

О.М. Ипатова<sup>1</sup>, Н.В. Медведева<sup>1</sup>, А.И. Арчаков<sup>1</sup>, А.И. Григорьев<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича» РАМН, Москва

<sup>2</sup> ГНЦ России Институт медико-биологических проблем РАН, Москва

## Трансляционная медицина — путь от фундаментальной биомедицинской науки в здравоохранение

*Возрастающая дистанция между практическим здравоохранением и накапливающейся теоретической информацией в области биомедицинских исследований диктует необходимость профессионального контакта между врачами-клиницистами и научными работниками во многих связанных с медициной областях с целью активного переноса (трансляции) современных фундаментальных исследований, проясняющих механизмы основных метаболических процессов и их нарушений (и возможности их коррекции), к эффективной медицинской помощи конкретному пациенту, т.е. персонифицированной медицине. Такой подход получил название трансляционная медицина. В обзоре показано, как современные трансляционные исследования делают более эффективной медицинскую помощь конкретному пациенту. Приведены примеры персонифицированной медицины, в которых биомедицинские исследования совместно с анамнезом заболевания конкретного пациента способствуют выбору тактики лечения, в том числе дозы и частоты введения лекарств.*

**Ключевые слова:** трансляционная медицина, терапевтический мониторинг, персонифицированная терапия.

Последние десятилетия отмечены интенсивным развитием биомедицинских исследований в области геномики, молекулярных и клеточных основ патогенеза многих заболеваний, определения новых мишеней для их лекарственной коррекции и конструирования новых эффективных лекарств. При этом дистанция между практическим здравоохранением, традиционными методами диагностики и лечения заболеваний, с одной стороны, и накапливающейся теоретической информацией в области фундаментальных биомедицинских исследований — с другой, все больше возрастает [1]. Необходимость преодоления этого противоречия и вызвала появление т.н. трансляционной медицины. Ее задачей стало установление профессионального контакта между врачами-клиницистами и научными работниками во многих связанных с медициной областях с целью активного переноса (трансляции) данных современных фундаментальных исследований, проясняющих меха-

низмы основных метаболических процессов и их нарушений (и возможности их коррекции), на эффективную медицинскую помощь, оказываемую конкретному пациенту, т.е. представляющей собой персонифицированную терапию. Такое взаимодействие было охарактеризовано как «Bench-to-Bedside» и «Bedside-to-Bench» — от теории к лечению и от лечения к теории [1]. Таким образом, трансляционная медицина — междисциплинарная медицина, основанная на достижениях физиологии, молекулярной биологии, генетики и медицины и созданная для обеспечения высокой эффективности оказания медицинских услуг.

Термин «translational research» был введен в 1986 г. для обозначения медицинского исследования, которое способствует практическому применению научных достижений для разработки и внедрения новых способов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации, называемого также **трансляционной медициной** (ТМ) [2].

O.M. Ipatova<sup>1</sup>, N.V. Medvedeva<sup>1</sup>, A.I. Archakov<sup>1</sup>, A.I. Grigor'ev<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Institute of Biomedical Chemistry of Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

<sup>2</sup> State science center of the Russian Federation, Institute of medical and biologic problems of Russian Academy of Sciences, Moscow

## Translational medicine as a way from fundamental biomedical science to public health services

*Increasing distance between practical public health services and collecting of theoretical information in the field of biomedical researches reflects the necessity of professional contact between clinicians and scientists in many areas associated with medicine for active carrying over («translation») of the modern basic researches in which mechanisms of basic metabolic processes and possibilities of their correction are detected, to effective medical help to individual patient, i.e. personified medicine. Such approach was called transmitting medicine. Examples of the personified medicine in which biomedical researches together with the anamnesis morbi of individual patient that are responsible for treatment strategy including doses and regimens are discussed.*

**Key words:** transmitting medicine, therapeutic drug monitoring, personified medicine.

В MeSH Database (Pubmed) в 2010 г. трансляционные исследования определены как «применение открытий, полученных в лабораторных и доклинических исследованиях для проведения клинических испытаний и исследований», что, в конечном счете, должно повысить эффективность лечения заболеваний [3]. Повышение эффективности терапевтического вмешательства всегда являлось целью медицины, способы реализации данной цели менялись по мере накопления знаний, понимания взаимосвязей и функционирования отдельных систем и структур организма человека. Прорывы в этом направлении, как правило, связаны с научно-теоретическими достижениями своего времени, к которым можно отнести открытие антибиотиков, вакцинации, иммунитета и его регуляции, возможности использования анестезии, пересадки органов. Во многом повышение эффективности медикаментозного вмешательства связано с развитием фармакологической науки.

Интенсивное развитие биомедицинских наук происходило параллельно с развитием физиологии, биохимии, биофизики и молекулярной биологии и возникших новых направлений исследования — геномики, протеомики, метаболомики. В настоящее время накоплен огромный объем информации, включая расшифровку генома человека, раскрытие тонких регуляторных механизмов метаболических реакций и их нарушений, выяснение патогенеза многих заболеваний на молекулярном и клеточном уровне, выявление новых мишеней для их лекарственной коррекции. Однако, несмотря на развитие современных высокочувствительных методов диагностики и лечения, применения новых лекарственных препаратов, по-прежнему остро стоят вопросы лекарственной токсичности, индивидуальной переносимости и частоты развития побочных эффектов. Увеличение разрыва между пониманием причин возникновения заболеваний и способами их лечения обусловлено тем, что научные разработки и достижения долго внедряются в практику или вовсе остаются невостребованными в практическом здравоохранении. Причина такого разрыва связана с углубляющейся специализацией исследователей-теоретиков и экспериментаторов, деятельность которых с необходимым для этого объемом знаний и временных затрат уже не позволяет им сочетать научную деятельность (общий термин — «Bench», т.е. «университетская скамья») с лечебной практикой. При этом развитие отдельных теоретических областей биомедицинских знаний, накопление все большего объема научной информации затрудняет понимание, восприятие и тем более возможность использования этой информации врачами-практиками, работающими «у постели больного» (принятый термин — «Bedside»). Это предполагает необходимость подготовки специалистов, сочетающих в себе профессиональную компетенцию «врача-клинициста» и «врача-исследователя» в отличие от классической модели медицинского образования, которая концентрировала ресурсы на обучении в реальной клинической ситуации без признания существенной роли интегрированного междисциплинарного подхода [3]. Осознание этой ситуации специалистами многих стран в области здравоохранения или, скорее, в области организации медицинской науки, медицинского образования и практической медицины привели к выводу о необходимости переноса (трансляции) современных теоретических положений медицины на реальную медицинскую помощь конкретному пациенту.

