



## ინდივიდუალური მკურნალობის თანამედროვე ტენდენციები

მამუკა იუსუპოვი<sup>1,3</sup>, ნიკოლოზ ჩაფიძე<sup>2</sup>, ნანა გორგასლიძე<sup>3</sup>

<sup>1</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ფარმაციის ფაკულტეტი

[yusupov.mamuka@gmail.com](mailto:yusupov.mamuka@gmail.com)

<sup>2</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, მედიცინის ფაკულტეტი;

[Nikushachafidze@gmail.com](mailto:Nikushachafidze@gmail.com)

<sup>3</sup>თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, სოციალური და კლინიკური ფარმაციის დეპარტამენტი; [n.gorgaslidze@tsmu.edu](mailto:n.gorgaslidze@tsmu.edu)

### აბსტრაქტი

21-ე საუკუნემდე პერსონალიზირებული მედიცინა ფაქტობრივად არ არსებობდა და ყველანაირი ნოზოლოგიის მკურნალობა ითვალისწინებდა ზოგად მეთოდებსა და მიდგომას, რადგან შეუძლებელი იყო ამ ყველაფრის განსაზღვრა პაციენტის პარამეტრებიდან გამომდინარე. დღეს კი ყურადღება მიმართულია სწორად მკურნალობის ინდივიდუალურობაზე, რაც ეყრდნობა სტანდარტულ მეთოდებს პაციენტთა პარამეტრების ვარიაბელობის გათვალისწინებით. ამ ყველაფერში დიდი როლი ითამაშა ტექნოლოგიურმა წინსვლამ, რამაც ხელმისაწვდომი გახადა გენომის გაშიფრვა, რომელსაც ხშირად გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს ისეთი ფართო გამოყენების პრეპარატების მოხმარებასთან, როგორებიცაა: ანტიკოაგულანტები, ანტივირუსული მედიკამენტები, ანთების საწინააღმდეგო არასტეროიდული საშუალებები და სხვ. მედიკამენტების ზღვარი ეფექტურობასა და ტოქსიურობას შორის დამოკიდებულია მრავალ ფაქტორზე, რომლებიც შეიძლება იყოს: ასაკი, წონა, სქესი, თანმხლები დაავადებები და ა.შ. თუმცა პერსონალიზირებული მედიცინის განვითარებისათვის აუცილებელია ამ ყველაფერთან ერთად გათვალისწინებული იყოს გენეტიკური პოლიმორფიზმი, რომელსაც გადამწყვეტი მნიშვნელობა აქვს მედიკამენტთა მეტაბოლიზმსა და ელიმინაციაში, შესაბამისად საზღვრის პოვნაში ტოქსიურობასა და ეფექტურობაში, რადგან სწორად გენომის განსაზღვრის საშუალებით გვექნება ცოდნა წამლის სამიზნეთა ფუნქციაზე ყოველ ინდივიდში. ამ ყველაფრის გათვალისწინებით მკურნალობის ეფექტურობა შესაძლოა გაცილებით გაიზარდოს, რის დასტურსაც, ასევე, გვაძლევს ონკოლოგიური დაავადებების მენეჯმენტში გამოყენებული თანამედროვე მეთოდები.

**საკვანძო სიტყვები:** პერსონალიზირებული მედიცინა, ფარმაკოგენომიკა, ინდივიდუალური წამალი, გენომიკა, სექვენირება, ტერანოსტიკა

## შესავალი

კაცობრიობის ისტორიის მანძილზე ადამიანი ცდილობდა სხვადასხვა დაავადების მკურნალობას იმ მეთოდებით, რომლებიც მის ხელთ იყო, მაგრამ, ასეთი მიდგომა ძალზე ზოგადი იყო. დროთა განმავლობაში ეს დამოკიდებულება შეიცვალა და თანამედროვე მედიცინა ითვალისწინებს ისეთ პარამეტრებს, როგორცაა პაციენტის ასაკი, წონა, წარმომავლობა, ამა თუ იმ მედიკამენტის მიღება, ოჯახური მდგომარეობა და ა.შ. დღეს ეს ყველაფერი აღარაა საკმარისი მაქსიმალურად ეფექტური სამკურნალო საშუალების შერჩევისათვის.

