессивности медулярного рака щитовидной железы в зависимости от характера мутации *RET*. Выделяют три группы риска: самый высокий (категория ATA-HST) — при мутации в кодоне M918T; высокий (категория ATA-H) — при мутации в кодонах C634 и A883F; умеренный (категория ATA-MOD) — при мутациях в других кодонах. Тактика ведения пациентов определяется индивидуально, в зависимости от данных клинико-лабораторного и инструментального обследования и известной генетической аномалии. В частности, у лиц, относящихся к категории ATA-HST, развивается агрессивный рак, поэтому тиреоидэктомия должна быть выполнена как можно раньше — в первые годы или даже первые месяцы жизни. При отсутствии подозрительных лимфатических узлов вопрос о центральной лимфодиссекции решается на основании возможности идентификации околощитовидных желез с последующим их сохранением или аутотрансплантацией. Детям с высоким риском (категория ATA-H) показано ежегодное обследование, включая ультразвуковое исследование шеи и измерение концентрации кальцитонина, начиная с возраста 3 лет. Тиреоидэктомия выполняется в возрасте 5 лет или ранее на основании выявления повышенного уровня кальцитонина. Центральная лимфодиссекция проводится у детей с концентрацией кальцитонина более 40 пг/мл или при наличии метастазов в лимфатические узлы. У пациентов, относящихся к категории ATA-MOD, в типичных случаях наименее агрессивный медулярный рак щитовидной железы может развиваться и в более позднем возрасте. Регулярное обследование, включая ультразвуковое исследование шеи, определение концентрации кальцитонина, рекомендуется с возраста 5 лет. Проведение тиреоидэктомии показано в детстве или раннем взрослом возрасте на основании выявления повышенной концентрации кальцитонина. Однако, по решению родителей, операция может быть выполнена в возрасте 5 лет [17].

Другой иллюстрацией индивидуального подхода к обследованию больных с эндокринопатиями является протокол поиска мутаций при феохромоцитоме и параганглиоме. Более 1/3 всех пациентов с данными заболеваниями имеют наследственные мутации, поэтому необходимость генетического исследования должна быть оценена для каждого больного. Учитывая высокую стоимость, тотальный скрининг всех точек возможных мутаций нецелесообразен: исследование должно выполняться по определенному алгоритму, основанному на клинических, топических, лабораторных и анамнестических данных конкретного пациента. При наличии характерной клинической картины проводится целевое генетическое тестирование (например, в случае сочетания феохромоцитомы с медулярным раком щитовидной железы показан поиск мутаций в гене *RET*). Во всех остальных случаях обследование проводится по определенному алгоритму. В частности, пациентам с вненадпочечниковой параганглиомой первично необходимо исключать весь спектр *SDH*-мутаций, при метастатическом поражении — мута-

цию *SDHB*. Последовательность генетических исследований при надпочечниковой локализации определяется типом секреции опухоли. Пациентам с преимущественным метанефриновым типом в первую очередь проводится секвенирование гена *RET*, при отрицательном результате исследуются гены *TMEM127* и *MAX*. В случае преимущественного повышения концентрации норметанефринов выполняется поиск мутаций гена *VHL*, далее — в генах *SDHD*, *SDHB*, *SDHC*, *MAX*. Феохромоцитома надпочечников с дофаминовым типом секреции является показанием к исключению *SDH*-мутаций [18].