Определения понятия ТМ несколько отличаются у разных авторов, что, по всей вероятности, связано с его исходной многоплановостью и широтой, дающей возмож-

ность преимущественного акцента на его различные аспекты. По мнению некоторых авторов, это понятие — не что иное, как новый термин [3]. Однако нельзя не согласиться с тем, что практикующий врач и специалист-исследователь в области медицины в настоящее время настолько отделились друг от друга, что возникла необходимость в создании специальной стратегии, направленной на построение «мостов» между ними. Именно такие задачи призвана решать ТМ, целью которой, как и медицины в целом, является повышение эффективности и результативности терапии, направленное на повышение качества жизни и/или ее продолжительности.

Следует подчеркнуть, что понятие ТМ шире, чем «трансляционные исследования», т.к. наряду с ними включает и организационную сторону: введение изменений в медицинское образование, в организацию фарминдустрии, во взаимодействия и взаимоотношения различных, на сегодняшний день во многом разрозненных, медицинских и биомедицинских учреждений [4].

ТМ представляет собой «новую область знаний, интегрирующую элементы патофизиологии и подходы к разработке новых терапевтических и диагностических средств» [5]. Это — «развивающаяся область знаний, которая фокусируется на использовании того, что выявлено в доклинических исследованиях, для осуществления новых остроумных и эффективных шагов в клинике» [<http://www.translationalmedicine.com/>]. С учетом обогащения теоретических знаний за счет информации из клинических наблюдений (Bedside-to-Bench), ТМ определяют и как всеохватывающий научный процесс, который связывает воедино фундаментальные исследования с клиническими результатами [6], и как «сдвиг системы понятий в тактике разработки новых лекарств, фармацевтической экономики и лечения пациентов» [7].

ТМ принадлежит ведущая роль в оптимизации механизмов передачи результатов фундаментальных биомедицинских исследований в диагностические, профилактические и лечебные технологии. Совместно с биотехнологией и новыми методами визуализации ТМ составит основу прогресса в медицине. Одной из основных задач ТМ в создании новых биологически активных субстанций является координация исследований между научно-исследовательскими учреждениями, фармацевтическими и биотехнологическими компаниями, а также поиск путей повышения эффективности существующих лекарственных препаратов и продвижение инноваций на фармацевтический рынок [3].

Благодаря развитию молекулярной биологии и молекулярной медицины в настоящее время достигнут определенный прогресс в выяснении патогенеза многих заболеваний на молекулярном и клеточном уровне. Данные геномики позволили обнаружить новые мишени для лекарственной коррекции ряда заболеваний и на основании этого привели к активному поиску новых эффективных лекарств, созданию и внедрению которых должна способствовать ТМ. Важное место в этом направлении занимает разработка новых диагностических средств, целью которых является своевременное обнаружение специфических биомаркеров, позволяющих персонализировать терапию, т.е. выбрать наиболее эффективную стратегию терапии для конкретного пациента. Биомаркеры становятся неотъемлемой частью клинических исследований [8, 9]. Термин «биомаркер» был введен Национальной академией наук США для биологического мониторинга населения. Биомаркер (англ. biomarker) — это система показателей (маркеров),

характеризующих функционирование организма, взаимодействие его с агентами разной природы (физической, химической, биологической и т.д.). Биомаркеры позволяют проверять предполагаемый механизм воздействия того или иного биологически активного или токсического вещества. Они выделяют лиц с повышенным риском развития тех или иных заболеваний, обеспечивают большую точность при оценке резистентности к воздействию и дают возможность оценить правильность фармакокинетических моделей. Хотя биомаркеры трудно использовать при многокомпонентном воздействии на организм, их применение полезно при оценке воздействия специфических веществ или физических факторов. «Библиотека» биомаркеров постоянно пополняется маркерами заболеваний, прогноза терапии, фармакодинамического ответа, взаимодействия лекарства с соответствующей мишенью [8]. Наряду с совершенствованием и повышением качества и точности диагностики это способствует созданию новых лекарств. К 2014 г. мировой рынок биомаркеров по прогнозам оценивается в 20,5 млрд долларов США, и его прирост по отношению к уровню 2009 г. составит 19,7% (<http://www.marketresearch.com/product/display.asp?productid=2433201>). Возможности создания и использования новых биомаркеров все больше расширяются благодаря развитию протеомики. Обнаружение специфических биомаркеров в сочетании с внедрением новых эффективных лекарственных препаратов и анализом индивидуальных особенностей их действия служат основой для развития персонализированной медицины [9]. Возможности для этого будут постепенно возрастать за счет большей доступности генетического обследования, развития фармакогеномики, а также внедрения в клиническую практику терапевтического лекарственного мониторинга, т.е. наблюдения, регистрации и отслеживания эффектов введенного пациенту лекарства. Все эти мероприятия должны способствовать повышению эффективности терапии, сокращению существующего разрыва между теоретической и практической медициной.

Трансляционная медицина охватывает практически все разделы медицины: онкологию, кардиологию, исследования в области геномики, молекулярной биологии, нейробиологии, инженерной биологии, сердечно-сосудистых заболеваний, доставки лекарств, культивирования клеток, биоинформатики, а также политики в области здравоохранения (рис. 1). О значении, придаваемом в настоящее время в мире развитию ТМ, свидетельствует появление новых специализированных журналов — «Journal of Translational Medicine» (2003 г., <http://www.translational-medicine.com/>), «Science Translational Medicine» (2009 г., <http://stm.sciencemag.org/>), «American

journal of translational research» (2009 г., <http://ajtr.org/>), которые объединяют ученых в области фундаментальных и клинических исследований в их стремлении повысить качество лечения пациентов, способствуют обмену информацией и идеями среди практикующих врачей и специалистами в области фундаментальных и клинических исследований.

В связи с масштабностью задач ТМ большое внимание уделяют подготовке соответствующих специалистов, что уже проводится в ряде медицинских колледжей и университетов, например в США, Великобритании, Швейцарии, а также в России (в частности, в Красноярском государственном медицинском университете им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, где введен специализированный курс «Молекулярная и трансляционная медицина» [[http://krasgmu.ru/page\\_acad\\_mission.php](http://krasgmu.ru/page_acad_mission.php)]). Созданы и функционируют центры ТМ, объединяющие и координирующие соответствующие исследования в разных областях медицины (<http://www.itmat.upenn.edu>; [http://www.jefferson.edu/jmc/medicine/translational\\_medicine/](http://www.jefferson.edu/jmc/medicine/translational_medicine/); <http://www.ahc.umn.edu/ctm/about/home.htm>).

