

ISSN 2782-3806  
ISSN 2782-3814 (Online)  
УДК 616.8-05

## ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ НЕВРОЛОГИЯ

**Алексеева Т. М., Топузова М. П., Пospelова М. Л.**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научный центр мирового уровня «Центр персонализированной медицины», Санкт-Петербург, Россия

**Контактная информация:**

Алексеева Татьяна Михайловна,  
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»  
Минздрава России,  
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,  
Россия, 197341.  
alekseeva\_tm@almazovcentre.ru

Статья поступила в редакцию 14.01.2022  
и принята к печати 28.01.2022.

### РЕЗЮМЕ

В обзоре представлены основные принципы персонализированной медицины в неврологии, базирующиеся на персонифицированной диагностике, включающей подходы, связанные с анализом генома человека, а также применением иных омиксных технологий, таких как нейропротеомика, нейрометабомика. Обсуждена важность учета индивидуальных показателей пациента (биомаркеров) для наиболее точной и своевременной диагностики, контроля эффективности и безопасности терапии (тераностики). Представлена информация о микро-РНК, которые имеют перспективный диагностический потенциал. Подчеркивается значимость фармакогеномных исследований для прогнозирования эффективности терапии. Показаны сведения об изучении коннектома головного мозга и картировании мозговой сети, открывающие новые возможности понимания физиологических и патологических процессов в нервной системе. Обозначены имеющиеся трудности в развитии персонифицированной медицины на сегодняшний день и подчеркнута несомненная польза индивидуализированных подходов в неврологии.

**Ключевые слова:** биомаркер, коннектом, микро-РНК, нейрогеномика, нейрометабомика, нейропротеомика, омиксные технологии, персонализированная медицина, тераностика, фармакогенетика.

*Для цитирования:* Алексеева Т.М., Топузова М.П., Пospelова М.Л. Персонализированная неврология. Российский журнал персонализированной медицины. 2022;2(1):6-14. DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-6-14.

## PERSONALIZED NEUROLOGY

**Alekseeva T. M., Topuzova M. P., Pospelova M. L.**

Almazov National Medical Research Centre, World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Saint Petersburg, Russia

**Corresponding author:**

Alekseeva Tat'yana M.,  
Almazov National Medical Research  
Centre,  
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg,  
Russia, 197341.  
alekseeva\_tm@almazovcentre.ru

Received 14 January 2022; accepted  
28 January 2022.

### ABSTRACT

The review presents the basic principles of personalized medicine in neurology, based on personified diagnostics, including approaches related to the analysis of the human genome, as well as the use of other omics technologies, such as neuroproteomics, neurometabolomics. The importance of taking into account the patient's individual indicators (biomarkers) for the most accurate and timely diagnosis, monitoring the effectiveness and safety of therapy (theranostics) is discussed. Information on microRNAs with promising diagnostic potential is presented. The importance of pharmacogenomic studies for predicting the effectiveness of therapy is emphasized. The information on the study of the brain connectome and the mapping of the brain network is shown, which opens up new possibilities for understanding the physiological and pathological processes in the nervous system. The existing difficulties in the development of personalized medicine today are indicated and the undoubted benefits of individualized approaches in neurology are emphasized.

**Key words:** biomarker, connectome, microRNA, neurogenomics, neurometabolomics, neuroproteomics, omix technologies, personalized medicine, pharmacogenetics, theranostics.

*For citation: Alekseeva TM, Topuzova MP, Pospelova ML. Personalized neurology. Russian Journal for Personalized Medicine. 2022;2(1):6-14. (In Russ.) DOI: 10.18705/2782-3806-2022-2-1-6-14.*

**Список сокращений:** SOD-1 — супероксид-дисмутаза, ApoE — аполипопротеин E, фМРТ — функциональная магнитно-резонансная томография.

