

Персонализированная медицина критических состояний (обзор)

А. М. Голубев*

НИИ общей реаниматологии им. В. А. Неговского ФНКЦ РР,
Россия, 107031, г. Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

Для цитирования: А. М. Голубев. Персонализированная медицина критических состояний. *Общая реаниматология*. 2022; 18 (4): 45–54. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2022-4-45-54> [На русск. и англ.]

Резюме

Персонализированная медицина (ПМ) является главным вектором развития здравоохранения в XXI веке и включает направления, касающиеся факторов риска развития заболевания (предикативность), мероприятия по предотвращению заболевания (профилактика), индивидуализацию диагностики и лечения (персонализация), информирование пациента по вопросам профилактики и лечения заболевания (партисипативность). В последние годы ведется активная исследовательская работа, направленная на внедрение принципов ПМ в процесс оказания помощи пациентам, находящимся в критических состояниях. Это касается выделения групп пациентов на основе исследования генома, разработки диагностических тестов с использованием молекулярных маркеров, создания нового класса лекарств с учетом индивидуальных характеристик пациентов.

Цель обзора — обобщить имеющиеся данные о внедрении принципов ПМ в практику работы медицинских учреждений, обеспечивающих лечение пациентов, находящихся в критическом состоянии.

Провели анализ более 300 источников литературы международных баз данных Pubmed, Scopus и РИНЦ. Из общего массива отобрали 85 источников, которые в наибольшей степени соответствуют цели обзора.

В обзоре представили сведения об организации и результатах внедрения принципов и передовых технологий ПМ, таких как банк образцов неотложной медицины — EMSB, в работу клиник, оказывающих неотложную помощь при критических состояниях. Рассмотрели формирование представлений о ПМ, в том числе признаки новой концепции, ориентированной на лечение пациентов в критическом состоянии. Изложили сведения о специфике развития конкретных критических состояний (острых нарушений мозгового кровообращения, острого респираторного дистресс-синдрома, черепно-мозговой травмы, шока, инфаркта миокарда, нарушений ритма и проводимости), а также об эффективности применения лекарственных препаратов, в зависимости от индивидуальных генетических особенностей пациентов.

Ограничений исследований по вопросам темы не выявили.

Заключение. Анализ данных литературы свидетельствует о позитивных результатах внедрения принципов ПМ в профилактику, диагностику и лечение больных в критических состояниях. Создание биобанков, разработка учебных программ и нормативной документации, активизация научных исследований, внедрение новых методов диагностики и лечения способствуют реализации принципов ПМ в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: персонализированная медицина; критические состояния

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Personalized Critical Care Medicine (Review)

Arkady M. Golubev*

V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology,
Federal Research and Clinical Center of Intensive Care Medicine and Rehabilitology,
25 Petrovka Str., Bldg. 2, 107031 Moscow, Russia

Summary

Personalized medicine (PM) is a major trend in health care development in the 21st century. This area includes studying risk factors for disease development (prediction), interventions for preventing diseases (prophylaxis), individualization of diagnosis and treatment (personalization), informing the patient on disease prevention and treatment (participation). In the recent years, an intense research to introduce the personalized medicine principles into the management of critically ill patients, has been under way. This includes identification of patient groups based on genomic research, development of diagnostic tests using molecular markers, creation of novel classes of drugs based on individual patient characteristics.

Адрес для корреспонденции:

Аркадий Михайлович Голубев
E-mail: arkadygolubev@mail.ru

Correspondence to:

Arkady M. Golubev
E-mail: arkadygolubev@mail.ru

The aim of the review is to summarize the available data on the implementation of the principles of PM in the routine practice of critical care institutions.

We analyzed more than 300 sources of literature from the Pubmed and Scopus databases, as well as the RSCI database. Eighty five most relevant sources were selected for the review. The paper reports data on the organization and results of implementation of PM principles and advanced technologies, such as Emergency Medicine Sample Bank (EMSB), in the daily activity of clinics providing emergency critical care. The formation of the novel PM concept focused on the treatment of critically ill patients has been discussed. The review contains detailed data on the patterns of development of specific critical illnesses such as acute cerebrovascular events, acute respiratory distress syndrome, traumatic brain injury, shock, myocardial infarction, cardiac rhythm and conduction disturbances. Medication efficacy in view of individual genetic patient characteristics has also been highlighted. No research limitations on the subject were identified.

Conclusion. The analysis of literature has demonstrated positive results of implementing PM principles in prevention, diagnosis and treatment of critically ill patients. Creation of Biobanks, development of training programs and regulatory documentation, advancing the scientific research, introduction of new methods of diagnosis and treatment will contribute to the implementation of PM principles in practical healthcare.

Keywords: *personalized medicine; critical illness*

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

The full text version of the paper is available at www.reanimatology.com

Введение

Индивидуальный подход к процессу лечения заболеваний известен в течение многих столетий. Значительный вклад в развитие этого направления внесли основоположники отечественной медицины М. Я. Мудров, С. П. Боткин, И. М. Сеченов и другие.

В конце двадцатого века Лео Голланд (США) сформулировал направление, получившее название «Пациент-ориентированная диагностика и лечение» и символизирующее начало развития персонализированной медицины (ПМ). В 1999 г. был предложен термин «персонализированная медицина» [1], отражающий парадигму здравоохранения 21 века [2]. Основными принципами ПМ (медицина 4П) являются: предикативность (возможность «предсказать» болезнь), профилактика (мероприятия по предотвращению заболевания), персонализация (индивидуальное лечение), партисипативность (активная роль пациента в процессах профилактики и лечения заболевания) [3].

Повышение внимания, уделяемого ПМ, вызвано переходом от парадигмы «один размер для всех» к парадигме, включающей индивидуализированную, таргетную терапию. К индивидуальным особенностям пациента относят генетические и фенотипические признаки (совокупность физиологических, биохимических, молекулярных, морфологических характеристик). Уникальные личные характеристики определяются такими инструментами ПМ, как персономика, учитывающая личность человека, его предпочтения, ценности, цели, убеждения в отношении здоровья, а также — имеющуюся сеть социальной поддержки, финансовые ресурсы и индивидуальные жизненные обстоятельства, которые влияют на то, как организм человека будет реагировать на лечение [4].

Необходимость внедрения принципов ПМ обусловлена недостаточной эффективностью

существующих методов лечения. По данным Food and Drug Administration, у 75% пациентов применяемые медикаменты не эффективны, что требует пересмотра принципов медикаментозного лечения [5] и разработки новых лекарств, устройств, визуализационных технологий [6].

Анализ, проведенный в 153 организациях США, свидетельствует о значительной неоднородности степени внедрения ПМ [7]. Относительно немного организаций, предоставляющих медицинские услуги в Соединенных Штатах, предлагают ПМ как часть клинического рабочего процесса [8].

Для развития ПМ необходимы разработка эффективных технологий, способствующих достижению цели ПМ в реализации индивидуализированного ухода за пациентами, разработке нормативной документации, активном участии образовательных учреждений [9], снижении затрат на здравоохранение за счет выбора эффективной терапии отдельного пациента [10].

