



ЭВОЛЮЦИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

И. С. Долгополов¹, М. Ю. Рыков^{1,2✉}

1. Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Российская Федерация

2. Национальный НИИ общественного здоровья им. Н. А. Семашко, г. Москва, Российская Федерация

✉ wordex2006@rambler.ru

Резюме

«Персонализированная» медицина основана на утверждении, что каждый человек обладает уникальными характеристиками на молекулярном, физиологическом, экологическом и поведенческом уровнях, и, в случае развития болезни, ее лечение следует проводить с учетом этих уникальных характеристик. Это убеждение было в некоторой степени подтверждено применением новейших технологий, таких как секвенирование ДНК, протеомика, протоколы визуализации и использования беспроводных устройств для мониторинга состояния здоровья, которые выявили межиндивидуальные различия в уровнях экспрессии и пенетрантности генов. Проведен поиск литературных источников (научных статей), включая опубликованные в рецензируемых журналах, индексируемых в PubMed, WoS, Scopus и РИНЦ с 2010 по 2021 гг. В обзор включено 49 статей, посвященных персонализированной медицине. Рассматриваются технологии, которые делают возможной персонализированную медицину, новый опыт, способы проверки и перспективы применения индивидуально подобранных лекарственных препаратов, а также потенциальные подходы к лечению людей с проблемами фертильности и бесплодием. Можно предположить, что индивидуализация медицинской практики будет развиваться, особенно в случае редких генетических заболеваний. Тем более, что индивидуальный подход к пациенту является более эффективным и рентабельным.

Ключевые слова:

персонализированная медицина, обзор, биомаркеры, протеомика, геномика

Для корреспонденции:

Рыков Максим Юрьевич – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкологии факультета дополнительного профессионального образования, советник при ректорате по научной работе, ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Российская Федерация; научный сотрудник, ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н. А. Семашко», г. Москва, Российская Федерация.

Адрес: 170100, Российская Федерация, г. Тверь, ул. Советская, д. 4

Адрес: 105064, Российская Федерация, г. Москва, ул. Воронцово Поле, д. 12, стр. 1

E-mail: wordex2006@rambler.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

SPIN: 7652-0122, AuthorID: 724128

ResearcherID: R-9768-2016

Scopus Authors ID: 57190262153

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования:

Долгополов И. С., Рыков М. Ю. Эволюция персонализированной медицины: обзор литературы. Исследования и практика в медицине. 2022; 9(3): 117–128. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-9>

Статья поступила в редакцию 17.12.2021; одобрена после рецензирования 24.07.2022; принята к публикации 12.09.2022.

© Долгополов И. С., Рыков М. Ю., 2022.

REVIEW

<https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-9>

THE EVOLUTION OF PERSONALIZED MEDICINE: LITERATURE REVIEW

I. S. Dolgoplov¹, M. Yu. Rykov^{1, 2}✉

1. Tver State Medical University, Tver, Russian Federation

2. N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation

✉ wordex2006@rambler.ru

Abstract

"Personalized" medicine is based on the belief that each person has unique molecular, physiological, environmental and behavioral characteristics and in case of disease development each patient should be treated taking into account these unique characteristics. This belief was to somehow confirmed by the use of the latest technologies, such as DNA sequencing, proteomics, imaging protocols and the use of wireless devices for health monitoring, which revealed inter-individual differences in gene expression and penetrance levels. A search was conducted for literary sources (scientific articles), including those published in peer-reviewed journals indexed in Pubmed, WOS, Scopus and RSCI from 2010 to 2021. The review includes 49 articles on personalized medicine. The technologies that make personalized medicine possible, new experience, methods of testing and prospects for the use of individually selected medicinal preparations, as well as potential approaches to the treatment of people with fertility problems and infertility are considered. It can be assumed that the individualization of medical practice will develop, especially in the case of rare genetic diseases. Moreover, an individual approach to the patient is more effective and rentable.

Keywords:

personalized medicine, review, biomarkers, proteomics, genomics

For correspondence:

Maksim Yu. Rykov – Dr. Sci. (Med.), associate professor, head of the department of Oncology of the Faculty of Additional Professional Education, Advisor to the Rector for Scientific Work, Tver State Medical University, Tver, Russian Federation; researcher, N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation.

Address: 4 Sovetskaya str., Tver 170100, Russian Federation

Address: 12/1 Vorontsovo Pole str., Moscow 105064, Russian Federation

E-mail: wordex2006@rambler.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

SPIN: 7652-0122, AuthorID: 724128

ResearcherID: R-9768-2016

Scopus Authors ID: 57190262153

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: authors report no conflict of interest.

For citation:

Dolgoplov I. S., Rykov M. Yu. The evolution of personalized medicine: literature review. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2022; 9(3): 117–128. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2022-9-3-9>

The article was submitted 17.12.2021; approved after reviewing 24.07.2022; accepted for publication 12.09.2022.

ВВЕДЕНИЕ

Применение новых биомедицинских технологий, оперирующих большими объемами данных, таких как секвенирование ДНК, протеомика и метаболомика, протоколы визуализации и создание устройств для беспроводного мониторинга, выявило множество индивидуальных вариаций в отношении механизмов развития патологических процессов, факторов, определяющих динамику болезни и подходов к терапии. В свою очередь, это вызвало закономерный вопрос о том, в какой степени эти индивидуальные для каждого пациента вариации должны влиять на решения врача об оптимальном способе лечения, мониторинга или предотвращения заболевания в современной медицинской науке и практике. В научной и популярной литературе широко обсуждается тезис о том, что стратегия лечения человека с заболеванием и, возможно, мониторинг или профилактика этого заболевания, должны быть адаптированы или «персонализированы» с учетом уникальных биохимических, физиологических и поведенческих особенностей каждого индивидуума, а также воздействия на него окружающей среды с учетом имеющихся у конкретного индивидуума механизмов противодействия и адаптации.

Тестирование персонализированных лекарств.

Клинические испытания N-of-1.

