



<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-14-28>
УДК 575.113:577.2:616-084

Геномика и предиктивная медицина

В.С. Баранов

Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта,
199034, Российская Федерация, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3

Аннотация

Достижения в понимании структурно-функциональной организации генома человека, расшифровка первичной последовательности ДНК в его клетке открыли новые, ранее недостижимые возможности медицинской генетики в понимании причин и механизмов наследственной патологии. По мере совершенствования методов молекулярного анализа генома внедрение генетики в медицину прогрессивно нарастает. Знание генома и его функций позволяет не только уточнить диагноз, но в значительной мере предвидеть наличие у человека наследственной предрасположенности к патологии, оценить вероятность развития того или иного заболевания. Данный подход составил основу нового направления медицинской генетики, получившего название предиктивной (предсказательной) медицины (ПМ). Прогресс ПМ прежде всего отражает успехи бурного развития молекулярно-генетических методов, новые возможности изучения структуры и функций генома. Менее чем за 15 лет после расшифровки генома медицинская генетика прошла сложный путь от анализа единичных генов до исследования всего генома, от сканирования генных ассоциаций до системной генетики мультифакторных заболеваний (МФЗ), от трансляционной до точной медицины, от идеи «генетического паспорта» до геномной электронной карты здоровья. Для современной практической медицины особенно актуальны разработка генетического паспорта, развитие прогностического генетического тестирования (ГТ) и карты репродуктивного здоровья.

Ключевые слова:	предиктивная медицина, системная генетика мультифакторных заболеваний, точная медицина, генетический паспорт, электронная геномная карта здоровья, геномная карта репродуктивного здоровья, прогностическое генетическое тестирование.
Конфликт интересов:	автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
Прозрачность финансовой деятельности:	работа выполнена в рамках темы ФНИ № АААА-А19-119021290033-1.
Для цитирования:	Баранов В.С. Геномика и предиктивная медицина. <i>Сибирский журнал клинической и экспериментальной медицины</i> . 2021;36(4):14–28. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-14-28 .

Genomics and predictive medicine

Vladislav S. Baranov

D.O. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology, and Reproduction,
3, Mendeleevskaya liniya, Saint Petersburg, 199034, Russian Federation

Abstract

Progress in understanding of structural and functional human genome organization and deciphering primary DNA sequence in human cells allowed for hitherto unreachable new capabilities of medical genetics in identifying the causes and mechanisms of inherited and inborn pathology. Implementation of genetics into medicine is progressively advancing along with improvement of molecular analysis of genome. Knowledge of genome and its functions allows to provide more accurate diagnosis, predict, to a considerable extent, the presence of genetic predisposition of a person to pathology, and to assess the chances for developing one or another disease. This approach became the basis for a new area of medical genetics named predictive medicine. The progress of predictive medicine reflects success in tremendous upgrowth of molecular genetic methods and new capabilities of studying structure and functions of genome. Within less than 15 years after deciphering genome, medical genetics has travelled a long way from a single gene analysis to whole genome studies, from screening of genetic associations

Баранов Владислав Сергеевич, e-mail: vsbar40@mail.ru.

to systems genetics of multifactorial diseases, from translational to high-precision genetics, and from genetic passport idea to electronic genetic health records. The development of a genetic passport, prognostic genetic testing, and genomic chart of reproductive health is especially relevant for current practical medicine.

Keywords:	predictive medicine, systems genetics of common diseases, personal electronic genetic certificate, genomic chart of reproductive health, prognostic genetic testing.
Conflict of interest:	the author do not declare any conflict of interest.
Financial disclosure:	the work was done as a part of basic research project #AAAA-A19-119021290033-1.
For citation:	Baranov V.S. Genomics and predictive medicine. <i>The Siberian Journal of Clinical and Experimental Medicine</i> . 2021;36(4):14–28. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2021-36-4-14-28 .

Введение

История предиктивной медицины (ПМ), ее расцвет, сменившийся коротким периодом разочарования, последующее возрождение и бурное развитие, ближайшие и отдаленные перспективы кратко рассмотрены в данном обзоре.

Цель обзора: укрепить в сознании медицинских работников, студентов и сотрудников учреждений медицинского профиля необходимость углубленных знаний по медицинской генетике, обратить их внимание на важные для клинической медицины и практических врачей достижения в этом сравнительно новом направлении молекулярной медицины.

Расшифровка генома человека в 2000 г. предопределила переход медицины на молекулярный (геномный) уровень. Генетические тесты, направленные на поиск новых методов диагностики, профилактики и лечения наследственных (НБ) и частых ненаследственных болезней, получили широкое распространение. Менее чем за 10 лет идентифицировано более 1500 генов, мутации которых ответственны за тысячи НБ.

В начале 90-х гг. XX в. стремительное развитие получили молекулярно-генетические исследования по изучению многих частых мультифакторных заболеваний (МФЗ), вызванных как генетическими вариациями, так и неблагоприятными факторами внешней среды. Существенный вклад в развитие этого важного направления внесли работы известных отечественных ученых-генетиков академиков Н.П. Бочкова, Е.К. Гинтера (Москва), В.П. Пузырева (Томск), Е.И. Шварца (Санкт-Петербург), О.В. Евграфова, В.В. Носикова, Д.В. Залетаева (Москва), Э.К. Хуснутдиновой (Уфа) и др. [1–5].

Таким образом, ПМ явилась естественным итогом внедрения достижений генетики человека в медицину. Принимая во внимание уникальность генома каждого человека и реальную возможность его анализа на любой стадии онтогенеза [6], ПМ *a priori* является не только предиктивной (предсказательной), но персонализированной (индивидуальной) и превентивной (упреждающей). Отсюда очевидно ее полное название – предиктивная, превентивная, персонализированная медицина (ПППМ) или медицина 3 П [7]. Основные данные о геноме человека, мутациях, полиморфизме и НБ суммированы в монографиях [7–10].

Таким образом, ПМ – раздел геномной медицины, направленный на досимптоматическое выявление лиц с высокой предрасположенностью к наследственным и частым МФЗ с целью их профилактики, диагностики и лечения.

Introduction

The article reviews a history of predictive medicine (PM), its progress with a brief period of disappointment, its further revival, rapid development, and the nearest and long-term prospects.

The review aims at increasing awareness of medical professionals, medical students, and specialists working in medical institutions of the need for in-depth knowledge of medical genetics and at drawing their attention to the essential achievements in this relatively new area of molecular medicine.

Deciphering human genome in 2000s predetermined the transition of medicine to the molecular (genomic) level. Genetic tests aimed at a search for new methods of diagnostics, prevention, and treatment for hereditary diseases (HD) and common non-hereditary diseases became widespread. Over 1,500 genes with mutations responsible for thousands of HD have been identified for less than 10 years.

The molecular-genetic studies of many common multifactorial diseases (MFD), caused by both genetic variations and unfavorable environmental factors, gained momentum during the early 1990s. The works of recognized national genetic scientists, full members of the Russian Academy of Sciences, N.P. Bochkov, E.K. Ginter (Moscow), V.P. Puzyrev (Tomsk), E.I. Schwarz (Saint Petersburg), O.V. Evgrafov, V.V. Nosikov, D.V. Zaletaev (Moscow), E.K. Khusutdinov (Ufa), and others significantly contributed to the development of this priority research area [15].

From this perspective, PM became a natural outcome of implementing the advances of human genetics into medicine. Considering the uniqueness of every person's genome and a realistic possibility for its analysis at any stage of ontogenesis [6], PM is *a priori* not only a predictive, but also a personalized (individual) and preventive (preemptive) discipline. Obviously, this consideration clarifies the meaning of its full name: Predictive, Preventive, and Personalized Medicine (PPPM) or 3P-Medicine [7]. Key data on human genome, mutations, polymorphisms, and HDs are summarized in the monographs [710].

In this regard, PM is a field of genomic medicine focusing on the presymptomatic identification of persons with a high predisposition to HDs and common MFDs and aiming at their prevention, diagnosis, and treatment.

Методическую основу ПППМ составляет тестирование генов «предрасположенности» – мутантных генов (аллелей), совместимых с ante- и постнатальным развитием, но приводящих при неблагоприятных условиях к различным заболеваниям [7, 8]. Первые 10 лет (2000–2010 гг.) были отмечены бурным внедрением ПППМ не только в отношении болезней, но и для решения различных проблем лечения, старения и спорта. Возникли и давно самостоятельно развиваются такие направления ПМ, как фармакогеномика, нутригеномика, токсикогеномика, кардиогеномика, психогеномика, дерматогеномика, геномика старения, спортивная геномика и др. [8].

Успехи и разочарования

Исследования генома человека в течение первых лет XXI в. позволили не только идентифицировать гены большинства НБ, но и выявить некоторые редкие моногенные формы ряда частых МФЗ, таких как остеопороз, болезни Паркинсона и Альцгеймера, некоторых форм сердечно-сосудистой патологии, ряда нервно-мышечных заболеваний [1]. Кроме того, эти же исследования убедительно показали недостаточную прогностическую силу генетического тестирования (ГТ) МФЗ. Информационный и прогностический дефицит ГТ в отношении МФЗ получил название феномена «недостающей наследуемости» (missing heritability). Причины этого феномена были предметом оживленной дискуссии в 2009–2013 гг., и в настоящее время ее причины уже хорошо изучены (см. ниже) [11–14].