В развитии ПМ государственные системы здравоохранения играют ключевую роль, поскольку для пациентов с их помощью гарантированы новые возможности при внедрении индивидуализированных подходов к лечению [11]. В Российской Федерации развитие ПМ регламентируется Указом Президента Российской Федерации от 6 июня 2019 г. N 254 «О Стратегии развития здравоохранения в Российской Федерации на период до 2025 года», Приказами Министерства здравоохранения Российской Федерации от 24 апреля 2018 г. № 186 (концепция персонализированной медицины), от 01.02.2019 № 42 (целевая программа «Развитие фундаментальной, трансляционной и персонализированной медицины»).

Цель обзора — обобщить имеющиеся данные о внедрении принципов ПМ в практику работы медицинских учреждений, обеспечивающих лечение пациентов, находящихся в критическом состоянии.

Роль генетических исследований в развитии ПМ

Влияние ПМ на медицинскую практику в значительной степени обусловлено геномными исследованиями. В связи с этим расширение генетических программ в медицинском образовании — первый ключевой шаг к обеспечению широкого внедрения ПМ [12].

По результатам опроса лиц в возрасте 18 лет и старше, многие респонденты назвали образовательные ресурсы критически важными для успешного внедрения ПМ [13]. Опрос 559 студентов факультетов медицины, фармации, генетики, биоинженерии свидетельствует о положительном отношении студентов к генетическому тестированию и ПМ. Подчеркивается важность фармакогеномного образования для более эффективного внедрения ПМ в клиническую практику [14]. Результаты опроса среди населения и врачей показали, что имеются серьезные опасения по поводу защиты генетической конфиденциальности и отсутствия поддержки единой генетической базы данных [15]. Беспрецедентные возможности предоставления популяционных биобанки, хранящие большие массивы генетической информации и стимулирующие развитие ПМ [16] с использованием преимуществ цифровой медицины [17]. Интеграция электронных медицинских карт и геномных исследований является важным направлением развития ПМ. Развитие сети электронных медицинских записей и данных геномики в виде консорциума, созданного в 2007 г., финансируется Национальным институтом здоровья (НИН) [18].

На основании анализа данных литературы, касающихся проблем, связанных с ПМ, определен спектр использования методов диагностики и индивидуальной биологической информации, включающей генетические данные и биомаркеры, оценку эффективности новых лекарств [19]. Благодаря генетическим знаниям стали понятней специфика клинического фенотипа и индивидуальная реакция на лекарства [20].

Проведено несколько национальных и международных проектов по геному в рамках ПМ на основе аналитики больших данных (полное и целевое секвенирование, использование искусственного интеллекта), направленных на решение сложных задач и разработку новых программ развития ПМ [21].

Прогноз развития ПМ к 2025 г. включает широкое секвенирование генома, которое станет доступным по цене и будет часто использоваться в молекулярной диагностике [22]. В рамках программы Partners Health Care Personalized Medicine (внедрение генетики и геномики в исследования и клиническую прак-

тику) разработан процесс секвенирования полного генома (WGS), который используется для исследования как здоровых людей, так и пациентов с различными заболеваниями [23].

Важную роль в развитии заболеваний играют не только геномные, но и эпигеномные изменения, включающие метилирование, ацетилирование, фосфорилирование и убиквитинирование ДНК и гистоновых белков (нуклеосом), а также ремоделирование хроматина. В связи с этим для реализации принципов ПМ необходимо как генетическое, так и эпигенетическое диагностическое тестирование [24].

В некоторых центрах скорой медицинской помощи для выяснения механизмов развития заболеваний на молекулярном уровне используются различные молекулярные анализы на основе геномики, транскриптомики, протеомики и метаболомики. Однако результаты подобных подходов при неотложной помощи крайне недостаточно обсуждаются в научной литературе [25].

Внедрение принципов ПМ в медицину критических состояний

Несмотря на определенные трудности по внедрению принципов ПМ в медицину критических состояний, имеется ряд примеров успешной реализации мероприятий в этом направлении.

Несомненным прогрессом является создание «банка образцов неотложной медицины» (EMSB). EMSB — это биохранилище клинических данных и биологических образцов, собранных у взрослых пациентов, которые находились на лечении в отделении неотложной помощи больницы Колорадо (США). Это первый биобанк для оказания неотложной помощи, который стремится охватить всех пациентов, обращающихся в отделение неотложной помощи. Он был интегрирован в клинический рабочий процесс и служит мощным инструментом для исследователей, выявляющих новые биомаркеры острых состояний, определяющих механизмы реакции на лекарства и выявляющих механизмы развития критических заболеваний. Сопоставление образцов с данными из электронной медицинской карты способствует более точному определению фенотипов пациентов. Объединение этих данных с индивидуальной геномикой пациента позволяет определить генетические основы клинических проявлений и вариабельности ответа на лечение. Авторы считают, что биобанки будут важным ресурсом в неотложной медицине [26].

Выделение пациентов с генотипическими и фенотипическими особенностями, влияющее на успех диагностических и лечебных мероприятий, является важным принципом ПМ. В

частности, предложены методики стратификации, основанные на сопоставлении признаков и являющиеся инструментом для персонализации пациентов, имеющих риск развития острых нарушений кровообращения [27] и онкологических заболеваний [28].

Предложена новая концепция ПМ, ориентированная на лечение пациентов в критическом состоянии, базирующаяся на четырех принципах: учете физиологических резервов, мониторинге ключевых физиологических параметров в процессе заболевания и лечения, оценке успеха реанимационных мероприятий, интеграции физиологических и клинических данных в адаптивную модель пациента [29].

Для реализации преимуществ ПМ необходимо решить ряд организационных моментов: определить регламент клинических испытаний, выработать критерии совместных разработок и диагностических стандартов, устранить несовместимость информационных систем [30] с привлечением ресурсных преимуществ искусственного интеллекта [31].

Возрастает число публикаций, освещающих развитие, лечение и исходы критических состояний с позиций ПМ. Одним из направлений является исследование острых нарушений мозгового кровообращения. Цереброваскулярные заболевания, в частности инсульт, представляют собой серьезную проблему для общественного здравоохранения. Отмечается, что генетические исследования еще широко не используются в повседневной практике для профилактики инсульта. В настоящее время персонализированные аспекты профилактики инсульта применяются в рамках модели организованной помощи и обучения пациентов [32]. Более точно определять фенотип пациентов, отслеживать прогрессирование заболевания и реакцию на используемые методы лечения позволяет эффективное использование биомаркеров.

Предложена схема использования биомаркеров для диагностики аневризматического субарахноидального кровоизлияния [33]. Важным диагностическим биомаркером в процессе развития инсульта является церебральная гемодинамика. Авторами разработан основанный на моделировании метод, который позволяет рассчитывать церебральную гемодинамику на основе конфигурации сосудов пациента и имеет высокую специфичность и чувствительность при обнаружении изменений перфузии сосудов головного мозга [34].

Использование ПМ в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин имеет решающее значение для организации медицинской помощи по признаку пола [35]. На ос-

новании исследования процессов ангиогенеза и нейропластичности предложены современные биомаркеры восстановления после инсульта, которые рекомендуется использовать в клинической практике [36].