## ВВЕДЕНИЕ

Персонализация как понимание необходимости индивидуального подхода к каждому пациенту существовала с самого начала развития медицины. Гиппократ ввел индивидуальный подход к медицине для лечения пациентов тысячи лет назад [1]. Он писал об индивидуальности болезни и необходимости давать разные лекарства разным пациентам, потому что сладкие не приносят пользу всем, вяжущие — не всем, и не все пациенты могут пить одно и то же [1–5]. Эта мысль в различных формах проходит через все этапы развития медицины, подчеркивая необходимость «лечить не болезнь, а больного» [5]. Для этого врачи вплоть до последнего десятилетия ориентировались, помимо основного диагноза, только на доступные индивидуальные характеристики пациентов, такие как возраст, масса тела, сопутствующие заболевания, биохимические показатели, семейный анамнез, позволяющий оценить риск развития наследственной патологии. В течение курса лечения прослеживали его эффективность для каждого пациента, то есть осуществляли мониторинг на основании доступных клинических, а впоследствии и лабораторных критериев с возможной коррекцией путем эмпирических попыток изменения схем лечения. Описанный подход — клинический мониторинг — широко распространен на практике и в настоящее время [6].

Основной целью персонализированной медицины является поиск наиболее подходящего метода терапии и профилактики для каждого конкретного пациента, являющегося наиболее эффективным в каждом персональном случае [6, 7]. Недостаточная эффективность общепринятых методов лечения того или иного заболевания, а также высокая частота возникновения побочных эффектов, различных у каждого пациента, обуславливают необходимость задуматься о том, что только индивидуальный подход позволит достичь наибольшей эффективности и безопасности терапии [1].

Основными средствами для достижения персонализированных подходов в медицине являются высокие технологии, объединенные в понятие омиксных технологий, включающее геномные (геномика и эпигеномика) и постгеномные (технологии измерения продуктов генной экспрессии: протеомика и транскриптомика, а также метаболомика) [7–9]. Таким образом, персонализированная медицина должна включать следующие подходы:

- использование персонализированной диагностики, которая учитывает не только общепринятые диагностические критерии по заболеванию, но и индивидуальные показатели пациента (различные биомаркеры), включая определение полиморфизма генов, предрасполагающих к тем или иным заболеваниям [10];

- использование персонализированной тактики лечения, которая строится с учетом полученных в процессе персонализированной диагностики данных об индивидуальных показателях пациента, включая оптимизацию назначения лекарственных препаратов, мониторинг эффективности лечения (в том числе с использованием биомаркеров), оценку рисков развития осложнений в данном конкретном организме (что также может быть названо тераностикой — термином, образованным от сочетания слов «терапия» и «диагностика») [10, 11];

- использование индивидуального подбора лекарственных препаратов, основанное на исследовании влияния генетических факторов на действие лекарств (изучение вариаций в нуклеотидных последовательностях генов у различных пациентов, возможно влияющих на действие лекарства, — фармакогенетика), определение механизмов воздействия препаратов на экспрессию генов путем исследования всего генома пациента (фармакогеномика), анализ белков организма пациента для определения маркеров терапии, направленных на конкретную мишень (фармакопротеомика) [12, 13], изучение метаболизма лекарственных препаратов в зависимости от дефектов в генах, кодирующих ферменты [14];

- использование персонифицированного прогнозирования вероятности возникновения того или иного заболевания или течения уже возникшего заболевания на основе геномных данных с последующей разработкой индивидуальной профилактической концепции [15].

## ПЕРСОНИФИЦИРОВАННАЯ НЕВРОЛОГИЯ

Появление и развитие таких фундаментальных нейронаук, как нейрогеномика, нейропротеомика, нейрометабономика, позволяет получить огромное количество информации, которая обогащает наши знания о функционировании мозга в норме и при патологии, а также дает новые возможности выявления биомаркеров для терапии широкого спектра неврологических заболеваний, в том числе нейродегенеративных, сосудистых, наследственных, аутоиммунных, нервно-мышечных и других. Молекулярная диагностика неврологических рас-

стройств и выявление новых биомаркеров неврологических нарушений являются важной основой персонализированной неврологии.

## НЕЙРОПРОТЕОМИКА И НЕЙРОГЕНОМИКА

Нейропротеомика изучает структуру и функции протеинов нервной ткани, экспрессируемых геномом, и представляет собой систематический анализ профилей белков. Нейропротеомика взаимосвязана с родственной областью — нейрогеномикой [16]. Теперь, когда человеческий геном секвенирован, перед нами стоит большая проблема использования этой информации для улучшения диагностики неврологических заболеваний и поиска новых лекарственных средств. Фармакопротеомика вместе с фармакогеномикой используется для типирования пациентов на основе анализа белка [17].

