

ISSN 2782-3806
ISSN 2782-3814 (Online)
УДК 616.8:614.2

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ НЕВРОЛОГИИ

Танашян М. М.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», Москва, Российская Федерация

Контактная информация:

Танашян Маринэ Мовсесовна,
ФГБНУ НЦН,
Волоколамское шоссе, д. 80, Москва,
Россия, 125367.
E-mail: mtanashyan@neurology.ru

Статья поступила в редакцию 23.08.2023
и принята к печати 12.09.2023.

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена обзору современных представлений о персонализированной неврологии — части единого континуума персонифицированной медицины. Приводится краткий историко-терминологический очерк, а также обоснование важности подобного подхода. Рассматриваются примеры перспективных направлений исследований широкого спектра биомаркеров: биохимических, нейрофизиологических, ангионейровизуализационных, патоморфологических. Обсуждаются вопросы интеграции результатов фундаментальных работ в области нейронаук в клиническую практику для индивидуализации лечения. Обобщаются существующие подходы к персонализации в диагностике и терапии наиболее значимых неврологических заболеваний: цереброваскулярная патология, эпилепсия, демиелинизирующие и нейродегенеративные заболевания. Выделены и обсуждены дальнейшие перспективы развития данного направления, описаны примеры, отражающие социально-экономические аспекты персонализации в неврологии. В заключение перечислен ряд вызовов, стоящих перед этим новым направлением в здравоохранении.

Ключевые слова: биомаркеры, неврология, нейровизуализация, нейронауки, персонализированная медицина, таргетная терапия.

Для цитирования: Танашян М.М. Современные аспекты персонализированной неврологии. Российский журнал персонализированной медицины. 2023; 3(5):22-31. DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-22-31. EDN: AZRRNS

MODERN APPROACHES TO PERSONALIZED NEUROLOGY

Tanashyan M. M.

Research Center of Neurology, Moscow, Russia

Corresponding author:

Tanashyan Marine M.,
Research Center of Neurology,
Volokolamskoe Shosse, 80, Moscow, Russia,
125367.
E-mail: mtanashyan@neurology.ru

Received 23 August 2023; accepted
12 September 2023.

ABSTRACT

The article deals with an overview of modern concepts of personalized neurology — part of a continuum of personalized medicine. A brief historical and terminological essay is given, as well as a rationale for the importance of such an approach. Examples of promising areas of research on a wide range of biomarkers are described: biochemical, neurophysiological, angio-neuroimaging, pathomorphological, etc. The issues of integrating the results of fundamental work in the field of neuroscience into clinical practice for the individualization of treatment are discussed. A general review of existing approaches to personalization in the diagnosis and therapy of the most significant neurological diseases is given: cerebrovascular pathology, epilepsy, demyelinating and neurodegenerative diseases. Future implications for the development of this area are identified and discussed, examples are described that reflect certain socio-economic aspects of personalization in neurology. The conclusion also lists a number of challenges facing this new direction in healthcare.

Key words: biomarkers, neuroimaging, neurology, neuroscience, personalized medicine, target therapy.

For citation: Tanashyan MM. Modern approaches to personalized neurology. Russian Journal for Personalized Medicine. 2023; 3(5):22-31. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2023-3-5-22-31. EDN: AZRRNS

ВВЕДЕНИЕ

Персонализация в медицине является одним из относительно недавних трендов современного здравоохранения, но даже за это короткое время этот термин успел обрести значительным количеством дефиниций и синонимов. Обращаясь к концу XX века, мы видим несколько определений персонализированной медицины: так, один из основоположников этого направления Jain K. писал в своей монографии в 1998 году об «интегральной медицине, которая включает разработку персонализированных средств лечения на основе геномики, тестирование на предрасположенность к болезням, профилактику, объединение диагностики с лечением и мониторинг лечения» [1]. Спустя год он же определил персонализированную медицину уже как «выбор лечения, основанный на учете индивидуальных особенностей пациента — генетических, половозрастных, антропометрических, этнических, средовых и др., в отличие от «стандартного лечения», основанного на опыте клинических испытаний в больших когортных исследованиях». Вполне обоснованным выглядит и нижеследующее определение — быстро развивающаяся область здравоохранения, основанная на интегрированном, координированном и индивидуальном для каждого пациента подходе к анализу возникновения и течения заболеваний.