Исследование, в котором основное внимание уделяется реакции человека на различные вмешательства для определения оптимальной формы воздействия, называются исследованиями «N-of-1» или исследованиями с одним субъектом. В испытаниях «N-of-1» часто используется простой перекрестный дизайн или даже повторяющийся перекрестный дизайн, такой как планы ABABAB, где A и B относятся к различным вмешательствам, а последовательность ABABAB это порядок, в котором пациенту проводятся вмешательства [1, 2]. При проведении исследований «N-of-1» необходимо учитывать серийную корреляцию между наблюдениями, а также возможные эффекты переноса от одного вмешательства к другому, но эти проблемы в значительной степени можно преодолеть с помощью соответствующих аналитических методов и составлением правильного дизайна исследования [3]. Для ситуаций, когда человек страдает от острого или быстро прогрессирующего заболевания, были предложены последовательные схемы «N-of-1», в которых состояние пациента постоянно отслеживается в режиме реального времени, чтобы определить эффективность и безопасность используемого в исследовании подхода [1]. Дизайн подобных исследований направлен на таргетирование оптимального вмешательства для отдельного

человека, а не на оценку среднего ответа на то или иное лечение в популяции в целом [3]. Подобный тип исследований можно проводить для выделения оптимального алгоритма обследования, наблюдения, терапии и реабилитации пациентов с такими разнообразными заболеваниями, как остеоартрит, хроническая невропатическая боль и синдром дефицита внимания с гиперактивностью [4]. Исследования типа «N-of-1» требуют постоянной связи с пациентом в реальном времени через социальные сети или специальные электронные приложения с последующим сложным статистическим анализом, оперирующим большими массивами данных [5]. В последнее время происходит рост числа клинических работ на основе «N-of-1». Эта тенденция вызвана возросшими возможностями сбора и анализа данных, а также наличием мощных компьютерных и сетевых ресурсов для их обработки [6].

Исследование на соответствие интервенции.

Если будут обнаружены доказательства того, что определенные характеристики в «персонифицированных» профилях пациента можно использовать для разработки новых медицинских подходов, возникает вопрос, как проверить гипотезу о том, что проведение вмешательств этим людям на основе таких «совпадений» приведет к лучшим результатам, чем предоставление этим лицам вмешательств, основанных на какой-либо другой общепринятой схеме или стратегии. Можно протестировать каждое индивидуальное соответствие, но это может потребовать проведения множества небольших клинических испытаний, которые могут быть сложными с точки зрения материально-технического обеспечения и получения финансовой поддержки. В качестве альтернативы можно протестировать всю стратегию сопоставления с альтернативным способом предоставления всем пациентам однотипного вмешательства. Это и происходит в используемых в настоящее время «корзинных» и «зонтичных» исследованиях [7, 8]. В контексте онкологии «корзинные» или «зонтичные» исследования включают в себя несколько отдельных пациентов, каждый из них может иметь уникальные особенности в своем биологическом, социальном и поведенческом профилях. В «корзинные» испытания включаются индивидуумы без учета конкретной области или ткани, пораженной раком (например, могут быть включены пациенты с раком легких, молочной железы и колоректальным раком), тогда как «зонтичные» исследования рассматривают пациентов с поражением только одной области или ткани (например, включаются только пациенты с раком легкого). Генетический профиль опухоли каждого пациента составляется с помощью секвенирования ДНК, анализируется, чтобы увидеть, есть ли в опу-

холи действующие «драйверные» изменения, такие как мутации, затрагивающие определенные гены, способствующие росту опухоли, повышению ее агрессивности и/или лекарственной резистентности. В дальнейшем подбор противораковых препаратов осуществляется на основе полученных генетических характеристик опухолевых клеток (например, если ген эпидермального фактора роста (EGFR) мутирован и сверхэкспрессируется в опухоли, назначается таргетный препарат цетуксимаб, который ингибирует ген EGFR). Таким образом, каждого пациента направляют к определенной «корзине» терапевтических вмешательств (например, корзине препаратов-ингибиторов EGFR).

Схемы согласования медицинских тактик в зависимости от индивидуальных профилей пациентов, вероятно, станут правилом, а не исключением в медицине, особенно после появления вычислительных сред, таких как система IBM Watson. По сути, система Watson является вычислительной системой, которая включает очень большую базу данных, в том числе извлеченную из медицинской литературы, и обеспечивает связь между информацией о пациенте (например, генетические профили, возраст, пол и т.д.) и результатами терапии (такими как реакция на препараты, профиль токсичности, параллельно или последовательно проведенные медицинские вмешательства). Система Watson была «обучена» выявлять и устанавливать связь нарушений, часто наблюдаемых в опухоли на фоне терапии, и прогнозом заболевания. Таким образом, если системе Watson предоставлен «персонифицированный» профиль пациента, она может вычислить наилучшую терапевтическую тактику из возможных, учитывая текущее состояние медицинской науки [9].

Адаптивные клинические испытания.

Адаптивное исследование – это клиническое исследование, дизайн которого позволяет адаптировать, модифицировать необходимые параметры исследования после его инициации и запуска без потери значимости, целостности, адекватности и обоснованности всей программы. Примерами адаптивного исследования являются последовательный анализ (group sequential), исследование с возможностью перерасчета размера выборки (sample-size reestimation design), исследование с исключением из него худших групп (drop-loser design). Адаптивные и последовательные клинические испытания проводились в течение десятилетий, но их рассмотрение и использование в контексте персонализированной медицины произошло гораздо позже [7]. Адаптивные исследования ставят своей целью минимизировать время, в течение которого пациент может по объективным или субъективным причинам получать неэффектив-

ную терапию. В контексте «персонализированной» медицины проводится оценка воздействия каждого медицинского вмешательства с целью определения наилучшего для этого человека. Некоторые, если не все, используемые подходы могут на самом деле не принести пользу этому человеку. Имеет смысл проводить исследования, в которых биомаркеры, отражающие реакцию на терапию или показывающие наличие и тяжесть побочных эффектов, оцениваются «персонифицировано» с целью проведения их дальнейшего мониторинга. Если есть, например, признаки того, что вмешательство не работает, т.е. заболевание прогрессирует, человек может перейти к новой терапевтической схеме. Хотя адаптивные исследования могут быть трудными для осуществления, учитывая множество параметров, нуждающихся в оценке в режиме реального времени, а также могут давать данные, которые могут быть более сложными для анализа, чем данные фиксированных, неадаптивных испытаний, они часто считаются более этичными [10–12].

Стратегии персонализированной медицины нового и следующего поколения.

Существует ряд недавних исследований и клинических программ, которые открывают новые горизонты для «персонализированной» медицины. Ниже мы сосредоточимся на четырех из них. Эти стратегии включают использование полученных от пациента «аватаров» клеток и органоидов для индивидуального тестирования лекарственных препаратов и подбора оптимальной терапии для этого пациента, использование «персонифицированных» протоколов диагностики и мониторинга для обнаружения признаков заболевания, разработку «персонализированных» цифровых терапевтических средств и использование индивидуализированных медицинских подходов к проблеме фертильности.

Клеточные «аватары» пациентов.