თანამედროვე მედიცინის მიზანია კონკრეტული პაციენტისთვის “იპოვოს პრეპარტი და მკურნალობის სქემა, რომელიც შეესაბამება მის ინდივიდუალურ მონაცემებს” [15]. ამ მიმართულებით მეცნიერთა და მკვლევართა ყურადღება მიიპყრო გარემოებამ, როდესაც გარკვეული დაავადების მკურნალობის დროს პაციენტების 30-60%-ში ზოგიერთი პრეპარატი არაეფექტურია ან იწვევს მკაფიოდ გამოხატულ გვერდით მოვლენებს [4].

მკურნალების და ფამაცევტების ყურადღება მიმართულია პერსონალიზირებული მედიცინისაკენ და ამისათვის ის მოიაზრებს რამდენიმე სტრატეგიის გამოყენებას, რომელიც ჰგავს სტანდარტულ ფარმაკოთერაპიას, მაგრამ ითვალისწინებს თითოეული პაციენტის ინდივიდუალობებს:

- გენეტიკურ მონაცემებზე დაყრდნობით ამა თუ იმ დაავადების შეძენის ალბათობის და მისი პრევენციისათვის სწორი სქემის შერჩევა [15].
- პაციენტის ინდივიდუალური მონაცემებიდან გამომდინარე, ტრადიციულიდან პერსონალიზირებულ დიაგნოსტიკაზე გადასვლა, სხვადასხვა მოლეკულური მასის ბიომარკერების საშუალებით [9].
- მკურნალობის ტაქტიკის შერჩევის დროს ბიომარკერებზე მონიტორინგი, ე.წ. ტერანოსტიკა [32].
- გენეტიკური ფაქტორების მიხედვით სამკურნალო საშუალების შერჩევა ფარმაცევტული და ფარმაკოლოგიური ასპექტების გათვალისწინებით [2].

### გენომიკა პერსონალიზირებულ მედიცინაში

პერსონალიზირებული მედიცინის ჩამოყალიბებაში გადამწყვეტია ადამიანის გენომის გაშიფვრა, რომელიც საშუალებას იძლევა წინასწარ ბევრი დაავადების მკურნალობის რეჟიმზე რეაქციის განსაზღვრისათვის [12; 17]. ცნობილია, რომ 2001 წელს, ტექნოლოგიების სწრაფმა განვითარებამ მეცნიერებს ცალკეული ადამიანების გენომის კვლევის საშუალება მისცა, რაც ძალიან ძვირადღირებული იყო (დაახლ. 300 ათ. \$) [3, 14]. დღეს კი ასეთი ანალიზის ჩატარება 1000 დოლარის ფარგლებშია. გენომის სექვენირების ფართე შესაძლებლობებმა ამერიკის ეროვნული ჯანმრთელობის ინსტიტუტს საშუალება მისცა 2011 წელს დაეწყო ადამიანის გენომის ახალი პროექტი, რომელიც დააჩქარებს ფარმაკოგენომიკის დანერგვას პრაქტიკულ მედიცინაში [14].

საკითხის კარგად წარმოჩენისათვის მოვიყვანთ C ჰეპატიტით დაავადებული პაციენტების კვლევას, რომლის მიხედვით გენოტიპის განსაკუთრებულობა, რომელიც გავლენას ახდენს ანტივირუსულ თერაპიაზე [29] და ღვიძლის მიერ ჰიპოლიპიდემიური პრეპარატების მიტაცების რეგულაცია მჭირდო კავშირშია მათ გვერდით მოვლენებთან – მიოპათიებთან [13].

მეცნიერული კვლევების მიხედვით პერსონალიზირებული წამალი დაფუძნებული იქნება პოსტგენომურ ტექნოლოგიებზე – პროტეომიკა, ტრანსკრიპტომიკასა და მეტაბოლომიკაზე. ინდივიდუალური გენომური კვლევების მიმართულება იქნება ეპიგენომიკა, რომელიც საშუალებას გვაძლევს გამოვიკვლიოთ ციტოზინის მეთილირების დონე დნმ-ტრანსფერაზას მოქმედებით. ნაჩვენებია ონკოგენების ჰიპომეთილირება ზოგიერთი სიმსივნის დროს, რის ფონზეც მჟღავნდება სუპრესორი გენების ჰიპერმეთილირება [3]. დნმ-ის მეთილირების დონის ცვლილება აგრეთვე მჟღავნდება ზოგიერთი გულ-სისხლძარღვთა, ავტოიმუნური დაავადებისა და შაქრიანი დიაბეტის დროს, აღნიშნულის შესახებ შრომებში მითითებული აქვს სხვადასხვა ავტორებს [21, 22].

ჩვენს მიერ მოძიებულმა სამეცნიერო ნაშრომებმა საშუალება მოგვცა განსაკუთრებული ყურადღება მიგვექცია ისეთი დაავადებისადმი, როგორცაა ონკოლოგია.

