

# Тенденции развития и технологии современной лабораторной медицины

**С.Н. Щербо**

*ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва*

## **Трансляционная, предиктивная, персонализированная и лабораторная медицина**

Лабораторная медицина в настоящее время становится самостоятельной научно-практической дисциплиной и отраслью медицинских знаний, основополагающей относительно всех видов клинической деятельности, с собственными теорией, методами и объектами анализа, что связано с результатами многолетних медицинских исследований и интеграцией с фундаментальными науками: физикой, химией, биологией, генетикой и др. Лабораторная медицина – междисциплинарная наука, объединяющая достижения медицины и естествознания и выявляющая наиболее значимые клинические маркеры на различных уровнях анализа (клетки, метаболиты, белки, генетические полиморфизмы и др.) для определения их значения в норме, характера и причин изменений в патологических процессах с использованием биоинформатики, нахождения на этой основе методов адекватной терапии.

В связи возникновением в последнее время трансляционной, предиктивной, персонализированной и доказательной медицины появилась настоятельная необходимость анализа тенденций развития, перспективных направлений, оценки роли и положения современной лабораторной медицины в общей системе клинических дисциплин, что обусловлено требованиями, которые выдвигаются в связи со стремительным развитием и внедрением достижений науки и новых технологий. Для правильного понимания направления и стратегии развития, необходимо уточнение определений и задач, возникающих в последний период, новых направлений современной медицины, более глубокий анализ характера междисциплинарных отношений.

Трансляционную медицину можно рассматривать как процесс, предусматривающий перенос открытий, сделанных в результате фундаментальных исследований в биомедицине, в медицинскую практику с целью улучшения диагностики и лечения. По мнению экспертов Евросоюза 2008 г., трансляционной медицине будет принадлежать ведущая роль в развитии биомедицины на протяжении ближайших десятилетий. Задачи трансляционной медицины в диагностике предусматривают распознавание всех первичных

и вторичных медиаторов заболевания, развитие технологической и инструментальной базы, создание диагностических протоколов и эффективной, экономичной диагностики. Первый институт трансляционной медицины и терапии (ITMAT) создан в начале 2005 года в США, а в 2010 году в Калифорнии (Сан-Франциско) на исследования в указанной области выделено 1,5 млрд. долларов. Во Франции реализуется программа SESAM по оценке доклинических признаков патологии и определение склонности человека к различным заболеваниям, а в Великобритании «Биобанк» по генетической информации о британцах различных этнических групп. Приоритетной задачей трансляционной медицины является разработка инновационных методов молекулярной диагностики. Одним из этапов применения трансляционных медицинских подходов является оценка клинической полезности использования открытия, организация соответствующих исследований, совершенствование доказательных рекомендаций, организация распространения диагностических и лечебных методик и внедрение их в практику здравоохранения.

Предиктивная, превентивная (предупредительная) медицина (медицина прогноза и диагностики) – одно из наиболее перспективных направлений и достижений современной молекулярной медицины, которая изучает возможность прогнозирования (предвидения) заболевания у человека на основе исследования индивидуальных особенностей его генома, протеома, микробиома и особенностей метаболизма. Указанный термин предложил в 1977 году, задолго до реализации проекта «Геном человека» французский ученый, лауреат Нобелевской премии Дж. Доссэ, который обнаружил ассоциации определенных вариантов (аллелей) генетического локуса HLA с некоторыми мультифакторными заболеваниями (сахарным диабетом, бронхиальной астмой и др.). Методическую основу предиктивной медицины составляет выявление генов, определенные аллели которых предрасполагают или наоборот препятствуют развитию различных заболеваний, составление генной сети для каждого мультифакторного заболевания, идентификация в ней центральных генов и генов модификаторов. Генетические полиморфизмы,

в отличие от мутаций, которые могут приводить к патологическим изменениям и снижают жизнеспособность, проявляются в фенотипе менее однозначно и отчетливо. Степень участия разных генов в развитии патологических процессов далеко не одинакова: практически для каждой болезни можно выделить главные гены, продукты которых играют ключевую роль в инициации патологии и второстепенные, чьи продукты играют дополнительную роль. Таким образом, тестируя полиморфизмы генов можно предсказать, какая патология и с какой вероятностью ожидает данного индивидуума в будущем, выявлению ранних, средних и поздних генетических болезней.