В то время как геном является постоянной системой организма, протеом динамичен и зависит от многих факторов. Нейропротеомика является более обширным понятием, чем геномика, поскольку включает множество протеомов, меняющихся при разных состояниях организма, заболеваниях и при терапевтическом воздействии. Полное секвенирование генома позволяет получить информацию об экспрессии генов и белков, но для определения всего белкового состава организма этого недостаточно [7]. Автоматизированное определение и идентификация, а также массивный анализ белков возможен при использовании масс-спектрометрии [7, 18]. Исследование генома человека позволило составить рабочую карту протеома человека, включающую данные об

измерениях белков, что дало возможность выявить кодирующие белки области генома [19].

Важно отметить, что неправильно сформированные белки могут быть причиной развития целого ряда заболеваний, в том числе нейродегенеративных и прионных болезней. Принятие правильной формы жизненно важно для функции белка [20]. Для осуществления контроля над этим процессом клетки содержат шапероны (от англ. *chaperon* — сопровождать), или белки теплового шока, способные увеличивать свою экспрессию при повышении температуры или воздействии стрессовых факторов на клетку и предназначенные для «помощи» в выполнении определенной функции вновь образованным белкам [21]. Другие белки, например, убиквитины, связываются с белками, которые не прошли тест на форму и метят их для разрушения [22].

Заболевания, для которых основным звеном в патогенезе является нарушение структуры белка, называют «конформационными болезнями». Выявление перечня таких заболеваний и самих белков, нарушение структуры которых лежит в основе патологического процесса, постоянно увеличивается (табл. 1) [23, 24].

Чаще всего конформационные изменения белка происходят в результате мутации генов, приводящих к включению в белковую молекулу аминокислот, которых там быть не должно. Это приводит к тому, что белок не может выполнять свою функцию правильно и либо образует агрегаты, которые откладываются в клетках и нарушают их деятельность, либо формируется дефицит самого белка, необходимого для обеспечения физиологических процессов орга-

**Таблица 1. Некоторые неврологические заболевания, вызванные патологическим изменением белков**

| Заболевания, вызванные конформацией белка                    | Белок, подвергающийся конформации      |
|--------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| Болезнь Альцгеймера                                          | Белок-предшественник $\beta$ -амилоида |
| Болезнь Паркинсона                                           | $\alpha$ -Синуклеин                    |
| Боковой амиотрофический склероз                              | Супероксиддисмутаза                    |
| Спиноцеребеллярная атаксия                                   | Атаксин                                |
| Болезнь Хантингтона                                          | Хантингин                              |
| Прионные болезни                                             | PrPc                                   |
| Семейная амилоидная полинейропатия                           | Аполипопротеин AI                      |
| Семейная церебральная амилоидная ангиопатия исландского типа | Цистатин C                             |

низма [20]. Так, например, в генезе спиноцереbellарной атаксии лежит мутация в гене ATXN1, который кодирует белок атаксин-1. В результате данной мутации происходит экспансия триплетных повторов CAG в структуре белка, что вызывает образование аномально длинного белка ATX1 и заставляет его образовывать токсичные отложения в нейронах, нарушая их функцию [25]. В основе развития бокового амиотрофического склероза лежит мутация в гене супероксиддисмутазы (SOD-1), которая приводит к нарушению основной функции белка — детоксикации супероксидных свободных радикалов, что вызывает нарушение ферментной функции, и к избыточному накоплению активных форм кислорода в клетках, а также и к образованию внутриклеточных агрегатов и дегенерации нейронов из-за токсичности мутантного белка [26].

В перспективе развития персонализированной неврологии находится анализ механизмов развития нейродегенеративных заболеваний, разработка новых методов персонализированной диагностики и терапии до сих пор неизлечимых болезней мозга.

Уже сегодня сделаны большие шаги на пути к использованию нейрогенетики и нейропротеомики в исследованиях нейродегенеративных заболеваний и, как следствие, немаловажные достижения нейрофармакогенетики. Так, например, было показано, что реакции пациентов с болезнью Альцгеймера на определенные лекарственные препараты зависят от генотипа пациента. Известно, что в патогенезе данного заболевания лежит мутация в генах белка, который является предшественником амилоида, аполипопротеина E (АпоЕ). Терапия при болезни Альцгеймера длительна, сложна, многокомпонентна. В литературе приведены данные о том, что медикаментозное лечение с применением трех различных препаратов в течение 6–12 месяцев может давать положительные результаты почти у 60 % больных. При этом было выявлено, что носители генотипа АпоЕ3/4 имеют наилучший эффект, тогда как при генотипе АпоЕ4/4 — наихудший [27].