### Организация и уровни развития трансляционной медицины

При переходе от лабораторных исследований к клиническим испытаниям (bench-to-bedside), широкому внедрению (bedside-to-community) и общей стратегии на уровне соответствующих официальных организаций (community-to-policy), соответственно, принято выделять трансляционные барьеры (Т1, Т2 и Т3) между уровнями.

Возникновение и развитие ТМ, как отмечалось ранее, направлено на повышение эффективности лечения заболеваний или их возможное предотвращение и, соответственно, на повышение качества жизни как индивидуума, так и общества в целом. При этом, с одной стороны, предполагается наиболее быстрое внедрение (трансляция) научных достижений в клиническую практику, а другой — персонализированное (индивидуальное) их применение с учетом генетических характеристик конкретного пациента, определяющих выбор лекарственных средств, проявление их действия. Такой подход предполагает при выборе терапевтического воздействия рассматривать не только особенности их биотрансформации в организме, зависящие от генетических особенностей пациента, включающие адсорбцию, распределение, элиминацию и метаболические процессы, но и факторы, на них влияющие (например, возраст, экологическая обстановка, характер питания, наличие каких-либо воспалительных процессов и сопутствующих заболеваний [11]).

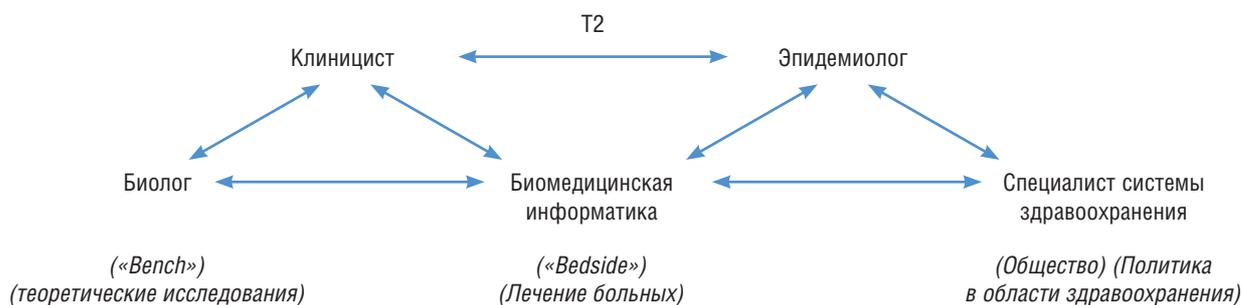


Рис. 1. Роль биомедицинской информатики в трансляционной медицине [10].

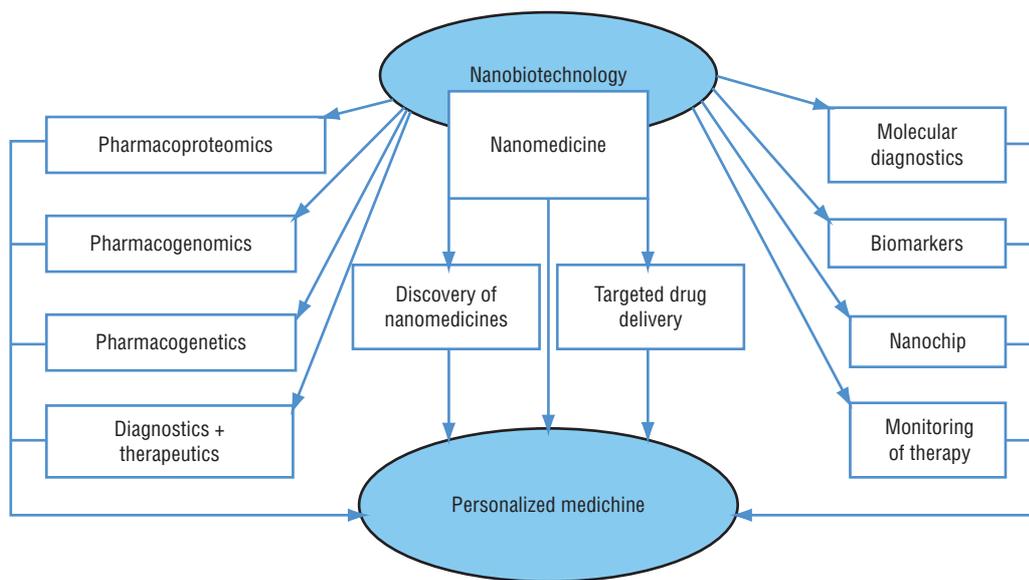


Рис. 2. Взаимосвязь нанотехнологий, наномедицины и персонализированной медицины [13].

Нами были проанализированы результаты применения нанобиотехнологий в области диагностики заболеваний и создании новых лекарств, а также внедрения данных технологий и их медицинских приложений в клиническую практику, что привело к возникновению т.н. наномедицины [12]. Нанотехнологии и наномедицина являются составной частью персонализированной медицины (рис. 2) [13].

ТМ, основанная на достижениях молекулярной биологии и медицины, обеспечивающих высокую эффективность оказания медицинских услуг, использует накопленный арсенал современных фундаментальных знаний о механизмах основных метаболических процессов и их нарушений для оказания эффективной медицинской помощи **конкретному** пациенту, т.е. для **персонализированной терапии**. Персонализированная терапия является новым качеством оказания медицинских услуг. Максимальная эффективность такого подхода определяется необходимостью координировать взаимодействия как диагностических лабораторий и научных групп, так и клиницистов в разработке и совершенствовании показателей эффективности терапии и методов мониторинга содержания лекарственного препарата и/или его метаболитов в крови пациента. По прогнозам, полный переход к персонализированной медицине в развитых странах должен произойти между 2015 и 2025 гг. Роль ТМ в создании персонализированной медицины трудно переоценить.