Концептуальную основу ПППМ, ее квинтэссенцию составляет генетический паспорт (ГП) – индивидуальная база ДНК-данных, которая отражает уникальные генетические особенности каждого человека, его предрасположенность к тем или иным наследственным и МФЗ. Отмечается, что ГП сегодня позволяет судить лишь о том, в какой мере человек относится к группе риска того или иного МФЗ, но не позволяет достоверно утверждать наличие/отсутствие данного МФЗ у конкретного человека в будущем. Важно также отметить, что ГП – отнюдь не вся первичная последовательность нуклеотидов (сиквенс) всего генома, но только тех его составляющих (фрагментов), для которых показана (доказана) причинная связь с патологией человека. Основные причины неопределенности кроются в сложности реальных межгенных и белковых взаимодействий в организме, в трудностях объективной оценки вклада эпигенетических и внешних факторов в возникновение МФЗ. Перспективы внедрения современных методов геномики в ПМ, ее будущее как предтечи точной (precision) медицины и ГП и как современного варианта электронной «Генетической карты здоровья» (Genetic Health Chart) [8] будут рассмотрены в заключительной части обзора. Специального внимания заслуживает анализ МФЗ с позиции системной генетики, то есть персонализированное изучение патогеномики МФЗ на всех уровнях реализации наследственной информации [15].

Таким образом, ПМ прошла трудный путь от тестирования единичных генов до исследования всего генома, от генных сетей и скрининга ассоциаций до полногеномного секвенирования, от ГП с вариациями единичных генов до генетической карты здоровья, составленной на основе индивидуальных омических исследований (геном, транскриптом, метаболон). За последние 20 лет ПМ не только сильно изменилась и благополучно перенесла все слож-

The basis of PPPM methodology integrates testing for the predisposing genes, which are the mutant genes (alleles) compatible with ante- and postnatal development, but causing various diseases under unfavorable conditions [7, 8]. The first decade (2000–2010) was marked by a vigorous implementation of PPPM in the contexts of not only diseases, but also solving the different problems of treatments, aging, and sport. The following areas of PM have emerged and long ago started their self-sustaining development: pharmacogenomics, nutrigenomics, toxicogenomics, cardiogenomics, psychogenomics, dermatogenomics, genomics of aging, sports genomics, etc. [8].

Achievements and disappointments

During the early 2000s, human genome studies allowed for identification of genes responsible for the most HD as well as for elucidation of rare monogenic forms of common MFDs including osteoporosis, Parkinson's disease, Alzheimer's disease, certain forms of cardiovascular pathology, and some neuromuscular disorders [1]. Besides, the same studies convincingly demonstrated insufficient prognostic strength of genetic testing (GT) for MFDs. Missing heritability phenomenon acquired its name from the prognostic and information deficits of GT in regard to MFDs. The causes of this phenomenon sparked a lively discussion in 2009–2013 and have been thoroughly studied (see below) [11–14].

A conceptual basis of PPPM and its quintessence consists in genetic passport (GP), an individual DNA database representing the unique genetic features of person and their predisposition to some genetic disorders and MFDs. It is noted that the GP today only allows to estimate the extent a person belongs to the risk group for a particular MFD, but does not allow to reliably assert the future presence or absence of this MFD in a particular person.

It is also important to note that GP is by no means the complete primary nucleotide sequence of the entire genome, but only those genomic components (fragments) for which a causal relationship with human pathology has been shown (proven). The main causes of this uncertainty are rooted in the complexity of real intergenic and protein-based interactions in the organism, in difficulties to unbiased assessment of contribution of epigenetic and exogenous factors to the occurrence of MFDs. Prospects of implementing the advanced genomics techniques in PM and its future as an ancestor for precision medicine, GT, and current version of electronic genetic health chart [8] are discussed in the last section of the review. Special attention is given to the analysis of MFDs from the perspective of systems genetics i.e. the personalized study of MFD pathogenomics at all levels of unfolding hereditary information [15].

Therefore, PM has come a long way from a single gene testing to whole genome studies, from gene networks and association screening to whole genome sequencing, and from GP with single gene variations to genetic health chart based on individual omics studies (genome, transcriptome, and metabolome). Over the past 20 years, PM has not only significantly evolved and successfully endured all the difficulties of establishing and implementing new

ности становления и внедрения новых технологий, но по мере прогресса ГТ стала важным источником оперативной информации для клинической и профилактической медицины.

История возникновения и развития ПМ находится в прямой зависимости от прогресса в развитии направлений наук о человеке. ПМ сегодня – признанная методология современной науки о геномной медицине. Очевидный параллелизм хронологии развития геномики и прогресс ПМ представлены в таблице 1.

technologies, but, along with the progress in GT, it also became an important source of operational information for clinical and preventive medicine.

The history of the emergence and development of PM has much to do with the progress in the development of human research areas. Current PM is the recognized methodology for the modern science of genomic medicine. The clear parallelism between the chronology of advances in genomics and PM is presented in Table 1.

Таблица 1. Прогресс молекулярных технологий и эволюция геномной медицины [8]

Table 1. Advancements of molecular technologies and genomic medicine evolution [8]

Хронология геномики человека Chronology of human genomics	Эволюция медицинской генетики Evolution of medical genetics
1990–2003 — Проект «Геном человека» и идентификация генов моногенных болезней 1990–2003 — Human Genome Project and identification of genes involved in monogenic diseases	Генетическая медицина — Моногенные болезни Genetic medicine — Monogenic diseases
2002–2006 — Проекта «Гаплоидный геном» (НарМaр) 2002–2006 — Human Genome Project (НарМaр)	Геномная медицина — Мультифакторные болезни Genomic medicine — Multifactorial diseases
2002–2017 — Полногеномный анализ ассоциаций (GWAS) 2002–2017 — Genome-wide association studies (GWAS)	Молекулярная медицина — ДНК-диагностика Molecular medicine — DNA diagnostics
2009–2010 — Коммерциализация генетического тестирования и «исчезающая наследуемость» 2009–2010 — Commercialization of genetic testing and vanishing heritability	Предиктивная медицина — Индивидуальные базы ДНК-данных Predictive medicine — Individual DNA databases
2011 — настоящее время — Системная биология и генетика, онтология МФЗ 2011 – present — Systems biology and genetics and multifactorial disease ontology	Персонализированная медицина — Геномные профили МФЗ Personalized medicine — Genomic profiles of multifactorial diseases
2005 – настоящее время — Секвенирование нового поколения (NGS). 2005 – present — New-generation sequencing (NGS).	Трансляционная медицина — Биомаркеры МФЗ Translational medicine — Multifactorial disease biomarkers
Программы сегментирования геномов: 2008–2021 — «1000 геномов» 2021–2018 — «Геномы англичан» —100 000 2015–2021 — «Российские геномы» —2 500 2016 – настоящее время — Мировые геномные проекты — более 1 000 000	Точная (доказательная) медицина — Электронная генетическая карта High-precision (evidence-based) medicine — Electronic genetic chart
Программы для секвенирования генома: 2008–2021 — The 1000 Genomes Project 2021–2018 — The 100,000 Genomes Project — England 2015–2021 — The 2,500 Genomes Project — Russia 2016 – present — World Genomes Projects — over 1,000,000	

Уместно напомнить, что понятия ПМ и ГП родились на Стрелке Васильевского Острова в Санкт-Петербурге еще в 2000 г. [7]. Их внедрение в генетику происходит прогрессивно и постоянно [16]. Благодаря молекулярным методам возникла генетическая медицина (генные/моногенные болезни), а внедрение геномных технологий (GWAS, NGS), методов биоинформатики и омического анализа определило смещение научных интересов в сторону мультифакторной патологии. Началась эра геномной медицины и ее производных: молекулярной, предиктивной, трансляционной, персонализированной и точной медицины. Информация о генах-кандидатах, а также о вариантах, ассоциированных с МФЗ, можно почерпнуть в различных базах и международных каталогах НБ: OMIM (<http://www.omim.org>).

Несмотря на генетическую идентичность, совпадение в парах близнецов за малым исключением (форма ушей,

It is worthy to note that the concepts of PM and GP came into existence on the Spit of Vasilievsky Island in Saint Petersburg back in 2000s [7]. Their introduction to genetics has been occurring progressively and continuously [16]. Genetic medicine focusing on genetic/monogenic diseases emerged due to the development of molecular methods, whereas implementation of genomic technologies such as genome-wide association studies (GWAS), new-generation sequencing (NGS), bioinformatics methods, and omics analysis resulted in the shift of research interests towards multifactorial pathology. The era of genomic medicine and its derivatives including molecular, predictive, translational, personalized, and precision medicine began. Information on candidate genes and variants associated with MFDs may be obtained from the various databases and international catalogues: OMIM (<http://www.omim.org>).

цвет глаз, кожи, волос) находится в пределах 70–80%, а для типичных, наиболее частых МФЗ (диабет, атеросклероз, гипертония) – 40–45%. С большой вероятностью это означает, что при тестировании даже всех известных генетических факторов (аллелей) предрасположенности окончательная оценка наследственного риска МФЗ не достигнет 100% и не может превысить частоту совпадения фенотипических признаков у однояйцовых близнецов. Следовательно, сложные взаимодействия генотипа и фенотипа в процессах онтогенеза являются основной причиной трудностей интерпретации результатов ГТ МФЗ. По мнению известного американского генетика Э. Ландера, ситуацию с разгадкой результатов ГТ МФЗ можно уподобить gordиеву узлу, который можно развязать, только разрубив его, а в случае ПМ – исследовать методом NGS геномы большого числа пациентов с точно установленным диагнозом и с подробными результатами лабораторных и клинических исследований [17]. Для хранения больших массивов данных создаются крупные коллекции биологических образцов, так называемых биобанков. Считается, что широкое внедрение метода NGS позволит идентифицировать новые гены-кандидаты и патогенетически важные мутации МФЗ, провести качественный и количественный анализ таких нарушений, как вариации числа копий (copy number variations – CNV). В США был создан Центральный институт по исследованию пациентов (Patient Centered Outcomes Research Institute – PCORI), цель которого совместить медицинские карты больных с результатами их лабораторных анализов, с данными их персональных геномов для улучшения качества диагностики, профилактики и лечения частых заболеваний. В 2015 г. при участии и с благословения президента США Б. Обамы в США была запущена программа «Точная медицина» (Precision Medicine). По мнению Фр. Коллинза, «результаты исследования на такой большой группе позволяют получить доказательства реальности концепции точной медицины».