Персонализированная медицина входит в более объемную концепцию «5П» модели медицины, где выделены такие аспекты, как предиктивный, прецизионный, партисипативный, превентивный. Понятно, что четкого разграничения между этими понятиями нет: они отражают общую нацеленность медицины будущего на улучшение диагностики и таргетной терапии. Более того, в Российской Федерации принцип персонализированной медицины включен в такие основополагающие документы, как: Стратегия развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 г. (Распоряжение Правительства РФ от 28.12.2012 № 2580-р), Прогноз научно-технологического развития России на период до 2030 г. (Резолюция № ДМ-П8-5 от 03.01.2014), Концепция предиктивной, превентивной и персонализированной медицины (Приказ Министерства здравоохранения РФ от 24.04.2018 № 186).

Нейронауки в общем и неврология в частности являются характерным примером одной из наиболее быстро развивающихся областей медицины, и в том числе по этой причине они концептуально близки парадигме персонализации. В этом ключе следует рассматривать персонализированную неврологию как эволюцию существующей отрасли

науки и здравоохранения — не противопоставляя ее условным «классическим» подходам, но продолжая существующий феноменологический инструментарий. Так, например, уже разработанная концепция диагностических, прогностических и терапевтических биомаркеров в неврологии расширяется и дополняется с акцентом на индивидуализацию, однако при этом мы видим принципиально сопоставимую их категоризацию: биохимические, нейрофизиологические, ангионейровизуализационные, патоморфологические и др. (с известной степенью условности). Достижения в различных областях медицины, в том числе значительные успехи в области фундаментальных наук, их клиническая имплементация позволили значительно расширить ее персонализированное звучание и уменьшить современные ограничения лечения неврологических заболеваний: нередкое вовлечение нервной системы при других серьезных, хронических и инвалидизирующих заболеваниях; продолжающееся частое симптоматическое лечение; лечение на основе так называемых стандартов и протоколов, разрабатываемых на основании клинических триалов на больших популяциях с недооценкой индивидуальных особенностей пациентов и, соответственно, с неэффективностью лечения. С термином «персонализированная неврология» тесно связано еще одно, менее употребляемое и относительно более новое понятие — нейротераностика — новый подход к созданию фармацевтических композиций, которые являются одновременно и средством ранней диагностики, и терапевтическим агентом (часто — с использованием нанотехнологий).

Расширение возможностей медицинской науки за прошедшие несколько десятилетий позволило дополнить спектр персонализированной неврологии такими отраслями, как: нейрогеномика, нейрофармакология, нейропротеомика, нейрометабомика, коннектомика [2]. Еще даже до «созревания» термина «персонализированная неврология» в этой сфере были накоплены результаты фундаментальных и клинических исследований, позволивших внедрить технологии персонификации для целого ряда неврологических заболеваний. Так, одним из характерных примеров персонализации в неврологии является коррекция и модификация противосудорожной терапии с помощью терапевтического лекарственного мониторинга. В ангионеврологической практике активно исследуется определение индивидуальной чувствительности к антитромботической терапии, что очень тесно связано с феноменом аспиринорезистентности, который потенциально является одной из причин неудач первичной/вторичной профилактики ин-

сульта. Большие успехи уже получены в области персонализированной диагностики демиелинизирующих и нейродегенеративных заболеваний с использованием целого спектра биомаркеров.

Среди возможных перспектив дальнейшего изучения технологий, которые могут использоваться для персонифицированной терапии: продолжение исследований по таргетной терапии на основании ключевых генетических альтераций, персонализация использования нейропротекции, оптимальный подбор алгоритмов тромболитической терапии и лечения рассеянного склероза. Конечно, это далеко не все примеры использования персонализированной неврологии, которые доступны в практике и/или исследуются в настоящее время, однако хотелось бы подчеркнуть, что спектр персонализированной неврологии включает практически все основные группы неврологических заболеваний: цереброваскулярную патологию, эпилепсию, нейродегенеративные и демиелинизирующие заболевания. Подобное разграничение представляется нам удобным и в целях изложения основных достижений и работ по соответствующим областям в преломлении персонализации.

ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНАЯ ПАТОЛОГИЯ

В аспекте цереброваскулярной патологии большие успехи получены в области персонализированной диагностики феномена аспиринорезистентности, который признается важным фактором неэффективности лечения и профилактики ишемических нарушений мозгового кровообращения. В начале нынешнего века был апробирован и запатентован способ индивидуального подбора антиагрегантного препарата на основании тест-системы с определением АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов [3]. В дальнейшем, в том числе в работах Научного центра неврологии (Москва), были продемонстрированы новые способы индивидуализации назначения антиагрегантной терапии пациентам с сосудистыми заболеваниями нервной системы, основанные на молекулярно-генетическом, фармакокинетическом и гемостазиологическом подходах [4, 5].