Достижения нейрогеномики и нейропротеомики в последние годы показали большое влияние на усовершенствование диагностики многих неврологических заболеваний на ранних стадиях, профилактики или раннего терапевтического воздействия. Молекулярная диагностика и мониторинг терапии на основе знаний о протеоме нервной ткани, несомненно, будут развиваться и дальше.

## МИКРО-РНК

Реализация персонализированной неврологии требует всестороннего понимания взаимосвязи

генетических и негенетических факторов. Поиск наиболее информативных показателей, отражающих различные процессы, происходящие при патологии нервной системы, является актуальным и перспективным. Трудности открытия биомаркеров связаны с медленным проникновением глиальных и нейрональных белков через гематоэнцефалический барьер при патологии нервной системы. Однако было обнаружено, что микро-РНК (miRNA), малые РНК (21–25 нуклеотидов), имеющиеся почти во всех геномах многоклеточных организмов, представляют собой новый класс генных регуляторов, которые обычно подавляют экспрессию генов на посттранскрипционном уровне. Микро-РНК присутствуют в стабильной форме в легкодоступных физиологических жидкостях, в частности, в плазме крови, моче и ликворе. В ответ на изменение состояния клеток организма уровни определенных микро-РНК могут претерпевать значительные изменения. Эти характеристики делают микро-РНК отличными кандидатами на роль биомаркеров различных патологических состояний [28, 29].

Микро-РНК могут стать дополнительным инструментом для точной диагностики. Так, например, определение профилей микро-РНК крови и плазмы пациентов с инсультом может позволить не только подтверждать факт случившегося события, но и определять период инсульта, различать его подтипы и даже судить о прогнозе [30].

Текущие фармакогеномные исследования начали объединять генетику, экспрессию генов и фармакологические фенотипы. Экспериментальные доказательства роли микро-РНК в регуляции генов, связанных с фармакологией, и ответа на лекарственные препараты в настоящее время уже получены и накапливаются. Поскольку микро-РНК участвуют в реакции организма на введение лекарственного препарата, попытка интегрировать микро-РНК в фармакогеномные исследования обещает продвинуть индивидуализированную медицину за счет более глубокого понимания механизмов лекарственного ответа [31]. Таким образом, микро-РНК как важное семейство новых генных регуляторов вовлечены в различные заболевания человека и влияют на реакцию на различные терапевтические методы лечения [32].

## НЕЙРОМЕТАБОЛОМИКА

Подобно тому, как геном человека представляет собой совокупность всех генов человека, метаболом человека является совокупностью всех метаболитов. В системном биологическом подходе метабо-

ломика обеспечивает функциональное считывание изменений метаболитов, определяемых генетическим профилем, регуляцией, распространением и модификацией белков и влиянием окружающей среды. Нейрометабомика — это изучение малых молекул или метаболитов, содержащихся в клетках нервной ткани человека, вовлеченных в первичный и промежуточный метаболизм [7]. Для более детального понимания происходящих в организме процессов важно изучение межмолекулярного взаимодействия, в частности взаимодействия белков и естественных интермедиатов (малых молекул). Малыми молекулами принято считать соединения органической природы с молекулярной массой от 40 до 1000 Да, которые находятся в свободном состоянии в цитоплазме и являются промежуточными продуктами [33]. Взаимодействие метаболитов с различными белками происходит через большое множество ферментов или кофакторов. Расшифровка взаимодействий белков — малая молекула / метаболит на системном уровне может помочь прояснить сложные процессы эпигенетической регуляции при различных воздействиях, что будет иметь важное значение в понимании отношений между генотипом и фенотипом и влиянии на развитие и течение заболеваний [34].

Патологические состояния или ответ на вводимые в организм лекарственные препараты всегда отражаются на изменении и характеристике различных метаболитов в тканях и биологических жидкостях. Изменение метаболитов под воздействием факторов внешней среды (питание, образ жизни, климатические факторы) могут менять восприимчивость организма человека с определенным фенотипом. Например, синдром дефицита внимания и гиперактивности может иметь взаимосвязь с метаболизмом длинноцепочечных жирных кислот, и понимание данной взаимосвязи может способствовать снижению риска данного синдрома путем коррекции питания [7].