Одним из опасных критических состояний является острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), характеризующийся 40% летальностью пациентов отделений интенсивной терапии и выявляемый на основании острой гипоксемии, двусторонней легочной инфильтрации и некардиогенного отека легких. ОРДС неоднороден с точки зрения клинических факторов риска, механизмов развития повреждения легких, что в большинстве случаев потенциально объясняет неэффективность фармакологических методов при лечении ОРДС. Выявление фенотипов ОРДС и интеграция этой информации при отборе пациентов для клинических испытаний повышают шансы на эффективность новых методов лечения. Прокколагеновый пептид альвеолярного типа III (PCP-III) является убедительным кандидатным биомаркером среди белков бронхоальвеолярной жидкости, концентрация которого связана с механизмами развития и исходами ОРДС. В обсервационном исследовании 32 пациентов PCP-III оказался высокочувствительным (0,90) и специфичным (0,92) для диагностики фибропролиферации при ОРДС [37]. Его потенциал реализуется при разработке новых терапевтических средств с учетом механизмов развития ОРДС и выделения субпопуляций внутри ОРДС, в отношении которых будут определены наиболее эффективные лекарственные препараты [38].

Выявление генетических биомаркеров дает надежду на создание эффективных методов стратификации, прогнозирования и разработки новых методов лечения ОРДС [39]. Сочетание ОРДС и сепсиса характеризуется значительной летальностью. С учетом подтипов как сепсиса, так и ОРДС, появляются перспективы персонализированного подхода для эффективного лечения пациентов в этих критических состояниях [40].

На основании изучения биомаркеров крови, включающих интерлейкины (IL-6 и IL-8), интерферон гамма (IFN- γ), поверхностно-активные белки (SPD и SPB), антиген фактора фон Виллебранда, ангиопоэтин 1/2 и ингибитор активатора плазминогена-1 (PAI -1), были идентифицированы два субфенотипа ОРДС: гиповоспалительный и гипервоспалительный. Больные с идентифицированным гипервоспалительным либо гиповоспалительным фенотипом имеют существенно различающиеся клинические исходы и дифферен-

цированный ответ на ИВЛ, инфузионную терапию и симвастатин [41]. Гипервоспалительный субфенотип ассоциирован с шоковым состоянием, метаболическим ацидозом и худшим клиническим исходом [42–44].

Гемодинамические нарушения нередко являются причиной неблагоприятного исхода критических состояний. Поэтому прогнозирование развития острой гипотензии у пациентов необходимо для разработки методов интенсивной терапии [45].

Частая причина развития критических состояний — черепно-мозговая травма (ЧМТ), являющаяся одной из основных причин смерти молодых людей. При ЧМТ пациенты с одинаковыми повреждениями, возрастом и состоянием здоровья часто демонстрируют различия при восстановлении после травмы.

В настоящее время делается акцент на разработке персонализированного подхода при лечении ЧМТ. Исследования на модельных системах, использование генов-кандидатов при исследованиях у людей позволили выявить факторы, влияющие на исходы ЧМТ. Функциональные исходы после ЧМТ широко варьируют у пациентов с «внешне схожими» травмами. Выявлено, что наличие/отсутствие однонуклеотидного полиморфизма (SNP) влияет на исход после ЧМТ. Один из наиболее хорошо охарактеризованных из SNP — Val66Met SNP ассоциирован с геном нейротрофического фактора головного мозга (BDNF). Этот SNP влияет на неврологическую функцию как у здоровых субъектов, так и у пациентов с ЧМТ [46]. Использование методов нейровизуализации позволило разработать адаптированные к пациентам методы изучения атрофии головного мозга, связанной с ЧМТ [47].

С позиций ПМ обобщены сведения о метаболизме эндоканнабиноидов и их терапевтических эффектах при ЧМТ [48]. Ведутся разработки моделей нейронных систем для исследования течения травм человека с использованием чипов. Выделены три класса чипов: микрофлюидные, компартиментализованные и гидрогелевые. Разработаны способы применения 3D-печати для проектирования и производства чипов следующего поколения, использования стволовых клеток для их создания, и применение применения чипов в «персонализированной неврологии» [49].

Шок — одна из важных проблем медицины критических состояний. В рамках ПМ идентифицированы подклассы септического шока, основанные на экспрессии генов с фенотипическими различиями. Данные по экспрессии генов для 100 генов с определяемыми подклассами были получены с использованием плат-

формы количественной оценки мультиплексной информационной РНК и визуализированы с использованием мозаики экспрессии генов. На основе этой технологии воспроизведены два подкласса (в одном из них выявлено снижение экспрессии генов), характеризующихся различным течением септического шока. Этот подкласс был независимо связан с летальностью, а применение кортикостероидов в этом подклассе также было независимо связано с летальностью [50].

Роль кортикостероидов в выживаемости при септическом шоке остается неоднозначной. Однако проведена оценка индивидуального лечебного эффекта кортикостероидов у взрослых с септическим шоком в отделениях интенсивной терапии [51]. Полученные данные свидетельствуют о том, что индивидуальная стратегия лечения, позволяющая решить, какого пациента с септическим шоком нужно лечить кортикостероидами, дала положительные результаты независимо от учета потенциальных побочных эффектов препаратов [52].

Инфаркт миокарда — одно из частых жизнеугрожающих критических состояний. В рамках ПМ ведутся исследования по расшифровке патогенеза нарушений кровообращения в системе коронарных артерий и поиску диагностических молекулярных маркеров. Показано, что изменения эпигенома могут прояснить некоторые этапы патогенеза ишемической болезни сердца (ИБС). «Сетевая медицина» объединяет стандартные клинические признаки и неинвазивные инструменты визуализации сердца с эпигенетикой для углубленного молекулярного фенотипирования ИБС. В частности, этот подход используется для разработки новых лекарственных препаратов на основе природных соединений.

Некоторые клинические испытания сосредоточены на оценке циркулирующих miRNA (например, miR-8059 и miR-320a) в крови в сочетании с такими параметрами визуализации, как наличие коронарных кальцификатов и степень стеноза коронарных артерий [53].

Жизнеугрожающим состоянием являются нарушения ритма и проводимости. Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной сердечной аритмией. Несмотря на достижения хирургических технологий, антиаритмические препараты остаются основой лечения симптоматической ФП. Однако ответ у пациентов значительно различается: у более половины пациентов, получавших терапию с контролем ритма, в течение года регистрируются рецидивы ФП.

Ограниченный успех терапии с контролем ритма частично связан с индивидуальными

различиями в механизмах заболевания и неспособностью предсказать ответ на применение лекарств у отдельных пациентов. Исследования ФП за последнее десятилетие показали, что восприимчивость к терапии ФП обусловлена генетическим регулированием. Установлено, что риск предрасположенности к ФП связан с локусом хромосомы 4q25. Скрининг генов-кандидатов, регулирующих функцию сердечных калиевых и ионных каналов у пробандов и семей, характеризующихся ранним началом ФП, выявил нескольких редких вариантов. Выделение ДНК из предсердий идентифицировало мутацию гена GJA5, лежащую в основе нарушений электрических связей между сердечными клетками. На основании метаанализа было идентифицировано более 10 локусов, имеющих отношение к развитию ФП [54].

Исследование 6 567 пациентов европейского происхождения выявило связь частоты развития фибрилляции предсердий с более высоким ростом женщин [55].

Гены калиевых каналов оказались связанными с риском развития ФП. Усиление их функции приводит к более быстрому реполяризирующему току и более короткому эффективному рефрактерному периоду, повышая возбудимость клеток и подверженность аритмии. Мутации в генах субъединиц натриевых каналов также были связаны с ФП. Обнаружено, что однонуклеотидный полиморфизм в SCN10A связан с ранним началом ФП [56].