Интерес для персонализации в диагностике и подборе оптимальной терапии представляет недавно созданная технология получения индуцированных плюрипотентных клеток iPSC путем трансдукции прогениторных и дифференцированных клеток взрослого организма [13]. Теперь можно собирать клетки у людей и, используя различные методы индукции плюрипотентности, создавать клеточные культуры определенных тканей пациента без прямой биопсии пораженной ткани. Это позволяет исследователям существенно продвинуться в изучении патологических состояний на молекулярных уровнях, возникающих в органах и тканях пациента, и исследовать действие лекарств на «персонифицированной» основе [14–16]. Использование технологий iPSC может быть расширено с помощью нескольких дополнительных, разрабо-

танных совсем недавно, технологий для создания еще более совершенных моделей. Например, если у пациента есть известная мутация, имеющая отношение к развившемуся патологическому процессу, можно использовать биотехнологии, основанные, на кластерных регулярных коротких палиндромных повторах (CRISPR) и связанных конструкциях для создания изогенных клеток, в которых клетки свободны от данной мутации. Сравнение этих клеток с первоначальными, полученными от пациента, позволяет напрямую понять эффекты мутации, контролируя при этом все соответствующие генетические фоновые эффекты [17]. Кроме того, в будущем вероятно создание можно органоидов из клеток, полученных от пациента [18]. Органоиды могут обеспечить лучшее понимание молекулярных патологий, связанных с состоянием отдельного пациента, поскольку на них возможно моделировать межклеточные взаимодействия и изучать функции тканей [19].

Одним из важных аспектов использования клеточных «аватаров» пациентов на основе iPSC технологий в «персонализированной» медицине является то, что они могут обеспечивать скрининг тысяч препаратов и соединений против клеток пациента или органоидов для идентификации лекарств, которые способны корректировать молекулярные дефекты пациента. Если лекарство или соединение действительно было одобрено к использованию для другого патологического состояния, его можно протестировать на клеточном «аватаре» пациента на эффективность и в дальнейшем «перепрофилировать» для лечения новой патологии. Использование клеток, полученных от пациентов, в инициативах по персонализированному скринингу лекарств показало определенный успех при злокачественных новообразованиях, поскольку биопсия опухоли может дать подходящий материал для скрининга лекарств [18, 20]. Наибольшее беспокойство при таком подходе вызывает вопрос о том, релевантно ли отражают модели *in vitro* патофизиологию *in vivo* и информацию о реакции на лекарства, которая может повлиять на реакцию пациента на выбранный препарат. Более адаптированной может считаться стратегия выбора экспериментальной терапии при раке *in vivo*, подразумевающая имплантацию устройства в опухоль пациента *in vivo*, а затем доставку различных лекарств через это устройство, чтобы определить, какие из них дают наибольший терапевтический эффект. Это небольшое устройство длиной 4 мм и диаметром 820 мкм, которое можно имплантировать с помощью стандартной иглы для биопсии. Устройство содержит резервуары, которые выделяют крошечные дозы до 16 отдельных лекарств или комбинаций лекарств в отдельные области. Через 24 часа вторая игла для биопсии используется для

извлечения устройства вместе с небольшим столбиком ткани вокруг него. Затем ткань исследуют, чтобы оценить влияние лекарств на опухоль [21, 22].

Создание iPSC из клеток, содержащих аутосомно-доминантный мутантный аллель гена, кодирующего рецептор липопротеина низкой плотности (LDLR), и дальнейшая дифференцировка их в гепатоциты, позволяют создать индивидуальную клеточную модель семейной гиперхолестеринемии. При этом печеночные клетки в модели содержат как дефектный ген с соответствующей мутацией, так и весь геном пациента [23]. Уже созданы клеточные модели таких наследственных заболеваний, как синдром Дауна, синдром Криглера-Найяра, спинальная мышечная атрофия. Подобные клеточные «аватары» являются инструментом для поиска и апробации «персонализированных» подходов к терапии каждого конкретного больного. Возможности персонализации клеточных препаратов, открывающиеся с развитием технологии, уникальны. Изменяя генетический профиль клеточного «аватара» с помощью различных генетических и эпигенетических технологий (замена мутантных аллелей, регуляция экспрессии генов, механизмы альтернативного сплайсинга тех или иных ферментов, модуляция профиля микроРНК, воздействие на цитокиновые каскады) можно на базе одних и тех же аутологичных стволовых/индуцированных клеток создать и протестировать персонализированное средство терапии не только для различных заболеваний, но и для различных стадий одного или того же заболевания, например, для стадии обострения или ремиссии рассеянного склероза, ревматоидного артрита или болезни Крона [23].

Интенсивный персонализированный мониторинг здоровья.

Доступность технологий генотипирования и секвенирования позволяет врачам и пациентам оценить генетически опосредованный риск заболевания и/или поставить генетический диагноз, если они уже заболели. Кроме того, с учетом доступности устройств для мониторинга состояния здоровья, заказываемых в режиме онлайн клинических анализов крови, недорогих устройств визуализации, портативных приборов для мониторинга биометрических параметров можно постоянно или почти непрерывно отслеживать многие аспекты здоровья человека [24, 25]. Ряд людей с заболеваниями и состояниями, несомненно, получили ощутимую пользу от проведенного генетического обследования, выявившего участвующие в патогенезе генетически-опосредованные патологические механизмы или определившего потенциальные мишени для фармакотерапии [26].

В таблице 1 перечислены примеры опубликованных исследований (так называемых «диагностиче-