ონკოლოგიური კვლევები ეფუძნება პერსონალიზირებულ გენომურ მონაცემებს. ავტორები აღნიშნავენ, რომ სიმსივნური ბიოპტატის გენომი ინდივიდუალურია ყოველი პაციენტისათვის, რადგან ის ასახავს არამარტო იმ გენების მუტაციას, რომლებიც პასუხისმგებელია უჯრედის ზრდაზე (როგორცაა p53, ras), აგრეთვე დამატებით შემთხვევით მუტაციებზეც. ონკოგენების რაოდენობა 291-ს აჭარებს, რაც ადამიანის მთლიანი გენომის 1%-ზე მეტია [12]. ონკოლოგიური დაავადებებისთვის სპეციფიური მუტაციები დაწვრილებით აღწერილია სიმსივნის გენომურ ატლასში (Cancer Genome Atlas), რომლის შექმნამ 10 წელი და 1 მლრდ. დოლარი მოითხოვა [31]. ყველაზე ხშირად გვხვდება გენების სიმსივნური მუტაციები, რომლებიც აკოდირებენ პროტეინკინაზებს ან ჩართულია ტრანსკრიპციის რეგულაციის როცესში. მუტაციები შეიძლება იყოს დაკავშირებული მაკოდირებელი თანმიმდევრობების დელექციასთან, მათ გადაჯგუფებასთან, განმეორებადი თანმიმდევრობების რაოდენობის ზრდასთან ან შემცირებასთან რაც საბოლოო ჯამში იწვევს ტრანსკრიპციის დარღვევას [12]. ონკოლოგიაში გენომიკის ერთ-ერთი პირველი გამოყენება იყო ერთეულოვანი ნუკლეოტიდური პოლიმორფიზმების (SNP) ანალიზი პეციენტებში ლეიკოზის სხვადასხვა სახეობის დასადგენად, რომელიც ხელს შეუწყობდა ინდივიდუალური თერაპიის შერჩევას დაავადების მსგავსი კლინიკური გამოვლინებების დროს [12]. დღეს არსებობს ტესტები, რომლებიც აჩვენებს ამა თუ იმ ონკოლოგიური დაავადებისადმი მიდრეკილების რისკს. მაგალითად, FDA-მ უკვე დაამტკიცა ნიდერლანდების სიმსივნის ინსტიტუტის მიერ შემუშავებული ტესტი MammaPrint, რომელიც აჩვენებს სარძევე ჯირკვლის კობოსადმი მიდრეკილებას, Oncotype Dx კი გადის კლინიკური კვლევის III სტადიას. აღნიშნული ტესტები გამოირჩევა უფრო მეტი სიზუსტით, ვიდრე ტრადიციული ჰისტოლოგიური ტესტები [28]. ამავე დროს ვარაუდობენ, რომ ბევრი სიმსივნური გენი ჯერ კიდევ არ არის ინდეტიფიცირებული და გენომური დიაგნოსტიკის შესაძლებლობები ძალიან გაფართოვდება [23].

სხვა ფარმაკოგენეტიკური ტესტი გვამღევს საშუალებას განვსაზღვროთ ვარფარინის გვერდითი მოვლენების რისკი, რომლებიც დაკავშირებულია სისხლის შედედების სისტემასთან: ნაჩვენებია, რომ ამ პრეპარატზე ინდივიდუალური რეაქცია განპირობებულია იმ გენების პოლიმორფიზმით, რომელიც პასუხისმგებელია ციტოქრომ P450 *CYP2C9* და აგრეთვე ვიტამინ K-ეპოქსირედუქტაზას (*VKOR*) პოლიმორფიზმზე. ტესტი აღიარებულია FDA-ს მიერ და წამლის დოზირების ინდივიდუალური კორექციის საშუალებას გვამღევს [33].

ანტიკოაგულანტებს ახასიათებს ძლიერ გამოხატული გვერდითი მოვლენები. აშშ-ს კლინიკებში არასასურველ გვერდით მოვლენათა 32% შედედების საწინააღმდეგო პრეპარატების წილად მოდის, რაც ორჯერ მეტია სხვა პრეპარატების ამავე მონაცემთან შედარებით. გადაუდებელი დახმარების განყოფილებაში მიმართვის №1 მიზეზს ზუსტად ანტიკოაგულანტების არასასურველი გვერდითი მოვლენები წარმოადგენს [31].