Несомненную помощь в подборе индивидуальных схем лечения, лекарственных препаратов и их индивидуальной дозировки способно оказать генотипирование. Однако следует иметь в виду, что совокупное функционирование генов в организме может оказывать влияние на активность отдельного гена, при этом склонность к какому-либо заболеванию может маскироваться работой других генов [9]. В результате такого взаимодействия прогнозирование заболеваний у конкретного человека весьма затруднено, а эффективность терапии зависит от множества индивидуальных физиологических и биохимических особенностей, влияющих на фармакокинетику и фармакодинамику лекарственного вещества.

Проявлению терапевтического эффекта должна соответствовать определенная концентрация препарата в крови пациента — «терапевтический коридор», который определяют на стадии клинических испытаний [14]. Несмотря на возможные индивидуальные колебания концентрации лекарственного средства в крови, как правило, для большинства пациентов она оказывается в пределах терапевтического диапазона. При этом рекомендуемую дозу лекарственного препарата подбирают исходя из степени выраженности заболевания. Необходимость в коррекции дозы обычно возникает либо при серьезных сопутствующих заболеваниях, сопровождаемых поражением органов, либо для лекарственных препаратов с высоким риском побочных эффектов и узким терапевтическим индексом, для которых индивидуальное действие лекарства трудно предсказуемо: или оно не оказывает действия, или побочные эффекты выражены сильнее, чем у большинства пациентов. Таким образом, один из принципов **персонализированной терапии** — выбор адекватной дозы на основе проведенных исследований — терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) [1]. ТЛМ — это область клинической химии, которая специализируется на определении концентрации лекарственного вещества и его метаболитов в плазме крови или других биологических жидкостях [14]. Его проведение необходимо для контроля проводимой лекарственной терапии с тем, чтобы при выбранной дозе концентрация лекарственного вещества не превысила минимальную токсическую (другими словами, лекарство не превратилось бы в яд) и не была ниже минимальной терапевтической (лекарство не перестало бы лечить) [15]. Особенно это важно для препаратов с низким терапевтическим индексом [16]. Данные, полученные при ТЛМ, используют для установления индивидуальных особенностей фармакокинетики принимаемых лекарственных препаратов у данного больного и оптимизации **персонализированной терапии**. Таким образом, «терапевтический лекарственный мониторинг — это процесс наблюдения, регистрации и детектирования эффектов химического вещества, введенного пациенту для терапии или диагностики» (MeshDatabase, PubMed).

Терапевтический диапазон эффективности лекарственного средства разрабатывается на основе популяционной статистической концепции, которая подразумевает, что при концентрации препарата в крови «внутри» терапевтического диапазона лечение будет эффективным, а побочные эффекты — минимальными. Однако для ряда лекарственных препаратов назначение т.н. средних доз без контроля концентрации препарата в крови может приводить к непредсказуемым последствиям [14]. Выход концентрации лекарственного препарата в крови за пределы терапевтического диапазона может быть вызван взаимодействием с другими препаратами, пищей, депонированием в тканях, индивидуальными особенностями метаболизма и др. В связи с этим своевременная информация о содержании лекарства в крови или в других биологических жидкостях позволяет скорректировать схему терапевтического вмешательства. Таким образом, ТЛМ позволяет оптимизировать персонализированную терапию, а именно: 1) подобрать дозу при значительном отклонении концентрации лекарственного препарата в крови от терапевтически-эффективных значений; 2) дать обоснованные рекомендации по режиму назначения препаратов (поддерживающим дозам и кратности приема), способному обеспечить быстрое достижение и поддержание концентрации лекарства в пределах терапевтического диапазона.

В настоящее время в странах Западной Европы и США запрещено назначать ряд сильнодействующих лекарственных препаратов и препараты длительного применения без контроля их концентрации в крови пациента. В России тоже существует перечень лекарственных препаратов, применение которых должно сопровождаться проведением ТЛМ [17]. Этот перечень включает препараты разных терапевтических групп: лекарственные средства, действующие на сердечно-сосудистую систему и ЦНС, противосудорожные препараты, нестероидные противовоспалительные средства, химиотерапевтические средства, иммуносупрессоры и средства для лечения онкологических заболеваний.

В табл. 1 приведены данные, иллюстрирующие необходимость проведения ТЛМ на примере противоэпилептических препаратов.

Как видно из табл. 1, приблизительно у 20% пациентов концентрация препарата в крови была ниже терапевтического уровня, а у 16% содержание лекарства в крови было токсическим. Таким образом, для указанных лекарственных препаратов актуальность выполнения ТЛМ очевидна.

Индивидуальные значения фармакокинетических параметров, в частности максимальная концентрация лекарства в крови, во многом зависят от особенностей функционирования систем, осуществляющих метаболизм лекарств. Об их активности позволяют судить результаты, рассчитанные по данным ТЛМ на основе популяционного моделирования [18]. За метаболизм большинства лекарств и других чужеродных органических соединений

(ксенобиотиков) в организме человека отвечает семейство ферментов монооксигеназной системы, содержащей цитохром Р 450 (СYP 450) [11].

В настоящее время в природе обнаружено более 1000 различных видов цитохрома Р 450. Наиболее распространенные представители этой группы — см. на сайте [http://mshealthy.com.ua/lekars-cytohromi.htm]. В метаболизме большинства лекарственных средств принимает участие СYP3А (до 60%). Следующим по значимости в метаболизме ксенобиотиков считают СYP2D6 [19, 20], в меньшей степени — СYP2С, СYP2Е1 и СYP1А2 [21]. Исходя из рассмотрения молекулярных основ метаболизма лекарственных средств и полиморфизма генов цитохрома Р 450, в наших работах [11, 22] обоснована необходимость оценки индивидуальных особенностей монооксигеназной системы для оптимизации лекарственной терапии и подчеркнута роль ТЛМ для персонализированной терапии.

Одной из областей медицины, для которой персонализированная терапия нуждается в обязательном проведении ТЛМ, является онкология [23]. В последние годы широкое применение в онкологии получает химиотерапия как метод, позволяющий в значительной степени улучшить результаты оперативного вмешательства. Противоопухолевые препараты обладают чрезвычайной токсичностью, характеризуются узким терапевтическим интервалом и значительной индивидуальной вариабельностью фармакокинетики. Так, даже при отсутствии нарушений функционирования основных систем и органов, для ряда лекарств (**метотрексата, этопозида, доксорубина, циклофосамида, карбоплатина**) показаны от 2- до 10-кратных различий скорости клиренса [23]. Для ряда используемых в онкологической практике препаратов неизвестно значение терапевтического индекса [24], поэтому для повышения терапевтической эффективности и снижения токсического действия при выработке тактики лечения пациента (доза, частота введения) следует опираться на результаты ТЛМ [25].