Обобщены возможные взаимодействия между обструктивным апноэ во сне (ОА), фибрилляцией предсердий (ФП) и коннексинами. Эпидемиологические исследования показывают, что ОА связано с увеличением частоты и прогрессирования ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, инсульта, а также аритмий, особенно ФП. Роль коннексинов при ФП в настоящее время достаточно хорошо установлена. Понимание биологии и регуляторных механизмов коннексинов при ОА на транскрипционном, трансляционном и посттрансляционном уровнях позволит выяснить роль коннексинов в развитии ОА-индуцированной ФП [57]. Восприимчивость к эпизодам ФП можно объяснить различными факторами риска, изменяющими субстрат левого предсердия [58].

Фибрилляция предсердий характеризуется структурным и электрическим ремоделированием сердца. Фиброз предсердий, символ структурного ремоделирования предсердий, представляет собой сложный многофакторный процесс, вовлеченный в возникновение и поддержание ФП [59]. Разработанные модели предсердий включают детализацию анатомии предсердий, ультраструктуры тканей и характера

распределения фиброза. Использование моделей предсердий дало важное понимание механизмов, лежащих в основе ФП, показав важность фиброзного субстрата предсердий и измененной электрофизиологии предсердий в инициации и поддержании ФП [60]. Недавние данные демонстрируют наследственный компонент, лежащий в основе ФП [61].

При критических состояниях нередко развиваются жизнеугрожающие инфекционные осложнения. Достижения в области диагностики позволили минимизировать частоту назначения антибиотиков без своевременной лабораторной оценки. Молекулярная диагностика, в свою очередь, была оптимизирована с помощью нанобиотехнологий и сочетается с усовершенствованием доставки противомикробных агентов. Секвенирование геномов микробов, вирусов и изучение генетической предрасположенности пациентов позволяют разрабатывать индивидуальные подходы к их лечению [62].

Пациентам, находящимся в критических состояниях, нередко назначается энтеральное или парентеральное питание. Персонализированное питание в целом может быть более эффективным в изменении образа жизни по сравнению с другими факторами. В исследовании [63] оценивалось влияние 10-недельной программы персонализированного системного питания на образ жизни и результаты в отношении здоровья. Вмешательство уменьшило потребление калорий, углеводов, сахара, общего жира, насыщенных жиров. В исследуемой группе снизились масса тела, жировые отложения и окружность бедер. Улучшение здоровья было наиболее выражено в подгруппе с фенотипическими нарушениями, что указывает на то, что программа персонализированного питания может быть особенно эффективной для изменения поведения в целевых группах с ослабленным здоровьем.

Для разработки персонализированного питания было введено понятие «системная гибкость», предполагающее оценку метаболизма и других процессов в режиме реального времени. Генетические варианты и показатели эффективности интегрированы в этот системный подход, чтобы обеспечить стратегию сбалансированной оценки индивидуального питания [64].

ПМ в процессе лечения заболеваний учитывает и половые различия. Термины «пол» и «гендер» часто неправильно используются как синонимы. Пол — это анатомические и физиологические различия, а гендер — психические, культурные, социальные различия. Учет половых и гендерных различий имеет важное значение с точки зрения эффективной

профилактики заболеваний, выявления клинических признаков, определения прогноза и оптимизации терапии [65].

Фармакогеномика критических состояний. Фармакогеномика является важнейшим звеном в решении проблем ПМ. Сложности на пути реализации принципов фармакогеномики связаны с изменчивостью генов. Например, CYP2D6 имеет несколько аллелей, которые детерминируют различную скорость метаболизма лекарственных средств, что может изменить терапевтическое воздействие [66] и влиять на индивидуальные варианты ответа на лечение и проявления токсичности препарата [67]. Клиническое внедрение персонализированной терапии на основе фармакогеномики все еще ограничено. В Корее проведена оценка знаний врачей о персонализированной терапии на основе фармакогеномики. 53% врачей сообщили об отсутствии достаточных знаний о фармакогеномике. Главным препятствием для ее клинического внедрения была высокая стоимость генетического тестирования, отсутствие образования у медицинских работников и клинических экспертов в области фармакогеномики [68].

Неясно, можно ли использовать данные фармакогеномики для прогноза госпитализации в отделения неотложной помощи. Когортное исследование показало, что учет таких традиционных факторов риска, как возраст и самооценка здоровья, с гораздо большей вероятностью предопределяют госпитализацию и лечение в отделениях неотложной помощи, чем фармакогеномическая информация [69]. В то же время, фармакогенетическое тестирование может помочь выявить пациентов с повышенным риском токсичности лекарств. Разработан пошаговый подход к фармакогенетическому тестированию в процессе первичной медико-санитарной помощи, предусматривающий идентификацию и обучение пациентов, заказ фармакогенетических тестов, интерпретацию результатов их применения [70].

Первый пример оценки характера взаимодействия в паре фармакогеномный препарат — ген: клопидогрель и варианты CYP2C19. Клопидогрель — антиагрегантное средство, используемое для лечения пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС). Исследования показали, что определенные варианты гена CYP2C19 могут вызывать изменения ферментов, участвующих в метаболизме клопидогреля, что подвергает пациентов с острым коронарным синдромом риску тромботических осложнений [71].

Фармакогенетика используется для разработки индивидуализированных методов лечения, специфичных для людей из различных этнических или расовых групп с разной степенью гене-

тического разнообразия. Генетические различия могут изменить терапевтическую эффективность лекарственных препаратов. Фармакогенетические исследования в смешанных этнических группах выявили гены-кандидаты, лучшим примером из которых является ген, кодирующий рецептор-мишень терапии бета-агонистами, ADRB2 [72].

В 2015 г. сеть IGNITE («Внедрение геномики на практике») создала набор онлайн-ресурсов по внедрению геномной медицины, позволяющий пользователям создавать целевые руководства по внедрению геномной медицины, включая фармакогеномику [73].

Множество генов-драйверов могут вызывать «устойчивость» к отдельным лекарствам. Разработаны новые персонализированные драйверные гены и комбинаторный алгоритм идентификации лекарств (CPGD). Результаты показали, что новая технология эффективнее по сравнению с существующими синергетическими комбинаторными стратегиями [74].

Нежелательные реакции на лекарства (НЛР) — важная и частая причина неэффективного лечения. Генетическая предрасположенность к побочным реакциям является новой проблемой в различных областях медицины. Улучшение корреляции генотип-фенотип с помощью новых лабораторных методов и внедрения искусственного интеллекта может способствовать персонализированному прогнозированию нежелательных реакций, подбору оптимального для каждого пациента препарата и его дозы [75].

Лекарственные препараты-кандидаты, демонстрирующие четко определенные фармакокинетические и фармакодинамические профили, часто не подтверждают их эффективности во II и III фазах клинических исследований. Предложена система (платформа QSP), основанная на стратегии разработки лекарств, которая внедрена в Институте создания лекарств Питтсбургского университета. Данная платформа решает проблемы биологической неоднородности и эволюции механизмов устойчивости, которые являются серьезными проблемами при разработке лекарств, и предполагает смену парадигмы от традиционной медицины к персонализированной [76].