ერთ-ერთ კვლევაში შესწავლილ იქნა შედედების საწინააღმდეგო პრეპარატის, აპიქსაბანის მეტაბოლიზმი წინაგულოვანი არითმიისა და თირკმლის ქრონიკული დაავადების მქონე პაციენტებში. აღმოჩნდა, რომ *ABCB1* გენის პოლიმორფიზმი გავლენას ახდენს *CYP3A* ჯგუფის ფერმენტების აქტივობაზე, რაც პირდაპირ კორელაციაშია აპიქსაბანის მიღების შედეგად განვითარებულ სისხლდენებთან [31]. აღწერილი მოვლენის პათოფიზიოლოგიური მექანიზმი საჭიროებს შემდგომ კვლევას.

რიგი დაავადებების მონიტორინგისა და დიაგნოსტიკისათვის შემოთავაზებულია **ტრანსკრიპტომიკის** მიდგომა, ე.ი რნმ-ის ინვევტარიზაცია მიკროჩიპების ტექნოლოგიის გამოყენებით [28] და ნუკლეინის მჟავების მაღალეფექტური სექვენირების მეთოდი [12, 33]. ეს გვამღევს საშუალებას განვასხვავოთ კიბოს სხვადასხვა სახეობა და ავირჩიოთ ყველზე ეფექტური თერაპიის სქემა [12, 33].

პერსონალიზირებული მედიცინის ერთ-ერთი სწრაფად განვითარებადი მიდგომაა **პროტეომიკა**. ის საზღრავს ცილების სრულ შემადგენლობას, რომელიც პასუხისმგებელია ორგანიზმის ამა თუ იმ ფიზიოლოგიურ ან პათოლოგიურ მდგომარეობაზე. ზუსტად პროტეომიკას განიხილავენ როგორც ბიომარკერების გამოვლინების პრიორიტეტულ სფეროს [28]. პროტეომიკის გამოყენება სამკურნალო საშუალებების მოქმედებისა და პაციენტის ინდივიდუალობებისთვის განისაზღვრება ტერმინით “ფარმაკოპროტეომიკა”. პროტეომიკისადმი ზრდადი ინტერესი აიხსნება იმით, რომ დნმ თავნმიმდევრობები გვამღევს სტატიკურ, მომენტალურ სურათს, უჯრედის სიცოცხლე კი დინამიკური პროცესია, რომელიც უფრო ვრცლად აისახება მისი ცილოვანი ნაკრებით [23].

პროტეომიკაში გამოყენებული მეთოდების სწრაფად ვითარდება [30]. ყველა მსგავსი მეთოდი არის 2010 წელს დაწყებულ ადამიანის გენომის პროექტთან (Human Proteome Project, HPP) [34, 36] შესაბამისობაში, რომლის მიხედვით იგეგმება პროტეომული რუკის შექმნა, სადაც ასახული იქნება ადამიანის გენომის მიერ კოდირებული ყველა ცილა. ამ პროექტის მთავარი მიზანია შექმნან სისხლის პლაზმის, ღვიძლის და თავის ტვინის ძირითადი, “მასტერული” ცილების რუკა.

ცილოვანი მარკერების გამოვლინება (სისხლის პლაზმაში) გულისხმობს პერსონალური კლინიკური დიაგნოსტიკის ჩატარების საშუალებას სისხლის სრული ცილოვანი პროფილის

საფუძველზე. ამისთვის შემოთავაზებულია სისხლის ნიმუშების მას-სპექტრომეტრული მახასიათებლების დადგენა ცილების ინდივიდუალური პარამეტრების გათვალისწინების გარეშე (“პროტეომული შტრიხ-კოდი”), რაც საკმაოდ შედეგიანი აღმოჩნდა რიგი ონკოლოგიური დაავადებების წინასწარმეტყველებისათვის [27].

