

УДК 614.2(471.331)

М.Н. Калинин<sup>1</sup>, Р.Н. Чирков<sup>2</sup>, О.В. Терехов<sup>3</sup>

## КОНЦЕПЦИЯ ПРЕДИКТИВНОЙ, ПРОФИЛАКТИЧЕСКОЙ, ПЕРСОНИФИЦИРОВАННОЙ МЕДИЦИНЫ В ТВЕРСКОМ РЕГИОНЕ: ОТ ТЕОРИИ К ПРАКТИКЕ

<sup>1</sup>Кафедра патологической физиологии,

<sup>2</sup>Кафедра онкологии и паллиативной медицины

ФГБОУ ВО Тверской государственной медицинский университет Минздрава России

<sup>3</sup>ГБУЗ ТО «Тверской областной клинический онкологический диспансер»

В статье представлены основные постулаты концепции превентивной медицины, внедрение которых в практическое здравоохранение Тверского региона позволит повысить эффективность ранней диагностики целого ряда заболеваний, в том числе и онкологических, что в конечном итоге будет способствовать снижению смертности населения и поможет оптимизировать комплекс медико-социальных показателей.

**Ключевые слова:** превентивная медицина, профилактика, геномика, протеомика, метаболомика, биоинформатика, мутации, рак молочной железы, рак яичников, медико-генетическое консультирование.

## THE CONCEPT OF PREDICTIVE, PREVENTIVE AND PERSONALIZED MEDICINE IN THE TVER REGION: FROM THEORY TO PRACTICE

M.N. Kalinkin, R.N. Chirkov, O.V. Terekhov

Tver State Medical University  
Tver Region Oncological Hospital

The article presents the main postulates of preventive medicine concept, the introduction of which into practical health care in the Tver region will allow to improve the effectiveness of early diagnostics of a number of diseases, including cancer, which, ultimately, will reduce mortality and optimize the complex of medical and social indicators.

**Key words:** preventive medicine, prevention, genomics, proteomics, metabolomics, bioinformatics, mutations, breast cancer, ovarian cancer, medical genetic counseling.

Стремительный прогресс фундаментальных дисциплин, характеризующийся многогранными открытиями в области клеточной биологии и биохимии, на глобальном уровне положил начало трансформационным механизмам современной медицины. Черета открытий способствовала широкому применению в практическом здравоохранении новых методов диагностики и лечения целого ряда заболеваний. Неуклонное развитие науки предопределило возникновение роста ряда кампаний и научных проектов, целью деятельности которых стало решение актуальных концептуальных научных и практических проблем мировой медицины – защиту индивидуального здоровья человека путем обеспечения ранней и углубленной диагностики патологических процессов, а также эффективной профилактики заболеваний, особенно опухолевого генеза. В 21-м столетии это позволяет отводить профилактической медицине не только ведущую, но и все более возрастающую роль в борьбе с большим количеством заболеваний [1].

Выявление биомаркеров патологических состояний, идентификация активности генов создают все больше возможностей для диагностики разнообразных патологических процессов еще на субклинической стадии, что в конечном итоге будет способствовать не только предотвращению болезни и снижению заболеваемости, но и решению ряда медицинских и социальных проблем – сохранению работоспособности населения, оптимизации качества жизни у лиц с потенциальными рисками заболе-

ваний, увеличению продолжительности жизни в популяции [2–4]. Это безусловно будет оказывать положительное влияние на демографическую ситуацию не только в конкретном (Тверском) регионе, но и в Российской Федерации в целом.

Важный аспект актуальности рассматриваемой концепции связан с путями фармакологического воздействия, в частности, в современной онкологии достаточно стремительно развивается таргетная терапия. По данным исследований Национального института здоровья и Фармкомитета США, доклиническая идентификация разнообразных мишеней уже используется, и ее возможности будут все шире применяться в быстро развивающемся направлении медицины – фармакопрофилактике [3].

Проведенный нами анализ данных литературы позволил сформулировать основные тренды перспективного развития медицины в мире:

1. Переход к превентивной медицине:
  - а) персонализация в медицине;
  - б) рост популярности натуропатических методов профилактики и долголетия.
2. Развитие геномных технологий (таргетная терапия).
3. Продолжение развития биопротезирования и клеточных технологий (создание банков тканей).

Многочисленные международные конференции сформировали новую концепцию медицины – предиктивная, превентивная и персонализированная

медицина (ПППМ). Основными фундаментальными ее направлениями являются геномика, протеомика, метаболомика и биоинформатика [2].

Как известно, геномика изучает основные принципы строения и взаимодействия генов (последовательностей цепочки ДНК). Для этого используются секвенирование и многообразный анализ генетического полиморфизма, позволяющие определить риски возникновения заболеваний для доклинического устранения их реализации [2, 5]. Сегодня наиболее известны геномные маркеры, которые предопределяют развитие аутоиммунных и онкологических заболеваний.