Исследование биологических образцов посредством множественной масс-спектрометрии с последующим анализом с помощью персонального программного обеспечения позволит значительно быстрее и точнее определять важные аспекты для понимания патогенеза болезней нервной системы (в частности, нейродегенеративных), чем это было возможно ранее, выявляя индивидуальные особенности метаболизма организма [35]. Кроме того, в настоящее время стало известно, что генетические особенности могут влиять на метаболизм лекарственных препаратов, а следовательно, и их эффекты. Изменения в фармакокинетике и фармакодинамике связаны с наличием мутантных

генов белков, участвующих в метаболизме лекарственных средств. В зависимости от наличия полиморфизмов гена цитохрома P-450 (а также и его изофермента CYP2D6), участвующих в метаболизме большинства лекарственных препаратов, или отсутствия генетических изменений, всех людей можно разделить на активных (нормальных) метаболитаторов, медленных (со сниженной ферментативной активностью в результате генетического дефекта) и быстрых (с высокой метаболизирующей активностью) [36]. Надо отметить, что в неврологии и психиатрии уже используется определение аллельных изменений гена CYP2D6 при подборе доз нейролептиков и антидепрессантов. Учитывая, что многие пациенты вынуждены принимать эти препараты длительно, а иногда и пожизненно, то чрезвычайно важно понимать, что избежать сопутствующей терапии будет невозможно, а при применении совместно с другими лекарствами метаболизм препаратов может значительно измениться при наличии генетической патологии ферментативных систем, что приведет к нежелательным побочным эффектам, неэффективности препаратов, а возможно, и к токсическому воздействию на организм [37]. Учитывая эти знания, для наибольшей эффективности лекарственной терапии и минимизации рисков побочных эффектов целесообразно проведение генетического исследования методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) для персонифицированного подбора дозировок. Становится очевидной важность метаболического типирования пациентов, которое должно стать неотъемлемой частью персонализированной медицины.

## КОННЕКТОМ

Решающее значение для понимания того, как работает мозг в норме и при патологии, имеет изучение коннектома головного мозга, в основе которого лежит коннективность (связанность) между нейронами. Применение современных методов нейровизуализации делает возможным расширение понимания патогенеза неврологических заболеваний с помощью исследования функциональной коннективности мозга. Новый ресурс под названием «коннектом человека», полученный на основе функциональной нейровизуализации (функциональной магнитно-резонансной томографии — фМРТ) тысяч здоровых людей, позволяет создавать карту мозговых связей. Этот подход, называемый картированием мозговой сети, открывает большие возможности для понимания физиологических процессов на новом уровне, ранее недоступном, и уже применяется для получения новых данных о пато-

генезе различных патологических процессов мозга, таких как нейропсихиатрические дисфункции, включая галлюцинации и бредовые расстройства, болезни движения, кому, когнитивные нарушения, а также боль. Применение фМРТ в покое позволяет объективно проанализировать нейрональную активность и определять ее изменения. Анализ коннектома может открыть новые цели для лечения пациентов со сложными неврологическими и психиатрическими заболеваниями и для прогнозирования эффективности ответа на терапию [38]. Так, например, уже удалось выявить реорганизацию мозговой коннективности, уточнить механизмы клиничко-неврологического улучшения на фоне применения терапии у пациентов с хроническим болевым синдромом [39–41].

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ближайшем будущем персонализированная неврология и медицина в целом существенно расширят свои возможности. Учитывая стремительно развивающиеся технологии, будет меняться и подход к диагностике и лечению пациентов, при этом придется измениться и самим врачам, научиться мыслить по-новому, ориентируясь на то, что все процессы в организме человека контролируются генетически и лечить нужно исходя из этого. На самом деле медицина всегда пыталась найти индивидуальный подход к каждому больному, но до расшифровки генома человека это было в большей степени мечтой, чем реальностью. В будущем молекулярная диагностика с целью прогнозирования результатов лечения будет основываться на геномных профилях больных. Также уже давно стало понятно, что лучше профилактить, чем лечить. С помощью современных методов исследования становится возможным выявлять риски развития тяжелых заболеваний и влиять на них еще до начала болезни.