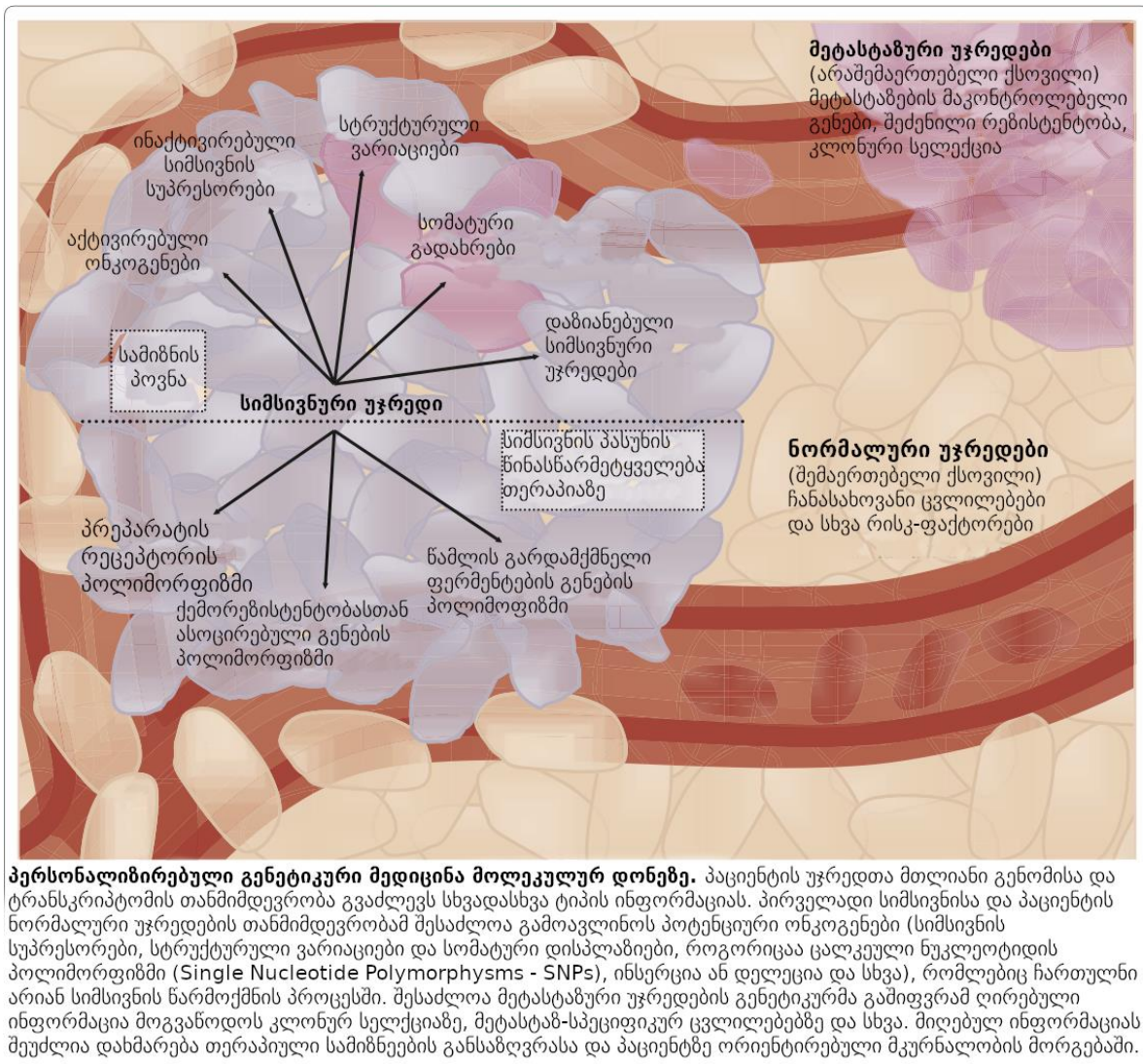
თანამედროვე პროტეომიკა ეყრდნობა “ციფრული” დიაგნოსტიკის პრინციპს, რომელიც ეფუძნება პრინციპს არის (1) ან არ არის (0). ეს მეთოდი უფრო სპეციფიურია უკვე არსებულ მსაგავს მეთოდებთან შედარებით, თანაც შესაძლებელი ხდება წერტილოვანი მუტაციების პოვნა [27].

ციფრულ ბიომარკერებში გამოყენებულია პროტეომის ძირითადი ცილები, რომლებიც დაკავშირებულია სხვადასხვა მუტაციებთან, მაგალითად, როგორცაა: ერთეულოვანი ამინომჟავური პოლიმორფიზმი (SAP), ალტერნატიული სპლაისინგის შედეგები, ბუნებრივი პოსტტრანსლაციური მოდიფიკაციები (PTM) [20].