Следует отметить, что развитие персонализированной терапии на основании результатов ТЛМ стало возможным с разработкой новых подходов, использованием уникальных методик и современного высокочувствительного оборудования для определения лекарств и их метаболитов в биологических жидкостях [26]. В настоящее время для проведения ТЛМ применяют методы количественного определения лекарственных препаратов в крови, плазме, моче, спинномозговой и амниотической жидкостях и т.д.: хроматографические, микробиологические, спектрофотометрические, полярографические, иммунологические (радиоиммунные, иммуноэнзимные), радиоизотопные и т.п., основанные на различных физико-химических свойствах исследуемых препаратов [25]. Критическими параметрами метода являются чувствительность и точность выполнения анализа, время, необходимое на его прове-

**Таблица 1.** Концентрации противоэпилептических препаратов в крови пациентов при их среднестатистической дозе введения (<http://nsnk.kz/index.php?do=static&page=j0409>)

Лекарственный препарат	Число пациентов (в % отношении), в крови которых:		
	концентрация препарата находится в пределах нормы	концентрация препарата находится ниже терапевтического уровня	присутствует токсическая концентрация препарата
Вальпроевая кислота	62	22	16
Карбамазепин	77	19	4

дение, объем биоматериала, стоимость исследования. Максимально удовлетворяющим предъявляемым требованиям методом регистрации фармакокинетики и проведения терапевтического лекарственного мониторинга является высокоэффективная **жидкостная хроматография с масс-спектрометрическим детектированием** [27–29]. Применение масс-спектрометрии в биохимии и затем в медицине привело к революции в этих науках, а одна из модификаций этого метода анализа сложных биоорганических соединений (МАЛДИ) была отмечена Нобелевской премией по химии за 2002 г.

Невозможно переоценить роль ТМ и в онкологии. Расшифровка генома человека и развитие геномики позволили получить информацию о сопряженности отдельных геномных и протеомных нарушений с вероятностью возникновения тех или иных заболеваний. Так, на основании анализа данных литературы Futreal et al. [30] составили перечень генов человека, вовлеченных в онкогенез. Авторы нашли 291 известный на тот период «раковый ген», что составляет 1% от полного человеческого генома. Оказалось, что большая часть их сопряжена с лейкемией и лимфомой, хотя по распространенности на эти виды рака приходится только 10% от всех случаев онкологических заболеваний. На основании этих данных впоследствии был составлен Каталог соматических канцерогенных мутаций, получивший название COSMIC (Catalogue of Somatic Mutations in Cancer) [31]. Он был расширен благодаря результатам, полученным в ходе выполнения геномного ракового проекта, проводимого в Великобритании (Wellcome Trust Sanger Institute, UK). К 2008 г. указанный каталог включал 4800 генов, причем каждые 2 мес он пополняется (доступ к каталогу — на сайте <http://www.sanger.ac.uk/cosmic>).

В течение последних двух десятилетий было идентифицировано более 200 потенциальных биомаркеров рака яичников [32]. При этом если в 90-х гг. исследования были сфокусированы в большей степени на диагностических маркерах, то в последнее десятилетие внимание постепенно сдвигалось в сторону прогностических маркеров, помогающих оценить результативность лечения. Например, в серии исследований, проводившихся в Институте рака в Буффало (США), было показано [33], что высокая иммуногистохимическая экспрессия циклина А сопряжена с неблагоприятным прогнозом заболевания, а низкая экспрессия *BRC1* ассоциирована с низким риском прогрессирования болезни и смертности. Отмечается, что «постгеномная эра» открывает возможности для персонализированной терапии рака, позволяющей предсказать не только прогноз заболевания, но и индивидуальный ответ на лекарство [32]. В связи с этим было введено понятие «онкофармакогеномики» — выявления маркеров реакции на противоопухолевые препараты [34]. Однако продвижение такого подхода из-за отсутствия четкой координации при сборе биоматериала и документированных клинических данных отстает от научных исследований, поскольку из более сотни биомаркеров-кандидатов рака яичников пока лишь единичные введены в клиническую практику [32].

По распространенности среди онкологических заболеваний рак поджелудочной железы, согласно статистике, занимает 6-е место и 4-е — по числу случаев смертности среди взрослого населения. В обзорах [35, 36] на основании известных биомаркеров этого типа рака и генетического полиморфизма, определяющего эффективность терапии гемцитабином, продемонстрирован подход, позволяющий прогнозировать клинический ответ.

Примером работы, проведенной по схеме ТМ согласно [1] «Bedside-to-Bench», может послужить работа Chung et al. [37]. Сопоставление клинических признаков и протеомных исследований показало корреляцию между степенью выраженности заболевания (рак желудка) и содержанием в сыворотке крови белка HMGB1. В случае признания белка HMGB1 биомаркером данное исследование и будет представлять собой идеальную завершенную схему ТМ [38], т.е. «дорогу с двусторонним движением»: клиника ↔ научные исследования [1]. О важности проведения трансляционных исследований свидетельствуют результаты, описанные в работе К.М. Li и соавт. [39]. Авторами было показано, что при терапии капецитабином у пациентов с колоректальным раком наблюдалось снижение уровня тимидина в плазме вследствие ингибирования тимидилатсинтазы, не связанное с генотипом. Таким образом, данных только молекулярной биологии (информация о полиморфизме генов тимидилатсинтазы) недостаточно для выбора адекватной терапии.

Наряду с поиском биомаркеров в онкологии ТМ уделяет большое внимание разработке лекарственных препаратов, действие которых направлено на специфические молекулярные мишени [40], представляющие собой либо ключевые рецепторы, либо ферменты, либо специфические центры связывания лигандов с их рецепторами (моноклональные антитела).

Другой связанной с онкологией проблемой, решению которой должны помочь соответствующие трансляционные исследования, является повышение эффективности обезболивающей терапии при метастазах на основании исследования механизмов болевого синдрома в костной ткани и последующего внедрения разработанных препаратов в клиническую практику [41].