Главным препятствием в развитии персонализированного подхода все еще является высокая стоимость необходимых исследований, а также недостаточная и не повсеместная готовность специалистов. Однако со временем, по мере внедрения персонифицированного подхода в медицине, будет достигнута экономическая выгода для государства, учитывая, что затраты на лечение существенно сократятся благодаря минимизации нежелательных явлений и уменьшению случаев неэффективности терапии. Кроме того, важным аспектом являются этические и юридические стороны, для урегулирования которых необходима просветительская работа по вопросам персонифицированной медицины.

## Конфликт интересов / Conflict of interest

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

## Финансирование / Funding

Государственное задание: «Изучение нейропластичности при цереброваскулярных заболеваниях путем использования новых биомаркеров ишемического повреждения мозга и исследования коннектома с целью выявления предикторов, разработки новых профилактических и терапевтических стратегий» / State task: «Study of neuroplasticity in cerebrovascular diseases by using new bio-markers of ischemic brain damage and connectome research in order to identify predictors, develop new preventive and therapeutic strategies.»

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. DeGoma EM, Rivera G, Lilly SM, et al. Personalized vascular medicine: individualizing drug therapy. *Vascular Med.* 2011;16(5):391–404.
2. Kitzman JO, Snyder MW, Ventura M, Lewis AP, Qiu R, Simmons LE, et al. Non-invasive whole genome sequencing of a human fetus. *Sci Transl Med.* 2012 Jun 6;4(137):137ra76.
3. Saunders CJ, Miller NA, Soden SE, Dinwiddie DL, Noll A, Alnadi NA, et al. Rapid Whole-Genome Sequencing for Genetic Disease Diagnosis in Neonatal Intensive Care Units. *Sci Transl Med.* 2012; 4(154):154ra135.
4. Topol EJ. Individualized medicine from pre-womb to tomb. *Cell.* 2014 Mar 27; 157(1):241–253.
5. Hamburg MA, Collins FS. The path to personalized medicine. *N Engl J Med* 2010; 363(4): 301–304.
6. Jain KK. From molecular diagnostics to personalized medicine. *Exp Rev Mol Diagn.* 2002; 2(4):299–301.
7. Jain KK, Sharipov KO. Fundamentals of Personalized Medicine. *Medicine of the XXI century: omix technologies, new knowledge, competencies and innovations.* Moscow, Litterra Publishing House, 2020. P. 567. In Russian [Джайн К.К., Шарипов К.О. Основы персонализированной медицины. Медицина XXI века: омикс-технологии, новые знания, компетенции и инновации. Москва, 2020. С. 567].
8. Chen R, Mias GI, Li-Pook-Than J, et al. Personal omics profiling reveals dynamic molecular and medical phenotypes. *Cell* 2012; 148(6):1293–1307.
9. Moshkovsky SA. Omix biomarkers and early diagnosis. *Biomedical Chemistry.* 2017; 63 (5): 369–372. DOI: 10.18097/PBMC20176305369. In Russian [Мошковский С.А. Омикс-биомаркеры и ранняя диагностика].

ка. Биомедицинская химия. 2017;63(5):369–372. DOI: 10.18097/PBMC20176305369].

10. Hoggatt J. Personalized medicine trends in molecular diagnostics: exponential growth expected in the next ten years. *Mol Diagn Ther* 2011; 15(1):53–55.

11. Pene F, Courtine E, Cariou A, Mira JP. Toward theranostics. *Crit Care Med*. 2009;37:S50–S58.

12. Thomson A. Why do therapeutic drug monitoring. *The Pharm. Journal*. 2004; 273:153–S 155.

13. Pullarkat ST, Toehlmacher J, Ghaderi V, et al. Thymidylate synthase gene response and toxicity of 5-FU chemotherapy. *Pharmacogenomics J*. 2001;1:65–70.

14. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013 Apr;138(1):103–41. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23333322.

15. Scudellari M. Genomics contest underscores challenges of personalized medicine. *Nat Med*/2012;18(3):326.

16. Blackstock WP, Weir MP. Proteomics: quantitative and physical mapping of cellular proteins. *Tr. Biotechnol*. 1999;17:121–127.

17. Archakov AI. What's behind genomics? Proteomics. Questions. med. chemistry. 2000; 46: 335–343. In Russian [Арчаков А.И. Что за геномикой? Протеомика. Вопросы мед. химии. 2000;46:335–343].

18. Gomazkov OA. Neuroproteomics, or how many proteins reflect brain function. 2020;140:347–358. In Russian [Гомазков О.А. Нейропротеомика, или Как множество белков отражают функции мозга. Успехи современной биологии. 2020;140:347–358].