სამკურნალო საშუალების ვარიანტობა ეფექტურობასა და ტოქსიურობას შორის დაკავშირებულია გენეტიკურ პოლიმორფიზმთან, რომელსაც განიცდიან წამლის გარდამქმნელი ფერმენტები, ცილა-ტრანსპორტერები, რეცეპტორები და სამკურნალო საშუალებების სხვა სამიზნეები [11]. ერთ-ერთი პირველად გამოკვლეული ასეთი ფერმენტია თიოფურინ მეთილტრანსფერაზა, რომელიც კავკასიელი მოსახლეობის 10%-ში საშუალო აქტივობით ხასიათდება, მაშინ როცა მსოფლიოს დანარჩენი მოსახლეობის 0.33%-ს საერთოდ არ აქვს ფერმენტული აქტივობა ამ ჯგუფის პრეპარატებისადმი, რაც ძლიერი გვერდითი მოვლენების სახით მჟღავნდება ამ ჯგუფის (თიოფურინული) პრეპარატების მიღებისას [23]. სხვა ცნობილი მაგალითია ციტოქრომ 2D6 (CYP2D6), რომელიც პასუხისმგებელია სარეცეპტოდ გასაცემი პრეპარატების 25%-ის მეტაბოლიზმზე. არის მონაცემები, რომ კავკასიელი ხალხის 7-14% ატარებს ნაკლებად ეფექტური ფერმენტის გენებს, დანარჩენი 7% კი – უფრო ეფექტური ალელის მატარებელია. კვლევებმა აჩვენა, რომ CYP2D6 გენოტიპი განსაზღვრავს ტამოქსიფენით სარძევე ჯირკვლის კიბოს მკურნალობის ეფექტურობას [11].

ერთ-ერთი სატრანსპორტო ცილა – ატფ-შემაკავშირებელი კასეტური სატრანსპორტო ცილა (ATF-binding cassette (ABC)) ასევე ხასიათდება პოლიმორფიზმით და განაპირობებს ბევრი პრეპარატისადმი რეზისტენტობას, როგორცაა ანტიეპილეფსიური პრეპარატები და ფლუვასტატინი [30].

ონკოლოგიურ დაავადებათა მკურნალები და მკვლევარები აღნიშნავენ, რომ პაციენტის სიმსივნური ქსოვილის შედარებისას მისივე ფიზიოლოგიურად ჯანმრთელ ქსოვილთან სრულად ხსნის მუტაციების ხასიათს, თანმიმდევრობას და სტრუქტურულ ცვლილებებს კონკრეტული პათოლოგიის დროს (სურათი 1) [21].



**სურათი 1**

უფრო დიდი წარმატებით პერსონალიზირებული მედიცინა ვითარდება ე.წ. ტერანოსტიკის (ტერმინი შედგება ორი სიტყვისგან: თერაპია და დიაგნოსტიკა და აღნიშნავს ისეთ სამედიცინო მიდგომას, რომლის დროსაც ხდება მაქსიმალურად ეფექტური და უსაფრთხო თერაპიის შერჩევა [1]) მიმართულებით. ზემოთაღწერილი გენეტიკური ტესტები მიეკუთვნება ტერანოსტიკას, რადგან წინასწარმეტყველებს პრეპარატის მეტაბოლიზმის ცვლილებებს. მაგალითად, ჰიპოლიპიდემიური პრეპარატების – სტატინების – გვერდითი მოვლენების (როგორცაა მიოპათიები) განსაზღვრა ხდება ერთ-ერთი გენის *SLO1B1* პოლიმორფიზმის შეფასებით [5].

არის პრეპარატების ჯგუფები, რომლებიც მოითხოვენ “ტერანოსტიკულ” მიდგომას. აშშ-ში ასეთი პრეპარატების ჯგუფს განეკუთვნება იმუნოსუპრესორები. აზათიოპრინის დანიშნვისას აუცილებელია გენეტიკური ტესტის ჩატარება, რომელიც გამოამჟღავნებს თიოპურინ-S-მეთილტრანსფერაზას დეფიციტს [3, 34].

რენინ-ანგიოტენზინ-ალდოსტერონული (RAAS) სისტემის ინჰიბიტორების მეტაბოლიზმი განპირობებულია *CYP2C9* ფერმენტებით, რომელთა აქტივობაც დამოკიდებულია *ABCB1* გენეტიკურ ვარიანტებზე. მაგალითად, პაციენტები დაქვეითებული *CYP2C9* ფერმენტული აქტივობით საჭიროებენ ლოზარტანის დოზის

დაქვეითებას ტოქსიურობის შესამცირებლად (Iwamura et al., 2011; Gemmati and Tisato, 2020; Sriram and Insel, 2020; Badary, 2021).