Развитие методик искусственного интеллекта и машинного обучения позволяет внедрять в клиническую практику модели для персонализированной оценки прогноза у пациентов, в частности, с острыми цереброваскулярными заболеваниями. Так, модель ASTRAL, основанная на рутинных клинико-лабораторных показателях (возраст, тяжесть инсульта, время до поступления, уровень гликемии, уровень бодрствования, объем дефек-

та полей зрения), продемонстрировала высокую предиктивную значимость в отношении прогноза восстановления неврологического дефицита после ишемического инсульта. Использование наиболее современных модальностей нейровизуализации (в частности, функциональной МРТ) позволяет с высокой долей вероятности прогнозировать моторный дефицит после инсульта, а также развитие поведенческих нарушений [6].

Важным звеном персонализированной неврологии в аспекте ангионеврологии является предиктивность — возможность на основании определенного пула биомаркеров предсказать (оценить риск) развития инвалидизирующего нарушения мозгового кровообращения у (относительно) здорового человека. Одним из таких факторов риска являются молекулярно-генетические альтерации в генах-кандидатах, ассоциированных с сосудистыми заболеваниями (атеросклероз, гипертония, кардиальная патология). В совместной многолетней работе Научного центра неврологии с Центральным НИИ эпидемиологии была исследована мультипликативная модель риска развития ишемического инсульта на основании почти полусотни однонуклеотидных полиморфизмов. Одним из важных результатов этой работы стала не только демонстрация вклада генетики в общий риск инсульта, но и возможность с помощью данной методики проанализировать вероятность развития конкретного подтипа ишемического инсульта (напр., атеротромботического, кардиоэмболического, т. д.) [7].

Нельзя не упомянуть появившиеся буквально недавно возможности таргетной коррекции ряда сосудистых заболеваний, тесно связанных с цереброваскулярной патологией. Одним из ведущих факторов риска последних является церебральный атеросклероз — хроническое заболевание, в патогенезе которого важную роль отводят воспалению и нарушениям липидного обмена. В 2022 г. было опубликовано многообещающее исследование малой интерферирующей РНК, таргетно снижающей уровни липопротеина(а) — биомаркера, который значимо ассоциирован с нестабильностью каротидной атеросклеротической бляшки и риском инсульта [8]. В пилотном проекте по исследованию таких маркеров церебрального атеросклероза, как микроРНК, было показано, что снижение экспрессии miR-126 является потенциальным биомаркером выявления значимого каротидного стеноза с очень большой чувствительностью и специфичностью [9] (рис. 1). Аналогичные перспективы открывает использование внутрисосудистого ультразвука — не только диагностические, но и персонифицирование выбора: а) антитромботической терапии;

б) липидснижающей терапии; в) ангиореконструктивного вмешательства. Несомненно, подобные данные могут быть внедрены в клиническую практику и использованы при персонификации терапии и стратификации риска инсульта у пациентов на доклинической стадии.

ЭПИЛЕПСИЯ

Одним из наиболее успешных в плане персонализации является диагностика и терапия такой важнейшей патологии, как эпилепсия. Использование биомаркеров и методик для индивидуализации прогноза и лечения пациентов с эпилепсией сегодня доступно практически на всех этапах лечебно-диагностического процесса. Более того, успешно применяющиеся молекулярно-генетические методики выявления наследственных форм эпилепсии позволяют персонализировать выбор противосудорожной терапии на основании мутации в конкретном

гене [10]. Уже внедрен в клиническую практику метод терапевтического лекарственного мониторинга, который позволяет устанавливать индивидуальные терапевтические концентрации противосудорожных препаратов (напр., ламотриджина) в плазме крови, «визуализировать» их фармакокинетику и, при необходимости, персонализировать дозировку и/или комбинацию лекарственных агентов [11].

Персонализация в лечении эпилепсии затронула не только медикаментозный, но и хирургический аспекты. Возможности нейровизуализации позволяют с помощью методики диффузионно-тензорной МРТ в режиме трактографии на этапе до операции оценить анатомию волокон белого вещества, реализующих речевую функцию, а затем персонализированно определить и наметить объем резекции и траекторию доступа, оптимальные для сохранения речевых трактов. Указанная технология позволяет значительно улучшить функциональные исходы операций при резистентных формах эпилепсии.