Актуальным вопросом в современной клинической практике является возможность прогнозирования развития заболевания и его осложнений, а также эффективности медикаментозного воздействия с использованием генетических маркеров. Данная стратегия направлена на оценку индивидуального генетического риска с целью последующей разработки дифференцированного подхода к профилактике и адаптированного лечения заболевания и его осложнений. В настоящее время получены многообещающие результаты ряда исследований в отношении генов-кандидатов, определяющих предрасположенность к развитию широко распространенных заболеваний, представляющих собой медико-социальную проблему, в частности к сахарному диабету 2-го типа. Современной науке известно около 40 генов, ассоциированных с данным заболеванием. При этом в зависимости от ведущего патогенетического механизма в развитие сахарного диабета 2-го типа могут вносить вклад разные гены, определяющие синтез и секрецию инсулина или чувствительность к данному гормону тканей. К первой группе относятся гены *CDKAL1*, *CDKN2A* и *CDKN2B*, которые регулируют циклинзависимые киназы, ответственные за пролиферацию β -клеток поджелудочной железы [19–21] (таким образом, развитие сахарного диабета 2-го типа при полиморфизмах данных генов опосредовано уменьшением массы β -клеток, однако не исключаются и другие механизмы [22]). Также к этой категории можно отнести *TCF7L2* — ген транскрипционного фактора 7, который является составной частью Wnt-сигнального пути, задействованного в регуляции механизмов роста, развития и функционирования β -клеток. Так, полногеномное сканирование генов 1924 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и 2938 здоровых людей выявило строгую ассоциацию однонуклеотидных полиморфизмов гена *TCF7L2* с предрасположенностью к заболеванию [20]. При этом риск развития сахарного диабета 2-го типа повышается при носительстве аллеля *T* и генотипа *TT* (отношение шансов, odds ratio, OR, равное 1,51 и 2,47 соответственно) и уменьшается при носительстве аллеля *C*, генотипов *CT* и *CC* (OR 0,66; 0,73 и 0,80 соответственно) [21]. Еще одним генетическим маркером, определяющим предрасположенность к сахарному диабету 2-го типа, является локус *rs5219* гена субъединицы Kir6.2 канала для транспорта ионов калия *KCNJ11* [19–21]. При этом риск развития заболевания увеличивается при носительстве аллеля *Lys* и генотипа *Glu/Lys* и *Lys/Lys* (OR 1,35; 1,07 и 1,53 соответственно) и уменьшается при носительстве аллеля *Glu* и генотипа *Glu/Glu* (OR 0,74 и 0,63 соответственно) [21]. Также нарушение секреции инсулина может быть ассоциировано с полиморфным маркером *rs10830963* гена рецептора к мелатонину *MTNR1B* [19, 23–25]. При этом носительство аллеля *G* является фактором риска сахарного диабета 2-го типа, однако вероятность развития заболевания также зависит от циркадианного ритма [25]. С другой стороны, предрасположенность к сахарному диабету 2-го

типа может быть обусловлена инсулинорезистентностью, например вследствие ожирения (у лиц с вариантами гена, ассоциированного с ожирением и увеличением массы жировой ткани *FTO*) [19, 20, 26]. В ряде случаев развитие инсулинорезистентности связано с нарушением действия гормона, в частности на уровне сигнального пути его рецептора (варианты гена *IRS1* — субстрата инсулинового рецептора 1) [19, 27]. Также при резистентности к инсулину выявлен полиморфизм *rs1801282* гена *PPARG2* (рецептора, активируемого пролифератором перексисом типа $\gamma 2$): риск развития сахарного диабета 2-го типа увеличен у носителей аллеля *A* (OR 1,50) и понижен у носителей аллеля *C* (OR 0,67) [21].

Кроме того, необходимо отметить, что предрасполагающие генетические факторы могут различаться в зависимости от популяции. Так, в русской популяции основную роль в развитии сахарного диабета 2-го типа играют гены, влияющие на уровень синтеза и секреции инсулина в β -клетках поджелудочной железы (*KCNJ11*, *TCF7L2*, а также ген рецептора к сульфонилмочевине *ABCC8* и ген трансмембранного переносчика цинка *SLC30A8*). В то же время гены, определяющие пониженную чувствительность периферических тканей к действию инсулина (*PPARG2*, а также гены адипонектина *ADIPOQ* и рецепторов к адипонектину *ADIPOR1* и *ADIPOR2*), в гораздо меньшей степени ассоциированы с развитием заболевания [21].