არასტეროიდული ანთების საწინააღმდეგო საშუალებები (NSAIDs) მეტაბოლიზდებიან *CYP2C9*, *CYP1A2* და *CYP3A4* ფერმენტებით. ამ ფერმენტების დაქვეითებული აქტივობის მქონე პაციენტებში გაზრდილია ამ ჯგუფის პრეპარატების გვერდითი (გასტრო-ინტესტინური სისხლდენა, მიოკარდიუმის ინფარქტი, თირკმელების დაზიანება და ა.შ) მოვლენების ალბათობა [26].

ინდივიდუალური თერაპიის ერთ-ერთი მიდგომა არის აუტოლოგიური ღეროვანი უჯრედების გამოყენება. ცნობილია, რომ ასაკის მატებასთან ერთად ღეროვანი უჯრედების რაოდენობა და რეგენერაციის უნარი საგრძნობლად მცირდება [7]. ამასთან დაკავშირებით საინტერესო ხდება პერსონალიზირებული უჯრედოვანი ბანკების შექმნა. ყოველ ადამიანს მიეცემა საშუალება გახდეს თავისივე დონორი [15].

## დასკვნა

ამგვარად ფარმაცოგენომიკა აღარ წარმოადგენს მომავლის საკითხს, ის უკვე საკმაოდ ფართოდ გვხვდება თანამედროვე მედიცინაში, მაგრამ, ხშირია შემთხვევები, როდესაც ექიმი (მკურნალი) ვერ ითანხმებს პაციენტს ტრადიციულ თერაპიაზე კი, რაც მიგვითითებს პაციენტის არასაკმარისი ცოდნის დონეზე ამა თუ იმ სამედიცინო საკითხის შესახებ.

## გამოყენებული ლიტერატურა:

1. Archakov A., Aseev A., Bykov V., et al. Gene-centric view on the human proteome project: the example of the Russian roadmap for chromosome 18. *Proteomics* 2011; 11(10):1853-1856.
2. Baltimore D. Our genome unveiled. *Nature* 2001; 409(6822): 814–816.
3. Corwin E.J. The concept of epigenetics and its role in the development of cardiovascular disease: commentary on «New and emerging theories of cardiovascular disease». *Biol Res Nurs* 2004; 6(1):11–16, 21–23.
4. DeGoma E.M., Rivera G., Lilly S.M., et al. Personalized vascular medicine: individualizing drug therapy. *Vascular Med* 2011; 16(5):391-404.
5. Devaskar S.U., Thamocharan M. Metabolic programming in the pathogenesis of insulin resistance. *Rev Endocr Metab Disord* 2007; 8(2):105–113.
6. Evans WE, Relling MV: Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 1999, 286:487-491.
7. Fulle S., Centurione L., Mancinelli R., et al. Stem cell ageing and apoptosis. *Curr Pharm* 2012; 18(13):1694-1717. Scudellari M. Genomics contest underscores challenges of personalized medicine. *Nat Med* 2012; 18(3):326
8. Futreal P.A., Coin L., Marshall M., et al. A census of human cancer genes. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(3):177–183.

9. Ford L.T., Berg J.D. Thiopurine S-methyltransferase (TPMT) assessment prior to starting thiopurine drug treatment; a pharmacogenomic test whose time has come. *J Clin Pathol.* 2010; 63(4):288-95.
10. Garber K. Human Cancer Genome Project moving forward despite some doubts in community. *J Nat Cancer Inst* 2005; 97(18):1322–24.
11. Goetz MP, Kamal A, Ames MM: Tamoxifen pharmacogenomics: the role of CYP2D6 as a predictor of drug response. *Clin Pharmacol Ther* 2008, 83:160-166.
12. Golub T.R., Slonim D.K., Tamayo P., et al. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring. *Science* 1999; 286(5439):531–37.
13. Hodgson D.R., Wellings R., Harbron C. Practical perspectives of personalized healthcare in oncology. *N Biotechnol* 2012; Mar 15. (Epub ahead of print).
14. I.I. Dedov 1 , A.N. Tyul'pakov 1 , V.P. Chekhonin 2 , V.P. Baklaushev 2 , A.I. Archakov 3 , S.A. Moshkovskii 3; Personalized medicine: State-of-the-art and prospects
15. Jain K.K. From molecular diagnostics to personalized medicine. *Exp Rev Mol Diagn* 2002; 2(4):299-301.
16. Jain K.K. Nanobiotechnology and personalized medicine. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2011; 104:325-54.
17. Kaiser J. The Genome Project: What Will It Do as a Teenager? *Science* 2011; 331(6018):660.
18. Klein T.E., Altman R.B., Eriksson N., et al. Estimation of the warfarin dose with clinical and pharmacogenetic data. *N Engl J Med* 2009; 360(8):753–64.
19. Lander E.S., Linton L.M., Birren B., et al. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409(6822):860–921.
20. Lapuk A.V., Wu C., Wyatt A.W., et al. From sequence to molecular pathology, and a mechanism driving the neuroendocrine phenotype in prostate cancer. *J Pathol.* 2012; 227(3):286-297.
21. Li and Jones *Genome Medicine* 2012, 4:27 Drug repositioning for personalized medicine.
22. Link E., Parish S., Armitage J., et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy: a genomewide study. *N. Engl. J. Med* 2008; 359(8):789–99.
23. McLeod HL, Siva C: The thiopurine S-methyltransferase gene locus -implications for clinical pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 2002, 3:89-98.
24. Peltonen L., McKusick V.A. Dissecting human disease in the post-genomic era. *Science* 2001; 291(5507):1224–29
25. Pene F., Courtine E., Cariou A., Mira J.P. Toward theranostics. *Crit Care Med.* 2009. 37:S50–S58.
26. Pharmacogenetics and Precision Medicine Approaches for the Improvement of COVID-19 Therapies; *frontiers in Pharmacology.* *Nat Med* 2022;
27. Rajaraman P., Melin B.S., Wang Z., et al. Genome-wide association study of glioma and meta-analysis. *Hum Genet.* 2012 [Epub ahead of print]
28. Scudellari M. Genomics contest underscores challenges of personalized medicine. *Nat Med* 2012; 18(3):326.
29. Search Collaborative Group, Link E., Parish S., et al. SLCO1B1 variants and statin-induced myopathy – a genomewide study. *N Engl J Med* 2008; 359(8):789–799.