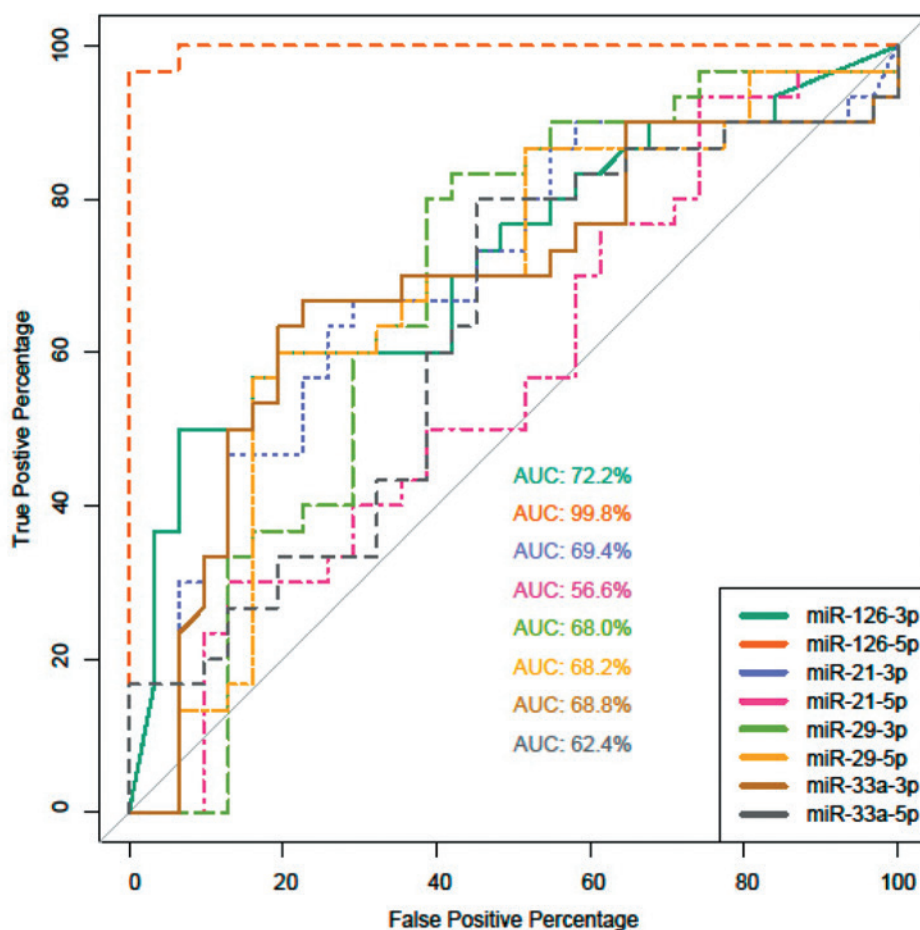


Рис. 1. ROC-анализ чувствительности и специфичности исследованных микро-РНК: экспрессия miR-126-5p — наиболее значимый биомаркер выявления значимого каротидного стеноза (адаптировано из [9])

лепсии. В сложных случаях (дети, МР-негативные или мультифокальные варианты) гибридное исследование ПЭТ/МРТ позволяет локализовать эпилептогенную зону [12].

ДЕМИЕЛИНИЗИРУЮЩИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Ярким примером персонализированной диагностики может являться открытие, благодаря биомаркерным исследованиям, новых форм демиелинизирующих заболеваний, требующих совершенно иных терапевтических подходов. Открытие и изучение новых биомаркеров: аквапорина 4 (AQP4), антител к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (MOG), а затем внедрение в клиническую практику методик их определения (непрямая иммунофлуоресценция с клеточной презентацией антигена) позволили выделить ранее не описанные формы тяжелых иммуноопосредованных демиелинизирующих заболеваний: заболевания спектра оптикомиелита (NMO-IgG+), GFAP-астроцитопатия, MOG-ассоциированные энцефаломиелиты (MOG-IgG+), требующих совершенно иных персонализированных терапевтических подходов [13, 14].

Использование технологий искусственного интеллекта, с другой стороны, позволяет применять программно-ассистированные методики оценки очаговых изменений при рассеянном склерозе на МРТ с целью персонализированной количественной и динамической оценки.

НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Интенсификация исследований в области нейрогеномики привела к своеобразному «ренессансу» в сфере диагностики и лечения нейродегенеративных заболеваний. Так, благодаря новой методике массового параллельного секвенированиякратно увеличилось выявление генетических форм заболеваний [15], а инновационные подходы к генной терапии позволили осуществлять персонифицированное лечение ранее фатальных болезней.

Серьезные изменения коснулись и биомаркеров ранней (иногда даже доклинической) диагностики ряда нейродегенеративных заболеваний, причем важным является, в том числе, и очередность выявления маркерных альтераций. Наиболее исследованной в этом плане остается болезнь Альцгеймера, где ранним биомаркером заболевания считается изменение содержания бета-амилоида-42 в ликворе, с последующим присоединением маркеров тау-патологии, изменением на МРТ и затем по-

степенным когнитивным снижением по данным нейропсихологического тестирования [16]. Но персонализация доступна не только для диагностики болезни Альцгеймера, но и для выбора таргетной терапии — в том числе, с использованием человеческих индуцированных плюрипотентных стволовых клеток [17], что потенциально ускорит выделение пациентов-респондеров.

Современные методики нейровизуализации, в частности функциональная МРТ покоя и воксель-ориентированная МР-морфометрия, активно исследуются в отношении дифференциальной диагностики такого заболевания, как болезнь Паркинсона. Так, корреляции между особенностями функциональных пластических перестроек коры головного мозга и особенностями течения болезни Паркинсона и/или реакцией на проводимую терапию позволяют использовать указанные высокоспециализированные нейровизуализационные последовательности для персонализации ранней диагностики и оценки эффекта от лечения. Последовательная интеграция подобных данных с мультимодальными исследованиями геномики, транскриптомики, метаболомики и протеомики в сочетании с доступными клиническими тестами может обеспечить всестороннее понимание механизмов развития болезни Паркинсона и медикаментозной терапии на системном уровне [18].

ПЕРСПЕКТИВЫ И СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Персонализированная неврология является быстро развивающейся областью, и помимо диагностики возможности индивидуализации активно исследуются в смежных областях. Если современный уровень медицины предписывает одно лекарство при той или иной форме патологии, то персонализированная диагностика должна предположить различные варианты и соответственно различные методы лечения. Современные возможности *in vivo* анализа структуры и функций мозга с помощью нейрофизиологических и нейровизуализационных исследований при различных формах патологии нервной системы, в том числе с рассмотрением потенциальной коморбидности, делают более эффективным переход к таргетной и персонализированной терапии. При этом подобная интеграция является не просто «оцифровкой» различных функций нервной системы, а новым уровнем концепции персонализированной неврологии (рис. 2).

Так, например, выделены прогностически различающиеся паттерны церебральной активации при функциональной МРТ (фМРТ) в ответ на двигатель-

ную нагрузку, что позволяет персонализировать реабилитационные программы у конкретного пациента. Перспективной представляется и коррекция когнитивных расстройств с помощью ритмической транскраниальной магнитной стимуляции: персонализированный фМРТ-направленный выбор мишени в пределах дорсолатеральной префронтальной коры и дополнительной моторной области достоверно улучшает общий когнитивный уровень, управляющие функции мозга, зрительно-пространственную память и беглость речи [19]. Персонализированное применение этой же методики у больных с хроническим нарушением сознания приводило к расширению зон активации сети пассивного режима работы (по данным фМРТ); при этом у части пациентов (в состоянии минимального сознания) определялась положительная динамика в виде нарастания оценки по клиническим шкалам [20].

Значимой тенденцией современной неврологии является гетерогенная по проявлениям и генезу когнитивная дисфункция — сосудистая, нейродегенеративная, смешанная. Описывается большое количество биомаркеров, идентифицирующих эти

состояния. Так, по результатам нейропсихологического, нейрофизиологического и нейровизуализационного исследований (что можно рассматривать именно в контексте персонализации диагностики) описан паттерн цереброваскулярной патологии при ожирении в сочетании с сахарным диабетом, который проявляется нейрокогнитивной дисфункцией и, учитывая ее полиморбидный генез, требует комплексного наблюдения (эндокринологами/неврологами) и лечения [21].