Таблица 1. Примеры генетически-обусловленных диагнозов редких и идиопатических состояний («диагностические одиссеи»), а также опубликованные индивидуальные мониторинговые исследования для выявления ранних признаков заболевания («Интенсивный мониторинг»)					
Table 1. Examples of genetically determined diagnoses of rare and idiopathic conditions ("diagnostic odyssey"), as well as published individual monitoring studies to detect early signs of the disease ("intensive monitoring")					
Источник / Origin	Тема / Topic	Значение / Meaning	Цель исследования / The study purpose	Переменные / конечные точки / Variables / endpoints	Полученные результаты / Results
Категория: Диагностическая одиссея / Category: Diagnostic odyssey					
Worthey EA et al. 2011 [27] / Worthey EA et al. 2011 [27]	Мальчик 15 месяцев с кишечным заболеванием, похожим на болезнь Крона / A 15-month-old boy with intestinal disease similar to Crohn's disease	Первое успешное использование секвенирования всего генома для выявления мутаций, вызывающих заболевание / The first successful use of whole genome sequencing to identify the mutation causing the disease	Секвенирование всего генома субъекта с рефрактерным воспалительным заболеванием кишечника / Sequencing of the entire genome of a subject with refractory inflammatory bowel disease.	Выявление специфической мутации, вызывающей тяжелое воспаление кишечника / Identification of a specific mutation that causes severe intestinal inflammation.	Миссенс-мутация была идентифицирована в гене, играющем роль в развитии воспалительной реакции (лиганд NOD2). Аллогенная трансплантация стволовых клеток вылечила пациента от болезни (замена дефектной по NOD2 иммунной системы реципиента на полноценную донорскую) / A missense mutation has been identified in a gene that plays a role in the development of an inflammatory response (NOD2 ligand). Allogeneic stem cell transplantation cured the patient of the disease (replacement of the recipient's defective NOD2 immune system with a full-fledged donor one).
Bainbridge MN et al. 2011 [28] / Bainbridge MN et al. 2011 [28]	14-летние близнецы со сложным двигательным расстройством / 14-year-old twins with complex motor disorder	Преимущество секвенирования всего генома при лечении сложных заболеваний. / The advantage of whole genome sequencing in the treatment of complex diseases.	Секвенирование полного генома близнецов со сложным двигательным расстройством / Sequencing of the complete genome of twins with complex motor disorder.	Выявление генетических мутаций, ответственных за неврологическое заболевание / Identification of genetic mutations responsible for neurological disease.	Составная гетерозиготная мутация была идентифицирована в гене, ответственном за синтез дофамина и серотонина. Прием добавок с предшественником серотонина купировал симптомы / A compound heterozygous mutation has been identified in the gene responsible for the synthesis of dopamine and serotonin. Taking supplements with a serotonin precursor stopped the symptoms.
O'Rawe JA et al. 2013 [29] / O'Rawe JA et al. 2013 [29]	Мужчина 37 лет с тяжелым обсессивно-компульсивным расстройством (ОКР) / A 37-year-old man with severe obsessive-compulsive disorder (OCD)	Использование секвенирования полного генома при невро-психических заболеваниях / The use of full genome sequencing in neuropsychiatric diseases	Секвенирование всего генома одного пациента с рефрактерным ОКР / Sequencing of the entire genome of one patient with refractory OCD.	Идентификация генетических маркеров невро-психических заболеваний / Identification of genetic markers of neuropsychiatric diseases	Генетические варианты были обнаружены по крайней мере в трех генах, связанных с психоневрологическим заболеванием. Вариантов терапии не обнаружено. Лекарственная терапия прекращена. В головной мозг имплантировано устройство Medtronic Reclaim® DBS Therapy. Обострений психозов у за 2 года лечения DBS не было / Genetic variants have been found in at least three genes associated with neuropsychiatric disease. No therapy options were found. Drug therapy has been discontinued. A Medtronic Reclaim® DBS Therapy device has been implanted in the brain. There were no exacerbations of psychoses in 2 years of DBS treatment.
Wartman LD 2015 [30] / Wartman LD 2015 [30]	Мужчина с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) / A man with acute lymphoblastic leukemia (ALL)	Один из первых примеров использования полногеномного секвенирования для определения лекарственных мишеней для терапии ОЛЛ / One of the first examples of the use of genome-wide sequencing to determine drug targets for ALL therapy	Секвенирование всего генома одного субъекта с рецидивирующим ОЛЛ после аллогенной трансплантации / Sequencing of the entire genome of one subject with recurrent ALL after allogeneic transplantation	Идентификация генетических мутаций, которые могут быть использованы в качестве мишеней для химиотерапевтических препаратов / Identification of genetic mutations that can be used as targets for chemotherapeutic drugs.	Получена ремиссия после выявления целевой мутации в FLT3 и терапии ингибитором FLT3 (сунитиниб) / Remission was obtained after detection of a target mutation in FLT3 and therapy with an inhibitor of FLT3 (sunitinib)
Категория: Интенсивный мониторинг / Intensive monitoring					
Chen R et al. 2012 [31] / Chen R et al. 2012 [31]	54 года здоровый мужчина / 54 years old healthy male	Первый отчет об интегративном личном «омикс-профиле» (iPOP) с геномным, транскриптомным, протеомным, метаболомным и аутоантител-профилями / The first report on the integrative personal "omix profile" (iPOP) with genomic, transcriptomic, proteomic, metabolomic and autoantibody profiles	Продольный мониторинг нескольких профилей «-омиксов» для оценки состояния здоровья и болезней в течение 14 мес. / Longitudinal monitoring of several "omix" profiles to assess the state of health and diseases for 14 months	Множественные факторы проанализированы и соотнесены с уровнями активности субъекта, диетой, приемом лекарств и развитием инфекций или других заболеваний / Multiple factors were analyzed and correlated with the subject's activity levels, diet, medication intake and the development of infections or other diseases.	Риск заболевания можно оценить с помощью геномного секвенирования на основании развития инфекции, а затем диабета 2 типа. Динамические изменения, отмеченные в «-омиксах», которые могут быть полезны для раннего выявления и профилактики заболеваний / The risk of the disease can be assessed using genomic sequencing based on the development of infections, and then type 2 diabetes. Dynamic changes noted in the "omixs" that can be useful for early detection and prevention of diseases
Chen R et al. 2012 [31] / Chen R et al. 2012 [31]	60-летний мужчина с гипертонией / 60-year-old man with hypertension	Обнаружение сезонных изменений чувствительности к гипотензивным средствам у одного человека / Detection of seasonal changes in sensitivity to antihypertensive agents in one person	Определить будут ли изменения артериального давления в летнее время достаточно значимыми, чтобы потребовать корректировки доз гипотензивных препаратов / To determine whether changes in blood pressure in the summer are significant enough to require adjustment of doses of antihypertensive drugs.	Ежедневные или два раза в день измерения артериального давления коррелировали с наружной температурой в течение более 12 лет / Daily or twice daily blood pressure measurements correlated with outdoor temperature for more than 12 years.	Выявлена чувствительность к блокаде рецепторов ангиотензина II, позволяющая корректировать дозировку для предотвращения гипотонии / Sensitivity to the angiotensin II receptor blocker losartan was revealed in the summer period, requiring dosage adjustment to prevent hypotension.

ских одиссей»), сообщающих о целесообразности проведения «персонализированных» генетических исследований для постановки диагноза людям с идиопатическими состояниями, а также исследований, посвященных проведению непрерывного мониторинга для выявления доказательств наличия изменений в состоянии здоровья у человека [33, 34].

Цифровая терапия и персонализированный контент приложений.

Повсеместное распространение смартфонов привлекло интерес многих исследователей в области здравоохранения как средства не только для сбора данных о состоянии здоровья с помощью различных «приложений», но и для предоставления консультаций, получения обратной связи и изображений, обучения, или соединения с другими ресурсами, которые могут принести пользу человеку с различными патологическими состояниями. Это привело к появлению концепции «цифровой терапии». Было создано приложение для смартфонов, предназначенное для лечения и оказания помощи человеку, страдающему медицинским или психологическим состоянием [35]. Контент, предоставляемый цифровым терапевтическим приложением для пациента, может варьироваться в зависимости от того, что известно об этом человеке и его реакции на информацию, предоставленную в приложении. Таким образом, можно персонализировать приложение [36]. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) разработало руководство для регистрации цифровых терапевтических средств как добросовестных, возмещаемых страховкой, медицинских технологий. Приложение для лечения наркозависимых субъектов явилось первым цифровым терапевтическим приложением, выпущенным на медицинский рынок США в 2017 г. [37].