Известно, что длительная терапия рядом противоопухолевых препаратов сопровождается развитием сердечной недостаточности. Одно из объяснений этому — сопряженность путей, воздействие на которые, с одной стороны, определяет выживаемость и рост опухолевых клеток, а с другой стороны, нарушает работоспособность клеток сердечно-сосудистой системы [42]. В связи с этим трансляционные исследования сигнальных механизмов, связанных с нарушениями в клетках миокарда при сердечно-сосудистых заболеваниях, необходимо сопоставить с процессами, сопровождающими противоопухолевую терапию. Для контроля проводимых исследований в этом направлении Европейским обществом кардиологов в 2009 г. была организована междисциплинарная рабочая группа, объединяющая специалистов в области кардиологии и онкологии [42].

Несмотря на рост продолжительности жизни в европейских странах, к основным причинам смертности относятся заболевания сердечно-сосудистой системы [43]. При этом для различных форм сердечной недостаточности установлена корреляция с экспрессией группы генов белков, участвующих во многих клеточных, в том числе сигнальных, процессах. Было показано, что у таких пациентов наблюдаются изменения в сотнях генов, включенных в транскрипцию сигналов (в т.ч. опосредуемую ионами  $Ca^{2+}$ ), в энергозависимые метаболические процессы, апоптоз, трансмембранный транспорт ионов, поддержание структуры цитоскелета и внеклеточного матрикса. Клиническим применением этих данных, полученных в популяционных исследованиях, может стать основанная на них детальная классификация кардиомиопатий и предсказание ответа на соответствующую терапию [43], т.е., пользуясь терминологией ТМ [10], переход к следующему трансляционному уровню. Данные

генотипирования могут способствовать установлению «прогностических транскриптомных биомаркеров» сердечной недостаточности [43]. Так, 5-летнее исследование на 108 пациентах [44] выявило повышенный уровень экспрессии 45 генов у пациентов с благоприятным прогнозом лечения. Фармакогеномные исследования больных с кардиомиопатией продемонстрировали сопряженность ответа на лекарственную терапию с экспрессией генов, связанных с ренин-ангиотензиновой системой, симпатической нервной системой, с функционированием эндотелиальной NO-синтазы, что считают следствием сопряженности сигнальных путей и их эффекторов [45].

Наряду с поиском геномного полиморфизма с целью возможности трансляции протеомных исследований в клиническую практику для повышения эффективности терапии большое внимание уделяют также поиску белков-маркеров в протеоме и низкомолекулярных метаболитов в метаболизме сыворотки крови. У больных с сердечной недостаточностью были обнаружены изменения в экспрессии генов семейств белков, включенных в воспаление, рост, дифференцировку, внутриклеточную передачу сигнала, организацию каналов и рецепторов, ремоделирование миокарда [46]. В качестве маркеров сердечной недостаточности предлагают метаболиты 2-оксоглутарат и псевдоуридин [43, 47]. Эти исследования заболеваний сердца могут определить показатели, связанные, например, с сердечной аритмией, что должно помочь в выборе терапии и снизить риск внезапной смерти, связанной с этим синдромом [48]. Sampuzano et al. классифицировали типы мутаций, диагностированные у кардиологических больных, на 3 основные группы — по 3 семействам кодируемых ими белков [48]: 1) белки сократительных элементов мышечных клеток, ответственные за генерацию взаимодействия, обуславливающие сокращение кардиомиоцитов и связанные с этиологией гипертрофированной кардиомиопатии; 2) белки цитоскелета, ответственные за передачу этих взаимодействий к соседним клеткам и связанные с этиологией распространенной кардиомиопатии; 3) белки, кодирующие ионные каналы, ответственные за поддержание внутри- и внеклеточного электролитного баланса и связанные с наследственными аритмиями. Некоторые авторы полагают, что будущие исследования с привлечением молекулярно-генетических технологий и фармакогеномики приведут к принципиальному изменению путей борьбы с кардиомиопатией и сердечной аритмией с акцентом на персонализированное назначение лекарств с учетом как генетических особенностей конкретного пациента, так и его возраста и особенностей фармакодинамики лекарства в организме [48]. При таком подходе терапия в большей степени носит превентивный характер и направлена на то, чтобы снизить или предотвратить экспрессию мутировавших генов или полиморфизмов, сопряженных с предрасположенностью к сердечным аритмиям, угрожающим жизни [49].

Результатом применения ТМ стали исследования, в которых была показана потенциальная кардиотоксичность новых некардиологических агентов [50]. Помимо обсуждавшегося выше риска сердечно-сосудистых осложнений при терапии противоопухолевыми препаратами [42], подобный эффект был установлен для ряда новых нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), 2-го из которых — рофекоксиб и валдекоксиб — были отозваны с фармацевтического рынка [50–53].

Побочное действие НПВС известно давно. С целью снижения степени его выраженности учеными предпринимаются усилия по созданию более избирательных НПВС, которые ингибировали бы преимущественно циклооксигеназу 2 типа (ЦОГ-2), связанную с воспалением, по возможности не затрагивая ЦОГ-1, ответственную за побочные эффекты. Так, оказалось, что применение селективных ингибиторов ЦОГ-2 сопряжено с повышенным риском возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Одной из причин этого считают повышение артериального давления крови у лиц, имеющих высокий риск развития ишемической болезни сердца за счет изменений в системе синтеза простагландинов. Детальное рассмотрение механизмов, связанных с ингибированием ЦОГ-2, представлено в обзоре Groszer et al. [53]. При необходимости приема подобных препаратов их советуют назначать совместно с антигипертензивными средствами и с временным ограничением количества соли в диете [52].

Таким образом, ТМ, объединяя успехи научных исследований, информативности диагностических подходов и данных клинических исследований, призвана способствовать повышению эффективности и результативности медикаментозного вмешательства, а следовательно, повышению качества жизни. Так, обсуждая пути борьбы с высокой смертностью населения от сердечно-сосудистых заболеваний, Krishan et al. [54] отмечают необходимость преодоления существующего разрыва между имеющимися научными и клиническими данными, с одной стороны, и политикой в области здравоохранения — с другой, что можно сделать только посредством ТМ — путем последовательного прохождения упомянутых выше трансляционных барьеров: от лаборатории к клинике (Т1) и от клиники к популяции (Bedside-to-Community, Т2) [1, 10]. Отмечается, что в ряде стран происходит замедленное продвижение к ТМ на 2 и 3-м (Т3) уровне, которые должны привести к совершенствованию политики в области здравоохранения. Это, по мнению авторов, связано с недостаточным восприятием проблемы руководящими деятелями в этой области, отсутствием глобальной линии и путей организации системы улучшения здоровья общества, высокой стоимостью введения ТМ в существующую систему здравоохранения. В основном ТМ как молодое направление в медицинской науке находится еще на уровне своего 1-го трансляционного барьера, и задачей является максимальное введение новых биомедицинских научно-теоретических положений и методов в область клинического использования.