Персонализированная медицина представляет собой интегральную медицину, которая включает в себя разработку персонализированных средств лечения, тестирования на предрасположенность к болезням, профилактику, объединение диагностики с лечением и мониторингом лечения. Впервые термин «personalized medicine» появился в монографии Jain R.R. в 1998 году.

Целью внедрения основных подходов и принципов доказательной лабораторной медицины является использование в клинической практике объективных, научно обоснованных критериев по всем аспектам деятельности: на преаналитическом, аналитическом и постаналитическом этапах. При этом необходим выбор наиболее эффективных стратегических решений и оптимальных, безопасных и экономически обоснованных вариантов современных диагностических подходов в каждом конкретном случае.

Лабораторная медицина, как и медицина в целом, до недавнего времени занималась выявлением маркеров диагностики различных заболеваний, начиная с ранних стадий. Между тем, чем раньше вероятность возникновения заболеваний будет обнаружена, тем эффективнее может быть профилактика и лечение. Доклиническая стадия заболеваний, поиск соответствующих биомаркеров и определение их референтных значений, до недавнего времени не являлась основным объектом анализа. Исторически медицина на протяжении своего развития уделяла внимание заболевшему пациенту, при этом никакого внимания не уделялось донозологическим состояниям. Вместе с тем выявление доклинических проявления заболеваний на основе анализа биомаркеров, превентивно-профилактических подходов является перспективным направлением развития современной медицины.

В зависимости от поставленных задач, биологической сложности объектов исследования, применяемых биотехнологий, лабораторная медицина может функционировать на различных уровнях.

Метабономика отражает функциональное состояние и процессы происходящие в определенного типа клетках

и их изменения во времени, в том числе связанные с передачей сигналов от поверхности клеток к факторам транскрипции в ядре.

Геном и генетические полиморфизмы: различают качественный генетический полиморфизм который представлен преимущественно однонуклеотидными заменами (ОНП, SNP) и количественный, представленный в частности вариациями числа tandemных повторов (STR – Short Tandem, 1–2 либо 3–4 нуклеотидов на повторяющуюся единицу). Первые карты ОНП были составлены при активном участии калифорнийской фирмы «Перлиген» (PERLEGEN), опубликовавшей результаты своих исследований SNP в геноме человека. В ноябре 2001 г. ученые компании секвенировали 50 полных гаплоидных геномов, обнаружив 1,7 млн. SNP. В настоящее время после реализации проекта HapMap в базах данных хранится информация о более чем 10 млн. SNP.

Повторы ДНК могут иметь и большую протяженность и вариабельную по нуклеотидному составу внутреннюю структуру (VNTR – Variable Number Tandem Repeats). В 2006 г. в журнале Nature были опубликованы результаты работы R. Redon и соавторами, которые обнаружили новый тип вариаций в геноме человека – CNVs (copy number variations). Было обнаружено около 150 участков, в которых присутствовали значительные по длине (от нескольких тысяч до нескольких миллионов пар нуклеотидов) дубликации (удвоение) и делеции фрагментов ДНК. Протяженность этих участков довольно велика – в целом, по оценке авторов работы, она составляет до 12% всего генома, т.е. вклад CNVs в вариативность генома сопоставим с вкладом SNP или даже превышает его. К настоящему времени обнаруженные CNVs могут быть причиной нескольких десятков спорадических заболеваний, вызванных геномными перестройками: появились сообщения об их связи с 17 болезнями человека, в том числе системными аутоиммунными и психическими. В настоящее время проведены полигеномные исследования CNVs и ведется создание базы данных, как было ранее сделано для полиморфизмов в «HapMap».