Идеологическим продолжением проекта «Точная медицина» является американский проект «All of Us» (<https://allofus.nih.gov/news-events>) или «Сделай свою медицину сам» («Self-made Medicine»), направленные на решение задач персонализированной медицины. Их цель – поиск и совершенствование путей интерпретации геномных и медицинских данных. В проекте участвуют крупнейшие американские университеты: Медицинский Бэйлор колледж, Университет Джонса Хопкинса, Техасский Университет, Вашингтонский Университет и Кембриджский Университет. Проекты включают полные данные о здоровье добровольцев, у которых тестируются 59 генов тяжелых НБ.

В 2015 г. в странах Европейского Союза было создано Европейское общество предиктивной, превентивной и персонализированной медицины (ЕОПППМ), которое опубликовало программу «Персонализированная медицина для европейцев: на пути к более точной медицине с целью диагностики, лечения и предотвращения болезней – Интегративная Персонализированная Медицина», 2015.

Внедрение новых технологий (GWAS) идентификации и тестирования генов-кандидатов, ассоциированных с МФЗ, не привело к повышению эффективности предиктивного тестирования [18]. Увеличение числа генов, ассоциированных с МФЗ, стимулировало создание сложных наборов генов или SNP-панелей, которые применяются для ГТ наследственной предрасположенности. Некото-

Despite the genetic identity, the phenotypic concordance with few exceptions (shape of ears and eye, skin, and hair color) in twin pairs is within 70–80% and within 40–45% for typical most common MFDs (diabetes, atherosclerosis, and hypertension). With a high probability, this means that the final estimation of familial risk for MFDs will not reach 100% even while testing all known genetic predisposing factors (alleles) and cannot exceed the frequency of concordance of phenotypic traits in identical twins. Therefore, the complex genotype-and phenotype interactions in the processes of ontogenesis are the main reason for the difficulties in interpreting the GT results on MFDs. According to the well-known American geneticist E. Lander, solving the results of GT for MFD may be likened to the Gordian knot, which could be loosed only by cutting it, and, in case of PM, by studying large number of genomes by NGS method with accurately established diagnosis and detailed results of laboratory and clinical tests [17]. Large collections of biological samples known as biobanks are being created to store large amounts of data. It is believed that implementation of NGS method will allow to identify new candidate genes and pathogenetically significant mutations in MFDs and perform qualitative and quantitative analyses of abnormalities such as copy number variations (CNV). The Patient Centered Outcomes Research Institute (PCORI) in the U.S.A. has been created to match patient medical charts containing the results of patient laboratory tests with their personal genome data to improve the quality of diagnosis, prevention, and treatment of common diseases. In 2015, the Precision Medicine Program has been launched with the participation and official blessing of the U.S. President B. Obama. According to Francis Collins, study results obtained on such a large group would allow to obtain the proof of concept of precision medicine.

The U.S. projects “All of Us” (<https://allofus.nih.gov/news-events>) or “Self-Made Medicine” are the ideological continuation of Precision Medicine Project. They aim at solving the tasks of personalized medicine. Their goal consists in a search for and improvement of interpretation of genomic and medical data. The greatest American universities are involved in the project including Baylor College of Medicine, Johns Hopkins University, University of Texas, Washington University, and University of Cambridge. The projects comprise complete data on health of volunteers undergoing testing for 59 genes involved in severe HD.

The European Association for Predictive, Preventive and Personalized Medicine was established in the countries of European Union in 2015. The society published the program “Personalized Medicine for the European citizen - towards more precise medicine for the diagnosis, treatment and prevention of disease” (2015).

Implementation of new technologies (GWAS) for identification of candidate genes associated with MFDs has not resulted in an increase in the effectiveness of predictive testing [18]. An increase in the number of genes associated with MFDs stimulated the development of complex sets of genes or SNP-panels used for GT of genetic predisposition. Some panels are currently used for testing on demand by the DNA sequencing method, but

рые панели уже используются в настоящее время при тестировании «по запросу» методом ДНК-секвенирования, однако их прогностическая ценность не велика (см. ниже). Подсчет генетического риска на основе SNP не достаточен для предсказания сложных МФЗ, т. е. не покрывает полностью недостающую наследуемость. Считается поэтому, что поиск причинных генов МФЗ методом GWAS следует дополнять экзомным и даже полногеномным секвенированием с целью идентификации редких SNP [19, 20].

Правильность прогноза некоторых заболеваний при таком ГТ возросла до 20% (рак простаты) и даже 80% (болезнь Крона). Успех объясняется созданием сложных панелей высокой плотности, позволяющих одновременно тестировать несколько сотен генов предрасположенности или целевых фрагментов ДНК, включающих кластеры таких генов. Исследование этих панелей с целью поиска мутаций и неблагоприятных полиморфных сайтов продолжается.

Тестирование панелей генов предрасположенности к МФЗ применяется в некоторых отечественных лабораториях и коммерческих фирмах. Существенные изменения претерпели панели генов для тестирования генов системы детоксикации, сердечно-сосудистой патологии, остеопороза, сахарного диабета и др. (табл. 2).

its prognostic value is not high (see below). The SNP-based genetic risk calculation is insufficient for prediction of complex MFDs, i.e. it does not completely cover the missing heritability. Therefore, it is believed that a search for causal genes of MFDs by the GWAS method should be complimented by exome sequencing and even whole genome sequencing aimed at identification of rare SNPs [19, 20].

The accuracy of prognosis in some diseases increased to 20% (prostate cancer) and even 80% (Crohn's disease) while using such GT. The success is explained by the creation of sophisticated high-density panels allowing for simultaneous testing of several hundred predisposition genes or target DNA fragments containing clusters of such genes. The study of predisposition gene panels aimed at search for mutations and disadvantageous polymorphic sites is ongoing.

Testing of panels for MFD predisposition genes is used in some national laboratories and commercial companies. The gene panels for testing genes related to the detoxification system, cardiovascular pathology, osteoporosis, diabetes mellitus, etc. underwent significant modifications (табл. 2).

Таблица 2. Генетические платформы для предиктивного тестирования частых мультифакторных заболеваний

Table 2. Genetic platforms for predictive testing of common multifactorial diseases

Генетические платформы для предиктивного тестирования частых мультифакторных заболеваний Genetic arrays for predictive testing of common multifactorial diseases		
GeneSCKits	Systemas	Genomicos
Биобанки генов Gene Biobanks	Полногеномное секвенирование Whole-Genome Sequencing	Биоинформатический анализ / Интерпретация Bioinformatic Analysis & Interpretation
Онко- Onco-	111 генов 111 genes	Наследственные опухоли Hereditary cancers
Нейродегенерации Neurodegenerations	326 генов 326 genes	Нервов, мышц, дисплазии, атаксии Nerve & muscle degeneration disorders, dysplasias, ataxias
Остео- Osteo-	241 ген 241 genes	Остеодисплазии, коллагенозы Osteodysplasia, connective tissue diseases
Кардио- Cardio-	238 генов 238 genes	Каналопатии, коронарная болезнь, кардиомиопатии, патология аорты, синдром внезапной смерти Channelopathies, coronary heart disease, cardiomyopathy, pathology of aorta, sudden death syndrome
Митохондрии Mitochondria	207 генов 207 genes	Митохондриальные болезни Mitochondrial disorders
Эпилепсия Epilepsy	200 генов 200 genes	Энцефалопатии, неонатальные и детские контрактуры Encephalopathies, neonatal & baby seizures
Дислипидемия Dyslipidemia	24 гена 24 genes	Атеросклероз, коронарная болезнь сердца Atherosclerosis, coronary heart disease

ПМ и патогеномика МФЗ

Увеличение числа генов-кандидатов оказалось малоуспешным для повышения эффективности ГТ наследственной предрасположенности к МФЗ. Более перспективным является сравнительный анализ функциональной активности причинных генов в норме и при патологии на разных уровнях (геном, протеом, метаболом), который позволяет понять динамику патологического процесса – его патогеномику (ландшафт) МФЗ [13, 22]. Каждая технология в отдельности не может описать весь патологический процесс.

PM and pathogenomics of MFDs

An increase in the number of candidate genes was found to be of little success in improving GT for inherited predisposition to MFDs. A comparative analysis of functional activities of causal genes at different levels (genome, proteome, and metabolome) allows for understanding the pathological process dynamics, i.e. MFD pathogenomics (landscape) is more promising [13, 22]. Each technology on its own cannot describe the entire pathological process.

Имеется много методов интегративного анализа результатов омиксных исследований (Network analysis) с помощью сетей белок-белковых взаимодействий, регуляторных и коэкспрессирующихся сетей, которые сужают ареал поисков и позволяют выйти на реальные гены болезней и белковые биомаркеры МФЗ [19, 22]. Для этого проводят полногеномное исследование экспрессии причинных генов, найденных с помощью SNP анализа. Интеграцию данных белкового анализа, секвенирования всего генома и SNP (GWAS) анализа используют для диабета типа 2, болезней сердца, аутизма. Интегративный подход с позиции системной генетики позволяет понять генетическую архитектуру МФЗ и становится доминирующим в современной ПМ. На современном этапе интегративная медицина обретает все необходимые качества точной медицины [23].