19. Kim MS, Pinto SM, Getnet D, et al. A draft map of the human proteome. *Nature*. 2014;509(7502):575–581.

20. Sakharov VN, Litvitskiy PF. Disorders of Protein Conformation as a Typical Component of Various Human Disease Pathogenesis. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2016;71(1):46–51. DOI: 10.15690/vramn635. In Russian [Сахаров В.Н., Литвицкий П.Ф. Нестабильность конформации белка — общий компонент патогенеза болезней человека. Вестник РАМН. 2016;71(1):46–51. DOI: 10.15690/vramn635].

21. Maksimovich NE, Bon EI. Heat shock proteins. Properties. Role in adaptation. Methodological approaches to the definition. *Biomedicine*. 2020; 16 (2): 60–67. DOI: 10.33647 / 2074-5982-16-2-60-67. In Russian [Максимович Н.Е., Бонь Е.И. Белки теплового шока. Свойства. Роль в адаптации. Методические подходы к определению. Биомедицина. 2020;16(2):60–67. DOI: 10.33647/2074-5982-16-2-60-67].

22. Clague MJ, Urbé S. Ubiquitin: same molecule, different degradation pathways. *Cell*. 2010;143(5):682–685. DOI: 10.1016/j.cell.2010.11.012.

23. Pokrovskii VI, Kiselev OI, Cherkasskii BL. Prions and prion diseases. — М.: Publishing house of RAMS. 2004. P. 384. In Russian [Покровский В.И., Киселев О.И., Черкасский Б.Л. Прионы и прионные болезни. М.: Изд-во РАМН, 2004. С. 384].

24. Chaudhuri TK, Paul S. Protein misfolding diseases and chaperone based therapeutic approaches. *FEBS J*. 2006;273(7):1331–1349. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2006.05181.x.

25. Vig PJ, Subramony SH, McDaniel DO. Calcium homeostasis and spinocerebellar ataxia-1 (SCA-1). *Brain Res Bull*. 2001 Oct-Nov 1;56(3-4):221-5. DOI: 10.1016/s0361-9230(01)00595-0. PMID: 11719254.

26. Zavalishin I.A. Amyotrophic lateral sclerosis. М.: GEOTAR-Media, 2009. P. 272. In Russian [Завалишин И.А. Боковой амиотрофический склероз. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 272].

27. Cacabelos R. Pharmacogenomics in Alzheimer's disease. *Mini Rev. Med. Chem*. 2002;2:59–84.

28. Kroh EM, Parkin RK, Mitchell PS, Tewari M. Analysis of circulating microRNA biomarkers in plasma and serum using quantitative reverse transcription-PCR (qRT-PCR). *Methods*. 2010; 50(4):298–301. DOI:10.1016/j.ymeth.2010.01.032.

29. Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, Fritz BR, Wyman SK, Pogosova-Agadjanyan EL, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2008;105(30):10513–10518. DOI:10.1073/pnas.0804549105.

30. Topuzova MP, Alekseeva TM, Panina EB, Vavilova TV. MicroRNA as a diagnostic biomarker in stroke. *Arterial Hypertension*. 2018;24(5):521–530. DOI:10.18705/1607-419X-2018-24-5-521-530. In Russian [Топузова М.П., Алексеева Т.М., Панина Е.Б., Вавилова Т.В. Возможности использования микро-РНК в качестве биомаркера при диагностике инсульта. Артериальная гипертензия. 2018;2(5):521–530. DOI:10.18705/1607-419X-2018-24-5-521-530].

31. Zhang W, Dolan ME. The emerging role of microRNAs in drug responses. *Curr Opin Mol Ther*. 2010 Dec;12(6):695–702. PMID: 21154161; PMCID: PMC3233195.

32. Zhang W, Huang RS, Dolan ME. Integrating epigenomics into pharmacogenomic studies. *Pharmgenomics Pers Med*. 2008; 2008(1):7–14. [PubMed: 20622972].

33. Fechner P, Bleher O, Ewald M, Freudenberger K, Furin D, Hilbig IU, et al. Size does matter! Label-free detection of small molecule-protein interaction. *Anal. Bioanal. Chem*. 2014; 406: 4033–51.