#### REFERENCES

1. Marincola F.M. Translational medicine: a two-way road. *J. Transl. Med.* 2003; 1: 1–2.
2. Burke J.D., Pincus H.A., Pardes H. The clinician-researcher in psychiatry. *Am. J. Psychiatry.* 1986; 143: 968–975.
3. Aronson J.K., Cohen A., Lewis L.D. Clinical pharmacology — providing tools and expertise for translational medicine. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2008; 65 (2): 154–157.
4. Littman B.H., Di Mario L., Plebani M., Marincola F.M. What's next in translational medicine? *Clin. Sci. (Lond).* 2007; 112 (4): 217–227.
5. Ponomareva O.V. Translyacionnye issledovaniya i 'evolyuciya podhodov k lecheniyu bol'nyh rakom molochnoj zhelezy. *Onkologiya.* 2010; 12 (4): 369--376.
6. Wang X., Wang E., Marincola F.M. Translational Medicine is developing in China: a new venue for collaboration. *J. Transl. Med.* 2011; 9: 3–5.

7. Limbert C. Translational medicine: is this a matter for the clinician? *Acta Reumatol. Port.* 2010; 35 (2): 132.
8. Day M., Rutkowski J.L., Feuerstein G.Z. Translational medicine — a paradigm shift in modern drug discovery and development: the role of biomarkers. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2009; 655: 1–12.
9. Clayton T.A., Lindon J.C., Cloarec O. et al. Pharmacometabonomic phenotyping and personalized drug treatment. *Nature.* 2006; 440 (7087): 1073–1077.
10. Sarkar I.N. Biomedical informatics and translational medicine. *J. Transl. Med.* 2010; 8: 22–34.
11. Archakov A.I., Lisica A.V., Petushkova N.A., Karuzina I.I. Citohromy R-450, lekarstvennaya bolezn' i personificirovannaya medicina. Chast' 1. *Klinicheskaya medicina* 2008; 86 (2): 4–8.
12. Medvedeva N.V., Ipatova O.M., Ivanov Yu.D., Archakov A.I. Nanobiotehnologii v medicine. *Biomed. himiya.* 2006; 52 (6): 529–546.
13. Jain K.K. Role of nanotechnology in the development of personalized medicine. *Nanomedicine.* 2009; 4 (3): 249–252.
14. Kang Ju-S., Lee M.-H. Overview of Therapeutic Drug Monitoring. *Korean J. Int. Med.* 2009; 24 (1): 1–10.
15. Thomson A. Why do therapeutic drug monitoring. *Pharm. J.* 2004; 273: 153–155.
16. Marshall W.J., Bangert S.K. Clinical Chemistry, 6<sup>th</sup> Edition. *Edinburgh, London: Mosby.* 2008. ISBN 9780723434559.
17. Prikaz Minzdrava RF ot 21 fevralya 2000 g. № 64. [http://www.chtfoms.ru/index.php?option=com\\_content&task=view&id=24121&Itemid=24](http://www.chtfoms.ru/index.php?option=com_content&task=view&id=24121&Itemid=24)
18. Andreeva O.V. Primenenie terapevticheskogo lekarstvennogo monitoringa finlepsina v krvi v klinicheskoy praktike. *Klin. farmakokin.* 2005; 1 (2): 29–33.
19. Kukes V.G., Bogoslovskaya S.I., Andreev D.A. i dr. Farmakogeneticheskie issledovaniya sistemy biotransformacii i transporterov dlya personalizacii farmakoterapii v kardiologii (rossijskij opyt). Soobshchenie vtoro: farmakogeneticheskie issledovaniya CYP2D6. *Klin. farm. terap.* 2007; 4: 62–66.
20. Kukes V., Novikov A., Savchenko A. i dr. Ocenka aktivnosti izofermenta citohroma r450 3a4 (cyp3a4) kak real'naya vozmozhnost' personalizacii farmakoterapii. *Vrach.* 2008; 3: 13–19.
21. Benet L.Z., Kroetz D.L., Sheiner L.B. The dynamics of drug absorption, distribution and elimination. In: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 9<sup>th</sup> Ed. Chapter I. *Goodman & Gillman's. McGraw-Hill.* 1996. 3–27.
22. Archakov A.I., Lisica A.V., Petushkova N.A., Karuzina I.I. Citohromy R-450, lekarstvennaya bolezn' i personificirovannaya medicina. Chast' 2. Terapevticheskij lekarstvennyj monitoring kak metod ocenki aktivnosti monoooksigenaznoj sistemy. *Klinicheskaya medicina.* 2008; 86 (3): 4–7.
23. Alnaim L. Therapeutic drug monitoring of cancer chemotherapy. *J. Oncol. Pharm. Pract.* 2007; 13 (4): 207–221.
24. Christensen J., Hojskov C.S., Poulsen J.H. Liquid chromatography tandem mass spectrometry assay for topiramate analysis in plasma and cerebrospinal fluid: validation and comparison with fluorescence-polarization immunoassay. *Ther. Drug Monit.* 2002; 24: 658–664.
25. Christian U., Jacobsen W., Sercova N. et al. Automated, fast and sensitive quantification of drugs in blood by liquid chromatography-mass spectrometry with on-line extraction: immunosuppressants. *J. Chromatography B. Biomed. Sci. Appl.* 2000; 748 (1): 41–53.
26. Liu H., Delgado M.R. Therapeutic drug concentration monitoring using saliva samples. Focus on anticonvulsants. *Clin. Pharmacokinet.* 1999; 36: 453–470.
27. Corona G., Casetta B., Sandron S., Vaccher E., Toffoli G. Rapid and sensitive analysis of vincristine in human plasma using on-line extraction combined with liquid chromatography /tandem mass spectrometry. *Rapid Com in Mass Spectrometry.* 2008; 22: 519–525.
28. Zhang D., Liu H., Zhang S. et al. An effective method for de novo peptide sequencing based on phosphorylation strategy and mass spectrometry. *Talanta.* 2011; 84 (3): 614–622.
29. Egge-Jacobsen W., Unger M., Niemann C.U., et al. Automated, fast, and sensitive quantification of drugs in human plasma by LC/LC-MS: quantification of 6 protease inhibitors and 3 nonnucleoside transcriptase inhibitors. *Ther. Drug Monit.* 2004; 26: 546–562.
30. Futreal P.A., Coin L., Marshall M. et al. A census of human cancer genes. *Nat. Rev. Cancer.* 2004; 4 (3): 177–183.
31. Forbes S.A., Bhamra G., Bamford S., et al. The Catalogue of Somatic Mutations in Cancer (COSMIC). *Curr. Protoc. Hum. Genet.* 2008; Chapt. 10: Un. 10.11.
32. Suh K.S., Park S.W., Castro A. et al. Ovarian cancer biomarkers for molecular biosensors and translational medicine. *Expert. Rev. Mol. Diagn.* 2010; 10 (8): 1069–1083.
33. Darcy K.M., Birrer M.J. Translational research in the Gynecologic Oncology Group: evaluation of ovarian cancer markers, profiles, and novel therapies. *Gynecol. Oncol.* 2010; 117 (3): 429–439.
34. Diaz-Rubio E. Translational research in clinical oncology: challenges and opportunities. *Farm. Hosp.* 2010; 34S1: 1–7.
35. Strimpakos A.S., Syrigos K.N., Saif M.W. Translational research in pancreatic cancer. Highlights from the «2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium». Orlando, FL, USA. January 22–24, 2010. *JOP.* 2010; 11 (2): 124–127.
36. Strimpakos A.S., Syrigos K.N., Saif M.W. The molecular targets for the diagnosis and treatment of pancreatic cancer. *Gut. Liver.* 2010; 4 (4): 433–449.
37. Chung H-W., Lee S-G., Kim H. et al. Serum high mobility group box-1 (HMGB1) is closely associated with clinical and pathological features of gastric cancer. *J. Transl. Med.* 2009; 7: 38–48.
38. Albin R.J., Marincola F.M., Natali P.G. The «Excellence in Translational Medicine» and «Bedside-to-Bench» Awards 2008–2009. *J. Transl. Med.* 2010; 8: 95–96.
39. Li K.M., Rivory L.P., Hoskins J. et al. Altered deoxyuridine and thymidine in plasma following capecitabine treatment in colorectal cancer patients. *Brit. J. Clin. Pharmacol.* 2007; 63 (1): 67–74.
40. Johnson K.A., Brown P.H. Drug development for cancer chemoprevention: focus on molecular targets. *Semin. Oncol.* 2010; 37 (4): 345–358.
41. Delaney A., Fleetwood S.M., Colvin L.A., Fallon M. Translational medicine: cancer pain mechanisms and management. *Brit. J. Anaest.* 2008; 101 (1): 87–94.
42. Eschenhagen T., Force T., Ewer M.S. et al. Cardiovascular side effects of cancer therapies: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur. J. Heart Fail.* 2011; 13 (1): 1–10.
43. Gonzalez A., Lopez B., Beaumont J. et al. Cardiovascular translational medicine (III). Genomics and proteomics in heart failure research. *Rev. Esp. Cardiol.* 2009; 62 (3): 305–313.
44. Heidecker B., Kasper E.K., Wittstein I.S. et al. Transcriptomic biomarkers for individual risk assessment in new-onset heart failure. *Circulation.* 2008; 118: 238–246.
45. McNamara D.M. Pharmacogenomics for neurohormonal intervention in heart failure. *Cardiol. Clin.* 2008; 26: 127–135.
46. Berhane B.T., Zong C., Liem D.A. et al. Cardiovascular-related proteins identified in human plasma by the HUPO Plasma Proteome Project pilot phase. *Proteomics.* 2005; 5: 3520–3530.
47. Dunn W.B., Broadhurst D.I., Deepak S.M. et al. Serum metabolomics reveals many novel metabolic markers of heart failure, including pseudouridine and 2-oxoglutarate. *Metabolomics.* 2007; 3: 413–426.
48. Campuzano O., Sarquella-Brugada G., Brugada R. et al. Cardiovascular translational medicine (IV): The genetic basis of malignant arrhythmias and cardiomyopathies. *Rev. Esp. Cardiol.* 2009; 62 (4): 422–436.