Согласно программе ЕОППМ, дорожная карта ПМ в качестве своего основного компонента включает массовые секвенирования геномов с целью выяснения их популяционных, этнических, социальных и даже межклеточных особенностей. Посредством интегративного анализа экспрессии генов, белок-белковых взаимодействий формируются индивидуальные омиксные профили, которые проходят клиническую апробацию – сопоставляются с результатами клинических и лабораторных анализов того же пациента. Наличие этих данных позволяет создать интегрированные генные сети пораженных органов и систем пациента и работать с ним в виртуальном мире. Следовательно, сами пациенты являются не только источником информации, но и пользователями данных ПППМ. Акцент «дорожной карты» на предпочтение работы не с самим пациентом, а с его «виртуальными моделями» заслуживает дальнейшего обсуждения, равно как и сам термин «точная медицина». Более адекватным представляется название «индивидуальная медицина».

Анализ итогов GWAS скрининга позволил прийти к заключению, что МФЗ не являются результатом сочетания неблагоприятных аллельных вариантов многих генов. Сами по себе частые полиморфизмы генов-кандидатов МФЗ оказались недостаточными для объяснения возникновения МФЗ. Так, была опровергнута гипотеза «common diseases – common genes», предложенная для объяснения феномена исчезающей наследуемости. Предпринимались попытки объяснить развитие МФЗ наличием редких доминантных аллелей, встречающихся в геноме с частотой менее 0,5% и потому не улавливаемых методом GWAS. Так появилась гипотеза «редких» аллелей как причинных факторов МФЗ (rare variants – common diseases hypothesis) [24]. Однако для ее проверки необходим сравнительный анализ результатов секвенирования тысяч геномов здоровых и больных людей, и такие исследования уже проводятся в Великобритании, а также в странах Европы и Америки. Вместе с тем теоретические расчеты убеждают в неправомочности гипотезы редких аллелей в этиологии частых МФЗ [25, 26]. Согласно гипотезе S. Hussain, причиной МФЗ является биаллельная инактивация одного из причинных генов соответствующего МФЗ. Постулируется, что первая мутация (рецессивный аллель) наследуется от одного из родителей, тогда как второй (слабый аллель) имеет соматическое происхождение и возникает еще в эмбриогенезе или вскоре после рождения. Важную роль в инактивации второго аллеля могут играть эпигенетические нарушения, в частности мутации, вызванные дезаминированием метил-цитози-

There are many methods for integrative analysis of omics study results (Network Analysis) using the protein-protein interaction networks, regulatory networks, and gene co-expression networks, which narrow the search area and allow to identify causal genes of diseases and protein biomarkers of MFDs [19, 22]. Whole genome studies of the expression of causal genes identified based on SNP analysis are performed for this purpose. The integration of data from protein analysis, whole genome sequencing, and SNP analysis (GWAS) are used for type 2 diabetes mellitus, cardiac diseases, and autism. Integrative approach from the perspective of systems genetics allows to understand genetic architectonics of MFDs and becomes predominant in current PM. At the modern stage, integrative medicine acquires all necessary qualities of precision medicine [23].

According to EAOPM program, PM roadmap includes mass sequencing of genomes as an essential element aimed at elucidation of their population, ethnic, social, and even tissue-specific features. Integrative analysis of gene expression and protein-protein interactions allow to form individual omics profiles, which undergo clinical approbation, i.e. are compared with the results of clinical and laboratory tests in the same patient. The availability of these data allows to create the integrated gene networks of damaged organ systems in a patient and work with them in virtual reality. Therefore, patients themselves are both information source and users of PPM data. Roadmap focus on the preferred work with the virtual models of patients rather than with the patients themselves deserves a further discussion along with the term “precision medicine”. “Personalized medicine” is a more adequate term.

The analysis of GWAS screening outcomes allowed to conclude that MFDs are not the result of a superposition of disadvantageous allelic variants of many genes. The common polymorphisms of candidate MFD genes on their own are insufficient to explain the onset of MFDs. Indeed, the hypothesis “common diseases – common genes”, proposed to explain missing heritability phenomenon, was rejected. The attempts were made to explain the development of MFDs through the presence of rare dominant alleles present in the genome with a frequency less than 0.5%, which, therefore, could not be detected by GWAS. It led to establishing the hypothesis of rare alleles as the causal factors for MFDs (rare variants – common diseases hypothesis) [24]. However, testing this hypothesis requires a comparative analysis of results from sequencing thousands of genomes from healthy and diseased persons, and such studies are currently ongoing in the United Kingdom and countries of Europe and America. At the same time, theoretical considerations suggest inappropriateness of rare variant hypothesis in regard to the etiology of common MFDs [25, 26]. According to the hypothesis of S. Hussain, a cause of MFD is a biallelic inactivation of one of causal genes related to MFD. It is postulated that the first mutation (recessive allele) is inherited from one of parents, whereas the other (weak allele) has a somatic origin and emerges in embryogenesis or soon after the birth. Epigenetic abnormalities, in particular, mutations caused by methyl-cytosine deamination to thymidine in CpG islands of the structural genes, may play

на в тимидин в CpG-островках структурных генов. Итак, доминантные мутации структурных генов, сочетания неблагоприятных аллелей нескольких генов одного метаболического пути, а также гомозиготные мутации многочисленных рецессивных генов могут быть причиной разнообразия и высокой популяционной частоты различных МФЗ [26]. Исследование любого количественного признака, равно как и патогенеза МФЗ, невозможно без анализа функции генома, то есть выяснения всех этапов реализации генетической информации на разных уровнях организации живой материи: молекулярном (ДНК, РНК), биохимическом (белки, функциональные белковые модули, метаболические пути), клеточном, межклеточном и др. [27].

Таким образом, для углубленного понимания МФЗ необходим переход от анализа отдельных составляющих патологического процесса (геном, транскриптом, метаболом и т. д.) к их обобщению [22].

Необходимость перехода естественных наук от анализа к синтезу, от «редукционизма к холизму» была обоснована еще в 1968 г. Л. Бераланффи, который предложил и математически обосновал «теорию систем», положенную в основу «системной биологии» – междисциплинарной науки, направленной на изучение и моделирование сложных взаимосвязей в биологических системах с позиции целого (холизм/редукционизм) [28–30]. Одним из ее направлений является системная генетика, которая призвана изучать процессы реализации генетической информации, взаимосвязь генетических компонентов метаболических путей и функциональных модулей в развитии фенотипических признаков [22, 30]. Особенно перспективным на данном этапе представляется поиск взаимосвязей между экспрессией причинных генов и клиническими симптомами МФЗ. Уточнение структуры генных сетей, их экспрессии, свойств и взаимодействия продуктов причинных генов, состояние соответствующих метаболических путей лежат в основе молекулярной медицины.

ПМ и системная генетика МФЗ

Важным итогом исследований по ПМ является интеграция полученных результатов, их совмещение с клиническими данными, создание на этой основе биоинформационной модели заболевания, идентификация ключевых пусковых механизмов, (молекулярных драйверов), использование которых важно для профилактики и целенаправленного (таргетного) лечения МФЗ [25]. Широкое внедрение подходов и методов системной генетики знаменует начало нового этапа ПМ – трансляционной (таргетной) медицины.

Новый подъем интереса к ПМ был обусловлен стремительным ростом эффективности полногеномного секвенирования, внедрением секвенирования следующего поколения (Next Generation Sequencing). Применение NGS позволило в сравнительно короткий срок провести секвенирование геномов 1500 жителей Европы, активно секвенировать миллионы геномов жителей Великобритании, Северной Америки, Китая [22]. Предполагается, что NGS позволит решить ряд основных проблем ПМ, в частности идентифицировать новые гены-кандидаты МФЗ и обнаружить новые патогенетически важные мутации: провести качественный и количественный анализ вариаций числа копий (CNV), оценить их вклад в патогенез МФЗ, индивидуальную генетическую специфичность МФЗ, создать новую генетическую классификацию болезней.

an essential role. Dominant mutations of structural genes, combinations of unfavorable alleles of several genes in one metabolic pathway, and homozygous mutations of multiple recessive genes may be the cause of diversity and high population frequency of various MFDs [26]. The study of any qualitative variable and likewise MFD pathogenesis is impossible without the functional genome analysis, i.e. elucidation of all stages of genetic information unfolding at different levels of live matter organization: molecular (DNA, RNA), biochemical (proteins, functional protein modules), cellular, intercellular, etc. [27].

Therefore, an in-depth understanding of MFDs requires a transition from the analysis of individual elements of pathological process such as genome, transcriptome, metabolome, etc. to their integration [22].

The need for natural science transition from analysis to synthesis and from reductionism to holism was justified in 1968 by Karl Ludwig von Bertalanffy who proposed and provided mathematical foundation for general systems theory that became a foundation of systems biology, an interdisciplinary scientific discipline aimed at study and modeling of complex interrelationships in biological systems from the perspective of the whole (holism/reductionism) [28–30]. One of its areas is systems genetics aimed at studying the processes of genetic information unfolding and the relationships between genetic components of metabolic pathways and functional modules in the development of phenotypic traits [22, 30]. A search for relationships between causal gene expression and clinical symptoms of MFDs seems especially promising at the current stage. Refinement of the structure of genetic networks, their expression, properties, causal gene product interactions, and states of the corresponding metabolic pathways underlie molecular medicine.

PM and systems genetics of MFDs

The PM studies essentially result in an integration of obtained data, their alignment with clinical data, creation of bioinformatics model of disease, and identification of key trigger mechanisms (molecular drivers), whose use is essential for prevention and target treatment of MFDs [25]. Wide implementation of systems genetics approaches and methods signifies the beginning of new stage of PM: translational (target) medicine.