34. Kolotyeva NA, Gylmiyarova FN. The role of small molecules in metabolism regulation (review). *Clinical Laboratory Diagnostics*. 2019; 64 (12): 716–722. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-12-716-722. In Russian

[Колотьева Н.А., Гильмиярова Ф.Н. Роль малых молекул в регуляции обмена веществ (обзор литературы). Клиническая лабораторная диагностика. 2019; 64 (12): 716–722. DOI: 10.18821/0869-2084-2019-64-12-716-722].

35. Ibanez C, Cifuentes A, Simo C. Recent advances and applications of metabolomics to investigate neurodegenerative diseases. *Int. Rev. Neurobiol.* 2015;122:95–132.

36. Kukes VG. Drug metabolism: clinical and pharmacological aspects. 2004; 18–27: 40–47. In Russian [Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. 2004;18–27: 40–47].

37. Chaukina SV. Clinical and pharmacological aspects of drug metabolism under the influence of cytochrome P-450 isoenzyme CYP2D6 // Difficult patient. 2007. No. 14. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-farmakologicheskie-aspekty-metabolizma-lekarstvennyh-sredstv-pod-deystviem-izofermenta-tsitohroma-r-450-cyp2d6> (date accessed: 11.11.2021). In Russian [Чайкина С.В. Клинико-фармакологические аспекты метаболизма лекарственных средств под действием изофермента цитохрома Р-450 CYP2D6 // Трудный пациент. 2007. № 14. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kliniko-farmakologicheskie-aspekty-metabolizma-lekarstvennyh-sredstv-pod-deystviem-izofermenta-tsitohroma-r-450-cyp2d6> (дата обращения: 11.11.2021)].

38. Fox MD. Mapping Symptoms to Brain Networks with the Human Connectome. *N Engl J Med.* 2018 Dec 6;379(23):2237–2245. DOI: 10.1056/NEJMra1706158. PMID: 30575457.

39. Baliki MN., Mansour AR, Baria AT, Apkarian AV. Functional reorganization of the default mode network across chronic pain conditions. *PLoS One.* 2014;9(9):e106133. DOI: 10.1371/journal.pone.0106133.

40. Thorp SL, Suchy T, Vadivelu N, Helander EM, Urman RD, Kaye AD. Functional Connectivity Alterations: Novel Therapy and Future Implications in Chronic Pain Management. *Pain Physician.* 2018;21(3):207–214.

41. Lepekhina AS, Pospelova ML, Efimtsev AY, et al. Clinical and neuroimaging comparison of the dynamics of the functional connectivity of the brain in patients with chronic tension headache. *Modern problems of science and education.* 2021; 3. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=30865> (date of access: 11.11.2021). In Russian [Лепехина А.С., Поспелова М.Л., Ефимцев А.Ю. и др. Клинико-нейровизуализационное сопоставление динамики функциональной connectivity головного мозга у пациентов с хронической головной болью напряжения. Современные проблемы науки и образования. 2021;3. URL: <http://www.science-education.ru/article/view?id=30865> (дата обращения: 11.11.2021)].

### Информация об авторах:

Алексеева Татьяна Михайловна, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой неврологии и психиатрии, ведущий научный сотрудник НИЛ цереброваскулярной патологии НИО неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Топузова Мария Петровна, к.м.н., доцент кафедры неврологии и психиатрии, старший научный сотрудник НИЛ цереброваскулярной патологии НИО неврологии и нейрореабилитации ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России;

Поспелова Мария Львовна, д.м.н., ведущий научный сотрудник, руководитель группы персонализированного лечения ПМЭС, доцент кафедры неврологии и психиатрии ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

### Authors information:

Alekseeva Tat'yana M., MD, PhD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Neurology and Psychiatry, Leading Researcher of the Laboratory of Cerebrovascular Pathology of the Research and Development Department of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov Federal National Medical Research Centre;

Topuzova Mariya P., MD, PhD, Senior Scientist, Associate Professor of the Department of Neurology and Psychiatry, Senior Researcher of the Research Laboratory of Cerebrovascular Pathology of the Research Department of Neurology and Neurorehabilitation, Almazov Federal National Medical Research Centre;

Pospelova Maria L., MD, PhD, DSc, Head of the group of personalized treatment of post-mastectomy syndrome of World-Class Research Centre for Personalized Medicine, Associate Professor of the Department of Neurology and Psychiatry, Almazov Federal National Medical Research Centre.