Исследование транскриптомного профиля в различных типах клеток и их изменения у данного пациента со временем представляет актуальную задачу. В клинических испытаниях доказано, что факторы, меняющие экспрессию генов, делятся на четыре группы: способ и тип питания; факторы окружающей среды, климата, уровня радиации, воздействия ксенобитиков, образа; физические нагрузки, их тип и регулярность; эмоционально-психологический статус, уровень стресса.

По сравнению с исследованием генома, анализ протеома представляет собой существенно более сложную задачу. Протеомика естественным образом является продолжением функциональной геномики и транскриптомики, так как позволяет следить за белковыми взаимодействиями. Методами

лабораторной медицины (электрофорез, масс-спектрометрия, иммунохимический анализ) возможно проводить полный анализ протеома: всех белков, которые содержатся в клиническом материале. Чрезвычайно важно при этом определение качественного и количественного состава всех белков, а также проведение мониторинга за динамикой изменений при возникновении патологии и применении терапии.

После формирования концепций «генома» и «протеома» возникла проблема «гликома» – совокупность клеточных олигосахаридов, которые значительно многообразнее и сложнее нуклеиновых кислот и белков, а представление об их биологической роли более фрагментарны. Иммунизация олигосахаридов на микрочипы – необходимый этап в изучении их взаимодействия с белками.

### Молекулярно-биологические технологии персонализированной медицины

Три важнейших технологии, имеют отношение к персонализированной медицине: генотипирование SNP, микрочипы/биочипы и секвенирование. Для поиска и идентификации SNP разработаны и применяются около сотни различных методов, основой большого количества которых составляют разновидности полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Основные методы лабораторной медицины, которые применяются в персонализированной и предиктивной медицине:

- Методы, основанные на полимеразной цепной реакции (ПЦР):
  - ПЦР в режиме реального времени (ПЦР РВ)
  - ПЦР с использованием обратной транскриптазы (ОТ ПЦР)
  - Полиморфизм длины рестриционных фрагментов (RFLP)
  - Конформационный полиморфизм одностранных фрагментов (SSCP)
- Методы, не основанные на ПЦР
  - Анализы на основе резонансного переноса энергии флуоресценции (FRET)
  - Транскрипционно-опосредованная амплификация (TAS)
- Цитогенетика
  - Сравнительная геномная гибридизация (CGH)
  - Флуоресцентная гибридизация in situ (FISH)
  - Супрессионная вычитающая гибридизация (SSH)
- Нанодиагностика
  - Интеграция диагностики с терапией на основе наночастиц
  - Уточнения диагностики для целей фармакогенетики

- Методы протеомики
  - Флуоресцентная детекция белка in situ
  - Протеин/пептидные чипы
  - Технологии протеиновых биочипов
- Генетические и микрофлюидные микрочипы
- Тесты, основанные на экспрессии генов
  - ДНК секвенирование
  - Множественное ДНК секвенирование
  - Секвенирование в реакторах в пиколитровых микрообъемах
  - Секвенирование всего генома
- Токсикогеномика
- Генотипирование одиночного нуклеотидного полиморфизма (SNP)
- Исследования метилирования ДНК
- МикроРНК диагностика

### Мультипараметрические исследования

Диагностическая ценность маркеров обычно зависит от трех показателей: чувствительности, специфичности и предсказательной способности (силы). Маркеры с идеальной специфичностью и чувствительностью редки, однако причина почти всех патологий никогда не бывает единственной, а обусловлена рядом неблагоприятных факторов. Возникла острая необходимость в разработке стандартных комплексов маркеров, которые будут давать достоверную диагностическую информацию. Поскольку высокотехнологичные методы позволяют установить причинно-следственные в цепи: ген-РНК-белок-метаболит, такие комплексы маркеров могут состоять из специфических олигонуклеотидов, белков и метаболитов. Множественный генетический анализ (биочипы, мультипраймерная ПЦР и др.), одновременный высокочувствительный и высокоспецифичный анализ белков, метаболитов, вирусов, микроорганизмов позволит ускорить и повысить эффективность методов молекулярной медицины.