New surge of interest in PM was caused by rapidly growing effectiveness of whole genome sequencing and implementation of NGS. Within a short period of time, the use of NGS allowed to perform genome sequencing of 1,500 residents of Europe and vigorously sequence millions of genomes of people living in the United Kingdom, North America, and China [22]. It is proposed that NGS will allow to solve the essential problems in PM, in particular, identify the new candidate genes for MFDs and detect new pathogenetically significant mutations: to perform qualitative and quantitative analysis of copy number variations (CNV), assess their contribution to MFD pathogenesis and individual genetic specificity of MFDs, and create new genetic classification of diseases.

It is proposed to combine the results of wide-spread whole genome sequencing with analysis of causal gene expression in relationships with individual clinical data and

Предполагается совместить результаты массового полногеномного секвенирования с экспрессией причинных генов в сочетании с индивидуальными клиническими данными и результатами лабораторных исследований. Достижение этой глобальной цели, столь важной для человечества, предполагает следующие этапы:

- создание репрезентативных биобанков ДНК и образцов тканей больных с различными МФЗ;
- идентификация генов-кандидатов, определение генетического профиля МФЗ (метод GWAS, экзомное и геномное секвенирование);
- сравнительный анализ эпигенетической регуляции генов-кандидатов (метилование, спектры регуляторных miRNAs, экспрессионные профили генов-кандидатов в норме и при патологии);
- разработка компьютерных программ и биоинформационных моделей;
- определение главных метаболических путей, которые нарушаются при разных МФЗ;
- поиск и идентификация биомаркеров МФЗ, пригодных для ранней диагностики, лечения и объективной оценки индивидуального риска МФЗ.

В течение ближайших 5 лет будут получены доказательства основных стратегических принципов PPPM, через 10 лет начнется ее практическое внедрение, через 20 лет она полностью войдет в клиническую практику и, возможно, выйдет на уровень персонализированной телемедицины.

В 2013 г. в США был создан НИИ по генетическому контролю здоровья пациентов (Patient Centered Outcomes Research Institute – PCORI), целью которого является совмещение медицинских карт конкретных больных с результатами их лабораторных анализов и с данными их персональных геномов для улучшения качества диагностики, профилактики и лечения частых заболеваний. В настоящее время NGS является наиболее важным методом диагностики редких заболеваний, но его вклад в ПМ мультифакторной патологии однозначный.

Реальный подход к преодолению этой трудности открывает системная генетика. Анализ экспрессионных и эпигенетических профилей причинных генов, функциональных модулей, эффектов эпистаза, ген-генных и белок-белковых взаимодействий в соответствии с правилами системной генетики существенно расширяет возможности диагностики МФЗ [19]. Омиксные технологии и основанный на них интегративный подход дают возможность заглянуть в глубинные молекулярные механизмы патогеномики МФЗ, идентифицировать главные метаболические пути, нарушение которых является причиной болезни, предложить персонализированное лечение. Результаты геномного, транскриптомного и протеомного анализов должны составлять основу электронной карты здоровья человека, его ГП и семейной карты репродуктивного здоровья в недалеком будущем [31, 32].

В настоящее время Генетическая карта репродуктивного здоровья (ГКРЗ) [8] все чаще рассматривается как набор генетических и других лабораторных тестов, направленных на выяснение особенностей и прогнозирование репродуктивного риска в семье. Она включает не только кариотипирование супругов, но и их тестирование на скрытое носительство более 1000 аутосомно-рецессивных заболеваний, включая семейные формы гиперхолестеринемии, наследственные раки, кардиомиопатии и др. Особое значение для прогноза репродуктивной

results of laboratory tests. An achievement of this global goal, which is so important for humanity, implies the following milestones:

- Creation of representative DNA biobanks and tissue samples from patients with various MFDs
- Identification of candidate genes and determination of MFD genetic profiles (GWAS, exome and genome sequencing)
- Comparative analysis of epigenetic regulation of candidate genes (methylation, spectrums of regulatory miRNA, and expression profiles of candidate genes in health and disease)
- Development of computer software and bioinformatics models
- Determination of main metabolic pathways disrupted in various MFDs
- Search and identification of MFD biomarkers suitable for early diagnosis, treatment, and unbiased assessment of individual MFD risk

The proofs of main strategic PPPM principles will be acquired during the following five years, and, in ten years, PPPM will be included in clinical practice, and, possibly, it will achieve the level of personalized medicine.

Patient Centered Outcomes Research Institute (PCORI) has been established in the U.S. in 2013 aimed at aligning the medical charts of patients with the results of their laboratory tests and personal genome data to improve quality of diagnosis, prevention, and treatment of common diseases. NGS is currently the most important diagnostic method in rare diseases, but its contribution to PM of multifactorial pathology is certain.

Systems genetics opens the true way to overcoming this challenge. The analysis of expression and epigenetic profiles of causal genes, functional modules, epistasis effects, and gene-gene and protein-protein interactions according to the rules of systems genetics significantly expands capabilities of MFD diagnostics [19]. Omics technologies and omics-based integrative approach allow to get in-depth insights into the molecular mechanisms of MFD pathogenomics, identify the main metabolic pathways causing disease if disrupted, and offer personalized treatment. The results of genomic, transcriptomic, and proteomic analysis may provide the basis for electronic records of human health, GP, and family charts of reproductive health in the near future [31, 32].

Currently available genetic chart of reproductive health (GCRH) [8] is increasingly often considered an array of genetic and other laboratory tests aimed at detection of traits and prediction of reproductive risk in the family. It comprises not only karyotyping of spouses, but also testing for latent carriership of over 1,000 autosomal recessive diseases including familial forms of hypercholesterolemia, hereditary cancers, cardiomyopathies, etc. Testing for the genetic markers of recurrent pregnancy loss, infertility, fetoplacental insufficiency, and thrombophilia are especially significant for the prognosis of reproductive function. To preserve reproductive health in the presence of appropriate clinical indications, GT for hereditary causes of male and female infertility deserves a special attention.

A current variant of familial GCRH comprises the results of medical genetic testing, reproductive functional

функции имеет тестирование генетических маркеров невынашивания беременности, бесплодия, фетоплацентарной недостаточности, тромбофилии. Для сохранения репродуктивного здоровья при наличии соответствующих клинических показаний специального внимания заслуживает ГТ наследственных причин мужского и женского бесплодия.

state, and the factors of male and female infertility (Fig. 1) [6, 21]. Other relevant goals on the way to advanced GP include the need for creation of up-to-date biobanks of DNA samples of blood and tissues from patients with various MFDs [20, 26] and development and implementation of artificial intelligence, which will help to significantly deepen the deciphering of DNA sequencing results [18].

Прекоцепционный скрининг Preconception screening	Карта репродуктивного здоровья семьи Family reproductive health chart	Карта общего здоровья семьи Genetic family chart
Медико-генетическое консультирование супружеской пары Medical genetic consulting of a couple		
Кариотип Karyotype	Кариотип Karyotype	Кариотип Karyotype
Скрининг гетерозиготного носительства мажорных мутаций частых наследственных заболеваний (ПЦР, микрочипы, секвенирование и т.п.): Screening for major mutations carriers and pathologic variants of common genetic disorders (PCR, CGH, NGS, etc.): Муковисцидоз Cystic fibrosis Миодистрофия Дюшена Duchenne muscular dystrophy Гемофилия А Hemophilia A Фенолкетонурия Phenylketonuria Адено-генитальный синдром Спинальная мышечная атрофия Spinal muscular atrophy	Анализ геномных перестроек методом arrayCGH Analysis of genomic rearrangements by arrayCGH method Исследование на носительство более 1000 наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний с помощью NGS секвенирования Study of carriership of over 1,000 hereditary autosome recessive disorders by NGS sequencing Поиск «вторичных» находок, согласно рекомендациям ACGVG (наследственные раки, кардиомиопатии, семейные формы гиперхолестеринемии и др.) Search for secondary findings according to ACMG recommendations (inherited cancers, cardiomyopathies, familial forms of hypercholesterolemia, etc.)	Исследование на носительство более 1000 наследственных аутосомно-рецессивных заболеваний с помощью NGS секвенирования Study of carriership of over 1,000 hereditary autosome recessive disorders by NGS sequencing Маркеры невынашивания беременности Miscarriage markers Маркеры бесплодия Infertility markers Тромбофилия Thrombophilia Маркеры фетоплацентарной недостаточности Fetoplacental insufficiency markers
	HLA-типирование HLA-typing	
	Женское здоровье: Female health: Преждевременная недостаточность яичников, гипергонадотропная недостаточность яичников, преждевременная менопауза (FMR1) Premature ovarian insufficiency, hypergonadotropic ovarian insufficiency, premature menopause (FMR1) Неудачные попытки (тромбофилия) In vitro fertilization failures, thrombophilia Поиск синдромальных причин или мутаций в других генах Search for syndromic causes or mutations in other genes	
	Мужское здоровье: Non-obstructive azoospermia, oligozoospermia of moderate to severe degree (AZF) Обструктивная азооспермия, врожденная двусторонняя аплазия семявыносящих протоков или тяжелая олигозооспермия, аплазия семявыносящих протоков (CFTR) Obstructive azoospermia, congenital bilateral absence of the vas deferens (CFTR)	Биомаркеры (микробиом кишечника), метаболический спектр Biomarkers (intestinal microbiome), metabolic spectrum
Базы данных (геном, транскриптом, протеом, метаболом) Data bases (genome, transcriptome, proteome, metabolome)		

Рис. 1. Вариант генетической карты репродуктивного здоровья семьи [6]
Fig. 1. Tentative genetic chart of family reproductive health [6]

Современный вариант ГКРЗ семьи включает результаты медико-генетического тестирования, состояния репродуктивной функции, факторов мужского и женского бесплодия (рис. 1) [6, 21]. В качестве других актуальных задач на пути к современному ГП рассматривается необходимость создания современных биобанков образцов ДНК крови и тканей пациентов с разными МФЗ [20, 26], разработка и внедрение искусственного интеллекта, который поможет существенно углубить расшифровку результатов ДНК секвенирования [18].