Проводятся исследования по персонализированной эффективности фармакологических препаратов при критических состояниях, например, при астме [77], тромботических осложнениях [78], коронавирусной инфекции COVID-19 с привлечением анализа *in silico* (компьютерные модели) [79].

ПМ постоянно развивается, включая новые ее направления. Одно из них — тераностика, создание фармакологических препа-

ратов, с помощью которых комплексно решаются вопросы диагностики и лечения. В частности, с позиций тераностики разрабатываются лекарства для индивидуальной диагностики и лечения заболеваний центральной нервной системы [80]. Наши исследования молекулярных маркеров при ишемическом и геморрагическом инсультах свидетельствуют о персонализированных изменениях их содержания в сыворотке крови в процессе развития заболевания [81, 82].

Литература

- Jørgensen J.T. Twenty years with personalized medicine: past, present, and future of individualized pharmacotherapy. *Oncologist*. 2019; 24 (7): e432–e440. DOI: 10.1634/theoncologist.2019-0054. PMID: 30940745.
- Savoia C., Volpe M., Grassi G., Borghi C., Rosei E.A., Touyz R.M. Personalized medicine — a modern approach for the diagnosis and management of hypertension. *Clin Sci (Lond)* 2017; 131 (22): 2671–2685. DOI: 10.1042/CS20160407. PMID: 29109301.
- Fröhlich H., Balling R., Beerenwinkel N., Kohlbacher O., Kumar S., Lengauer T., Maathuis M.H., Moreau Y., Murphy S.A., Przytycka T.M., Rebhan M., Röst H., Schuppert A., Schwab M., Spang R., Stekhoven D., Sun J., Weber A., Ziemek D., Zupan B. From hype to reality: data science enabling personalized medicine. *BMC Med*. 2018; 16 (1): 150. DOI: 10.1186/s12916-018-1122-7. PMID: 30145981.
- Ziegelstein R.C. Personalomics: The missing link in the evolution from precision medicine to personalized medicine. *J Pers Med*. 2017; 7 (4): 11. DOI: 10.3390/jpm7040011. PMID: 29035320.
- Дедов И.И. Персонализированная медицина. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2019; 74 (1): 61–70. DOI: 10.15690/vramn1108. [Dedov I.I. Personalized Medicine. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences/ Vestn. Ross. Akad. Med. Nauk.* (in Russ.). 2019; 74 (1): 61–70. DOI: 10.15690/vramn1108].
- Ho D., Quake S.R., McCabe E.R.B., Chng W.J., Chow E.K., Ding X., Gelb B.D., Ginsburg G.S., Hassenstab J., Ho C.-M., Mobley W.C., Nolan G.P., Rosen S.T., Tan P., Yen Y., Zarrinpar A. Enabling technologies for personalized and precision medicine. *Trends Biotechnol*. 2020; 38 (5): 497–518. DOI: 10.1016/j.tibtech.2019.12.021. PMID: 31980301.
- Agarwal A., Pritchard D., Gullett L., Amanti K.G., Gustavsen G.A. Quantitative framework for measuring personalized medicine integration into US healthcare delivery organizations. *J Pers Med*. 2021; 11 (3): 196. DOI: 10.3390/jpm11030196. PMID: 33809012.
- Bush W.S., Bailey J.N.C., Beno M.F., Crawford D.C. Bridging the gaps in personalized medicine value assessment: a review of the need for outcome metrics across stakeholders and scientific disciplines. *Public Health Genomics*. 2019; 22 (1-2): 16–24. DOI: 10.1159/000501974. PMID: 31454805.
- Erikainen S., Chan S. Contested futures: envisioning «Personalized», «Stratified», and «Precision» medicine. *New Genet Soc*. 2019; 38 (3): 308–330. DOI: 10.1080/14636778.2019.1637720. PMID: 31708685.
- Strianese O., Rizzo F., Ciccarelli M., Galasso G., D'Agostino Y., Salvati A., Del Giudice C., Tesorio P., Rusciano M.R. Precision and personalized medicine: how genomic approach improves the management of cardiovascular and neurodegenerative disease. *Genes (Basel)* 2020; 11 (7): 747. DOI: 10.3390/genes11070747. PMID: 32640513.
- Eden C., Johnson K.W., Gottesman O., Bottinger E.P., Abul-Husn N.S. Medical student preparedness for an era of personalized medicine: findings from one US medical school. *Per Med*. 2016; 13 (2): 129–141. DOI: 10.2217/pme.15.58. PMID: 27528879.
- Vorderstrasse A., Katsanis S.H., Minear M.A., Yang N., Rakhra-Burris T., Reeves J.W., Cook-Deegan R., Ginsburg G.S., Simmons L.A. Perceptions of personalized medicine in an academic health system: educational findings. *J Contemp Med Educ*. 2015; 3 (1): 14–19. DOI: 10.5455/jcme.20150408050414. PMID: 26236542.
- Mahmutovic L., Akcesme B., Durakovic C., Akcesme E.B., Maric A., Adilovic M., Hamad N., Wjst M., Feeney O., Semiz S. Perceptions of students in health and molecular life sciences regarding pharmacogenomics and personalized medicine. *Hum Genomics*. 2018; 12: 50. DOI: 10.1186/s40246-018-0182-2. PMID: 30424805.
- Kichko K., Marschall P., Flessa S. Personalized medicine in the U.S. and Germany: awareness, acceptance, use and preconditions for the wide implementation into the medical standard. *J Pers Med*. 2016; 6 (2): 15. DOI: 10.3390/jpm6020015. PMID: 27144585.
- Abul-Husn N.S., Kenny E.E. Personalized medicine and the power of electronic health records. *Cell*. 2019; 177 (1): 58–69. DOI: 10.1016/j.cell.2019.02.039. PMID: 30901549.
- Phillips K.A., Douglas M.P., Trosman J.R., Marshall D.A. «What goes around comes around»: lessons learned from economic evaluations of personalized medicine applied to digital medicine. *Value Health*. 2017; 20 (1): 47–53. DOI: 10.1016/j.jval.2016.08.736. PMID: 28212968.

Заключение

Анализ данных литературы свидетельствует о позитивных результатах внедрения принципов ПМ в профилактику, диагностику и лечение больных в критических состояниях. Создание биобанков, разработка учебных программ и нормативной документации, активизация научных исследований, внедрение новых методов диагностики и лечения будут способствовать реализации принципов ПМ в практическом здравоохранении.