Существенным преимуществом молекулярно-генетических диагностических методов является возможность одновременной и независимой детекции нескольких различных нерадиоизотопных гибридизационных меток, проведение мультипраймерной ПЦР или ПЦР в реальном времени с несколькими парами олигонуклеотидных праймеров, что позволяет обнаруживать в одном образце различные возбудители инфекционных заболеваний: вирусы, микроорганизмы, грибы. Разработкой и производством надежных и экономичных отечественных мультипраймерных наборов занимается научно-производственная фирма «ГЕНТЕХ» (Москва) (до пяти возбудителей в одной реакции: хламидия трахоматис, микоплазма гениталиум, микоплазма гоминис, уреоплазма уреалитикум, уреоплазма

Т 960), герпесвирусов (ВПГ, ЦМВ, ЭБВ), папилломавирусов (ВПЧ 16, 18), первый зарегистрированный МЗ РФ мультипраймерный набор реагентов для одновременного определения ДНК лактобацилл (*Lactobacillus* spp.) и гарднереллы (*Gardnerella vaginalis*) методом ПЦР (ЛактАм), а также набор «ТрифАм» для обнаружения грибов *T. rubrum* и *T. interdigitale* (ТрифАм), что важно в диагностике онихомикозов.

Перспективным направлением в мультипараметрических исследованиях является применение микрофлюидных технологий. Фирмой Fluidigm разработана технология Fluidic Circuit Technology (IFC) на базе которой создана платформа для биочипа (Dynamic Array IFCs). Биочип существует в двух форматах 96.96 и содержит 9216 ячеек и 48.48 и 2304 ячеек соответственно, в каждой из которых протекает ПЦР в режиме реального времени. Используемые микрообъемы реагентов позволяют значительно экономить реагенты (6 мкл на образец) и время, учитывая большое количество одновременно проходящих реакций (10 мин. раскапывание образцов, 45–90 мин. перемешивание, 90 мин ПЦР и 5 мин считывание). Система является открытой для применения технологий TaqMan, Roche UPL и интеркалирующих красителей. С помощью биочипа исследуют экспрессию генов, в том числе в единичных клетках, микроРНК, ОНП – типирование, CNV варианты. Показаны возможности применения биочипа в онкологии при выявлении мутации при острой миелоидной лейкемии, причем чувствительность удалось увеличить в 50–100 раз.

### Биочипы

Широкое внедрение молекулярно-генетических методов и изобретение медицинских биочипов, в частности для изучения полиморфизмов генов системы детоксикации, открыло возможность проведения мультипараметрических исследований. Сложилась новая ситуация в молекулярной медицине, когда не эксперименты подтверждают новые гипотезы, а новые диагностические подходы и наборы значимых биомаркеров рождаются на основе собранных массивов данных. Биочипы представляют собой миниатюрные устройства (приспособления) для анализа специфических взаимодействий биологических макромолекул (олигонуклеотиды, фрагменты геномной ДНК, РНК, белки, рецепторы, лиганды и другие). Существует четыре основных вида биочипов: ДНК, РНК, белковые и клеточные. Технологии, используемые в биологических микрочипах – мультипараметрические и кроме матричной архитектуры реализуются микрофлюидные (или капиллярные) подходы и микросферы с цветовой кодировкой. Принцип миниатюризации, реализованный в биочипах, приводит к снижению себестоимости и повышению производительности выполнения

анализа (несколько десятков и сотен параметров одновременно) и очень высокой автоматизации исследований. Полученные с помощью биочипов данные позволяют прогнозировать и отслеживать динамику развития заболеваний, дают возможность подбирать индивидуально для каждого человека наиболее эффективные схемы медикаментозного лечения инфекционных, онкологических, сердечно-сосудистых и других заболеваний (принципы персонализированной медицины). Несомненно, что в ближайшее время микробиочипы будут существенно усовершенствованы (в том числе с использованием технологии роботов), что сделает процедуру скрининга мультифакторных, наследственных и инфекционных заболеваний рутинной, экономичной по затратам труда и времени операцией.