Gene panels for selective screening of newborns, spouses, and adults under 25 years are currently under development. Standardization of screening procedure and known gene variant testing is warranted [6].

PM nowadays

Pathogenomics of common obstetric pathology (endometriosis and uterine myoma)

An approach to MFDs from the standpoint of PM has allowed to significantly advance understanding the

Сегодня разрабатываются и начинают использоваться панели генов для селективного скрининга новорожденных, супругов и взрослых до 25 лет. Отмечается необходимость стандартизации процедуры скрининга, тестирование известных вариантов генов [6].

ПМ сегодня

Патогеномика частой акушерской патологии (эндометриоз и миома матки)

Подход к МФЗ с позиции ПМ позволил существенно продвинуться вперед в понимании патогеномики типичных МФЗ, таких как эндометриоз (ЭМ) и миома матки (ММ), в частности уточнить пути профилактики, улучшить диагностику и повысить эффективность персонализированного лечения, начать разработку методов генной терапии.

Проведенные исследования убедительно показали, что именно интегративный подход является наиболее продуктивным и единственным для объективного понимания патогеномики заболевания. Вопрос о том, в какой мере идентифицированные «причинные» гены и продукты их экспрессии могут рассматриваться как биомаркеры, требует дополнительной проверки. Однако уже сейчас с полным основанием можно сделать вывод, что оба заболевания (ЭМ и ММ) являются сборными понятиями, так как представляют собой наборы клинически сходных, но патогенетически разных заболеваний, каждое из которых имеет свой эпигеном, которому соответствуют свои клинические формы. Именно внутри таких субъединиц наиболее вероятны находки специфических биомаркеров ЭМ и ММ [33].

Непременным условием успешности такого поиска является наличие репрезентативных групп соответствующих больных с точным диагнозом. Отсюда логичным и своевременным является организация ДНК-биомаркеров больных ЭМ, секвенирование их геномов, дополненное биоинформатическим анализом. ЭМ – комплексное системное заболевание эндометрия, имеющее свою собственную генетическую программу развития (ГПРЭ), которая регулирует и направляет основные генетические и эпигенетические процессы в клетках эндометрия. Предложена гипотеза, согласно которой ГПРЭ включает, по крайней мере, три критических периода (КП), во время которых происходит репрограммирование генома клеток эндометрия. КП-1 соответствует закладке женской репродуктивной системы, КП-2 – трансформации эпителиальных клеток эндометрия и брюшины в мезенхимальные стволовые клетки, КП-3 – становлению и развитию эндометриоидных гетеротопий (ЭГТ) [34]. Интегративный подход к изучению патогеномики наружного генитального эндометриоза (НГЭ) позволил получить новые данные о генетических и эпигенетических факторах, лежащих в основе возникновения и развития заболевания. Установлено, что ЭМ – не самостоятельная нозология, а скорее, набор («букет») сходных или фенотипически близких клинических форм, вызванных мутациями разных генов или неблагоприятным сочетанием функционально неполноценных аллелей и их эпигенетической дисрегуляцией. Каждая клиническая форма ЭМ имеет свой эпигенетический ландшафт (ЭЛ) – специфические функциональные изменения транскрипции причинных генов. Эквивалентность патологического процесса (его окончательный клинический фенотип) определяется индивидуальными особенностями генома и эпигенома больных женщин.

pathogenomics of typical MFDs such as endometriosis and uterine myoma, in particular, specify the ways of prevention, improve diagnosis, increase efficacy of personalized treatment, and begin the development of gene therapy methods.

Performed studies convincingly demonstrate that the very integrative approach is the most productive and the only unbiased way to understanding pathogenomics of disease. The question to what extent identified causal genes and products of their expression may be considered biomarkers requires further studies. However, one may currently conclude that both diseases (endometriosis and uterine myoma) are miscellaneous entities because they comprise clinically similar, but pathogenetically diverse diseases, each of which has its own epigenome with the corresponding clinical forms. Specific biomarkers of endometriosis and uterine myoma may be found within these subunits [33].

An essential condition for such a search is the presence of representative groups of relevant patients with accurate diagnosis. Therefore, the organization of DNA biobanks of patients with endometriosis and sequencing of their genomes supplemented by bioinformatic analysis is a logical and timely measure. Endometriosis is a complex systemic endometrial disease, which has its own genetic program of development regulating and directing the main genetic and epigenetic processes in the endometrial cells. The proposed hypothesis suggesting that the genetic program of endometriosis development includes at least three critical periods when the reprogramming of genome of endometrial cells occurs. Critical period 1 corresponds to the establishment of female reproductive system; critical period 2 corresponds to the transformation of epithelial cells of the endometrium and peritoneum to the mesenchymal stem cells; critical period 3 corresponds to the establishment and development of endometrioid heterotopies [34]. Integrative approach to studying pathogenomics of external genital endometriosis allowed to obtain new data regarding the genetic and epigenetic factors underlying the onset and progression of disease. Evidence suggests that endometriosis is not a self-sufficient nosology, but rather an array (bunch) of similar or phenotypically close clinical forms caused by the mutations of different genes or unfavorable combination of dysfunctional alleles and their epigenetic dysregulation. Each clinical form of endometriosis has its own epigenetic landscape i.e. specific functional changes in the transcription of causal genes. Equifinality of pathological process (its final clinical phenotype) is determined by the individual features of genome and epigenome of affected women.

Therefore, the study of endometriosis pathogenesis, based on omics technologies and methods of systems genetics, open the prospects for the development of effective methods of prevention, diagnostics, and personalized treatment of endometriosis, a common socially significant disease.

Uterine Myoma (UM)

Studies of PM in the uterine myoma (UM) suggest the presence of at least two diverse molecular mechanisms of pathogenesis: genetic and epigenetic [35]. The first and

Таким образом, изучение патогеномики ЭМ с помощью омиксных технологий и методов системной генетики открывает перспективы для разработки эффективных методов профилактики, диагностики и персонализированного лечения ЭМ – частого социально значимого заболевания.

Миома матки (ММ)

Исследования по ПМ миомы матки (ММ) указывают на наличие по крайней мере двух разных молекулярных механизмов патогенеза: генетического и эпигенетического [35]. Первый и наиболее частый (80–85%) касается гена *MED12*, мутации которого сопряжены с повышенной экспрессией «раннего» гена – *WNT4*, который активируется в стволовые клетки миометрия матки под действием различных повреждающих факторов (инфекции, механотрансдукции). Мутация гена *MED12* нарушает метаболические пути, связанные с пролиферацией миобластов и формированием межклеточного матрикса (*Wnt/β-катенин*, пролактин, и инсулиновый ростовой фактор – *IGF*). В результате этих нарушений развиваются множественные ММ – узлы среднего размера. Второй механизм характеризуется наличием транслокации *t(12;14)(q14-q15;q23-q24)* и повышением активности гена *HMGA2*, продукт которого полипептид, относящийся к семейству ДНК-связывающих гистоновых белков, стимулирует пролиферацию клеток и их трансформацию в клетки ММ. Экспрессия гена *HMGA2* активируется гипоксией, ксенобиотиками, нарушением системы детоксикации, хромосомными aberrациями. Продукт гена *HMGA2* является главным драйвером развития ММ. Гиперэкспрессия гена *HMGA2* активирует протоонкоген *PLAG1* и ген *WIF1* – ингибитор метаболического пути *Wnt/β-катенин*. Результатом второго эпигенетического пути являются крупные солитарные ММ-узлы.

Многочисленные данные свидетельствуют о глобальных нарушениях процессов метилирования/деметилирования генома в клетках лейомиомы (ЛМ). Это указывает на важный вклад нарушений эпигенетической регуляции в патогенез этого заболевания [35]. Существенная роль в эпигенетической регуляции отводится микроРНК. Уже первые исследования ЛМ показали значительные нарушения профиля синтеза регуляторных микроРНК, особенно *let7*, *miR-21*, *miR-93*, *miR-106b*, *miR-200*. Многие из них (*let-7*, *200a*, *200c*, *93*, *106b* and *21*) регулируют процессы пролиферации, воспаления, ангиогенеза, контролируют синтез компонентов внеклеточного матрикса, процессы апоптоза клеток ЛМ.

Достижения в изучении патогеномики ММ открывают новые стратегические перспективы в диагностике и лечении этого заболевания. В частности, подавление сигнального пути инсулинового ростового фактора (ген *IGF2BP2*) для снижения экспрессии гена *HMGA2*; подавление роста внеклеточного матрикса путем супрессии генов *TGF-β* и *ACVR1* – новая перспективная стратегия фармакогенетики ММ.

Таким образом, используя современные молекулярные технологии и методы системной генетики, удалось существенно продвинуться в понимании патогеномики ММ и предложить новые перспективные подходы к ее лечению.