В области персонализации нейрофармакологии приоритетными являются результаты по идентификации таргетов воздействия нейроактивных препаратов — учитывая возросшую значимость когнитивного контента и отсутствие четких регламентов нейропротективной терапии. Нами предложена собственная оригинальная когнитивная парадигма для проведения фармакологической фМРТ головного мозга для выявления участков мозга, вовлекаемых в процесс лечения препаратами с заявленным нейрометаболическим действием. По результатам не имеющего аналогов сравнительного исследования нейропсихологической сферы (когнитивные

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННОЙ НЕВРОЛОГИИ: НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЙ И НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННЫЙ УРОВЕНЬ

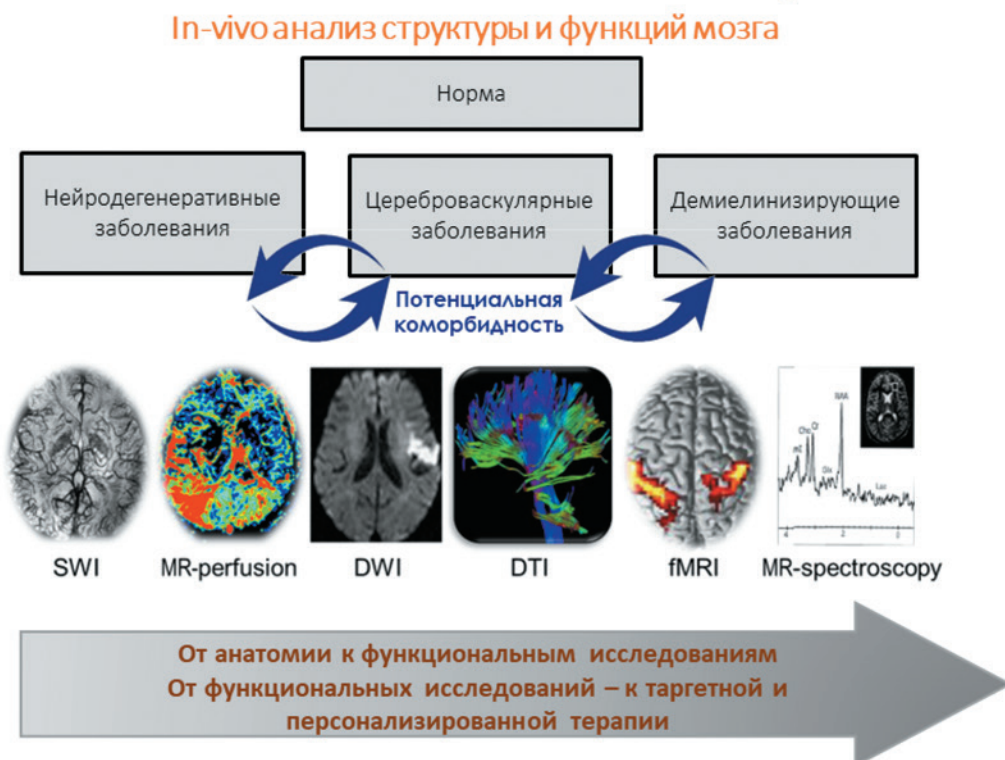


Рис. 2. Схематическая концепция современных представлений о нейрофизиологическом и нейровизуализационном уровнях персонализированной неврологии

тесты и нейрофизиологическая диагностика) и нейровизуализационным результатам для каждого препарата установлены основные мишени воздействия в мозге. Показана первичная заинтересованность различных структур мозга (гиппокамп, теменно-затылочная область, ассоциативные волокна), обнаружены варианты церебропротективного или, наоборот, цереброактивирующего действия, в сочетании с или без энергосберегающего механизма, а также обоснован алгоритм обследования и персонализированного лечения пациентов, что обеспечит строго дифференцированный подход к адресному выбору конкретных нейротропных препаратов [22] (рис. 3).

В целом, постановку диагноза можно считать 1-м уровнем персонализации, за которым следует более глубокий 2-й уровень — выбор правильного лечения с учетом индивидуальных особенностей пациента. Так, например, при спинальной мышечной атрофии это решение (выбор медикаментозного лечения — напр., нусинерсен или рисдиплам) влечет за собой огромную социально-экономическую ответственность, связанную со стоимостью ежегодной терапии таких пациентов. Подобную же дилемму в плане персонализации представляет и выбор метода функционального нейрохирургического вмешательства при болезни Паркинсона.

Вышесказанное определяет, в том числе, и некоторые вызовы персонализированной неврологии:

1) Конфиденциальность

Сбор и анализ личных данных о здоровье должны осуществляться безопасно и с соблюдением этических норм, защищая пациентов от утечек и кражи личной информации.