В настоящее время также изучаются полиморфные маркеры генов-кандидатов для определения наследственной предрасположенности к развитию осложнений основного заболевания. В частности, многовариантный анализ комбинаций генотипа генов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ангиотензинпревращающего фермента *ACE*, ангиотензиногена *AGT*, рецептора 1-го типа к ангиотензину *AT1R* и альдостерон-синтазы *CYP11B1*) позволил идентифицировать генетические паттерны, которые увеличивают или, наоборот, уменьшают риск развития хронической болезни почек при эссенциальной гипертензии. Аналогичные исследования проведены и при сахарном диабете: в частности, продемонстрировано, что *II* полиморфизм гена *ACE* ассоциирован с более низким (на 22%) риском развития нефропатии по сравнению с *ID* и *DD* вариантами (полиморфизм данного гена обусловлен наличием (*I*) или отсутствием (*D*) вставки мобильного крупноразмерного элемента *Alu*). Кроме того, знание варианта полиморфизма гена *ACE* позволяет выработать оптимальную тактику в отношении нефропротекции при сахарном диабете 1-го типа. Так, по данным рандомизированного проспективного исследования EURODIAB, включившего 530 пациентов с нормо- или микроальбуминурией, прием ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла в течение 2 лет приводил к снижению альбуминурии на 51,3% по сравнению с плацебо у больных с генотипом *II*. При этом в группах с генотипом *ID* и *DD* данный показатель составил 14,8 и 7,7% соответственно. Таким образом, идентификация полиморфизма гена *ACE* позволит оптимизировать и индивидуализировать фармакотерапию у пациентов с хронической болезнью почек и сократить расходы на лечение [28].

Негенетические параметры персонализации лечения

Следует подчеркнуть, что индивидуальный подход к выбору тактики лечения пациентов ни в коем случае

не ограничивается возможностями молекулярной медицины. Безусловно, учитываются клинические данные, а также результаты лабораторных и инструментальных исследований. Конкретным примером могут служить разработанные Российской ассоциацией эндокринологов терапевтические цели при сахарном диабете — показатели углеводного и липидного обмена, а также артериального давления. Так, персонализированный выбор целевых значений гликированного гемоглобина определяется возрастом больного, ожидаемой продолжительностью жизни, наличием тяжелых осложнений и риском тяжелой гипогликемии. Также могут учитываться и другие факторы — мотивация, приверженность к лечению, уровень образования и т.д. [29]. Выбор индивидуальной цели лечения позволяет клиницистам в каждом конкретном случае придерживаться наиболее оптимальной тактики ведения пациентов, максимально эффективной для предупреждения тяжелых инвалидизирующих осложнений сахарного диабета и одновременно максимально надежной в отношении опасных гипогликемических состояний.

Другим примером персонализированного лечения является выбор антигипертензивной терапии с учетом варианта суточного ритма артериального давления. Выделяют 4 типа кривых в зависимости от величины суточного индекса, отражающего изменение уровня ночного артериального давления по сравнению с дневным: «диппер» (снижение на 10–19%), «нон-диппер» (снижение на 0–9%), «овер-диппер» (снижение на 20% и более) и «найт-пикер» (повышение). Согласно результатам исследования Ohasama, риск сердечно-сосудистой смертности у «овер-дипперов», «нон-дипперов» и «найт-пикеров» повышен и составляет 1,24; 1,21 и 2,31 соответственно по сравнению с «дипперами», имеющими благоприятный прогноз. Таким образом, необходим индивидуальный подход при выборе лечения с целью предупреждения как ночной гипертензии, так и гипоперфузии сердца и головного мозга вследствие чрезмерного снижения артериального давления [30].

Начало пути к персонализированной медицине

Несмотря на расшифровку генома человека, механизмы, посредством которых развиваются те или иные патологии, до сих пор неизвестны. Поэтому в 2010 г., после успешного завершения HGP, был официально запущен новый масштабный проект «Протеом Человека» (The Human Proteome Project, HPP), который ставит своей целью изучить локализацию, функцию и взаимодействие с другими биомолекулами всего набора белков организма. Данная задача еще более глобальна, чем расшифровка генома, т.к. на основе 20 300 протеинкодирующих генов путем рекомбинации ДНК, альтернативного сплайсинга первичных транскриптов и многочисленных посттрансляционных модификаций происходит бисинтез примерно миллиона различных изоформ белков. На основании полученных данных будет создана так называемая протеомная карта, на которой предполагается отразить белки, кодируемые локусами всех генов человека. Более того, планируется изучение ассоциации протеомного профиля с различными патологическими состояниями. Результаты этого фундаментального исследования будут в дальнейшем использованы для создания новых диагностических, прогностических, терапевтических и превентивных ме-

дицинских технологий [31]. В частности, расшифровка протеома позволит выявить биомаркеры, специфичные в отношении тех или иных заболеваний для создания методов ранней диагностики [32].