30. Sharom FJ: ABC multidrug transporters: structure, function and role in chemoresistance. *Pharmacogenomics* 2008, 9:105-127.
31. Sychev D.A., Batyukina S.V., Ostroumova O.D., et al. Personalization of Anticoagulant Therapy with Direct Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation and Chronic Kidney Disease Based on Pharmacogenetic Testing // *Annals of the Russian academy of medical sciences.* - 2023. - Vol. 78. - N. 2. - P. 120-131.
32. Thomson A. Why do therapeutic drug monitoring. *The Pharm. Journal* 2004; 273:153-155.
33. Van't Veer L.J., Dai H., van de Vijver M.J., et al. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. *Nature* 2002; 415(6871):530-36.
34. Worthey EA, Mayer AN, Syverson GD, Helbiling D, Bonacci BB, Decker B, Serpe JM, Dasu T, Tschannen MR, Veith RL, Basehore MJ, Broeckel U, Tomita-Mitchell, A, Arca MJ, Casper JT, Margolis DA, Bick DP, Hessner MJ, Routes JM, Verbsky JW, Jacob HJ, Dimmock DP: Making a definitive diagnosis: successful clinical application of whole exome sequencing in a child with intractable inflammatory bowel disease. *Genet Med* 2011, 13:255-262

### **Modern tendencies of individual treatment**

**Mamuka Yusupov<sup>1,3</sup>, Nikoloz Chapidze<sup>2</sup>, Nana Gorgaslidze<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Tbilisi State Medical University, Faculty of Pharmacy, Tbilisi Georgia

<sup>2</sup>Tbilisi state Medical University, Faculty of Medicine

<sup>3</sup>Tbilisi state Medical University, Department of Social and Clinical Pharmacy

#### **Abstract**

Before 21-st century, personalized medicine almost did not exist and treatment of every nosology considered the same methods and approaches, since it was impossible to resolve all of this by patient parameters. Nowadays, the main aspect of treatment depends on individualism of the patient, which itself depends on standard methods, however, it considers variability of parameters. Technological advances played a major role in this, it made genome sequencing possible, which has crucial benefits in terms of widely used drugs such as: anticoagulants, antivirals, NSAIDs etc. The margin between drugs effectiveness and toxicity is in direct correlation to several factors, for instance: age, sex, weight, concomitant diseases, etc. Nevertheless, for the development of personal medicine it is essential to apprise genetic polymorphism with all of the mentioned. Genetic polymorphism is vital in drug metabolism and its elimination and so in finding the boundary between toxicity and effectiveness, for the reason that it is through the determination of the genome that provides insight into the function of drug targets in each individual. By taking into account all of these and the knowledge in pharmacokinetics and pharmacodynamics, the effectiveness of treatment can be greatly increased, which is also confirmed by the modern methods used in the management of oncological diseases.

**Key words:** personal medicine, personal drug, pharmacogenomics, theranostics