2) Регулирование

Надо гарантировать безопасность пациентов и эффективность лечения, что определяет необходимость пересмотра существующих стандартов лечения, юридического/законодательного сопровождения разработки индивидуальных протоколов диагностики и лечения.

3) Стоимость

Использование передовых технологий ведет к увеличению затрат для пациентов и поставщиков услуг.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Персонализированная неврология является условно эволюцией уже существующих диагностических и терапевтических трендов, причем в числе направлений ее дальнейшего развития: углубление интеграции результатов отечественных и мировых исследований по персонализации, потенциальное производство собственных аналогов ряда таргетных препаратов, внедрение методик искусственного интеллекта, финансовая оценка и пересмотр модели обеспечения медицины с учетом ее персонализации. Среди более долгосрочных перспектив:

НЕЙРОПРОТЕКЦИЯ + ФМРТ



Рис. 3. Исследование нейротропных препаратов с использованием оригинальной парадигмы фарм-фМРТ головного мозга (адаптировано из [22])

расширение спектра неврологических заболеваний, для которых доступна персонализация; обобщение клинического материала, поиск надежных и валидных биомаркеров клинического течения и эффективности терапии; обеспечение возможностей использования передовых технологий в рутинной клинической практике с соответствующим финансовым и законодательным сопровождением.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциального конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Jain KK. Personalized medicine. Waltham: Decision Resources Inc, 1998.
2. Alekseeva TM, Topuzova MP, Pospelova ML. Personalized neurology. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(1):6–14. In Russian [Алексеева Т.М., Топузова М.П., Поспелова М.Л. Персонализированная неврология. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(1):6–14]. DOI:10.18705/2782-3806-2022-2-1-6-14.
3. Ionova VG, Suslina ZA, Demina EG. A method for studying the antiaggregatory effect of drugs by determining platelet aggregation in vitro. Patent on the application № 2188419, 2002. In Russian [Ионова В.Г., Суслина З.А., Демина Е.Г. Способ исследования антиагрегационного действия препаратов с помощью определения агрегации тромбоцитов in vitro. Патент на изобретение № 2188419, 2002].
4. Tanashyan MM, Raskurazhev AA, Kornilova AA, et al. Monitoring of Aspirin Therapy in Patients with Cerebrovascular Pathology. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021;17(4):537–543. In Russian [Танашян М.М., Раскуражев А.А., Корнилова А.А. и др. Мониторинг терапии ацетилсалициловой кислотой у пациентов с цереброваскулярной патологией. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2021;17(4):537–543]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-08-15.
5. Tanashyan MM, Raskurazhev AA, Kornilova AA. Cerebrovascular diseases and personalized prevention. Profilakticheskaya Meditsina. 2021;24(2):76–81. In Russian [Танашян М.М., Раскуражев А.А., Корнилова А.А. Цереброваскулярные заболевания и персонализированная профилактика. Профилактическая медицина. 2021;24(2):76–81]. DOI:10.17116/profmed20212402176.
6. Bonkhoff AK, Grefkes C. Precision medicine in stroke: towards personalized outcome predictions using artificial intelligence. Brain. 2022;145(2):457–475. DOI:10.1093/brain/awab439.
7. Korchagin V, Mironov K, Platonov A, et al. Application of the genetic risk model for the analysis of predisposition to nonlacunar ischemic stroke. Per Med. 2019;16(5):369–378. DOI:10.2217/pme-2018-0104.
8. Nissen SE, Wolski K, Balog C, et al. Single Ascending Dose Study of a Short Interfering RNA Targeting Lipoprotein(a) Production in Individuals With Elevated Plasma Lipoprotein(a) Levels. JAMA. 2022;327(17):1679–1687. DOI:10.1001/jama.2022.5050.
9. Raskurazhev AA, Kuznetsova PI, Shabalina AA, Tanashyan MM. MicroRNA and Hemostasis Profile of Carotid Atherosclerosis. Int J Mol Sci. 2022;23(18):10974. DOI: 10.3390/ijms231810974.
10. Nabbout R, Kuchenbuch M. Impact of predictive, preventive and precision medicine strategies in epilepsy. Nat Rev Neurol. 2020;16(12):674–688. DOI: 10.1038/s41582-020-0409-4.
11. Noskova TYu, Abaimov DA, Sariev AK, et al. The clinical significance of the lamotrigine pharmacokinetic variability. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova. 2018;118(1):23–29. In Russian [Носкова Т.Ю., Абаимов Д.А., Сариев А.К. и др. Клиническое значение фармакокинетической вариабельности ламотриджина. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2018;118(1):23–29]. DOI: 10.17116/jnevro20181181123-29.
12. Flaus A, Mellerio C, Rodrigo S, et al. 18F-FDG PET/MR in focal epilepsy: A new step for improving the detection of epileptogenic lesions. Epilepsy Res. 2021;178:106819. DOI:10.1016/j.epilepsyres.2021.106819.
13. Liu C, Zhu M, Wang Y. Human Serum Anti-aquaporin-4 Immunoglobulin G Detection by Cell-based Assay. J Vis Exp. 2019;(146):10.3791/59014. DOI:10.3791/59014.
14. Shchepareva ME, Kochergin IA, Tolpeeva OA, et al. Diagnostic value of antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in demyelinating diseases of the central nervous system. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S. S. Korsakova. 2019;119(2–2):18–23. In Russian [Щепарева М.Е., Кочергин И.А., Толпеева О.А. и др. Диагностическое значение антител к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину при демиелинизирующих заболеваниях центральной нервной системы. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2019;119(2–2):18–23]. DOI: 10.17116/jnevro20191192218.
15. Papadopoulou E, Pepe G, Konitsiotis S, et al. The evolution of comprehensive genetic analysis in neurology: Implications for precision medicine. J Neurol Sci. 2023;447:120609. DOI: 10.1016/j.jns.2023.120609.
16. Lloret A, Esteve D, Lloret MA, et al. When Does Alzheimer's Disease Really Start? The Role of Biomarkers. Int J Mol Sci. 2019;20(22):5536. DOI: 10.3390/ijms20225536.