Существенный прогресс достигнут и в других разделах ПМ, как традиционных (фармакогенетика, генетика старения, нутригеномика, спортивная геномика [8]), так и

the most common mechanism (8085%) refers to *MED12* gene whose mutations are associated with an increased expression of early *WNT4* gene, which is activated in the uterine myometrium stem cells in response to various damaging factors (infections, mechanotransductions). Mutation of *MED12* gene disrupts the metabolic pathways associated with myoblast proliferation and intracellular matrix formation (*Wnt/β-catenin*, prolactin, and insulin growth factor (*IGF*)). These abnormalities result in the development of multiple moderate-size UM nodes. The second mechanism is characterized by the presence of translocation *t(12;14)(q14-q15;q23-q24)* and an increase in the activity of *HMGA2* gene whose product, a polypeptide belonging to the family of NA-binding histone proteins, stimulates cell proliferation and transformation to UM cells. The expression of *HMGA2* gene is activated by hypoxia, xenobiotics, detoxification system abnormalities, and chromosome aberrations. *HMGA2* gene product is the main driver of UM development. The *HMGA2* gene hyperexpression activates protooncogene *PLAG1* and *WIF1* gene, an inhibitor of metabolic pathway of *Wnt/β-catenin*. Large solitary UM nodes result from the second epigenetic pathway.

Abundant data suggest the globally abnormal processes of methylation/demethylation in the genome of leiomyoma (LM) cells. This observation denotes a significant contribution of abnormal epigenetic regulation to the pathogenesis of the disease [35]. MicroRNAs play a significant role in the epigenetic regulation. Even the first studies of LM showed the presence of significant abnormalities in the profile of synthesis of regulatory microRNA especially *let7*, *miR-21*, *miR-93*, *miR-106b*, and *miR-200*. Many of them (*let-7*, *200a*, *200c*, *93*, *106b*, and *21*) regulate the processes of proliferation, inflammation, and angiogenesis and control synthesis of extracellular matrix components and apoptotic processes in the LM cells.

The achievements of studying the UM pathogenomics open new strategic perspectives for diagnosis and treatment of this disease. In particular, a new promising strategy of UM pharmacogenetics consists in the downregulation of insulin growth factor (*IGF2BP2* gene) signaling pathway to attenuate the *HMGA2* gene expression and the decrease in extracellular matrix growth via suppression of *TGF-β* and *ACVR1* genes.

Therefore, the use of cutting-edge molecular technologies and methods of systems genetics allowed to succeeded in understanding the UM pathogenomics and propose new promising approaches to its treatment.

A significant success has been also achieved in other PM subdisciplines including both traditional (pharmacogenetics, genetics of aging, nutrigenetics, and sports genetics [8]) and relatively recent areas (prenatal GT [6] and hereditary features of sensitivity to COVID-19 infection).

These areas of PM represent the focus of a second edition of new book “Predictive medicine evolution”, which is currently in press.

Conclusion

PM is a natural result of implementing molecular technologies in human genetics. Over 20 years of its existence, PM has travelled the difficult path from the first

сравнительно новых направлениях (пренатальное ГТ [6] и наследственные особенности чувствительности к ковидной инфекции).

В настоящее время эти направления ПМ составили основу 2-томного издания новой монографии «Эволюция предиктивной медицины», которая находится в печати.

Заключение

ПМ – естественный результат внедрения молекулярных технологий в генетику человека. За 20 лет существования ПМ прошла сложный путь от первых попыток досимптоматической диагностики моногенных болезней до функционального картирования кандидатных генов частых МФЗ. Внедрение метода полногеномного скрининга аллельных ассоциаций (GWAS) способствовало идентификации многих ранее неизвестных причинных генов МФЗ, однако не вызвало решительного перелома в эффективности предиктивного ГТ. Ее низкая эффективность, как стало понятным, была обусловлена «недостающей наследуемостью», связанной с несовершенством тестирования. Подход к ПМ с позиции системной генетики (исследование патологии на разных уровнях реализации генетической информации) существенно укрепил позиции ПМ и позволил лучше понять патогеномику МФЗ. Стремительный прогресс геномики позволяет утверждать, что в обозримом будущем уже при рождении человек может получать результаты анализа индивидуального генома не только на наличие уже существующей или потенциальной, неманифестирующей патологии, но и об индивидуальной предрасположенности к частым МФЗ [34], информацию, важную для фармакотерапии. С возрастом результаты секвенирования генома предполагается интегрировать с медицинской картой новорожденного, что положит начало электронной карте здоровья. В настоящее время ПППМ все еще находится на ранних этапах развития. ГТ сегодня дает возможность определить для конкретного человека только группу риска МФЗ, но за малым исключением не позволяет делать никаких объективных прогнозов в отношении будущих болезней. Уместно подчеркнуть, что любые клинические исследования и анализы (биохимические, функциональные, серологические и др.) дают возможность судить только о текущем состоянии организма, тогда как ГТ, проведенное раз в жизни, предоставляет информацию об уникальных особенностях всей наследственной программы человека [36].

Итак, ПМ, возникшая еще в 2000 г., претерпела серьезную эволюцию и сохранила свою актуальность. Она положила начало ПППМ, которая в обозримом будущем вместе с биоинформатикой и системной генетикой станет неотъемлемой частью трансляционной (таргетной) медицины. Не исключено, что уже упоминавшийся «генетический паспорт» в той или иной форме трансформируется в электронную карту здоровья, совмещенную с индивидуальными геномными данными [37]. Внедрение секвенирования нового поколения (NGS), создание обобщенных генетических и клинических баз данных – путь к «точной геномной персонализированной медицине» будущего. Разработка и внедрение масштабных международных проектов (EPPPM, Precision Medicine), направленных на анализ корреляций между молекулярными изменениями генома и особенностями их фенотипического проявления, включая МФЗ, свидетельствует об актуальности, перспективности и практической значимости исследований по ПМ.

attempts of presymptomatic diagnostics in monogenic diseases to functional mapping of candidate genes in common MFDs. Implementation of GWAS method contributed to the identification of many previously unknown causal MGF genes, but it did not result in breakthrough effectiveness of predictive GT. It became clear that low effectiveness of PM was caused by missing heritability associated with the imperfections of testing. An approach to PM from perspective of systems genetics (study of pathology at different levels of genetic information unfolding) significantly reinforced a stand of PM and allowed for better understanding the MFD pathogenomics. Tremendous progress of genomics allows to state that, in the foreseeable future, a person even at birth may receive the results of individual genome analysis not only for the presence of already existing or potential not-yet manifesting pathology, but also for individual predisposition to common MFDs [34], which is essential for pharmacotherapy. It is perceived that, the results of genome sequencing are proposed to be integrated with medical record of a newborn, which will lay foundation for the life-long electronic health record. Current PPPM is still at the early stages of its development. Nowadays, GT provides an opportunity for a given person to determine only their risk group for MFD, but, with very few exceptions, it does not allow to make any unbiased predictions in regard to occurrence of future diseases. It is reasonable to emphasize that any clinical studies and tests (biochemical, functional, serological, etc.) provide an opportunity to estimate only a current state of organism, whereas GT, once made, provides information on unique features of the entire inheritable program of person [36].

In summary, PM, which emerged in 2000s, has undergone a significant evolution and preserved its relevance. This discipline gave rise to PPPM, which, along with bioinformatics and systems genetics, will become an essential element of translational (target) medicine. The above-mentioned GP in one or another form will potentially turn into the electronic health record integrated with individual genomic data [37]. Implementation of NGS and creation of integrated genetic and clinical databases are the way to future precision genomic personalized medicine. Development and implementation of large-scale projects (EPPPM, Precision Medicine) aimed at the analysis of correlations between molecular changes in genome and features of the phenotypic manifestation including MFDs suggests the relevance, bright prospects, and practical significance of PM studies.

References

1. Hereditary diseases. National guidelines; ed. by N.P. Bochkov, E.K. Ginter, V.P. Puzyrev. Moscow: GEOTAR-Media; 2012:757 (In Russ.).
2. Baranov V.S. The program "Human Genome" as a scientific basis for preventive medicine. *Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2000;(10):27–37 (In Russ.).
3. Baranov V.S. Genome paths: A way to personalized and predictive medicine. *Acta Naturae*. 2009;1(3):77–88.
4. Puzyrev V.P. Genetics of multifactorial diseases: between the past and the future. *Medical Genetics*. 2003;2(12):498–508 (In Russ.).
5. Puzyrev V.P. Medical pathogenetics. *Vavilov Journal of Genetics and Breeding*. 2014;18(1):7–21 (In Russ.).
6. Baranov V.S., Kuznetsova T.V., Kashcheeva T.K., Ivashchenko T.E. Prenatal diagnosis of hereditary diseases. State and prospects. St. Petersburg: Publishing house of ECO «Vector»; 2020:569 (In Russ.).