Американские ученые из компании «Celera Diagnostics» и других научных центров провели три независимых исследования по обнаружению генетических маркеров, ассоциирующихся с ранним развитием инфаркта миокарда. В качестве маркеров-кандидатов учеными для исследований было отобрано 11647 полиморфизмов 7136 генов. В последнем исследовании при участии 187 пациентов и 434 человек контрольной группы из 8 полиморфизмов только 2 показали достоверную ассоциацию с инфарктом миокарда. Эти полиморфизмы представлены в генах *VAMP8* (регулирует дегрануляцию тромбоцитов) и *HNRPU1* (кодирует рибонуклеарный белок). Ранее этими же учеными была показана связь полиморфизмов генов палладина, тирозинкиназы и двух рецепторов, сопряженных с G-белками (*TAS2R50* и *OR13G1*) с более поздним развитием инфаркта миокарда.

Существует два основных типа биочипов, во-первых, точечный биочип, получаемый нанесением фрагментов ДНК на платформу и, во-вторых, олигонуклеотидный биочип высокой плотности, который производят путем прямого синтеза олигонуклеотидов на подложке. Первые ДНК-чипы были получены путем переноса вручную клонированных фрагментов ДНК на нейлоновые фильтры и использовались с радиоизотопномеченными зондами. Затем в качестве подложки стали применять стекло для размещения достаточного количества проб и флуоресцентно-меченные зонды, так как стекло обладает низкой аутофлуоресценцией. Такой дизайн биочипа позволяет использовать разнообразные флуоресцентные красители, получать более высокое разрешение: ячейки с ДНК могут располагаться на расстоянии 0,3–0,5 мм (с плотностью 5000 ячеек на кв. см.) и имеют тысячи точек содержащих  $10^{12}$  пкмоль специфической ДНК-пробы.

Гораздо более высокую плотность можно получить путем синтеза олигонуклеотидов *in situ* с использованием литографического процесса, который был разработан

и применен одной из крупнейших фирм по производству биочипов компанией Affimetrix (США). Биочипы производятся с 1993 года, наращиваются прямо из стеклянной пластинки методом фотолитографии с использованием специальных микромасок. Хотя экспериментально достигнутая плотность составила до миллиона ячеек на квадратный сантиметр, коммерчески выпускаемый GeneChip имеет плотность 64000 ячеек на квадратный сантиметр. Сначала на стеклянную поверхность наносится покрытие, чтобы молекулы ДНК можно было ковалентно присоединить к поверхности платформы. Олигонуклеотиды синтезируются в определенных позициях путем последовательного добавления определенных дезоксирибонуклеозидтрифосфатов, каждый из которых модифицирован и имеет фоточувствительную защитную группу. ДНК не может быть удлинена, если не активирована светом. Фотолитографические маски указывают те районы, где молекула ДНК должна быть удлинена, а где остается инертной. В заранее определенных местах синтезируются специфические последовательности. Желательно, чтобы ДНК-чипы обладали двумя противоречивыми свойствами: с одной стороны, интересно в одном ДНК-чипе иметь как можно больше ячеек, чтобы получить больше информации об изучаемом образце. В то же время, исследователи зачастую вынуждены работать с очень малыми объемами биологического материала, поэтому, чем меньше размер ДНК-чипа, тем лучше.

В Институте молекулярной биологии РАН проведена также разработка диагностических олигонуклеотидных микрочипов для диагностики *M. tuberculosis* (регистрация МЗСР РФ 2006 г.) и устойчивых к антибиотикам рифампицину и изониазиду форм патогена. Другим направлением в использовании биочипов является идентификация мутаций в геноме человека: идентификация наследственных мутаций, вызывающих заболевания прежде всего онкологические и идентификация мутаций в генах, ответственных за биотрансформацию лекарственных средств, главным образом, применяемых в химиотерапии опухолей. Микрочипы для идентификации хромосомных перестроек, вызывающих острый лейкоз, а также микрочип для выявления пяти наиболее распространенных мутаций в гене *BRCA1*, увеличивающих риск рака молочной железы и некоторых других онкологических заболеваний. Кардиоцип способен определять одновременно восемь однонуклеотидных полиморфизмов семи генов (*REN, AGT, AGTR1, AGTR2, BKR2, MTHFR, ADRB2*), что значительно сокращает время процедуры и снижает себестоимость анализа для выявления степени риска развития сердечно-сосудистых патологий. В свою очередь с помощью фармакогенетического биочипа, анализирующего 14 полиморфизмов известных генов детоксикации, открывается возможность подбора оптимальных