49. Donahue J.K. Gene therapy for cardiac arrhythmias: A dream soon to come true? *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 2007; 18: 553–559.
50. Feldman A.M., Koch W.J., Force T.L. Developing strategies to link basic cardiovascular sciences with clinical drug development: another opportunity for translational sciences. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2007; 81 (6): 887–892.
51. Feuerstein G.Z., Ruffolo R.R. Discontinued drugs in 2006: cardiovascular drugs translational medicine perspective. *Expert Opin. Investig. Drugs.* 2007; 16 (9): 1315–1326.
52. Salzberg D.J., Weir M.R. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. *Subcell Biochem.* 2007; 42: 159–174.
53. Grosser T., Fries S., FitzGerald G.A. Biological basis for the cardiovascular consequences of COX-2 inhibition: therapeutic challenges and opportunities. *J. Clin. Invest.* 2006; 116 (1): 4–15.
54. Krishnan A., Yadav K., Kaur M., Kumar R. Epidemiology to public health intervention for preventing cardiovascular diseases: the role of translational research. *Indian J. Med. Res.* 2010; 132 (5): 643–650.

#### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Ипатова Ольга Михайловна**, доктор биологических наук, руководитель отдела нанолекарств ФГБУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича» РАМН

**Адрес:** 119121, Москва, ул. Погодинская, д. 10

**Тел.:** 8 (499) 246-94-91

**Факс:** 8 (499) 245-08-57

**Медведева Наталья Вилориковна**, ведущий научный сотрудник лаборатории фосфолипидных нанолекарств и транспортных систем ФГБУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича» РАМН

**Адрес:** 119121, Москва, ул. Погодинская, д. 10

**Тел.:** 8 (495) 708-38-07

**Арчаков Александр Иванович**, доктор биологических наук, профессор, вице-президент РАМН, академик РАМН, директор института ФГБУ «Научно-исследовательский институт биомедицинской химии им. В.Н. Ореховича» РАМН

**Адрес:** 119121, Москва, ул. Погодинская, д. 10

**Тел.:** 8 (499) 246-69-80

**Факс:** 8 (499) 245-08-57

**Григорьев Анатолий Иванович**, академик РАН и РАМН, вице-президент РАН, научный руководитель Института медико-биологических проблем РАН

**Адрес:** 123007, Москва, Хорошевское шоссе, д. 76 А

**Факс:** 8 (499) 195-22-53