17. Sagar R, Pathak P, Pandur B, Kim SJ, Li J, Mahairaki V. Biomarkers and Precision Medicine in Alzheimer's Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1339:403–408. DOI:10.1007/978-3-030-78787-5_50.

18. Trifonova OP, Maslov DL, Balashova EE, et al. Parkinson's Disease: Available Clinical and Promising Omics Tests for Diagnostics, Disease Risk Assessment, and Pharmacotherapy Personalization. *Diagnostics.* 2020;10(5):339. DOI:10.3390/diagnostics10050339.

19. Lagoda DY, Dobrynina LA, Suponeva NA, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of mild cognitive impairment due to cerebral small vessel disease. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2021;15(4):5–14. In Russian [Лагода Д.Ю., Добрынина Л.А., Супонева Н.А. и др. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция в терапии умеренных когнитивных расстройств при церебральной микроангиопатии. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2021;15(4):5–14]. DOI: 10.54101/ACEN.2021.4.1.

20. Legostaeva L, Poydasheva A, Iazeva E, et al. Stimulation of the Angular Gyrus Improves the Level of Consciousness. *Brain Sci.* 2019;9(5):103. DOI:10.3390/brainsci9050103.

21. Tanashyan MM, Surkova EV, Antonova KV, et al. Type 2 diabetes and cognitive functions in patients with chronic cerebrovascular diseases. *Terapevticheskii arkhiv.* 2021;93(10):1179–1185. In Russian [Танашян М.М., Суркова Е.В., Антонова К.В. и др. Сахарный диабет 2-го типа и когнитивные функции у пациентов с хроническими цереброваскулярными заболеваниями. *Терапевтический архив.* 2021;93(10):1179–1185]. DOI: 10.26442/00403660.2021.10.201108.

22. Tanashyan MM, Kononov RN, Lagoda OV. New approaches to correction of cognitive impairment in cerebrovascular diseases. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2018;12(3):30–39. In Russian [Танашян М.М., Коновалов Р.Н., Лагода О.В. Новые подходы к коррекции когнитивных нарушений при цереброваскулярных заболеваниях. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2018;12(3):30–39]. DOI: 10.25692/ACEN.2018.3.4.

Информация об авторах:

Танашян Маринэ Мовсесовна, д.м.н., член-корреспондент РАН, профессор, заместитель директора по научной работе ФГБНУ НЦН, руководитель 1-го неврологического отделения ФГБНУ НЦН.

Author information:

Tanashyan Marine M., Dr. of Med.Sc., corresponding member of RAS, Professor, Deputy Director for Scientific Work, Head of the 1st neurological department, Research Center of Neurology.