лекарственных препаратов и их доз для лечения широкого круга больных.

Олигонуклеотидные экспрессионные микрочипы гибридизуются со смесью контрольной мРНК и изучаемой мРНК. В экспрессионных чипах с кДНК гибридизуются со смесью ДНК, полученной в результате обратной транскрипции контрольной мРНК и изучаемой мРНК (так называемые ДНК-копии). Каждая из компонент смеси метится своей флуоресцентной меткой (обычно используется пара Су3/Су5/). Нормированное отношение сигналов флуоресценции дает информацию об уровне экспрессии, при соотношении больше единицы и больше порога статистической значимости имеет место повышение экспрессии гена, в противном случае – понижение. В настоящее время в экспрессионных микрочипах используют иммобилизованную ДНК двух типов: во-первых, относительно короткие ген-специфичные фрагменты ДНК длиной 20–60 нуклеотидов (олигонуклеотидные микрочипы фирмы Affymetrix); во-вторых, крупные фрагменты кДНК длиной 100–600-нуклеотидов, получаемые в результате клонирования, ПЦР-амплификации и очистки (кДНК-микрочипы фирмы Incyte).

Существует два основных типа белковых микрочипов – аналитические или функциональные чипы, в которых сами исследуемые белки иммобилизуются на биочипе и применяются для исследования биохимической активности и взаимодействия белков. Биочипы фирмы Dr.Fooke предназначены для одновременного количественного определения шести маркеров онкологических заболеваний: простат-специфического антигена (общей и свободной форм), альфа-фетопротеина, ракового эмбрионального антигена, хронического гонадотропина и нейрон-специфической энтолазы. Аналитические чипы применяются для мониторинга, а исследуемые белки находятся в образце, которым обрабатывается биочип, на котором иммобилизованы улавливающие агенты в качестве которых применяются белки, антитела, лектины, олигонуклеотидные аптамеры или химические вещества, связывающие определенные классы белков. Последующий анализ осуществляется масс-спектрометрическим анализом или детекцией с использованием метода спектроскопии поверхностного плазменного резонанса. Созданный компанией Vermillion Inc, ProteinChip играет в протеомике такую же роль, как GeneChip в генетических исследованиях и основан на технологии SELDI (surface-enhanced laser desorption/ionization). На такой чип могут быть иммобилизованы антигены, антитела и ферменты. Основные этапы анализа: образец пациента наносится на чип, затем проводится усиление соотношения полезный сигнал-шум, с помощью технологии SELDI получается информация о молекулярном весе мишени и сравнения с контрольными образцами. Полученные протеиновые профили

могут применяться для сравнения нормальных, ранних и метастазирующих раковых клеток.

В настоящее время уже созданы образцы белковых биочипов для анализа профиля кроветворных факторов (цитокинов) сыворотки доноров (Novagen, Biomaх, Clontech), для аллергодиагностики одновременно несколько десятков природных аллергенов, гормонов, маркеров сердечно-сосудистых заболеваний (VBC-Genomics, Randoх Laboratories). Применяется микрочип Cartesian производства BioSource для мультиплексной (до 36) детекции цитокинов (чувствительность менее 100 пкг/мл). В последние годы активно ведутся работы по разработке биочипов (иммуночипов) для иммунологической диагностики инфекционных заболеваний человека, в частности вирусных гепатитов С и В и внутриутробных инфекций. В ЦНИИ Эпидемиологии Роспотребнадзора создан новый скрининговый и подтверждающий тест для серологической диагностики ВИЧ-инфекции (раздельное определение антител к ВИЧ 1,2 и антигена р24 ВИЧ 1) в формате иммуночипа на поверхности слайдов с альдегидным покрытием.