Россия наряду с другими странами (США, Франция, Швеция и т.д.) является участницей проекта HPP [31, 33]. Группы ученых из каждого государства изучают белки, кодируемые генами отдельной хромосомы (так, в РФ составляется протеомная карта 18-й хромосомы). Из 513 генов 18-й хромосомы 285 кодируют около 30 тыс. белков, связанных с развитием более 350 заболеваний, в том числе шизофрении, диабета, гепатита В, колоректального рака, ревматоидного артрита и многих других.

Уже сейчас молекулярная генетика является неотъемлемой частью здравоохранения. Так, в России ежегодно проводится свыше 20 тыс. процедур молекулярной диагностики, в том числе более 1000 хромосомных болезней и свыше 300 наследственных синдромов и болезней обмена веществ.

В наши дни особенно актуальна предимплантационная диагностика, которая позволяет выявить генетические аномалии на самых ранних стадиях развития эмбриона. Проведение такого исследования актуально, например, при наличии у родителей известных генетических заболеваний, при многократных самопроизвольных прерываниях беременности или при рождении в семье больного ребенка. Применение методов вспомогательных репродуктивных технологий и предимплантационной диагностики дает таким людям возможность иметь здоровых детей [34–36].

В настоящее время известно около 5 тыс. форм моногенных заболеваний, их распространенность в популяции составляет до 2–4%. К этой группе относятся β -талассемии, гемофилия А, фенилкетонурия и многие другие. Современные технологии позволяют предупредить рождение детей с этими заболеваниями: с этой целью во время процедуры экстракорпорального оплодотворения с помощью метода полимеразной цепной реакции отбираются эмбрионы без известного генетического дефекта для последующего переноса в полость матки [34].

Кроме того, актуальна преимплантационная диагностика хромосомных заболеваний, которые обусловлены изменением числа или структуры хромосом (например, синдрома Ди Джорджи или синдрома Дауна). С этой целью в настоящее время применяется метод флуоресцентной гибридизации *in situ* (fluorescence *in situ* hybridization, FISH), позволяющий оценить хромосомный статус и исключить анеуплоидию и другие хромосомные aberrации [35, 36].

Не менее важным направлением является определение предрасположенности к полигенным заболеваниям, которые ввиду своего многообразия (свыше 10 тыс. форм) и высокой распространенности (пациенты с данной патологией занимают около 25% всех больничных коек) имеют большое медико-социальное значение. В России уже сейчас существует возможность проведения молекулярной диагностики для выявления предрасполагающих или протективных генетических факторов, что позволит предсказать риск развития болезни и ее осложнений задолго до появления симптомов и разработать индивидуальную стратегию профилактики. На основании результатов тестирования создаются индивидуальные базы ДНК — «генетические паспорта», отражающие уникальные генетические особенности человека, его кариотип, предрасположенность к наследственным и мультифакто-

риальным заболеваниям, а также бессимптомное гетерозиготное носительство патологических мутаций. В ряде учреждений применяется разновидность «генетического паспорта» — генетическая карта репродуктивного здоровья, содержащая дополнительную информацию о заболеваниях матери, которые могут осложнить течение беременности, повлиять на развитие плода, а также на роды и послеродовой период [37].