Цель фармакогенетики – разработка таргетной терапии в онкологии, что обеспечивает неуклонный прогресс превентивной генотерапии [6]. Безусловно, идентифицированные гены могут многое «сказать» и о предрасположенности к тому или иному патологическому процессу. Ответы на вопросы, раскрывающие тайны белковых взаимодействий в клетке, отражают и не менее ценный постулат ПППМ – протеомику. Она обеспечивает изучение индивидуальных белков клетки и их эпитопов с применением достаточно сложного комплекса таких исследований, как микросеквенирование, высокоэффективная жидкостная хроматография, масс-спектрометрия, иммунохимические исследования [7–8]. Протеомика позволяет выявить многовекторные изменения внутриклеточных белков, а также определить дисбаланс их взаимодействия, что в целом дает возможность еще в бессимптомной фазе заболеваний и в латентном периоде прогнозировать риски хронизации и инвалидизации на внутриклеточном уровне [2].

Метаболомика в режиме реального времени иллюстрирует функциональное состояние клетки, отражая при этом не только внутренние процессы метаболизма, но и выявляя каскады биохимических нарушений по изменяющемуся профилю концентрации белка, а также позволяет осуществить мониторинг токсического влияния как патогенного белка на клетку, так и воздействия этой клетки на организм в целом. Следующим аспектом метаболомики является изучение закономерностей ответа клеточного метаболизма на проведенную терапию [2].

Представление результатов исследований, их анализ с теоретических позиций молекулярной биологии и прогнозирования единого генерального процесса невозможно без биоинформатики – науки, сочетающей в себе разнообразные методы и подходы вычислительной молекулярной биологии.

На сегодняшний день в зависимости от уровня изучения биоинформатику можно разделить на несколько областей: анализ секвенирования, целью которого является декодирование нуклеотидных последовательностей; структурную биоинформатику, призванную осуществлять поиск сайтов связывания для лекарственных веществ; компьютерную геномику, обеспечивающую определение копий нуклеотидной последовательности на основе анализа функции клетки.

Современная концепция ПППМ предполагает сложную интегративную функцию научных, лечебных, профилактических и образовательных учреждений. Безусловно, внедрение в практику арсенала методов и приемов ПППМ потребует использования не только современных диагностических тестов и оборудования, но и соответствующей модернизации системы госгарантий, финансирования, с возможным привлечением частных источников, юридических норм взаимодействия врача и пациента. Внедрение персонифицированной медицины в нашем регионе может не только усовершенствовать, но и изменить систему подготовки медицинских кадров, в значительной степени повышая уровень их компетентности в направлениях ПППМ.

Тверской государственный медицинский университет является лидером проведения данной программы и модернизации персонифицированного здравоохранения. Первоначальной площадкой реализации указанных выше принципов ПППМ в нашем регионе является центр медико-генетического консультирования, созданный при взаимодействии кафедры онкологии и паллиативной медицины, кафедры патологической физиологии и лабораторных подразделений университетской клиники и при взаимодействии всех отделений онкологического диспансера. Для первоначального развития этого направления в регионе онкология выбрана не случайно. Востребованность профилактической онкологии обусловлена ростом злокачественных новообразований, и в частности рака молочной железы (РМЖ). Превентивный подход к профилактике данного заболевания в группах риска в перспективе, безусловно, будет способствовать снижению заболеваемости и смертности. Кроме того, в Тверском областном клиническом онкологическом диспансере имеется опыт определения соматических мутаций в опухолевых тканях.

При этом следует отметить отсутствие не только единых стандартов формирования и обследования лиц, входящих в группы риска, но и единой концепции маршрутизации лиц с идентифицированными мутациями.

Основными задачами профилактического центра являются:

1. Осуществление медико-генетического консультирования.
2. Стратификация риска развития заболевания.
3. Оценка прогноза заболевания.
4. Разработка индивидуальной карты диспансеризации.

Работа центра будет проводиться в двух направлениях – профилактическом и лечебном. Основными задачами профилактического сектора работы будут являться:

- определение критериев риска развития РМЖ: раннее начало заболевания, наличие в наследственном анамнезе нескольких членов семьи (более чем 1 поколение) с РМЖ, известное носительство в семье мутаций, двусторонние формы рака и трижды (эстрогеновые, прогрес-

тероновые и HER-2 рецепторы) негативные формы раков [9];

- определение редких гистологических вариантов РМЖ, в том числе у мужчин, и рака яичников.

Основной перечень выявления мутации генов BRCA1 и BRCA2 будет определяться этиопатогенетическим разнообразием, которое сопряжено с высокой и средней степенью вероятности развития наследственных онкологических синдромов, ассоциированных с развитием РМЖ (синдром Линча, синдром Ли–Фраумени, синдром Коудена, синдром Пейтца–Эгерса, синдром хромосомной нестабильности).