#### Технологии и услуги генодиагностики

Генотипирование – комплекс лабораторных процедур, направленных на получение информации о генетическом статусе индивидуума. Показаниями к исследованию могут быть принадлежность к группе риска, семейный характер или ранее начало заболевания, а также толерантность к терапии. Генетическое тестирование для выявления предрасположенности к различным заболеваниям названо величайшим изобретением 2008 года (Time, January 11, 2009).

В США генетическое тестирование наследственной предрасположенности в 2010 году применялось к 213 заболеваниям: диабет 1 и 2 типа, инфаркт миокарда, фибрилляция предсердий, рак толстого кишечника, легких, молочной железы, простаты, рассеянный склероз, дегенерация сетчатки, глаукома, тромбофилия, гемохроматоз, болезнь Крона, ожирение и другим. Генетическое тестирование, по-видимому, никогда не станет простой областью применения в медицине, для успешного его продвижения необходима реконструкция взаимных ожиданий врачей и пациентов. Результаты генетического тестирования вместе с фенотипическими маркерами могут уже сегодня быть учтены в персонализированном прогнозе, который всегда будет носить вероятностный характер. В 2009 году разработана АССЕ модель процесса оценки генетических тестов: Analytic validity – аналитическая аргументированность: как точно и надежно тест измеряет генотип, Clinical validity – клиническая достоверность: насколько единообразно и точно тест определяет или предсказывает промежуточные или клинические

последствия, Clinical utility – клиническая полезность: насколько вероятно тест существенно улучшит результаты лечения пациентов и Etical, legal, social implications – этические, юридические и социальные вопросы, которые могут возникнуть в связи с использованием тестов. Важность введения процесса оценки генетических тестов связана с тем, что не более 30–38% имеющихся утверждений о значимых генетических ассоциациях является на самом деле истинными, а большая часть истинных генетических ассоциаций представляет собой эффекты небольшой величины с рисками 1,1–1,5 (т.е. 10–15% относительного увеличения вероятности развития заболевания). Любой отдельный полиморфизм обычно объясняет только 1–8% от общего риска заболевания в популяции. Но аддитивный эффект нескольких таких факторов риска может составлять до 20–70% общего риска, обусловленного генетическими факторами в случае распространенных болезней.

В последнее время в ряде стран возникла медицинская услуга генетического тестирования по заказу (direct to consumer testing) и компании предоставляющие такого рода сервис: 23 andme, deCODEme, Navigenetics, Pathway Genomics, Gene Essences, лаборатория РЕЮНИ и другие.

Возникновение благодаря успехам метабомики, геномики, протеомики, биоинформатики и системной биологии предиктивной и персонализированной медицины открыло возможности более раннего воздействия на организм потенциального пациента для своевременной коррекции возможного патологического процесса еще на доклиническом уровне. Причем в основу новой медицинской стратегии доклинического выявления потенциальных фармакологических мишеней могут быть положены принципы фармакокоррекции и фармакопревенции. Необходимо создание принципиально новых диагностических алгоритмов, прежде всего мультифакторных заболеваний: сердечно-сосудистых, онкологических, эндокринных и других. Должны быть найдены новые биомаркеры, которые могут предсказывать момент начала клинической манифестации заболевания, тяжесть протекания, возможность хронизации и инвалидизации пациентов. Решение указанных задач потребует разработки принципов интерпретации результатов доклинического тестирования и появление медицинских консультантов, которыми могут стать врачи лабораторной медицины. Необходимо создание современных программ для подготовки таких специалистов лабораторной, предиктивной и персонализированной медицины в ВУЗах: врач консультант пациентов группы риска. При решении указанных задач медицина станет по настоящему профилактической и партисипаторной. т.е. основанной на работе с пациентом, разъяснению ему состояния его здоровья и возможные риски.