Трудности и противоречия развития персонализированной медицины

Безусловно, на пути перехода к персонализированной медицине ученые, врачи и общество в целом столкнутся с рядом проблем. Во-первых, нельзя не учитывать, что организм человека представляет собой сложную биологическую систему, состоящую из большого числа взаимосвязанных элементов с многоуровневой регуляцией. Поэтому в ряде случаев сложно идентифицировать факторы, приводящие к развитию заболевания. В частности, до сих пор отсутствует четкое понимание патогенеза полигенного ожирения. Известно около 60 участков генома, которые вовлечены в регуляцию питания, энергетического баланса, углеводного и липидного обмена, распределения массы жировой ткани. Большое число (244!) генов-кандидатов, а также наличие полиморфизма некоторых из них делает очень сложным процесс понимания молекулярных и других механизмов, ответственных за развитие ожирения. Кроме того, обнаружены значительные национальные различия в генетической предрасположенности к заболеванию: всего лишь несколько локусов ассоциировано с развитием ожирения более чем в одной популяции. Например, во французском исследовании была обнаружена ассоциация морбидного ожирения с тремя однонуклеотидными последовательностями гена *GAD2*, кодирующего субъединицу глутаматдекарбоксилазы, тогда как в немецкой популяции наличие данной связи не подтвердилось. Также не исключается влияние экологических факторов на развитие ожирения [38].

Во-вторых, при внедрении принципов персонализированной медицины в клиническую практику неизбежно возникают вопросы этического, правового и социального характера [13, 39]. В частности, для оказания качественной медицинской помощи с применением современных высокотехнологичных методов требуется адекватная подготовка клиницистов. Навыкам интерпретации результатов секвенирования, формулирования стратегий профилактики и применения принципов фармакогеномики при назначении лекарственных препаратов предстоит обучить не только узких специалистов, но и врачей первичного звена. Кроме того, в связи с появлением дополнительных исследований, необходимости проведения медико-генетического консультирования и разработки уникальной программы ведения каждого пациента потребуются увеличение времени, отведенного на обследование и лечение. Вместе с тем в настоящее время в здравоохранении имеет место обратная тенденция [39].

К сожалению, для многих больных доступ к новейшим технологиям будет ограничен экономическими барьерами. Даже несмотря на оптимистичные прогнозы по дальнейшему снижению стоимости секвенирования, персонализированная медицина будет финансово недоступна, например, для незастрахованных пациентов. Кроме того, нужно учитывать, что проведение фармако-

генетического тестирования позволяет снизить общие затраты именно на уровне системы здравоохранения, но не на уровне отдельного больного [39].

Наконец, с появлением новых медицинских технологий закономерно увеличится вероятность ошибки и, соответственно, нанесения вреда здоровью пациента, что повлечет за собой угрозу сутяжничества. Прежде всего, эта проблема будет иметь отношение к лечащим врачам и в меньшей степени — к производителям геномных секвенаторов, фармацевтическим компаниям и др. [39].

Таким образом, очевидна необходимость создания четкой нормативно-правовой базы, которая «обеспечит возможность использования персонализированной медицины путем расширения и ускорения геномных исследований, а также за счет инициатив по увеличению точности диагностики заболеваний, повышению безопасности лекарственных препаратов, поиска новых методов лечения». С этой целью парламентом США предлагалось три законопроекта, однако, к сожалению, в настоящее время ни один из них не принят [40–42].

С целью воплощения в реальность идей создания персонализированной медицины также необходима интеграция лечебной деятельности, научного процесса, сферы производства, государственной политики и общества: только совместные усилия позволят добиться значимых и устойчивых результатов в этом направлении.

Суммируя все вышесказанное, нельзя не согласиться с «отцом» персонализированной медицины Ральфом Снайдерманом: «Здравоохранение сегодня находится в критической ситуации по причине дороговизны, инерционности, неэффективности и сосредоточено в основном на использовании универсальных методов лечения даже на поздних стадиях болезни. Выход один: персонализированная медицина». Именно эта парадигма позволит решить наиболее острые проблемы современной системы оказания медицинской помощи. Перечислим основные составляющие данной концепции:

- 1) предсказательная индивидуальная диагностика на основе геномики, то есть статистическая вероятность возникновения того или иного заболевания с последующей разработкой персонализированной профилактики заболеваний с высокой степенью вероятности их возникновения;
- 2) ранняя индивидуальная диагностика заболеваний на основе протеомных и метаболомных биомаркеров;

- 3) подбор индивидуальных схем лечения и контроль эффективности действия лекарств на основе геномных предсказаний и терапевтического лекарственного мониторинга.