Персонализированные вмешательства, связанные с фертильностью и бесплодием.

Стратегии и подходы персонализированной медицины могут быть применены и к лечению бесплодия. Например, было предложено использовать данные о пациентах, посещающих клиники репродуктивной медицины для анализа моделей индивидуальных профилей пациентов, которые могут пролить свет на различия в показателях фертильности, причин бесплодия, реакций на вмешательства, направленные на повышение фертильности, включая экстракорпоральное оплодотворение [38]. В контексте использования цифровой медицины были выдвинуты предложения по разработке приложений для смартфонов, которые могли бы предоставлять персонализированный обучающий контент для контроля за зачатием и течением беременности [39]. Также были выявлены генетические варианты, которые влияют на фертильность,

и могут использоваться для подтверждения диагноза бесплодия или индивидуальных планов вмешательства [40, 41].

В дополнение к этим более традиционным подходам к персонализированным вмешательствам существует ряд новых стратегий повышения фертильности у женщин, которые выходят за рамки традиционных способов стимуляции яичников [42]. Например, теперь можно обеспечить криоконсервацию ооцитов и яичников, а затем имплантировать их позже с целью наступления желаемой беременности [43]. Такая процедура, базирующаяся на манипуляциях с аутологичными клетками и учитывающая то, что сроки наступления беременности устанавливает сама пациентка, является в высшей степени персонализированной. Однако эта процедура будет работать только в том случае, если сохранившиеся ткани будут жизнеспособными и не поврежденными, хотя в теории генетические дефекты в этих тканях могут быть исправлены с использованием методов редактирования генов [44]. Более футуристическим и противоречивым персонализированным вмешательством в фертильность выглядит концепция «гаметогенез *in vitro*», согласно которой можно использовать технологии перепрограммирования клеток для генерации сперматозоидов и яйцеклеток из других клеток человека, подвергшихся методикам редактирования для генерации гамет *de novo* [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индивидуализация медицинской практики в определенных случаях, вероятно, неизбежна. Доступность современных биомедицинских технологий, таких как секвенирование ДНК, протеомика, метаболомика, тераностика, появление устройств беспроводного мониторинга, позволяет осуществлять «персонализированный» подход к ранней, субклинической диагностике, индивидуализации лечения с целью получения максимальной эффективности и минимальной токсичности терапии, предупреждения рецидива заболевания и его профилактики. Будущие задачи заключаются не только в поиске новых способов разносторонней характеристики пациента, но и в персонализации терапии, создании индивидуальных лекарственных схем и схем профилактики заболеваний.

Действующий в настоящее время порядок тестирования новых лекарственных препаратов на животных моделях уходит в прошлое. Вероятно, новый вектор развития направлен на использование более релевантных моделей на базе культур клеток человека. Подобный подход позволит не только изучать фармакодинамику препаратов в условиях естественных

клеточных процессов *in vitro*, но и осуществлять персонифицированный подбор лекарственной терапии с учетом характера заболевания и коморбидного фона пациента. Клеточные культуры гепатоцитов человека, кардиомиоцитоподобных клеток и т.п., позволяют изучать метаболизм лекарственных препаратов *in vitro*, а также другие аспекты фармакодинамики. Персонифицированные модели позволяют реализовать индивидуальный подход к выбору пре-

паратов. Технология клеточных аватаров позволит прогнозировать развитие заболеваний и, возможно, продолжительность жизни.

Персонифицированный подход в репродуктологии, опирающийся на генетические исследования, позволит ликвидировать ряд наследственных, орфанных заболеваний в XXI веке, как работы в области иммунологии и разработка вакцин позволили ликвидировать черную оспу в веке XX.

Список источников

1. Schork NJ. Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature*. 2015 Apr 30;520(7549):609–611. <https://doi.org/10.1038/520609a>
2. Lillie EO, Patay B, Diamant J, Issell B, Topol EJ, Schork NJ. The n-of-1 clinical trial: the ultimate strategy for individualizing medicine? *Per Med*. 2011 Mar;8(2):161–173. <https://doi.org/10.2217/pme.11.7>
3. Duan N, Kravitz RL, Schmid CH. Single-patient (n-of-1) trials: a pragmatic clinical decision methodology for patient-centered comparative effectiveness research. *J Clin Epidemiol*. 2013 Aug;66(8 Suppl):S21–8. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.04.006>
4. Scuffham PA, Nikles J, Mitchell GK, Yelland MJ, Vine N, Poulos CJ, et al. Using N-of-1 trials to improve patient management and save costs. *J Gen Intern Med*. 2010 Sep;25(9):906–913. <https://doi.org/10.1007/s11606-010-1352-7>
5. Daza EJ. Causal Analysis of Self-tracked Time Series Data Using a Counterfactual Framework for N-of-1 Trials. *Methods Inf Med*. 2018 Feb;57(1):e10–e21. <https://doi.org/10.3414/ME16-02-0044>
6. Swan M. The Quantified Self: Fundamental Disruption in Big Data Science and Biological Discovery. *Big Data*. 2013 Jun;1(2):85–99. <https://doi.org/10.1089/big.2012.0002>
7. Biankin AV, Piantadosi S, Hollingsworth SJ. Patient-centric trials for therapeutic development in precision oncology. *Nature*. 2015 Oct 15;526(7573):361–70. <https://doi.org/10.1038/nature15819>
8. Simon R, Roychowdhury S. Implementing personalized cancer genomics in clinical trials. *Nat Rev Drug Discov*. 2013 May;12(5):358–369. <https://doi.org/10.1038/nrd3979>
9. Chen Y, Elenee Argentinis JD, Weber G. IBM Watson: How cognitive computing can be applied to big data challenges in life sciences research. *Clinical Therapeutics*. 2016; 38(4):688–701. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.12.001>
10. Klasnja P, Heckler EB, Shiffman S, Boruvka A, Almirall D, Tewari A, et al. Microrandomized trials: An experimental design for developing just-in-time adaptive interventions. *Health Psychol*. 2015 Dec;34S:1220–1228. <https://doi.org/10.1037/hea0000305>
11. Laber EB, Lizotte DJ, Qian M, Pelham WE, Murphy SA. Dynamic treatment regimes: technical challenges and applications. *Electron J Stat*. 2014;8(1):1225–1272. <https://doi.org/10.1214/14-ejs920>
12. Chakraborty B, Murphy SA. Dynamic Treatment Regimes. *Annu Rev Stat Appl*. 2014;1:447–464. <https://doi.org/10.1146/annurev-statistics-022513-115553>
13. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006 Aug 25;126(4):663–676. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>
14. Beltrao-Braga PCB, Pignatari GC, Russo FB, Fernandes IR, Muotri AR. In-a-dish: induced pluripotent stem cells as a novel model for human diseases. *Cytometry A*. 2013 Jan;83(1):11–17. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.22231>
15. Sayed N, Liu C, Wu JC. Translation of Human-Induced Pluripotent Stem Cells: From Clinical Trial in a Dish to Precision Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May 10;67(18):2161–2176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.083>
16. Wu J, Izpisua Belmonte JC. Stem Cells: A Renaissance in Human Biology Research. *Cell*. 2016 Jun 16;165(7):1572–1585. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.043>
17. Uppada V, Gokara M, Rasineni GK. Diagnosis and therapy with CRISPR advanced CRISPR based tools for point of care diagnostics and early therapies. *Gene*. 2018 May 20;656:22–29. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.02.066>
18. Ho BX, Pek NMQ, Soh BS. Disease Modeling Using 3D Organoids Derived from Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 21;19(4):936. <https://doi.org/10.3390/ijms19040936>
19. Aboulkheyr Es H, Montazeri L, Aref AR, Vosough M, Baharvand H. Personalized Cancer Medicine: An Organoid Approach. *Trends Biotechnol*. 2018 Apr;36(4):358–371. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.12.005>
20. Crystal AS, Shaw AT, Sequist LV, Friboulet L, Niederst MJ, Lockerman EL, et al. Patient-derived models of acquired resistance can identify effective drug combinations for cancer. *Science*. 2014 Dec 19;346(6216):1480–1486. <https://doi.org/10.1126/science.1254721>
21. Jonas O, Landry HM, Fuller JE, Santini JT, Baselga J, Tepper RI, et al. An implantable microdevice to perform high-throughput in vivo drug sensitivity testing in tumors. *Sci Transl Med*. 2015 Apr 22;7(284):284ra57. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3010564>