- Smoller J.W., Karlson E.W., Green R.C., Kathiresan S., MacArthur D.G., Talkowski M.E., Murphy S.N., Weiss S.T. An eMERGE clinical center at partners personalized medicine. *J Pers Med*. 2016; 6 (1): 5. DOI: 10.3390/jpm6010005. PMID: 26805891.
- Di Paolo A., Sarkozy F., Ryll B., Siebert U. Personalized medicine in Europe: not yet personal enough? *BMC Health Serv Res*. 2017; 17: 289. DOI: 10.1186/s12913-017-2205-4. PMID: 28424057.
- Marson E.A.L., Bertuzzo C.S., Ribeiro J.D. Personalized or precision medicine? The example of cystic fibrosis. *Front Pharmacol*. 2017; 8: 390. DOI: 10.3389/fphar.2017.00390. PMID: 28676762.
- Suwinski P., Ong CK, Ling MHT, Poh YM, Khan AM, Ong HS Advancing personalized medicine through the application of whole exome sequencing and big data analytics. *Front Genet*. 2019; 10: 49. DOI: 10.3389/fgene.2019.00049. PMID: 30809243.
- Jain K.K. Future of personalized medicine. In: *Textbook of Personalized Medicine*. 2020: 713–724. DOI: 10.1007/978-3-030-62080-6_28.
- Tsai E.A., Shakbatyan R., Evans J., Rossetti P., Graham C., Sharma H., Lin C-E, Lebo M.S. Bioinformatics workflow for clinical whole genome sequencing at partners healthcare personalized medicine. *J Pers Med*. 2016; 6 (1): 12. DOI: 10.3390/jpm6010012. PMID: 26927186.
- Rasool M., Malik A., Naseer M.I., Manan A., Ansari S.A., Begum I., Qazi M.H., Pushparaj P.N., Abuzenadah A.M., Al-Qahtani M.H., Kamal M.A., Gan S.H. The role of epigenetics in personalized medicine: challenges and opportunities. *BMC Med Genomics*. 2015; 8 (Suppl 1): S5. DOI: 10.1186/1755-8794-8-S1-S5. PMID: 25951941.
- Limkakeng A.T., Monte Jr A., Kabrhel C., Puskarich M., Heitsch L., Tsalik E.L., Shapiro N.I. Systematic molecular phenotyping: a path towards precision emergency medicine? *Acad Emerg Med*. 2016; 23 (10): 1097–1106. DOI: 10.1111/acem.13027. PMID: 27288269.
- Saben J.L., Shelton S.K., Hopkinson A.J., Sonn B.J., Mills E.B., Welham M., Westmoreland M., Zane R., Ginde A.A., Bookman K., Oeth J., Chavez M., DeVivo M., Lakin A., Heldens J., Romero L.B., Ames M.J., Roberts E.R., Taylor M., Crooks K., Wicks S.J., Barnes K.C., Monte A.A. The emergency medicine specimen bank: an innovative approach to biobanking in acute care. *Acad Emerg Med*. 2019; 26 (6): 639–647. DOI: 10.1111/acem.13620. PMID: 302390.
- Solbiati M., Quinn J.V., Dipaola E., Duca P., Furlan R., Montano N., Reed M.J., Sheldon R.S., Sun B.C., Ungar A., Casazza G., Costantino G., SYNERGI (SYNcope Expert Research Group International). Personalized risk stratification through attribute matching for clinical decision making in clinical conditions with aspecific symptoms: The example of syncope. *PLoS One*. 2020; 15 (3): e0228725. DOI: 10.1371/journal.pone.0228725. PMID: 32187195.
- Jahn B., Rochau U., Kurzthaler C., Hubalek M., Miksad R., Sroczyński G., Paulden M., Bundo M., Stenelhem D., Brixner D., Krahn M., Siebert U. Personalized treatment of women with early breast cancer: a risk-group specific cost-effectiveness analysis of adjuvant chemotherapy accounting for companion prognostic tests OncotypeDX and Adjuvant!Online. *BMC Cancer*. 2017; 17: 685. DOI: 10.1186/s12885-017-3603-z. PMID: 29037213
- Ince C. Personalized physiological medicine. *Crit Care*. 2017; 21 (Suppl 3): 308. DOI: 10.1186/s13054-017-1907-7. PMID: 29297391.
- Knowles L., Luth W., Bubela T. Paving the road to personalized medicine: recommendations on regulatory, intellectual property and reimbursement challenges. *J Law Biosci*. 2017; 4 (3): 453–506. DOI: 10.1093/jlb/lsx030. PMID: 29868182.
- Johnson K.B., Wei W.-Q., Weeraratne D., Frisse M.E., Misulis K., Rhee K., Zhao J., Snowdon J.L. Precision medicine, AI, and the future of personalized health care. *Clin Transl Sci*. 2021; 14 (1): 86–93. DOI: 10.1111/cts.12884. PMID: 32961010.
- Kim J., Thrift A.G., Nelson M.R., Bladin C.F., Cadilhac D.A. Personalized medicine and stroke prevention: where are we? *Vasc Health Risk Manag*. 2015; 11: 601–611. DOI: 10.2147/VHRM.S77571. PMID: 26664130.
- Simpkins A.N., Janowski M., Oz H.S., Roberts J., Bix G., Doré S., Stowe A.M. Biomarker application for precision medicine in stroke *Transl Stroke Res*. 2020; 11 (4): 615–627. DOI: 10.1007/s12975-019-00762-3. PMID: 31848851.
- Frey D., Livne M., Leppin H., Akay E.M., Aydin O.U., Behland J., Sobesky J., Vajkoczy P., Madai V.I. A precision medicine framework for