Закономерно возникает вопрос, какие действия необходимо предпринять для скорейшего наступления «эры персонализированной медицины» в нашей стране?

В первую очередь, требуется создание дорожной карты «Персонализированная медицина социально значимых заболеваний». Как уже упоминалось выше, выявление популяционно зависимых генетических маркеров данных патологий позволит разработать высокоспецифичные методы профилактики и терапевтического воздействия, максимально эффективные и безопасные для каждого индивидуума.

С целью проведения геномных и постгеномных исследований при помощи современных высокотехнологичных методов молекулярной биологии и медицины и последующего внедрения полученных результатов в клиническую практику необходимо также создание научно-исследовательского консорциума «Персонализированная медицина».

Заключение

Итак, персонализированная медицина является наиболее прогрессивным подходом развития здравоохранения в современных условиях. Рассмотренные выше базовые принципы — предиктивность, ранняя диагностика, оптимизация и индивидуализация фармакотерапии — открывают новые горизонты, позволяя не только добиться клинического успеха у каждого конкретного больного, но и значительно уменьшить заболеваемость и смертность в масштабе всего населения, а также сократить расходы на здравоохранение.

Дополнительная информация

Источник финансирования. Поисково-аналитическая работа, подготовка и публикация статьи осуществлены на личные средства автора.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Sur RL, Dahm P. History of evidence-based medicine. *Indian J Urol.* 2011;27(4):487–489. doi: 10.4103/0970-1591.91438.
2. fda.gov [Internet]. Paving the Way for Personalized Medicine: FDA's Role in a New Era of Medical Product Development. 2013 [cited 2018 Feb 20]. Available from: <http://www.fda.gov/downloads/ScienceResearch/SpecialTopics/PersonalizedMedicine/UCM372421.pdf>.
3. Jain KK. *Textbook of personalized medicine*. 2nd ed. New York: Springer; 2009. doi: 10.1007/978-1-4419-0769-1.
4. ncbi.nlm.nih.gov [Internet]. NCBI. Literature. PubMed Central (PMC) [cited 2018 Feb 20]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/?term=personalized%20medicine>.
5. 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. doi: 10.1186/1472-6939-14-55.
6. O'Donnell JC. Personalized medicine and the role of health economics and outcomes research: issues, applications, emerging trends, and future research. *Value Health.* 2013;16(6 Suppl):S1–S3. doi: 10.1016/j.jval.2013.06.004.
7. Report of the USA President's Council of Advisors on Science and Technology. *Priorities for Personalized Medicine* [Internet]. 2008 [cited 2018 Feb 20]. Available from: <http://oncotherapy.us/pdf/PM.Priorities.pdf>.
8. Terkola R, Antónanzas F, Postma M. Economic evaluation of personalized medicine: a call for real-world data. *Eur J Health Econ.* 2017;18(9):1065–1067. doi: 10.1007/s10198-017-0890-x.
9. Abrahams E, Silver M. The case for personalized medicine. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3(4):680–684. doi: 10.1177/193229680900300411.
10. Дедов И.И., Терехин С.А., Калашников В.Ю., и др. Одномоментная эндоваскулярная реваскуляризация почки, нижней конечности и эндоваскулярная реконструкция аневризмы брюшной аорты у пациента с сахарным диабетом 2 типа // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2012. — Т.18. — №3 — С. 51–56. [Dedov II, Terekhin SA, Kalashnikov VYu, et al. Single-step endovascular revascularization of the kidney, lower limb and endovascular reconstruction of abdominal aortic aneurysm in a patient with type 2 diabetes mellitus. *Angiology and vascular surgery*. 2012;18(3):51–56. (In Russ).]