22. Klinghoffer RA, Bahrami SB, Hatton BA, Frazier JP, Moreno-Gonzalez A, Strand AD, et al. A technology platform to assess multiple cancer agents simultaneously within a patient's tumor. *Sci Transl Med*. 2015 Apr 22;7(284):284ra58. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa7489>
23. Robinton DA, Daley GQ. The promise of induced pluripotent stem cells in research and therapy. *Nature*. 2012 Jan 18;481(7381):295–305. <https://doi.org/10.1038/nature10761>
24. Appelboom G, Camacho E, Abraham ME, Bruce SS, Dumont EL, Zacharia BE, et al. Smart wearable body sensors for patient self-assessment and monitoring. *Arch Public Health*. 2014;72(1):28. <https://doi.org/10.1186/2049-3258-72-28>
25. Swan M. The Quantified Self: Fundamental Disruption in Big Data Science and Biological Discovery. *Big Data*. 2013 Jun;1(2):85–99. <https://doi.org/10.1089/big.2012.0002>
26. Schork NJ, Nazor K. Integrated Genomic Medicine: A Paradigm for Rare Diseases and Beyond. *Adv Genet*. 2017;97:81–113. <https://doi.org/10.1016/bs.adgen.2017.06.001>
27. Worthey EA, Mayer AN, Syverson GD, Helbling D, Bonacci BB, Decker B, et al. Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. *Genet Med*. 2011 Mar;13(3):255–262. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182088158>
28. Bainbridge MN, Wiszniewski W, Murdock DR, Friedman J, Gonzaga-Jauregui C, Newsham I, et al. Whole-genome sequencing for optimized patient management. *Sci Transl Med*. 2011 Jun 15;3(87):87re3. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002243>
29. O'Rawe JA, Fang H, Rynearson S, Robison R, Kiruluta ES, Higgins G, et al. Integrating precision medicine in the study and clinical treatment of a severely mentally ill person. *PeerJ*. 2013;1:e177. <https://doi.org/10.7717/peerj.177>
30. Wartman LD. A case of me: clinical cancer sequencing and the future of precision medicine. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2015 Oct;1(1):a000349. <https://doi.org/10.1101/mcs.a000349>
31. Chen R, Mias GI, Li-Pook-Than J, Jiang L, Lam HYK, Chen R, et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Cell*. 2012 Mar 16;148(6):1293–1307. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.009>
32. Forsdyke DR. Summertime dosage-dependent hypersensitivity to an angiotensin II receptor blocker. *BMC Res Notes*. 2015 Jun 9;8:227. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1215-8>
33. Schork NJ. Genetic parts to a preventive medicine whole. *Genome Med*. 2013;5(6):54. <https://doi.org/10.1186/gm458>
34. Patel CJ, Sivadas A, Tabassum R, Preetpreem T, Zhao J, Arafat D, et al. Whole genome sequencing in support of wellness and health maintenance. *Genome Med*. 2013;5(6):58. <https://doi.org/10.1186/gm462>
35. Sverdlov O, van Dam J, Hannesdottir K, Thornton-Wells T. Digital Therapeutics: An Integral Component of Digital Innovation in Drug Development. *Clin Pharmacol Ther*. 2018 Jul;104(1):72–80. <https://doi.org/10.1002/cpt.1036>
36. Kaner EF, Beyer FR, Garnett C, Crane D, Brown J, Muirhead C, et al. Personalised digital interventions for reducing hazardous and harmful alcohol consumption in community-dwelling populations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep 25;9:CD011479. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011479.pub2>
37. Iacoviello BM, Steinerman JR, Klein DB, Silver TL, Berger AG, Luo SX, et al. Clickotine, A Personalized Smartphone App for Smoking Cessation: Initial Evaluation. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2017 Apr 25;5(4):e56. <https://doi.org/10.2196/mhealth.7226>
38. Jungheim ES, Carson KR. Leveraging real-world data to move toward more personalized fertility treatment. *Fertil Steril*. 2018 Apr;109(4):608–609. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.036>
39. Van Dijk MR, Koster MPH, Willemsen SP, Huijgen NA, Laven JSE, Steegers-Theunissen RPM. Healthy preconception nutrition and lifestyle using personalized mobile health coaching is associated with enhanced pregnancy chance. *Reprod Biomed Online*. 2017 Oct;35(4):453–460. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.014>
40. Yurttas Beim P, Parfitt DE, Tan L, Sugarman EA, Hu-Seliger T, Clementi C, et al. At the dawn of personalized reproductive medicine: opportunities and challenges with incorporating multigene panel testing into fertility care. *J Assist Reprod Genet*. 2017 Dec;34(12):1573–1576. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1068-2>
41. DeAngelis AM, Roy-O'Reilly M, Rodriguez A. Genetic alterations affecting cholesterol metabolism and human fertility. *Biol Reprod*. 2014 Nov;91(5):117. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.119883>
42. Jungheim ES, Meyer MF, Broughton DE. Best practices for controlled ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Semin Reprod Med*. 2015 Mar;33(2):77–82. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1546424>
43. Tao T, Del Valle A. Human oocyte and ovarian tissue cryopreservation and its application. *J Assist Reprod Genet*. 2008 Jul;25(7):287–296. <https://doi.org/10.1007/s10815-008-9236-z>
44. Geel TM, Ruiters MHJ, Cool RH, Halby L, Voshart DC, Andrade Ruiz L, et al. The past and presence of gene targeting: from chemicals and DNA via proteins to RNA. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2018 Jun 5;373(1748):20170077. <https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0077>
45. Nagamatsu G, Hayashi K. Stem cells, in vitro gametogenesis and male fertility. *Reproduction*. 2017 Dec;154(6):F79–F91. <https://doi.org/10.1530/REP-17-0510>