Литература

1. Наследственные болезни. Национальное руководство; под ред. Н.П. Бочкова, Е.К. Гинтера, В.П. Пузырева. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2012:757.
2. Баранов В.С. Программа «Геном человека» как научная основа профилактической медицины. *Вестник РАМН*. 2000;(10):27–37.
3. Baranov V.S. Genome paths: A way to personalized and predictive medicine. *Acta Naturae*. 2009;1(3):77–88.
4. Пузырев В.П. Генетика мультифакториальных заболеваний: между прошлым и будущим. *Медицинская генетика*. 2003;2(12):498–508.
5. Пузырев В.П. Медицинская патогенетика. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2014;18(1):7–21.
6. Баранов В.С., Кузнецова Т.В., Кашеева Т.К., Иващенко Т.Э. Пренатальная диагностика наследственных болезней. Состояние и перспективы. СПб.: Изд-во ЭКО «Вектор»; 2020:569.
7. Баранов В.С., Баранова Е.В., Иващенко Т.Э., Асеев М.В. Геном человека и гены предрасположенности. Введение в предиктивную медицину. СПб.: Изд-во «Интермедика»; 2000:263.
8. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предиктивной медицины; под ред. В.С. Баранова. СПб.: Изд-во «Н-Л»; 2009:527.
9. Пузырев В.П. Геномная медицина – настоящее и будущее. В кн.: Молекулярно-биологические технологии в медицинской практике; под ред. В.П. Пузырева. Вып. 3. Новосибирск: Альфа Виста; 2003:3–26.
10. Пузырев В.П., Степанов В.А. Патологическая анатомия генома человека. Новосибирск: Наука; 1997:223.
11. Manolio T.A., Collins Fr.S., Cox N.J., Goldstein D.B., Hindorf L.A., Hunter D.J. et al. Finding the missing heritability of complex diseases. *Nature*. 2009;461(7265): 747–753. DOI: 10.1038/nature08494.
12. Eicher E., Flint J., Gibson G., Kong A., Leal S.M., Moore J.H. et al. Missing heritability and strategies for finding the underlying causes of complex diseases. *Nat. Rev. Genet.* 2010;11(6):446–450. DOI: 10.1038/nrg2809.
13. Пузырев В.П. Феномно-геномные отношения и патогенетика многофакторных заболеваний. *Вестник Российской АМН*. 2011;(9):17–27.
14. Баранов В.С. Геном человека, «недостающая» наследственность и генетический паспорт. *Медицинская генетика*. 2011;10(3):3–10.
15. Wand H., Lambert S.A., Tamburro C., Iacocca M.A., O'Sullivan J.W., Sillari C. et al. Improving reporting standards for polygenic scores in risk prediction studies. *Nature*. 2021;591(7849):213–219. DOI: 10.1038/s41586-021-03243-6.
16. Баранов В.С., Баранова Е.В. Геном человека. Эпигенетика многофакторных заболеваний и персонализированная медицина. *Биосфера*. 2012;4(1):77–85.
17. Lander E.S. Cutting the Gordian helix-regulating genomic testing in the era of precision medicine. *N. Engl. J. Med.* 2015;372(13):1185–1186. DOI: 10.1056/NEJMp1501964.
18. Hussain S. A new conceptual framework for investigating complex genetic disease. *Front. Genet.* 2015;6:327. DOI: 10.3389/fgene.2015.00327.
19. Подколотный Н.А., Подколотная Е. Онтология и биоинформатика в системной биологии. *Вавиловский журнал генетики и селекции*. 2015;19(6):652–663. DOI: 10.18699/VJ15.090.
20. Williams S. Companies are building platforms based on blockchain technology to let individuals control and directly profit from their genomic ad medical inflammation. *The Scientists*. 2018. URL: <https://www.the-scientist.com>.
21. Purcell S.M., Moran J.L., Fromer M., Ruderfer D., Solovieff N., Roussos P. et al. Apolygenic burden of rare disruptive mutations in schizophrenia. *Nature*. 2014;506(7487):185–190. DOI: 10.1038/nature12975.
22. Van El C.G., Cornel M.C., Borry P., Hastings R.J., Fellmann F., Hodgson S.V. et al. Whole-genome sequencing in health care: Recommendations of the European Society of Human Genetics. *Eur. J. Hum. Genet.* 2013;21(6):580–584. DOI: 10.1038/ejhg.2013.46.
23. Баранов В.С., Баранова Е.В. Генетический паспорт: вчера, сегодня завтра. *Вестник Росздравнадзора*. 2018;(2):22–29.
24. Karczewski K.J., Syder M.P. Integrative omics for health and disease. *Nat. Rev. Gen.* 2018;19(5):299–310. DOI: 10.1038/nrg.2018.4.
25. Gibson G. Rare and common variants: Twenty arguments. *Nat. Rev. Genet.* 2012;13(2):135–145. DOI: 10.1038/nrg3118.
26. Robinson M.R., Wray N.R., Visscher P.M. Explaining additional genetic variation I in complex traits. *Trends Genet.* 2014;30(4):124–132. DOI: 10.1016/j.tig.2014.02.003.
27. Пузырев В.П., Кучер А.Н. Эволюционно-онтогенетические аспекты патогенетики хронических болезней человека. *Генетика*. 2011;47(12):1573–1585.
28. Ritchi M.D., Andrade M., Kuivaniemi H. The foundation of precision medicine integration of electronic health records with genomics through basic, clinical and translational research. *Front. Genet.* 2015;6:104. DOI: 10.3389/fgene.2015.00104.
29. Von Bertalanffy L. General system theory: Foundations, development and perspective. New York: George Brazzillier; 1968:295.
30. Sieberts S.K., Schadt E.E. Moving toward a system genetics view of disease. *Mamm. Genome*. 2007;18(6–7):389–401. DOI: 10.1007/s00335-007-9040-6.
31. Middha S., Lindor N.M., McDonnell S.K., Olson J.E., Johnson K.J., Wieben E.D. et al. How well do whole exome sequencing results correlate with medical findings? A study of 89 Mayo Clinic Biobank samples. *Front. Genet.* 2015;6:244. DOI: 10.3389/fgene.2015.00244.
32. Zeng T., Huang T., Lu C. Editorial: Machine learning advances dynamic omics data analysis for precision medicine. *Front. Genet.* 2020;10:1343. DOI: 10.3389/fgene.2019.01343.
33. Baranov V.S., Ivaschenko T.E., Yarmolinskaya M.I. Comparative systems genetics view of endometriosis and uterine leiomyoma. Two sides

29. Von Bertalanffy L. General system theory: Foundations, development and perspective. New York: George Brazillier; 1968:295.
30. Sieberts S.K., Schadt E.E. Moving toward a system genetics view of disease. *Mamm. Genome*. 2007;18(6–7):389–401. DOI: 10.1007/s00335-007-9040-6.
31. Middha S., Lindor N.M., McDonnell S.K., Olson J.E., Johnson K.J., Wieben E.D. et al. How well do whole exome sequencing results correlate with medical findings? A study of 89 Mayo Clinic Biobank samples. *Front. Genet*. 2015;6:244. DOI: 10.3389/fgene.2015.00244.
32. Zeng T., Huang T., Lu C. Editorial: Machine learning advances dynamic omics data analysis for precision medicine. *Front. Genet*. 2020;10:1343. DOI: 10.3389/fgene.2019.01343.
33. Baranov V.S., Ivaschenko T.E., Yarmolinskaya M.I. Comparative systems genetics view of endometriosis and uterine leiomyoma. Two sides of the same coin? *Syst. Biol. Reprod. Med*. 2016;62(2):93–105. DOI: 10.3109/19396368.2015.1123325.
34. Baranov V.S., Ivaschenko T.E., Liehr T., Yarmolinskaya M.I. Systems genetics view of endometriosis: A common complex disorder. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2015;185:59–65. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.11.036.
35. Osinovskaya N.S., Malysheva O.V., Shved N.Y., Ivashchenko T.E., Sultanov I.Y., Efimova O.A. et al. Frequency and spectrum of MED12 exon 2 mutations in multiple versus solitary uterine leiomyomas from Russian patients. *Int. J. Gynecol. Pathol*. 2016;35(6):509–515.
36. European Science Foundation. Personalized Medicine for the European citizen – towards more precise medicine for the diagnosis, treatment and prevention of disease. 2012. URL: <http://archives.esf.org>
37. Bank M.A. Researches develop standards for reporting polygenic risk scores. *The Scientists*. 2021. URL: <https://www.the-scientist.com>
- of the same coin? *Syst. Biol. Reprod. Med*. 2016;62(2):93–105. DOI: 10.3109/19396368.2015.1123325.
34. Baranov V.S., Ivaschenko T.E., Liehr T., Yarmolinskaya M.I. Systems genetics view of endometriosis: A common complex disorder. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol*. 2015;185:59–65. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.11.036.
35. Osinovskaya N.S., Malysheva O.V., Shved N.Y., Ivashchenko T.E., Sultanov I.Y., Efimova O.A. et al. Frequency and spectrum of MED12 exon 2 mutations in multiple versus solitary uterine leiomyomas from Russian patients. *Int. J. Gynecol. Pathol*. 2016;35(6):509–515.
36. European Science Foundation. Personalized Medicine for the European citizen – towards more precise medicine for the diagnosis, treatment and prevention of disease. 2012. URL: <http://archives.esf.org>
37. Bank M.A. Researches develop standards for reporting polygenic risk scores. *The Scientists*. 2021. URL: <https://www.the-scientist.com>

Благодарности

Глубокая признательность ведущим научным сотрудникам отдела геномной медицины докторам биологических наук Т.В. Кузнецовой и Т.К. Кашчевой за помощь в подготовке рукописи в печать, академику РАН В.П. Пузыреву за активное обсуждение и конструктивную критику.

Сведения об авторе

Баранов Владислав Сергеевич, д-р мед. наук, профессор, чл.-корр. РАН, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, главный научный сотрудник отдела геномной медицины, Научно-исследовательский институт акушерства, гинекологии и репродуктологии имени Д.О. Отта. ORCID 0000-0002-6518-1207.

E-mail: vsbar40@mail.ru.

Баранов Владислав Сергеевич, e-mail: vsbar40@mail.ru.

Acknowledgements

Author expresses profound gratitude to the leading research scientists of Department of Genomic Medicine, T.V. Kuznetsova, Dr. Sci. (Biol.) and T.K. Kashcheeva, Dr. Sci. (Biol.), for their contribution to preparing the manuscript for publication and to Professor V.P. Puzyrev, Full Member of the Russian Academy of Science, for positive criticism.

Information about the author

Vladislav S. Baranov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Research Scientist, Department of Genomic Medicine, D.O. Ott Research Institute for Obstetrics, Gynecology, and Reproduction. ORCID 0000-0002-6518-1207.

E-mail: vsbar40@mail.ru.

Vladislav S. Baranov, e-mail: vsbar40@mail.ru.

Received June 03, 2021

Поступила 03.06.2021