11. genome.gov [Internet]. National Human Genome Research Institute. The Cost of Sequencing a Human Genome [cited 2018 Feb 20]. Available from: <https://www.genome.gov/27565109/the-cost-of-sequencing-a-human-genome/>.
12. genome.gov [Internet]. National Human Genome Research Institute. DNA Sequencing Costs: Data. Overview [cited 2018 Feb 20]. Available from: <https://www.genome.gov/sequencingcostsdata/>.
13. *Философско-антропологические основания персонализированной медицины (междисциплинарный анализ): сб. науч. ст. / Под ред. Тищенко П.Д. — М.: Издательство Московского гуманитарного университета; 2016. [Filosofsko-antropologicheskie osnovaniya personalizirovannoi meditsiny (mezhdistsiplinarnyi analiz). Conference proceedings. Ed by Tishchenko P.D. Moscow: Izdatel'stvo Moskovskogo gumanitarnogo universiteta; 2016. (In Russ).]*
14. Далантаева Н.С., Дедов И.И. Генетические и обменные особенности семейных изолированных аденом гипофиза // *Ожирение и метаболизм*. — 2013. — Т.10. — №2 — С. 3–10. [Dalantaeva NS, Dedov II. Genetic and metabolic characteristics of familial isolated pituitary adenomas. *Obesity and metabolism*. 2013;10(2):3–10. (In Russ).] doi: 10.14341/2071-8713-4817.
15. Igraja S, Chahal HS, King P, et al. Characterization of aryl hydrocarbon receptor interacting protein (AIP) mutations in familial isolated pituitary adenoma families. *Hum Mutat*. 2010;31(8):950–960. doi: 10.1002/humu.21292.
16. Далантаева Н.С., Пигарова Е.А., Дзеранова Л.К., и др. Новые возможности в лечении и ведении акромегалии // *Ожирение и метаболизм*. — 2012. — Т.9. — №3 — С. 29–32. [Dalantaeva NS, Pigarova EA, Dzeranova LK, et al. New opportunities in the treatment and management of acromegaly. *Obesity and metabolism*. 2012;9(3):29–32. (In Russ).] doi: 10.14341/2071-8713-4970
17. Wells SA, Asa SL, Dralle H, et al. Revised American Thyroid Association guidelines for the management of medullary thyroid carcinoma. *Thyroid*. 2015;25(6):567–610. doi: 10.1089/thy.2014.0335.
18. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014;99(6):1915–1942. doi: 10.1210/jc.2014-1498.
19. McCarthy MI. Genomics, type 2 diabetes, and obesity. *N Engl J Med*. 2010;363(24):2339–2350. doi: 10.1056/NEJMra0906948.
20. Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science*. 2007;316(5829):1336–1341. doi: 10.1126/science.1142364.
21. Потапов В.А. *Поиск генетических маркеров, определяющих предрасположенность к сахарному диабету 2 типа: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — М; 2010. — 25 С. [Potapov VA. Poisk geneticheskikh markerov, opredelyayushchikh predispozitsionnost' k sakhar-notu diabetu 2 tipa. [dissertation] Moscow; 2010. 25 p. (In Russ).]*
22. Kong Y, Sharma RB, Nwosu BU, Alonso LC. Islet biology, the *CDKN2A/B* locus and type 2 diabetes risk. *Diabetologia*. 2016;59(8):1579–1593. doi: 10.1007/s00125-016-3967-7.
23. 't Hart LM, Simonis-Bik AM, Nijpels G, et al. Combined risk allele score of eight type 2 diabetes genes is associated with reduced first-phase glucose-stimulated insulin secretion during hyperglycemic clamps. *Diabetes*. 2010;59(1):287–292. doi: 10.2337/db09-0736.
24. Hu C, Jia W. Linking *MTNR1B* variants to diabetes: the role of circadian rhythms. *Diabetes*. 2016;65(6):1490–1492. doi: 10.2337/dbi16-0012.
25. Lane JM, Chang AM, Bjorntes AC, et al. Impact of common diabetes risk variant in *MTNR1B* on sleep, circadian, and melatonin physiology. *Diabetes*. 2016;65(6):1741–1751. doi: 10.2337/db15-0999.
26. Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, et al. A common variant in the *FTO* gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science*. 2007;316(5826):889–894. doi: 10.1126/science.1141634.