References

- Schork NJ. Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature*. 2015 Apr 30;520(7549):609–611. <https://doi.org/10.1038/520609a>
- Lillie EO, Patay B, Diamant J, Issell B, Topol EJ, Schork NJ. The n-of-1 clinical trial: the ultimate strategy for individualizing medicine? *Per Med*. 2011 Mar;8(2):161–173. <https://doi.org/10.2217/pme.11.7>
- Duan N, Kravitz RL, Schmid CH. Single-patient (n-of-1) trials: a pragmatic clinical decision methodology for patient-centered comparative effectiveness research. *J Clin Epidemiol*. 2013 Aug;66(8 Suppl):S21–8. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.04.006>
- Scuffham PA, Nikles J, Mitchell GK, Yelland MJ, Vine N, Poulos CJ, et al. Using N-of-1 trials to improve patient management and save costs. *J Gen Intern Med*. 2010 Sep;25(9):906–913. <https://doi.org/10.1007/s11606-010-1352-7>
- Daza EJ. Causal Analysis of Self-tracked Time Series Data Using a Counterfactual Framework for N-of-1 Trials. *Methods Inf Med*. 2018 Feb;57(1):e10–e21. <https://doi.org/10.3414/ME16-02-0044>
- Swan M. The Quantified Self: Fundamental Disruption in Big Data Science and Biological Discovery. *Big Data*. 2013 Jun;1(2):85–99. <https://doi.org/10.1089/big.2012.0002>
- Biankin AV, Piantadosi S, Hollingsworth SJ. Patient-centric trials for therapeutic development in precision oncology. *Nature*. 2015 Oct 15;526(7573):361–70. <https://doi.org/10.1038/nature15819>
- Simon R, Roychowdhury S. Implementing personalized cancer genomics in clinical trials. *Nat Rev Drug Discov*. 2013 May;12(5):358–369. <https://doi.org/10.1038/nrd3979>
- Chen Y, Elenee Argentinis JD, Weber G. IBM Watson: How cognitive computing can be applied to big data challenges in life sciences research. *Clinical Therapeutics*. 2016; 38(4):688–701. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2015.12.001>
- Klasnja P, Hekler EB, Shiffman S, Boruvka A, Almirall D, Tewari A, et al. Microrandomized trials: An experimental design for developing just-in-time adaptive interventions. *Health Psychol*. 2015 Dec;34S:1220–1228. <https://doi.org/10.1037/hea0000305>
- Laber EB, Lizotte DJ, Qian M, Pelham WE, Murphy SA. Dynamic treatment regimes: technical challenges and applications. *Electron J Stat*. 2014;8(1):1225–1272. <https://doi.org/10.1214/14-ejs920>
- Chakraborty B, Murphy SA. Dynamic Treatment Regimes. *Annu Rev Stat Appl*. 2014;1:447–464. <https://doi.org/10.1146/annurev-statistics-022513-115553>
- Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 2006 Aug 25;126(4):663–676. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2006.07.024>
- Beltrao-Braga PCB, Pignatari GC, Russo FB, Fernandes IR, Muotri AR. In-a-dish: induced pluripotent stem cells as a novel model for human diseases. *Cytometry A*. 2013 Jan;83(1):11–17. <https://doi.org/10.1002/cyto.a.22231>
- Sayed N, Liu C, Wu JC. Translation of Human-Induced Pluripotent Stem Cells: From Clinical Trial in a Dish to Precision Medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May 10;67(18):2161–2176. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.01.083>
- Wu J, Izpisua Belmonte JC. Stem Cells: A Renaissance in Human Biology Research. *Cell*. 2016 Jun 16;165(7):1572–1585. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.043>
- Uppada V, Gokara M, Rasineni GK. Diagnosis and therapy with CRISPR advanced CRISPR based tools for point of care diagnostics and early therapies. *Gene*. 2018 May 20;656:22–29. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2018.02.066>
- Ho BX, Pek NMQ, Soh BS. Disease Modeling Using 3D Organoids Derived from Human Induced Pluripotent Stem Cells. *Int J Mol Sci*. 2018 Mar 21;19(4):936. <https://doi.org/10.3390/ijms19040936>
- Aboulkheyr Es H, Montazeri L, Aref AR, Vosough M, Baharvand H. Personalized Cancer Medicine: An Organoid Approach. *Trends Biotechnol*. 2018 Apr;36(4):358–371. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2017.12.005>
- Crystal AS, Shaw AT, Sequist LV, Friboulet L, Niederst MJ, Lockerman EL, et al. Patient-derived models of acquired resistance can identify effective drug combinations for cancer. *Science*. 2014 Dec 19;346(6216):1480–1486. <https://doi.org/10.1126/science.1254721>
- Jonas O, Landry HM, Fuller JE, Santini JT, Baselga J, Tepper RI, et al. An implantable microdevice to perform high-throughput in vivo drug sensitivity testing in tumors. *Sci Transl Med*. 2015 Apr 22;7(284):284ra57. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3010564>
- Klinghoffer RA, Bahrami SB, Hatton BA, Frazier JP, Moreno-Gonzalez A, Strand AD, et al. A technology platform to assess multiple cancer agents simultaneously within a patient's tumor. *Sci Transl Med*. 2015 Apr 22;7(284):284ra58. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa7489>
- Robinton DA, Daley GQ. The promise of induced pluripotent stem cells in research and therapy. *Nature*. 2012 Jan 18;481(7381):295–305. <https://doi.org/10.1038/nature10761>
- Appelboom G, Camacho E, Abraham ME, Bruce SS, Dumont EL, Zacharia BE, et al. Smart wearable body sensors for patient self-assessment and monitoring. *Arch Public Health*. 2014;72(1):28. <https://doi.org/10.1186/2049-3258-72-28>
- Swan M. The Quantified Self: Fundamental Disruption in Big Data Science and Biological Discovery. *Big Data*. 2013 Jun;1(2):85–99. <https://doi.org/10.1089/big.2012.0002>
- Schork NJ, Nazor K. Integrated Genomic Medicine: A Paradigm for Rare Diseases and Beyond. *Adv Genet*. 2017;97:81–113. <https://doi.org/10.1016/bs.adgen.2017.06.001>