- personalized simulation of hemodynamics in cerebrovascular disease. *Biomed Eng Online*. 2021; 20: 44. DOI: 10.1186/s12938-021-00880-w. PMID: 33933080.
34. Bello N.A., Miller E.C., Cleary K.L., Wapner R. Cases in precision medicine: A personalized approach to stroke and cardiovascular risk assessment in women. *Ann Intern Med*. 2019; 171 (11): 837–842. DOI: 10.7326/M19-1601. PMID: 31610550.
 35. Wlodarczyk L., Szelenberger R., Cichon N., Saluk-Bijak J., Bijak M., Miller E. Biomarkers of angiogenesis and neuroplasticity as promising clinical tools for stroke recovery evaluation. *Int J Mol Sci*. 2021; 22 (8): 3949. DOI: 10.3390/ijms22083949. PMID: 33920472.
 36. Matthey M.A., Arabi Y.M., Siegel E.R., Ware L.B., Bos L.D.J., Sinha P., Beitler J.R., Wick K.D., Curley M.A.Q., Constantin J.-M., Levitt J.E., Calfee C.S. Phenotypes and personalized medicine in the acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med*. 2020; 46 (12): 2136–2152. DOI: 10.1007/s00134-020-06296-9. PMID: 33206201.
 37. Reilly J.P., Calfee C.S., Christie J.D. Acute respiratory distress syndrome phenotypes. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019; 40 (1): 19–30. DOI: 10.1055/s-0039-1684049. PMID: 31060085.
 38. Hernández-Beeftink T., Guillen-Guio B., Villar J., Flores C. Genomics and the acute respiratory distress syndrome: current and future directions. *Int J Mol Sci*. 2019; 20 (16): 4004. DOI: 10.3390/ijms20164004.
 39. Rogers A.J., Meyer N.J. Precision medicine in critical illness: sepsis and acute respiratory distress syndrome. *Precision in Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine*. 2020: 267–288. DOI: 10.1007/978-3-030-31507-8_18. PMID: PMC7120471.
 40. Sinha P., Calfee C.S. Phenotypes in ARDS: moving towards precision medicine. *Curr Opin Crit Care*. 2019; 25 (1): 12–20. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000571. PMID: 30531367.
 41. Beitler J.R., Goligher E.C., Schmidt M., Spieth P.M., Zanella A., Martin-Loeches I., Calfee C.S., Cavalcanti A.B., the ARDSne (x)t Investigators. Personalized medicine for ARDS: the 2035 research agenda. *Intensive Care Med*. 2016; 42 (5): 756–767. DOI: 10.1007/s00134-016-4331-6. PMID: 27040103.
 42. Spadaro S., Park M., Turrini C., Tunstall T., Thwaites R., Mauri T., Ragazzi R., Ruggeri P., Hansel T.T., Caramori G., Volta C.A. Biomarkers for acute respiratory distress syndrome and prospects for personalized medicine. *J Inflamm (Lond)*. 2019; 16: 1. DOI: 10.1186/s12950-018-0202-y. PMID: 30675131.
 43. Wildi K., Livingstone S., Palmieri C., LiBassi G., Suen J., Fraser J. The discovery of biological subphenotypes in ARDS: a novel approach to targeted medicine? *J Intensive Care*. 2021; 9 (1): 14. DOI: 10.1186/s40560-021-00528-w. PMID: 33478589.
 44. Chan B., Chen B., Sedghi A., Laird P., Maslove D., Mousavi P. Generalizable deep temporal models for predicting episodes of sudden hypotension in critically ill patients: a personalized approach. *Sci Rep*. 2020; 10: 11480. DOI: 10.1038/s41598-020-67952-0. PMID: 32651401.
 45. Finan J.D., Udani S.V., Patel V., Bailes J.E. The Influence of the Val66Met polymorphism of brain-derived neurotrophic factor on neurological function after traumatic brain injury. *J Alzheimers Dis*. 2018; 65 (4): 1055–1064. DOI: 10.3233/JAD-180585. PMID: 30149456.
 46. Irimia A., Goh S.Y., Torgerson C.M., Vespa P., Van Horn J.D. Structural and connectomic neuroimaging for the personalized study of longitudinal alterations in cortical shape, thickness and connectivity after traumatic brain injury. *J Neurosurg Sci*. 2014; 58 (3): 129–144. PMID: 24844173.
 47. Garcia-Rudolph A., Garcia-Molina A., Opiso E., Muñoz J.T. Personalized web-based cognitive rehabilitation treatments for patients with traumatic brain injury: cluster analysis. *JMIR Med Inform*. 2020; 8 (10): e16077. DOI: 10.2196/16077. PMID: 33021482.
 48. Haring A.P., Sontheimer H., Johnson B.N. Microphysiological human brain and neural systems on a chip: potential alternatives to small animal models and emerging platforms for drug discovery and personalized medicine. *Stem Cell Rev*. 2017; 13 (3): 381–406. DOI: 10.1007/s12015-017-9738-0. PMID: 28488234.
 49. Wong H.R., Cvijanovich N.Z., Anas N., Allen G.L., Thomas N.J., Bigham N.T., Weiss S.L., Fitzgerald J., Checchia P.A., Meyer K., Shanley T.P., Quasney M., Hall M., Gedeit R., Freishtat R.J., Nowak J., Shekhar R.S., Gertz S., Dawson E., Howard K., Harmon K., Beckman E., Frank E., Lindsell C.J. Developing a clinically feasible personalized medicine approach to pediatric septic shock. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015; 191 (3): 309–315. DOI: 10.1164/rccm.201410-1864OC. PMID: 25489881.
 50. Gibbison B., López-López J.A., Higgins J.P.T., Miller T., Angelini G.D., Lightman S.L., Annane D. Corticosteroids in septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Crit Care*. 2017; 21 (1): 78. DOI: 10.1186/s13054-017-1659-4. PMID: 28351429.
 51. Pirracchio R., Hubbard A., Sprung C.L., Chevret S., Annane D. Assessment of machine learning to estimate the individual treatment effect of corticosteroids in septic shock. *JAMA Netw Open*. 2020; 3 (12): e2029050. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.29050. PMID: 33301017.
 52. Infante T., Del Viscovo L., De Rimini M.L., Padula S., Caso P., Napoli C. Network medicine: a clinical approach for precision medicine and personalized therapy in coronary heart disease. *J Atheroscler Thromb*. 2020; 27 (4): 279–302. DOI: 10.5551/jat.52407. PMID: 31723086.
 53. Levin M.G., Judy R., Gill D., Vujkovic M., Verma S.S., Bradford Y., Regeneron Genetics Center, Ritchie M.D., Hyman M.C., Nazarian S., Rader DJ, Voight BF, Damrauer S.M. Genetics of height and risk of atrial fibrillation: A Mendelian randomization study. *PLoS Med*. 2020; 17 (10): e1003288. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003288. PMID: 33031386.
 54. Darbar D. The role of pharmacogenetics in atrial fibrillation therapeutics: is personalized therapy in sight? *J Cardiovasc Pharmacol*. 2016; 67 (1): 9–18. DOI: 10.1097/FJC.0000000000000280. PMID: 25970841.
 55. Gutierrez A., Chung M.K. Genomics of Atrial Fibrillation. *Curr Cardiol Rep*. 2016; 18 (6): 55. DOI: 10.1007/s11886-016-0735-8. PMID: 27139902.
 56. Khalyfa A., Gozal D. Connexins and atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *Curr Sleep Med Rep*. 2018; 4 (4): 300–311. DOI: 10.1007/s40675-018-0130-7. PMID: 31106116.
 57. Matei L.-L., Siliste C., Vinereanu D. Modifiable risk factors and atrial fibrillation: the quest for a personalized approach. *Maedica (Bucur)*. 2021; 16 (1): 88–96. DOI: 10.26574/maedica.2020.16.1.88. PMID: 34221161.
 58. Li C.Y., Zhang J.R., Hu W.N., Li S.N. Atrial fibrosis underlying atrial fibrillation (Review). *Int J Mol Med*. 2021; 47 (3): 9. DOI: 10.3892/ijmm.2020.4842. PMID: 33448312.
 59. Aronis K.N., Ali R., Trayanov N.A. The role of personalized atrial modeling in understanding atrial fibrillation mechanisms and improving treatment. *Int J Cardiol*. 2019; 287: 139–147. DOI: 10.1016/j.ijcard.2019.01.096. PMID: 30755334.
 60. Lubitz S.A., Ellinor P.T. Personalized medicine and atrial fibrillation: will it ever happen? *BMC Med*. 2012; 10: 155. DOI: 10.1186/1741-7015-10-155. PMID: 23210687.
 61. Kewal K. Jain. Personalized therapy of Infectious Diseases. In: *Textbook of Personalized Medicine*. 2020: 325–341. DOI: 10.1007/978-3-030-62080-6_15.
 62. De Hoogh I.M., Winters B.L., Nieman K.M., Bijlsma S., Krone T., van den Broek T.J., Anderson B.D., Caspers M.P.M., Anthony J.C., Wopereis S. A novel personalized systems nutrition program improves dietary patterns, lifestyle behaviors and health-related outcomes: results from the habit study. *Nutrients*. 2021; 13 (6): 1763. DOI: 10.3390/nu13061763. PMID: 34067248.
 63. Van Ommen B., van den Broek T., de Hoogh I., van Erk M., van Someren E., Rouhani-Rankouhi T., Anthony J.C., Hogenelst K., Pasman W., Boersma A., Wopereis S. Systems biology of personalized nutrition. *Nutr Rev*. 2017; 75 (8): 579–599. DOI: 10.1093/nutrit/nux029. PMID: 28969366.
 64. Gemmati D., Varani K., Bramanti B., Piva R., Bonaccorsi G., Trentini A., Manfrinato M.C., Tisato V., Carè A., Bellini I. T. «Bridging the Gap» Everything that could have been avoided if we had applied gender medicine, pharmacogenetics and personalized medicine in the gender-omics and sex-omics era. *Int J Mol Sci*. 2019; 21 (1): 296. DOI: 10.3390/ijms21010296. PMID: 31906252.
 65. Reis S.S., Carvalho A.S., Fernandes R. Pharmacogenomics, CYP2D6, and tamoxifen: a survey of the reasons sustaining European clinical practice paradigms. *Medicina (Kaunas)*. 2019; 55 (7): 344. DOI: 10.3390/medicina55070344. PMID: 31284530.
 66. Puangpetch A., Vanwong N., Nuntamool N., Hongkaew Y., Channanphon M., Sukasem C. CYP2D6 polymorphisms and their influence on risperidone treatment. *Pharmgenomics Pers Med*. 2016; 9: 131–147. DOI: 10.2147/PGPM.S107772. PMID: 27942231.
 67. Kim W.-Y., Kim H.-S., Oh M., Shin J.-G. Survey of physicians' views on the clinical implementation of pharmacogenomics-based personalized therapy. *Transl Clin Pharmacol*. 2020; 28 (1): 34–42. DOI: 10.12793/tcp.2020.28.e6. PMID: 32274379.
 68. Takahashi P.Y., Ryu E., Bielinski S.J., Hathcock M., Jenkins G.D., Cerhan J.R., Olson J.E. No association between pharmacogenomics variants and hospital and emergency department utilization: a Mayo clinic biobank retrospective study. *Pharmgenomics Pers Med*. 2021; 14: 229–237. DOI: 10.2147/PGPM.S281645. PMID: 33603442.
 69. Weitzel K.W., Duong B.Q., Arwood M.J., Owusu-Obeng A., Abul-Husn N.S., Bernhardt B.A., Decker B., Denny J.C., Dietrich E., Gums J., Madden E.B., Pollin T.I., Wu R.R., Haga S.B., Horowitz C.R. A stepwise approach to implementing pharmacogenetic testing in the primary care setting. *Pharmacogenomics*. 2019; 20 (15): 1103–1112. DOI: 10.2217/pgs-2019-0053. PMID: 31588877.
 70. Aquilante C.L., Kao D.P., Trinkley K.E., Lin C.-T., Crooks K.R., Hearst E.C., Hess S.J., Kudron E.L., Lee Y.M., Liko I., Lowery J., Mathias R.A., Monte A.A., Rafals N., Rieth M.J., Roberts E.R., Taylor M.R.G., Williamson C., Barnes K.C. Clinical implementation of pharmacogenomics via a health system-wide research biobank: the University of Colorado experience. *Pharmacogenomics*. 2020; 21 (6): 375–386. DOI: 10.2217/pgs-2020-0007. PMID: 32077359.
 71. Ortega V.E., Meyers D.A. Pharmacogenetics: implications of race and ethnicity on defining genetic profiles for personalized medicine. *J Allergy Clin Immunol*. 2014; 133 (1): 16–26. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.10.040. PMID: 24369795.
 72. Duong B.Q., Arwood M.J., Hicks J.K., Beitelshes A.L., Franchi E., Houder J.T., Limdi N.A., Cook K.J., Obeng A.O., Petry N., Tuteja S., Elsey A.R., Cavallari L.H., Wiisanen K., IGNITE Network. Development of customizable implementation guides to support clinical adoption of pharmacogenomics: experiences of the implementing GeNomics In pracTice (IGNITE) Network. *Pharmgenomics Pers Med*. 2020; 13: 217–226. DOI: 10.2147/PGPM.S241599. PMID: 32765043.
 73. Guo W.-F., Zhang S.-W., Feng Y.-H., Liang J., Zeng T., Chen L. Network controllability-based algorithm to target personalized driver genes