При этом планируется определение соответствующих мутаций BRCA1 (5382insC, 4153delA, 300T>G, 185delAG, 2080delA, 3819delGТAАА, 3875delGTCT), BRCA2 (6174delT), PT53, PTEN, MMR (MSH1, MSH2), CHEK2, STK11/LKB1, CDH1 и PALB [10–11].

Для осуществления оптимального функционирования центра планируется организация трех структурных подразделений – консультационного, лабораторного и аналитического. При этом этапы маршрутизации обследуемого будут сводиться к следующему:

- 1) активная детализация наследственного анамнеза больного;
- 2) определение у обследуемой и ее родственников факторов риска;
- 3) направление в кабинет онкогенетического консультирования;
- 4) составление генетической карты + генотипирование обратившейся (больной), а затем и родственников (в случае диагностики мутации);
- 5) забор крови у родственников, входящих в группу риска;
- 6) обсуждение полученных результатов онкологом и генетиком;
- 7) постановка генетического диагноза и определение принципов профилактики и дальнейшего наблюдения в соответствии с протоколом. Единых протоколов в мире нет, что требует проведения многоуровневого анализа и разработки дальнейшего персонифицированного подхода.

После получения результатов генетического исследования и обсуждения обследуемого лица аналитическим подразделением с позиций мультифакториального подхода, будет составлена индивидуальная карта профилактики, маршрутизации и выявленной хронической патологии (к примеру, мастопатии) с учетом установленных рисков.

Такой подход обеспечит реализацию принципов профилактики и персонифицирования, внедрение

которых будет повышать качество и продолжительность жизни не только нынешнего, но и будущего поколений нашего региона.

### Литература/References

1. Hood L. Revolutionizing medicine in the 21(st) century through systems approaches / L. Hood, R. Balling, C. Auffray // *Biotechnol. J.* – 2012. – Vol. 7, № 8. – P. 992–1001.
2. PPPM (Predictive, Preventive and Personalized Medicine) as a new model of the national and international healthcare services and thus a promising strategy to prevent a disease: from basics to practice / I.A. Sadkovsky [et al.] // *International Journal of Clinical Medicine.* – 2014. – № 5. – P. 855–870.
3. Введение в предиктивно-превентивную медицину: опыт прошлого и реалии дня завтрашнего / Т.А. Бодрова [и др.] // *Вестник Российской академии медицинских наук.* – 2013. – Т. 68, № 1. – С. 58–64.
4. Vvedenie v prediktivno-preventivnuju medicinu: opyt proshlogo i realii dnja zavtrashnego / T.A. Bodrova [i dr.] // *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk.* – 2013. – Т. 68, № 1. – С. 58–64.
4. Risk prediction models: I. Development, internal validation, and assessing the incremental value of a new (bio)marker / K.G. Moons [et al.] // *Heart.* – 2012. – Vol. 98, № 9. – P. 683–690.
5. Cancer genomics: technology, discovery and translation / B. Tran [et al.] // *Journal of Clinical Oncology.* – 2012. – Vol. 30. – P. 647–660.
6. Scott S.A. Personalizing medicine with clinical pharmacogenetics // *Genetics in Medicine.* – 2011. – Vol. 13. – P. 987–995.
7. Протеомика как фундаментальный инструмент доклинического скрининга, верификации анализов и оценки применяемой терапии / С.В. Сучков [и др.] // *Вестник Российской академии медицинских наук.* – 2013. – Т. 68, № 1. – С. 65–71.
8. Proteomika kak fundamental'nyj instrument doklinicheskogo skringinga, verifikacii analizov i ocenki primenjaemoj terapii / S.V. Suchkov [i dr.] // *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk.* – 2013. – Т. 68, № 1. – С. 65–71.
8. Biofluid metabolomics using (1)H NMR spectroscopy: the road to biomarker discovery in gastroenterology and hepatology / N.P. Patel [et al.] // *Exp. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 6, № 2. – P. 239–251.
9. Targeting triple-negative breast cancer: optimising therapeutic outcomes / K. Gelmon [et al.] // *Ann Oncol.* – 2012. – Vol. 23, № 9. – P. 2223–2234.
10. Dogan A.L. Biology and Genetics of Breast Cancer / A.L. Dogan // *Breast Disease: Springer International Publishing,* 2016. – P. 145–160.
11. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines / J. Balmana [et al.] // *Ann Oncol.* – 2011. – Suppl. 6. – P. 31–34.

*Чирков Роман Николаевич (контактное лицо) – д. м. н., доцент, заведующий кафедрой онкологии и паллиативной медицины ФГБОУ ВО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России. 170100, Тверь, ул. Советская, д. 4. Тел. +7-903-694-49-42; e-mail: chirkov-roman@mail.ru.*