27. Worthey EA, Mayer AN, Syverson GD, Helbling D, Bonacci BB, Decker B, et al. Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. *Genet Med*. 2011 Mar;13(3):255–262. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3182088158>
28. Bainbridge MN, Wiszniewski W, Murdock DR, Friedman J, Gonzaga-Jauregui C, Newsham I, et al. Whole-genome sequencing for optimized patient management. *Sci Transl Med*. 2011 Jun 15;3(87):87re3. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3002243>
29. O'Rawe JA, Fang H, Rynearson S, Robison R, Kiruluta ES, Higgins G, et al. Integrating precision medicine in the study and clinical treatment of a severely mentally ill person. *PeerJ*. 2013;1:e177. <https://doi.org/10.7717/peerj.177>
30. Wartman LD. A case of me: clinical cancer sequencing and the future of precision medicine. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2015 Oct;1(1):a000349. <https://doi.org/10.1101/mcs.a000349>
31. Chen R, Mias GI, Li-Pook-Than J, Jiang L, Lam HYK, Chen R, et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Cell*. 2012 Mar 16;148(6):1293–1307. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.02.009>
32. Forsdyke DR. Summertime dosage-dependent hypersensitivity to an angiotensin II receptor blocker. *BMC Res Notes*. 2015 Jun 9;8:227. <https://doi.org/10.1186/s13104-015-1215-8>
33. Schork NJ. Genetic parts to a preventive medicine whole. *Genome Med*. 2013;5(6):54. <https://doi.org/10.1186/gm458>
34. Patel CJ, Sivadas A, Tabassum R, Preetpreem T, Zhao J, Arafat D, et al. Whole genome sequencing in support of wellness and health maintenance. *Genome Med*. 2013;5(6):58. <https://doi.org/10.1186/gm462>
35. Sverdlov O, van Dam J, Hannesdottir K, Thornton-Wells T. Digital Therapeutics: An Integral Component of Digital Innovation in Drug Development. *Clin Pharmacol Ther*. 2018 Jul;104(1):72–80. <https://doi.org/10.1002/cpt.1036>
36. Kaner EF, Beyer FR, Garnett C, Crane D, Brown J, Muirhead C, et al. Personalised digital interventions for reducing hazardous and harmful alcohol consumption in community-dwelling populations. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Sep 25;9:CD011479. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011479.pub2>
37. Iacoviello BM, Steinerman JR, Klein DB, Silver TL, Berger AG, Luo SX, et al. Clickotine, A Personalized Smartphone App for Smoking Cessation: Initial Evaluation. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2017 Apr 25;5(4):e56. <https://doi.org/10.2196/mhealth.7226>
38. Jungheim ES, Carson KR. Leveraging real-world data to move toward more personalized fertility treatment. *Fertil Steril*. 2018 Apr;109(4):608–609. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.01.036>
39. Van Dijk MR, Koster MPH, Willemsen SP, Huijgen NA, Laven JSE, Steegers-Theunissen RPM. Healthy preconception nutrition and lifestyle using personalized mobile health coaching is associated with enhanced pregnancy chance. *Reprod Biomed Online*. 2017 Oct;35(4):453–460. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2017.06.014>
40. Yurttas Beim P, Parfitt DE, Tan L, Sugarman EA, Hu-Seliger T, Clementi C, et al. At the dawn of personalized reproductive medicine: opportunities and challenges with incorporating multigene panel testing into fertility care. *J Assist Reprod Genet*. 2017 Dec;34(12):1573–1576. <https://doi.org/10.1007/s10815-017-1068-2>
41. DeAngelis AM, Roy-O'Reilly M, Rodriguez A. Genetic alterations affecting cholesterol metabolism and human fertility. *Biol Reprod*. 2014 Nov;91(5):117. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.114.119883>
42. Jungheim ES, Meyer MF, Broughton DE. Best practices for controlled ovarian stimulation in in vitro fertilization. *Semin Reprod Med*. 2015 Mar;33(2):77–82. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1546424>
43. Tao T, Del Valle A. Human oocyte and ovarian tissue cryopreservation and its application. *J Assist Reprod Genet*. 2008 Jul;25(7):287–296. <https://doi.org/10.1007/s10815-008-9236-z>
44. Geel TM, Ruiters MHJ, Cool RH, Halby L, Voshart DC, Andrade Ruiz L, et al. The past and presence of gene targeting: from chemicals and DNA via proteins to RNA. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2018 Jun 5;373(1748):20170077. <https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0077>
45. Nagamatsu G, Hayashi K. Stem cells, in vitro gametogenesis and male fertility. *Reproduction*. 2017 Dec;154(6):F79–F91. <https://doi.org/10.1530/REP-17-0510>

Информация об авторах:

Долгополов Игорь Станиславович – д.м.н., заведующий кафедрой педиатрии, ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России г. Тверь, Российская Федерация. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9777-1220>

Рыков Максим Юрьевич – д.м.н., доцент, заведующий кафедрой онкологии факультета дополнительного профессионального образования, советник при ректорате по научной работе, ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, г. Тверь, Российская Федерация; научный сотрудник, ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья им. Н. А. Семашко», г. Москва, Российская Федерация. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>, SPIN: 7652-0122, AuthorID: 724128, ResearcherID: R-9768-2016, Scopus Authors ID: 5719026215

Information about authors:

Igor S. Dolgoplov – Dr. Sci. (Med.), head of the department of pediatrics, pediatric faculty, head of the pediatric medical center, Tver State Medical University, Tver, Russian Federation. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9777-1220>

Maksim Yu. Rykov – Dr. Sci. (Med.), associate professor, head of the department of Oncology of the Faculty of Additional Professional Education, Advisor to the Rector for Scientific Work, Tver State Medical University, Tver, Russian Federation; researcher, N. A. Semashko National Research Institute of Public Health, Moscow, Russian Federation. ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>, SPIN: 7652-0122, AuthorID: 724128, ResearcherID: R-9768-2016, Scopus Authors ID: 5719026215

Вклад авторов:

Долгополов И. С. – разработка концепции научной работы, составление черновика рукописи;

Рыков М. Ю. – написание текста, анализ научной работы, выполнение критического пересмотра с внесением ценного интеллектуального содержания.

Все авторы принимали участие в обсуждении и редактировании работы.
Все авторы одобрили окончательный вариант публикации.

Authors contribution:

Dolgoplov I. S. – development of the concept of the research, statistical processing, drafting of the manuscript;

Rykov M. Yu. – text writing, analysis of research, critical revision with the introduction of valuable intellectual content, final approval of the published version of the manuscript.

All authors participated in the discussion and editing of the work.
All authors approved the final version of the publication.