- for discovering combinatorial drugs of individual patients. *Nucleic Acids Res.* 2021; 49 (7): e37. DOI: 10.1093/nar/gkaa1272. PMID: 33434272.
74. Micaglio E., Locati E.T., Monasky M.M., Romani F., Heilbron F., Pappone C. Role of pharmacogenetics in adverse drug reactions: an update towards personalized medicine. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 651720. DOI: 10.3389/fphar.2021.651720. PMID: 33995067.
75. Stern A.M., Schurdak M.E., Bahar I., Berg J.M., Taylor D.L. A perspective on implementing a quantitative systems pharmacology platform for drug discovery and the advancement of personalized medicine. *J Biomol Screen.* 2016; 21 (6): 521–534. DOI: 10.1177/1087057116635818. PMID: 26962875.
76. Ortega V.E., Meyers D.A., Bleecker E.R. Asthma pharmacogenetics and the development of genetic profiles for personalized medicine. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2015; 8: 9–22. DOI: 10.2147/PGPM.S52846. PMID: 25691813.
77. Nagalla S., Bray P.F. Personalized medicine in thrombosis: back to the future. *Blood.* 2016; 127 (22): 2665–2671. DOI: 10.1182/blood-2015-11-634832. PMID: 26847245.
78. Cafiero C., Re A., Micera A., Palmirotta R., Monaco D., Romano F., Fabrizio C., Di Francia R., Cacciamani A., Surico P.L., D'Amato G., Pisconti S. Pharmacogenomics and pharmacogenetics: in silico prediction of drug effects in treatments for novel coronavirus SARS-CoV2 disease. *Pharmacogenomics Pers Med.* 2020; 13: 463–484. DOI: 10.2147/PGPM.S270069. PMID: 33116761.
79. Kevadiya B.D., Ottemann B.M., Thomas M.B., Mukadam I., Nigam S., McMillan J.E., Gorantla S., Bronich T.K., Edagwa B., Gendelman H.E. Neurotheranostics as personalized medicines. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019; 148: 252–289. DOI: 10.1016/j.addr.2018.10.011. PMID: 30421721.
80. Голубев А.М., Гречко А.В., Говорухина М.А., Захарченко В.Е., Кузовлев А.Н., Петрова М.В. Молекулярные маркеры геморрагического инсульта. *Общая реаниматология.* 2020; 16 (3): 34–45. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-34-45. [Golubev A.M., Grechko A.V., Govorukhina M.A., Zakharchenko V.E., Kuzovlev A.N., Petrova M.V. Molecular markers of hemorrhagic stroke. *General reanimatology / Obshchaya reanimatologiya.* (in Russ.). 2020; 16 (3): 34–45. DOI: 10.15360/1813-9779-2020-3-34-45].
81. Голубев А.М., Гречко А.В., Захарченко В.Е., Канарский М.М., Петрова М.В., Борисов И.В. Сравнительная характеристика содержания кандидатных молекулярных маркеров при ишемическом и геморрагическом инсульте. *Общая реаниматология.* 2021; 17 (5): 23–34. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-23-34. [Golubev A.M., Grechko A.V., Zakharchenko V.E., Kanarsky M.M., Petrova M.V., Borisov I.V. Comparative characterization of candidate molecular markers in ischemic and hemorrhagic stroke. *General reanimatology / Obshchaya reanimatologiya.* (in Russ.). 2021; 17 (5): 23–34. DOI: 10.15360/1813-9779-2021-5-23-34].

Поступила 08.12.2021