27. Feng X, Tucker KL, Parnell LD, et al. Insulin receptor substrate 1 (*IRS1*) variants confer risk of diabetes in the Boston Puerto Rican Health Study. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2013;22(1):150–159. doi: 10.6133/apjcn.2013.22.1.09.
28. Ruggenenti P, Bettinaglio P, Pinares F, Remuzzi G. Angiotensin converting enzyme insertion/deletion polymorphism and renoprotection in diabetic and nondiabetic nephropathies. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(5):1511–1525. doi: 10.2215/CJN.04140907.
29. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. — 8-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т.20. — №1S — С. 1–121. [Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY. 8th edition. *Diabetes mellitus*. 2017;20(1S):1–121. (In Russ).] doi: 10.14341/DM20171S8.
30. Satoh M, Asayama K, Kikuya M, et al. Nocturnal blood pressure decline based on different time intervals and long-term cardiovascular risk: the Ohasama Study. *Clin Exp Hypertens*. 2018;40(1):1–7. doi: 10.1080/10641963.2016.1259324.
31. Legrain P, Aebersold R, Archakov A, et al. The human proteome project: current state and future direction. *Mol Cell Proteomics*. 2011;10(7):M111.009993. doi: 10.1074/mcp.M111.009993.
32. Duarte T, Spencer C. Personalized proteomics: the future of precision medicine. *Proteomes*. 2016;4(4):29. doi: 10.3390/proteomes4040029.
33. Archakov A, Aseev A, Bykov V, et al. Gene-centric view on the human proteome project: the example of the Russian roadmap for chromosome 18. *Proteomics*. 2011;11(10):1853–1856. doi: 10.1002/pmic.201000540.
34. Dreesen J, Destouni A, Kourlaba G, et al. Evaluation of PCR-based preimplantation genetic diagnosis applied to monogenic diseases: a collaborative ESHRE PGD consortium study. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(8):1012–1018. doi: 10.1038/ejhg.2013.277.
35. Chen CK, Yu HT, Soong YK, Lee CL. New perspectives on preimplantation genetic diagnosis and preimplantation genetic screening. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2014;53(2):146–150. doi: 10.1016/j.tjog.2014.04.004.
36. Shefi S, Raviv G, Riesen S, et al. Fish based preimplantation genetic diagnosis to prevent DiGeorge syndrome. *J Assist Reprod Genet*. 2009;26(7):411–413. doi: 10.1007/s10815-009-9334-6.
37. Baranov VS. Genome paths: a way to personalized and predictive medicine. *Acta Naturae*. 2009;1(3):70–80.
38. Mutch DM, Clément K. Unraveling the genetics of human obesity. *PLoS Genet*. 2006;2(12):e188. doi: 10.1371/journal.pgen.0020188.
39. Brothier K, Rothstein M. Ethical, legal and social implications of incorporating personalized medicine into healthcare. *Per Med*. 2015;12(1):43–51. doi: 10.2217/pme.14.65.
40. congress.gov [Internet]. Congress of the USA. S.3822 — Genomics and Personalized Medicine Act of 2006 [cited 2019 Jan 15]. Available from: <https://www.congress.gov/bill/109th-congress/senate-bill/3822>.
41. congress.gov [Internet]. Congress of the USA. H.R.6498 — Genomics and Personalized Medicine Act of 2008 [cited 2019 Jan 15]. Available from: <https://www.congress.gov/bill/110th-congress/house-bill/6498>.
42. congress.gov [Internet]. Congress of the USA. H.R.5440 — Genomics and Personalized Medicine Act of 2010 [cited 2019 Jan 15]. Available from: <https://www.congress.gov/bill/111th-congress/house-bill/5440>.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Дедов Иван Иванович, академик РАН [Ivan I. Dedov, MD, PhD, Professor]

Адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm.Ulyanova street, Moscow, 117036, Russia],

e-mail: dedov@endocrincentr.ru, SPIN-код: 5873-2280, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8175-7886>